

VORWORT

VORWORT

Die Leistungsfähigkeit der PET und PET/CT in der Onkologie ist inzwischen vielfach belegt. Am 9. Dezember 2004 war das Diagnoseverfahren nun zum dritten Mal Gegenstand eines medizinisch-wissenschaftlichen Symposiums in Berlin – diesmal unter dem Thema "Früherkennung und Therapiekontrolle in der Kinderonkologie".

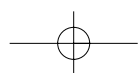
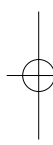
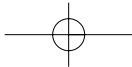
Gerade bei jungen Patienten ist es wichtig, die Therapieintensität so gering wie nötig zu halten, um unerwünschte Nebenwirkungen und Spätfolgen zu verhindern. Um das zu erreichen, brauchen wir eine optimale Diagnostik. Die PET und PET/CT kann kleinste Krebsherde schon frühzeitig erkennen und präzise lokalisieren. Wir können mit ihr die Therapie angemessen steuern und die Gefahr eines Rezidivs minimieren. Für einige Indikationen ist die Methode das einzig zuverlässige Diagnoseverfahren.

Das Interesse an dieser innovativen Diagnosetechnik über medizinische Fachkreise hinaus hat auch in der weiterhin ungeklärten Erstattungsfrage eine Ursache. In allen anderen europäischen Ländern wird die Diagnostik mit PET und PET/CT von den sozialen Gesundheitssystemen erstattet. In Deutschland übernehmen nur die privaten Krankenversicherungen die Kosten.

Die große Resonanz auf das Thema und vielfache Nachfragen haben uns veranlasst, die Vorträge des Symposiums in einer Dokumentation zu veröffentlichen.

Besonderer Dank gilt den Referenten, die aus unterschiedlichen Fachrichtungen das Potenzial der PET und PET/CT beleuchtet haben.

H. Amthauer, R. Felix, G. Henze, W. Mohnike



INHALT

EINFÜHRUNG

Die Technologie PET/CT	6
------------------------------	---

BEGRÜßUNG

Prof. Dr. med. Martin Paul	7
----------------------------------	---

EINFÜHRUNG

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix	8
--	---

PET UND PET/CT IN DER KINDERONKOLOGIE

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze: <i>Welche Hoffnungen verbindet der pädiatrische Onkologe mit der PET?</i>	9
PD Dr. med. Christiane Franzius: <i>Solide Tumoren: Einsatzmöglichkeiten der PET und PET/CT</i>	11
Prof. Dr. med. Brigitte Stöver: <i>Stärken und Grenzen der schnittbildgebenden Verfahren</i>	13

INDIKATIONEN FÜR EINE PET- UND PET/CT-UNTERSUCHUNG

Dr. med. Oliver Blankenstein, PD Dr. med. Klaus Mohnike: <i>PET/CT bei Nesidioblastose</i>	15
Dr. med. Holger Amthauer: <i>Non-Hodgkin-Lymphom: Therapiesteuerung mit der PET?</i>	17
Prof. Dr. med. Regine Kluge: <i>PET für das Therapiemonitoring bei Morbus Hodgkin</i>	19

PET UND HIRNEIGENE TUMOREN

Dr. med. Hannes Haberl: <i>Welche Hoffnungen verbindet der Kinderneurochirurg mit der PET?</i>	23
Dr. med. Hubertus Hautzel: <i>PET in der Hirntumordiagnostik</i>	24
Dr. med. Reinhard Wurm: <i>Einsatz von PET und PET/CT für die Hochpräzisionsradiotherapie</i>	26

EIN PLATZ FÜR PET

Prof. Dr. med. Gustav Hör: <i>Neue Versorgungsstrukturen: Ein Platz für PET</i>	27
---	----

PATIENTENBEFUNDE

Patientengeschichten	29
----------------------------	----

SCHLUSSWORT

Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike	31
---------------------------------------	----

INTERVIEW IM DEUTSCHLANDFUNK

Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike	32
---------------------------------------	----

REFERENTEN

.....	33
-------	----

IMPRESSUM

.....	34
-------	----

EINFÜHRUNG

EINFÜHRUNG

In Deutschland erkranken jährlich ca. 1.800 Kinder unter 15 Jahren an Krebs. Die Überlebensraten liegen fünf Jahre nach Diagnosestellung bei 79 %, nach zehn Jahren bei 73 %.

Ein großes Problem sind bei Kindern die Spätfolgen der häufig aggressiven Therapien. Bösartige Neubildungen sind die zweithäufigste Todesursache. Um eine Therapie angemessen einsetzen zu können, sind präzise Diagnostiktechniken notwendig.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren zur Früherkennung und Therapiekontrolle von Krebserkrankungen. Die PET macht sich dabei eine anatomische Besonderheit zunutze: Bösartige Tumoren haben einen erhöhten Stoffwechsel und nehmen somit auch verstärkt Zucker auf. Mittels Radioisotopenmarkierter Glukose (Zucker) kann die PET den Glukosestoffwechsel im Patienten verfolgen und ohne Eingriff aus den gewonnenen Daten Bilder erstellen. PET macht besser als herkömmliche Diagnoseverfahren die verborgenen Tumoren sichtbar und ermöglicht eine angemessene Therapiesteuerung. Innerhalb von 20 bis 60 Minuten erstellt die PET bzw. PET/CT ein Bild, mit dem die häufig sehr kleinen Krebsherde bei Kindern und Jugendlichen genau lokalisiert werden. Dies spart Zeit, die krebserkrankte Kinder nicht haben, der diagnostische Weg wird deutlich verkürzt. Darüber hinaus kann PET in der Therapiekontrolle falsch-positive Befunde verhindern und dem Patienten Therapien mit schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gleichen Heilungsraten ersparen. Dadurch werden unnötig belastende Behandlungen vermieden.

Auf dem Symposium wurden unter anderem Zwischenergebnisse einer aktuellen Studie der Charité Berlin und der Deutschen Krebshilfe e.V. in Zusammenarbeit mit dem Diagnostisch Therapeutischen Zentrum am Frankfurter Tor präsentiert. PET ist, so die Studie, etwa geeignet, um die Krankheitsausbreitung von malignen Lymphomen bei Kindern zu bestimmen. PET erfasst das Krankheitsstadium von Morbus Hodgkin (Lymphknotenkrebs) in der Erstdiagnose bei etwa 14% der Fälle genauer als herkömmliche Diagnoseverfahren. Bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen (Lymphknotenkrebs) ist PET eine sehr wesentliche und aussagekräftige Untersuchungsmethode, die Krebs ausschließen bzw. bestätigen kann.

Die Kernfragen, die mit der PET und PET/CT in der Therapiesteuerung beantwortet werden können, sind: Ist der Tumor gutartig oder bösartig? Wie effektiv ist die Behandlung? Und wie verlässlich ist die Response-Voraussage, die Kindern eine nicht sinnvolle Therapie ersparen kann?

In den europäischen Ländern und in Nordamerika wird PET und PET/CT von den sozialen Gesundheitssystemen für wichtige Indikationen erstattet. Zwar verfügt Deutschland mit 86 PET- und zwölf PET/CT-Geräten über eine hervorragende Behandlungsinfrastuktur, dennoch ist derzeit die Untersuchung Privatpatienten vorbehalten. Seit dem 01.01.2004 liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Antrag auf Kostenübernahme von PET im stationären Bereich vor; ein Ergebnis steht noch aus. Gerade für Kinder wäre eine schnelle Entscheidung zugunsten der Kostenerstattung durch die GKV auch in Deutschland wünschenswert.

Ziel ist es, diese Methode schnellstmöglich und flächendeckend anzuwenden, um möglichst allen krebserkrankten Kindern und Jugendlichen eine lebenswerte Zukunft zu gewährleisten!

BEGRÜßUNG

Martin Paul

Das Thema des Symposiums "PET und PET/CT in der Kinderonkologie" ist programmatisch für die Schwerpunkte, die wir an der Charité setzen. Tumormedizin ist sowohl wissenschaftlich als auch klinisch einer unserer Leuchttürme – für Berlin und über Berlin hinaus –, den wir ausbauen und pflegen wollen. Ein zentraler Bereich darin ist die Kinderonkologie. Sie wissen, dass das Kompetenznetzwerk für Pädiatrische Onkologie in Deutschland hier angesiedelt ist und von Herrn Prof. Henze und seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern betreut wird. Das Kompetenznetzwerk wurde durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie kürzlich sehr positiv evaluiert. Auch das Thema Bildung ist ein Schwerpunkt an der Charité, der in unseren weiteren Strukturdiskussionen eine zentrale, weil auch die Disziplinen verbindende Rolle spielen wird.

Die Interdisziplinarität der heutigen Veranstaltung, sowohl thematisch als auch von Seiten der Referenten, ist eines unserer Herzensanliegen. Wenn sich Diagnostiker und Kliniker zusammensetzen und gemeinsame Programme entwickeln, können wir die häufig isolierten Strukturen in der Wissenschaft und in der Klinik durchbrechen, in denen man manchmal nicht über seine eigenen Zäune hinausschaut, und sehen, was in Nachbars Garten sich entwickelt, welche Pflanzen dort gedeihen.

Die Entwicklungen im Gesundheitswesen und die politischen Rahmenbedingungen fordern uns darüber hinaus aber dazu auf, nicht nur im eigenen universitären "Saft zu kochen", sondern uns auch mit niedergelassenen Ärzten wie etwa Prof. Mohnike zusammenzutun. Das GMG und die neue Gesetzgebung im Gesundheitswesen erlauben eine Reihe von Möglichkeiten, zum Beispiel durch Schaffung medizinischer Versorgungszentren, uns organisatorisch enger zu verzahnen. Auch dafür ist das heutige Symposium beispielhaft, indem es programmatisch auf diese neuen Kooperationswege eingeht.

Sie geben also ein gutes Beispiel in vielen Bereichen, was uns als Vorstand der Charité mit Stolz erfüllt, und ich glaube, dass die Ergebnisse dieses Symposiums auch für die Planung in der Charité und darüber hinaus beispielhaft sein können. Wir sehen daher den Ergebnissen Ihrer Arbeit und den Diskussionen mit großem Interesse entgegen.

Prof. Dr. med. Martin Paul ist Dekan der Medizinischen Fakultät, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte.

EINFÜHRUNG

EINFÜHRUNG

Roland Felix

Im Namen der Veranstalter, der Kollegen Prof. Günter Henze, Prof. Wolfgang Mohnike, Dr. Holger Amthauer, und auch in meinem eigenen Namen darf ich Sie herzlich begrüßen zu dem ersten Symposium zur PET und PET/CT in der Kinderonkologie.

Es freut uns, dass zahlreiche Damen und Herren des Bundesamtes für Strahlenschutz und auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss anwesend sind. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat es ja auch nicht ganz leicht. Er bekommt durch Pressekampagnen mitgeteilt, welches Medikament besser ist als das andere. Wir wollen demgegenüber heute durch eine wissenschaftliche Veranstaltung versuchen, die entscheidenden und wesentlichen Fortschrittspunkte herauszuarbeiten, die wir in dem Verfahren PET/CT erkennen.

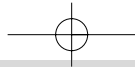
Diese Methode fördert wie keine zweite das interdisziplinäre Herangehen sowohl auf der methodischen als auch auf der klinischen Seite. Die PET/CT ist ein schnelles Verfahren, das möglicherweise unser gesamtes diagnostisches Herangehen umkrempelt. Wenn wir sie richtig einsetzen, ist sie auch kostengünstig. Das verlangt aber große Strukturänderungen.

Das Verfahren wird sich einer Konkurrenz stellen müssen. Fast parallel läuft die Entwicklung der Ganzkörper-MRT. Alles, was den Krebspatienten hilft, ist eine großartige Sache. Ich kann nach Jahrzehnten Radioonkologie sagen, welche Angst mit der Diagnose verbunden ist, bei den Erwachsenen wie bei den Kindern. Dazu kommt dann die Angst vor der diagnostischen Prozedur. Die Vereinfachung der Diagnoseverfahren ist klinisch sehr wichtig. Wir merken aus Anfragen, die wir persönlich, am Telefon oder auch über E-Mail erhalten, dass dieses Thema auch die Öffentlichkeit fasziniert.

Die Deutsche Krebshilfe hat in diesen Tagen ihr dreißigjähriges Bestehen unter das Motto "Verantwortung für das Leben" gestellt. Das ist ein großes Wort, aber im Grunde das, worum es geht. PET/CT ist ein Paradebeispiel dafür, wie Technik dem Menschen nutzt. Ohne die modernen bildgebenden Verfahren sähe es in der klinischen, in der theoretischen und auch in der wissenschaftlichen Medizin heute arg kümmerlich aus.

Mit der PET reicht uns teilweise ein Molekül pro Zelle, pro Tumorzelle in einem Zellverband, um ein Signal zu bekommen. Die Nanotechnologie, die wir auch betreiben und bewundern und auf deren Entwicklung wir hoffen, benötigt demgegenüber etwa tausend Moleküle. Und auch in der Kontrastmittelforschung brauchen wir tausend Moleküle pro Zelle, bis wir etwas erkennen. Insofern haben wir mit der PET einen großen Vorteil. Ob wir den herausarbeiten und unter klinischen Bedingungen immer nutzen können, das müssen wir schauen. Das wird ein spannendes Ringen, ein Teil davon klingt heute sicherlich an. Ich glaube aber, dass das Verfahren PET jede Förderung verdient hat.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix ist Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, und ehemaliger Dekan der Charité.



WELCHE HOFFUNGEN VERBINDET DER PÄDIATRISCHE ONKOLOGE MIT DER PET?

Günter Henze

Die Hälfte aller bösartigen Neoplasien bei Kindern sind Systemerkrankungen, namentlich die Leukämien und Lymphome. Die andere Hälfte sind Erkrankungen, die wir als solide Tumoren bezeichnen. Während bei Erwachsenen Karzinome den Hauptanteil darstellen, sind diese bei Kindern viel seltener, ihre Häufigkeit liegt im Bereich von einem Prozent oder sogar noch etwas niedriger. Bei Kindern handelt es sich vorwiegend um embryonale Tumoren.

Praktisch alle Krankheitsentitäten aus dem Bereich der pädiatrischen Onkologie sind inzwischen besser behandelbar geworden. Das liegt vor allem an der Weiterentwicklung der Therapie. Nach der Einführung der Chemotherapie in den sechziger Jahren, die wegen der hohen Metastasierungsrate und der Aggressivität der Erkrankungen bei Kindern eine der wichtigsten Therapiemodalitäten ist, haben wir erfolgreich vor allem das Prinzip der Intensivierung verfolgt. Inzwischen sind wir jedoch an einem Punkt angekommen, wo dieses Prinzip "Mehr ist besser" weitgehend ausgereizt ist. In den letzten Jahren passen wir die Therapieintensität dem Rezidivrisiko an. Verbessert hat sich auch die Supportivtherapie. Man kann intensive Therapien bei Kindern nur durchführen, wenn man gleichzeitig eine intensive und umfangreiche Supportivtherapie betreibt, sonst sind die Nebenwirkungen nicht beherrschbar.

