

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Institut für Nuklearmedizin
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.– Prof. Dr. Schwaiger)

Die Responsefrühevaluation mittels ^{18}F FDG – PET bei Patienten mit NSCLC unter Gefitinibtherapie

NADIA ZAHIA INGEBORG KOUEIDER VON HEYDEBRAND UND DER LASA

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. B. J. Krause
2. Univ.- Prof. Dr. J. Ruland

Die Dissertation wurde am 17.05.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.09.2010 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	<u>Einleitung</u>	5
1.1.	Fragestellung der Studie	20
2.	<u>Grundlagen</u>	21
2.1.	Gefitinib (Iressa/ZD 1839)	21
2.2.	Prinzipien der Positronenemissionstomographie	26
2.2.1.	Das Radiopharmakon 2-[¹⁸ F] Fluor-2-desoxy-D-glukose	26
2.2.2.	Der PET – Scanner	29
2.2.2.1.	Grundprinzip	29
2.2.2.2.	Bildrekonstruktion	32
2.2.2.3.	Korrekturen	33
2.2.2.3.1.	Totzeitkorrektur	34
2.2.2.3.2.	Absorptionskorrektur	34
2.2.2.3.3.	Streustrahlungskorrektur	36
2.2.2.4.	Kalibrierung	37
2.2.3.	Quantitative Datenauswertung	37
2.2.3.1.	Standardized uptake value (SUV)	37
2.2.3.2.	Patlak – Gjedde – Analyse	39
2.2.3.3.	Tumor/Referenzgewebe – Tumor/Normal – Ratio	41
2.3.	Evaluationsstandardisierung	41
2.4.	Datenreproduzierbarkeit	42
3.	<u>Patienten und Methode</u>	44
3.1.	Patienten	44
3.2.	Methode	47
3.2.1.	¹⁸ FDG – Applikation	47
3.2.2.	PET – Protokoll	48
3.2.2.1.	Bildgebungsprotokoll	48
3.2.2.2.	Bildauswertung	48
3.2.3.	Therapie – Ansprechen	49
3.2.3.1.	Klinisches Ansprechen	49
3.2.3.2.	Metabolisches Ansprechen	50
3.3.	Statistische Auswertung	50
4.	<u>Ergebnisse</u>	51
4.1.	Patienten	51
4.2.	Klinische Response	52
4.2.1.	Klinische Response und Überleben	56
4.3.	Therapiemonitoring mittels ¹⁸ FDG – PET	58
4.3.1.	Methodischer Vergleich	58
4.3.2.	Metabolisches Ansprechen	61
4.3.2.1.	Veränderungen nach einer Woche Behandlung	61

4.3.2.2.	Veränderungen nach zwei Wochen Behandlung	62
4.3.2.3.	Markante Veränderungen (Pat.20, Pat.14)	68
4.3.3	Gesamtentwicklung der Parameter	69
5.	<u>Diskussion</u>	72
5.1.	Die Medikation – Gefitinib (Iressa)	72
5.2.	Methodischer Vergleich	76
5.2.1.	Semi – quantitative SUV – Analyse	76
5.2.2.	Patlak – Gjedde – Analyse- K_i	79
5.2.3.	Tumor/Normal Tissue – Ratio (T/N – Ratio)	81
5.3.	Therapiemonitoring mittels ^{18}F FDG – PET	82
5.4.	Limitationen und Ausblick	89
5.4.1.	Spezifische Limitationen der Studie	89
5.4.2.	Aktuelle Entwicklung	89
6.	<u>Zusammenfassung</u>	91
7.	<u>Danksagung</u>	92
8.	<u>Literatur</u>	93
9.	<u>Anhang</u>	101

Abkürzungen/Abbreviations

AJCC	American Joint Committee on Cancer	LOR	Line of regression
ATP	Adenosintriphosphat	MBq	Megabecquerel
AZT	Azathioprin	MDCT	Multi – Detektor Computertomographie
β^+	Positron	mg/dl	Milligramm pro Deziliter
BGL	Blood glucose level	min	Minute
Bq	Becquerel	MLN	Mediastinaler Lymphknotenstatus
BSA	Body surface	MPT	Munich PET Tool
BSC	Best supportive care	MR_{glu}	Metabolische Glukoserate
BW	Body weight	MRT	Magnetresonanztomographie
Cdk	Cyclin – dependent Kinase	NCI	National Cancer Institute
Cdk2	Cyclin – dependent Kinase 2	NSCLC	Non – small cell lung cancer
CR	Complete remission / Complete responder	NR	No remission / No response
CT	Computertomographie	ns	Nanosekunde
d	Tag(e)	NLR	Nonlinear regression
d	Deutron	¹⁸O	Radioaktiv markiertes Sauerstoff – Atom
2D	2 – dimensional	OS	Overall survival
3D	3 – dimensional	OSEM	Ordered subset expectation maximization
DFS	Disease free survival	ORR	Objective response rate
DLT	Dosislimitierende Toxizität	P	Proton
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	P	Signifikanzniveau
EGFR	Endothelial growth factor receptor	P27	p27 Protein
e⁻	Elektron	PCNA	Proliferation cell nuclear antigen
ECOG	Eastern cooperative Oncology Group	PD	Progressive disease
¹⁸F	Radioaktiv markiertes Fluor – Atom	PET	Positronenemissionstomographie
FACT- L	Lebensqualitäts – Evaluationstest	PET/CT	Positronenemissionstomographie plus CT
FBP	Filtered back projection	PFS	Progression free survival
¹⁸FDG	2-[¹⁸ F]-Fluor-2-Deoxy-D-Glucose	PR	Partial remission / partial response
¹⁸FDG – PET	Positronenemissionstomographie mit ¹⁸ FDG	R²	Korrelationskoeffizient
g	Gramm	Rb	Retinoblastoma tumor supressor protein
G1	G1- Zellzyklusphase	RECIST	Response evaluation criteria
Y	Gamma – Quant	ROI	Region of interest
Ga- 68	Gallium – 68	S	S – Zellzyklusphase
Ge- 68	Germanium – 68	SD	Stable disease
GLUT 1	Glukosetransporter 1	SKM	Simplified kinetic method
GLUT 3	Glukosetransporter 3	SUV	Standardized uptake value
h	Stunde(n)	SUV_{mean}	Mean standardized uptake value
IC₅₀	Konzentration mit halbmaximaler Inhibition	SUV_{max}	Maximum standardized uptake value
IDEAL 1	Iressa dose evaluation in lung cancer 1	SUV_{gluc}	Glukosespiegel normierte SUV
IDEAL 2	Iressa dose evaluation in lung cancer 2	TK	Tyrosinkinase
ISEL	Iressa survival evaluation in lung cancer	TK1	Tyrosinkinase 1
K_i	Influxkonstante K	TNM	Tumor – Node – Metastase – Klassifikation
K_{i,gluc}	Glukosespiegel normierte Ki	T/N- Ratio	Tumor – Normalgewebe – Quotient
Ki-67	Ki-67 – Antigen (Proliferationsmarker)	U1	Untersuchung 1
LBM	Lean body mass	U2	Untersuchung 2
LCS	Lung cancer subscale	U3	Untersuchung 3
LK	Lymphknoten	UICC	Union against Cancer
		VOI	Voxel of interest
		WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Das Lungenkarzinom gehört mittlerweile weltweit zu den häufigsten malignen Tumorerkrankungen (25% aller Malignome) und ist derzeit die häufigste durch Krebs verursachte Todesfolge. Auch in Deutschland belegt es für Männer nach dem Prostata – und dem kolorektalen Karzinom Platz drei im Häufigkeitsranking bei ebenso zunehmender Inzidenz für Frauen. Dies ist v.a. auf den vermehrten weiblichen Tabakkonsum der letzten 30 Jahre zurückzuführen [51].

Insgesamt beträgt die Inzidenz bei steigendem Trend in Mitteleuropa ca. 60/100 000 Einwohner pro Jahr mit 50/100 000 in Deutschland, während die Mortalität hierzulande bei 40/100 000 liegt. Dabei beläuft sich das Verhältnis Mann zu Frau derzeit noch immer auf 3:1. Der Erkrankungsgipfel liegt um das 60. Lebensjahr, die 5 - Jahres – Überlebensrate beträgt insgesamt 5 – 10%. [60] Diese ist jedoch streng mit dem Stadium des Tumors und dessen histologischen Subtypus korreliert [35].

Aktiver Tabakkonsum ist, gefolgt von passiver Inhalation, weiterhin als die Hauptursache für die Entstehung des Lungenkarzinoms anzusehen. Zwar können auch andere Karzinogene, wie Asbest oder Chrom für die Entstehung verantwortlich sein, doch stehen diese in der Häufigkeitsbeurteilung weit hinter den oben genannten Risikofaktoren [51].

Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird das Lungenkarzinom histologisch in vier Untergruppen unterteilt:

- **kleinzellige Karzinome**
- **Plattenepithelkarzinome**
- **Adenokarzinome**
- **Großzellige Karzinome**

[71]

Hieraus resultiert eine Kategorisierung in kleinzelliges und nicht – kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), bei welcher das NSCLC 80% der Lungenkarzinome subsumiert [35].

Die Stadieneinteilung des NSCLC erfolgt anhand der TNM – bzw. UICC (Union against cancer) – Klassifikation, erstmals zusammengefasst in der Mountain – Klassifikation von 1997. Diese erfuhr eine erste Überarbeitung im Jahre 2002, sowie eine erneute Revision in Zusammenarbeit mit der AJCC (American Joint Committee on Cancer) im Jahr 2009.

Eine Zusammenfassung der aktuellen Einteilung zeigt folgende Tabelle:

Stadieneinteilung des NSCLC

UICC / AJCC	T	N	M
Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1 (< 3cm) T1a(< 2cm) T1b(2-3cm)	N0	M0
Stadium IB	T2a(3-5cm)	N0	M0
Stadium IIA	T1a T1b T2a T2b(5-7cm)	N1 N1 N1 N0	M0
Stadium IIB	T2b T3	N1 N0	M0
Stadium IIIA	T3 T1-3 T4	N1 N2 N0-1	M0
Stadium IIIB	Jedes T T4	N3 N2-3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1a* M1b*

Abb.1: 7. Edition der TNM – Klassifikation, 2009, AJCC, PMID 19584208 (Chest 2009 July;136(1):260-71)

* separate tumoröse Knötchen im kontralateralen Lobus; Tumor mit pleuralen Knötchen oder malignem pleuralem oder perikardialen Erguss
* Fernmetastasen

Glisson et al. konnten 1997 zeigen, dass die Überlebensrate der am nicht – kleinzelligen Lungenkarzinom Erkrankten, v.a. hinsichtlich der Operabilität des Primärtumors und dem Vorhandensein von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, streng von der Zugehörigkeit zu den einzelnen Stadien abhängig ist [23]. Somit definiert die Zuordnung heute u.a. sowohl das Therapieverfahren, welches beim NSCLC vor allem aus chirurgischer Intervention und Strahlentherapie, sowie palliativer Chemotherapie besteht [71], als auch das schlußendliche Behandlungsziel der Therapie. Während im Frühstadium (Stadium I und II) die primär kurative Intention im Vordergrund steht, ist die palliative Therapie des Erkrankten die Alternative im späteren Stadium (Stadium > III B) [37]. Dies erklärt die Bedeutung einer umfassenden und genauen Diagnostik bereits während des prätherapeutischen Stagings.

Die prätherapeutische Diagnostik beinhaltet für gewöhnlich eine Bronchoskopie, eine Röntgenaufnahme der Lunge in zwei Ebenen, sowie eine Computertomographie des Thorax. Die histologische und zytologische Validierung umfasst zumeist ein bronchoskopische Gewebebiopsie oder die perkutane Lungenbiopsie. Zur Detektion von Fernmetastasen kommen die Sonographie, die Computertomographie, die Skelett –

szintigraphie sowie die Magnetresonanztomographie zum Einsatz. Aufgrund der niedrigen Sensitivität und Spezifität der CT hinsichtlich des nodalen Stagings [8+13], erfolgt bei Patienten mit primär resektablem Tumor, aber bildgebend unsicher kategorisierbarem N – Stadium, zusätzlich eine diagnostische Mediastinoskopie mit Biopsie der mediastinalen Lymphknoten [42]. Hierbei handelt es sich um einen chirurgischen Eingriff, der alle damit verbundenen Aufwendigkeiten und Risiken beinhaltet.

Der Wunsch nach und die Notwendigkeit von nicht – invasiven Methoden für das Staging und Restaging, sowie die Ermittlung des Ansprechens der Behandlung des NSCLC ist daher leicht nachzuvollziehen. Die Einführung der Positronenemissions – Tomographie (PET) in das Verfahrensspektrum „entpuppte sich [dabei] als klinischer Meilenstein im Staging und Restaging einer Vielzahl maligner Erkrankungen [...] [75].“ Ursprünglich war die Technik in den siebziger Jahren von Wissenschaftlern der Universität Washington zur Visualisierung und Untersuchung physiologischer Vorgänge im Gehirn entwickelt worden [69], während sie heute eine zunehmende Vielzahl klinischer und v.a. onkologischer Anwendungsgebiete findet.

In der onkologischen Nuklearmedizin macht sich das Verfahren, im Gegensatz zu den morphologisch bildgebenden Untersuchungsmethoden (z.B. Sonographie, CT), den erhöhten Glukosestoffwechsel maligner Zellen zu Nutze. Hierbei wird ein radioaktiv markiertes Glukoseanalogon verabreicht, das von entarteten Zellen aufgrund der erhöhten Stoffwechselaktivität vermehrt aufgenommen wird. Das Analogon 2-[¹⁸F]-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose beispielsweise wird nach i.v. – Injektion und Diffusion ins Gewebe aktiv über Glukosetransporter in die Zelle gebracht. Dort wird es durch das Enzym Hexokinase verstoffwechselt und in der Zelle gespeichert. Aufgrund der Substitution am C2 – Atom kann es jedoch nicht wie „normale“ Glukose weiter metabolisiert werden und reichert sich in der Zelle an. Dieses Speicherverhalten wird „trapping“ genannt und kann aufgrund der beim Zerfall der radioaktiven Tracer entstehenden Strahlung mittels eines speziellen PET – Scanners sowohl qualitativ, als auch quantitativ sichtbar gemacht werden. Für die Diagnostik des Lungenkarzinoms ist das Analogon 2-[¹⁸F]-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose (siehe auch Grundlagen, 2.1. Gefitinib) dabei als das wichtigste Radiopharmakon anzusehen [5].

Bereits im Jahre 1999 verfasste die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) ein Konsensuspapier um die Durchführung und Auswertung von ¹⁸FDG – PET – Untersuchungen für die Ermittlung des Therapieansprechens zu standardisieren. Dieses erfuhr eine Überarbeitung und Neuauflage durch das NCI (National Cancer Institut) im Jahr 2005. (Für nähere Informationen sei an dieser Stelle auf

den Grundlagenabschnitt 2.2.4. Evaluationsstandardisierung verwiesen). Im selben Jahr wurde das ^{18}F FDG – PET auch durch einen Beschluss des Bundesausschusses, der das Verfahren für das Management des Lungenkarzinoms bewertet hatte, als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen stationärer Aufenthalte anerkannt [5]. Mittlerweile erfolgte ebenso die Aufnahme in den ambulanten Leistungskatalog der Krankenkassen.

In den letzten zehn Jahren wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die die Bedeutung und Aussagekraft des ^{18}F FDG – PET für das Staging und Restaging des NSCLC belegen konnten. Im Jahre 2003 veröffentlichten Weber et al. eine Metaanalyse in der alle Veröffentlichungen der Jahre 1995 bis 2002 mit eben dieser Thematik nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin bewertet und verglichen wurden [71]. Hierbei kristallisierten sich drei wesentliche Schlussfolgerungen heraus:

Zum einen konnte gezeigt werden, dass die ^{18}F FDG – PET unter allen nicht – invasiven bildgebenden Verfahren die höchste Genauigkeit zum Nachweis von Lymphknoten – und Fernmetastasen (level of evidence Ia bzw. Ib) besitzt. Zudem zeigte sich, dass die stadiengerechte Therapieauswahl beruhend auf einer additiven ^{18}F FDG – PET das Ergebnis der operativen Therapie des Lungenkarzinoms signifikant verbessert und die Rate an nicht kurativen Thorakotomien verringert. Außerdem erbrachten Kosten/Nutzenanalysen aus Deutschland, Japan und den USA hervor, dass die durch eine additive ^{18}F FDG – PET verursachten Kosten durch geringere Kosten für invasive Diagnostik und nicht kurative Operationen weitgehend ausgeglichen werden [71].

Auch neuere Studien belegen diese Daten. Eine australische Forschungsgruppe ermittelte zum Beispiel in einer Studie mit 153 Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC und 63 in kurativer Intention behandelten Erkrankten 42% unterschiedliche Resultate im Staging bei konventioneller Methodik im Vergleich zu einer Diagnostik mit additivem ^{18}F FDG – PET. Nach dem PET erfolgte bei 10% ein Down – und bei 33% der Untersuchten ein Upstaging. Dies beeinflusste die therapeutische Planung maßgeblich. In 35% der Fälle änderte sich der Behandlungsplan [40]. Es muss dennoch beachtet werden, dass die Genauigkeit der PET im Primärtumorstaging bei einigen Tumorentitäten wie dem bronchiolo – alveolären Karzinom oder pulmonalem Karzinoid aufgrund geringer Stoffwechselaktivität verringert ist. Falsch negative Befunde treten aufgrund geringerer Ortsauflösung, Partialvolumeneffekten und Bewegungseinflüssen weiterhin bei malignen Tumoren mit einer Größe < 10mm auf. Deshalb ist die CT im Bereich der morphologischen Beurteilung, sowie dem T – Staging noch immer das Verfahren der Wahl [5]. Im Gegensatz dazu konnte die deutliche Überlegenheit der ^{18}F FDG – PET

(Sensitivität 84%, Spezifität 89%) gegenüber der CT (Sensitivität 57%, Spezifität 82%) bei der Detektion von mediastinalen Lymphknotenmetastasen mehrfach gezeigt werden. Dies hat die Notwendigkeit der Durchführung diagnostischer Mediastinoskopien mit Lymphknoten – Sampling bedeutend reduziert [67]. Allerdings muss auch hier erwähnt werden, dass bei vergrößerten Lymphknoten die Sensitivität des PET zwar ebenso größer ist als die der CT, jedoch besitzt sie in diesem Zusammenhang lediglich eine leicht höhere Spezifität, da auch gutartige Erkrankungen, wie granulomatöse oder andere entzündliche Veränderungen eine Mehranreicherung bedingen können. Dies kann somit durchaus zu falsch positiven Ergebnissen führen. Auch in der Detektion von Fernmetastasen hat sich das Verfahren bewährt. Bei bis zu 15% aller Patienten mit Lungenkarzinom identifizierte die PET zuvor unbekannte Fernmetastasen [5]. Besonders effektiv ist die Methodik in der Ersterkennung und Differenzierung von vorbeschriebenen Läsionen der Leber, sowie der Nebenniere, des Skeletts und einiger selten auftretender Lokalisationen wie etwa Weichteilmetastasen, retroperitonealen oder supraclavikulären Lymphknotenfiliae. Aufgrund der hohen metabolischen Eigenanreicherung des zerebralen Gewebes ist die Untersuchung zur Erfassung von Metastasen des ZNS jedoch ungeeignet [5]. Hier sind die MRT und CT weiterhin die Standardverfahren der ersten Wahl.

Um die Sensitivität der PET hinsichtlich der niedrigeren Ortsauflösung im Vergleich zum CT zu verbessern, wurde mittlerweile das Verfahren des PET/CT eingeführt. Hierbei handelt es sich um eine Hybridtechnik, durch welche der Patient zeitgleich eine CT als auch eine PET – Untersuchung erhält. Somit können die anatomischen Informationen der CT mit der metabolischen Information der PET kombiniert werden. Lardinois et al. konnten als erste Forschungsgruppe 2003 zeigen, dass sich durch die Anwendung des PET/CT das Staging sowohl für den Primärtumor, als auch für das nodale Staging im Vergleich zu den bekannten Einzelverfahren signifikant verbessern lässt [41]. Pauls et al. veröffentlichten Anfang 2008 eine Arbeit, in welcher 240 Patienten mit histologisch gesichertem NSCLC sowohl eine MDCT –, als auch eine PET – und eine PET/CT – Staginguntersuchung erhielten. Die Untersuchungsverfahren wurden jeweils unabhängig voneinander ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass durch die integrierte PET/CT das T – Stadium bei NSCLC signifikant häufiger korrekt bestimmt werden konnte als durch die Einzelverfahren allein. In 64% der Fälle wurde der Primärtumor mittels PET/CT richtig kategorisiert, während die MDCT und das PET jeweils 50% richtige Zuordnungen ergaben. Auch die Anzahl uneindeutiger Zuordnungen konnte durch das neue Verfahren reduziert werden. Besonders effizient sei die Untersuchung bei T1 –, T2 – und fortgeschrittenen Stadien [49]. Aufgrund der positiven Ergebnisse dieser Studien muss der

Einfluss des Verfahrens auf das Patienten – Management, den Krankheitsverlauf, das Gesamt – Überleben und die Nutzen/Kosten – Effizienz in größeren Studien weiter evaluiert werden [5].

Hinsichtlich der Erarbeitung von prognostischen Aussagen wird die TNM – Klassifikation des NSCLC weiterhin als das Standardverfahren bei der Prognoseanalyse der Erkrankten angewandt und bestimmt maßgeblich das Therapieregime und das Behandlungsziel. Allerdings konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass sich auch auf molekularer Ebene einige zusätzliche prognostische Faktoren evaluieren lassen. So wurde bereits von Lavezzi et al., sowie von Pence et al. die Abhängigkeit der Proliferationsfähigkeit des Tumors von der PCNA – und Ki-67 – Expression postuliert [28]. Zudem ist heute bekannt, dass die entarteten Zellen des NSCLC durch gesteigerte Glykolyse eine Überexpression an Glukosetransportern (v.a. Glut-1), sowie des Enzymes Hexokinase entwickeln. Einige Studien untersuchten daher den Zusammenhang von ^{18}F FDG – Aufnahme und Wachstumsrate bzw. Proliferationsfähigkeit des NSCLC. Es zeigte sich, dass die metabolische Aktivität des Tumors evaluiert anhand der ^{18}F FDG – Aufnahme einen unabhängigen prognostischen Faktor für die Aggressivität desselben und die Überlebensdauer der Patienten darstellt [28]. Daher stellt sich nun die Frage, inwieweit die ^{18}F FDG – PET durch die semiquantitative Analyse mittels SUV(Standardized uptake value) grundsätzlich eine prognostische Wertigkeit hinsichtlich Rezidivwahrscheinlichkeit und Überlebensraten bei den Patienten besitzt und inwieweit sich anhand dieser Prognostik das jeweilige Therapieregime individuell anpassen lässt. Im Bezug auf die Rezidiv – wahrscheinlichkeit beschreiben Higashi et al. in einer Studie mit 75 Patienten, die vier Wochen nach einer Staging – PET eine Thorakotomie erhalten hatten, dass das ^{18}F FDG – Uptake einen signifikanten unabhängigen prädiktiven Wert für ein Rezidivereignis darstelle, speziell bei Patienten im Stadium I. Hierbei sei die ^{18}F FDG – Aufnahme gemessen in SUV – Werten sogar effizienter als die herkömmliche Stadieneinteilung. Zudem sei das Risiko für das Auftreten von Metastasen umso höher, je größer die gemessenen SUV – Werte [29]. Doch auch für höhere Tumorstadien konnte die prognostische Aussagekraft der ^{18}F FDG – PET bestätigt werden. So postulierten Eschmann et al. im Jahre 2005 in einer Studie mit 190 Patienten, welche sich alle im Stadium IIIA oder IIIB befanden und vor der geplanten Bestrahlung eine additive PET erhalten hatten, ebenfalls die Wertigkeit des Verfahrens als einen unabhängigen prognostischen Faktor im Hinblick auf das Überleben und die Inzidenz von Metastasierung. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Überlebensrate signifikant verringerte, wenn die mittlere ^{18}F FDG – Aufnahme (SUV_{mean}) des Primärtumors bei über 12

lag, sowie eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Fernmetastasen bei einem SUV_{mean} von über 7 [16]. Eine aktuellere Studie von Xuan Canh et al. zeigte unlängst, dass die prognostische Aussagekraft der ^{18}F FDG – Aufnahme bezüglich des Rezidivaufretens bei einer stadiengemischten Patientengruppe nach chirurgischer Intervention kurativer Absicht größer sei, als die prognostische Wertigkeit der Expression von Glut-1 und Ki-67. Weiter seien die maximalen SUV – Werte (SUV_{max}) die einzige kontinuierlich signifikante Variable im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) und das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) im Vergleich zu oben genannten Parametern [80]. Zahlreiche ähnliche Studien ([28]+[16]+[4]+[14]) kommen zu ähnlichen Schlussfolgerungen, jedoch mit stets unterschiedlichen SUV – Schwellenwerten, weshalb eine allgemeingültige Prognosebeurteilung anhand von SUV – Berechnungen derzeit nicht möglich scheint. Ferner muss darauf hingewiesen werden, dass die ^{18}F FDG – Aufnahme nicht unabhängig von äußeren Einflüssen ist. So haben z.B. die Körpergröße/Körpergewicht, als auch das Plasmaglukoselevel, der Insulinspiegel und das Intervall zwischen ^{18}F FDG – Injektion und PET – Untersuchung großen Einfluss auf diesen Parameter, wodurch Fehler bedingt sein können [16]. Auch die Bildrekonstruktion und die Datenauswertung an und für sich können teils sogar systemische Fehler bedingen. Inwieweit eine Prognosebeurteilung durch eine standardisierte Evaluation Tumorentitäten – spezifischer SUV – Schwellenwerte möglich sein könnte, müsste in weiteren Studien noch geklärt werden.

Die Möglichkeit der quantitativen Bestimmung der Stoffwechselaktivität mittels ^{18}F FDG – PET eröffnet weitere Anwendungsgebiete in der Therapie von Patienten mit NSCLC. In einer Studie von Weber et al. aus dem Jahre 2003 wurde das Therapieansprechen bereits nach dem ersten Zyklus Chemotherapie mittels ^{18}F FDG – PET untersucht. Eine frühzeitige Reduktion der tumoralen ^{18}F FDG – Speicherung erwies sich dabei als eng korreliert mit einem progressionsfreien und auch dem Gesamt – Überleben [72]. Folglich könnte der Vergleich der Ergebnisse sequentieller PET – Untersuchungen zum Zeitpunkt 0 (= vor der Therapie) mit denen zum Zeitpunkt 1 (= während der Therapie) helfen, „Therapieresponder“ von „Non – Respondern“ frühzeitig zu unterscheiden und damit die Möglichkeit zur Individualisierung des Therapieregimes eröffnen.

Grundsätzlich können hier zwei Erhebungszeitpunkte mit unterschiedlicher Zielsetzung differenziert werden:

Findet die zweite Messung mittels PET noch während der Therapie statt, könnte anhand der Ergebnisse das Ansprechen auf die Therapie bewertet werden, sowie nicht ansprechende Patienten früh einer alternativen Behandlung zugeführt werden, was

unnötige, belastende Behandlungen des Patienten verhindern und zusätzlich Kosten für ineffiziente Therapien vermeiden könnte. Zudem könnte diese Anwendung auch die Verkürzung der Dauer von Phase II – Studien in der Erforschung neuer antitumoraler Pharmaka bewirken, deren Effizienz nach derzeitiger Standarderhebung meist erst nach einigen Monaten mittels Klinik und herkömmlichen bildgebenden Verfahren festgestellt werden kann, was ebenso oben erläuterte Vorteile bietet.

Wird die Verlaufs – Untersuchung hingegen nach Beendigung der Therapie durchgeführt, so könnte zeitgleich die Therapieeffizienz bewertet, als auch ein posttherapeutisches Restaging erfolgen, was sowohl die Beurteilung der Notwendigkeit adjuvanter Therapien, als auch Aussagen über die weitere Prognose des Patienten erlauben würde.

Derzeit wird das Therapieansprechen als Standard immer noch mittels morphologischer Messungen des Tumordurchmessers vor und nach der Therapie meist anhand einer CT oder MRT unter den Leitlinien der RECIST – Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) erhoben.

Bereits im Jahre 1979 wurden die Leitlinien zur Evaluation des Ansprechens von Tumormanifestationen auf Therapien im *WHO – Handbuch* erstmals veröffentlicht, seit 1980 wurden diese weltweit angewandt. In den neunziger Jahren zeigte sich ein zunehmender Aktualisierungsbedarf dieser Kategorisierung, so dass Ende der neunziger Jahre eine Überarbeitung der Kriterien erfolgte, welche im Jahr 2000 von Therasse et al. im Journal of the National Cancer Institute erstmals veröffentlicht wurde. Das Ansprechen von soliden Tumoren wird demnach wie folgt definiert:

Unterschieden werden zum einen messbare und nichtmessbare Läsionen. Messbar sind Läsionen, die in konventioneller Technik eine Größe von 20mm oder mehr aufweisen, sowie solche, die sich im Spiral – CT mit einer Größe von 10mm oder mehr darstellen lassen. Zur Berechnung dienen entweder der größte Durchmesser des Tumors, die Summe der größten Durchmesser von maximal fünf Läsionen in einem Organ oder die von zehn Läsionen insgesamt. Bezogen auf messbare Läsionen ist die „Komplette Remission“ ferner als ein vollständiges Verschwinden jeglicher Tumormanifestationen definiert. Die „Partielle Remission“ stellt hingegen eine Verkleinerung der Summe aller Durchmesser von mindestens 30% dar. Eine Komplette –, oder Partielle Remission besteht nur, wenn eine weitere Nachuntersuchung mindestens vier Wochen später das Messergebnis bestätigen kann. „Progressive Disease“ besteht bei einer Vergrößerung der Summe der größten Durchmesser der Tumorkläsionen um 20% oder bei jeglichem Auftreten von neuen Tumormanifestationen. „Stable Disease“ erfüllt weder die Kriterien einer Partiellen Remission noch die einer Progressive Disease, zeigt somit also weder eine deutliche Verkleinerung noch eine ausgeprägte Tumorprogredienz. Ein Stable

Disease wird im Bezug auf den Beginn der Therapie ermittelt und muss abhängig von der Follow-up – Frequenz des Regimes für mindestens sechs bis acht Wochen anhalten. Etwas andere Richtlinien gelten bei nichtmessbaren Läsionen, wie zum Beispiel Aszites, Pleuraerguß, Peritonealcarcinose oder Knochenmetastasen [64].

Die Definition des Ansprechens nach den RECIST – Kriterien im tabellarischen Überblick:

Komplette Remission	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen für mindestens vier Wochen
Partielle Remission	30% Verkleinerung der Tumormanifestation für mindestens vier Wochen anhaltend
Stable Disease	Erfüllt weder Kriterien von Partieller Remission noch von Progressive Disease
Progressive Disease	20% Vergrößerung der Tumormanifestation Auftreten jeglicher neuer Läsionen

Abb.2: RECIST-Kriterien: New guidelines to evaluate the reponse to treatment in solid tumors, J. Natl. Cancer Inst. 2000; 92:205-216

In den letzten Jahren konnten anhand verschiedener Studien oben erläuterte Hypothesen untermauert werden. In einer prospektiven Arbeit von Cerfolio et al. aus dem Jahr 2004 wurden 56 Patienten mit NSCLC vor und nach Abschluss einer neoadjuvanten Therapie mittels ¹⁸FDG – PET evaluiert. Die schlussendliche Aufarbeitung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der histologischen Analyse der Tumorsektate. Es stellte sich hierbei heraus, dass die Veränderungen des SUV_{max} nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie eine enge lineare Korrelation zur histologischen Auswertung aufwiesen. Diese sei zudem präziser als die Korrelation mit der Größenabnahme des Tumors, ermittelt durch die CT. Wenn die Abnahme der SUV_{max} – Werte 80% übersteige, sei ferner eine Klassifizierung als CR (complete responder) anzunehmen, unabhängig vom Zelltypus, der angewandten Therapie und des finalen SUV – Wertes. Die Möglichkeit Responder zu identifizieren verbessere folglich die Selektion der Patienten zur chirurgischen Intervention und biete eine Orientierungshilfe für weitere Therapiestrategien bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium [7]. In einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 2001 wurden zu dieser Thematik bereits ähnliche Ergebnisse veröffentlicht. Damals waren 26 Patienten mit NSCLC im Stadium III vor und zwei Wochen nach abgeschlossener adjuvanter Radiochemotherapie einer PET – Untersuchung zugeführt worden. Endpunkt der Erhebung war hier ebenfalls die histologische Aufarbeitung der Resektate. Es zeigte sich, dass das ¹⁸FDG – PET sowohl für das Monitoring des therapeutischen Effektes nach Abschluss der Intervention im Sinne einer Responsekategorisierung geeignet ist (Sensitivität 88%, Spezifität 67%), als auch eine hohe Aussagekraft bei der Erhebung

eines posttherapeutischen nodalen Status besitzt. (Sensitivität 58%,Spezifität 93%) [34]. Weitere Studien belegen zudem die Aussagkraft der PET – Evaluierung während bzw. kurz nach therapeutischer Intervention bei Patienten mit NSCLC.

Im Jahre 2003 erschien bereits eine Studie von Mac Manus et al. in welcher 73 Patienten mit NSCLC vor und kurz nach Radio – oder Chemotherapie eine PET – und CT – Untersuchung zur Evaluierung des frühen Therapieansprechens erhielten. Hierdurch wurde das Patientengut in die Kategorien CR (complete response), PR (partial response), NR (no response) und PD (progressive disease) unterteilt und diese Zuordnung mittels einer Gesamtüberlebenskorrelation validiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Kategorisierungen, erhoben durch die PET – Untersuchung, stärker mit dem Überleben korrelierten, als die durch die CT ermittelte Zuordnung. Die Arbeitsgruppe kam daher zu dem Schluss, dass anhand der PET – Evaluierung frühzeitig Aussagen über das Therapieansprechen erhoben und somit die Therapie individuell modifiziert werden könne [44]. Eine deutsche Studie aus dem Jahr 2006 kommt zu selbigem Ergebnis. Hier wurden acht Patienten mit NSCLC drei Tage vor und vierzehn Tage nach Beginn einer Chemotherapie einer PET – Untersuchung unterzogen, um die frühe Therapiereponse zu evaluieren. Die Validierung der Ergebnisse erfolgte anhand histologischer Aufarbeitung. Es konnte gezeigt werden, dass anhand der erfassten Veränderungen im ¹⁸FDG – Uptake kurz nach der Therapie ein frühes Ansprechen auf eine Intervention identifiziert werden kann [20].

In der bereits erwähnten Arbeit von Weber et al. wurde 2003 in einer prospektiven Studie an 57 Patienten das Frühansprechen auf Chemotherapie mittels einer Verlaufs – PET einen Zyklus nach Therapiebeginn untersucht und die Ergebnisse mit dem Gesamtüberleben korreliert. Die Metabolische Response, definiert als die Abnahme des initialen SUV um >20% korrelierte signifikant mit dem Überleben, sowie dem letztendlichen Therapieansprechen bei einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 74%. Die Autoren kommen demnach zu dem Schluss, dass eine Beurteilung der metabolischen Response zur Evaluierung des Therapieansprechens möglich sei [72].

Somit stellt sich zunehmend die konkrete Frage, inwieweit das Verfahren der sequentiellen ¹⁸FDG – PET zur Beurteilung des Therapieansprechens, für die individuelle Anpassung des Therapieregimens bereits zu einem frühen Zeitpunkt, als auch für das posttherapeutische Restaging und das Patientenoutcome nach Abschluss der Therapie einen wichtigen Informationsbeitrag liefern könnte. In diesem Zusammenhang bleibt aber auch zu erwähnen, dass einige unerwünschte Aspekte bei der Anwendung dieses Verfahrens zu beachten sind. So bedingt zum Beispiel eine angewandte Radiotherapie des Öfteren posttherapeutische entzündliche Reaktionen, welche zu falsch negativer

Responseevaluation führen können. Ebenso können normale Fluktuationen in der Stoffwechselaktivität des Tumors Fehler in dieser Erhebung bedingen. Auch reagieren die verschiedenen Tumortypen mit unterschiedlicher Intensität auf angewandte Therapieformen ohne dabei unbedingt in direkter prognostischer Korrelation zum Patientenoutcome zu stehen. Das bedeutet, dass die SUV – Abnahme von z.B. 25% bei einem Patienten mit Hodgkin – Lymphom nicht die gleiche prognostische Aussage beinhalten muss (schlechte Prognose), wie eine 25% – Abnahme bei einem Patienten mit NSCLC (gute Prognose) [70].

In den letzten Jahren sind aber nicht nur im Bereich der Tumordiagnostik, sondern auch bei der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze hoffnungsvolle Fortschritte erzielt worden. Hanahan und Weinberg hatten bereits im Jahr 2000 sechs essentielle Veränderungen in Tumorzellen beschrieben, welche den meisten beim Menschen auftretenden Karzinomen gemein sind:

Autarkie im Bezug auf Wachstumsfaktoren, Unempfindlichkeit gegenüber wachstumshemmenden Faktoren, Apoptoseumgehung, unbegrenztes Replikations – potential, anhaltende Angiogenese, sowie die Fähigkeit zur Invasion und Metastasierung [12]. Diese Fähigkeiten erlangt die Tumorzelle durch vorausgegangene, z.B. extrinsisch durch inhalierte Karzinogene verursachte Schädigung des Genoms und bedient sich bei deren Umsetzung ähnlicher Signalkaskaden wie gesunde Zellen.

Neue therapeutische Mediatoren, welche auf molekularer Ebene die intrazellulären Regulationsabläufe blockieren und die Signalwege im zellulären Netzwerk unterbrechen [32], sind derzeit in klinischer Erprobung und zeigen schon jetzt teilweise recht hoffnungsvolle Ergebnisse auf. V.a. über die zielgerichtete Medikation mit monoklonalen Antikörpern, Tyrosinkinase – und Proteasom – Inhibitoren liegen bereits für verschiedene Tumorentitäten klinische Erfahrungen vor [45]. Für die zielgerichtete Therapie des NSCLC sind dabei derzeit folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Erlotinib
- Gefitinib
- Bevacizumab

Die EGFR (endothelial growth factor receptor) – Tyrosinkinaseinhibitoren Gefitinib und Erlotinib stehen bezüglich dieser neuen Therapieformen aktuell im Vordergrund. Diese Pharmaka hemmen spezifisch die EGFR – vermittelte Signaltransduktion. Dadurch

werden spezielle intrinsische Signalkaskaden, welche maßgeblich an der zellulären Proliferationsregulation beteiligt sind, gehemmt, wodurch das Tumorwachstum auf molekularer Ebene gebremst werden kann:

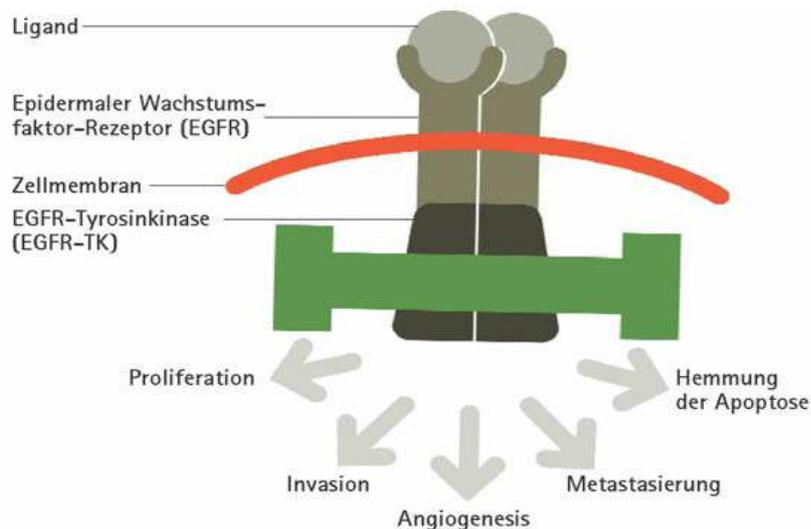


Abb.3: Signaltransduktion am EGF – Rezeptor

In einer randomisierten, placebo – kontrollierten Phase III – Studie konnte gezeigt werden, dass Erlotinib die Überlebenszeit von Patienten mit NSCLC nach der first – und second – line – Chemotherapie signifikant verlängert. Auch die Analyse der Lebensqualität und die Dauer bis zur symptomatischen Wiederverschlechterung der Patienten zeigten, dass Tarceva® von signifikantem klinischem Nutzen für die Erkrankten ist [45]. Diese Ergebnisse führten zur Zulassung von Erlotinib in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC.

Auch der Nutzen von Gefitinib/Iressa® war bereits Mittelpunkt wissenschaftlicher Forschung und erbrachte hoffnungsvolle Ergebnisse.

Bereits in präklinischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Gefitinib ein sehr potenter und zugleich hoch selektiver Hemmstoff der Tyrosinkinase des EGF – Rezeptors und der Tumorpheriferation ist. Dabei wurde das Tumorwachstum nicht nur bei erhöhter Expression des EGF – Rezeptors, sondern auch bei erhöhter Aktivität des Rezeptors gehemmt. Die Hemmung der intrazellulären Signaltransduktion ging mit einer erhöhten Apoptose – Rate und einer Verringerung der Tumormasse einher [57]. Diese Erkenntnisse sollten durch zwei große Phase II – Studien mit dem Namen IDEAL-1 und IDEAL-2 (Iressa dose evaluation in advanced lung cancer) an insgesamt 157 Patienten verifiziert werden. Hierbei zeigte sich, dass Iressa® mit einer Ansprechrate von 10 – 20% durchaus

wirksam ist und die krankheitsassoziierten Symptome verringert [19+39]. Bei einigen anderen Tumorentitäten konnte sogar in bis zu 40% der Fälle das Tumorwachstum gehemmt werden. Dabei wurden meist auffallend lange Krankheitsstabilisierungen und teilweise deutliche Tumorrückbildungen verzeichnet [17].

In einer neueren Phase III – Studie (Iressa survival evaluation in lung cancer – ISEL) von Thatcher et al. mit 1692 an fortgeschrittenem NSCLC leidenden Patienten wurde die Wirksamkeit von Gefitinib placebokontrolliert erneut erhoben. Dabei stellte sich eine Differenz zwischen den Gruppen zugunsten der Iressa® – behandelten Population heraus, welche jedoch keine Signifikanz erreichte. Dennoch ließen sich anhand der Erhebungen Vorteile für die Untergruppierungen “asiatischer Herkunft” und “ Nie – Raucher” erkennen. Innerhalb dieser zwei Kategorien zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der medikamentös behandelten Subgruppierung [62].

Diese neuen Pharmaka stellen somit eine viel versprechende Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten dar, auch wenn zu beachtende Limitationen durchaus Herausforderungen darstellen.

Eine dieser Limitationen wurde speziell für Gefitinib erst unlängst bekannt, als anhand einiger Studien [43+47+48] gezeigt werden konnte, dass die Sensitivität der EGFR – Rezeptors auf Gefitinib maßgeblich mit dem Vorhandensein spezieller Mutationen in selbigem zu korrelieren scheint. Aus diesem Grund wurde Gefitinib in Deutschland speziell zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit vorhandener EGFR – Mutation zugelassen.

Ferner fordern die Tatsache der multifaktoriellen Tumorgenese und die erwiesene Fähigkeit des Karzinoms gegen angewandte Therapien Resistenzen zu entwickeln, die Anwendung von Kombinationstherapien, wobei sich hier sowohl Standardverfahren wie Chemo – und Strahlentherapie, als auch neue Mediatoren wie monoklonale Antikörper und andere Tyrosinkinaseinhibitoren anbieten würden.

Auch wenn mittlerweile große Fortschritte in der Identifizierung und Entwicklung neuer “targeted therapies” und “targeted agents” erzielt wurden, wurden im Bereich der Therapiebeurteilung bislang noch keine Neuerungen eingeführt. Weiterhin werden diese Therapieformen anhand morphologischer Parameter nach den RECIST – Kriterien [Therasse et al] mittels CT – Untersuchungen diagnostisch evaluiert. Eine deskriptive Arbeit von Czernin et al. aus dem Jahr 2006 beschäftigte sich daher mit der Frage, inwieweit die neuere “Molekulare Bildgebung”, als solche v.a. PET und PET/CT helfen könnte *in-vivo* die Spezifität der neuen Medikamente zu definieren, ihre Pharmakokinetik und – dynamik schnell und einfach zu charakterisieren, sowie deren Effekte auf die

biologischen Prozesse sichtbar zu machen. Die Autoren nehmen dabei Bezug auf eine Studie aus dem Jahr 2003, in welcher Patienten mit gastrointestinalem Stromatumor mit dem Tyrosinkinase – Inhibitor Imatinib behandelt wurden und sowohl vor Beginn der Therapie, als auch acht Tage danach eine PET – Untersuchung erhielten. Es zeigte sich im PET ein deutlicher Rückgang der metabolischen Tumoraktivität bereits 24h nach der ersten Dosis, während es Wochen bis Monate benötigte, bis Veränderungen im CT nach RECIST – Kriterien sichtbar wurden. Diese Daten belegen das große Potential der nicht – invasiven metabolischen PET – Bildgebung für das Monitoring eines frühen Therapieansprechens. In einer weiteren Studie wurden Mäuse, welche das humane Karzinom – Xenograft A 431 trugen, mit dem Tyrosinkinase – Inhibitor PKI-166 (Novartis) behandelt. Therapeutische Effekte auf die Tumorproliferation wurden mittels der immunhistochemischen PCNA – Färbung evaluiert. Die Abnahme der Anfärbung, sowie die Abnahme der ¹⁸FDG – Aufnahme korrelierten signifikant als Antwort auf die Inhibition, so dass anzunehmen sei, dass das Verfahren eine nicht – invasive Bewertungs – möglichkeit in Echtzeit darstelle. Die Autoren kamen u.a. daher zu dem Schluss, dass die PET – Evaluierung als ein Goldstandard der Beurteilung konventioneller Therapieregimen anzusehen sei und auch für das Monitoring der neuen “targeted agents” in allen Phasen der klinischen Erforschung angewandt werden sollte [11].

In einer aktuellen Studie des selbigen amerikanischen Instituts wurde unlängst die Fähigkeit der ¹⁸FDG – PET zur frühen Responseevaluierung speziell bei der Anwendung von Gefitinib untersucht [26]. Dabei wurde eine bekanntlich Gefitinib – sensitive Zellpopulation (H3255) mit einer annehmlich resistenten Zelllinie (A529) unter Iressa® – Anwendung nach Implantation in Mäuse mittels ¹⁸FDG – PET miteinander verglichen. Das Scanning erfolgte sowohl vor, als auch nach Beginn der medikamentösen Anwendung, während die Validierung anhand immunhistochemischem Westernblots erfolgte. Es stellte sich heraus, dass die ¹⁸FDG – Aufnahme in der sensitiven Zellpopulation bereits zwei Stunden nach Applikation um mindesten 40% und nach 48h um bis zu 55% abnahm, während in der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen auftraten. Zudem konnte als eventuell adjuvant ursächlich eine durch Gefitinib verursachte Translokation des Glukosetransporters (hier GLUT-3) von der Zellmembran in das Zytosol beobachtet werden, während die Hexokinaseaktivität der Zelle nur moderat affektiert wurde. Schlussfolgernd wird in dieser Studie das ¹⁸FDG – PET als wertvoller klinischer Parameter für die Responsefrühevaluation bei der Anwendung von Tyrosinkinase – Inhibitoren, speziell bei Iressa® – Applikation postuliert.

Aufgrund dieser hoffnungsvollen Ergebnisse scheint die Möglichkeit des Therapie – Monitorings bei Patienten unter Iressa® – Behandlung mittels ¹⁸FDG – PET als durchaus

plausibel, durchführbar und sinnvoll. Es bleibt jedoch zu bedenken, dass es sich bei menschlichen Tumoren um multifaktoriell beeinflusste, heterogene Zellpopulationen handelt, wodurch die Notwendigkeit der Evaluierung dieser Postulationen an reellem Patientengut nachvollziehbar wird.

1.1. Fragestellung der Studie

Die aktuelle Pharmaforschung macht wie bereits erläutert auf dem Gebiet der antitumoralen Therapie rasante Fortschritte. Stetig werden neue spezifische Pharmaka zur Bekämpfung von Krebsleiden, wie z.B. der Tyrosinkinaseinhibitor Gefitinib entwickelt. Folglich ist man auch im Bereich des Therapiemonitorings stetig auf der Suche nach suffizienten Verfahren, mittels derer sich die Wirksamkeit der neuen Pharmaka früh nach Behandlungsbeginn einfach und objektiv erfassen und im Behandlungsverlauf verfolgen lässt. Die ^{18}F FDG – PET bietet mittels der bildlichen Darstellung metabolischer Vorgänge u.a. auch die Möglichkeit metabolische Veränderungen in Geweben/tumorösen Läsionen sichtbar zu machen. Ziel unserer Studie war es demnach folgende Fragestellung zu diskutieren:

Ist es möglich, mittels sequentieller ^{18}F FDG – PET – Untersuchungen, unter zusätzlicher Berücksichtigung unterschiedlicher Evaluationsparameter (SUV, Influxkonstante, Tumor/Referenzgewebe), das Therapieansprechen von Patienten mit NSCLC, welche mit Gefitinib behandelt werden, bereits ein bzw. zwei Wochen nach Therapiebeginn zu evaluieren?

2. Grundlagen

2.1. Gefitinib(Iressa®/ ZD 1839)

Das Pharmazeutikum Gefitinib (Iressa®/Astra Zeneca; ZD1839) ist, wie bereits im Ansatz erläutert, eines der ersten klinisch erprobt wirksamen Medikamente aus der Gruppe der sogenannten „targeted therapeutics“. Dabei handelt es sich um Arzneimittel, die das Tumorwachstum selektiv und gezielt beeinflussen, bzw. hemmen. Auf molekularer Ebene betrachtet, ist Gefitinib ein Wirkstoff aus der Gruppe der Anilino – Chinazoline, dessen Seitengruppen die speziellen Eigenschaften des Moleküls bedingen:

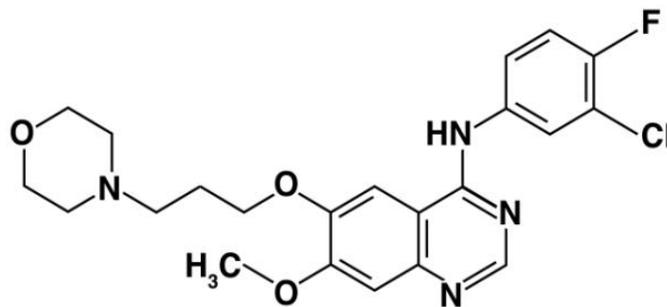


Abb.3: Strukturformel von Gefitinib, N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-chinazolinamin, (ZD1839, Iressa®)

So vermittelt die Morpholinopropoxy – Seitenkette die gute Tumorgängigkeit, während die 4-Fluoro-3-Chloro-Phenyl – Seitenkette, die hohe Wirksamkeit im nanomolaren Bereich bedingt. Die hohe Selektivität der Substanz wird schlussendlich durch den Chinazolin – Struktur des Moleküls erwirkt, mit welchem es kompetitiv reversibel die Mg^{2+} – ATP – Bindungsstelle des EGFR – Rezeptors der Tumorzelle blockiert und somit die Aktivierung der transzellulären Signalkaskade selektiv hemmt [1].

Die große Bedeutung dieser Eigenschaft erschließt sich für die onkologische Therapie – anwendung aus der Tatsache, dass pathologische Veränderungen in der Expressionskontrolle oder Aktivierung des EGFR die maligne Transformation gesunder Zellen begünstigen können. So kann eine durch Genamplifikation verursachte Überexpression des EGFR den Zellzyklus oder die Zelldifferenzierung empfindlich stören und zum Entstehen eines Tumors beitragen. Zudem bedeutet diese Überexpression in malignem Gewebe meist eine besonders ungünstige Prognose, v.a. bei zusätzlich erhöhter Co – Expression der Liganden. Die Stimulation des EGFR führt in diesem Fall zu verstärktem Tumorwachstum, Stimulation von Metastasierung, Angiogenese, sowie

Gefäßinvasion und Apoptoseinhibition [52+76]. Außerdem zeichnen sich diese Tumoren durch eine hohe Resistenz gegenüber Chemotherapeutika aus, was ihre Behandlung zusätzlich erschwert. Der Anteil der Tumoren mit EGFR – Überexpression wird beim NSCLC mit 40 – 80% beschrieben (Harari, 2004) [25]. Die Wirksamkeit von Gefitinib besteht nun sowohl bei Überexpression, als auch bei erhöhter Aktivität des Rezeptors in der Blockade der Autophosphorylierung nach Bindung an die ATP – Domäne, wodurch die intrazelluläre Signalkaskade und somit die Gentranskription behindert wird:

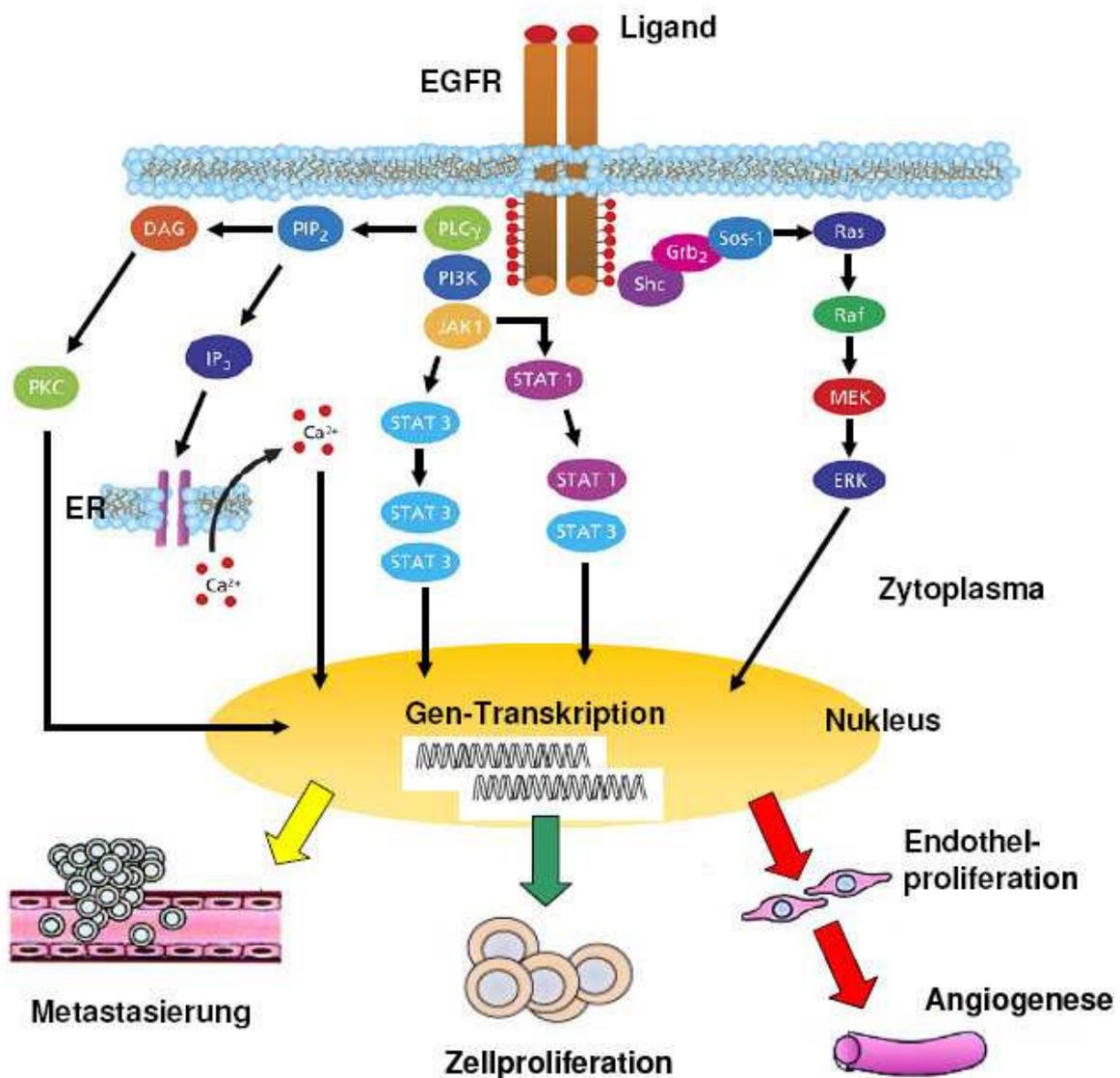


Abb.4: Schematische Darstellung der EGFR – Signalwege:

Bindung eines Liganden an den EGF – Rezeptor bewirkt Rezeptordimerisierung und anschließende Autophosphorylierung der intrazellulären Tyrosinkinase des Rezeptors. Die dadurch aktivierten Signalkaskaden resultieren in Veränderungen der Transkription, Steigerung der Zellproliferation und der Angiogenese, sowie der Tumormetastasierung sind die Folge (modifiziert nach Harari, 2004).

Auf molekularphysiologischer Ebene betrachtet vertreten einige Autoren die These, dass

maligne Zellen, welche EGFR überexprimieren, den Zellzyklus in der G1 – S – Phase durch eine Modulation der Zyklin – Produktion, sowie der Produktion des Cdk – Inhibitorproteins p27 durch die Überaktivierung der Signalkaskade modulieren [1]. Somit führt die Verhinderung der Autophosphorylierung des Rezeptors durch Gefitinib zu einer Up – Regulation der Cdk – Inhibitor – Produktion und folglich zu einer Verringerung der Cdk2 – Aktivität mit konsekutivem Zellzyklusarrest in der G1 – Phase des Zyklus [1]. Es ist anzunehmen, dass diese Hochregulierung, sowie möglicherweise die Wiederherstellung der Rb – Funktion (Rb = retinoblastoma tumor suppressor protein) die anti – tumoröse Potenz der Tyrosinkinaseinhibitoren bedingt. Diese These implementiert jedoch ferner, dass Tumoren mit dem vollständigen Verlust an p27 – Produktion, Zyklin D1 – Genamplifikation, oder mutationsbedingter Inaktivierung des Rb – Proteins möglicherweise schlechter auf die Pharmaka reagieren könnten, als Tumoren, welche diese Veränderungen nicht aufweisen [1]. Die Wirksamkeit von Gefitinib auf die Tyrosinkinase des EGF – Rezeptors und die Hemmung des Zellwachstums wurde anfänglich in zahlreichen präklinischen Studien untersucht (z.B. Ciardiello et al., 2000; Sedlacek, 2000; Ciardiello et al., 2001 [9+54+10]). Damals zeigten die Experimente an Tumor – Zelllinien und humanen Tumorxenografts bereits eine vielversprechende Anti – Tumoraktivität bei akzeptabler Toxizität. Ferner zeigte sich neben der hohen Potenz des Pharmakons ein hohes Maß an Selektivität. Bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen konnte die Phosphorylierungskaskade gehemmt werden, die IC₅₀ lag bei nur 0,33µM. Andere Tyrosinkinasen wurden hingegen erst bei etwa 100 – fach höheren, Serin – und Threoninkinasen sogar erst bei 1000 – 10000 mal erhöhten Konzentrationen nennenswert gehemmt.

Hemmung des Zellwachstums in vitro: IC₅₀= 0,08µM

Selektive Hemmung der Tyrosinkinase in vitro:

Kinase	ZD 1839 IC₅₀(µM)
<u>Tyrosinkinasen</u>	
ErbB1(EGFR)	0,033
ErbB2	1,2-3,7
KDR	3,7-33
c-flt	>100
<u>Serin- Threoninkinasen</u>	
PKC	>100
Raf	~100
MEK-1	23-30
ERK 2	>100

Abb. 5: Selektive Hemmung der Tyrosinkinase in vitro, Astra Zeneca: data on file, Woodburn JR et al, 2000

Da die hohe Selektivität der Signaltransduktionshemmer eine gute Verträglichkeit des Medikamentes erwarten ließ, wurde die Pharmakokinetik von Gefitinib daraufhin nicht nur bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren, sondern auch bei gesunden Probanden untersucht. Dabei zeigte sich, dass Iressa® oral appliziert werden kann und aufgrund der langen Halbwertszeit nur einmal täglich eingenommen werden muss [78]. Zwei Phase I – Studien 011 und 012 wurden folglich in den Vereinigten Staaten, sowie in Europa und Australien durchgeführt. Insgesamt nahmen 157 Patienten, darunter 61 mit NSCLC an diesen Studien teil, bei welchen Gefitinib in einem Dosisbereich von täglich 150 bis 1000mg kontinuierlich eingenommen wurde. Von den 61 teilnehmenden Probanden mit NSCLC erlebten 10 eine Remission oder wurden länger als sechs Monate mit Iressa® behandelt. Insgesamt konnte das Tumorwachstum bei einigen Entitäten in bis zu 40% der Fälle gehemmt werden, wobei meist auffallend lange Krankheitsstabilisierung, sowie deutliche Tumorrückbildungen verzeichnet wurden [2]. Im Bezug auf ungewünschte Nebenwirkungen ergab sich ein überzeugend günstiges Profil: es wurden weder hämatologische, noch neurotoxische oder nephrotoxische Nebenwirkungen festgestellt. Allergien, Alopezie oder Mukositis wurden ebenfalls nicht beschrieben. Allerdings zeigte sich als dosislimitierende Toxizität (DLT) bei intermittierender Einnahme eine schwere Diarrhoe, während bei kontinuierlicher Applikation zusätzlich Hautveränderungen (Akne – ähnliches Ekzem, Juckreiz), sowie Konjunktivitis und Somnolenz als die wichtigsten DLT beschrieben wurden. In einem Dosisbereich von bis zu 500mg/d waren diese Nebenwirkungen in den meisten Fällen jedoch eher leicht (WHO Grad 1 – 2). Die mittlere toxische Dosis lag mit 800 – 1000mg/d zudem weit über der biologisch aktiven Dosis und alle beschriebenen Nebenwirkungen erwiesen sich als reversibel [50].

Im Jahr 2001 erfolgten daraufhin zwei Phase II – Studien zur Monotherapie mit Gefitinib bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, namens IDEAL1 und IDEAL2. In der randomisierten Doppelblind – Studie IDEAL1 wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von zwei festen Dosierungen (250mg und 500mg täglich) bei stark vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC untersucht. Hierbei galten als primäre Studienendpunkte ein Tumoransprechen (komplette oder partielle Remission), sowie das Sicherheitsprofil [19]. Es konnte gezeigt werden, dass Gefitinib in beiden Dosierungen eine identisch gute Wirksamkeit aufwies und objektive Ansprechraten von durchschnittlich 18,7% induzierte. Damit lag die Ansprechraten partieller und kompletter Remission in derselben Größenordnung wie die Rate, welche für moderne Zytostatika in der Zweitlinienbehandlung mittels Phase II – Studien dokumentiert worden war. Zudem konnte auch in dieser Studie mit 30 – 35% ein hoher Prozentsatz an lang andauernden Krankheitsstabilisierungen dokumentiert werden.

Ferner zeigte sich, dass Iressa® eine hohe Potenz zur Symptomlinderung, sowie konsekutiver Lebensqualitätssteigerung aufwies. Schmerzen, Atemnot und Husten hatten sich bereits nach einem Median von acht Tagen deutlich gebessert, die Lebensqualität (FACT-L) wurde bereits nach 29 Tagen als merklich gesteigert beschrieben. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil erwiesen sich beide Dosierungen als gut verträglich: die meisten Unverträglichkeitsreaktionen wurden als leicht klassifiziert (WHO – Grad 1/2) und zeigten sich zudem nach dem Absetzen des Medikamentes als reversibel. Schwere Diarrhoen und Rush – Symptome waren insgesamt selten und wurden bei der niedrigeren Dosierung nur in Einzelfällen dokumentiert.