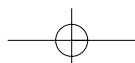
Wir vergessen häufig, dass auch die Diagnostik einen wesentlichen Anteil an der Verbesserung der Behandlungsergebnisse hat. Diagnostik besteht im einfachsten Fall aus der morphologischen Untersuchung, z. B. von Leukämiezellen, mit dem Mikroskop. Von großer Bedeutung sind aber auch immunologische Verfahren, etwa die Immunhistochemie im Bereich der Pathologie, die Molekulargenetik und natürlich die bildgebenden Verfahren. Die Diagnostik hat insgesamt einen hohen Stellenwert für die Behandlung und für die richtige Therapiewahl bei den bösartigen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Nehmen wir die Leukämien als Beispiel: Die Unterscheidung zwischen akuter lymphoblastischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie geschieht mit der Morphologie, mit der Cytochemie und mit immunologischen Techniken. Den Subtyp können wir mit der Morphologie, mit der Immunologie aber auch mit der Genetik ermitteln. Insbesondere die Molekulargenetik hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht.

Bei allen Diagnosemethoden kommt es darauf an, das Rezidivrisiko möglichst genau abzuschätzen, damit wir die richtige und angemessene Therapie wählen. Da Kinder noch ihr ganzes Leben vor sich haben, ist der Blick auf mögliche Spätfolgen einer Behandlung für den pädiatrischen Onkologen besonders wichtig.

In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass das frühe Ansprechen auf die Therapie einer der wichtigsten Prognosefaktoren ist. Durch das Ansprechen auf Prednison kann man relativ einfach, wenn man die Leukämiezellen im Blutbild zählt, Patienten mit guter und schlechter Prognose voneinander unterscheiden. Heute sind wir in der Lage, das Ansprechen auf die Therapie noch viel sensitiver zu beurteilen, indem wir Leukämiezellen mit Hilfe von molekulargenetischen Techniken noch weit unterhalb der mikroskopischen Entdeckbarkeit als minimale Resterkrankung (minimal residual disease) nachweisen können. Verwendet werden für diesen Nachweis molekulare Zielstrukturen, die man in mehr als 90 Prozent der Leukämiezellen findet. Damit können wir noch eine Leukämiezelle in 100.000 oder sogar bis zu einer Million normalen Zellen nachweisen. Kinder, bei denen an den entscheidenden Zeitpunkten, nach den Erfahrungswerten liegen diese am Tag 33 und bei Woche 12, mit diesen Methoden keine Leukämie mehr nachzuweisen ist, haben eine Heilungsprognose von fast 100 Prozent. Kinder, bei denen wir zu diesen beiden Zeitpunkten noch Leukämiezellen nachweisen, haben eine sehr viel ungünstigere Prognose.

Kommen wir zu den soliden Tumoren. Auch bei den soliden Tumoren brauchen wir eine Unterscheidung zwischen Art und Subtyp. Für die Diagnostik benötigen wir zur Probengewinnung die Chirurgie, die Morphologie und die Immunhistochemie in der Pathologie. Bestimmte Tumoren haben auch genetische Merkmale, die man nachweisen kann und die diagnostisch hilfreich sind. Und natürlich benötigen wir die bildgebenden Verfahren. Auch bei der Diagnostik der soliden Tumoren muss das Rezidivrisiko ermittelt werden, um die richtige Therapie zu wählen. Wichtig ist hierfür die Ausbreitung des Tumors, das Staging, um zu wissen, ob ein Tumor bereits metastasiert ist.

Die Art und den Subtyp des Tumors können wir mit bildgebenden Verfahren nur sehr ungenau einschätzen, dafür reichen diese bisher nicht aus. Sehr gut



PET UND PET/CT IN DER KINDERONKOLOGIE

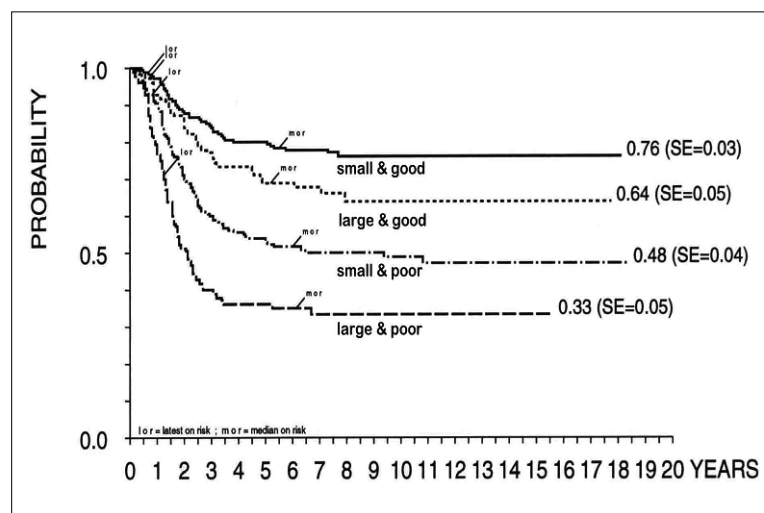
möglich ist mit ihnen aber die Erfassung der Ausbreitung.

Kann das nuklearmedizinische Verfahren PET in Zukunft die invasive Diagnostik ersetzen? Das frühe Ansprechen eines Tumors auf die Therapie erkennt man zum einen an der Größenregredienz und zum anderen daran, ob er noch vital ist oder nicht. Ist der Tumor noch stoffwechselaktiv oder ist er eigentlich bereits avital und nur noch als Reststruktur erkennbar? Um das festzustellen, mussten wir bisher immer die Chirurgie verwenden. Hier bieten sich aber die nuklearmedizinischen Verfahren in besonderem Maße an.

messen und verlässliche Aussagen zur Größenregredienz und zur Vitalität noch bestehender Reststrukturen machen können. Und langfristig hoffen wir, auch Art und Subtyp des Tumors mit nicht-invasiven Verfahren ermitteln zu können. Für die Unterscheidung zwischen niedrigmalignen und hochmalignen Tumoren, insbesondere bei Hirntumoren die operativ schwer anzugehen sind, wäre das ideal.

Die Pädiatrische Onkologie hat große Fortschritte gemacht, und auch heute verzeichnen wir noch einen Zuwachs der Heilungsraten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit liegt inzwischen bei fast 80 Prozent, wenn man alle Diagnoseentitäten berücksichtigt. Die Verfeinerung und Verbesserung der Diagnostik hat einen wesentlichen Anteil daran.

Abb. 1



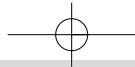
Quelle: PD Dr. Bielack, Münster

Abbildung 1 zeigt das am Beispiel des Osteosarkoms: Patienten mit großen Tumoren haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit kleineren Tumoren. Ebenso drastisch ist der Unterschied zwischen Tumoren, die schlecht, und denen, die gut auf die Therapie angesprochen haben. Die Kombination von beiden, klein und gute bis groß und schlechte Ansprecher haben eine dramatisch unterschiedliche Prognose. Mit entsprechender bildgebender Diagnostik ließe sich sowohl das eine als auch das andere erfassen, ohne dass ein chirurgischer Eingriff durchgeführt werden müsste.

Welche Hoffnungen verbinden wir mit der PET? Wir hoffen, mit der PET nicht-invasiv und schonend, das heißt mit möglichst geringer Strahlenbelastung, die Ausdehnung und den Metabolismus von Tumoren zu erfassen. Wenn dies möglich ist, werden wir auch durch die PET das Ansprechen auf die Therapie

Wir möchten für die Kinder eine Reduktion der Belastung erreichen, die insbesondere durch invasive Maßnahmen entstehen. Wir möchten eine weitere Verbesserung der Prognose, eine Steigerung der Heilungsrate und nicht nur eine Verlängerung des Lebens. Das Ziel ist dauernde Krankheitsfreiheit und eine normale Zukunft, nicht das Überleben für eine begrenzte Zeit. Langfristig, denke ich, wird die verbesserte bildgebende Diagnostik, insbesondere auch durch die PET, zu einer Reduktion der Kosten führen, weil damit auch überflüssige Maßnahmen reduziert werden.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze ist Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin, sowie Präsident der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie Europa (SIOP Europe).



SOLIDE TUMOREN: EINSATZMÖGLICHKEITEN DER PET UND PET/CT

Christiane Franzius

Wenn wir uns mit dem Einsatz der PET und PET/CT bei den soliden Tumoren im Kindesalter beschäftigen, müssen wir uns zunächst vor Augen führen, mit welchen Tumor-Entitäten wir hier zu tun haben. Die häufigsten Malignome im Kindesalter sind die Leukämien, gefolgt von Hirntumoren und Lymphomen. Die Tumoren, die ich im Folgenden behandeln werde, machen etwa ein Drittel der Malignome im Kindesalter aus: Es sind die Neuroblastome, die Weichteilsarkome, die Osteosarkome und Ewing-Sarkome, die Wilms-Tumoren und andere, seltener Tumor-Entitäten.

Im Folgenden werde ich Ihnen die publizierten PET-Daten zu den einzelnen Tumor-Entitäten vorstellen. In meinem Überblick beginne ich mit den ossären Sarkomen, da hier die Literaturdatenlage bislang am besten ist.

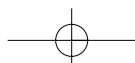
Eine Fragestellung an die PET ist das Staging. Wir haben zu diesem Thema in Münster eine Studie durchgeführt, in der wir die PET in der Detektion der Knochenmetastasen mit der derzeitigen Standardmethode, der Skelett-Szintigrafie, verglichen haben. Im Gesamtkollektiv zeigt sich eine Überlegenheit in Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit der PET gegenüber der Skelett-Szintigrafie. Wenn man dann allerdings nach den einzelnen Subgruppen analysiert, sieht man, dass diese Überlegenheit nur durch die Gruppe der Ewing-Sarkome zustande kommt. Die verbesserte Diagnostik mit der PET führt bei einzelnen Patienten zu einem Upstaging, zu einer Stadienmigration, die z. B. in der EURO-EWING-99-Studie eine therapeutische Konsequenz hat. Für die Osteosarkome ist das anders. Bei dieser Tumor-Entität kommen ossäre Metastasen seltener vor. Hier erwies sich die Skelett-Szintigrafie bisher als überlegen. Allerdings kann man aus den bisher verfügbaren geringen Zahlen noch keine endgültigen Schlussfolgerungen ziehen. Trotzdem stellt sich die Frage, ob für die Erkennung der Knochenmetastasen des Osteosarkoms nicht die PET mit dem der Skelett-Szintigrafie vergleichbaren Tracer Fluorid-18 die geeignete Methode ist.

In einer weiteren Studie haben wir uns mit der Detektion der pulmonalen Metastasen beschäftigt und hier die PET mit der Spiral-CT verglichen. Die CT ergibt eine Sensitivität von 83 Prozent bei einer Spezifität von 100 Prozent. Leider zeigen die Ergebnisse der FDG-PET, dass sich diese Verfahren nicht zum Nachweis pulmonaler Metastasen eignen. Die Sensitivität

mit der PET lag nur bei ca. 50 Prozent, und zwar unabhängig von der Tumor-Entität. Eine mögliche Ursache für das schlechte PET-Ergebnis bei der Detektion der pulmonalen Metastasen sehen wir in der Kleinheit der Metastasen. Meist sind sie kleiner als 1 cm, und hier kommt es in der PET zu Partialvolumen-Effekten. Auf der anderen Seite wissen wir, dass nicht die absolute Größe die entscheidende Rolle für die Darstellbarkeit in der PET spielt, sondern die metabolische Aktivität. Und hier stellt sich die Frage, ob die pulmonalen Metastasen ein anderes Verhalten hinsichtlich des Glukosestoffwechsels haben als die Primärtumoren, denn diese sind in all den Untersuchungen immer sehr gut sichtbar. Eine weitere Erklärung für das schlechte PET-Ergebnis sehen wir letztlich auch in den Atemexkursionen.

Für beide Tumor-Entitäten, Ewing-Sarkome und Osteosarkome, ist das Therapieansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie ein entscheidender prognostischer Faktor. Es gibt mehrere Arbeiten, die zeigen, dass dieses Therapieansprechen mit der PET nicht-invasiv vorhergesagt werden kann. In unserer eigenen Arbeit haben wir eine Überlegenheit gegenüber der Skelett-Szintigrafie gesehen. Letztlich sind all diese Arbeiten am Ende der Chemotherapie durchgeführt worden oder sie haben das Ansprechen am Ende der Chemotherapie gemessen. Es gibt bisher keine Publikationen mit pädiatrischen Patienten, in denen untersucht wurde, ob sich die PET nicht auch für ein frühes Therapie-Monitoring eignet. Wenn dies der Fall wäre, könnte man die PET-Ergebnisse auch für eine Therapiemodifizierung heranziehen. Etwa für eine Therapieintensivierung bei einem Non-Responder bzw. insgesamt für eine individuelle Therapiesteuerung. Bisher fehlen hier aber die Daten.

An Osteosarkomen haben wir untersucht, ob sich auch aus der initialen FDG-Aufnahme eine prognostische Information gewinnen lässt, und nicht nur der Verlauf der FDG-Aufnahme ein prognostischer Parameter ist. Patienten, die initial eine niedrige FDG-Aufnahme zeigen, haben ein signifikant besseres Gesamtüberleben sowie auch ein besseres ereignisfreies Überleben. Die FDG-Aufnahme ist hier als maximaler Tumor-/Non-Tumor-Quotient gemessen worden. Der Stoffwechsel bei Tumoren kann sehr inhomogen sein. Die aggressivsten Anteile mit der höchsten Glukoseaufnahme sind für die Prognose des Tumors entscheidend.

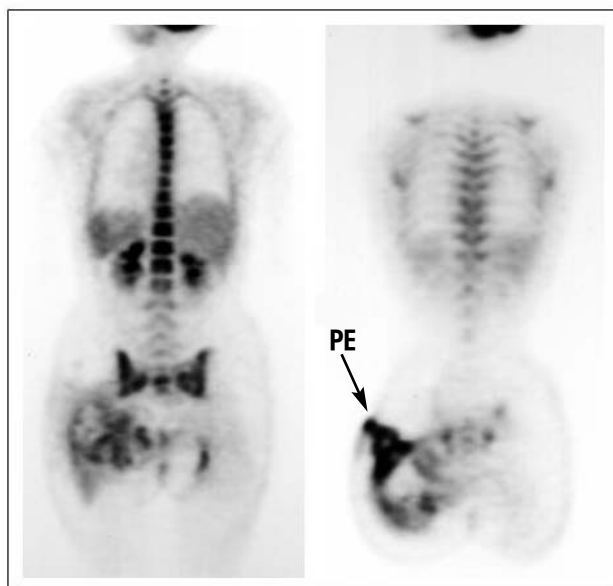


PET UND PET/CT IN DER KINDERONKOLOGIE

In einer ganz ähnlichen Studie an Erwachsenen mit verschiedenen Knochen- und Weichteilsarkomen wurde ein ähnliches Ergebnis gewonnen. Der maximale SUV-Wert stellte sich als unabhängiger Prognosefaktor heraus. Für die anderen Tumor-Entitäten im Kindesalter ist dies noch nicht gezeigt worden, aber in Analogie zu den Erwachsenen ist dies zu vermuten. Letztlich kann man sich vorstellen, dass sich aus dieser initial verfügbaren, prognostischen Information ein Einfluss auf die Therapie ergeben kann.