Auch bei der Studie IDEAL2 handelte es sich um eine Doppelblindstudie zur Evaluierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gefitinib in zwei festen Dosierungen (250mg/500mg) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. Diese Patienten waren jedoch stärker vorbehandelt und hatten zusätzlich eine schlechtere Prognose: nach mindestens zwei Chemotherapie – Regimen mit Cisplatin/Carboplatin und Docetaxel erwiesen sich die Tumoren als weiterhin progredient. Zudem litten alle Patienten an einer deutlichen Begleitsymptomatik wie Atembeschwerden, Appetitlosigkeit oder Gewichtsverlust. Die Studienendpunkte der Analyse waren das objektive Ansprechen, sowie die Verbesserung der tumor – assoziierten Begleitbeschwerden. Zudem wurden die Verträglichkeit, das Überleben, sowie die Korrelation zwischen Symptomverbesserung, radiologischer Response, Lebensqualität und Überleben analysiert [39]. Es zeigte sich, dass Gefitinib mit objektiven Responderaten von durchschnittlich 9% (500mg 1x tgl.), sowie 12% (250mg 1x tgl.) auch bei diesen stark vorbehandelten Patienten, für welche es bislang keine anerkannte Folgetherapie gab, bemerkenswerte Wirksamkeit demonstrierte. Außerdem konnten auch hier länger andauernde Krankheitsstabilisierungen von 27% (500mg) und 31% (250mg) ermittelt werden. Im Hinblick auf die Begleitsymptomatik besserten sich die mittels Lung Cancer Subscale (LCS) eruierten Beschwerden bei 35% (500mg) – 43% (250mg) der Patienten schnell und nachhaltig. Diese Patienten lebten zudem deutlich länger als solche ohne nachweisbare Symptomlinderung. Ferner verursachte Iressa® auch bei diesen stark vorbehandelten Patienten in beiden Dosierungen meist nur leichte Nebenwirkungen, wie leichte reversible Diarrhoe und Hautausschläge vom WHO – Grad 1/2. Schwere Unverträglichkeiten wurden bei der niedrigeren Dosierung in nur 7%, bei der 500mg – Dosierung in 17,5% der Fälle dokumentiert [39]. Im Hinblick auf diese Ergebnisse zeigt sich, dass Gefitinib bereits bei niedrigeren Dosierungen eine gute Wirksamkeit bei ebenso guter Verträglichkeit aufweist, so dass eine Dosierung von 250mg p.o. 1x täglich als signifikant aussagekräftige Analysedosierung angesehen werden kann.

2.2. Prinzipien der Positronenemissionstomographie

2.2.1. Das Radiopharmakon 2-[¹⁸F] Fluor-2-desoxy-D-glukose

Im deutschen Arzneimittelgesetz §4 (8) (47) werden Radiopharmaka bzw. radioaktive Arzneimittel definiert als „Arzneimittel, die radioaktive Stoffe sind oder enthalten und ionisierende Strahlen spontan aussenden und die dazu bestimmt sind, wegen dieser Eigenschaften angewendet zu werden; [...]“, was bereits eine der wichtigsten Eigenschaften der in der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie verwandten Radiopharmaka beschreibt. Bei ihrem Einsatz macht man sich den Spontanzerfall des instabilen Atomkerns und die dabei entstehende Strahlung sowohl therapeutisch als v.a. auch diagnostisch zu Nutze, da die beim Zerfall entstehenden γ – Quanten detektiert und somit messbar gemacht werden können. Zudem besitzen diese Stoffe noch eine zweite Komponente, das Tracer – Molekül, sozusagen der Träger des Strahlungsemitters, welches aufgrund der hohen Ähnlichkeit zu biologischen Substraten als Analogon die physiologischen Transportwege des Substrates nutzen kann, um die Anreicherung im Zielorgan zu bewirken, im Idealfall ohne weitere konsekutive Verstoffwechslung. Somit akkumuliert das Analogon im Zielorgan, so dass die externe Messung der Anreicherung sowohl qualitativ, als auch quantitativ möglich wird:

Ein Radiopharmakon besteht aus



Abb.6: Vorlesung Schubiger "Radiopharmazeutische Chemie", Einführung Radiopharmaka

Hierbei nimmt das Radiopharmakon ¹⁸FDG in der nuklearmedizinischen und v.a. in der nuklearmedizinisch – onkologischen Diagnostik die wohl bedeutendste Rolle ein, da es *in-vivo* stabil ist und sich einfach des physiologischen Transportweges des Glukosestoff – wechselfs bedient, der wie bereits erläutert in entartetem Gewebe besonders hoch ist. Hierbei wird die ¹⁸FDG über die normalen Glukosetransporter (hier: v.a. GLUT-1) aktiv in die Zelle transferriert und erfährt dort in der Hexokinase – Reaktion eine Phosphorylierung. Daraufhin kann das Substrat nicht weiter verstoffwechselt werden und

akkumuliert („metabolic trapping“), so dass die extern gemessene Aktivität der *in-vivo* stabilen Verbindung auch quantitativ zugeordnet werden kann [36]. Dabei erfolgt die Rückreaktion mit Ausnahme der Leber in allen Organen, sowie im Tumorgewebe so langsam, dass sie als vernachlässigbar angesehen werden kann [79].

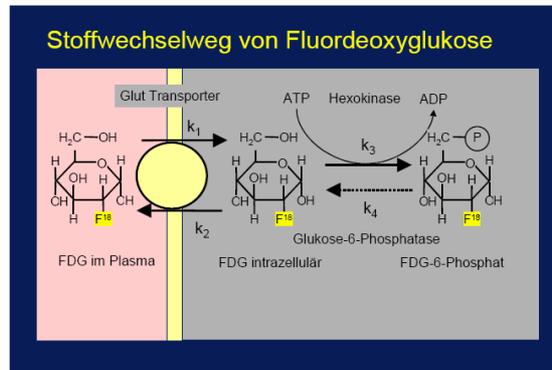


Abb.7: PET bei onkologischen Fragestellungen, www.nuk.med.tu-muenchen.de

Das ^{18}F gehört, wie alle bei der PET – angewandten Radionuklide, zur Gruppe der β^+ – Strahler. Beim β^+ – Zerfall wird ein Positron emittiert, welches nach kurzer Laufzeit im Gewebe mit einem Elektron in einer Materie – Antimaterie – Reaktion (Annihilation) in zwei γ – Quanten umgewandelt wird (Vernichtungsstrahlung). Wegen des Energie – und Impulserhaltungssatzes besitzen diese Photonen 511 keV Energie und sind einander mit 180° entgegengerichtet [22]. Diese Energiequanten können mittels des PET – Scanners detektiert und gemessen werden.

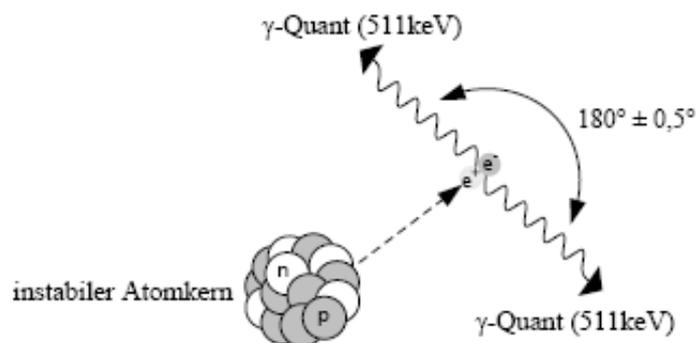


Abb.8 : Entstehung der Vernichtungsstrahlung (n=Neutron, p=Proton, e^+ =Positron, e^- =Elektron)

Die Herstellung des radioaktiven ^{18}F erfolgt zuvor in einem Zyklotron. Dabei handelt es sich um einen Kreisbeschleuniger. Diese eignen sich besonders dazu, geladene, relativ schwere Teilchen (Protonen, Atomkerne) auf nach kernphysikalischen Maßstäbchen eher

niedrige Energien zu beschleunigen. Für die Herstellung von PET – Nukliden werden in den meisten Fällen Zyklotrone benutzt, die Protonen (p) oder Protonen und Deutronen (d, Kerne des Isotops ^2H) beschleunigen können. Im Falle der ^{18}F – Herstellung erfolgt eine Kernreaktion mit einem ^{18}O – Molekül nach der Beschleunigung eines Protons, welche physikalisch in der Form $A(x, y)B$ beschrieben wird: Hierbei bezeichnet x das Teilchen, das auf den Kern A trifft, wobei sich dieser unter Aussendung des Teilchens y in den Kern B umwandelt:[15]



Abb.9: Kernreaktion bei der Herstellung des ^{18}F

In einem zweiten Produktionsschritt erfolgt die Synthese des radioaktiven ^{18}F mit dem Trägermolekül in einer automatischen, mittels Bleizellen gut abgeschirmten Einheit, welche durch eine geeignete Steuersoftware kontrolliert wird. Das radioaktive Fluorid wird zur Umsetzung der geschützten Vorläuferverbindung (Precursor) 1,3,4,6,-Tetra-O-acetyl-2-O-trifluormethan-sulfonyl- β -D-mannopyranose (kurz: Mannosetriflat) mittels großer Kationen, wie z.B. Kalium – Aminopolyether K^+ – KryptofixTM 2.2.2 in eine reaktivere, nukleophile Form überführt. Nach der Kationen – vermittelten nukleophilen Fluorierungsreaktion (= Nukleophile Substitution) erfolgt die Hydrolyse des Zwischenproduktes zum eigentlichen Radiopharmakon. Durch eine anschließende Aufreinigung wird die Reaktionslösung in eine physiologische Injektionslösung überführt. Normalerweise beträgt die Markierungsausbeute der ^{18}F FDG ca. 50% der eingesetzten Aktivitätsmenge [36]:

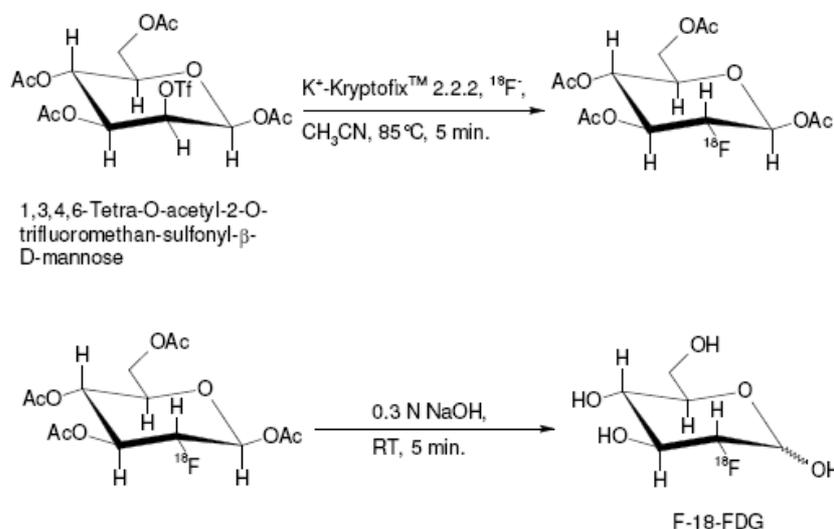


Abb.10: ^{18}F FDG – Synthese, Vorlesung: Klaus Kopka, „Radiochemie in der onkologischen PET“

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass das ^{18}F FDG aufgrund seiner vergleichsweise langen Halbwertszeit von 109,8 Minuten als einziges in der nuklearmedizinischen Diagnostik verwandtes Radionuklid auch im Rahmen eines Satellitenkonzeptes Anwendung findet. Hierbei wird das Radionuklid in einem extern gelegenen Zyklotron produziert und anschließend zu den jeweiligen PET – Zentren geliefert, wobei ein Transportumkreis von max. bis zu 3h gewährleistet sein muss. Allgemein bleibt ferner zu beachten, dass die klinische – onkologische Anwendung dieses Tracers aufgrund der Nutzung der ubiquitären Glukosestoffwechselmechanismen im menschlichen Organismus zwar eine hohe Sensitivität, jedoch nur eine geringere Spezifität aufweist, da auch zahlreiche andere Faktoren, wie z.B. entzündliche Prozesse eine Erhöhung der Stoffwechselrate der Zellen bedingen können.

2.2.2. Der PET – Scanner

2.2.2.1. Grundprinzip

Die physikalische Grundlage der Positronen – Emissionstomographie bildet der bereits erläuterte β^+ – Zerfall. Die beim Zerfall entstehenden γ – Quanten bewegen sich mit Lichtgeschwindigkeit in einem Winkel von ca. 180° entgegengesetzt mit einer definierten Energie von 511 keV auseinander. Diese Tatsache erlaubt es, das Zerfallsereignis zu registrieren, da die Endpunkte des Fluges dieser beiden Quanten in einem zirkulären System eine Linie beschreiben, auf welcher der Ursprungsort der Strahlung liegen muss. Somit kann diese Energie mit Hilfe eines zirkulären Detektorsystems erfasst und zuordbar gemacht werden [46].

Die Abbildung 11 zeigt den schematischen Aufbau eines solchen PET – Detektors:

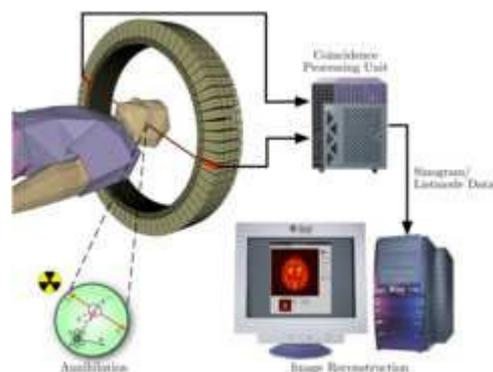


Abb.11: PET – Scanner, schematische Darstellung, www.wikipedia.de

Die Detektoren des Ringes bestehen dabei üblicherweise aus einem Kristall (z.B. Wismuthgermanat), in welchem die übertragenen Gammaquanten in Lichtblitze umgewandelt werden, die wiederum von einer nachgeschalteten Photokathode in Elektronen konvertiert werden. Diese Elektronen werden nun in mehreren Dynodenstufen vervielfacht und können an einer Anode als Strom gemessen werden. Die Energie der absorbierten Strahlung ist hierbei direkt proportional zur Anzahl der Sekundärelektronen, so dass über die Höhe des Anodenstroms die Energie der eingestrahlten Gammastrahlung bestimmt werden kann. Um nur die „wahren“ Gammaquanten von 511 keV zu messen, wird hier bereits die Strahlung mit einer Energie unter – oder oberhalb einer definierten Schwelle (z.B. 300 – 600 keV) ausgeblendet [53].

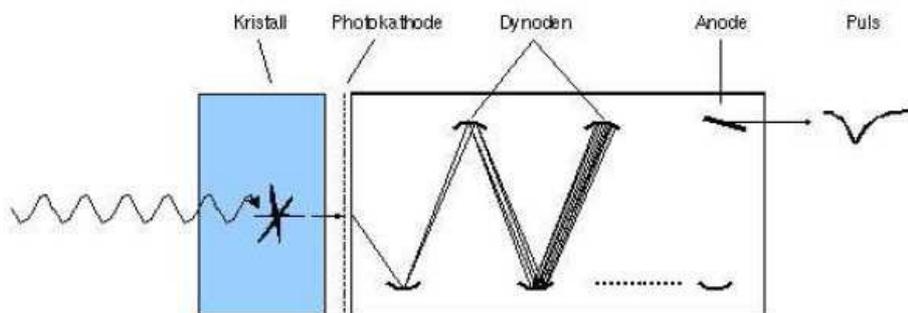


Abb.12: Detektion eines Photons über einen Kristall mit nachgeschaltetem Sekundärelektronenvervielfacher, Vorlesung: Klaus Schäfers, Grundlagen PET – Scanner

Das Prinzip der Koinzidenzmessung besteht nun darin, die beiden abgestrahlten Quanten der Annihilation mit zwei gegenüberliegenden Detektoren gleichzeitig zu erfassen. Wird ein γ – Quant in einem Detektor registriert, so wird gleichzeitig der zugehörige zweite Impuls im gegenüberliegenden Detektor erwartet. Tritt der Impuls innerhalb eines gegebenen Zeitintervalls (Koinzidenzauflösungszeit, z.B. 12ns) ein, so spricht man von Koinzidenz.

Bei der Koinzidenzmessung treten neben echten Koinzidenzen (true coincidences) aber auch andere Effekte, wie Streukoinzidenzen (scattered coincidences) und zufällige Koinzidenzen (random coincidences) auf. Eine zufällige Koinzidenz entsteht, wenn aus zwei unterschiedlichen Annihilationsereignissen stammende γ – Quanten zufällig zu einer Koinzidenz führen, wodurch eine komplette Fehlinformation generiert wird. Bei Streukoinzidenzen werden ein oder beide sich in der Materie bewegendenden Photonen durch selbige im Sinne des Compton – Effektes gestreut. Zwar handelt es sich bei dieser gestreuten Koinzidenz weiterhin um eine echte Koinzidenz (beide Photonen stammen aus demselben Annihilationsereignis), doch bleibt zu beachten, dass diese stets zu einer Fehlortung mit konsekutiver Bildverschlechterung führt.

Generell gilt hierbei als entscheidender Parameter die Koinzidenzauflösungszeit zu

nennen, welche nicht zu groß sein darf, da ansonsten die Anzahl der registrierten zufälligen Koinzidenzen steigt, wohingegen bei zu klein gewählter Zeitspanne die Empfindlichkeit des Tomographen deutlich herabgesetzt wird [22].

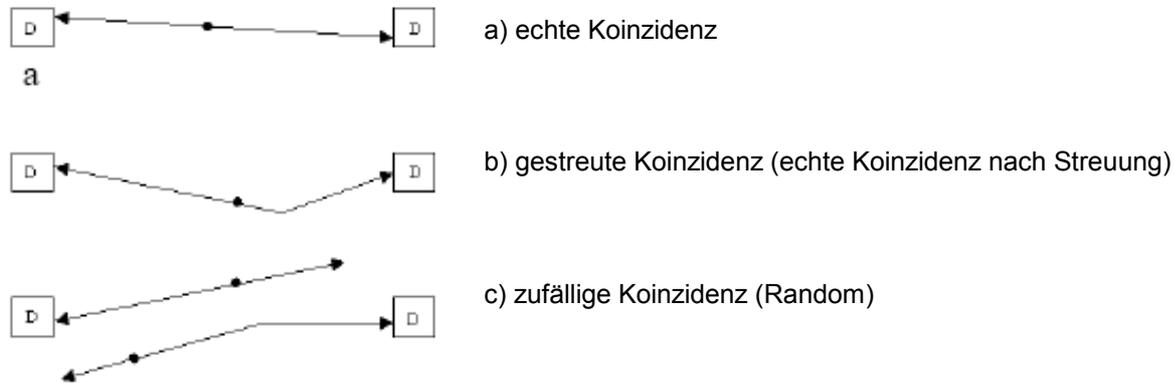


Abb.13: Koinzidenzarten, Dr. Lilli Geworski, Habilitationsschrift: Voraussetzungen für die Quantifizierung in der Emissions – Tomographie, Juli 2003, Berlin

Bei dem für klinische Fragestellungen meist verwandten Vollring – PET sind die Detektoren in einem Ring angeordnet, so dass die gesamte vom Objekt emittierte Strahlung erfasst werden kann. Je nach Ausstattung des Scanners werden zudem eine Reihe solcher Detektoren hintereinandergesetzt, wodurch ein komplettes dreidimensionales Volumen erfasst wird.

Initial wurden Scanner vorwiegend im sogenannten 2D – Modus betrieben, bei welchem zwischen den einzelnen Kristallelementen transversal angeordnete Wolfram – Septen positioniert werden, wodurch der Anteil der Streustrahlung verringert, sowie eine große Interaktion von weit auseinandergelagerten Kristallen verhindert wird. Da aber durch eine effiziente Koinzidenzdetektion eine Art „elektronischer Kollimierung“ möglich ist, können PET – Scanner durchaus auch ohne diese Septen (3D – Modus) betrieben werden. Geräte neuerer Bauart bieten daher die Möglichkeit, zwischen 2D – und 3D – Modus zu wechseln, akquirieren ausschließlich im 3D – Modus oder vereinen als PET/CT die Vorteile beider Aufnahmetechniken in einem Gerät. Nachteilig bleibt beim PET – Scanner der hohe Anteil an Streustrahlungsregistrierungen, insbesondere durch externe Strahlung generiert, zu beachten. Als ein großer Vorteil dieser Methode muss allerdings die Tatsache angesehen werden, dass aufgrund der deutlich höheren Sensitivität im 3D – Modus die Strahlenexposition des Patienten durch einen geringeren Bedarf an Radioaktivitätsapplikation signifikant verringert werden kann [53].

2.2.2.2. Bildrekonstruktion

Die Rekonstruktion der akquirierten Daten in Schichtbilder erfolgt bei der PET über das Verfahren der sog. gefilterten Rückprojektion (FBP= filtered backprojection) sowie durch iterative Darstellungsverfahren. Bei der FBP werden zunächst alle registrierten Koinzidenzen in einer Rohdatenmatrix, genannt Sinogramm, gespeichert, dessen Grundprinzip vereinfacht dargestellt folgendermaßen erläutert werden kann:

Betrachte man die Aktivitätsverteilung im Scanner mittels eines „radioaktiv – empfindlichen Auges“ von außen, so erhielte man zunächst nur eine Projektion der Verteilung auf einer Linie. (siehe Abbildung 14). Führe man dieses Auge nun in kleinen Winkelschritten 180° um selbigen Scanner herum, so erhielte man endlich viele Projektionen entsprechend des Winkels der Betrachtung (Abbildung B). All diese endlich vielen Projektionen werden üblicherweise in einer Matrix (Sinogramm, Abbildung) gespeichert, welche somit die komplette Information über alle innerhalb eines definierten Zeitraumes erfassten Koinzidenzen beinhaltet: [53]

Gefilterte Rückprojektion

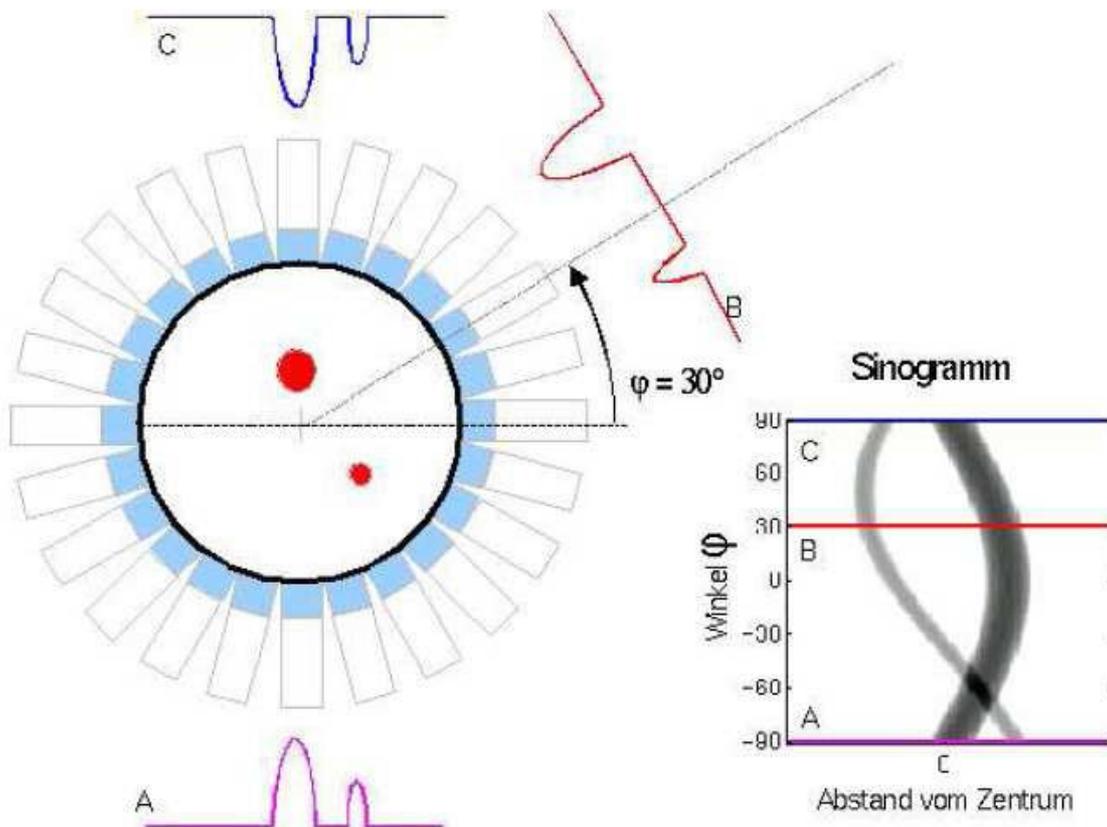


Abb.14: Erzeugung von Rohdaten – Matrizen (Sinogramm), Vorlesung: Klaus Schäfers, Grundlagen PET – Scanner

Um nun weiter aus den akquirierten Sinogrammdaten die entsprechenden Schnittbilder zu rekonstruieren, bedient man sich eines mathematischen Verfahrens, genannt Radon –

Transformation (Johann Radon, 1917), welches die Rekonstruktion der Bilddaten über eine Rückprojektion dieser Sinogrammprojektionen ermöglicht. Hierbei werden alle gespeicherten Projektionen entsprechend ihrem Winkel rückprojiziert, wodurch ein zunächst näherungsweise Bild der ursprünglichen Aufnahme generiert wird, da die gemessenen Aktivitäten im Sinogramm gleichmäßig verteilt auf die LOR („Line of regression“) gespeichert worden waren. Dadurch erscheinen kleinere Objekte von identischer Aktivitätskonzentration in der Rückprojektion fälschlicherweise als aktivitätsärmer. Zudem bleibt bei der ursprünglichen Datenakquisition stets das Phänomen des statistischen Rauschens zu beachten. Um diese Fehler zu beheben werden die Projektionen zusätzlich gefiltert, wodurch bei Anwendung der richtigen Filterparameter sowie entsprechend vieler Projektionen das ursprüngliche Schnittbild erzeugt werden kann. Rein mathematisch betrachtet erweist sich hierfür ein Rampenfilter als ideal, welcher eine „exakte“ Rekonstruktion eines akquirierten Schnittbildes ermöglicht. Jedoch werden bei dessen Anwendung hohe Frequenzen, d.h. kleine Änderungen in den Bildpunkten, z.B. Rauschen, stark verstärkt, weshalb ein Rampenfilter nur bei Aufnahmen mit sehr wenig statistischem Rauschen angewendet werden sollte. Es bieten sich jedoch hierbei Filter an, welche hohe Frequenzanteile dämpfen, wie z.B. Hanning –, oder Butterworth – Filter. Je nach Art der PET – Aufnahme muss folglich der entsprechende Filter individuell an die Bedürfnisse angepasst werden.

Um das Verfahren der FBP zudem unabhängiger von den Rahmenbedingungen der Messsituation zu machen, bedient man sich zusätzlich noch iterativer (statistischer) Rekonstruktionsverfahren, wodurch Faktoren wie z.B. unterschiedliche räumliche Systemantwort des Scanners oder statistisches Rauschen bei der Rekonstruktion bereits miteinkalkuliert werden[53]. Für weiterführende Informationen sei an dieser Stelle auf die grundlegende Literatur verwiesen (z.B. Shepp et al. 1982, Fessler 1992).

2.2.2.3. Korrekturen

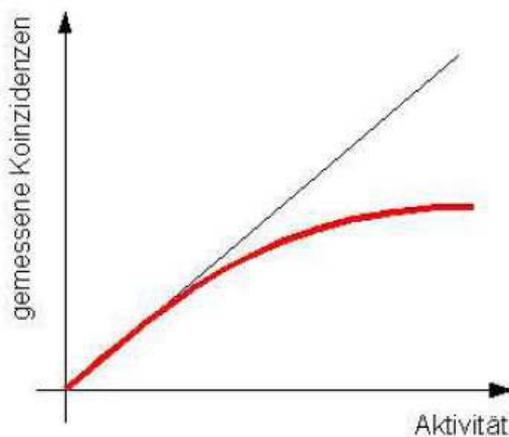
Die quantitative Bestimmung der Aktivitätskonzentration *in-vivo* ist seit jeher die Zielsetzung und gleichzeitig der größte Vorteil der Emissionstomographie.

Dabei ist ein linearer Zusammenhang von gespeichertem Bildsignal zu korrespondierender Aktivitätskonzentration im Objekt von grundlegender Bedeutung. Um diese Linearität zu gewährleisten, bedarf es jedoch der Nachbearbeitung einiger physikalischer Störfaktoren wie v.a. Absorption, Streustrahlung, Totzeit, zufällige Koinzidenz und Recovery mittels effizienter Korrekturverfahren [22].

2.2.2.3.1. Totzeitkorrektur

Die Totzeit bezeichnet das Zeitintervall, in welchem ein Detektor unfähig ist, ein zu registrierendes Ereignis zu verarbeiten. Dies wird zum einen durch eine bestimmte Abklingzeit, welche der Kristall benötigt, um neue Lichtimpulse weiterleiten zu können, bedingt, zum anderen limitiert die Geschwindigkeit der nachgeschalteten Elektronik, welche Impulse nur bis zu einer maximalen Frequenz verarbeiten kann, die Erfassung.

Um das Totzeitverhalten eines Scanners zu messen, wird eine sehr „heiße“ radioaktive Quelle in selbigem positioniert und die Ereignisse so lange akquiriert, bis die Quelle abgeklungen ist. Dadurch erhält man eine spezifische Zählcharakteristik – Kurve, welche das Totzeitverhalten der vorliegenden Kamera authentisch wiedergibt:



Gemessene Zählcharakteristik einer PET – Kamera:
Bei hohen Aktivitäten ist das Meßsystem nicht mehr in der Lage, alle Koinzidenzen zu erfassen, d.h., es gibt eine Totzeit, in der die Detektoren keine Koinzidenzen erfassen können.

Abb.15: Totzeitcharakteristik einer PET – Kamera, Vorlesung: Klaus Schäfers, Grundlagen PET – Scanner

Durch Kenntnis dieser Charakteristik der jeweiligen Kamera kann nun der Effekt der Totzeit für jede gemessene Aktivität korrigiert werden [53].

2.2.2.3.2. Absorptionskorrektur

Bei der Wechselwirkung von Quantenstrahlung mit Materie kommt es stets zu einer Schwächung der Photonenstrahlung durch Absorption und Streuung. Dabei ist diese Schwächung in Abhängigkeit der Dichte des durchlaufenen Mediums unterschiedlich groß. Zur Korrektur dieses Effektes können grundsätzlich zwei unterschiedliche Methoden herangezogen werden:

- a) Anwendung einer berechneten Schwächungskorrektur
- b) Korrektur mittels eines gemessenen Schwächungskoeffizienten aus einer zusätzlichen Messung mit Hilfe einer externen Quelle = Transmissionsmessung

Bei einer Korrektur anhand eines errechneten Schwächungskoeffizienten wird meist ein homogener Wert angenommen, welcher aus der nicht korrigierten Emissionsaufnahme gewonnen wurde. Daher stellt diese rechnerische Methode nur eine Näherung der wirklichen Verhältnisse dar und kann bei Körperregionen mit stark inhomogener Dichte (z.B. Thorax) nicht angewendet werden [22].

Allerdings ist bei der PET die beschriebene Absorption der koinzidenten Photonen von der Position der Quelle entlang der Koinzidenzlinie unabhängig (genauere Erläuterung/Beweis siehe Lilli Geworski [22]), wodurch eine einfache Korrektur auf Basis einer Transmissionsmessung möglich wird. Um die Absorption der γ – Strahlung innerhalb des Scanners zu bestimmen, wird üblicherweise eine externe Stabquelle benutzt, welche innerhalb des PET – Ringes im Anschluss an die Emissionsaufnahmen einmal um das Messobjekt bewegt wird (Transmissionsmessung). Somit kann die Schwächung auf jeder Koinzidenzlinie direkt erfasst werden. Beim den verwandten externen Quellen handelt es sich meist um Stabquellen bestehend aus dem langlebigen Ge-68 (Halbwertszeit: 270d) oder dessen Tochternuklid Ga-68 (Halbwertszeit: 47,1d)

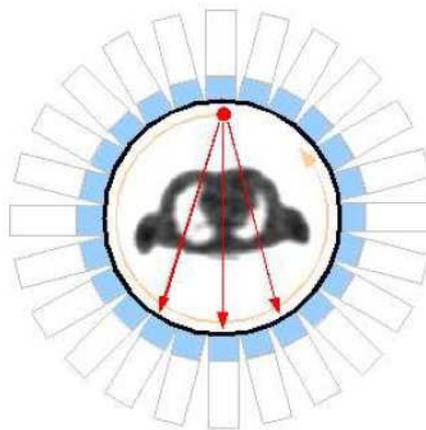


Abb.16: Prinzip der Transmissionsmessung, Vorlesung: Klaus Schäfers, PET – Grundlagen

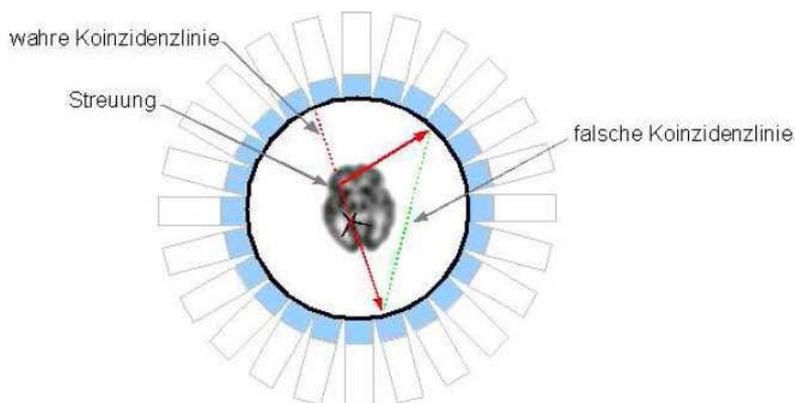
Über eine zusätzliche Leermessung ohne Objekt (Blankscan) kann nun eine Korrekturmatrix für den Absorptionsverlust jeder einzelnen Koinzidenzlinie berechnet werden [53].