Kommen wir zur nächsten Tumor-Entität, den Weichteilsarkomen. Hier gibt es bisher keine Studien an pädiatrischen Patienten. Dass es sich aber trotzdem um eine potenzielle Indikation für die FDG-PET handelt, kann man in Analogie zu den Erwachsenen schließen. Das möchte ich Ihnen an einem Beispiel verdeutlichen: Bei einer Patientin mit einem ausgedehnten Synovialsarkom (Abb. 1) im Becken sahen wir einen sehr inhomogenen Glukosestoffwechsel. Diese Information kann unter anderem entscheidend sein für die Probeentnahme aus einem Anteil des Tumors, der repräsentativ ist für den gesamten Tumor. Die Probe sollte aus einem der aggressiven Anteile des Tumors entnommen werden.

Abb. 1



Patientin, 16 J., ausgedehntes Synovial-Sarkom gluteal

Die nächste Tumor-Entität ist das Neuroblastom. Es gibt bisher zwei Publikationen zur FDG-PET. Diese Arbeiten zeigen, dass die meisten Tumore FDG-PET-positiv sind, und zwar auch solche, die I-123-mIBG

negativ sind. In einer Hochrisikogruppe an Patienten, meistens im Stadium IV, zeigt sich die PET als gleich gut bzw. überlegen im Vergleich zur I-123-mIBG-Szintigrafie.

Für die Tumoren des sympathischen Nervensystems gibt es spezifische PET-Tracer, die einen ganz ähnlichen Anreicherungsmechanismus haben wie das mIBG. Für das C-11-markierte Hydroxyephedrin, kurz HED, wurde bereits 1996 gezeigt, dass es eine schnelle Anreicherungskinetik in den Neuroblastomen zeigt und dass sich in einer kleinen Arbeit an sieben Patienten alle Primärtumore mit der HED-PET positiv darstellen ließen. Allerdings ermöglichen erst heute die schnellen Kamerasysteme eine Ganzkörperdiagnostik mit dem kurzlebigen Tracer C-11-Hydroxyephedrin. Wir haben in Münster inzwischen an zehn Ganzkörper-HED-PET-Untersuchungen gesehen, dass es sich hierbei um ein sensibles Verfahren handelt. Für einen anderen, spezifischen PET-Tracer, das F-18-DOPA, gibt es bisher keine Daten im Kindesalter.

Letztlich ist der Nutzen der PET bei den Neuroblastomen bisher noch unklar. Sinnvoll scheint die FDG-PET bei mIBG-Negativität zu sein. Vergleichsstudien der spezifischen PET-Tracer mit der I-123-mIBG-Szintigrafie fehlen bisher. Wir sehen an unseren eigenen Erfahrungen, dass die Vorteile der C-11-HED-PET gegenüber der I-123-mIBG-Szintigrafie eine kürzere Untersuchungszeit, ein schnelleres Ergebnis und letztlich eine geringere Strahlenexposition sind. Ob die diagnostische Aussagekraft gleichwertig, überlegen oder auch unterlegen ist, das muss noch an einem größeren Patientenkollektiv gezeigt werden.

Zu den anderen, selteneren Tumor-Entitäten gibt es bisher keine publizierten PET-Daten im Kindesalter, allenfalls einzelne Kasuistiken. Insgesamt muss man sagen, dass noch recht wenig publizierte Daten über solide Tumoren im Kindesalter vorhanden sind. Alle Studien, die ich vorgestellt habe, sind dadurch begrenzt, dass es sich nur um kleine Patientenkollektive handelt und die Untersuchungen meist retrospektive Auswertungen sind. Das ist auch in der Strahlenschutzgebung begründet, die in Deutschland überhaupt erst seit kurzem prospektive PET-Studien im Kindesalter möglich macht.

Zusammenfassend möchte ich trotz dieser Einschränkungen schlussfolgern: Wir sehen den klinischen Nutzen für die PET bei den Osteosarkomen und den Ewing-Sarkomen in der Responsekontrolle. Ein klinischer Nutzen ist gut möglich bei der Erkennung

PET UND PET/CT IN DER KINDERONKOLOGIE

der ossären Metastasen der Ewing-Sarkome, bei der Erkennung der Rezidive der ossären Sarkome, bei der Prognoseabschätzung der Osteosarkome und bei den Neuroblastomen, wobei hier für die einzelnen PET-Tracer die Indikationen noch klarer herausgearbeitet werden müssen. Für die Weichteilsarkome ist der klinische Nutzen nicht bekannt und lässt sich nur in Analogie zu Erwachsenen schließen. Das gilt auch für die anderen, selteneren soliden Tumor-Entitäten. Wir sehen bisher keinen klinischen Nutzen für die Erkennung der pulmonalen Metastasen der ossären Sarkome und für die Erkennung der ossären Metastasen der Osteosarkome, wobei sich das auf die FDG-PET bezieht und nicht auf die Fluorid-18-PET.

Insgesamt sind systematische und prospektive Studien dringend erforderlich, um den Nutzen der FDG-PET bei soliden Tumoren im Kindesalter weiter zu klären. Wir freuen uns, dass in Deutschland in den letzten

Jahren mehrere Studien aufgelegt worden sind. Es werden sich sicherlich nur in multizentrischen Studien genügend große Patientenkollektive rekrutieren lassen, die dann auch eine signifikante Aussage ermöglichen. Den tatsächlichen Zugewinn der PET/CT gegenüber den Einzelverfahren kennen wir bisher bei diesen Patienten nicht, auch nicht den Zugewinn durch andere Arten der morphologisch-funktionellen Bildfusion. Hier sind sicherlich auch noch systematische Analysen erforderlich, diese sollten dann auch non-FDG-PET-Tracer einschließen. Das Ziel ist letztlich eine verbesserte Diagnostik und damit Versorgung von pädiatrischen Patienten.

PD Dr. med. Christiane Franzius ist Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Münster.

STÄRKEN UND GRENZEN DER SCHNITTBILDGEBENDEN VERFAHREN

Brigitte Stöver

Die technische Entwicklung der Schnittbildverfahren der letzten 20 Jahre und die Möglichkeit, diese vor allem auch in der Onkologie einzusetzen, haben dazu beigetragen, dass die Überlebenschance nicht nur für das Kind, sondern auch für den Erwachsenen deutlich besser geworden ist. Die Stärken in den Schnittbildverfahren bei malignen Lymphomen und soliden Tumoren liegen in der Darstellung der *veränderten Morphologie*.

Die verfügbaren Technologien ermöglichen es inzwischen, über parenchymatöse Organe, über das Muskulo-Skelettsystem und über den Medullärraum, ein Organsystem, das bisher dem diagnostischen Radiologen überhaupt nicht zugänglich war, weitaus differenziertere Aussagen zu machen. Bei der Beschreibung des Primärtumors besteht die Aussage zum einen in der Detektion der veränderten Morphologie im Tumorbereich, zum anderen in der Erfassung seiner Lokalisation, Größe, seiner Infiltration in Nachbarorgane und der Charakterisierung von Gewebe.

Abbildung 1 zeigt ein Neugeborenes mit einem monströsen Lymphangiom, das auch klinisch evident war. Ohne Kernspintomographie ist jedoch eine Aussage über das Einwachsen dieses Lymphangioms in die Interkostalräume nicht erkennbar.

Es ließ sich klinisch ein riesiger Tumor im Bereich des Halses beschreiben und auf der Thoraxübersichtsaufnahme wurde die Verschiebung der Trachea als Hinweis auf ein intrathorakales Wachstum gewertet (Abb. 2a). Somit war es nur möglich, aufgrund des klinischen und radiologischen Aspektes und der Lokalisation des Tumors zu vermuten, dass es sich um ein Lymphangiom handeln kann.

Mit den heute verfügbaren Schnittbildverfahren lässt sich aussagen, welche Strukturen verlagert oder ummauert sind und dass der Tumor von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur reicht (Abb. 2b). Es ist außerdem zu erkennen, dass er ausgedehnte Nekrosen enthält und welche Strukturen er verlagert. Zusätzlich ist aussagbar, dass es sich um eine multizystische Formation handelt. Das Kind leidet ferner an einem Balkenmangel und einer porenzephalen Zyste, somit an zusätzlichen Malformationen, die in der gleichen MRT-Untersuchung erkennbar waren.

Im Verlauf einer Tumorerkrankung wird es seitens der Bildgebung problematisch, etwas über die *Vitalität* des Tumors auszusagen. Die *Gewebecharakterisierung* mit einem Schnittbildverfahren gelingt z. B. bei einem Liposarkom sehr einfach in der MRT, vor allem

PET UND PET/CT IN DER KINDERONKOLOGIE

Abb. 1



Abb. 2a



Abb. 2b



dann, wenn es sich um fettähnliches Gewebe handelt, das mittels fettsupprimierten Sequenzen detektiert werden kann. Die *Infiltration* eines Tumors lässt sich im Kindesalter mit der Kernspintomographie eindeutig darstellen. Auch können mit dieser Methode hinsichtlich der Nekrosen und des Umbaus des Tumors zutreffende Aussagen gemacht werden. Als diagnostisches Problem aller Schnittbildverfahren bleibt jedoch unverändert die Einschätzung der Vitalität.

Bei den *lokoregionalen Lymphknoten* ist die Größe der limitierende Faktor. Lymphknoten unter einem Zentimeter sind hinsichtlich der Dignität immer noch schwierig einzuschätzen. Unproblematisch ist hingegen die Darstellung der *Fernmetastasen*, sowohl in der Lunge als auch in der Leber und im Knochen.

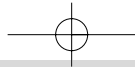
Die diagnostische Strategie ist bekannt: Begonnen wird mit der *Sonographie*. Als nachfolgendes bildgebendes Verfahren wird die MRT eingesetzt, um mit beiden Verfahren den Primärtumor darzustellen, wie z. B. das Neuroblastom. Die CT bleibt beim Kind eindeutigen Indikationen vorbehalten. Dass die Ultraschallwellenlänge mit der Distanz abnimmt, lässt sich beim Kind mit kleinem Körperquerschnitt positiv nutzen: Mit einer Schnittführung lässt sich noch beim 6-jährigen Kind der gesamte Körperquerschnitt erfassen. Die Stärken der Ultraschalldiagnostik liegen einerseits in der Darstellung der Lokalisation oder der Beschreibung der spezifischen Echogenität des Tumors. Andererseits sind durch den Einsatz der Duplex-Doppler-Sonographie zusätzlich Durchblutungscharakteristika präzise zu beschreiben. Ebenso

gelingt die Darstellung eines Befalls der Lymphknoten und der Milz. Gleiches gilt für die zuverlässige Erfassung von Lebermetastasen. Unersetzbar ist der Ultraschall bei engmaschigen Kontrolluntersuchungen, die beim Kind jederzeit eingesetzt werden können. Die Limitationen liegen bei der Sonographie in der Darstellung sehr großer Raumforderungen, und nicht immer gelingt es, die eindeutige Organzugehörigkeit darzustellen. Der heterogene Aufbau einer Raumforderung macht ihre Zuordnung nicht unbedingt einfacher; es besteht keine Möglichkeit, einen Skelettbefall darzustellen.

Die Stärken der CT in der Kinderonkologie bestehen im Nachweis oder Ausschluss von Lungenmetastasen, in der Darstellung pleuraler Neoplasien und knöcherner Destruktionen.

Die Limitation der CT ist beim Kind die Strahlenexposition: Bei normalen Untersuchungsparametern der CT beträgt die effektive Dosis pro Untersuchung 4,7- 8 mS, unabhängig davon, wie modern unsere Einrichtungen sind. Die Wahrscheinlichkeit einer potenziell tödlichen Krebserkrankung durch die Strahlenexposition ist umso höher, je jünger das Kind ist. Daher haben wir eine Studie vorgelegt, in der gezeigt werden konnte, dass aus der Reduktion der Scan-Energie eine deutliche Reduktion der Strahlenexposition resultiert.

Trotz der Möglichkeit, die Strahlenexposition der CT zu reduzieren, muss bei der Wahl der Untersuchungsmodalitäten der Schwerpunkt beim Kind bei der



INDIKATIONEN FÜR EINE PET- UND PET/CT-UNTERSUCHUNG

Kernspintomographie liegen, nicht nur, weil ein hoher Weichteilkontrast erreicht wird, sondern zudem eine detailgenaue Morphologie darstellbar ist.

Die Limitation der Kernspintomographie liegt in der Erfassung des Lymphknotenbefalls, des Milzbefalls und der Aussage zur Vitalität im Verlauf einer Tumorerkrankung. Gut sind die großen lokoregionalen Lymphknoten darzustellen; jedoch bleibt es problematisch, die Vitalität der Fernmetastasen, sei es in der Lunge, in der Leber oder im Knochen, eindeutig zu definieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Es ist mit Hilfe der Schnittbildverfahren eine sehr gute Deskription des Tumors, die Beschreibung seiner Infiltration und seiner Metastasierung möglich. Die Methode eignet sich ferner zur Erkennung von Gewebecharakteristika.

Der richtige Einsatz der Schnittbildverfahren erlaubt, relativ schnell, effizient, mit einer niedrigen Strahlenexposition und einer geringen Belastung für das Kind zur Diagnose zu gelangen.

Prof. Dr. med. Brigitte Stöver ist ärztliche Leiterin der Abteilung für Pädiatrische Radiologie der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, und Vorsitzende der AG Pädiatrische Radiologie der Deutschen Röntgengesellschaft DRG.

PET/CT BEI NESIDIOBLASTOSE

Oliver Blankenstein, Klaus Mohnike

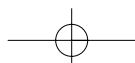
Die Nesidioblastose ist sicherlich kein klassisches onkologisches Krankheitsbild. Vielmehr handelt es sich um ein Krankheitsbild, das zwischen der angeborenen Entwicklungsstörung und einer Tumorerkrankung – beim klassischen Insulinom – liegt. Auch können wir bei der Nesidioblastose nicht mit der FDG-PET arbeiten, von der wir hier schon viel gehört haben, sondern ich stelle Ihnen eine Anwendung vor, bei der es um die direkte und selektive Abbildung von Stoffwechselforgängen geht. Hier kommt ein anderer Tracer, nämlich Fluor-18-markiertes Dopamin zur Anwendung.

Was ist die Nesidioblastose? Die Nesidioblastose, heutzutage sagt man der konnatale Hyperinsulinismus, ist eine Erkrankung, bei der die Kinder direkt nach der Geburt durch inadäquat hohe Insulinspiegel auffallen und dadurch schwere Hypoglykämien auftreten. Das ist schon labordiagnostisch ein Problem, weil es keinen Normalwert für Insulinspiegel gibt. Entscheidend ist dann der messbare Insulinspiegel in der manifesten Hypoglykämie. Der konnatale Hyperinsulinismus ist

eine seltene Erkrankung. Man geht von einer Frequenz von 1:40.000 in der normal gemixten Population und 1:2.500 bei entsprechender Konsanguinität aus. 5 % der Fälle treten familiär auf, 95 % sind sporadisch. Die Erkrankung tritt in 60 % der Fälle im Neugeborenenalter auf, ein weiterer größerer Anteil im ersten Lebensjahr. Später auftretende Fälle machen nur noch einen geringen Anteil von 5 – 10 % aus.