2.2.2.3.3. Streustrahlungskorrektur

Wie bereits erläutert, tritt bei der Koinzidenzmessung aufgrund der Interaktion der Strahlung mit der Materie eine gewisse Ortungsverfälschung mit konsekutiver Bildverschlechterung sowie Erzeugung von Untergrundrauschen durch Streuung der Photonen auf. Da diese Streuung von der Photoenergie und der Ordnungszahl der Materie abhängt, tritt bei den in der nuklearmedizinischen Diagnostik verwandten Radionukliden fast ausschließlich die Compton – Streuung auf. Generell ist der zu korrigierende Compton – Streuanteil abhängig von der Objektform, der Dichteverteilung des absorbierenden Materials, der örtlichen Verteilung der Aktivität, der Breite des Energiefensters, sowie dem Design des Systems und liegt bei etwa 12 – 15% im 2D – und über 40% im 3D – Modus. Aufgrund dieser Vielfalt von Einflussparametern gehört die Streustrahlungskorrektur zu den schwierigsten Fragestellungen der Emissionstomographie. Es kommen diverse mathematische, messtechnische, sowie approximative Lösungen zum Einsatz, auf die hier allerdings nicht weiter eingegangen werden soll. Üblicherweise wird eines der folgenden Verfahren angewendet: [22] [53]

- „Dual Window“
- „Convolution Subtraction“
- „Direct Calculation“

Für weiterführende Informationen soll an dieser Stelle auf die grundlegende Literatur (z.B. Bergström et al., 1980, Watson et al., 1996) verwiesen werden.



Effekt der Streuung eines einzelnen Gammaquants:
Durch die Erfassung einer falschen Koinzidenzlinie kann auch ein falscher Ort der Aktivität außerhalb des Objektes vorgetäuscht werden.

Abb. 17: Streustrahlungseffekt, Vorlesung: Klaus Schäfers, Grundlagen PET – Scanner

2.2.2.4. Kalibrierung

Unter der Kalibrierung des Tomographen versteht man die Ermittlung des Zusammenhanges zwischen registrierter Zählrate pro Volumeneinheit und der tatsächlichen Aktivitätskonzentration im Objekt mittels Erhebung eines Korrekturfaktors [22]. Durch den Kalibrierungsvorgang werden somit die Messungen der PET – Kamera vergleichbar gemacht mit anderen Messmethoden, wie z.B. einem Gamma – Counter, sowie kleine Unterschiede und statistische Schwankungen unterschiedlicher Methoden ausgeglichen. Üblicherweise wird für die Kalibrierung ein industriell gefertigtes Kalibrierphantom gemessen, welches eine zertifizierte Aktivität eines langlebigen Phantomemitters (normalerweise Ge-68/Ga-68) in einer Kunststoffmatrix enthält, wodurch der zugehörige Korrekturfaktor für den Scanner berechnet werden kann. Dieses Verfahren ist besonders wichtig, wenn z.B. durch Entnahme von Blutproben während der PET – Untersuchung die absolute Quantifizierung physiologischer Parameter bestimmt werden soll [53].

2.2.3. Quantitative Datenauswertung

2.2.3.1. Standardized uptake value (SUV)

Die derzeit am häufigsten angewandte Methode der quantitativen bzw. semi – quantitativen Datenauswertung stellt die Erhebung von SUV – Werten dar. Hierbei werden die schwächungskorrigierten Emissionsdaten zu „standardized uptake values“ umgerechnet, wodurch jede im Bildpunkt der PET gemessene Zählrate zu einem zwischen verschiedenen Patienten vergleichbarem Wert umgewandelt wird. Dazu wird aus der gemessenen Zählrate zunächst durch Multiplikation mit dem oben erläuterten Korrektur – bzw. Kalibrierungsfaktor die lokale Aktivitätskonzentration bestimmt. Diese wird dann anhand folgender Formel auf die applizierte Aktivität und z.B. das Körpergewicht des Patienten normalisiert:

$$\text{SUV} = \frac{\text{gemessene Aktivitätskonzentration (Bq/g)} \times \text{Körpergewicht (g)}}{\text{applizierte Aktivität (Bq)}}$$

Formel 1: Definition des „Standardized Uptake Value (SUV)“

In der Praxis erfolgt die Auswertung der Bilder und somit die Erhebung der jeweiligen SUV – Werte am Bildschirm meist computerunterstützt manuell durch die Anwendung der „Region of interest“ – Technik. Hierbei platziert ein Beobachter z.B. 1,5 cm große „regions of interest“ = ROIs in mehreren aufeinanderfolgenden Schichten einer Läsion, wobei darauf zu achten ist, dass dabei die aktivitätsreichsten Schichten gewählt werden und die ROI aufgrund des Partialvolumeneffektes vollständig in das Aktivitätsvolumen integriert ist. Aus diesen ausgewählten ROIs werden daraufhin die mittlere und maximale Aktivität ($SUV_{\text{mean}}/SUV_{\text{max}}$) der betrachteten Läsion errechnet.

Hierbei gilt:

SUV_{max} = Maximaler Voxel – Wert des Tumors

SUV_{mean} = Mittlerer Voxel – Wert der aufeinander folgenden Voxel in einer ROI [3]

Die Bestimmung von SUV – Werten ist ein sehr hilfreiches Mittel für die semi – quantitative Beurteilung von PET – Untersuchungen. Dennoch bleiben auch hier einige Einschränkungen zu beachten. Zum einen ist der SUV abhängig vom Aufnahmezeitpunkt, da die applizierte Aktivität, wie bereits erläutert, nicht weiter verstoffwechselt wird und über die Zeit zunehmend im Kompartiment akkumuliert. Daher ist ein gemessener SUV umso höher, je später die Messung erfolgt. Demnach ist es v.a. bei Verlaufskontrollen wichtig, die Aufnahmen zum annähernd gleichen Zeitpunkt nach Applikation durchzuführen.

Bei deutlich adipösen Patienten ist der SUV – Wert aufgrund des niedrigen Uptakes im Fettgewebe zudem falsch hoch, so dass eine „Überkorrektur“ durch Multiplikation mit dem Körpergewicht nötig ist. Aufgrund der kompetitiven Substratsituation am Transporter, sind die SUV falsch niedrig bei hohen Blutzuckerwerten des Patienten [79].

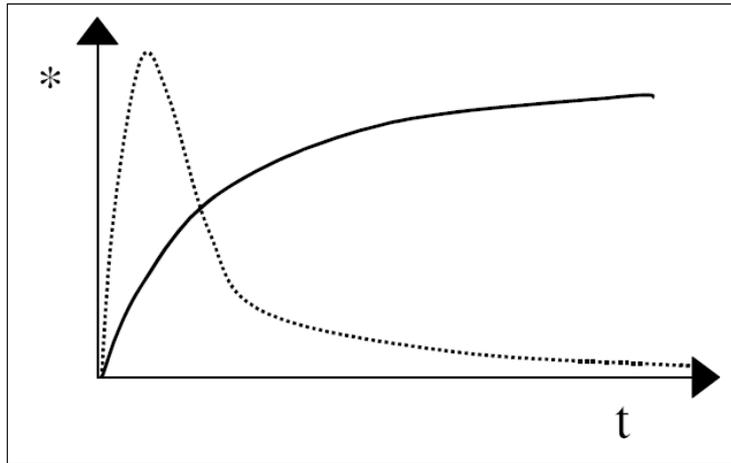
Trotz dieser Einschränkungen zeigt sich die Datenauswertung mittels SUV – Berechnung auch im Vergleich mit anderen Methoden als zuverlässiges, robustes und reproduzierbares Verfahren. Bereits im Jahr 1999 untersuchten Weber et al. die Reproduzierbarkeit von Daten aus seriellen PET – Untersuchungen erhoben in SUV.

Dabei wurde bei sechzehn Patienten mit neu aufgetretenen tumorösen Läsionen innerhalb von zehn Tagen, in denen sie keine Therapie erhielten, zweimalig eine PET – Untersuchung durchgeführt. Daraufhin wurden sowohl die konventionellen gewichtsnormierten SUV – Werte, als auch die am Blutzucker der Patienten normierten SUVs bei insgesamt 50 separaten Läsionen berechnet und miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass alle erhobenen Parameter lediglich Unterschiede im Bereich der statistischen Normalverteilung mit einer mittleren Differenz von ca. 10% aufwiesen. Die Autoren kommen demnach zu dem Schluss, dass die SUV – Erhebung ein robuster

Parameter von hoher Reproduzierbarkeit sei und ein approbates Werkzeug zur Evaluation des Therapieansprechens darstelle [73]. Hoekstra et al. zeigten im Jahr 2002 in einer Methodikstudie, bei welcher unterschiedlichste Auswertungsverfahren sowohl im Hinblick auf die Test – Retest – Beständigkeit, Interobservervarianz als auch im Bezug auf Therapieresponse – Monitoringfähigkeit mit der als Goldstandard definierten vollkinetischen nichtlinearen Regressionsanalyse verglichen wurden, dass eine Auswertung mittels SUV – Berechnung v.a. nach Normalisierung anhand der Körperoberfläche oder des Blutglukoselevels die vergleichbar zuverlässigsten und stabilsten Daten liefert [30]. Eine weitere Studie von Stahl et al. aus dem Jahr 2004 konnte ferner zeigen, dass die Responsevorhersage mittels SUV – Auswertung eine konstant hohe Treffgenauigkeit von ca. 80% aufweist, ungeachtet dessen ob mittels FBP oder OSEM rekonstruiert wurde oder ob die Datenakquisition 40min oder 90min nach der Tracerinjektion erfolgte. Zudem würden weder die Art der Rekonstruktion noch der Zeitpunkt der Datenakquisition den Schwellenwert für die Responsevorhersage (ca. 40% SUV – Abnahme im post – therapeutischen Scan) maßgeblich beeinflussen. Auch die Auswahl der Bezugsgröße der SUV – Normalisierung BSA (body surface), LBM (lean body mass), BW (body weight), BGL (blood glucose level) erbringe keine Vorteile im Bezug auf die Responsevorhersage. Folglich erbrächten die theoretisch angenommenen Vorteile einer späten Datenakquisition nach ^{18}F FDG – Injektion, sowie die Maßnahmen zur Minimierung der Abhängigkeit des SUV von Körpergewicht und Blutglukoselevel keinerlei messbaren Nutzen für das Therapiemonitoring [59]. Hierdurch wird deutlich, dass die Datenauswertung mittels SUV – Berechnung ein robustes, einfach anzuwendendes und wenig störanfälliges Verfahren zur PET – Analyse und ebenso zum Therapiemonitoring darstellt.

2.2.3.2. Patlak – Gjedde – Analyse

Eine tatsächlich quantitative Datenauswertung resultiert per definitionem in der Angabe von absoluten Glukoseverbrauchswerten der Läsionen. Für diese Quantifizierung bedarf es einer Modellbildung, welche die Kinetik der ^{18}F FDG – Anreicherung im Gewebe in Abhängigkeit vom arteriell zur Verfügung stehenden ^{18}F FDG beschreibt. Misst man sowohl die arterielle ^{18}F FDG – Konzentration mittels wiederholter Blutentnahmen oder durch die Analyse des Konzentrationsverlaufs in ROI, welche in der Aorta descendens platziert wurden und die Anreicherung im Gewebe über die Zeit, so können die im Modell angenommenen Ratenkonstanten durch iterative Kurvenanpassung abgeschätzt und mit ihrer Hilfe der absolute Glukoseverbrauch errechnet werden.



Schematische Darstellung der ^{18}F – Aufnahme in das Gewebe (durchgezogene Linie) im Verhältnis zur arteriellen F^{18} – Konzentration (gepunktete Kurve)

Je größer das Integral der Gewebskurve im Verhältnis zum Integral der Blutkurve ist, desto höher ist der absolute Glukoseverbrauch

Abb.18: Schematische Darstellung ^{18}F – Aufnahme Gewebe/arteriellem Blut, Vorlesung: Matthias Weckesser, Grundlagen der ^{18}F – Aufnahme, Bedeutung für die Akquisition und Bildinterpretation

Grundvoraussetzung hierfür sind die Erhebung dynamischer Datensätze während der PET – Studien, sowie die nahezu vollständig irreversible Anreicherung des Substrates im Gewebe. Zur Vereinfachung der Glukoseverbrauchsberechnung wurde von Patlak 1983 ein Linearisierungsverfahren vorgestellt, welches durch einfaches Auftragen der auf die Zeit normalisierten Blut – und Gewebekonzentrationen der ^{18}F – DG die Abschätzung einer Einflusskonstante K_i ermöglicht, mittels derer der Glukoseverbrauch in jedem Voxel eines PET – Bildes errechnet werden kann. Auch für die Anwendung dieses Verfahrens gilt als Voraussetzung das Vorhandensein eines irreversiblen Kompartimentes, in welchem die Glukose akkumuliert, da in diesem Falle der Plot linear ist und die K_i durch einfaches Berechnen der Kurvensteigung ermittelt werden kann [74]. Folgende Gleichung beschreibt hierbei den Zusammenhang der Konzentrationsverhältnisse mit der Einflusskonstanten K_i , welche, wie erläutert, hierbei der Steigung der Funktion entspricht:

$$\frac{C_{\text{Tumor}}(t)}{C_{\text{Blut}}(t)} = K_i \frac{\int_0^t C_{\text{Blut}}(\tau) d(\tau)}{C_{\text{Blut}}(t)} + V$$

V = Distributionsvolumen

Formel 2: Zusammenhang der Konzentrationsverhältnisse mit K_i

Für weiterführende Informationen sei an dieser Stelle auf die zugrunde liegende Literatur verwiesen [Patlak et al. (1983), Patlak et al. (1985), Gjedde et al. (1985), Gjedde et al. (1990)] [46].

2.2.3.3. Tumor/Referenzgewebe – Tumor/Normal – Quotient (T/N – Ratio)

Eine andere einfache Methode der semi – quantitativen Datenauswertung stellt die Berechnung von Referenzquotienten dar. Hierbei wird die Tumoraktivität mit der Aktivität von Normalgeweben (z.B Lungengewebe, Muskelgewebe etc.) verglichen (T/N – Ratio). Dabei bedarf der T/N – Quotient keiner absoluten quantitativen Berechnung der Gewebsaktivität und wird zudem von der injizierten Aktivitätsdosis, dem Patientengewicht oder dem Blutglukoselevel nicht beeinflusst. Änderungen des T/N – Quotienten sind vergleichbar mit Änderungen des visuellen Kontrastes, welche allerdings auch durch Aktivitätsänderungen der Referenzgewebe ohne Änderung in der Tumoraktivität entstehen können. Zudem ist die Auswahl des geeigneten Vergleichsgewebes teils recht schwierig, v.a. im Abdomen und der Beckenregion, da hier eine große Inter- Patient – und Inter- Studien – Varianz in der Gewebsaktivität dokumentiert wurde [68].

2.3. Evaluationsstandardisierung

Ein hinreichend bekanntes Problem bei der Einführung neuer Diagnostik – oder Behandlungsstrategien stellt die Notwendigkeit von standardisierten Anwendungen – und Auswertungsschemata dar, ohne welche sich keine vergleichbaren bzw. effizient beurteilbaren Daten eruieren lassen. Im Bezug auf die „Neueinführung“ der ¹⁸FDG – PET in das nuklearmedizinische Diagnostikspektrum bei onkologischen Fragestellungen sowie im besonderen bezüglich der Ermittlung und Bewertung eines Therapieansprechens verfasste die EORTC nach einem Meeting im Februar 1998 erstmals im März 1999 ein Konsensuspapier, in welchem die erwünschten Standards bezüglich der Patientenvorbereitung, dem PET – Timing, der Bildanalyse, der Festlegung der „Region of interest“, der Reproduzierbarkeit der Daten, der Definition der ¹⁸FDG – Tumor – Response u.a. für dieses Untersuchungsverfahren anhand der Evaluierung von mehreren klinischen Studien erstmals zusammengetragen wurden. Im Januar 2005 veranstaltete das National Cancer Institute (NCI) einen Workshop, in welchem diese von der EORTC festgelegten Kriterien anhand neuer Daten überarbeitet wurden. Für nähere Informationen sei hier auf die Original – Literatur verwiesen. [81+56]

2.4. Datenreproduzierbarkeit

Bezüglich der Reproduzierbarkeit von Daten erhoben aus sequentiellen PET – Untersuchungen, sowie der Evaluation und Beurteilung der Therapieresponse ermittelt durch diese Diagnostik hat sich im europäischen Raum v.a. Wolfgang A. Weber (et al.) durch langjährige Forschung um die Ermittlung wichtiger Erkenntnisse verdient gemacht. Wie bereits erwähnt, veröffentlichte er im Jahr 1999 mit einer Forschungsgruppe der Technischen Universität München eine Studie, welche die Datenstabilität von PET – Untersuchungsergebnissen erhoben in SUV – Werten und Influxkonstanten untersuchte. Hierbei wurden sechzehn an unterschiedlichen tumorösen Entitäten erkrankte Patienten zweimalig innerhalb von zehn Tagen eines PET – Scan unterzogen, wobei sie in diesem Zeitraum keinerlei onkologische Therapie erhielten. Es zeigte sich, dass keiner der untersuchten Parameter eine signifikante Veränderung in den Folgeerhebungen aufwies. Die Standardabweichung der mittleren prozentualen Wertunterschiede lag bei knapp 9%, während die 95% – Spannweiten der Normalfluktuation für SUV, SUV_{gluc} , K_i und $K_{i,gluc}$ bei $\pm 0,91$, $\pm 1,14$, $\pm 0,52$ ml/100g/min und $\pm 0,64$ ml/100g/min lagen.

Die Studie dokumentiert die hohe Ergebnis – Stabilität dieser Untersuchungsmethode und die Autoren kamen zu dem Schluss, dass das ^{18}F FDG – PET damit zur Erfassung einer Therapieresponse geeignet ist, welche sich demnach durch eine Wertänderung in den Bereich außerhalb der 95% – Spannbreite darstellt, was folglich einer signifikanten Änderung entspricht. Basierend auf den Erkenntnissen dieser Studie und einer Arbeit aus dem Jahr 2002 in welcher das frühe Therapieansprechen von Patienten mit NSCLC mittels ^{18}F FDG – PET untersucht wurde, veröffentlicht er im Jahre 2006 eine Metaanalyse in welcher die prospektive Festlegung einer „metabolic response“ – Definition für unterschiedlichste Untersuchungsansätze diskutiert wird. Zum einen wird, wie bereits in der Arbeit im Jahr 1999 ermittelt, erneut erörtert, dass Wertänderungen (z.B. des SUV) von um die 20% beim NSCLC sehr wahrscheinlich nicht auf spontane Fluktuation im Tumormetabolismus zurückzuführen sind, da dies einer Änderung der doppelten Standardabweichung für Spontanfluktuationen entspreche. Grundsätzlich zeige sich dieser Ansatz als geeigneter Parameter für die Festlegung einer prospektiven Response – Definition, beinhalte jedoch auch die Notwendigkeit für unterschiedliche Entitäten und Therapieformen, spezifische Normwerte zu erheben.

So sei für das frühe Therapieansprechen bei Patienten mit einem hochgradigem Lymphom z.B. eine Mindest – SUV – Abnahme von 45% beobachtet worden, während bei Patienten mit soliden Tumoren, welche eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, ein Werteabfall von mind. 30 – 35% in den ersten Therapiewochen die höchste Genauigkeit

bezüglich der Vorhersage einer kompletten oder subtotalen Tumorregression erbrachte. Weber kommt zu dem Schluss, dass zur Beurteilung eines frühen Therapieansprechens bei soliden Tumoren, sowie zur Evaluation eines palliativen Therapieansatzes die Abnahme der SUV von mind. 20% eine geeignete Definition der „metabolic response“ darstelle, während bei neoadjuvanter oder kurativer Therapie eine Mindestabnahme von 35% gefordert werden sollte. [70+73]

3. Patienten und Methode

3.1 Patienten

Die Patienten für diese Studie stammten aus der III. Medizinischen Klinik mit dem Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie des Klinikums Rechts der Isar München. Diese wurden im Rahmen eines weltweit laufenden "expanded access" Programms der Firma Astra Zeneca mit Iressa® behandelt. Dabei handelte es sich um Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom der Stadien III und IV, für welche keine anderen Therapiemöglichkeiten mehr bestanden. Voraussetzungen für die Studienteilnahme waren die histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines NSCLC, welches lokal fortgeschritten und/oder metastasiert und somit nicht operabel war. Zudem mussten die Patienten mindestens eine Standard-Chemo – oder Radiotherapie erhalten haben und für weitere Therapien, sowie für die Teilnahme an anderen Studien mit Gefitinib ungeeignet sein. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche eine begleitende Behandlung mit Radio –, oder Chemotherapie, systemischen Antitumor – Medikamenten oder einem anderen noch nicht zugelassenen Medikament erhielten oder mit einer nicht zytostatischen Medikation oder Hormonbehandlung zur adjuvanten Therapie behandelt wurden. Zudem wurden Patienten mit anderen aktiven Krebserkrankungen, unvollständig geheilten onkologischen Erkrankungen oder schweren Operationen, anderen schwerwiegenden Erkrankungen oder Laborabweichungen, Schwangere oder stillende Mütter, unter 18Jährige, sowie Patienten mit einer aktiven interstitiellen Lungenerkrankung ausgeschlossen. Die Behandlung mit Iressa® erfolgte bis zum Progress der Erkrankung, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Versterben des Patienten. Es erfolgte die ausführliche Aufklärung der Teilnehmer sowie die Abnahme einer schriftlichen Einwilligungserklärung. Die Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigte das Studienprotokoll. Im Jahr 2002 nahmen insgesamt 41 Patienten an dieser Studie teil, von welchen achtzehn im Verlauf ausgeschlossen werden mussten, da mehr als eine PET – Untersuchung nicht durchgeführt wurde (n=14) oder keine ¹⁸FDG – Anreicherung (n=2) gezeigt werden konnte. Ein Patient musste die Untersuchungsreihe wegen Klaustrophobie (n=1), ein Weiterer wegen Schmerzenentwicklung (n=1) abbrechen. Dreiundzwanzig Patienten durchliefen die komplette Studie mit Erhebung des Therapieansprechens.

Diese Patienten erhielten vor Therapiebeginn mit Gefitinib, welches einmal täglich in einer Dosierung von 250mg verabreicht wurde, eine PET – Untersuchung, sowie im Verlauf Folgeuntersuchungen, ein und zwei Wochen nach Behandlungsbeginn. Die PET –

Erhebungen erfolgten in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar der technischen Universität München mittels des dort betriebenen PET – Scanners ECAT EXAT 47, CTI/Siemens, Knoxville, TN, USA, unter Berücksichtigung der im PET – Protokoll festgelegten Rahmenbedingungen, sowie der standardisierten Korrektur – und Kalibrierungsverfahren. Die folgende Tabelle zeigt die detaillierte Charakteristik und Parameter der teilnehmenden 23 Patienten auf. Den Einschluss – kriterien entsprechend litten alle Patienten an einem NSCLC der Stadien III und IV. Das mittlere Alter der Probanden lag bei 63,6 Jahren, mit einer Streubreite von 42 – 76 Jahren. Die histologische Aufarbeitung erbrachte 13 Adeno –, 9 Plattenepithel – und 1 großzelliges Karzinom. Diese waren insgesamt mäßig differenziert bei einem WHO – Grading von 2 – 3. Vierzehn der Probanden waren aktuell aktive oder ehemalige Raucher, während vier nie geraucht hatten. Bei sechs Patienten waren keine Angaben zum Rauchverhalten gemacht worden. Keiner der teilnehmenden Patienten erhielt Iressa® als „first-line“ – Therapie, für sieben der Teilnehmer handelte es sich um die zweite Therapielinie, die meisten (n=13) befanden sich hier bereits in der dritten Therapielinie. Nur zwei der Probanden befanden sich in Linie vier, während sich ein Patient hiermit der fünften Behandlungsform unterzog.

Patienten (n=23)

<u>Alter [in Jahren]</u>	Median: 65 Mittelwert: 64 ± 8,4 Spanne: 42 - 76
<u>ECOG – Stadium [n]</u>	
1	17
2	5
unbekannt	1
<u>UICC – Stadium [n]</u>	
III A	2
III B	1
IV	20
<u>Histologie – Subtypus [n]</u>	
Adenokarzinom	13
Plattenepithelkarzinom	9
Großzelliges Karzinom	1
<u>Grade [n]</u>	
1	0
2	5
3	15
unbekannt	3
<u>Raucher [n]</u>	
aktiv	6
ehemals	8
nie	3
unbekannt	6

<u>Körperoberfläche [m²] (n = 23)</u>	Median : 1,78 Mittelwert: 2 ± 0,22 Spanne : 1,35 – 2,20
<u>Blutglukose [mg/dl]</u> <u>PET – Untersuchung 1 (n = 23)</u>	Median : 110 Mittelwert: 110 ± 15,9 Spanne : 81 - 144
<u>PET – Untersuchung 2 (n = 20)</u>	Median: 100,5 Mittelwert: 107 ± 20,4 Spanne: 66 - 143
<u>PET – Untersuchung 3 (n = 18)</u>	Median: 106 Mittelwert: 105 ± 12,9 Spanne: 86 - 137
<u>Therapielinie [n]</u> 1 2 3 4 5	0 7 13 2 1
<u>Follow up [in Tagen]</u>	Median: 123 Mittelwert: 310 ± 448,9 Spanne: 27 - 1641

Tabelle 1: Probandencharakteristika

3.2. Methode

3.2.1. ¹⁸F – Applikation

Das für die Untersuchungen benötigte ¹⁸F – FDG wurde zuvor in dem institutseigenen Zyklotron hergestellt. Hierbei erfolgte im Kreisbeschleuniger zunächst die Herstellung des radioaktiven Fluors mittels einer Kernreaktion mit einem ¹⁸O – Atom, welche wie folgt beschrieben werden kann:



Abb.19: Kernreaktion bei der Herstellung des ¹⁸F

Im Anschluss erfolgte die Synthese des radioaktiven Glukoseanalogons, indem in einer nukleophilen Substitution ein H – Atom des Mannosetriflat durch das radioaktive Fluoratom ersetzt und mittels einer weiteren Hydrolyse und anschließender Aufreinigung in ein physiologisches Injektionssubstrat überführt wurde. Die optimalsten Bedingungen für Untersuchungsverfahren mit ¹⁸F – FDG bestehen bei niedrigem Insulin – und Blutglukosespiegeln, da hierbei die insulinstimulierte Aufnahme von Glukose und Analogon in die Skelett – und Herzmuskulatur mittels des GLUT-4 – Transporters, sowie die kompetitive Konkurrenz von normaler Glukose zu Scheinsubstrat am GLUT-1 – Transporter minimiert wird. Daher wurde vor der ¹⁸F – FDG – Gabe eine mindestens 6h – Nüchternphase, sowie die Vermeidung von Bewegung und Sprechen gefordert. Zudem erfolgte vor jedem Scanning eine Blutzuckerkontrolle, deren Ergebniswert unter 150mg/dl liegen musste. Die Aktivitätsmenge wurde daraufhin über einen peripheren venösen Zugang appliziert. Diese war der Körperoberfläche des Patienten angepasst worden und schwankte von etwa 333 – 555MBq (9 – 15mCi), um eine Zielgröße von 210 000 Ereignissen pro Schicht registrieren zu können. Die in der Versuchsreihe applizierten Aktivitäten sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

	<u>Körperoberfläche</u> <u>[m²]</u>	<u>Applizierte</u> <u>Aktivitätsmenge</u> <u>U1[MBq]</u>	<u>Applizierte</u> <u>Aktivitätsmenge</u> <u>U2[MBq]</u>	<u>Applizierte</u> <u>Aktivitätsmenge</u> <u>U3[MBq]</u>
Median:	1,78	362,6	374,62	384,8
Mittelwert:	2,0	396,16 ± 39,7	379,77 ± 30,96	390,18 ± 45,94
Spanne:	1,35 – 2,20	305,62 – 473,97	327,45 – 472,12	317,46 – 505,8

Tabelle 2: Applizierte Aktivitätsmengen

3.2.2. PET – Protokoll

3.2.2.1. Bildgebungsprotokoll

Die 23 teilnehmenden Patienten erhielten kurz vor Behandlungsbeginn (Median: 0d, Mittelwert $0,8d \pm 1,97$, Spanne: 0 – 7d vor Iressabeginn), sowie ein (Median 7d, Mittelwert: $9,90d \pm 4,86$, Spanne: 6 – 21d) und zwei (Median: 14d, Mittelwert: $17,16d \pm 4,96$, Spanne: 14 – 28d) Wochen nach Therapiestart mit Gefitinib eine PET – Untersuchung. Insgesamt wurden 65 Untersuchungen durchgeführt, da sowohl zum Untersuchungszeitpunkt 1, als auch zum Untersuchungszeitpunkt 2 jeweils 2 Probanden nicht erschienen waren. Keiner der Probanden fehlte jedoch bei beiden Follow-up – Untersuchungen. Die Datenakquisition erfolgte nach einer jeweils 60 – minütigen Ruhephase nach FGD – Applikation mittels eines ECAT EXAT 47 Vollring – PET – Scanners (CTI/Siemens, Knoxville, TN). Nach der Positionierung der Patienten erfolgte der Emissionsscan von Thorax und Abdomen in 3 – 4 Bettpositionen von jeweils ca. 10 Minuten Dauer, gefolgt von einem Transmissionsscan zur Schwächungskorrektur, durchgeführt mittels einer Ge-68 Linienquelle von ebenfalls ca.10 Minuten Akquisitionszeit. Es wurden bei vier Patienten statische, bei neunzehn Probanden dynamische Aufnahmen zur Patlak – Gjedde – Analyse durchgeführt. Alle Aufnahmen wurden im 2D – Modus angefertigt und nach den jeweiligen Korrekturen für Streuung, Totzeit und Absorption mittels gefilterter Rückprojektion unter Anwendung eines Hanningfilters mit einer Cutoff – Frequenz von 0,4 cycles/bin rekonstruiert. Die erhobenen Pixelraten wurden der Aktivitätskonzentration angepasst, sowie einer Zerfallskorrektur anhand der Injektionszeit als Referenz unterzogen.

3.2.2.2. Bildauswertung

Die Bildauswertung erfolgte computerunterstützt manuell mittels der Platzierung von Regions of interest (ROI) in den schwächungskorrigierten Aufnahmen durch einen Befunder. Die Bearbeitung erfolgte mit Hilfe eines speziellen Programms, genannt MPT(Munich PET Tool), welches vom Institut eigens für derartige wissenschaftliche Fragestellungen entwickelt worden war. Die Schicht mit der optisch höchsten Aktivitätskonzentration innerhalb einer Läsion wurde eruiert, sowie eine zirkuläre ROI von 1,5cm Durchmesser dort und in den beiden angrenzenden Schichten platziert. Dabei waren die Durchmesser der Läsionen zur Vermeidung des Partialvolumeneffektes unbedingt größer, als die der ROI. Anhand der platzierten ROIs wurden daraufhin die

Standardized uptake values für die mittlere und maximale Aktivitätskonzentration, angepasst an die Injektionsdosis, das Körpergewicht des Patienten, sowie an den initialen Blutglukoselevel, berechnet (SUV_{max} , SUV_{mean}). Zudem wurde zur Untersuchung des T/N – Quotienten bei jedem Patienten je eine ROI in Lungen – und Muskelgewebe platziert. Für die Durchführung der Patlak – Gjedde – Analysen wurden zusätzlich bei neunzehn Patienten acht aufeinanderfolgende ROIs von 0,8cm Durchmesser manuell in der Aorta descendens platziert, anhand derer die Influxkonstante K_i mittels MPT automatisch berechnet wurde.