Hochgerechnet erkranken in der Bundesrepublik ca. 10 bis 15 Kinder pro Jahr. Die klinischen Probleme sind, dass es zu bedrohlichen Hypoglykämien kommt und die Patienten dadurch schwere geistige Schäden, Krampfanfälle, dauerhafte Epilepsien erleiden können. Infolge kommt es zu einer gestörten körperlichen und geistigen Entwicklung.

Bei über 50 % der Patienten kommt es zu Ernährungsstörungen, zum einen im Sinne der Überfütterung, weil man häufig darauf angewiesen ist, den Unterzuckerungen durch Nahrungszufuhr zu begegnen, zum



INDIKATIONEN FÜR EINE PET- UND PET/CT-UNTERSUCHUNG

anderen entwickeln die Patienten wohl auch unabhängig davon eine Essverhaltensstörung, da sie häufig Probleme mit der normalen oralen Nahrungsaufnahme haben. Ein weiteres Problem ist die Fastentoleranz. Viele der Kinder können es nicht lange ohne Essen aushalten, weil dann bedrohliche Unterzuckerungen auftreten. Die Kinder sind z. T. nach der Geburt lange stationär in Behandlung, bis überhaupt eine Entlassung möglich ist. Bei der für die betroffenen Kinder und ihre Eltern schwierigen Situation treten im Verlauf häufig auch psychosoziale Probleme auf.

Es gibt drei anatomische Formen. Die erste ist die fokale Form, das sind kleine Zellnester im Pankreas. Dann gibt es eine diffuse Erkrankung, bei der alle Beta-Zellen im gesamten Pankreas betroffen sind, und es gibt das klassische Insulinom, das mit 5 % den kleinsten Anteil ausmacht. Die Unterscheidung ist sehr wichtig für die Therapie. Die fokalen Läsionen lassen sich theoretisch chirurgisch entfernen. Bei den diffusen Formen ist die konservative Therapie die erste Wahl. Wenn diese – was häufiger vorkommt – versagt, kann man im Prinzip nur den Pankreas subtotal entfernen. Aus neueren Studien wissen wir, dass 50 % der fokalen Läsionen so lokalisiert waren, dass sie bei der klassischen 95%igen Pankreasresektion in dem verbleibenden Rest versteckt wären, d. h. selbst bei einer vom Schwanz ausgehenden Resektion der Bauchspeicheldrüse wären diese Läsionen nicht mit entfernt worden.

Pathogenetisch ist die Entstehungskette bei den fokalen Formen von besonderem Interesse, weil es als Modellfall gelten kann: Genetisch liegt bei den Patienten eine vom Vater vererbte heterozygote Mutation eines Kalium-ATP-Kanal-Gens vor. Durch Ereignisse während der Zellteilung kommt es zum Verlust der gesunden, mütterlichen Erbanlage sowie zwei benachbarter Tumor-Suppressorgene. Damit ist in den betroffenen Zellen nur die kranke, mutierte väterliche Erbanlage wirksam. In einer einzelnen Zelle sollte das aber keine klinische Wirkung zeigen, wenn nicht durch den Verlust der Suppressions-Gene das väterliche IGF-2-Gen aktiviert würde. Diese Konstellation führt zur massiven Proliferation der betroffenen Zellen und damit zu einem unkontrolliert Insulin-produzierenden Zellnest, dem späteren Fokus.

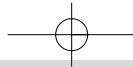
Zum Outcome der Patienten: Insgesamt 46 % der Patienten zeigen neurologische Entwicklungsstörungen, 18 % sind schwer, 26 % leicht betroffen. Bei 25 % der Patienten findet man eine bleibende Epilepsie. Der Zusammenhang zwischen Hypoglykämie und

Intelligenzentwicklung, das wissen wir aus anderen Erkrankungen, muss als gegeben angesehen werden. Damit führt jede schwere Unterzuckerung potenziell zu einem späteren Intelligenzdefekt. Von den hier in der ESPED-Erhebung beschriebenen deutschen Patienten sind 55 % operiert, davon nur 5 % fokal, bei 95 % wurde eine 95%ige Resektion durchgeführt. Bei den subtotal resezierten Patienten muss davon ausgegangen werden, dass auch die anderen Funktionen der Bauchspeicheldrüse auf lange Sicht gefährdet sind oder geschädigt werden. Bei 28 % der operierten ESPED-Fälle kam es trotz einer 95%igen Resektion zu unverändert fortbestehenden Unterzuckerungen und damit nicht zu einem befriedigenden Ergebnis.

Zusammenfassend: Nur bei den fokalen Formen haben wir mit der Operation die Chance auf eine endgültige Heilung. Und hier spielt die PET eine entscheidende Rolle, denn nur die Lokalisationsdiagnostik öffnet uns den Weg zu einer sinnvollen Operations-Indikation und damit zur möglichen kompletten Heilung für einen Teil der Kinder.

Bisher gab es als "Goldstandard" in der Lokalisationsdiagnostik das "pankreas venous sampling" (PVS). Das ist eine Methode, bei der transhepatisch die Pankreasvene mit einem Katheter punktiert, dann in definierten Abständen Blut entnommen wird und dort laborchemisch Differenzen im Insulinspiegel gemessen werden. Diese Methode wird z. Zt. nur in Paris mit Erfolg durchgeführt. Sie ist technisch extrem anspruchsvoll. Wir wissen von fünf anderen Zentren, die versucht haben, diese Technik in Paris zu lernen, und keines konnte die Ergebnisse von 78 % positiver Erkenntnisgrad und nur 25 % falsch oder unklar reproduzieren.

Zur Entwicklung der Fluor-18-Dopamin-PET: Wir wissen seit den 90er Jahren, dass sich Fluor-18-Dopamin spezifisch in endokrinen Tumoren und endokrinen Organen anreichert. 2003 konnte Herr Otonkoski aus Finnland zeigen, dass sich damit bei kindlichen Hyperinsulinismusfällen eine Lokalisationsdiagnostik erreichen lässt. Das Problem ist hierbei, dass die fokalen Läsionen in der Regel deutlich unter 1 cm groß sind. Es geht hier um 3 bis 6 mm große Läsionen. Es gibt daher Probleme mit der Auflösung und der Organ-Zuordnung von Signalen. Mit der klassischen apparativen PET ist das besonders schwierig, da zur Organ-Darstellung eine MRT-Untersuchung in separater Sitzung und nach Umlagern erfolgen muss. Da sich die Weichteile in der PET nur angedeutet darstellen, können Fehler bei der Zuordnung von PET- und MRT-Schnitten leicht zu falschen Diagnosen führen.



INDIKATIONEN FÜR EINE PET- UND PET/CT-UNTERSUCHUNG

Bei der Größe des kindlichen Pankreas kann man sich vorstellen, wie leicht bei diesem Vorgehen Probleme bei der Organ-Zuordnung auftreten können.

In Berlin haben wir den Vorteil, dass wir durch die Kooperation mit dem Diagnostisch Therapeutischen Zentrum eine PET/CT-Anlage benutzen können. Hier ist die Untersuchungsdauer sehr kurz. Man benötigt nur eine Narkose, wir brauchen keine Umlagerung zwischen CT und PET mehr, wir haben eine identische Schnittführung in den PET-Bildern und den CT-Bildern und haben damit eine Qualität in der Organ-Zuordnung und auch bei der Lokalisation innerhalb des Organs, die es bisher noch nicht gab.

Unbedingt hinweisen muss ich noch auf den notwendigen interdisziplinären Ansatz: Eine Interpretation der CT-Bilder und Organ-Zuordnung ist ohne die Anwesenheit eines CT-erfahrenen Radiologen nicht möglich. Auch die Anwesenheit des mit dem Krankheitsbild erfahrenen Kinderarztes bei der Befundung hat sich in unserem Ansatz bewährt. Diese Aufgabe kann der Nuklearmediziner alleine nicht erfüllen, schon gar nicht, wenn so kleine Befunde eine so große Bedeutung haben.

Unsere eigenen Erfahrungen basieren auf der insgesamt zwar kleinen, aber relativ für diese Erkrankung ansehnlichen Zahl von neun Fällen. Das entspricht fast der Jahrespopulation der in Deutschland betroffenen Kinder. Sieben davon waren diffus, ein Fall ist fokal und bei einem Fall blieb unklar, welche Form vorliegt. Auch aus der Pariser Gruppe wurden inzwischen

Fluor-18-Dopamin-PET-Ergebnisse mitgeteilt. Hier konnte bei 14 von 15 Patienten eine korrekte Unterscheidung zwischen fokaler und diffuser Form getroffen werden, so dass eine über 90%ige Erkennungsrate dieses Krankheitsbildes mit der Dopa-PET möglich ist. Therapeutisch sollte kein operatives Vorgehen ohne eine vorhandene Lokalisationsdiagnostik erfolgen, denn es gibt ein hohes Risiko von bleibenden Schäden. Die Hälfte der ohne Lokalisation oder der diffus operierten Patienten wird im Laufe ihrer Jugend oder Kindheit noch zuckerkrank, weil die verbleibenden Beta-Zellen für den Bedarf des wachsenden Kindes nicht ausreichen, um den Glukosestoffwechsel zu kontrollieren.

Die diagnostische Betreuung dieser seltenen Erkrankung sollte in überregionalen Zentren erfolgen. In Deutschland oder dem deutschsprachigen Raum kann zurzeit nur die Kooperation von Charité und Uni Magdeburg das notwendige Spektrum inklusive PET/CT zur Verfügung stellen.

Dr. med. Oliver Blankenstein arbeitet an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sozialpädiatrisches Zentrum für chronisch kranke Kinder.

PD Dr. med. Klaus Mohnike ist Oberarzt der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie im Zentrum für Kinderheilkunde an der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg und leitet das Zentrum für pädiatrisch-klinische Studien

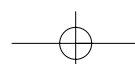
NON-HODGKIN-LYMPHOM: THERAPIESTEuerung MIT DER PET?

Holger Amthauer

Bei Non-Hodgkin-Lymphomen handelt es sich um die dritthäufigste Tumorerkrankung im Kindesalter. Die Behandlung erfolgt standardisiert gemäß den Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Mittlerweile konnte durch die Therapieoptimierung bei den Non-Hodgkin-Lymphomen ein ereignisfreies Überleben von bis zu 85 % erzielt werden. Diese Zahlen beziehen sich auf die NHL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster)-Studie '95. Die aktuellen Studien haben vorrangig zum Ziel, die Therapietoxizität zu verringern und gleichzeitig die Therapieergebnisse weiter zu verbessern. Selbst in den

höheren Tumorstadien, z. B. III und IV beim B-NHL, konnte mittlerweile ein ereignisfreies Überleben zwischen 80 % und 90 % erreicht werden. Entscheidend ist aber: Kommt es zum Auftreten eines Rezidivs, haben wir nur noch ein Überleben von ca. 11 % und der Progress bzw. das Rezidiv tritt mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Jahres nach Therapie auf.

Daher ist es beim Non-Hodgkin-Lymphom besonders wichtig, ein suffizientes Staging der Erkrankung zu erzielen, um einem Progress während der Therapie bzw. einem Rezidiv vorzubeugen.



INDIKATIONEN FÜR EINE PET- UND PET/CT-UNTERSUCHUNG

In Abhängigkeit von der Resektion, dem Stadium des Tumors, der Tumormasse und der Frage des Knochenmarks- oder des ZNS-Befalls werden die Patienten in Therapiearme eingeteilt, die sich in R1 bis R4 aufteilen. Nach dem Therapiearm wird die Therapieintensität festgelegt.

Die wesentlichen Fragen lauten: Können wir die Rezidivrate durch eine individuellere Therapiesteuerung reduzieren und welchen Stellenwert besitzen die bildgebenden Verfahren für diese Fragestellung?

Wir müssen folgendes klären:

1. Liegt eine korrekte initiale Therapiearmzuordnung vor und ist die Diagnostik, wie sie bislang durchgeführt wird, ausreichend?
2. Ist ein frühes Erkennen einer Non-Response möglich?
3. Kann vitales Lymphomgewebe bei residueller Raumforderung nach Therapie sicher nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden?

Der Vorteil der PET ist, dass uns eine Ganzkörper-Untersuchungsmethode zur Verfügung steht, mit der sowohl nodale als auch extranodale Lymphommanifestationen und ein Befall des Knochenmarks in einer Untersuchung nachgewiesen werden können. Bei einer residuellen Raumforderung kann zwischen vitalem und avitalem Lymphomgewebe differenziert werden. Das ist mit den konventionellen schnittbildgebenden Verfahren nur sehr eingeschränkt möglich.

Im Jahr 2000 wurde auf Grundlage der 3. Konsensus-Konferenz Onko-PET die Empfehlung ausgesprochen, dass bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen im Erwachsenenalter der klinische Nutzen der FDG-PET wahrscheinlich ist. Das Therapiemonitoring, entscheidend für die Anwendung in der Kinderonkologie, wurde mit der Indikation 1a, d. h. der klinische Nutzen ist erwiesen, bewertet.

Die nächste Frage, die wir uns stellen müssen, ist: Wenn wir diese Ergebnisse auf die Kinderonkologie übertragen wollen, zu welchem Zeitpunkt müssen die Follow-up-Untersuchungen mit der PET erfolgen? Dazu gibt es zwei Publikationen aus der Erwachsenenmedizin, die ich kurz erwähnen möchte. Spaepen et al. haben 2001 den prognostischen Stellenwert der FDG-PET-Untersuchung nach Abschluss der First-Line-Chemotherapie analysiert. Bei einem PET-negativen Befund ist im Vergleich zu einem positiven PET-Befund von einer deutlich besseren Prognose der Patienten auszugehen. In der zweiten Studie von Kostakoglu et al. wurde untersucht, zu welchem Zeitpunkt die FDG-PET-Unter-

suchung eingesetzt werden soll, entweder schon nach dem ersten Zyklus oder nach Abschluss der First-Line-Chemotherapie. Der frühe Untersuchungszeitpunkt erlaubte eine sichere Vorhersage der Remission mit einer Sensitivität von 82 % und einer Spezifität von 92 %. Beim Einsatz der PET zum Abschluss der First-Line-Chemotherapie wurde eine deutlich niedrigere Sensitivität bei allerdings vergleichbar guter Spezifität nachgewiesen.

Nachfolgend möchte ich Ihnen die ersten Ergebnisse unserer Pilotstudie vorstellen, die wir an Kindern und Jugendlichen, die am Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, erhoben haben. Dabei handelt es sich um zehn pädiatrische Patienten mit einem hochmalignen B-NHL. Die FDG-PET-Untersuchungen wurden initial, therapiebegleitend und nach Abschluss der Therapie durchgeführt. Wir haben diese Ergebnisse mit den in der Therapieoptimierungsstudie protokollgemäß vorgesehenen bildgebenden Verfahren Ultraschall, Röntgen, CT-Thorax sowie lokaler MRT verglichen. Die klinische Nachbeobachtungszeit betrug mehr als 24 Monate.