3.2.3. Therapie – Ansprechen

3.2.3.1. Klinisches Ansprechen

Die Klinische Response wurde anhand der klinischen Beobachtung durch die behandelnden Onkologen, sowie durch die Auswertung von CT – Bildern und bei einem Patienten anhand von Röntgenaufnahmen, welche vor, als auch einige Zeit nach Behandlungsbeginn durchgeführt worden waren, evaluiert. Die Erhebung durch die behandelnden Ärzte erfolgt mittels der Bewertung des Allgemeinzustands der Patienten, der tumor – assoziierten Begleitsymptomatik, sowie der medikamenteninduzierten Nebenwirkungen zunächst als bestes lokales Ansprechen, sowie als Gesamtansprechen nach einem Zeitraum von sechs Wochen. Im Verlauf wurde zudem abschließend das maximale Therapieansprechen dokumentiert. Das maximale Therapieansprechen konnte im Mittel nach 54 Tagen ($\pm 29,7$) bei einer jedoch relativ großen Spannweite von 14 – 75d festgestellt werden. Endpunkt der Studie war der Tod des Patienten unter Iressa® – Therapie. Im Rahmen der klinischen Ermittlung des Therapieansprechens wurde die Überlebensdauer unter Therapie analysiert. Die Auswertung der bildgebenden Diagnostik, welche bei einem Teil der Patienten vor Therapiebeginn (Median: 21d, Mittelwert $21,5d \pm 11$, Spanne: 0 – 34d), sowie ca. 6 Wochen (Median: 42d, Mittelwert: $46d \pm 7,5$ Spanne: 36 – 61d) nach Medikationsstart erhoben worden war, erfolgte durch einen erfahrenen Radiologen des Klinikums Rechts der Isar nach den aktuellen Leitlinien der RECIST – Kriterien.

3.2.3.2. Metabolisches Ansprechen

Die Auswertung des metabolischen Ansprechens erfolgte zum einen anhand des Vergleiches der relativen Veränderungen der ^{18}F FDG – Aufnahme der Tumoren. Hierfür wurden die eruierten SUV – Werte (SUV_{mean} , SUV_{max}) der Folgeuntersuchungen mit denen der initialen Basisaufnahme verglichen. Zum anderen erfolgte sie durch Auswertung der dynamischen Datensätze mittels der Patlak – Gjedde – Analyse durch Betrachtung des absoluten Glukoseverbrauchs der Läsionen durch Errechnung der jeweiligen Influxkonstante K_i . Auch hier erfolgte die Verlaufsanalyse im Hinblick auf die Basis – und Folgeuntersuchungen. Zudem wurde die Möglichkeit der Responseanalyse anhand von Referenzgewebsvergleichen Tumor/Muskel (Referenzgewebe 1) und Tumor/Lunge (Referenzgewebe 2) über den Untersuchungsraum betrachtet.

3.3. Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten unter Zuhilfenahme der SPSS – Software Version 15.0 (SPSS, Inc. Chigago, IL, USA). Quantitative Daten wurden als Mittel \pm 1 Standardabweichung angegeben. Die hierfür angewandten Tests, Wilcoxon – signed rank – Test und Mann – Whitney –Test erfolgten zweiseitig. Überlebensraten wurden anhand von Kaplan – Meier – Kurven erhoben. Der statistische Vergleich unterschiedlicher Patientengruppen erfolgte anhand des Log – rank – Testes, sowie des Cox Proportional Hazards Modells. Eine Unterschiedswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten

Wie bereits erläutert nahmen insgesamt einundvierzig Patienten an dieser Studie teil, wobei davon schlussendlich dreiundzwanzig Probanden die komplette Studie mit Therapiemonitoring und Follow – up durchliefen. Diese dreiundzwanzig Patienten erhielten eine Baseline – PET – Untersuchung im Median 0d (Mittelwert: $0,8 \pm 1,96d$, Zeitspanne: 0 – 7d) vor Therapiebeginn mit Iressa®. Bei jeweils einundzwanzig Patienten wurden Verlaufsuntersuchungen unter Medikation im Median nach 7d (Mittelwert: $9,9 \pm 4,87d$, Zeitspanne: 6 – 21d) und 14d (Mittelwert: $17,1 \pm 4,96d$, Zeitspanne: 14 – 28d) durchgeführt. Jeweils zwei Patienten waren zu jeweils einer der vereinbarten Kontrolltermine nicht erschienen. Im Median lagen die gemessenen Blutzuckerwerte bei 110mg/dl (Mittelwert: $110 \pm 15,9mg/dl$, Spanne: 81 – 144mg/dl), 100,5mg/dl (Mittelwert: $107 \pm 20,4mg/dl$, Spanne: 66 – 143mg/dl) und 106mg/dl (Mittelwert: $105 \pm 12,9mg/dl$ Spanne: 86 – 137mg/dl) für die erste, zweite und dritte PET – Untersuchung. Im Ganzen wurden hierbei fünfundsechzig PET – Untersuchungen durchgeführt.

Insgesamt wurden bei den dreiundzwanzig Patienten neununddreißig Läsionen detektiert, wovon pro Patient jeweils die Läsion mit dem initial höchsten SUV_{mean} – Wert eruiert und weiter analysiert wurde. Einen Überblick über die initiale Läsions – und Lokalisationsverteilung des Patientengutes soll nachfolgende Tabelle vermitteln.

Patient	Anzahl detektierter Primär – Läsionen, $\sum n= 39$	Lokalisationen Primärmanifestation	Metastasierung
Pat. 1	1	Pulmo	Oesophagusinfiltration
Pat. 2	1	Pulmo	Pleurainfiltration
Pat. 3	3	Pulmo	
Pat. 4	2	Nebenniere	Nebennieren re./li.
Pat. 5	3	Pulmo	
Pat. 6	1	Pulmo	Pleura, Abdomen, Milz
Pat. 7	1	Pulmo	Pleura, Nebenniere
Pat. 8	2	Pulmo	
Pat. 9	2	Nebenniere	Cerebrum, ossäre M.
Pat.10	1	Nebenniere	Milz, Leber

Pat.11	1	Pulmo	
Pat.12	3	Pulmo	Leber
Pat.13	2	Pulmo	Pleura, Leber
Pat.14	1	Pulmo	LK aortopulmonal
Pat.15	3	Pulmo	LK, Ossäre M., Cerebrum
Pat.16	3	Pulmo	Abdominelle LK, Cerebrum
Pat.17	1	Pulmo	Pleura
Pat.18	2	Pulmo	Thoraxwand
Pat.19	1	Pulmo	Ossäre M.
Pat.20	2	Pulmo	LK, Leber
Pat.21	1	Pulmo	
Pat.22	1	Pleura	Pleura
Pat.23	1	Pulmo	LK

Tabelle 3: Lokalisationsverteilung der Läsionen des Patientengutes

4.2. Klinische Response

Die Beurteilung der klinischen Response erfolgte zunächst nach einem Zeitraum von sechs Wochen durch Beurteilung des lokalen und des Gesamt – Ansprechens. Im Verlauf wurde durch den klinischen Beobachter zudem anhand selbiger Kriterien auch das maximale Ansprechen dokumentiert. Hierbei wurde eine klinische Response anhand der Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patienten unter Berücksichtigung therapieassoziiierter Nebenwirkungen durch den behandelnden Arzt der Onkologie, sowie anhand der Beurteilung radiologischer Veränderungen in CT – und Röntgenaufnahmen nach RECIST – Kriterien ermittelt. Als häufigste Nebenwirkungen zeigten sich die als typisch einzuordnende Gefitinib – induzierte Akne, sowie Diarrhoe als auch trockene Haut und Pruritus. Fünfzehn der dreiundzwanzig Patienten zeigten die typische Hautveränderung, davon elf in leichter (Grad I), zwei in mäßiger (Grad II) und ebenso zwei in starker (Grad III – IV) Ausprägung, während sechs Patienten an leichtem Durchfall litten. Drei Patienten klagten über trockene Haut, einer zeigte einen mäßigen Pruritus und ein Teilnehmer fiel durch eine zunehmende Körperbehaarung auf. Als Endpunkt der klinischen Response ist der Tod des Patienten unter Therapie definiert, gleichzusetzen mit dem Ende der Follow-up – Zeit. Bei überlebenden Patienten endete die Follow-up – Zeit zum 31. März 2007, entsprechend dem Datum der letzten Datenerhebung.

Bei einer ersten Bilanzierung nach sechs Wochen wurden fünf der dreiundzwanzig Patienten, sowohl im lokalen Ansprechen, als gleichzeitig auch im Gesamtansprechen als „Stable disease“ (SD) bewertet. Nur zwei dieser Patienten zeigten weiterhin eine SD im Verlauf, so zur Beurteilung des max. Therapieansprechens. Diese zwei Patienten überlebten bis zum Ende der Follow-up – Zeit und sind damit als klinische Responder zu bewerten. Bei einem Teil der Patienten erfolgte zudem die radiologische Dokumentation vor Beginn der Medikation, als auch ca. sechs Wochen nach Medikationsstart. Nach den RECIST – Kriterien wurden dabei folgende Evaluationskriterien festgelegt:

Kriterien des Therapie – Ansprechens:

		Ziel – Läsionen
Komplette Remission	<u>CR</u>	-Vollst. Versch. aller Läsionen
Partielle Remission	PR	- 30 % Reduktion Σ_{Dm}
Stable Disease	SD	- weder PR noch PD = NC „no change“
Progressive Disease	PD	- 20 % Erhöhung Σ_{Dm} - 1 neue Läsion

Abb.20: RECIST-Kriterien: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors, J. Natl. Cancer Inst. 2000; 92:205-216

Folgende Tabelle solle einen Überblick über die klinische Evaluation der Patienten vermitteln:

Patienten n n= 23	Nebenwirkungen	Radiologische Kategorisierung nach sechs Wochen	Ansprechen nach sechs Wochen	Maximales Ansprechen	Überleben Ja/Nein
1	Akne I°, Pruritus	NC	PD	PD	Nein
2	Keine		PD	PD	Nein
3	Akne I°		PD	PD	Nein
4	Starke Akne IV°		PD	PD	Nein
5	Trockene Haut, starke Akne IV°, Appetitverlust	PD	PD	PD	Nein
6	Akne I°, Diarrhoe I°		PD	PD	Nein

7	Keine	PD	PD	PD	Nein
8	Akne II°		SD	Tod ohne PD	Nein
9	Akne I°	NC	PD	PD	Nein
10	Diarrhoe I°	PD	PD	PD	Nein
11	Trockene Haut, Zunehmende Körperbehaarung, Diarrhoe I°		SD	SD	Ja
12	Akne I°		PD	PD	Nein
13	Akne I°	PD	PD	PD	Nein
14	Keine	PD	PD	PD	Nein
15	Akne II°, trockene Haut, Übelkeit		SD	SD	Ja
16	Trockene Haut, Diarrhoe I°		PD	PD	Nein
17	Akne I°, Diarrhoe I°		SD	PD	Nein
18	Akne I°	PD	PD	PD	Nein
19	Keine	PD	PD	PD	Nein
20	-----		PD	PD	Nein
21	Diarrhoe I°		PD	PD	Nein
22	Akne I°, Diarrhoe I°	PD	PD	PD	Nein
23	Keine		SD	Tod ohne PD	Nein

Tabelle 4: Klinisches Ansprechen und Nebenwirkungsprofil der Probanden

Das maximale Therapieansprechen ließ sich im Median nach 42d (Mittelwert: 54 ± 29,7d) bei einer großen Spannbreite von 14 – 75d ermitteln. Hierbei zeigte sich entsprechend der geforderten Ansprechrate von ca.10% unter Iressa® eine klinische Gesamtresponse bei 2/23 Patienten, entsprechend 8,7%. Diese zwei Patienten (Pat. 11, Pat.15), welche zum Zeitpunkt des max. Therapieansprechens eine SD aufwiesen, überlebten zudem die gesamte Follow-up – Zeit bis März 2007. Weitere drei Patienten (Pat. 8, Pat. 17, Pat. 23) zeigten bezüglich des klinischen Ansprechens nach sechs Wochen eine „stable disease“ und konnten demnach initial als Responder klassifiziert werden. Im weiteren Verlauf verschlechterte sich jedoch deren Krankheitsverlauf, Pat. 17 zeigte als max. Therapieansprechen eine „progressive disease“, während die Pat. 8 und 23 ohne

Nachweis einer PD verstarben. Folgende Tabelle erlaubt einen detaillierten Überblick über die Charakteristika dieser markanten Patientengruppe:

Patient	Ansprechen nach 6 Wochen	Max. Ansprechen	PFS in Tagen (d)	OS in Tagen (d)	Tod ja/nein	Todesursache
11	SD	SD	1641	1641	nein	X
15	SD	SD	1632	1632	nein	X
8	SD	Tod ohne PD	405	405	ja	Pneumonie Ileus
17	SD	PD	187	297	ja	PD
23	SD	Tod ohne PD	82	82	ja	unklar

Tabelle 5: Charakteristika der klinischen "Responder"

Insgesamt zeigten demnach 21,7% der Patienten in der Zwischenbilanzierung nach sechs Wochen eine „stable disease“, bei 60% dieser Gruppe verschlechterte sich der Krankheitszustand im Verlauf der Studie. Kein Patient konnte im Studienverlauf eine Verbesserung in der Klassifizierung erzielen. Die radiologische Beurteilung bei einem Teil der Patienten (n=10) zeigte bei zwei Teilnehmern „no change“, was in der Studie jedoch keinerlei Zusammenhang mit der Beurteilung in der Zwischenbilanzierung, noch mit der Beurteilung des maximalen Therapieansprechens zeigte.

4.2.1. Klinische Response und Überleben

Wie bereits erläutert korrelierte das max. Therapieansprechen hoch mit dem Überleben der Patienten. So überlebten eben diese zwei Patienten, welche als max. Ansprechen eine SD aufwiesen und als klinische Responder evaluiert wurden auch die gesamte Follow-up – Zeit der Studie. Diese betrug im Mittel 310d ± 449 (Zeitspanne: 27 – 1641d). Es zeigte sich in der Überlebensanalyse eine T_{50} von 4,1 Monaten. Insgesamt zeigten sich 1 - Jahres – und 2 - Jahresüberlebensraten von 17,4% und 8,7%.

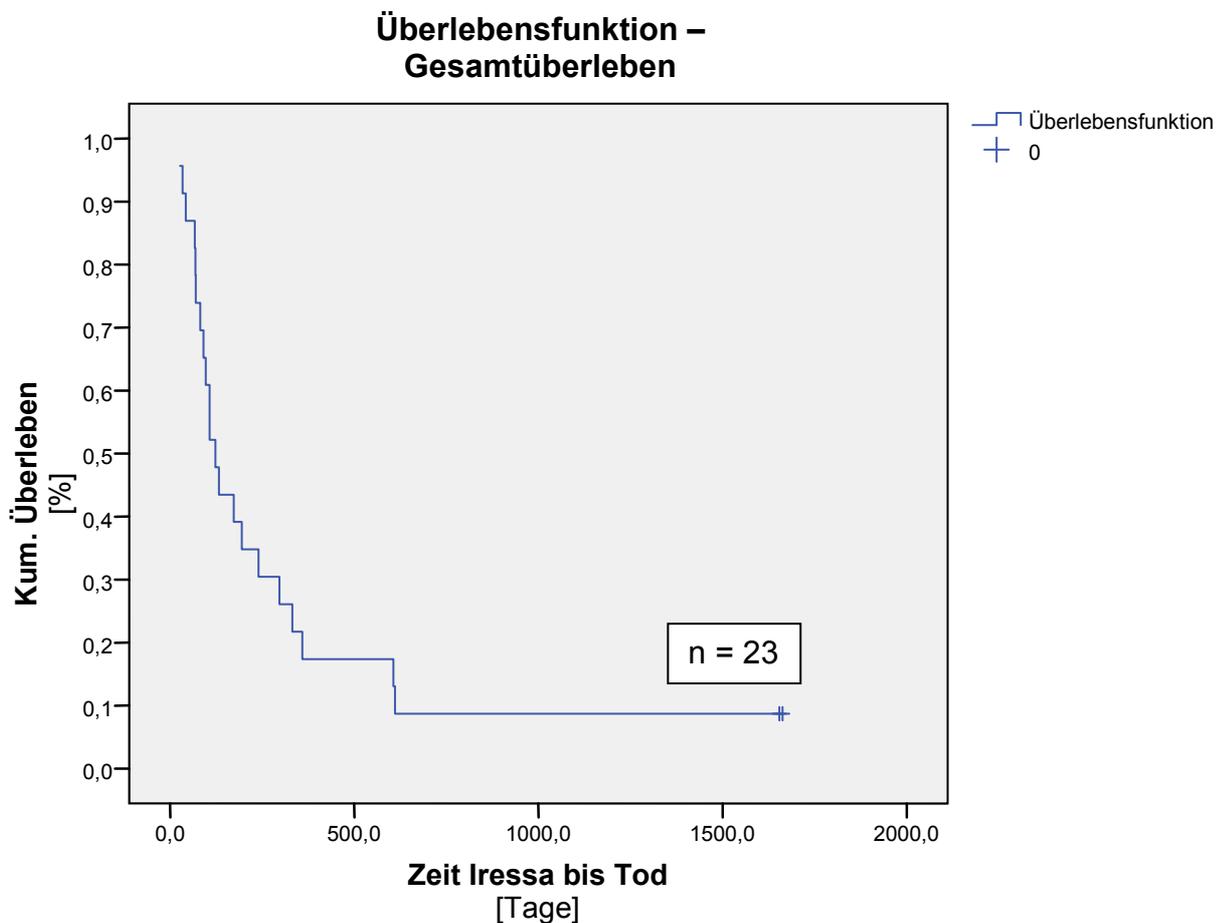


Abb.21: Überlebensfunktion des gesamten Patientengutes

Wie bereits erläutert konnte bei insgesamt fünf Patienten in der klinischen Responseanalyse nach sechs Wochen eine „stable disease“ dokumentiert und diese demnach als initiale Responder klassifiziert werden. Zwei der Patienten dieser Gruppe zeigten im Verlauf auch als maximales Therapieansprechen eine SD und überlebten die

gesamte Follow-up – Zeit der Studie. Eine Betrachtung des kumulativen Überlebens nach konsekutiver Kategorisierung in „Responder“ und „Non – Responder“ zeigt graphisch aufgearbeitet folgende Darstellung:

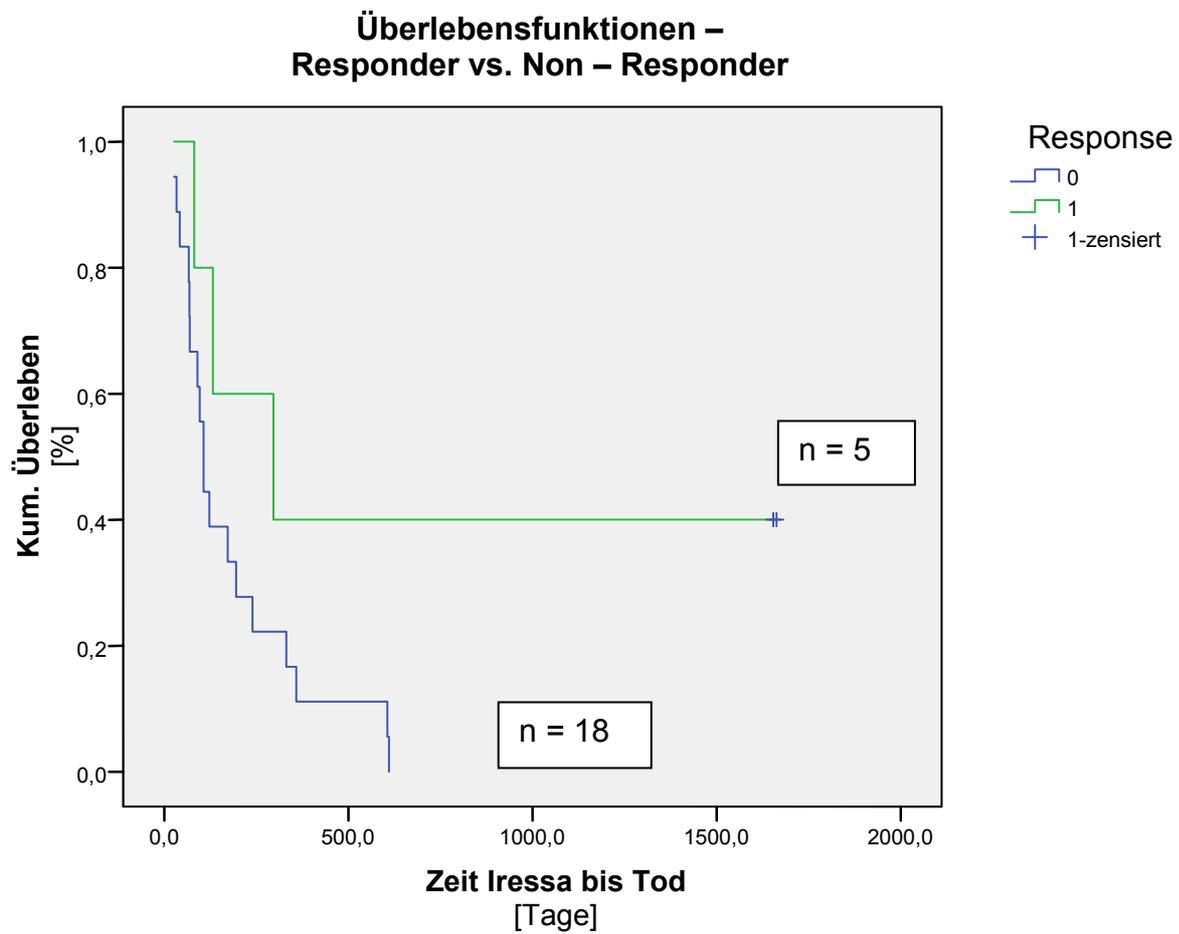


Abb.22: Überlebensfunktion „Responder“ vs. „Non – Responder“

4.3. Therapiemonitoring mittels ^{18}F FDG – PET

4.3.1. Methodischer Vergleich

In der methodischen Analyse wurden, wie bereits erläutert, die drei unterschiedlichen Evaluationsverfahren SUV – Erhebung, Influxkonstanten – Berechnung, sowie Ermittlung des Tumor/Muskel – bzw. Tumor/Lunge – Quotienten miteinander verglichen. Als Vergleichsstandard dienten hierbei die Ergebnisse der SUV_{mean} – Erhebungen, welche zunächst im Rahmen einer Fehleranalyse mit den jeweiligen SUV_{max} – Werten in Korrelation gesetzt wurden. Hierbei zeigte sich zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine hohe Korrelation mit R^2 (Korrelationskoeffizient) von 0,96 bis 0,93, wodurch das Vorhandensein grober Wertabweichungsfehler ausgeschlossen werden konnte.

Graphisch lässt sich dieser Zusammenhang wie folgt darstellen:

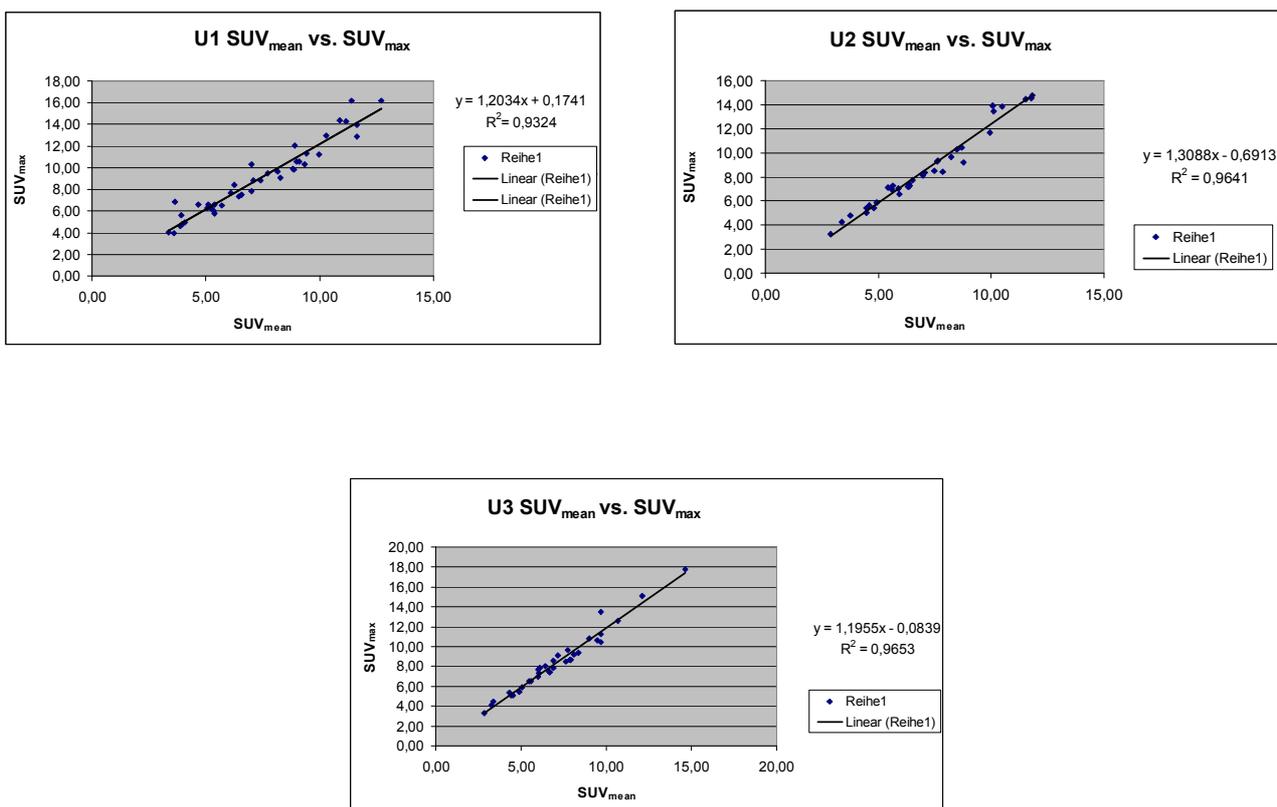


Abb. 23: SUV_{mean} vs. SUV_{max} über den gesamten Untersuchungszeitraum U1 – U3

Im Weiteren wurden die Ergebnisse der anderen Evaluationsverfahren mit den SUV_{mean} – Werten der jeweiligen Untersuchungszeitpunkte in Korrelation gesetzt.

Hierbei zeigte sich für die Influxkonstanten – Berechnung eine gute Korrelation mit R^2 von 0,70 – 0,50 zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. Graphisch dargestellt ergaben sich für diesen Zusammenhang folgende Ergebnisse:

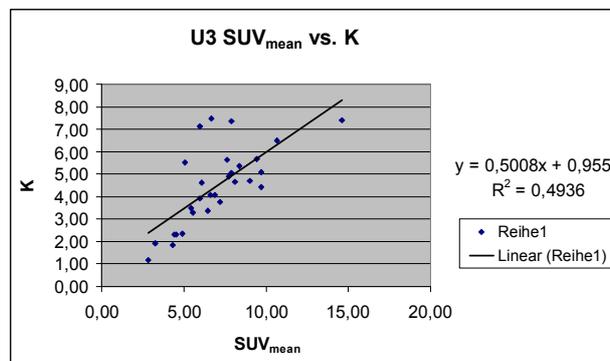
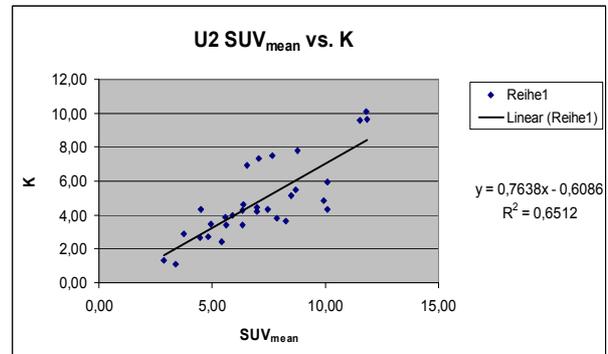
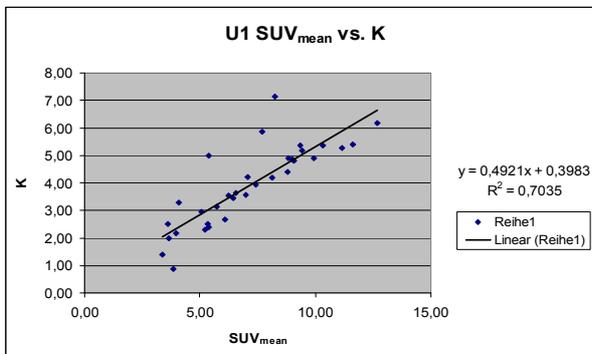
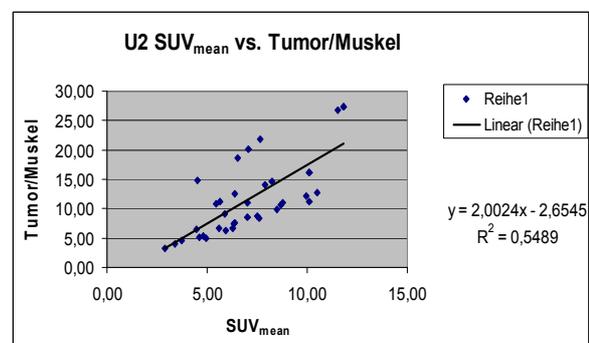
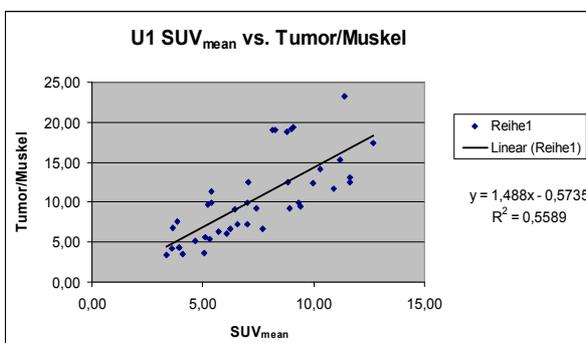


Abb.24: SUV_{mean} vs. K_i über den gesamten Untersuchungszeitraum U1 – U3

Ebenso erbrachte der Vergleich des Tumor/Muskel – Quotienten mit den jeweiligen SUV_{mean} – Werten eine durchweg gute Übereinstimmung mit R^2 von 0,70 – 0,54, wie aus den folgenden Graphiken ersichtlich:



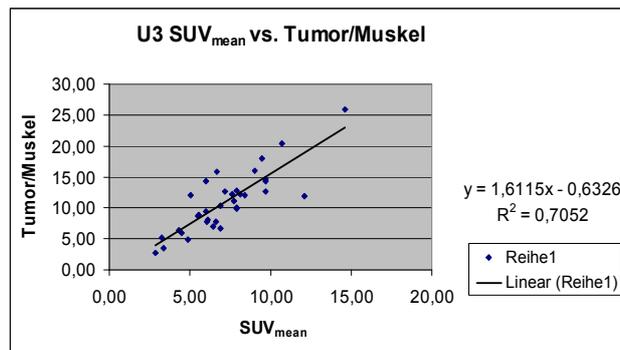


Abb.25: SUV_{mean} vs. Tumor/Muskel über den gesamten Untersuchungszeitraum U1 – U3

Auch der Vergleich des Tumor/Lunge – Quotienten mit den jeweiligen SUV_{mean} – Werten zeigte über den gesamten Untersuchungszeitraum eine gute Korrelation, lediglich zur U3 verschlechterte sich die Übereinstimmung bei einzelnen Patienten. Graphisch lassen sich diese Ergebnisse wie folgt darstellen:

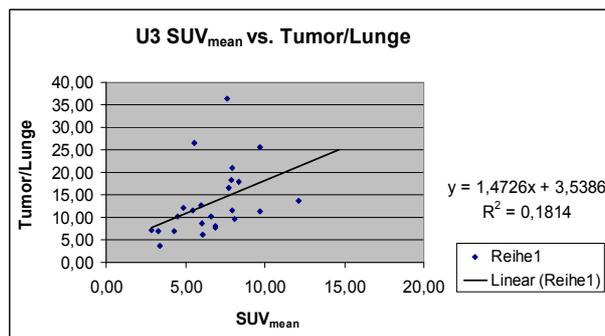
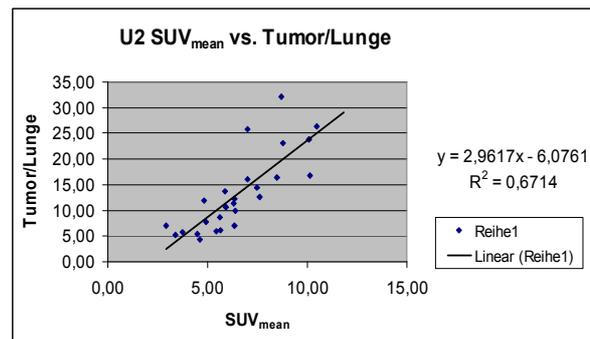
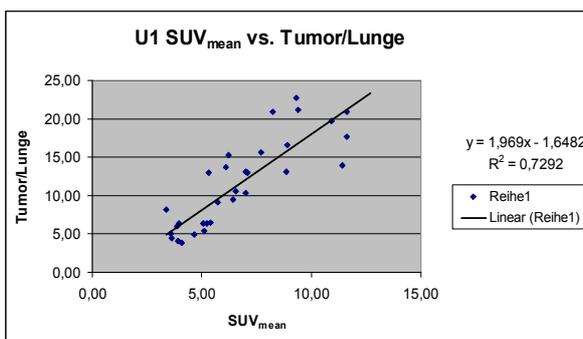


Abb. 26: SUV_{mean} vs. Tumor/Lunge über den gesamten Untersuchungszeitraum U1 – U3

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass die Wertergebnisse aller hier untersuchten Verfahren insgesamt gut übereinstimmen. Dennoch zeigt sich bei keinem der Verfahren ein eindeutiger Vorteil gegenüber dem hier angewandten Standard der SUV – Berechnung. Während die Patlak – Gjedde – Analyse bei guter Korrelation in der Durchführung deutlich komplexer und aufwendiger ist, zeigt das Verfahren der

Tumor/Normalgewebe (Muskel/Lunge) eine deutlich höhere Fehleranfälligkeit.