Die Pilotergebnisse für das Initialstaging zeigten koncordante Befunde bei fünf von sechs Patienten hinsichtlich der nodalen und extranodalen Lymphommanifestationen. Hervorzuheben ist, dass die FDG-PET keine Lymphommanifestation "übersehen" hat. Bei einem Patienten konnten wir drei zusätzliche Manifestationen nodal und im Knochenmark dokumentieren, was in diesem Fall ein "Upstaging" von Stadium III auf Stadium IV zur Folge hatte, eine Verschiebung der Therapiearmzuordnung von R3 auf R4 bewirkte und für diesen Patienten zu einer Intensivierung der Polychemotherapie führte.

Ein weiteres Einsatzgebiet ist das Therapiemonitoring. Wir hatten einen 13-jährigen Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, ebenfalls Stadium IV. In der FDG-PET konnten multiple Lymphknotenmanifestationen und eine Beteiligung des Knochenmarks nachgewiesen werden. In der Kontrolluntersuchung, bereits nach 2 Therapiekursen, sieht man einen unauffälligen Scan, einer "metabolisch" kompletten Response entsprechend. Diese frühe Vorhersage des Therapieansprechens wurde durch den klinischen Verlauf von über 36 Monaten bestätigt. Es kam nicht zum Auftreten eines Rezidivs.

Die Ergebnisse zum Therapiemonitoring zeigten bei zwei von fünf Patienten den Nachweis einer Mehrspeicherung von nodalen Manifestationen. Diese Patienten erlitten einen Progress der Erkrankung innerhalb des

INDIKATIONEN FÜR EINE PET- UND PET/CT-UNTERSUCHUNG

ersten Jahres. Drei von fünf Patienten hatten eine unauffällige PET Untersuchung, was sich auch im klinischen Verlauf ohne Anhalt für ein Rezidiv bestätigen ließ.

Ein weiterer Fall war ein 4-jähriger Junge mit einem Burkitt-Lymphom in der Keilbeinhöhle, an das Chiasma opticum heranreichend. Die Kontrastmittel-gestützte MRT in T1-Wichtung zeigt nach Polychemotherapie eine residuelle Raumforderung mit hochgradigem Verdacht auf vitales Resttumorgewebe. In der FDG-PET kam jedoch keine gesteigerte Aktivitätsanreicherung in dieser Lokalisation zur Darstellung, so dass der Befund im Sinne einer "complete metabolic Response" gewertet wurde.

Nach dem Therapieprotokoll wäre unter alleiniger Berücksichtigung des MRT-Befundes die Durchführung einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellen-Rescue vorgesehen. Aufgrund des negativen PET-Ergebnisses hat man zusätzlich eine histologische Sicherung mittels Biopsie durchgeführt. Auch hier dokumentierten wir einen negativen Befund, so dass man sich entschlossen hat, auf eine Therapieintensivierung zu verzichten. Im Verlauf von mehr als 36 Monaten kam es zu keinem Auftreten eines Tumorrezidivs. Diesem kleinen Patienten hat man somit große Einschränkungen und Strapazen ersparen können. Von den fünf Patienten unserer Pilotstudie konnte bei einem Patienten mit einer residuellen Raumforderung auf eine Therapieintensivierung verzichtet werden.

Abschließend möchte ich noch einmal unsere initiale Frage aufgreifen: Was kann die FDG-PET zur Therapiesteuerung leisten? Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Einteilung der Patienten in die Therapie-zweige optimiert werden kann. Wir haben hinsichtlich des Therapiemonitorings die Chance, mit der FDG-PET eine frühe Vorhersage einer Response zu erhalten. Darin sehen wir eines der wichtigsten Einsatzgebiete der PET in der Kinderonkologie. Wir haben die Möglichkeit, bei persistierend positivem FDG-PET-Befund mit einer Therapieintensivierung zu reagieren. Für die Abschlussuntersuchung ist sicherlich der Ausschluss von vitalem Lymphomgewebe bei bekannter residueller Raumforderung als Hauptindikation zu nennen.

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass bislang nur Ergebnisse einer Patientengruppe mit kleiner Fallzahl vorliegen. Aus diesem Grund entstand die Initiative, eine prospektive Multi-Center-Studie zu planen. Mittlerweile sind wir hier fortgeschritten und konnten Dank der Förderung durch die Deutsche Krebs-hilfe e.V. das Studienvorhaben umsetzen.

Dr. med. Holger Amthauer ist Oberarzt der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, und Mitglied der europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin.

PET FÜR DAS THERAPIEMONITORING BEI MORBUS HODGKIN

Regine Kluge

Es gibt zu den Hodgkin-Lymphomen in der Kinderonkologie schon seit 1978 Studien. Die Standardtherapieempfehlungen haben über die Jahre immer zwei Säulen umfasst: eine Chemotherapie in Kombination mit einer Strahlentherapie. Geändert hat sich nur die Art der Chemotherapie und der Strahlentherapie. Das Grundprinzip ist zunächst geblieben. Das Ziel war und ist natürlich, so viele Kinder wie möglich zu heilen. Das hat man mit dieser Methode sehr gut erreicht. Das ereignisfreie Überleben bei Kindern mit Hodgkin-Lymphomen liegt im Mittel bei 96 Prozent.

Ein Problem, das sich über die Jahre herauskristallisiert hat, sind die Folgeschäden von den intensiven

Therapien, ganz besonders das Problem der Zweittumore. Es gibt in Amerika die Late Effects Study Group, die schon seit den fünfziger Jahren die Kinder nachbeobachtet und herausgefunden hat, dass das Risiko, im späteren Leben an einem malignen Zweittumor zu erkranken, um das 18,5-fache im Vergleich zur normalen Bevölkerung erhöht ist. Man weiß, dass diese Tumore fast immer im oder am Rande des Bestrahlungsfeldes auftreten. Das bedeutet, dass z. B. Mammarkarzinome bei den behandelten Frauen 56-mal häufiger auftreten als bei anderen Frauen, die vorher nicht diese Therapie bekommen haben. Bei Schilddrüsenkarzinomen sind sie 36-mal häufiger. Man hat deshalb in letzter Zeit zunehmend das Ziel

INDIKATIONEN FÜR EINE PET- UND PET/CT-UNTERSUCHUNG

einer vorsichtigen Therapieabschwächung ins Auge gefasst. Man weiß aus Modellrechnungen, die man aus den zuletzt gewonnenen Daten erheben kann, und aus Studien an Erwachsenen, dass die Mehrheit der Patienten zum Ende der Chemotherapie schon geheilt ist, dass diese Patienten also die Strahlentherapie nicht mehr benötigen. Das betrifft bei den frühen Erkrankungsstadien schätzungsweise etwa 80 Prozent der Patienten und bei den höhergradigen Erkrankungen immerhin noch fast 50 Prozent.

Hier müssen wir herausfinden, welche Kinder die Strahlentherapie noch brauchen und welche schon geheilt sind. Im Moment setzt man dafür CT/MRT-Kriterien ein, denen zufolge der größte Tumorrest, den man findet, kleiner als 2 ml und eine Rückbildung in allen befallenen Tumorherden von mindestens 95 Prozent eingetreten sein muss.

Wenn man die Daten aus der Literatur, die alle von Erwachsenen stammen, zusammenfasst und schaut, wie gut diese Kriterien geeignet sind, um spätere Rezidive vorherzusagen, dann stellt man fest, dass der negative Vorhersagewert mit 85 Prozent nicht so schlecht ist. Aber ein großes Problem liegt im Bereich des positiven Vorhersagewertes. Der liegt bei 29 Prozent im Mittel, das heißt, mehr als 30 Prozent der Patienten würden auch bei einem Therapieabbruch kein Rezidiv entwickeln, obwohl sie das radiologische Kriterium für eine komplette Remission noch nicht erfüllt haben.

Das Problem kann man an einem Beispiel verdeutlichen. In einem ganz typischen Befund sahen wir einen ausgedehnten Lymphombefall im Mediastinum vor der Therapie. Unter der Chemotherapie verkleinern sich die Lymphome relativ rasch, aber in aller Regel verschwinden sie nicht ganz. In den meisten Fällen bleibt also ein Restbefund im Mediastinum zurück und es stellt sich die Frage: Ist der Tumor noch vital oder handelt es sich um fibrotisches oder nekrotisches Restgewebe?

In einer Modellbetrachtung sieht das folgendermaßen aus: Von zehn Kindern in einem frühen Erkrankungsstadium erreichen in der Regel zwei das CT-Kriterium der kompletten Remission und werden derzeit nicht mehr bestrahlt. Acht Kinder von den zehn werden noch bestrahlt, obwohl man abschätzen kann, dass von diesen zehn Kindern nur zwei Kinder die Bestrahlung wirklich noch brauchen. Das heißt, man bestrahlt etwa 60 Prozent der Kinder in den frühen Erkrankungsstadien umsonst.

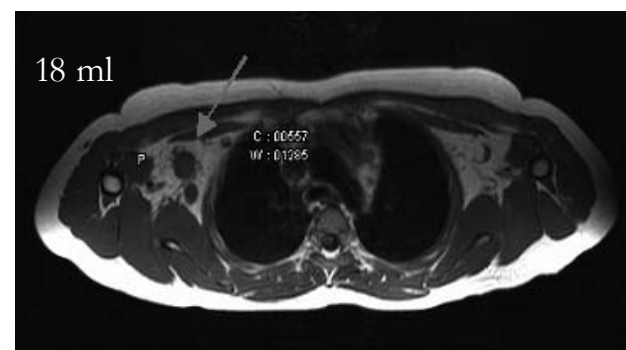
Wer sind die beiden Kinder, die weiterhin behandelt werden müssen? Jetzt kommt die PET ins Spiel. F-18-FDG-PET kann als funktionelles Verfahren anhand des Glukosestoffwechsels unterscheiden, ob noch ein vitaler Tumor mit hohem Stoffwechsel vorliegt oder es sich um fibrosiertes Gewebe mit einem gerade besonders niedrigen Stoffwechsel handelt.

Ein Beispiel: Wir sahen in diesem Fall Lymphome in der rechten Axilla (Abb. 1a). Nach der Chemotherapie sahen wir noch Restlymphome von 18 ml in dieser Region, nach CT-Kriterien war also keine komplette Remission erreicht (Abb. 1b). Wenn Sie sich die PET anschauen, dann sehen Sie vor der Therapie einen intensiven Stoffwechsel in diesem Lymphom (Abb. 2a) und nach Ende der Chemotherapie keinen gesteigerten Stoffwechsel mehr (Abb. 2b). Nach PET-Kriterien würden wir hier nicht mehr vom Vorliegen vitalen Gewebes ausgehen.

Abb. 1a



Abb. 1b



INDIKATIONEN FÜR EINE PET- UND PET/CT-UNTERSUCHUNG

Abb. 2a



Wenn wir diese Zahlen auf die Modellrechnung übertragen, dann müssen wir damit rechnen, dass wir von den zehn Kindern im frühen Erkrankungsstadium drei positive PET-Befunde zu erwarten haben. Darunter sind die beiden Kinder, die noch vitalen Tumor haben. Man müsste mit einem falsch-positiven PET-Befund im Mittel rechnen. Das würde aber bedeuten, dass von den acht bereits geheilten Kindern am Ende der Chemotherapie sieben identifiziert werden, so dass man diese Kinder dann nicht mehr zu bestrahlen braucht.

Im Moment läuft in Leipzig die HD 2002-Pilotstudie, bei der wir bereits einige Erfahrungen sammeln konnten. Wir haben von 36 Fällen aus den frühen Erkrankungsstadien, wo eine PET vor und nach Ende der Chemotherapie vorlag, die Daten zusammengestellt. Und es zeigte sich, dass wir von den 36 Kindern in neun Fällen komplette Remissionen im CT/MRT hatten. Mit der PET konnten wir dreimal häufiger komplette Remission erkennen. Wir sind also auf einem guten Weg.

Abb. 2b



Für die geplante HD 2003-Studie, die derzeit zur Begutachtung bei der Deutschen Krebshilfe vorliegt, haben wir deshalb vorgesehen, die PET obligatorisch in das Studienprotokoll einzubeziehen und die PET immer nach dem zweiten Zyklus Chemotherapie durchzuführen, sowohl bei den frühen als auch bei den höhergradigen Erkrankungen. Schon zu diesem Zeitpunkt soll über die spätere Strahlentherapie entschieden werden. Alle Kinder sollen zusätzlich noch ein initiales PET erhalten.

Der Grund für dieses initiale PET ist, dass wir uns davon eine deutliche Verbesserung der Bewertbarkeit der Verlaufs-PETs versprechen. Das Problem ist, dass im initialen Befund die Tumore einen intensiven Stoffwechsel haben. Da sieht man sie sehr leicht. Nach der Chemotherapie suchen wir kleine Restbefunde mit teilweise schwachem Stoffwechsel, das heißt, wir müssen sehr sensitiv bewerten. Wir sehen z. B. einen kleinen Lymphknoten in der Leiste. Jetzt ist die Frage, ob das Ausdruck eines Lymphoms ist oder etwas anderes. Nach der Chemotherapie können die Kinder auch entzündliche Veränderungen haben, das ist nicht so selten. Wir brauchen das initiale PET, um festzustellen, ob in der Region initial ein Tumorbefall war oder nicht.

Nun war die Frage, wie wir mit diesen Befunden im Rahmen der Studie umgehen.

Wenn man die Daten aus der Literatur betrachtet, bis auf diese letzte Studie sind die Daten wieder alle von Erwachsenen, dann stellt man fest, dass sowohl beim negativen Vorhersagewert, aber vor allem beim positiven Vorhersagewert mit PET eine wesentlich bessere Vorhersage des Rezidivrisikos erreicht werden kann als mit den CT/MRT-Kriterien.

INDIKATIONEN FÜR EINE PET- UND PET/CT-UNTERSUCHUNG

Wir haben in der Pilotstudie mittlerweile 139 Kinder initial untersucht und referenzbewertet. Es zeigte sich, dass in 27 Prozent der Fälle ein anderes Tumorstadium mit PET erkannt wird als mit den klassischen CT/MRT-Kriterien. Wir haben im Mittel eine Verstärkung der Therapie. Das ist eigentlich nicht das, was wir uns wünschen. Wir wollen ja die Therapie abschwächen.

Daraus ergeben sich zwei Fragen: Sind die Befunde, die wir finden, überhaupt richtig? Und die zweite Frage: Wenn sie richtig sind, muss man sie beachten oder kann man es auch bei dem anderen Stadium belassen? Zur ersten Frage: Wir können uns nur auf Studien beziehen, in denen diskrepante Befunde vorlagen, die hinterher histologisch gesichert wurden. Die wenigen, die es dazu gibt, haben gezeigt, dass die PET in fast allen Fällen richtig gelegen hat. Ich beziehe mich auf zwei Arbeiten aus der Ulmer Gruppe. In einer Studie zum Lymphknotenbefall war in 29 von 30 Fällen die PET richtig und einmal CT/MRT. Und in einer anderen Studie, bei der es um extralymphatischen Befall ging, war PET in 18 von 19 Fällen richtig. Man kann also davon ausgehen, dass bei den diskrepanten Befunden in den meisten Fällen PET Recht hat.

Aber ist es auch notwendig, die abweichenden Befunde der PET zu berücksichtigen?

Hier muss man an die hohen Heilungsraten erinnern, die auch jetzt schon bei 96 Prozent liegen. Wenn man nach den Ergebnissen der PET höher einstuft, ist derzeit noch unklar, ob die Kinder wirklich einen Profit davon haben, mehr Chemotherapie zu bekommen als bisher. Andererseits kann es sein, dass gerade diese diskrepanten Fälle einen Teil der Problemfälle erklären, die später die Rezidive bekommen. Wir haben bis jetzt zwei Frührezidive unter den leichteren Erkrankungsfällen, von denen wir ein initiales PET vorliegen haben.

Bei dem einen hatten wir einen Tumorbefall mediastinal, supraklavikulär, zervikal konkordant in CT und PET und einen zusätzlichen diskordanten PET-Befund axillar rechts. Da war die PET positiv, CT/MRT war nicht positiv. Dieses Kind hat acht Monate nach der Bestrahlung ein Rezidiv entwickelt. Das Rezidiv trat genau in der Region auf, wo der diskordant-positive PET-Befund war. Die Region war als einzige nach Ende der Chemotherapie nicht mitbestrahlt worden und dort ist das Rezidiv aufgetreten.

Bei dem anderen Fall hatten wir konkordante Befunde mediastinal und wir hatten diskordante Befunde in der Axillaregion und inguinal. Das Kind war nach CT/MRT-Kriterien im Stadium II. Nach PET wäre es im Stadium III gewesen. Elf Monate nach der Strahlentherapie hat sich ein Rezidiv entwickelt.

Wir haben für das Studienprotokoll beschlossen, dass PET bei allen Patienten initial gemacht wird. Wir führen aber derzeit kein Upstaging auf der Basis der PET-Befunde durch, dokumentieren allerdings die Ergebnisse sorgfältig.

Die HD 2003-Studie ist zurzeit erst noch beantragt. In der Pilotstudie sind acht Länder mit insgesamt 230 Krankenhäusern beteiligt. Wir konnten in den vergangenen zwei Jahren ein Netzwerk von 58 PET-Einrichtungen aufbauen, wo schon PET-Studien bei Kindern durchgeführt werden und wir die Originaldaten zur Referenzbegutachtung bekommen. Wir konnten sehr viele Erfahrungen sammeln und sitzen jetzt in den Startlöchern, um mit der HD 2003-Studie beginnen zu können.

Prof. Dr. med. Regine Kluge ist leitende Oberärztin und stellvertretende Klinikdirektorin der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Leipzig.

WELCHE HOFFUNGEN VERBINDET DER KINDERNEUROCHIRURG MIT DER PET?

Hannes Haberl

Wenn der Neurochirurg einem neuen Patienten gegenübersteht, konzentriert sich das Gespräch in der Regel sehr schnell auf drei grundsätzliche Fragen: Besteht eine Operationsindikation? Im positiven Falle folgen die wichtigsten Fragen der Risiko-Nutzen-Abwägung: Wie erreiche ich unter Vermeidung unnötiger Risiken mein topographisches Ziel? Wie kann ich während des gesamten Eingriffes gesunde Strukturen schonen?

Häufig orientieren wir uns bei Eingriffen am zentralen Nervensystem an anatomischen Landmarken und optisch gut erkennbaren Strukturen. Bei Prozessen, die in tieferen Hirnregionen liegen, ist das nicht möglich. Oft sind solche Prozesse optisch nicht unterscheidbar von gesundem Gehirngewebe. Es ist handwerklich sehr anspruchsvoll, unter diesen Umständen Tumorgrenzen ohne technische Hilfsmittel zu identifizieren und zu präparieren. Dieses Problem ist der Hintergrund für die Entwicklung derjenigen Technologien, die uns heute für die Navigation von solchen Operationen zur Verfügung stehen.

Vor 50 Jahren war die einzige Navigation, auf die der Neurochirurg zurückgreifen konnte, das klinische Bild in Kombination mit dem anatomischen Wissen des Chirurgen. Die erste instrumentelle Navigationshilfe, die sich in der Neurochirurgie entwickelte, war die Stereotaxie. Sie war schon mittels einfacher Röntgenbilder des Schädels möglich und basierte auf der mathematischen Umsetzung statistischer anatomischer Daten. Ein einzelner Zielpunkt im Gehirn konnte so relativ genau angesteuert werden. Dieses System verwenden wir in zeitgemäßer Ausstattung für Gewebebiopsien in tiefliegenden Regionen.

Die kameragestützten Navigationssysteme, wie sie heute üblich sind, vermitteln dem Neurochirurgen eine räumliche und größengenaue Vorstellung von der Lokalisation intrazerebraler Tumoren. Es ist sogar

möglich, motorische oder anderweitig funktionell wichtige Fasern sichtbar zu machen und in die Operationsplanung zu integrieren. Mittlerweile – und damit kommen wir zur PET – ist es möglich, auch qualitative Analysen wie Stoffwechselfvorgänge mit diesen Bildern zu fusionieren.

Ein einprägsames Beispiel aus der Praxis war für uns ein Junge, bei dem wir ein Astrozytom Grad I vermuteten. Wir operierten zunächst einen kleinen runden, oberflächlichen Tumor mit der Schnellschnittdiagnose Astrozytoms Grad I. Eine vom Tumor zum Ventrikel führende, kaum sichtbare strukturelle Veränderung des Gehirns ließen wir daraufhin unberücksichtigt. Zu unserer Überraschung befanden sich in der endgültigen Histologie Anteile eines Astrozytom Grad III. Wir mussten den Jungen daraufhin noch einmal radikal operieren (zu unserer Erleichterung schließlich erfolgreich). Hätten wir vor dem Ersteingriff eine PET durchgeführt, wären wir sicherlich auch schon beim Ersteingriff strategisch anders vorgegangen.

Unsere Erwartungen an die PET sind in drei Sätzen zusammenzufassen:

- Wir erwarten Hilfe bezüglich der Operationsindikationen im Hinblick auf die Dignität eines Tumors.
- Wir erwarten für unsere Operationsplanung die Möglichkeit, durch die Bildfusion repräsentativere Biopsien aus einem Tumor entnehmen zu können.
- Und wir erwarten für Verlaufskontrollen eine Differenzierung zwischen Tumorrezidiven und reaktiven Veränderungen, die uns sehr oft sehr viele Probleme machen.

Dr. med. Hannes Haberl ist Oberarzt der Neurochirurgischen Klinik, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum.

PET IN DER HIRNTUMORDIAGNOSTIK

Hubertus Hautzel

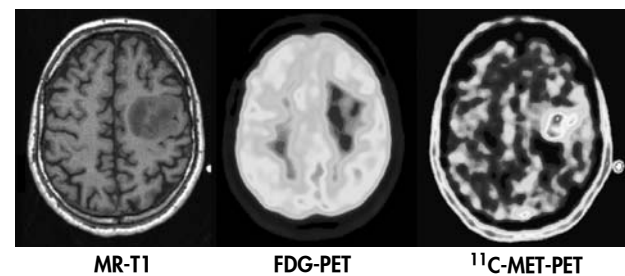
Wo genau können wir Nuklearmediziner die PET in der Hirntumordiagnostik einsetzen? Zunächst einmal können wir mit der PET den Stoffwechsel beurteilen, wenn es um die Frage der Dignität geht. Dann können wir mit ihr einen repräsentativen Biopsie-Ort bestimmen. Durch PET lässt sich die Zahl der Biopsie-Entnahmestellen reduzieren, was insbesondere in den eloquenten Bereichen des Cortex oder in Kerngebieten sowie im Hirnstamm von großer Bedeutung ist. Sie erleichtert die Beurteilung der Tumorausdehnung, die Identifizierung möglicher weiterer Herde und eine frühe Erfassung von therapeutischen Effekten. Bei den niedrigmalignen Gliomen kann man mit Hilfe der PET auch die Indikation zur Therapie überhaupt stellen. Als eingesetzte Radiotracer stehen uns neben dem Klassiker FDG auch Aminosäuren zur Verfügung, wobei das C11-Methionin schon längere Zeit im Einsatz ist. Ein vielversprechender neuer Tracer ist das Fluor-18-markierte Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET). Dieser Tracer ist in Jülich so weit entwickelt worden, dass man ihn auch in größeren Mengen herstellen kann. Er kommt seit fünf bis sechs Jahren zur Anwendung und wird mittlerweile auch an anderen Zentren produziert.

Die FDG-PET erleichtert die Unterscheidung niedrigmaligner und hochmaligner Gliome. Schwieriger ist die exakte Bestimmung des Malignitätsgrades: Haben wir die Kategorie I, II, III oder IV? Diese Bestimmung möchten wir für jeden Patienten vornehmen können. Das ist mit dem FDG und leider auch mit dem Methionin im Einzelfall nicht zu klären. Bei hochmalignen Gliomen kann man sehr gut die FDG-PET einsetzen, bei niedrigmalignen Gliomen jedoch nicht. Das FDG ist auch zur Bestimmung der Tumorausdehnung und zur Therapiekontrolle eher ungeeignet. Das liegt daran, dass das Gehirn selbst einen hohen Glukosestoffwechsel hat und dadurch sehr viel FDG aufnimmt. Niedrigmaligne Gliome stellen sich nicht so gut dar, weil sie eher auf dem Niveau der Stoffwechselaktivität der weißen Substanz anzusiedeln sind. Und auch hochmaligne Gliome müssen, wenn sie im Cortexband selbst liegen, nicht zwangsläufig in der Diagnostik sichtbar werden, weil ihr Zucker-Stoffwechsel möglicherweise nur gleich hoch wie der der grauen Hirnsubstanz ist.

In einem Fall konnten wir im FDG ein Astrozytom Grad II nicht wirklich abgrenzen. Wenn man aber die Aminosäure dazunimmt, kann man das sehr wohl

und kann sogar etwas zur Heterogenität innerhalb dieses Tumors sagen. Abbildung 1 zeigt die Stärke der Aminosäuren für die Leitung des Neurochirurgen bezüglich des Biopsie-Ortes im Vergleich zur FDG-PET: In der FDG-PET ist es nicht möglich, den Biopsie-Ort zu bestimmen; ganz klar sehen wir ihn erst in der Methionin-PET.

Abb. 1



Der Vorteil des C11-markierten Methionins ist ein sehr viel besserer Kontrast zwischen Tumor und Hirngewebe im Vergleich zum FDG. Man hat eine gute Darstellung der Tumorausdehnung und eine optimale Vorhersage für den Biopsie-Ort. Man kann die Methionin-PET zur Therapiekontrolle einsetzen und etwas zur Prognose bei den niedrigmalignen Gliomen sagen.

Das Problem beim C11-Methionin ist die kurze Halbwertszeit. Man muss den Tracer in nächster Nähe produzieren und kann ihn nicht im Satellitenverfahren von einer Zyklotron-Einheit mit einem radiochemischen Labor zu einem entfernter gelegenen PET transportieren. Außerdem kann man aufgrund der kurzen Halbwertszeit nur ein- bis zwei Patientennmessungen pro Synthese durchführen, was relativ hohe Kosten verursacht.

Was gibt es für Alternativen? Im Bereich der SPECT-Technologie ist das Jod-123-markierte IMT eine Alternative, die schon seit über 15 Jahren etabliert ist. Beim PET gibt es die Fluor-18-markierten Aminosäuren, wovon das FET am besten untersucht ist. Über diesen Tracer möchte ich im Weiteren berichten. Es gibt mittlerweile sehr effiziente Syntheseverfahren, so dass mit einer Synthese zwei Kliniken bedient werden können. Im Gegensatz zum Methionin wird das FET nicht in die Proteine inkorporiert, sondern nur in die Zelle aufgenommen. Man kann die Gliome durch das FET genauso gut wie durch Methionin darstellen. Das

PET UND HIRNEIGENE TUMOREN

FET reichert sich allerdings nicht in entzündlichen Veränderungen an. Die Indikation für die Durchführung einer FET-PET ist auch hier die Differenzierung benigne/maligne, die Bestimmung des repräsentativen Biopsie-Ortes, die Minimierung der Biopsie-Entnahmestellen, der Einsatz in der Rezidivdiagnostik, die Erfassung von Früheffekten nach Therapie und die Entscheidungshilfe zur Therapie bei niedrigmalignen Gliomen.

Ein Beispiel aus der Praxis: Eine zehnjährige Patientin wurde mit einer Hirndrucksymptomatik aufgenommen. Es wurde eine initiale MRT gemacht, bei der sich ein bithalamischer Prozess darstellte. In weiteren Schnitten waren auch im Kleinhirn noch kleinere Läsionen zu sehen. Es wurde ein hoher diagnostischer Aufwand betrieben, eine Liquorentnahme und eine Spektroskopie gemacht, allerdings ohne wegweisenden Befund. Deshalb entschloss man sich zu einer Biopsie-Entnahme im rechten Thalamus. Aufgrund der prekären Lage wollte man zuvor eine möglichst genaue Lokalisation erreichen. In der FET-PET zeigte sich überraschend in der linken Kleinhirnhemisphäre eine Region mit dem allerhöchsten Uptake. Die Biopsie-Entnahme wurde umgestellt, biopsiert wurde in das Kleinhirn hinein, woraufhin ein anaplastisches Astrozytom III gesichert werden konnte. Auch der Schwerpunkt der Therapie hat sich durch die FET-PET verändert, denn neben der Ganzhirn-Bestrahlung wurde ein zusätzlicher Boost auf den bösartigsten Tumoranteil im Kleinhirn gegeben.

Ein achtjähriges Kind hatte zwei Läsionen im Hirnstamm, eine weitere war in der MRT zerebellär lokalisiert. Wir haben eine FET-PET-Untersuchung analog zu einer MRT gemacht und haben dort in der größeren der beiden Stammhirnläsionen eine massive Anreicherung in der FET-PET gesehen. Unsere Vermutung war, dass es sich dabei mit hoher Wahrscheinlichkeit um einen malignen Prozess handelt, was sich in der Biopsie bestätigte.

Im Falle eines elfjährigen Kindes mit einer Läsion in den Stammganglien in der Nähe des linken Tractus opticus wurden wir gefragt: "Zeigt die Läsion einen erhöhten Stoffwechsel an oder nicht?" Wir haben dieses Kind auch im FET untersucht, haben aber keine vermehrte Anreicherung finden können. Wir konnten natürlich letztendlich nicht ausschließen, dass es doch ein niedrigmalignes Gliom II gewesen ist. Aber wir konnten feststellen, dass es kein hochmalignes war. Damit ist die FET-PET dem Neurochirurgen eine deutliche Hilfe gewesen.

Wir machen im Gehirn eine Fusion mit der MRT im Gegensatz zur CT, was zur Fusion außerhalb des Gehirns das diagnostische Schnittbildverfahren erster Wahl ist. Wir benutzen externe Marker, und führen hinterher softwarebasiert eine Bildfusion durch. Die ROIs werden in den MRT gelegt, um sie dann auf das PET-Bild zu übertragen.