Im Hinblick auf die Effizienz/Komplexität – Abwägung ist somit die SUV – Berechnung den anderen hier untersuchten Verfahren durchweg überlegen.

4.3.2. Metabolisches Ansprechen

Die Evaluation der metabolischen Response wurde anhand der relativen Veränderungen der ^{18}F FDG – Aufnahme (SUV), als auch anhand der Betrachtung der Veränderung des absoluten Glukoseverbrauchs (Influxkonstante K_i) erhoben. Es wurden hierbei jeweils die Veränderungen zur Baseline – Untersuchung nach einer und zwei Wochen Therapie betrachtet. Ebenso wurden die Veränderungen der Referenzgewebsquotienten (Tumor/Muskel, Tumor/Lunge) über den Untersuchungszeitraum zur Baselineuntersuchung betrachtet.

4.3.2.1. Veränderungen nach einer Woche Behandlung:

Bei fünfzehn Patienten zeigte sich nach einer Woche Behandlung bereits ein SUV_{mean} – Abfall im PET, dieser lag im Median bei -10,1% (Mittelwert: - 15,9% \pm 0,13, Spanne:- 2,9 – - 49,0%). Dies korrelierte bei 14/15 Patienten hoch mit einem SUV_{max} – Abfall, welcher im Median bei -12,7% (Mittelwert: 17,3% \pm 0,14, Spanne: - 3,6 – - 52,9%) lag. Sechs Patienten zeigten nach einer Woche Behandlung keinen SUV_{mean} –, sieben keinen SUV_{max} – Abfall. Bei vier der siebzehn Patienten mit dynamischer Datenakquisition zeigten auch die Influxkonstante K_i nach einer Woche Behandlung eine Minderung, welche im Median bei -19,7% (Mittelwert: 21,2% \pm 0,08, Spanne: - 13,2 – -32,1%) lag, wohingegen dreizehn Probanden nach einer Woche Behandlung keine Minderung der K_i aufwiesen. Bei neun Patienten der einundzwanzig evaluierten Patienten zeigte die Betrachtung des Referenzgewebsquotienten Tumor/Muskel einen Rückgang zur ersten Kontrolluntersuchung. Diese lag im Median bei – 36,3% (Mittelwert: - 29,9% \pm 0,18) mit einer Spannweite von -0,5 – -49,1%. In der Betrachtung der Referenz Tumor/Lunge zeigte sich nach einer Woche Behandlung in 7/16 Fällen eine Abnahme des Quotienten. Diese belief sich im Median auf -11,8% (Mittelwert: -16,3% \pm 0,15, Spannweite: - 5,5 – -48,9%). Wie bereits erläutert, konnten nach der klinischen Responseanalyse nach sechs Wochen fünf Patienten als initiale Responder kategorisiert werden, von welchen im Weiteren zwei (Pat. 11, Pat. 15) auch im Hinblick auf das Gesamtansprechen als Responder bewertet wurden. In der Betrachtung der zugehörigen Messwerte lässt sich zu diesem Zeitpunkt jedoch bei keinem der Evaluationsverfahren eine gezielte Ansprache – Vorhersage

treffen. Zwar zeigten die Ergebnisse der SUV – Berechnung, sowie der Tumor/Normalgewebe – Quotienten bei drei der klinischen Responder eine Minderung zu diesem Untersuchungszeitpunkt, bei einem der ansprechenden Probanden jedoch zeigten die Ergebnisse zunehmende Werte, wohingegen der fünfte Proband zu dieser Untersuchung nicht erschienen war. Im Hinblick auf die Ergebnisse der Influxkonstanten – Berechnung zeigten alle klinischen Responder, bei denen dynamische Datensätze erhoben worden waren, zunehmende Werte. Einen detaillierten Überblick über diese Ergebnisse soll folgende Tabelle ermöglichen:

Patient	SUV _{mean} U1 – U2 [%]	SUV _{max} U1 – U2 [%]	K _i U1 – U2 [%]	Tumor/Muskel U1 – U2 [%]	Tumor/Lunge U1 – U2 [%]
Pat. 8	-9,5	-9,8	+7,5	-0,5	-8,4
Pat. 11	-12,6	-7,0	+24,0	-48,7	-12,2
Pat. 15	-10,1	-14,7	*	-9,0	-18,7
Pat. 17	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Pat. 23	+18,3	+11,9	+44,0	+26,3	+7,3

- initiale Responder - Gesamt- Responder n.a.: nicht anwesend, * keine dynamischen Datensätze erhoben

Tabelle 6: Wertveränderungen der klinischen „Responder“ nach einer Woche Therapie

4.3.2.2. Veränderungen nach zwei Wochen Behandlung:

Nach zwei Wochen Medikation zeigte sich bei dreizehn Patienten ein SUV_{mean} – Abfall, welcher sich im Median auf -15,1% (Mittelwert: - 20,5% ± 0,15, Spanne: - 4,1 – -48,1%) belief. Bei fünf Probanden, welche ursprünglich eine SUV – Abnahme zeigten, wurde nach zwei Wochen eine SUV – Zunahme dokumentiert, drei Patienten wiesen nun erstmals eine Abnahme der SUV_(mean/max) auf. Ein Abfall des SUV_{max} zeigte sich bei zwölf Patienten, lag im Median bei -20,8% (Mittelwert: 23,3% ± 0,15, Spanne: - 4,5 – - 47,6%) und korrelierte bei 12/13 hoch mit einem Abfall des SUV_{mean}. Sieben Patienten zeigten nach zwei Wochen Medikation keinen SUV_{mean} –, acht keinen SUV_{max} – Abfall.

Bei zehn Probanden ließen sich allerdings sowohl nach einer, als auch nach zwei Wochen Therapie eine Minderung des ¹⁸FDG – Aufnahme dokumentieren, entsprechend zeigten 43,5% des gesamten Patientengutes eine kontinuierliche SUV – Abnahme. Innerhalb dieser Gruppe zeigte sich in der Verlaufsuntersuchung bei sechs Patienten eine kontinuierliche Verstärkung der SUV – Minderung, wohingegen bei vier Probanden der SUV – Abfall in der Verlaufskontrolle als rückläufig dokumentiert wurde. Eine progrediente SUV – Minderung konnte demnach bei 26% aller Patienten, sowie bei 40% der Probanden mit bereits initialer Abnahme erfasst werden. Diese kontinuierliche Minderung

(absolute Minderung U2 – U3) lag im Median bei – 11,75% (Mittelwert: - 13,1 % ± 0,07 Spanne: - 6,0 – - 24,0%). Wie bereits erwähnt, konnte bei drei Probanden nach zwei Wochen Medikation nun erstmals die Abnahme der ¹⁸FDG – Aufnahme dokumentiert werden. Diese belief sich im Median auf eine Minderung von -10,4% (Mittelwert: - 6,86% ± 3,09, Spanne: - 4,1 – -10,2%) im Vergleich zur Voruntersuchung, wobei einer dieser Patienten an der Erhebung nach einer Woche Medikation nicht teilgenommen hatte. Einen Überblick über diese markanten SUV – Veränderungen anhand der SUV_{mean} – Beobachtung erlaubt folgende Tabelle:

Progrediente SUV – Abnahme	SUV _{mean} U1 – U2 [%]	SUV _{mean} U1 – U3 [%]
Patient 1	- 8,2	- 15,1
Patient 5	- 2,9	- 8,9
Patient 12	- 22,1	- 34,2
Patient 13	- 7,6	- 19,1
Patient 14	- 23,6	- 41,5
Patient 15	- 10,1	- 34,1
Initiale SUV – Abnahme		
Patient 2	- 2,9	+ 19,8
Patient 3	- 4,2	+ 9,4
Patient 6	- 16,5	+ 19,8
Patient 11	- 12,6	+ 11,1
Patient 16	- 9,1	+ 15,3
Sekundäre SUV – Abnahme		
Patient 10	+ 6,3	- 4,1
Patient 17	nicht anwesend	- 6,3
Patient 18	+ 8,2	-10,2

Tabelle 7: Markante SUV – Veränderungen nach zwei Wochen Behandlung

Im Hinblick auf das Ansprechen auf die Therapie lässt sich jedoch zu diesem Zeitpunkt mittels der SUV – Erhebung keine gezielte Vorhersage treffen. Lediglich einer der als klinische Responder definierten Patienten zeigt hier eine eindeutige progrediente Minderung des SUV_{mean}, wobei dieser im Weiteren auch als Gesamt – Responder kategorisiert werden konnte (Pat.15). Der zweite Gesamt – Responder (Pat.11) zeigte hier hingegen eine Zunahme des SUV. Zudem war einer der klinisch ansprechenden Probanden zu dieser Untersuchung nicht erschienen. Einen detaillierten Überblick über die Ergebnisse dieser Probanden zeigt folgende Tabelle:

Patient	SUV _{mean} U1 – U2 [%]	SUV _{mean} U1 – U3 [%]
Pat. 8	-9,5	-8,3
Pat. 11	-12,6	+11,1
Pat. 15	-10,1	-34,1
Pat. 17	n.a.	-6,3
Pat. 23	+18,3	n.a.

- initiale Responder - Gesamt- Responder n.a.: nicht anwesend

Tabelle 8: SUV_{mean} – Veränderungen der klinischen „Responder“ nach zwei Wochen Behandlung

Bei 6/17 Probanden mit dynamischer Datenakquisition zeigte sich nach zwei Wochen eine Minderung der K_i . Diese lag im Median bei -18,25% (Mittelwert: - 23,2% ± 0,22, Spanne: - 6,2 – - 60,7%). Insgesamt zeigten neun Patienten keinen Rückgang des Konstantenwertes. Zwei Patienten, welche initial dynamischer Datenerhebungen unterzogen wurden, waren zum zweiten Untersuchungszeitpunkt nicht erschienen. Eine Minderung der Influxkonstante konnte im Gesamtüberblick bei drei der sechs Probanden bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt dokumentiert werden, bei einem Probanden zeigte sich der Parameter in der Verlaufskontrolle als rückläufig. Bei drei Patienten konnte hier erstmals eine Minderung der K_i erfasst werden, wobei zwei Patienten dieser Gruppe bei der Erhebung nach einer Woche Therapie nicht anwesend waren. Ein Proband, welcher initial eine Minderung der Konstante aufwies, zeigte nach der Behandlung über zwei Wochen eine deutliche Zunahme der K_i . Zehn Patienten zeigten weiterhin keine Reduktion der K_i . Eine progrediente Abnahme der Influxkonstante konnte demnach bei 11,8% der Patienten mit dynamischer Datenerhebung, sowie bei 50% der Probanden mit bereits initialer K_i – Minderung festgestellt werden. Diese kontinuierliche Minderung (absolute Minderung U2 – U3) belief sich im Median auf - 24,1% (Mittelwert: - 24,1± 0,06, Spanne: - 19,6 – -28,6%), während bei den Patienten mit erstmals erfassbarer Konstanten – Reduktion eine Minderung von - 6,4% (Mittelwert: - 13,16% ± 14,76, Spanne: - 6,4 – - 30,1%) im Median ermittelt wurde. Einen Überblick über markante K_i – Veränderungen soll folgende Tabelle ermöglichen:

Progrediente K_i – Abnahme	K_i U1 – U2 [%]	K_i U1 – U3 [%]
Patient 6	- 13,2	- 32,8
Patient 14	- 32,1	- 60,7
Initiale K_i – Abnahme		
Patient 4	- 21,9	+ 16,2
Sekundäre K_i – Abnahme		
Patient 8	+ 7,5	- 6,4
Patient 17	nicht anwesend	- 3,0
Patient 22	nicht anwesend	- 30,1

Tabelle 9: Markante K_i – Veränderungen nach zwei Wochen Behandlung

Im Hinblick auf ein Ansprechen auf die Therapie lässt sich auch hier zu diesem Zeitpunkt mittels der Influxkonstanten – Berechnung keine gezielte Vorhersage treffen. Zwei der klinischen Responder zeigen hier zwar einen dezenten Rückgang der K_i , bei einem der Gesamtansprechenden aber wurde eine deutliche Zunahme des Parameters dokumentiert. Zudem war einer dieser Probanden zu dieser Untersuchung nicht erschienen, bei einem Weiteren waren keine dynamischen Datensätze erhoben worden. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Patient	K_i U1 – U2 [%]	K_i U1 – U3 [%]
Pat. 8	+7,5	-6,4
Pat. 11	+24,0	+112,1
Pat. 15	*	*
Pat. 17	n.a.	-3,0
Pat. 23	+44,0	n.a.

- initiale Responder - Gesamt- Responder n.a.: nicht anwesend

* keine dynamischen Datensätze erhoben

Tabelle 10: K_i – Veränderungen der klinischen „Responder“ nach zwei Wochen Behandlung

Nach zwei Wochen Therapie zeigte sich ebenso bei 10/15 Patienten eine Verminderung des Tumor/Muskel – Quotienten. Zwei Patienten waren zu diesem Untersuchungszeitpunkt nicht erschienen, bei weiteren sechs Patienten war hier kein Quotient ermittelt worden. Dabei konnte bei fünf Patienten sowohl in der ersten als auch in der zweiten Verlaufsuntersuchung eine Minderung des Tumor/Muskel – Quotienten dokumentiert werden, was einem Anteil von 23,8% aller Probanden entspricht. Hierbei zeigten zwei Patienten eine Minderungsverstärkung, während bei drei Patienten ein Rückgang der Evaluation beobachtet wurde. Eine progrediente Abnahme des Quotienten konnte demnach bei 9,5% des gesamten Patientengutes, sowie bei 22,2% der Probanden mit bereits initialer Minderung beobachtet werden. Dabei lag die kontinuierliche Reduktion (absolute Minderung U2 – U3) im Median bei -18,65% (Mittelwert: -12,3% ± 8,5, Spanne: - 5,8 – - 22%). Bei fünf Patienten zeigte sich zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erstmals ein Wertrückgang, dieser belief sich im Median auf 21,6% (Mittelwert: -19,8 ± 11,15) bei einer Spanne von -3,3 – -34,3%. Bei zwei Patienten wurde bei initialer Abnahme in der Verlaufsevaluation ein Anstieg des Tumor/Muskelquotienten dokumentiert. Einen Überblick über diese markanten Wertveränderungen soll folgende Zusammenstellung erlauben:

Progrediente Quotient – Abnahme – Tumor/Muskel	Tumor/Muskel U1 – U2 [%]	Tumor/Muskel U1 – U3 [%]
Patient 8	- 0,5	- 6,3
Patient 15	- 9,0	- 31,0
Initiale Quotient – Abnahme		
Patient 1	- 45,3	+ 83,3
Patient 11	- 48,7	+14,6
Patient 19	- 16,2	+3,1
Sekundäre Quotient – Abnahme		
Patient 2	+ 37,7	- 3,3
Patient 9	+ 20,9	- 17,5
Patient 14	+ 36,4	- 34,3
Patient 17	nicht anwesend	- 22,3
Patient 18	nicht anwesend	- 21,6

Tabelle 11: Markante Tumor/Muskel – Veränderungen nach zwei Wochen Behandlung

Im Hinblick auf ein Therapieansprechen konnte auch hier zu diesem Zeitpunkt durch die Ermittlung des Tumor/Muskel – Quotienten keine gezielte Vorhersage getroffen werden. Es zeigen zwar drei der initialen Responder einen Rückgang des Quotienten, bei einem der Gesamtansprechenden allerdings wurde eine deutliche Wertzunahme erhoben. Ein Weiterer dieser Probanden war zu dieser Untersuchung nicht erschienen. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse dieser Gruppe zusammengefasst:

Patient	Tu/Muskel U1 – U2 [%]	Tu/Muskel U1 – U3 [%]
Pat. 8	-0,5	-6,3
Pat. 11	-48,7	+14,6
Pat. 15	-9,0	-31,0
Pat. 17	n.a.	-22,3
Pat. 23	+26,3	n.a.

- initiale Responder - Gesamt- Responder n.a.: nicht anwesend

Tabelle 12: Tumor/Muskel – Veränderungen der klinischen „Responder“ nach zwei Wochen Behandlung

Bezüglich des Tumor/Lunge – Quotienten konnte nach zwei Wochen Therapie bei 9/17 Patienten eine Verminderung dokumentiert werden. Zwei Patienten waren zu diesem Untersuchungszeitpunkt nicht erschienen, bei weiteren vier Patienten war hier kein Tumor/ Lunge – Quotient erhoben worden. Die erhobene Minderung belief sich im Median auf – 1% (Mittelwert: - 11,8% ± 0,3) bei einer großen Spanne von -0,1% – -90,1%. Dabei konnte bei drei Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine Minderung des Quotienten dokumentiert werden. Dies entspricht einem Anteil von 18,75% der erhobenen Tumor/Lunge – Analysen. Ein progredienter Rückgang konnte hierbei jedoch bei keinem

Probanden beobachtet werden, alle drei Patienten zeigten in der Verlaufskontroll – untersuchung rückläufige Minderungen. Dieser Rückgang belief sich im Median auf - 5,3% (Mittelwert: - 5,7% ± 2,9) bei einer Spanne von - 3,0 – - 8,8%. Sechs Patienten zeigten hier erstmals eine Verringerung des Quotienten, welche sich im Median auf – 1,35% belief (Mittelwert: - 16,13% ± 36,26, Spanne: -0,1 – - 90,1%), während bei einem Patienten nach initialer Abnahme nun eine Zunahme des Quotienten erfasst wurde. Die markantesten Wertveränderungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Kontinuierliche Quotient – Abnahme – Tumor/Lunge	Tumor/Lunge U1 – U2 [%]	Tumor/Lunge U1 – U3 [%]
Patient 5	- 5,5	- 0,2
Patient 14	-11,8	- 8,8
Patient 19	- 8,9	- 0,1
Initiale Quotient – Abnahme		
Patient 8	- 8,4	+ 1,0
Patient 11	- 12,2	+ 5,1
Sekundäre Quotient – Abnahme		
Patient 2	+ 24,0	- 90,1
Patient 4	nicht erhoben	- 0,1
Patient 6	nicht erhoben	- 3,7
Patient 7	nicht erhoben	- 1,7
Patient 16	nicht erhoben	- 1,0
Patient 17	nicht anwesend	- 0,2

Tabelle 13: Markante Tumor/Lunge – Veränderungen nach zwei Wochen Behandlung

Im Hinblick auf die Vorhersage eines Therapieansprechens lässt sich zu diesem Zeitpunkt auch mittels der Erhebung des Tumor/Lunge – Quotienten keine gezielte Aussage treffen. Keiner der als klinische Responder kategorisierten Probanden zeigte hier eine deutliche Reduktion des Parameters, wobei einer dieser Patienten zu dieser Untersuchung nicht erschienen war, bei einem Weiteren war keine Erhebung des Quotienten erfolgt. Einen detaillierten Überblick über diese Ergebnisse zeigt folgende Tabelle:

Patient	Tu/Lunge U1 – U2 [%]	Tu/Lunge U1 – U3 [%]
Pat. 8	-8,4	+1,0
Pat. 11	-12,2	+5,1
Pat. 15	-18,7	*
Pat. 17	n.a.	-0,2
Pat. 23	+7,3	n.a.

- initiale Responder - Gesamt- Responder n.a.: nicht anwesend

* Tu/Lunge nicht erhoben Tabelle

14: Tumor/Lunge – Veränderungen der klinischen „Responder“ nach zwei Wochen Behandlung

4.3.2.3. Markante Veränderungen (Patient 20, Patient 14)

Ein Patient (Pat.20) zeigte bereits nach einer Woche Therapie eine Abnahme der SUV_{mean} von - 49,0%, sowie eine schlussendliche Minderung von - 48,1% nach zwei Wochen Behandlung. Hiermit zeigte Patient 20 die deutlichste SUV – Minderung über den Untersuchungszeitraum. Diese Ergebnisse korrelierten sehr hoch mit den Wertveränderungen der SUV_{max} dieses Probanden, eine dynamische Datenerhebung war bei diesem nicht erfolgt. Auch die markantesten Rückgänge der Gewebsquotienten konnten bei Patient 20 evaluiert werden. Der Tumor/Muskel – Quotient erbrachte hier eine Wertminderung von initial – 49,1% auf – 58,3% zum Untersuchungszeitpunkt U3, während der Tumor/Lunge – Quotient zur ersten Verlaufskontrolle einen Rückgang um – 48,9% aufwies. Im Weiteren war dieser Parameter nicht mehr erhoben worden. In der klinischen Dokumentation wurde bei diesem Patienten jedoch sowohl nach sechs Wochen, als auch in der Kategorisierung des Gesamtansprechens die „progressive disease“ festgestellt. Der Proband zeigte lediglich eine PFS von 49 Tagen und erlag der Erkrankung nach einer Follow-up – Zeit von sechzehn Monaten. Bei Patient 14 konnte hingegen der ausgeprägteste kontinuierliche K_i – Rückgang von – 32,1% zur ersten Verlaufskontrolle und – 60,7% zur Folgeuntersuchung ermittelt werden. In der klinischen Evaluation wurde sowohl zum Ansprechen nach sechs Wochen, als auch zum max. Gesamtansprechen eine PD ermittelt, der Patient erlebte eine PFS von 46 Tagen und verstarb knapp ein Jahr nach Therapiebeginn.

4.3.3. Gesamtentwicklung der Parameter:

In der Betrachtung der Entwicklung der Werterhebungen des Patientengutes über den gesamten Versuchszeitraum zeigt sich bei der großen Heterogenität der Ergebnisse und der bei lediglich ca. zehn Prozent liegenden zu erwartenden Ansprechrate für Iressa® (entspricht 2/20) kein eindeutiger Trend. Dies spiegelt sich in einem relativ gleich bleibendem SUV_{mean} – Durchschnitt zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten wieder und kann graphisch wie folgt dargestellt werden:

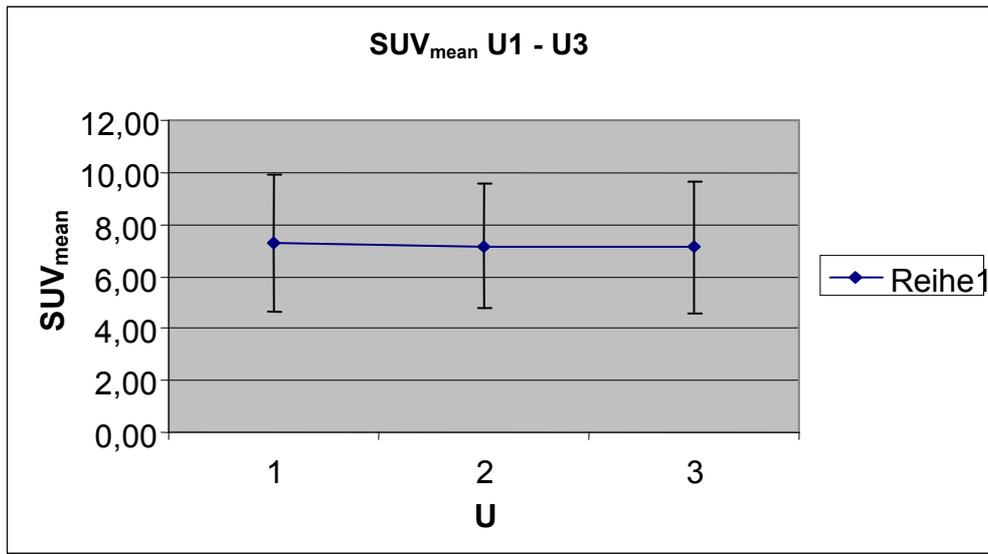


Abb.27: Gesamtübersicht der Wertentwicklung von SUV_{mean} über den Untersuchungszeitraum U1 – U3

Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Analyse der SUV_{max} – Ergebnisse über den Untersuchungszeitraum. Auch hier bedingt die große Heterogenität der Ergebnisse im schlussendlichen Vergleich eine Verlaufsentwicklung mit lediglich minimaler Veränderung. Folgende Graphik zeigt die Gesamtentwicklung für SUV_{max} :

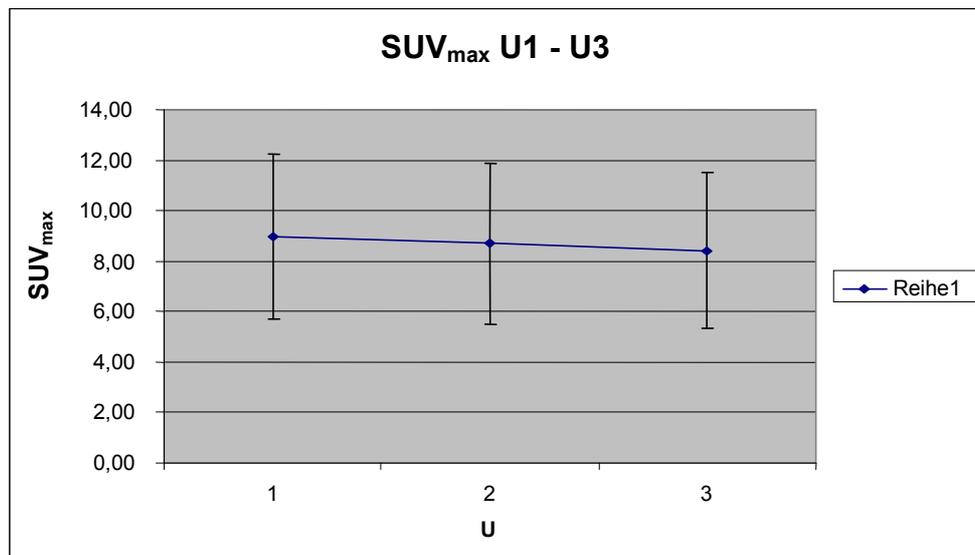


Abb.28: Gesamtübersicht der Wertentwicklung von SUV_{max} über den Untersuchungszeitraum U1 – U3

Die Verlaufsanalyse der Erhebungen der Influxkonstante für das gesamte Patientengut zeigt in dieser Studie eine zu SUV_{mean}/SUV_{max} eher inkongruente und ebenso in sich inhomogene Entwicklung, was folgende Darstellung verdeutlicht:

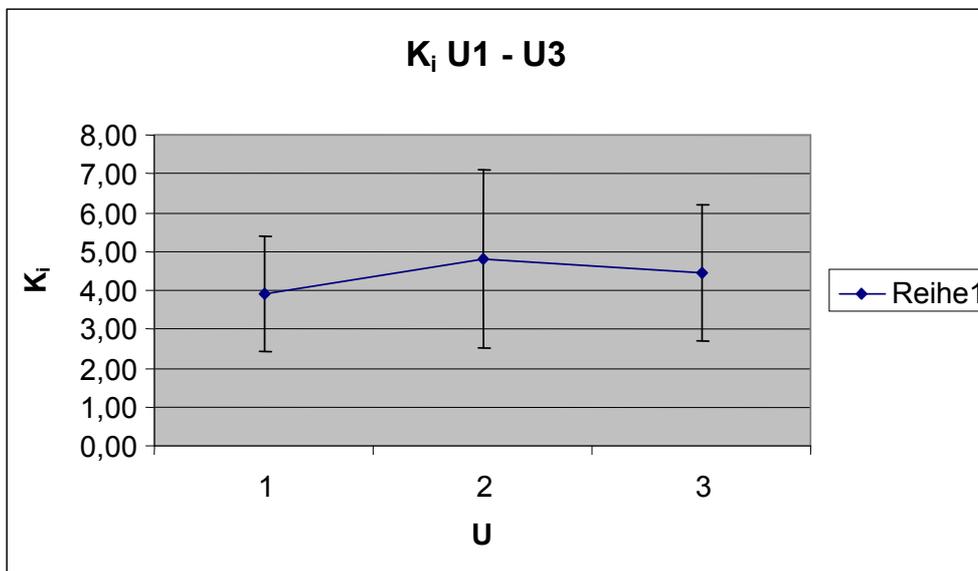


Abb.29: Gesamtübersicht über die Wertentwicklung von K_i über den Untersuchungszeitraum U1 – U3

Auch die Betrachtung der Referenzgewebsanalysen über den Untersuchungszeitraum zeigt keinen eindeutigen Trend. Die Kongruenz zur Vergleichsgröße SUV_{mean} ist sowohl für die Referenz Lunge, als auch für das Vergleichsgewebe Muskel lediglich mäßig. Graphisch dargestellt zeigen sich für die zwei Referenzgewebe folgende Entwicklungen:

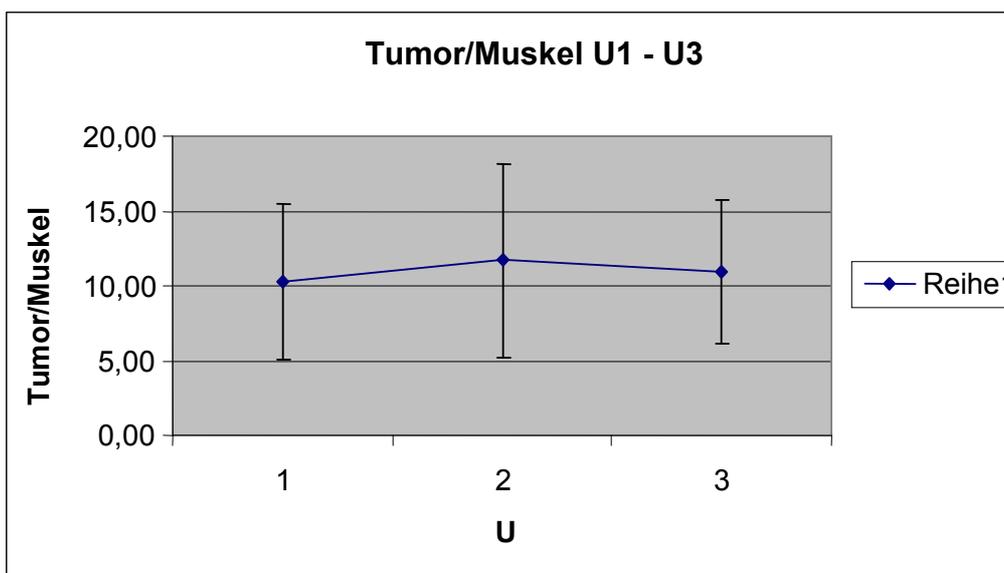


Abb. 30: Gesamtübersicht über die Wertentwicklung von Tumor/Muskel über den Untersuchungszeitraum U1 – U3

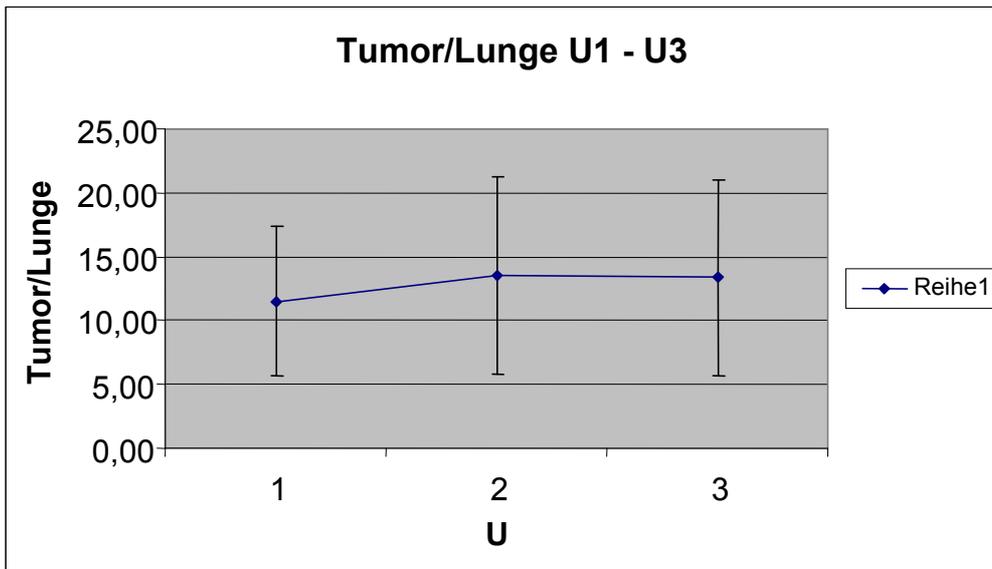


Abb.31: Gesamtübersicht über die Wertentwicklung von Tumor/Lunge über den Untersuchungszeitraum U1 – U3

5. Diskussion

5.1. Die Medikation – Gefitinib (Iressa®)

Wie bereits erläutert konnte Ende der neunziger Jahre in verschiedenen Studien die Wirksamkeit des Wirkstoffes Gefitinib mehrfach belegt werden. Als die bedeutendsten Arbeiten in diesem Zusammenhang seien die Studien IDEAL 1 und IDEAL 2 genannt, zwei Phase II – Studien aus dem Jahre 2001 in welchen die Wirksamkeit des TK – Inhibitors, das Nebenwirkungsprofil, als auch die angemessene Dosierung an Patienten mit fortgeschrittenem, bzw. therapieresistentem NSCLC untersucht wurden. Es zeigte sich eine gute Wirksamkeit bei objektiven Responseraten von ca. 10% und sehr hohen Krankheitsstabilisierungsraten, sowie die gute Verträglichkeit mit einer signifikant ausreichenden oralen Dosierung von 250mg einmal täglich.