Ich möchte zusammenfassen: Die Anwendung der FDG-PET in der Hirntumordiagnostik ist gerechtfertigt und bei speziellen Fragestellungen wegweisend. In vielen Fällen besser sind aber die Aminosäuren, das Methionin und neuerdings das FET, das man im Satellitenverfahren an andere Zentren bringen kann. Diese Tracer bieten zusätzliche Untersuchungsmöglichkeiten. Ihr Einsatz ist sinnvoll zur Dignitätsbeurteilung und zur Festlegung des Biopsie-Ortes. Zur genauen Erfassung der Tumorausdehnung sind die Aminosäuren führend, auch bei der Rezidivdiagnostik und der Entscheidungshilfe, ob man bei niedrigmalignen Gliomen eine Therapie indizieren sollte. Optimalerweise sollte man diese Untersuchungen alle in Fusion mit der MRT machen.

Dr. med. Hubertus Hautzel ist stellvertretender Direktor und leitender Oberarzt der Nuklearmedizinischen Klinik, Universitätsklinik Düsseldorf a. d. Gelände des Forschungszentrums Jülich.

EINSATZ VON PET UND PET/CT FÜR DIE HOCHPRÄZISIONSRADIOTHERAPIE

Reinhard Wurm

Die Strahlentherapie ist bei nahezu der Hälfte aller erfolgreichen Krebsbehandlungen entweder als alleinige Behandlungsmethode oder in Kombination mit anderen Therapieformen wie Chirurgie und Chemotherapie beteiligt. Vorrangiges Ziel der Strahlentherapie ist die lokale Tumorkontrolle, um das weitere Wachstum, die Bildung von Rezidiven oder entfernten Metastasen zu verhindern, bei gleichzeitiger Vermeidung möglicher Nebenwirkungen. Hieraus ergeben sich höchste Anforderungen an die Präzision der Therapieplanung und -durchführung in der Strahlentherapie sowie für die medizinischen und physikalisch-technischen Entwicklungsanstrengungen auf diesem Gebiet.

Die Fortschritte bei der Bildgebung und Bildbearbeitung während des letzten Jahrzehnts haben zu einer wesentlichen Verbesserung der Bestrahlungsplanung beigetragen und ermöglichen heute eine gezieltere Bestrahlung von Tumoren bei gleichzeitiger Schonung des umgebenden Normalgewebes. Besonders der Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der Strahlentherapie eröffnet völlig neue Möglichkeiten in der Bestrahlungsplanung, von denen eine Vielzahl von pädiatrischen Patienten mit Hirntumoren, aber auch anderen soliden Tumorerkrankungen entscheidend profitieren könnten. Die PET liefert für die Strahlentherapie Informationen über biologische und metabolische Prozesse, zum Beispiel über die Stoffwechselaktivität eines Tumors. Am häufigsten wird Glucose, gekoppelt an eine radioaktive Substanz, bei dieser Untersuchung verwendet, da Tumoren meist einen intensiven Stoffwechsel mit hohem Glucoseumsatz haben. Allerdings ist die Bildqualität aus physikalischen Gründen nicht optimal und zeigt keine detailgenaue Auflösung. Seit kurzem wird PET in Kombination mit der Computertomographie (CT) auch für die Bestrahlungsplanung genutzt. Die elektronische Bildfusion von PET- und CT-Bildern macht kleine Tumoren sichtbar, und das CT-Bild (mit seiner räumlich besseren Auflösung) gibt gleichzeitig Aufschluss über deren genaue Lokalisation. Die Fusion kann entweder nach getrennten CT- und PET-Untersuchungen erfolgen oder an einem so genannten PET-CT, bei dem beide Techniken in einer Maschine integriert sind und somit beide Verfahren in einem Untersuchungsgang durchgeführt werden können.

Das folgende Beispiel illustriert, dass die Festlegung des Bestrahlungszielvolumens bei einem Patienten mit

einem niedrig-gradigen Astrozytoms unter Einbeziehung der PET zu einer deutlichen Vergrößerung des Bestrahlungszielvolumens geführt hat (siehe Abb. 1).

Abb. 1

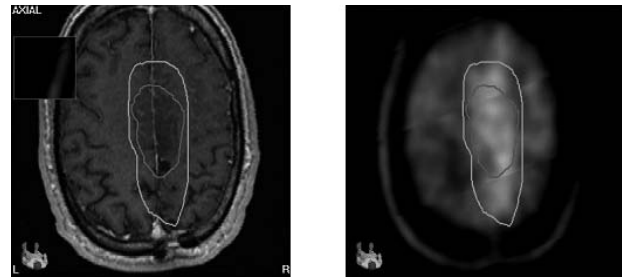


Abb. 1: Vergrößerung des Bestrahlungszielvolumens unter Einbeziehung der PET. Die innere Linie umschließt das Zielvolumen aufgrund der MRT und die äußere Linie das endgültige Zielvolumen für die Strahlentherapie nach Fusion der MRT und PET.

Gleichzeitig kann die PET zur Differenzierung zwischen Tumorrezidiv und bestrahlungsbedingten Gewebeveränderungen entscheidend beitragen. In dem nachfolgenden Beispiel zeigt sich bei einem Jungen mit dem Rezidiv eines anaplastischen Ependyoms wenige Monate nach stereotaktischer Radiochirurgie eine Signalintensitätsverstärkung in der Kernspintomographie (MRT). Mit Hilfe der MRT konnte nicht sicher zwischen einem erneuten Tumorwachstum bzw. einer bestrahlungsbedingten Gewebeveränderung differenziert werden. Die gleichzeitig durchgeführte PET zeigte keinerlei Auffälligkeiten. Wir haben uns deshalb entschieden, dass es sich bei der Veränderung nicht um ein erneutes Tumorwachstum, sondern um eine sogenannte Strahlenreaktion handelt. Untersuchungen im Verlauf haben diese Annahme bestätigt und es ist zu einer vollständigen Rückbildung der Veränderung gekommen.

An einer Serie von Hirntumoren konnten wir zeigen, dass durch die PET in mehr als 70% der Fälle das ursprünglich konventionell geplante Volumen der Bestrahlungsfelder vergrößert werden mußte, während in etwa 20% eine Verkleinerung möglich war. Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Arbeitsgruppen überein, die bei vergleichenden Untersuchungen zur Festlegung der Volumen der Bestrahlungsfelder beim Lungenkarzinom ähnliche Beobachtungen gemacht haben.

EIN PLATZ FÜR PET

Abschließend soll noch angesprochen werden, dass Tumoren oder Tumorareale mit hoher Stoffwechselaktivität häufig besonders aggressiv wachsen und das Ausmaß der in der PET gemessenen Speicherung der radioaktiv markierten Substanzen mit dem Tumorstadium zu korrelieren scheint. Zukünftig könnte möglicherweise durch eine Erhöhung der Strahlendosis in diesen Bereichen eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und damit Heilung erreicht werden.

Dr. med. Reinhard Wurm ist Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte.

NEUE VERSORGUNGSSTRUKTUREN: EIN PLATZ FÜR PET

Gustav Hör

Der Internist Franz Volhard hat 1931 die Zunahme der funktionellen Betrachtungsweise für Wissenschaft und Praxis seit 1900 betont. PET ist in dieser Entwicklung als Markstein integriert. Wir wollen PET nicht überbewerten, aber da, wo PET-Diagnostik heute weltweit Kernkompetenzen erreicht hat, muss diese Botschaft mit Nachdruck weitervermittelt werden. PET hat zweifellos einen Platz in der Konzeption neuer Versorgungsstrukturen, anerkannt auch vom Wissenschaftsrat. In der Pädiatrie ist der Kompetenzgrad zur Zeit noch gering verbreitet.

Zur Geschichte: 1932 wurde das Positron entdeckt – der positiv geladene "Gegenpart des Elektrons", nach deren Vereinigung die Annihilations-Positronenstrahlung entsteht. Dies war die Grundvoraussetzung für die heute geübte PET-Diagnostik. 1976 wurde – nach technischen Vorläufern in mehreren Zentren – an der UCLA (University of California, Los Angeles) der erste klinisch genutzte Positronen-"Scanner" installiert – heute präziser als Positronen-Emissions-Tomograph klassifizierbar. PET-Vorreiter in Deutschland waren in den 80er Jahren Hannover, Heidelberg und Jülich/Düsseldorf.

Die biochemischen Fundamente wurden bereits in den 20er Jahren von Otto Warburg (Berlin) gelegt: Glukose als Energielieferant des Karzinomwachstums (Nobelpreis 1931). 1976/1977 gelang die Radiosynthese von ¹⁸F-FDG: ¹⁸F = Positronenstrahler,

FDG = fluor-desoxy-glucose = chemisches Analogon des Zuckers.

Weit über 500 verschiedene PET-geeignete Verbindungen – markiert mit ¹⁸F und ¹¹C – wurden seither wissenschaftlich exploriert, aber FDG ist das klinische Zentralmolekül in Onkologie, Neurologie, Kardiologie und Herzchirurgie. Dr. Henry Wagner von der Johns Hopkins University in Baltimore sieht in der FDG das Molekül des Jahrhunderts, in der DNA das Molekül des Jahrtausends. Die internationale PET-Community ist mit PET und PET/CT auch in der molekularen Medizin und Genforschung präsent.

Zur PET-Akzeptanz und Akzeptanzdefiziten: In vielen Kliniken und in über 80 Praxen bzw. Praxis-Zentren unseres Landes sind PET-Geräte vorhanden. Defizitär ist jedoch die eigentliche Krankenversorgung. Deutschland bildet insofern das Schlusslicht, als bisher keine einzige PET-Indikation durch die gesetzlichen Krankenkassen vergütet wird. Im Vergleich dazu werden in den USA onkologische PET-Untersuchungen durch das US-System (CMS = Center of Medicare and Medicaid-System) respektiert und vergütet, und zwar zur Diagnose, Staging und Restaging (Stadien- und Rezidiverkennung) folgender Karzinome: NSCLC (non small cell lung carcinoma), Kopf-Halstumore, Colorectale Ca's, Lymphome, Ösophagus-Ca und (High Risk)-Melanomalignome ("schwarzer Hautkrebs"). (S. Coleman, 2003)

EIN PLATZ FÜR PET

Weitere PET-Anwendungen sind in der Neurologie und Psychiatrie bei Epilepsie und Demenzen vom Alzheimer-Typ als Hilfe bei der Differentialdiagnose. In der Forschung wird die PET auch zur Demenz-Prävention bei familiär-genetischen, juvenilen Risikopatienten angewendet, und in der Kardiologie für die Myokard-Vitalitätsdiagnostik vor herzchirurgischen Eingriffen, wenn eine Risikokonstellation vorliegt (stark verminderte Pumpfunktion der linken Herzkammer).

In den USA liegt eine Petition von 37 US-Senatoren an den Secretary of Health (Washington, 28.04.2004) zur Erstattung der PET bei folgenden zusätzlichen Indikationen vor: Karzinomen von Pankreas, Cervix, multiplem Myelom, kleinzelligem Lungenkrebs (small cell lung carcinoma = SCLC) und Hodentumoren.

In Deutschland sind die Aktivitäten der (interdisziplinären) Konsensus-Konferenzen – seit 1994 (!) – bei Gesundheitspolitikern bisher echolos verhallt, ungeachtet des in Los Angeles (Gambhir et al 2001) und Ulm (Reske und Kotzerke 2001) präsentierten Datenpools – hier sogar mit Patientenselektion nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Allein in diesen Zentren wurden Kollektivergebnisse bei 25.000 PET-Patienten erfasst, z. T. auch mit Vergleich zur CT (Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, prädiktive und negative Vorhersagewerte). Keine andere diagnostische Modalität wurde vor gewährter kassenärztlicher Vergütung so breitbasig analysiert. (Über die PET-Vergütungssituation in europäischen Ländern informiert die Tabelle auf dem Rückumschlag.)

Zusammenfassend sind folgende Indikationen als PET-Kernkompetenzen in der Onkologie (bei Erwachsenen) zu nennen:

1. Kolorectales Ca (Rezidive, Metastasen), PET-Einfluss auf Therapiewechsel (Strategiemodifikation) in bis zu einem Drittel (und mehr),
2. Unklare pulmonale Einzelknoten (SPN = singular pulmonary nodules) – Vermeidung unnötiger chirurgischer Eingriffe in bis zu 50 % – siehe so genannte PLUS-Studie), PET-basierte Therapiekontrollen,
3. Therapieplanung/-kontrolle (Chemo- und Radiotherapie),
4. (High-Risk)-Melanomalignome,
5. CUP-Syndrom (Cancer of unknown primaries),
6. Maligne Lymphome (auch im Kindesalter, siehe Referat Kluge und Übersicht Hahn und Pfluger 2004).

Weitgehend unbeachtet blieb die fundierte Dokumentation der Bedeutung von PET/CT zur simultanen Bildfusion beider Modalitäten im Sinne des "anato-metabolic imaging", das nach Wahl (Baltimore, USA) besonders bei abdominalen Tumorprozessen vielleicht sogar zur bildgebenden Technik "der Wahl" werden dürfte, natürlich nicht als Screening-Methode (= PET-Inkompetenz) und sicher in Kompetenzrang mit der Kernspintomographie sowie auf Screeningbasis mit den schneller einsetzbaren in vitro-molekular-biologischen und humangenetischen Methoden.

Zur Zeit befindet sich das "Molecular Imaging" (sog. PET-basierte Molecular Reporter-Gene/Reporter-Probe) in wissenschaftlicher Exploration. Durch adenoviral gesteuerte hepatische Expression eines Reporter-Gens (HSV1-Tk) mit 18F-Liganden sind die gentechnologische Diagnostik und Genterapie bei Tumoren aussichtsreich, ebenso die zitierte PET/CT (Multi-Autoren Editionen: z. B. Schulthess 2003, Feinendegen et al 2004).

Bleibt zum Abschluss (nach Immanuel Kant) die Frage: Wie lange wird es noch dauern, bis sich die "immanente Logik der Wahrheit" durchsetzt?

Prof. Dr. med. Gustav Hör ist ehemaliger Direktor des Zentrums für Radiologie und der Klinik für Nuklearmedizin am Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinikum Frankfurt/Main.

GEHIRNTUMOR – MÄDCHEN, 10 JAHRE*Therapiesteuerung durch PET*

Bevor die zehnjährige Patientin behandelt wurde, litt sie unter ständigem Kopfschmerz und Übelkeit. Eine erste Magnet-Resonanz-Tomographie des Kopfes wies u. a. eine Erweiterung des so genannten Ventrikelsystems, der Gehirnwasserkammern, nach – ein schwerwiegender Befund, denn ein Gehirntumor besitzt die Eigenschaft, Flüssigkeitsräume und Ventrikelgrenzen zu verschieben. Der Verdacht eines Hirntumors sollte durch die Untersuchungen des Hirnwassers (Liquor) untermauert werden. Diese fiel jedoch unauffällig aus. Zusätzlich wurde eine Magnet-Resonanz-Spektroskopie veranlasst, die sämtliche Prozesse des Thalamus (Schaltstelle zum Großhirn) und Veränderungen im Kleinhirn messen sollte – auch hier ergab sich kein wegweisender Befund.