Aufgrund dieser Ergebnisse folgte die erste Phase III – Studie genannt „ISEL“ (IRESSA Survival Evaluation in Lung Cancer), deren Ergebnisse erstmals im Jahr 2004 veröffentlicht wurden. In dieser Studie waren 1692 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC aus 210 Zentren in 28 Ländern untersucht worden. Alle Patienten hatten bereits ein oder zwei Chemotherapie – Linien erhalten und zeigten sich als therapierefraktär, definiert als Auftreten einer PD innerhalb der ersten neunzig Tage nach Abschluss der letzten Chemotherapie. Ziel der Studie war die Evaluation eines „survival benefit“ bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC unter Monotherapie mit Iressa® (250mg, 1x tgl.). Es zeigte sich das Iressa® im Vergleich zum Placebo bei einer gemischten Patientenpopulation die Überlebensdauer nicht signifikant verlängere. Es konnte zwar eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich der Tumorregression dokumentiert werden, diese resultierte jedoch nicht in einem statistisch signifikantem „survival benefit“ für die Patienten. Die prospektive Untergruppen – Analyse erbrachte allerdings einen möglichen Vorteil für Patienten ostasiatischen Ursprungs und Probanden, welche nie geraucht hatten [63]. Einen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie soll folgende Tabelle ermöglichen:

ISEL – Studie/ Ergebnisse 2005:

	Iressa® plus BSC	Placebo plus BSC
Median survival (months)	5,6	5,1
1 – year – survival	27%	21%
Median survival for patients with adnocarcinoma	6,3	5,4
1 – year – survival for patients with adenocarcinoma	30%	18%
Median survival for patients with Asian ethnicity (months)	9,5	5,5
Median survival for never smokers (months)	8,9	6,1

(BSC: best supportive care)

[62]

Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse der ISEL – Studie 2005

Zudem zeigten sich in der Gefitinibgruppe häufiger milde Nebenwirkungen (Rash, Diarrhoe) als in der Kontrollgruppe, bezüglich schwerwiegender Effekte zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied unter den Studiengruppen.

Im Jahr 2008 veröffentlichten Sequist et.al eine Studie, welche die Anwendung von Gefitinib bei einer Patientengruppe mit fortgeschrittenem NSCLC und nachgewiesener somatischer Mutation im EGF – Rezeptor untersuchte. Hierfür wurde ein spezielles Patientengut ausgewählt, welches neben einem bestätigten NSCLC Grad IIIb oder IV, adäquaten Laborwerten und einer guten Leber –, sowie Nierenfunktion mindestens ein zusätzliches Charakteristikum aufwies, welches mit dem Vorhandensein einer Mutation assoziiert sein könnte: Weibliches Geschlecht, Histologie eines Adenokarzinoms jeglichen Subtyps, Nie – Raucher – Anamnese, Ost – asiatische Herkunft. Anhand dieser Kriterien wurden 98 Probanden aus 11 Zentren ausgewählt und einer Mutationsanalyse unterzogen, 34 Patienten (35%) wiesen hierbei eine Mutation im EGF – Rezeptor auf. Die häufigsten Mutationen waren eine Deletion im Exon 19 (Del19, 53%), sowie die Mutation L858R8 (26%) im Exon 21. 21% der Mutationen erwiesen sich als weniger bekannte Subtypen wie eine Exon20 – Insertion, T790M/L858R, G719A und L861Q. Insgesamt wurden unter den ausgewählten Probanden 31 mit Gefitinib (250mg/d) bis zum Eintreten intolerabler Nebenwirkungen oder einer Tumorprogression behandelt. Bei einer mittleren Follow-up – Zeit von 12,3 Monaten zeigte einer der Patienten (3%) eine „complete remission“(CR), 16 (52%) erreichten hingegen eine „partial response“(PR).Somit konnte eine „objective response rate“(ORR) von 55% dokumentiert werden. Weitere 12 Patienten zeigten eine „stable disease“(SD), lediglich 2 Probanden (6%) wiesen eine „progressive disease“(PD) auf. Insgesamt zeigte die ORR keinen signifikanten Unterschied zwischen Trägern der Mutationen Del19 zu Trägern von L858R.

Es konnte ein „ median Overall survival“(OS) von 17,5 Monaten bei einer 1 – Jahres –

OS von 73% evaluiert werden. Das mittlere „progression free survival“ (PFS) belief sich hierbei auf 9,2 Monaten, bei einer 1 – Jahres – PFS von 32%. Somit konnte ein signifikanter klinischer Benefit dokumentiert werden entsprechend einer ungefähr doppelt so hohen Ansprechrate im Vergleich zu den herkömmlichen zytotoxischen Regimen:

	Chemotherapie (advanced NSCLC)	Gefitinib – unselektioniertes Patientengut (advanced NSCLC)	Gefitinib – Patientengut mit EGFR – Mutation (advanced NSCLC)
Responserate (in %)	20 – 30 %	10 – 18 %	55 %
Median survival (in Monaten)	10 – 12	ca. 6 *	17,5

[Alle Daten wurden bis auf * (= Quelle: ISEL – Studie, siehe oben) der Studie Sequist et al. entnommen]

Tabelle 16: Ansprechrate Standardchemotherapie vs. Gefitinib – Behandlung mit und ohne EGFR – Mutation

Insgesamt erwies sich die Gefitinib – Therapie als gut verträglich, 4 der 31 Patienten zeigten Nebenwirkungen des Schweregrades III, lediglich ein Patient musste die Behandlung aufgrund untragbarer Nebenwirkungen abbrechen. Nebenbefundlich bleibt jedoch zu erwähnen, dass zwei der teilnehmenden Probanden, bei welchen eine entsprechende EGFR – Mutation vorlag, im Rahmen der Studie eine „de novo – Resistenz“ entwickelten und im Verlauf anderen Therapieformen zugeführt werden mussten. Zusammenfassend kommen die Autoren allerdings zu dem Schluss, dass der wichtigste Faktor der prädiktiven Wirksamkeitsbeurteilung im Bezug auf EGFR – TK – Inhibitoren – Medikation nicht die ethnische Herkunft, sondern das „genetische Make – up“, sprich das Vorhandensein der entsprechenden Mutationen sei und bei entsprechender Präselektion der Patienten ein signifikanter klinischer Benefit erreichbar werde [55].

In unserer Studie durchliefen insgesamt 23 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien III A – IV) die komplette Follow-up – Zeit und wurden dem Studienprotokoll entsprechend bis zum Fortschreiten der Erkrankung (PD) oder dem Auftreten untragbarer Nebenwirkungen mit Gefitinib 250mg einmal täglich p.o. behandelt. Zwei der behandelten Patienten zeigten im Verlauf eine klinische Response und überlebten die komplette Follow-up – Zeit bis März 2007. Dies entspricht mit einer Response von 8,7% der therapierten Probanden der geforderten ungefähr anzunehmenden Ansprechrate von ca. 10% eines unselektionierten NSCLC – Patientengutes und legitimiert demnach die Frage nach einer möglichen Frühevaluation mittels spezieller diagnostischer Tools wie der ¹⁸ FDG – PET. Bezüglich eines möglichen prospektiven Vorteils für bestimmte Untergruppen (s.o.) zeigte sich, dass lediglich einer der beiden Patienten nie geraucht

hatte, wohingegen keiner der beiden einer ostasiatischen Population angehörte. Eine präselektive EGFR – Mutationsanalyse war aufgrund der Datenlage zur Studienzeit nicht erfolgt, eine retrospektive Analyse anhand der von Sequist et al. beschriebenen klinischen prädiktiven Charakteristik erscheint jedoch interessant und soll im Folgenden kurz diskutiert werden: Das Vorhandensein einer Mutation sei demnach möglicherweise mit den Kriterien weibliches Geschlecht, Histologie eines Adenokarzinoms jeglichen Subtyps, Nie – Raucher – Anamnese und Ost – asiatische Herkunft assoziiert. Die Analyse der Patientencharakteristik der beiden klinischen Responder zeigt anhand dieser Kriterien folgende Übereinstimmungen:

Klinische Responder	Weibliches Geschlecht	Histologie Adenokarzinom	Nie – Raucher	Ost – Asiatische Herkunft	TNM – Stadium
Patient 11	-	-	-	-	IIIA
Patient 15	+	+	+	-	IV

Tabelle 17: Retrospektive Charakteristik der überlebenden „Responder“ nach dem Schema von Sequist et.al

Anhand dieser klinischen Auswertung ergibt sich somit lediglich bei einem der beiden Probanden eine gewisse Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer EGFR – Mutation mit konsekutiv anzunehmendem gutem Ansprechen auf eine Gefitinib – Behandlung. In die Betrachtung des möglichen (Nicht –)Ansprechens auf die Gefitinib – Medikation sollte im Allgemeinen sicherlich auch der Aspekt berücksichtigt werden, dass es sich in unserer Studie ausschließlich um vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Grad IIIA – IV handelt. Innerhalb dieser Population ergibt sich nach bisheriger Standardtherapie (siehe Einleitung) lediglich eine mittlere 5 – Jahresüberlebensrate von ca. 15% bei Stadium IIIA, ca. 5% bei Stadium IIIB und ca. 1% bei Stadium IV.

5.2. Methodischer Vergleich

Die Untersuchungsform der PET beinhaltet neben morphologischer Information v.a. auch Daten über den Metabolismus der untersuchten Gewebe. Mittlerweile wurden zur Auswertung und Aufarbeitung dieser metabolischen Information unterschiedlichste Verfahren von ebenso unterschiedlichster Komplexität entwickelt. Sie reichen von einfachen Tumor/Hintergrund – Kalkulationen bis hin zu komplexen iterativ kinetischen Analyseverfahren. Dabei ist die Evaluation des optimalen Verfahrens weiterhin Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion. Zudem ist bis heute noch nicht klar, ob die komplexeren quantitativen Techniken im Bezug auf Prognoseerhebungen oder das Therapieansprechen tatsächlich einen Vorteil innehaben [68].

Ein Ziel unserer Studie ist es daher u.a. drei der gängigsten Verfahren (semi – quantitative SUV – Berechnung/ quantitative Patlak – Analyse/semi – quantitativer T/N – Quotient) sowohl methodisch, als auch im Bezug auf die Evaluationsmöglichkeiten einer metabolischen Response nach Medikation miteinander zu vergleichen.

5.2.1. Semi – quantitative SUV – Analyse

Das derzeit am häufigsten angewandte Verfahren der metabolischen Datenauswertung stellt die Berechnung von SUV (standardized uptake values) – Werten dar.

Hierbei werden meist die maximale und mittlere Aktivität in einem ROI (siehe auch Grundlagen 2.2.3.1.1. Standardizes uptake value) berechnet, wobei gilt, dass SUV_{max} dem maximalen Pixel – Value des Tumors und SUV_{mean} dem mittleren Pixel – Value der betrachteten ROIs entspricht. Allerdings werden bei dieser Erhebungsform verschiedenste Einflussfaktoren diskutiert, welche nach Meinung einiger Autoren Berücksichtigung in der Analyse finden sollten. Ein Überblick über die wichtigsten diskutierten Faktoren ist in folgender Tabelle zusammengefasst:

Faktoren*	Kommentar
	Gewebsaktivitätsfaktoren
ROI/ VOI – Selektion	Sowohl Pixel, als auch Voxel können ausgewählt werden; die Selektion wird jedoch beeinflusst von der visuellen Beurteilung durch den Untersucher, dem (von Hintergrundrauschen beeinflussten) Maximal – Pixel, der fixierten ROI – Größe, der Heterogenität des untersuchten Gewebes u.a.
<i>Partialvolumen – Effekt/ Spillover – Effekt</i>	Kalibrierungsdaten gewonnen an kleinen Phantomobjekten sollten erhoben werden, um die ROI – Aktivität kleiner Läsionen der realen Größe anzupassen. Hierbei sind die Rekonstruktionsauflösung, Größe und Geometrie der Läsion, das Verhältnis der ROI – Aktivität zur Umgebungsaktivität und Bewegungsartefakte (z.B. durch Atmung) von Bedeutung
<i>Absorptions – Korrektur</i>	Sollte stets durchgeführt werden, da sowohl die Wertegenauigkeit als auch das Hintergrundrauschen beeinflusst werden

<i>Rekonstruktionsmethodik und – parameter des jeweiligen Scanners</i>	Die zur Rekonstruktion verwendete Technik, wie z.B. Ortsfilter, Pixelanzahl, u.a. beeinflussen die Auflösung und das Hintergrundrauschen der Erhebungen
<i>Verzerrung durch Hintergrundrauschen</i>	Anzahl der detektierten Rausch – Äquivalente beeinflusst die Zufälligkeit der selektierten Pixel, ROIs, welche anhand der Maximalpixel ausgewählt werden und verzerren konsekutiv den Mittelwert der Pixel
	Beeinflussbare Gewebebeschafftheitsfaktoren**
<i>Zeitpunkt der SUV – Evaluation</i>	Je größer das Intervall zwischen Injektions – und Aquisitionszeit, desto höher die ermittelte SUV, ein Gleichgewicht ist meist nach 45 – 60 Minuten noch nicht erreicht, Unterschiede in den SUV – Werten erhoben nach 45/90 Minuten können bis zu 20% betragen. Zeitkorrekturen sind jedoch möglich.
<i>Effekte der Transporter Konkurrenz</i>	Aufgrund des erleichterten Transportes von Aminosäuren und Glukose herrscht nach der Injektion am Transporter eine Konkurrenz dieser Substrate zu den Traceranaloga. Eine Korrektur dieses Effektes kann manchmal nötig sein
	Normierungsfaktoren
<i>Body Size</i>	Meist wird zur SUV – Berechnung die applizierte Aktivität zum Körpergewicht des Patienten in Verhältnis gesetzt; andere Normalisierungsfaktoren wie „lean body mass“ oder die Körperoberfläche versuchen Messvarianzen durch die Beschreibung eines Distributionsvolumens zu reduzieren und tragen somit der Tatsache, dass Fettgewebe ein anderes ¹⁸ FDG – Aufnahmeverhalten als Muskelmasse zeigt Rechnung.

* Manche Faktoren können in Wechselbeziehung stehen

[65]

** Ebenso beeinflusst eine große Anzahl biologischer Faktoren das spezifische Aufnahmeverhalten eines Gewebes, wie z.B. die Ausdehnung der Erkrankung, die Gefäßversorgung, Diurese, Populationscharakteristik usw.

Tabelle 18: Zusammenstellung der wichtigsten Einflussfaktoren der SUV – Erhebung

In Kenntnis dieser Diskussionspunkte veröffentlichten Weber et al. bereits im Jahr 1999 eine Studie in welcher die Stabilität von Evaluationsparameter bei seriellen ¹⁸FDG – PET – Aufnahmen untersucht wurde. Hierbei wurden sechzehn Tumorpatienten innerhalb von zehn Tagen, in denen sie keine Therapie erhielten, zweimalig einer PET – Untersuchung zugeführt und im Anschluss sowohl die SUV – Werte (SUV; SUV_{gluc}), als auch die Influxkonstanten (K_i , $K_{i\text{ gluc}}$) der ca. 50 Läsionen analysiert. Keiner der untersuchten Parameter zeigte signifikante Veränderungen außerhalb der Standardabweichung von 10%. Weber kommt zu dem Schluss, dass sowohl SUV – Berechnungen, als auch die Erhebung von Influxkonstanten K_i eine gute Reproduzierbarkeit aufweisen und diese Parameter demnach ein suffizientes Tool darstellen, den Glukosemetabolismus von Tumoren zu dokumentieren. Dabei seien Veränderungen von mehr als 20% als außerhalb der 95% – Spanne für Spontanfluktuationen zu werten und spiegeln demnach eine echte Änderung des Tumormetabolismus wieder [73].

Im Jahr 2002 erschien eine Arbeit von Hoekstra et al. aus den Niederlanden, in welcher

an zwei Patientengruppen (unter Therapie/ohne Therapie) mit NSCLC serielle PET – Untersuchungen durchgeführt wurden. In der anschließenden Auswertung wurden insgesamt 34 Analysemethoden mit dem definierten Goldstandard NLR (nonlinear regression) verglichen. Vierundzwanzig Methoden zeigten eine ungenügende Korrelation zur NLR, wohingegen die besten Gesamtergebnisse (gute Korrelation/ Komplexitäts – grad) für die SUV – Berechnung, die SKM – Analyse (simplified kinetic method, siehe auch Hunter et al., 1996), die Influx – Konstanten – Methode (net influx constant method, siehe auch Zasadny et al., 1996), sowie die Patlak – Analyse dokumentiert wurden [30].

Im Jahr 2004 veröffentlichten Stahl et al. eine Studie in welcher SUV – Berechnungen in Bezug auf die angewandten Korrekturfaktoren (mit/ohne Blutzuckerspiegelkorrektur, Normalisierung mittels Körpergewicht, Körperoberfläche oder „lean body mass“, OSEM oder FBP – Rekonstruktion, Datenakquisitionszeit 40min oder 90min nach Injektion) zur Vorhersage der frühen Therapieresponse auf Chemotherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen miteinander verglichen wurden. Es zeigte sich, dass weder die Rekonstruktionsmethode, noch die Akquisitionszeit oder die unterschiedlichen SUV – Normierungsfaktoren die hohe Exaktheit der Responsevorhersage von ca. 80% beeinflussen oder einen besonderen Vorteil innehaben [59].

In unserer Studie wurden folglich die einzelnen Evaluationsmethoden mit der robusten SUV_{mean} – Erhebung (normiert anhand der applizierten Injektionsdosis, dem Körpergewicht des Patienten und dem initialen Blutzuckerspiegel) verglichen. Die einfachste Methode der SUV – Erhebung stellt die Berechnung der SUV_{max} (= maximales Pixel – Value des betrachteten Tumors) dar. Dieser Parameter ist jedoch von Natur aus sehr empfindlich gegenüber dem Vorhandensein eines statistischen Hintergrundrauschens, wodurch hohe Fluktuationen in den Uptake – Erhebungen resultieren können. [97] In unserer Studie wurde daher die Korrelation der SUV_{max} zur SUV_{mean} zu den jeweiligen Untersuchungs – zeitpunkten betrachtet. Es zeigte sich eine durchgehend sehr hohe Korrelation von R^2 stets $> 0,93$ zu den Untersuchungszeitpunkten.

Somit zeigt sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen einer Erhebung mittels SUV_{mean} zu SUV_{max} , die beiden Analysemethoden stellen sich hier als gleichwertig in der Betrachtung des Glukosemetabolismus bei NSCLC dar.

5.2.2. Patlak – Gjedde – Analyse – K_i

Das komplexeste in unserer Studie betrachtete Evaluationsverfahren stellt die Berechnung von absoluten Glukoseverbrauchswerten durch die Errechnung der Influxkonstante K_i mittels der „Patlak Graphical Analysis“ dar (siehe auch Grundlagen, 2.2.3.2. Patlak – Gjedde – Analyse). Zur Vereinfachung der absoluten Glukoseverbrauchsberechnung wurde von Patlak 1983 hierfür ein Linearisierungsverfahren eingeführt, welches durch einfaches Auftragen der auf die Zeit normalisierten Blut – und Gewebekonzentrationen der ^{18}F FDG die Abschätzung einer Einflusskonstante K_i ermöglicht, mittels derer der Glukoseverbrauch in jedem Voxel eines PET – Bildes errechnet werden kann. Für die Anwendung dieses Verfahrens gilt als Voraussetzung das Vorhandensein eines irreversiblen Kompartiments, in welchem die Glukose akkumuliert, da in diesem Falle der Plot linear wird und die K_i durch einfaches Berechnen der Kurvensteigung ermittelt werden kann [74]. Bereits im Jahr 2005 veröffentlichten Hoekstra et al. eine Studie, in welcher die Patlak – Analyse zur Beurteilung der frühen Therapieresponse bei Patienten mit NSCLC unter Induktions – Chemotherapie mit den einfacheren Verfahren SUV – Erhebung und der SKM (simplified kinetic method) verglichen wurden. Hierbei wurden bei insgesamt 47 Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA (N2) vor Therapiebeginn, sowie nach einem und drei Zyklen Chemotherapie sowohl PET – Untersuchungen durchgeführt, als auch CT – Aufnahmen vor und nach der Therapie erhoben. Zudem wurde der mediastinale Lymphknotenstatus (MLN) visuell ermittelt und dokumentiert.

Der absolute Glukoseverbrauch wurde ferner mittels der metabolischen Glukoserate (MR_{glu}) errechnet anhand der Patlak – Analyse erhoben. MR_{glu} wird dabei folgendermaßen definiert:

$$\text{MR}_{\text{glu}} = K_i \times (\text{PG} / \text{LC})$$

K_i : Influxkonstante, PG: Plasmaglukoselevel, LC: „lumped constant“ = 1 (aktuell noch keine Werte ausserhalb des ZNS definiert)

Formel 3: Definition der metabolischen Glukoserate (MR_{glu})

[6] [31]

Daraufhin wurden die Ergebnisse mit den einfacheren Verfahren, SUV 40/60min nach Injektion, normiert mittels Körperoberfläche und Plasmaglukoselevel und SKM (simplified kinetic method nach Hunter et al.) 40/60min nach Injektion bezüglich der prognostischen Wertigkeit im Hinblick auf das Gesamtüberleben verglichen.

Es zeigte sich die Bestimmung der MR_{glu} ($p= 0,02$) neben der Erhebung des MLN – Status ($p= 0,04$), ermittelt durch die PET, als wichtigster prognostischer Faktor gegenüber der CT – Untersuchung ($p= 0,14$). Vor allem aber wiesen die verglichenen einfachen

Methoden SUV und SKM sowohl nach einem Behandlungszyklus, als auch nach Beendigung der Therapie eine exzellente Korrelation von $R > 0,90$ mit der MR_{glu} auf. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass die ^{18}F FDG – PET das Therapieansprechen der Patienten mit NSCLC unter Chemotherapie früh vorhersagen und dass die komplexe Patlak – Analyse durch die einfacheren semiquantitativen Methoden SUV und SKM gut ersetzt werden könne [31]. Im Jahr 2007 veröffentlichten de Geus – Oei et al. eine Studie mit ähnlicher Zielsetzung. Hier wurden bei sechzig Patienten mit NSCLC jeglichen Stadiums unter Induktions – oder Palliativ – Chemotherapie sowohl vor Beginn der Behandlung als auch nach zwei und drei Therapiezyklen PET – Untersuchungen durchgeführt. Daraufhin wurden die jeweiligen metabolischen Glukoseraten und SUV – Werte berechnet und u.a. deren relative Veränderungen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten miteinander verglichen. Die erhobenen absoluten SUV – Werte zeigten hierbei sowohl vor Behandlungsbeginn, als auch nach zwei und drei Zyklen Chemotherapie eine signifikante Korrelation von $R = 0,84$ ($p < 0,0001$ vor Behandlungsbeginn) und $R = 0,93$ ($p < 0,0001$ nach zwei Chemotherapiezyklen) zur Patlak – Analyse. Zudem konnten ebenso hohe Korrelationen bezüglich der relativen Veränderungen nach den jeweiligen Behandlungszyklen von $R = 0,94$ ($p < 0,0001$ nach zwei Chemotherapiezyklen) dokumentiert werden. Die Autoren kommen auch hier folglich zu dem Schluss, dass die ^{18}F FDG – PET ein klinisch gut anwendbares Verfahren zum Therapiemonitoring darstelle, u.a. da einfache Methoden wie die Erhebung von SUV – Werten suffizient und verlässlich seien und demnach komplexere Verfahren wie die quantitative Glukoserate (MR_{glu}) ersetzen könnten [21].

Auch in unserer Studie wurden folglich zum Vergleich der robusten SUV – Berechnung mit der komplexeren Patlak – Analyse bei neunzehn der teilnehmenden Probanden dynamische Datensätze erhoben, die Influxkonstanten zu den jeweiligen Untersuchungs – zeitpunkten errechnet und mit den zugehörigen SUV – Werten in Beziehung gesetzt. Hierbei zeigte sich initial eine gute Korrelation der Parameter mit $R^2 = 0,70$, welche sich über den Untersuchungszeitraum hinweg leicht verminderte ($R^2 = 0,49$ zur U3). Sicherlich muss in diesem Zusammenhang die geringe Anzahl an Patienten, bei welchen dynamische Datensätze erhoben wurden, sowie ferner die Tatsache, dass zu den zwei Folgeuntersuchungen jeweils zwei Patienten nicht erschienen waren als Einflussfaktoren auf die Verschlechterung der Korrelation in Betracht gezogen werden.

Insgesamt konnte eine gute Korrelation der Evaluationsparameter dokumentiert werden, aufgrund der höheren Komplexität des Patlak – Verfahrens scheint ein relevanter Vorteil gegenüber der SUV – Berechnung allerdings in unserer Studie nicht gegeben.

5.2.3. SUV – Tumor/Normal – Gewebe – Quotient (T/N – Ratio)

Die einfachste Methode der semiquantitativen metabolischen PET – Evaluation stellt die Betrachtung des T/N – Quotienten dar, bei welcher die Aktivität des Tumors mit derer von Normalgeweben verglichen wird. Diese kann nach der Rekonstruktion ohne zusätzliche Bearbeitung oder Information ermittelt werden und zeigt sich unabhängig von der Injektionsdosis, dem Patientengewicht, dem Blutzuckerlevel u.a.. Allerdings ist auch bekannt, dass dieses Verfahren sehr empfindlich gegenüber einigen Störfaktoren, z.B. dem Hintergrundrauschen ist und eine hohe Interobserver – Varianz aufweist [68]. Bereits im Jahr 2002 veröffentlichten Himeno et al. eine Studie in welcher das Evaluationsverfahren T/N – Quotient bei Patienten mit Ösophaguskarzinom mit der Erhebung von SUV – Werten verglichen wurde. Hierbei wurden bei zwanzig Patienten, welche in der PET – Untersuchung einen positiven Karzinombefund aufwiesen, die mittels ROI erhobenen SUV – Werte, normiert anhand des Patientengewichtes, mit den Tumor/Mediastinum – Quotienten ($_{max}T/N$ und $_{mean}T/N$) verglichen. Hierbei konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden ($p = 0,246$). Es zeigte sich lediglich eine schwache Korrelation zwischen SUV und der $_{max}T/N$, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,08$). Die Autoren kommen demnach zu dem Schluss, dass der T/N – Quotient die SUV – Evaluation nicht ersetzen könne und bemängeln v.a. die Abhängigkeit des Verfahrens von der Auswahl der ROI und des angewandten Filters [29].

In unserer Studie wurden zum Vergleich der Evaluationsverfahren bei allen teilnehmenden Probanden zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten der T/N – Quotient für die Normalgewebe Muskel und Lunge ermittelt und diese mit den zugehörigen SUV – Werten verglichen. Hierbei zeigte sich für beide Referenzgewebe eine mäßig gute Korrelation von jedoch deutlicher Varianz über den Untersuchungszeitraum. So konnten für Referenz Muskel Korrelationen von $R^2 = 0,70$ bis $R^2 = 0,54$ dokumentiert werden. Bei einer initial guten Gesamtkorrelation zeigen die Ergebnisse des Vergleiches mit der Referenz Lunge eine noch größere Varianz, bei welcher Korrelationsunterschiede von $R^2 = 0,73$ bis $R^2 = 0,18$ dokumentiert wurden. Zusammenfassend lässt sich demnach für unsere Studie belegen, dass bei guter Gesamtkorrelation der T/N – Quotient für die Referenzgewebe Muskel und Lunge zur SUV – Evaluation diese im Verlauf doch eine große Variabilität aufweisen, weshalb sie trotz ihrer Einfachheit die Erhebung von SUV – Werten nicht ersetzen können.

Abschließend zeigt sich in unserer Studie demnach, dass die SUV – Berechnung im Hinblick auf eine grundsätzliche Effizienz – /Komplexitätsabwägung den anderen hier untersuchten Verfahren durchweg überlegen ist.