Daraufhin ordneten die Ärzte die Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie) im rechten Thalamus an – eine Maßnahme, auf die gerne verzichtet wird, da diese gerade im Hirnbereich sehr riskant ist. Um den "Ort" der Biopsie exakt festzulegen, wurde parallel eine PET angefertigt. Das Ergebnis: Entwarnung – der Bereich mit dem höchsten Malignitätsgrad (maligne = bösartig) befand sich gar nicht im Thalamus. Die Ärzte konnten von der gefährlichen Biopsie in dieser Hirnregion absehen.

Der Einsatz von PET beeinflusste den individuellen Krankheitsverlauf sowohl in diagnostischer als auch in therapeutischer Hinsicht. PET ermöglichte die Festlegung des Biopsieortes und diente der anschließenden Bestrahlungsplanung in einer Untersuchung. Die junge Patientin hat Glück gehabt – dank PET eine optimierte Diagnostik und Therapieplanung.

Universitätsklinikum Düsseldorf

LYMPHKNOTENKREBS – JUNGE, 4 JAHRE*Knochenmarktransplantation mit Hilfe von PET vermieden*

Einem vierjährigen Jungen wurden ambulant lediglich die Polypen entfernt. Kurz nach diesem Eingriff schwellen seine Lymphknoten plötzlich massiv an, der kleine Patient erblindete. Es wurde umgehend eine Computertomographie (CT) des Kopfes durchgeführt, die einen sich schnell ausdehnenden Tumor diagnostizierte. Nach Diagnosesicherung eines Non-Hodgkin-Lymphoms (Lymphknotenkrebs) unterzog sich der Patient daraufhin einer Chemotherapie, in deren Verlauf bildgebende Kontrollen, z. B. die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), durchgeführt wurden. Leider schien der Junge auf die Therapie nicht anzusprechen – eine Hochdosischemotherapie und Knochenmarktransplantation als letzte Therapiemöglichkeit sollten ihm das Leben retten.

Zusätzlich zu den konventionellen bildgebenden Untersuchungen (MRT, CT) führten die Ärzte zeitgleich eine PET-Untersuchung durch. Eine PET-Untersuchung erlaubt Aussagen über die Lebensfähigkeit (Vitalität) eines Tumors. Anders als der MRT-Befund wies die PET abgestorbenes Tumorgewebe nach – der Junge sprach also doch auf die Therapie an!

Dem vierjährigen Patienten blieb eine unnötige Knochenmarktransplantation erspart – mit allen verbundenen Risiken sowie akuten und späten Nebenwirkungen. Nach einer vierwöchigen Kur konnte er bereits an einer gezielten Förderung für Sehbehinderte teilnehmen. Heute ist der Junge von seiner Krankheit geheilt.

Charité – Universitätsmedizin Berlin

KNOCHENKREBS – MÄDCHEN, 14 JAHRE

Adäquate Therapie erst mit PET möglich

Die junge Patientin klagte über Schmerzen im rechten Bein und in der rechten Hüfte. Die ersten Röntgenbilder ergaben den Verdacht auf einen bösartigen (malignen) Knochentumor. Neben einer Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und einer Computer-Tomographie (CT) der Lunge wurde eine Biopsie des verdächtigen Tumors durchgeführt. Die Diagnose: Ein bösartiger Knochentumor im rechten Becken mit einer Lungenmetastasierung.

Doch erst mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die den gesamten Körper untersucht, wurden neben der bekannten Lungenmetastase zwei weitere metastasenverdächtige Herde im Knochenmark des linken Oberschenkels entdeckt. Daraufhin konnte die Patientin mit einer zusätzlichen lokalen Therapie behandelt werden und ist heute genesen.

Ohne PET wären die Metastasen im Knochenmark des Oberschenkels wahrscheinlich zu spät oder gar nicht entdeckt worden, weil alle konventionellen Untersuchungsmethoden im Gegensatz zur Ganzkörperaufnahme der PET lediglich lokal eingesetzt werden.

Charité – Universitätsmedizin Berlin



Ganzkörper FDG-PET: 14-jährige Patientin mit einem Ewing-Sarkom des rechten Schambeinastes (dicker Pfeil).



Zusätzlich Darstellung von zwei Metastasen im Knochenmark des linken Oberschenkels (dünne Pfeile).

SCHLUSSWORT

SCHLUSSWORT

Wolfgang Mohnike

Die PET (-CT) ist auch in der Kinderonkologie eine wichtige Untersuchungsmethode, das haben die vielen Referate heute Abend gezeigt. In einigen Fällen, das wurde nachgewiesen, kann man mit ihr nicht nur die Diagnostik und Therapie verbessern, sondern sogar Geld sparen.

Die PET (-CT) stellt eine Kreuzung verschiedener Modalitäten dar. Getreu Leibniz, der die Theorie mit der Praxis verbunden hat, verbindet die PET (-CT) die anerkannten Hauptstraßen der Diagnostik mit den wissenschaftlichen Highlights. Wir haben heute gehört, dass vieles noch weiter validiert werden muss, dass gerade in der Kinderonkologie noch wenig Studienmaterial vorliegt. Vergessen wir aber nicht, dass vieles auch schon aus Studien in Europa und Amerika bekannt ist.

Wir haben auch und gerade im Kindesalter viele Diagnosemöglichkeiten mit PET (-CT). Entscheidend ist, die Fragestellungen gut zu definieren. Untersuchungsergebnisse der PET (-CT) können den Verzicht auf eine nicht mehr notwendige Strahlentherapie und Chemotherapie bedeuten, wie wir von Frau Prof. Højgaard und Frau Prof. Kluge erfahren haben. Damit kann das Risiko einer Krebszweiterkrankung drastisch reduziert werden. Dies kann aber auch die genauere Steuerung der Therapie bedeuten, wie uns der Vortrag von Herrn Dr. Wurm zur Hochpräzisionsradiotherapie sehr deutlich vor Augen führte.

Lassen Sie uns heute von dieser Veranstaltung mit nach Hause nehmen, dass die PET (-CT) bereits jetzt ihren Beitrag dazu leistet, eine überflüssige und manchmal sogar schädliche Behandlung zu vermeiden. Denn das Krebsrisiko für eine Zweiterkrankung steigt durch überflüssige Therapien deutlich. Des Weiteren leistet PET (-CT) einen Beitrag, um notwendige Therapien noch effektiver und zielgerichteter zu gestalten.

Für die Zukunft sind national und insbesondere international wesentliche Entwicklungen zu erwarten, wobei der Einsatz neuer Tracer uns helfen wird, onkologische Erkrankungen früher zu erkennen.

Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike ist Mitbegründer des Diagnostisch Therapeutischen Zentrums am Frankfurter Tor, Berlin, und Vorsitzender des PET e. V.

INTERVIEW IM DEUTSCHLANDFUNK

Im Anschluss an das Symposium gab am 24. Dezember 2004 Professor Wolfgang Mohnike, Mitbegründer des Diagnostisch Therapeutischen Zentrums am Frankfurter Tor, im Deutschlandfunk ein Interview zum Diagnoseverfahren PET und PET/CT. Redakteur war Jürgen Liminski.

Herr Mohnike, vor wenigen Tagen fand in Berlin ein wissenschaftlicher Kongress mit dem Titel "PET und PET/CT in der Kinderonkologie. Therapiesteuerung der Zukunft" statt. Warum sind die Diagnoseverfahren PET und PET/CT für Kinder so bedeutsam?

MOHNIKE: Weil die kindlichen Organe sehr klein sind, sind dort Krankheitsprozesse und Tumore häufig schwer erkennbar. Hier hilft die präzise PET/CT, bereits frühe Veränderungen zu erkennen. Wir haben Kleinkinder untersucht, wobei der jüngste Patient acht Wochen alt war. In diesem Fall haben wir einen winzig kleinen Tumor der Bauchspeicheldrüse, der sonst nicht zu diagnostizieren gewesen wäre, entdeckt. Das Kind wurde dann am Kinderchirurgischen Zentrum in Paris operiert.

Was für Folgen hat denn die Fehldiagnose, also wenn man solche Krebskrankheiten bei den Kindern nicht erkennen kann oder nur mangelhaft erkennt?

MOHNIKE: Wir wissen, dass bei konventioneller Diagnostik zirka 60 Prozent der Kinder mit Lymphdrüsenkrebs eine Strahlentherapie erhalten, die sie eigentlich nicht mehr benötigen, weil sie aufgrund der Chemotherapie schon ausgeheilt sind. Lymphdrüsenkrebs ist eine Erkrankung, die bei Kindern relativ häufig vorkommt. Mit der PET kann man nun diese bereits ausgeheilten Kinder erkennen und ihnen eine Strahlentherapie ersparen. Wir ersparen damit den Kindern aber nicht nur das 18-fach höhere Risiko, zu einem späteren Zeitpunkt einen Zweitkrebs zu bekommen, sondern wir ersparen unserem Gesundheitswesen auch die hohen Kosten für die Strahlentherapie.

Sie haben eben Paris genannt. Warum werden diese Kinder nicht bei uns behandelt?

MOHNIKE: Der Tumor der Bauchspeicheldrüse ist eine sehr spezielle Erkrankung. In unserem Zentrum werden alle Kinder Deutschlands mit dieser Erkrankung untersucht, und sie werden dann dort, wo die größten Erfahrungen vorliegen, operiert. Das ist in diesem Fall die Klinik in Paris.

Wissen denn die deutschen Ärzte um diese Diagnosemöglichkeit?

MOHNIKE: Natürlich, denn in den anderen europäischen Ländern ist die Methode ja bei wichtigen Krebserkrankungen Standard, wie zum Beispiel beim Lungenkrebs und beim Darmkrebs. Und weil die Methode in Deutschland bei Privatpatienten bereits erstattet wird, haben wir auch dort Erfahrungen. Lediglich für Kassenpatienten besteht ein Defizit.

Und was tun die Ärzte dann?

MOHNIKE: Tja, das ist eine schwierige Frage. Sie wissen, wir Ärzte sind findig, und wenn ein Kassenpatient diese Untersuchung benötigt, suchen wir natürlich immer nach Mitteln und Wegen, da etwas zu tun. Das gelingt auch in den allermeisten Fällen, aber das ist natürlich keine Lösung. Hier muss Abhilfe geschaffen werden.

Es geht ja um Folgekosten, die man den Krankenkassen ersparen könnte, von den Leiden für die Eltern und für die Kinder mal ganz zu schweigen. Warum bewegt sich nichts auf der politischen Ebene?

MOHNIKE: Das ist eine Frage, die ich eigentlich auch nicht beantworten kann. Es ist sicherlich kein Erkenntnisproblem, die Situation ist hinreichend bekannt. Es ist eher eine Frage der Geschwindigkeit von Entscheidungsprozessen wie sie im Gesundheitssystem, aber auch andernorts, ablaufen.

Aber nun ist doch hier in diesem Fall die Diagnose und jetzt die Erkenntnis so eindeutig, das müsste doch eigentlich die Durchsetzung beschleunigen.

MOHNIKE: Das war auch das Anliegen unseres Symposiums, das wir gemeinsam mit der Charité Berlin durchgeführt haben. Es wurde der Entschluss gefasst, einen gemeinsamen Brief an Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt zu verfassen mit der Bitte, hier möglichst schnell auf eine Lösung hinzuwirken.

REFERENTEN

Dr. med. Holger Amthauer
Klinik für Strahlenheilkunde
Campus Virchow-Klinikum
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Dr. med. Oliver Blankenstein
Sozialpädiatrisches Zentrum für
chronisch kranke Kinder
Otto-Heubner-Centrum für
Kinder- und Jugendmedizin
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Mario Brock
Klinik für Neurochirurgie
Campus Benjamin Franklin
Charité Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix
Klinik für Strahlenheilkunde
Campus Virchow-Klinikum
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

PD Dr. med. Christiane Franzius
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster

Dr. med. Hannes Haberl
Klinik für Neurochirurgie
Campus Virchow-Klinikum
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Dr. med. Hubertus Hautzel
Nuklearmedizinische Klinik des
Universitätsklinikum Düsseldorf
a. d. Gelände des
Forschungszentrums Jülich
52426 Jülich

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze
Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie
und Hämatologie
Otto-Heubner-Centrum für
Kinder- und Jugendmedizin
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Gustav Hör
Kuckucksweg 25
61462 Königstein/Taunus

Prof. Dr. med. Liselotte Højgaard
Department of Clinical Physiology
and Nuclear Medicine
PET and Cyclotron Unit
Rigshospitalet Copenhagen
Blegdamsvej 9
2100 Copenhagen, Denmark

Prof. Dr. med. Regine Kluge
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universität Leipzig
Stephanstraße 11
04103 Leipzig

PD Dr. med. Klaus Mohnike
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
und Neonatologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Wiener Straße
39112 Magdeburg

Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike
Diagnostisch Therapeutisches Zentrum
am Frankfurter Tor
Kadinerstraße 23
10243 Berlin

Prof. Dr. med. Dieter Ludwig Munz
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Campus Mitte
Charité Universitätsmedizin Berlin
Schumannstraße 20/21
10117 Berlin

Prof. Dr. med. Martin Paul
Dekan
Campus Mitte
Charité Universitätsmedizin Berlin
Schumannstraße 20/21
10117 Berlin

Prof. Dr. med. Brigitte Stöver
Klinik für Strahlenheilkunde
Abt. für Pädiatrische Radiologie
Campus Virchow-Klinikum
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Dr. med. Reinhard Wurm
Klinik für Strahlentherapie
Campus Mitte
Charité Universitätsmedizin Berlin
Schumannstraße 20/21
10117 Berlin

Prof. Dr. med. Peter Wust
Klinik für Strahlenheilkunde
Campus Virchow-Klinikum
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

IMPRESSUM

IMPRESSUM

Herausgeber

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum am Frankfurter Tor
PET/CT Centrum
Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike und Prof. Dr. med. Jürgen Schmidt
Kadiner Straße 23
10243 Berlin

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie und Hämatologie
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze

Klinik für Strahlenheilkunde mit Abt. Kinderradiologie
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix

Klinik für Strahlenheilkunde
Dr. med. Holger Amthauer

Diese Broschüre ist eine redaktionell bearbeitete Zusammenfassung
des medizinisch-wissenschaftlichen Symposiums am 09. Dezember 2004 in Berlin.

Redaktion

Christian Böhm, Sandra Kockerols, Sabine Thürk, Kai Weller, ipse Communication GmbH, Berlin
Dr. med. Thomas Voelker, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie

Druck

in puncto druck + medien gmbh, Bonn

Unser Dank gilt:

Bristol-Myers Squibb Medical Imaging
CTI Molecular Imaging Europe
f-con GmbH
GE Healthcare Technologies,
GE Healthcare Bio-Sciences
Genzyme GmbH Deutschland
PET e.V.
Philips Medizin Systeme GmbH Deutschland
RESpública Werbeagentur GmbH München
Schattauer Verlag
Schering Deutschland GmbH
Siemens AG Medical Solutions
Andreas Storm MdB,
Tyco Healthcare Deutschland GmbH