5.3. Therapiemonitoring mittels ¹⁸FDG – PET

Eine der wichtigsten Optionen, welche die Erfassung und Beurteilung von metabolischer Aktivität durch das PET – Verfahren neben der Möglichkeit zur Primärdetektion von Tumoren und Metastasen, dem Restaging nach Therapie oder der Strahlungs – planung etc. bietet, stellt die Möglichkeit zum Monitoring einer angewandten Behandlung dar. Mittlerweile gibt es zahlreiche Studien welche diese Thematik v.a. bezüglich eines frühen Therapieansprechens diskutiert haben und die Effizienz dieser Option belegen konnten. Auch bezüglich der Entität des NSCLC wurden bereits einige Studien publiziert, in welchen mittels serieller PET – Untersuchungen das frühe/späte Ansprechen auf eine applizierte Behandlung untersucht wurde. Einen Überblick über einige wichtige Studien in diesem Zusammenhang soll folgende Tabelle ermöglichen:

Tumor	Autor	n	Kriterium	Jahr	Frühe/ Späte Evaluation	Responder	Non – Responder	P – Wert	Therapie
NSCLC	Mac Manus et al.	73	visuell	2003	spät	34	12	p < 0,0001	Radio – therapie/ Radio – Chemo therapie
NSCLC	Weber et al.	57	SUV - 20%	2003	früh	28	27	p < 0,0001	Chemo – therapie
NSCLC	Cerfolio et al.	56	SUV - 80%	2004	spät	19		p < 0,05	Chemo – therapie Radio – Chemo – therapie
NSCLC	Hoekstra et al.	47	SUV - 35% MR _{glu} 0,13 µmol/ml/min	2005	früh	28	18	p < 0,002	Chemo – therapie
NSCLC	Gagel et al.	8	visuell	2006	früh	5			Radio – Chemo – therapie
NSCLC	De Geus– Oei et al.	51	SUV - 35% MR _{glu} - 47% Pre – defined EORTC Metabolic Response Criteria: SUV - 25%	2007	früh	6	45	p = 0,018 p = 0,017 p = 0,0504	Radio – Chemo – therapie

Tabelle 19: Zusammenstellung der wichtigsten Studien zum frühen/späten Therapieansprechen bei Patienten mit NSCLC

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich wurde bislang meist das Ansprechen auf eine konventionelle Behandlung mittels Chemo – oder Radiochemotherapie untersucht, wobei

sich hier viel versprechende Ergebnisse bezüglich der Responseevaluation dokumentieren ließen. Aufgrund der rasant zunehmenden Vielfalt von Behandlungsansätzen, wie z.B. auf dem Sektor der „targeted therapy“, kommt dieser Monitoringoption der PET v.a. bezüglich einer frühen Therapieoptimierung für den Patienten, als auch im Hinblick auf eine Kosten/Nutzen – Stratifizierung wachsende Bedeutung zu. Im Jahr 2008 veröffentlichten Sunaga et al. eine Vorstudie, in welcher bei fünf Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC unter Gefitinibtherapie das frühe Ansprechen nach zwei Tagen und vier Wochen Behandlung mittels serieller ^{18}F FDG PET – Erhebungen untersucht wurde. Eine klinische Response wurde hierbei anhand von CT – Aufnahmen mittels den RECIST – Kriterien definiert und die Möglichkeit der Evaluation eines frühen Ansprechens anhand der relativen Veränderungen der SUV_{max} zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten analysiert. Basierend auf den durchgeführten CT – Aufnahmen zeigten zwei Patienten eine „partial response“(PR), zwei Patienten wiesen eine „stable disease“(SD) mit „minor response“ auf, während bei einem Patienten eine „progressiv disease“(PD) dokumentiert wurde. Bei den Patienten mit PR und SD zeigte SUV_{max} am Tag zwei eine Minderung um jeweils $61\pm 18\%$ und $59\pm 12\%$, wohingegen nach vier Wochen Behandlung ein Abfall von $26\pm 6\%$ und $43\pm 10\%$ dokumentiert wurden. Die zwei Patienten mit SD wiesen somit bereits nach zwei Tagen Medikation eine Minderung der ^{18}F FDG – Aufnahme auf und erreichten ein „progression free survival“(PFS) von mehr als zwölf Monaten. Im Gegensatz dazu zeigte die SUV_{max} eine deutliche Zunahme ($153\pm 21\%$ am Tag 2, $232\pm 73\%$ nach vier Wochen) bei einem Patienten mit PD.

Die Autoren schlussfolgern demnach, dass die Vorhersage des Therapieansprechens auf Gefitinib bei Patienten mit NSCLC bereits in einem frühen Behandlungsstadium möglich sein und damit eine wichtige prognostische Rolle innehaben könnte [61].

Entsprechend dieser Hypothese war es u.a. auch die Zielsetzung unserer Studie, die Möglichkeit des frühen Therapieansprechens einer unselektionierten Patientengruppe mit fortgeschrittenem NSCLC unter Gefitinibtherapie mittels serieller PET – Untersuchungen anhand unterschiedlicher Evaluationsparameter (SUV_{max} , SUV_{mean} , K_i , T/N – Quotient[Muskel/Lunge]) zu analysieren. In unserer Studie wurden dafür bei 23 Patienten sowohl vor, als auch ein und zwei Wochen nach Behandlungsbeginn mit Gefitinib serielle PET – Untersuchungen durchgeführt und die relativen Veränderungen der Evaluationsparameter mit der klinischen Response, durch klinische Evaluation, bzw. teils durch Beurteilung von CT – Aufnahmen ermittelt, verglichen. Anhand der klinischen Evaluation zeigten dabei fünf Patienten nach sechs Wochen Behandlung eine SD, von denen wiederum zwei diese auch in der Beurteilung des maximalen Therapieansprechens auswiesen. Diese zwei Patienten überlebten zudem die gesamte Follow-up – Zeit bis

März 2007. In der Betrachtung der zugehörigen SUV – Werte aus den PET – Aufnahmen ließ sich dabei weder nach einer noch nach zwei Wochen eine signifikante Korrelation dokumentieren, eine Vorhersage des Therapieansprechens war unter den gegebenen Voraussetzungen nicht möglich. Eine Zusammenfassung der wichtigsten SUV – Werte soll in diesem Zusammenhang folgende Tabelle zeigen:

Patient	Ansprechen nach 6 Wochen	Maximales Ansprechen	SUV_{max} 1./2. Woche	SUV_{mean} 1./2. Woche	Tod
Patient 8	SD	Tod ohne PD	-9,8% / -9,8%	-9,5% / -8,3%	ja
Patient 11	SD	SD	-7% / +15,4%	-12,6% / +11,1%	nein
Patient 15	SD	SD	-14,7% / - 32,9%	-10,1% / -34,1%	nein
Patient 17	SD	PD	n.a. / -15,4%	n.a. / -6,3%	ja
Patient 23	SD	Tod ohne PD	+11,9% / n.a.	+18,3% / n.a.	ja

n.a.: nicht anwesend

Tabelle 20: Zusammenstellung der klinischen Merkmale und der zugehörigen SUV – Änderungen der „Responder“ über den gesamten Untersuchungszeitraum U1- U3

Die Heterogenität und Diskordanz der Ergebnisse zur klinischen Evaluation wird aus dieser Zusammenstellung gut ersichtlich. Zwar zeigt ein Patient (Pat. 15), der die gesamte Follow-up – Zeit überlebte und eine SD aufwies auch deutliche SUV – Rückgänge, ein anderer mit selbigem klinischem Verlauf hingegen (Pat.11) wies im Verlauf eine deutliche Zunahme der SUV – Werte auf. Der Patient mit den größten SUV – Minderungen unserer Studie wies ebenso bereits bei der klinischen Erstbeurteilung nach sechs Wochen eine PD auf:

Patient	Ansprechen nach 6 Wochen	Maximales Ansprechen	SUV_{max} 1./2. Woche	SUV_{mean} 1./2. Woche	Tod
Patient 20	PD	PD	-52,9% / 47,6%	-49,0% / -48,1%	ja

Tabelle 21: Zusammenstellung der klinischen Merkmale und der zugehörigen SUV – Veränderungen von Patient Nr. 20 über den gesamten Untersuchungszeitraum U1 – U3

Der Patient zeigte auch im weiteren Studienverlauf klinisch stets eine PD und verstarb acht Wochen nach Therapiebeginn.

Zusammenfassend lässt sich demnach sagen, dass in unserer Studie die Ermittlung des

frühen Therapieansprechens mittels SUV – Werten aus seriellen PET – Untersuchungen bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC unter Gefitinibbehandlung und den gegebenen Voraussetzungen unserer Studie nicht möglich war.

Wie bereits erwähnt, wurde mittlerweile bereits in einigen Studien die Möglichkeit der Response – Frühevaluation anhand unterschiedlichster Parameter, wie z.B. auch der Patlak Graphical Analysis untersucht [21+72]. Hierbei konnten viel versprechende Ergebnisse dokumentiert werden. In einer Studie von Hoekstra et al. aus dem Jahr 2005 erwies sich die MR_{glu} , erhoben mittels Patlak – Analyse sogar als bester prognostischer Parameter zur Beurteilung der Therapieresponse [31]. Auch in unserer Studie wurde demnach diese Möglichkeit der Evaluation untersucht. Hierfür wurden bei siebzehn Patienten zusätzlich dynamische Datensätze angefertigt, aus welchen mittels der Patlak – Analyse die Influxkonstanten zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten errechnet und deren relative Veränderungen über den Untersuchungszeitraum mit dem klinischen Verlauf der Patienten verglichen wurden. Auch in diesem Fall konnte in unserer Studie weder nach einer noch nach zwei Wochen eine Korrelation zwischen Veränderungen der Influxkonstante und einem klinischen Ansprechen gefunden werden. Eine erneute Zusammenfassung über die wichtigsten Ergebnisse, v.a. im Hinblick auf die klinisch eruierten (Teil –)Responder soll folgende Tabelle ermöglichen:

Patient	Ansprechen nach 6 Wochen	Maximales Ansprechen	K_i 1./2. Woche	Tod
Patient 8	SD	Tod ohne PD	+7,5 / -6,4%	ja
Patient 11	SD	SD	+24% / +112,1%	nein
Patient 15	SD	SD	Nicht erhoben	nein
Patient 17	SD	PD	n.a. / -3,0%	ja
Patient 23	SD	Tod ohne PD	+44% / n.a.	ja

n.a.: nicht anwesend

Tabelle 22: Zusammenstellung der klinischen Merkmale und der zugehörigen K_i – Veränderungen der „Responder“ über den gesamten Untersuchungszeitraum U1 – U3

Auch hier ist die Diskordanz des klinischen Verlaufs zum Verlauf der K_i über den Untersuchungszeitraum eindrucklich ersichtlich. So zeigt Patient 11, welcher

durchgehend als klinischer Responder eingestuft werden konnte und die gesamte Follow-up – Zeit bis März 2007 überlebte bereits nach einer Woche eine deutliche Zunahme der K_i , welche sich innerhalb der darauf folgenden Woche im Vergleich zur Baseline – Untersuchung um mehr als 100% steigerte. Im Gegensatz dazu zeigte der Patient mit der ausgeprägtesten Minderung der Influxkonstante bereits in der klinischen Erstbeurteilung nach sechs Wochen eine PD:

Patient	Ansprechen nach 6 Wochen	Maximales Ansprechen	K_i 1./2. Woche	Tod
Patient 14	PD	PD	- 32,1 / -60,7%	ja

Tabelle 23: Zusammenstellung der klinischen Merkmale und der zugehörigen K_i – Veränderungen von Patient Nr. 14 über den gesamten Untersuchungszeitraum U1 – U3

Der Patient zeigte auch im weiteren Studienverlauf klinisch stets eine PD und verstarb ein Jahr nach Therapiebeginn. Zusammenfassend lässt sich demnach sagen, dass in unserer Studie die Ermittlung eines frühen Therapieansprechens mittels Influxkonstanten – Berechnung anhand der Patlak – Analyse aus seriellen PET – Untersuchungen bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC unter Gefitinibbehandlung und den gegebenen Voraussetzungen unserer Studie nicht möglich war.

Wie bereits erläutert, wurde in unserer Studie noch eine dritte Variante der Evaluation, der T/N – Quotient auf die Möglichkeit der Responsevorhersage hin untersucht. Im Jahr 2003 hatten Weber et al. dieses Verfahren in einer Studie, in welcher die Möglichkeit der Responsevorhersage bei Patienten mit NSCLC unter Chemotherapie diskutiert wurde, diesbezüglich bereits untersucht. Damals zeigte sich, dass die Erhebung des Tumor/Muskel – Quotienten größere Ergebnisschwankungen aufwies und zudem zur Differenzierung „Responder“/„Nonresponder“ nicht ausreichend geeignet war [72].

In einer Studie von Findlay et al. aus dem Jahr 1996 hingegen wurde der Metabolismus von Lebermetastasen des Colorectalcarcinoms unter Chemotherapie mittels serieller PET – Erhebungen nach 1 – 2 und 4 – 5 Wochen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass anhand des Tumor/Leber – Quotienten erhoben nach 4 – 5 Wochen Responder von Nonrespondern sowohl in einer „lesion-by-lesion“ –, als auch in einer Gesamtanalyse mit einer Sensitivität von 100% bei annähernd hoher Spezifität (90%/ 75%) differenziert werden konnten. Der Tumor/Leber – Quotient erwies sich hier der SUV – Analyse als prognostischer Faktor sogar überlegen [18]. In unserer Studie wurden demnach bei allen teilnehmenden Probanden nicht nur der Tumor/Muskel – Quotient, sondern auch der Tumor/Lunge – Quotient zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten erhoben und deren

relative Veränderungen unter Therapie mit dem klinischen Verlauf der Patienten verglichen. Auch in der Betrachtung dieser Parameter ließ sich weder nach einer noch nach zwei Wochen Therapie eine Korrelation zum klinischen Ansprechen dokumentieren, es zeigte sich zudem eine recht hohe Schwankungsbreite der Ergebnisse. Einen erneuten Überblick über die wichtigsten Ergebnisse, v.a. im Hinblick auf die klinisch eruierten (Teil –)Responder soll folgende Tabelle ermöglichen:

Patient	Ansprechen nach 6 Wochen	Maximales Ansprechen	Tumor/Muskel 1./2. Woche	Tumor/Lunge 1./2. Woche	Tod
Patient 8	SD	Tod ohne PD	-0,5%/-6,3%	-8,4%/+1,0%	ja
Patient 11	SD	SD	-48,7%/+14,6%	-12,2%/+5,1%	nein
Patient 15	SD	SD	-9,0%/-31%	-18,7%/ nicht erhoben	nein
Patient 17	SD	PD	n.a./-22,3%	n.a./-0,2%	ja
Patient 23	SD	Tod ohne PD	+26,3%/n.a.	+7,3%/n.a.	ja

Tabelle 24: Zusammenstellung der klinischen Merkmale und der zugehörigen Tumor/Muskel – und Tumor/Lunge – Veränderungen der „Responder“ über den gesamten Untersuchungszeitraum U1 – U3

Wie aus der Tabelle ersichtlich wird, zeigt Patient 15 zwar in den erhobenen Parametern durchgehend rückläufige Ergebnisse, Patient 11 hingegen zeigt in beiden Evaluationen nach zwei Wochen eine deutliche Zunahme der Quotienten im Vergleich zur Baseline-Untersuchung, so dass eine Vorhersage des klinischen Verlaufs auch hier nicht ausreichend effizient möglich scheint. Ein Patient zeigte im Gegensatz dazu, sowohl in der Betrachtung der Tumor/Muskel – als auch bei dem Tumor/Lunge – Quotienten deutliche Minderungen, zeigte dabei jedoch bereits in der ersten klinischen Evaluation nach sechs Wochen eine PD:

Patient	Ansprechen nach 6 Wochen	Maximales Ansprechen	Tumor/Muskel 1./2. Woche	Tumor/Lunge 1./2. Woche	Tod
Patient 20	PD	PD	-49,1% /-58,3%	-48,9% / nicht erhoben	ja

Tabelle 25: Zusammenstellung der klinischen Merkmale und der zugehörigen Tumor/Muskel – und Tumor/Lunge – Veränderungen über den gesamten Untersuchungszeitraum U1 – U3

Bemerkenswerterweise zeigte dieser Patient auch in der Evaluation der SUV – Werte die ausgeprägtesten Minderungen über den Untersuchungszeitraum. Dennoch korrelierte keiner der markanten Parameter mit dem klinischen Verlauf. Der Patient zeigte hier durchgehend eine PD und verstarb bereits acht Wochen nach Therapiebeginn.

Zusammenfassend lässt sich demnach sagen, dass in unserer Studie die Ermittlung eines frühen Therapieansprechens mittels der Erhebung von Tumor/Muskel – oder Tumor/Lunge – Quotienten aus seriellen PET – Untersuchungen bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC unter Gefitinibbehandlung und den gegebenen Voraussetzungen unserer Studie nicht möglich war.

5.4. Limitationen und Ausblick

5.4.1 Limitationen der Studie

Bezüglich der spezifischen Limitationen unserer Studie muss zum einen die insgesamt geringe Anzahl an Patienten, welche schlussendlich eingeschlossen werden konnte und das komplette Studienprotokoll durchlief, benannt werden. Innerhalb dieser Gruppe bleibt zudem zu bedenken, dass jeweils eine Kontrolluntersuchung von jeweils zwei Probanden nicht wahrgenommen wurde. Bezüglich der klinischen Responseanalyse bleibt ferner zu erwähnen, dass nicht bei allen Teilnehmern CT – Untersuchungen (10/23) zur Responsereferenzbeurteilung durchgeführt wurden. Ebenso konnten lediglich bei einem Teil der Probanden (17/23) dynamische Datensätze für die Patlak – Analyse und den methodischen Vergleich erhoben werden. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang aber die Tatsache zu bedenken, dass in unserer Studie, bis auf die Betrachtung des schlussendlichen Überlebens als Studienendpunkt, kein objektiver Goldstandard z.B. mittels histologischer Aufarbeitung von Resektaten erhoben werden konnte, obgleich klinisch insgesamt fünf initiale „Responder“, von welchen zwei als „Gesamtresponder“ evaluiert wurden und die komplette Follow-up – Zeit überlebten, ermittelt werden konnten. Die Beurteilung dieses Ansprechens auf die Therapie erfolgte dabei neben der Überlebensbetrachtung jedoch lediglich durch eine subjektive Beobachtung der behandelnden Ärzte, sowie teils durch radiologische Evaluation.

5.4.2 Aktuelle Entwicklung

Im Bereich der Tracerentwicklung haben sich in den letzten Jahren bemerkenswerte Neuerungen ergeben. Zwar ist die ^{18}F FDG weiterhin als das wichtigste Radioanalogon im klinischen Alltag anzusehen, aber eine Vielzahl neuer „smarter“ Tracer mit viel versprechenden spezifischen Anwendungsmöglichkeiten sind in den letzten Jahren hinzugekommen. Dabei sind z.B. der Proteinsynthese – Marker (C11-Methionin (MET)), hypoxiebildgebende Agens (^{18}F -Fluoromisonidazol (FMISO), $^{60/61/64}\text{Cu}$ -ATSM), spezifische rezeptorbindende Tracer ((16alpha- ^{18}F -fluoroestradiol (FES), 16beta- ^{18}F -fluoro-5alpha-dihydrotestosteron (FDHT)), Agens zur Darstellung von Neurotransmitter – Synthese/Metabolismus, Neuromodulatoren und viele andere zu nennen. Besonderes Interesse gilt in diesem Zusammenhang jedoch einer neuen Tracergruppe, welche *in-vivo* die quantitative Darstellung der Zellproliferation ermöglicht. Hierbei hat sich das ^{18}F -fluoro-3-deoxy-3-L-fluorothymidine (FLT) als hoffnungsvoller Tracer herauskristallisiert.

Ursprünglich handelte es sich dabei um ein Agens aus der Forschung nach neuen AIDS – Medikamenten (Ende der 80er Jahre) und ist verwandt mit dem klinisch etablierten AZT (Azathioprin). Im Jahre 1997 führten Grierson et al. das Radiopharmakon erstmals zur Darstellung von tumorösen Läsionen ein und konnten in ihrer Pilotstudie zeigen, dass die *in-vivo* – Proliferationsmessung ein viel versprechendes neues Tool in der PET – Diagnostik darstellen könnte [24]. Das FLT zeigt große Ähnlichkeit zu dem natürlichen Nukleosid Thymidin und wird demnach wie dieses in die Zelle aufgenommen und von der Thymidinkinase 1 phosphoryliert. Daraufhin wird es jedoch kaum weiter verstoffwechselt, ein DNA – Einbau findet demnach kaum statt. Das Radioanalogon akkumuliert in direkter Abhängigkeit zur TK1 – Aktivität in der Zelle (metabolic trapping). Dieser Mechanismus ist somit die Rationale für die Anwendung des radioaktiven FLT zur Messung der Tumorphiliferation und/oder zum Monitoring unter Tumorthherapie. Ein besonderer Vorteil dieses Tracers besteht zudem in seiner Tumor – Spezifität. Während die Unterscheidung von tumorösen zu inflammatorischen Veränderungen mittels der ¹⁸FDG – Anwendung teils schwierig ist, reichert sich FLT in entzündlichen Geweben nicht vermehrt an [33].

Im Jahr 2006 veröffentlichten Sohn et al. bezüglich eines möglichen Therapiemonitorings eine Studie, in welcher die Therapieresponse unter Gefitinibtherapie bei Patienten mit NSCLC mittels der FLT – PET bereits drei Tage nach Behandlungsbeginn untersucht wurde. Hierbei wurde bei 22 Patienten mit NSCLC vor und drei Tage nach Medikations – beginn (Gefitinib 250mg/d) eine FLT – PET durchgeführt und die Veränderungen der erhobenen SUV_{max} – Werte der Läsionen berechnet. Zudem erfolgte zur Response – kontrolle sechs Wochen nach Therapiebeginn eine CT – Untersuchung beurteilt nach den WHO – Kriterien. Hier zeigten 54% der Patienten eine PR, 23% wiesen eine SD auf, wohingegen bei ebenso 23% der Probanden eine PD festgestellt wurde. Verglichen mit den SUV – Analysen zeigte sich, dass bereits drei Tage nach Therapiebeginn signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern ermittelt werden konnten (-32% vs. -2,3%, p= 0,002). Bei der Anwendung eines retrospektiven Schwellenwertes von SUV_{max} ≥ – 20% konnte die CT – Response sogar mit einem positiven prädiktiven Wert von 100% und einem negativen prädiktiven Wert von 83% vorhergesagt werden. Die Autoren kommen demnach zu dem Schluss, dass die Therapieresponse auf Gefitinib mittels FLT – PET bereits sehr früh nach Medikationsbeginn vorhergesagt werden könne [58].

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass die Ermittlung eines frühen Therapieansprechens mittels ^{18}F FDG – PET bei einer unselektionierten Patientengruppe mit NSCLC unter Gefitinibtherapie weder nach einer noch nach zwei Wochen Behandlung möglich war. Zwar konnten über den Untersuchungszeitraum teils signifikante relative Veränderungen der Evaluationsparameter dokumentiert werden, diese korrelierten jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant mit dem klinisch erhobenen Verlauf der Patienten. Weder in der Betrachtung der SUV – Veränderungen, noch mittels der Patlak – Analyse oder der Ermittlung des T/N – Quotienten für Muskulatur und Lunge war eine signifikante Differenzierung von „Respondern“ zu „Nonrespondern“ und eine schlussendliche Prognose des Gesamtüberlebens möglich. Damit widersprechen unsere Ergebnisse vorausgegangenen Studien, in welchen die Responsefrühevaluation bei Patienten mit NSCLC unter Chemotherapie, bzw. bei Gefitinib – behandelten Tumorzellpopulationen mittels ^{18}F FDG – PET signifikante positive Ergebnisse erbrachte. Im methodischen Vergleich zeigten die untersuchten Parameter eine gute bis mäßige Korrelation, jedoch waren weder die Patlak – Analyse mittels Influxkonstantenberechnung, noch die Ermittlung des T/N – Quotienten für Muskel oder Lunge einer Evaluation durch SUV – Erhebungen ($\text{SUV}_{\text{mean}}/\text{SUV}_{\text{max}}$) überlegen. Hier bekräftigen unsere Ergebnisse die Erkenntnisse vorausgegangener Studien und zeigen erneut, dass die SUV – Berechnung v.a. hinsichtlich der Effizienz/Komplexizitäts – Abwägung ein suffizientes und robustes Tool zur PET – Evaluation darstellt und aufwendigere Verfahren wie z.B. die Patlak – Analyse ersetzen kann. Abschließend muss jedoch festgehalten werden, dass auch aufgrund der relativ kleinen Probandenanzahl und dem hier fehlenden objektiven Evaluations – Goldstandard eine weitere Untersuchung dieser Thematik in größeren multizentrischen Studien unumgänglich bleibt.

7. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. B. J. Krause für seine überaus kompetente, freundliche, geduldige und effektive Betreuung. Jederzeit hatte er für alle meine Fragen ein offenes Ohr und stand mir stets mit konstruktiver Kritik fördernd zur Seite. Ohne seine schier unendliche Geduld und Gelassenheit wäre dieses Projekt wohl nicht zustande gekommen, zumal die Fortsetzung dieses Vorhabens ohne seine freundliche „Adoption“ ohnehin nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin möchte ich Hrn. Dr. W. Weber als Initiator für die Bereitstellung des Themas danken.

Ebenso danke ich Hrn. Dr. F. Schneller für die freundliche und effiziente Begleitung und Mitbetreuung der Arbeit.

Ferner gilt mein ausdrücklicher Dank Hrn. Dr. K. Herrmann für die stets freundliche und kompetente Unterstützung.

Ein ebenso herzlicher Dank gilt auch Hrn. Univ. – Prof. Dr. M. Schwaiger, an dessen Klinik ich meine Arbeit durchführen durfte.

Schlussendlich möchte ich mich noch ganz besonders bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mir mit unendlichem Vertrauen und stets motivierender Zusprache über so manche Schaffenskrise hinweg geholfen haben.

8. Literatur

- [1] Arteaga, C.L., Johnson, D. H., Tyrosine kinase inhibitors – ZD 1839 (Iressa), *Current opinions in Oncology* 13: 491 – 498, 2001.
- [2] Baselga, J., Rischin, D., Ranson, M., Calvert, H., Raymond, E., Kieback, D.G., Kaye, S.B., Gianni, L., Harris, A., Bjork, T., Averbuch, S.D., Feyereislova, A., Swaisland, H., Rojo, F., Albanell, J., Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types, *J. Clin. Oncol.* 20: 4292 – 4302, 2002.
- [3] Berghmans, T., Dusart, M., Paesmans, M., Hossein-Foucher, C., Buvat, I., Castaigne, C., Scherpereel, A., Mascaux, C., Moreau, M., Roelandts, M., Alard, S., Meert, A.-P., Patz, E., Lafitte, J.-J., Sculier, J.-P., Primary tumor standardized uptake value (SUV_{max}) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG – PET) is of prognostic value for survival in non – small cell lung cancer (NSCLC), Appendix I, *J. Thorac. Oncol.* 3: 6 – 12, 2008.
- [4] Borst, G.R., Belderbos J.S., Boellaard R., Comans E.F., De Jaeger K., Lammertsma A.A., Lebesque J.V., Standardized FDG uptake: A prognostic factor for inoperable non – small cell lung cancer, *Eur.J. Cancer* 41: 1533 – 1541, 2005.
- [5] Buck, A.K., Kap. 2.1.1. Lungenkarzinom , In: *Nuklearmedizinische Onkologie*, Ecomed Medizin, Landsberg 2007, S. 155 – 174.
- [6] Burger, C., MRGlu (FDG Patlak): Graphical plot of dynamic data, www.promod.com/technologies/doc/.../3224.htm, 2008.
- [7] Cerfolio, R.J., Bryant, A.S., Winokur, T.S., Ohja, B., Bartolucci, A.A., Repeat FDG – PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non – small lung cancer, *Ann. Thorac. Surg.* 78: 1903 – 1909, 2004.
- [8] Chooi W.K., Matthews, S., Bull, M., Morcos, S., Multislice computed tomography in staging lung cancer: the role of multiplanar image reconstruction. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 29: 357 – 360, 2005.
- [9] Ciardiello, F., Caputo, R., Bianco, R., Damiano, V., Pomatico, G., De Placido S., Bianco, A.R., Tortora, G., Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD – 1839(Iressa), an epidermal growth factor receptor – selective tyrosine kinase inhibitor, *Clin. Cancer. Res.* 6: 2053 – 2063, 2000.
- [10] Ciardello, F., Caputo, R., Damiano, V., Fontanino, G., Cuccato, S., De Placido, S., Bianco, A.R., Tortora, G., Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD – 1839(Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, *Clin. Cancer Res.* 7: 1459 – 1465, 2001.

- [11] Czernin, J., Weber, W.A., Herschman, H.R., Molecular imaging in the development of cancer therapeutics, *Annu. Rev. Med.* 57: 99 – 118, 2006.
- [12] Dietel, M., Sers, C., Personalized medicine and development of targeted therapies: the upcoming challenge for diagnostic molecular pathology. A review, *Virchows Arch.* 448: 744 – 755, 2006.
- [13] Dillemans, B., Deneffe, G., Verschakelen, J., Decramer, M., Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non – small cell lung cancer. A study of 569 Patients, *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 8: 37 – 42, 2004.
- [14] Downey, R.J., Akhurst, T., Gonen, M., Vincent, A., Bains, M.S., Larson, S., Rusch, V., Preoperative F-18 Fluorodeoxyglucose – Positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection, *J. Clin. Oncol.* 22: 3255 – 3260, 2004.
- [15] Eckardt, J., Vorlesung: Zyklotron, 4. Kurs für klinische Onkologie – PET, Münster, Nov. 2002.
- [16] Eschmann S.M., G. Friedel, F. Paulsen, M. Reimold, T. Hehr, W. Budach, J. Scheiderbauer, H. J. Machulla, H. Dittmann and R. Vonthein, Is standardised 18F – FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage III non – small cell lung cancer? *Eur.J.Nucl.Med. and Mol. Imaging*, 33:263 – 269, 2006.
- [17] Ferry, D., Hammond. L, Ranson. M, Intermittent oral ZD1839 (Iressa), a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, shows evidence of good tolerability and activity: Final result from a phase I study, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 19: 3a (abstract 5E), 2000.
- [18] Findlay, M., Young, H., Cunningham, D., Iveson, A., Cronin, B., Hickish, T., Pratt, B., Husband, J., Flower, M., Ott, R., Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil, *J. Clin. Oncol.* 14: 700 – 708, 1996.
- [19] Fukuoka, M., Yano, S., Giaccone, G., Tamura, T., Nakagawa, K., Douillard, J.Y., Nishiwaki, Y., Vansteenkiste, J., Kudoh, S., Rischin, D., Eek, R., Horai, T., Noda, K., Takata, I., Smit, E., Averbuch, S., Macleod, A., Feyereislova, A., Dong, R.P., Baselga, J., A multi – institutional randomized phase II trial of ZD1839 (‘Iressa’) for previously treated patients with advanced Non – Small Cell Lung Cancer (the IDEAL 1 Trial), *L. Clin. Oncol.* 21: 2237 – 2246, 2003.
- [20] Gagel, B., Reinartz, P., Demirel, C., Kaiser, H.J., Zimny, M., Piroth, M., Pinkawa, M., Stanzel, S., Asadpour, B., Hamacher, K., Coenen, H.H., Buell, U., Eble, M.J., [¹⁸F]fluoromisonidazole and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response evaluation after chemo – /radiotherapy of non – small lung cancer: a feasibility study, *BMC Cancer* 6:51, [www.biomedcentral.com/1471 – 2407/6/51](http://www.biomedcentral.com/1471-2407/6/51), 2006.

- [21] Geus – Oei, L.F., van der Heijden, H.F.M., Visser, E.P., Hermsen, R., van Hoorn, B.A., Timmer-Bonte, J.N.H., Willemsen, A.T., Pruijm, J., Corstens, F.H.M., Krabbe, P.F.M., Oyen, W.J.G., chemotherapy response evaluation with ^{18}F – FDG PET in patients with non – small cell lung cancer, *J. Nucl. Med.* 48: 1592 – 1598, 2007.
- [22] Geworski, L., Voraussetzungen für die Quantifizierung in der Emission – Tomographie, Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach experimentelle Nuklearmedizin, Humboldt – Universität Berlin, 2003.
- [23] Glisson et.al 1997, Drings 2003; Leitlinien für Diagnose und Therapie, Thoraxchirurgie; [www.uni – duesseldorf.de](http://www.uni-duesseldorf.de) , [www.tzm.web.med.uni – muenchen.de](http://www.tzm.web.med.uni-muenchen.de) (siehe Tabelle 2).
- [24] Grierson, J.R., Shields, A.F., Eary, J.F., Development of a radiosynthesis for 3'- F-18]fluoro-3'-deoxynucleosides. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 40: 60 – 62, 1997.
- [25] Harari, P.M., Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr Relat Cancer* 11: 689 – 708, 2004.
- [26] Helen, S., Bodenstern, C., Dumont, R.A., Seimbille, Y., Dubinett, S., Phelps, M.E., Herschman, H., Czernin, J., Wolfgang, W.A., Monitoring tumor glucose utilization by positron emission tomography for the prediction of treatment response to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors, *Clin. Cancer Res.* 12(19): 5659 – 5667, 2006.
- [27] Herrmann, K., Krause, B.J., Bundschuh, R.A., Dechow, T., Schwaiger, M., Monitoring response to therapeutic interventions with cancer, *Semin Nucl Med.* 39(3):210 – 232. Review, 2009.
- [28] Higashi K., Ueda, Y., Arisaka, Y., Sakuma, T., Nambu, Y., Oguchi, M., Seki, H., Taki, S., Tonami, H., Yamamoto, I., ^{18}F – FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non – small cell lung cancer, *J. Nucl. Med.* 2002, 43: 39 – 45, 2002.
- [29] Himeno, S., Yasuda, S., Shimada, H., Tajima, T., Makuuchi, H., Evaluation of esophageal cancer by positron emission tomography, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 32: 340 – 346, 2002.
- [30] Hoekstra, C.J., Paglianiti, I., Hoekstra, O.S., Smit, E.F., Postmus, P.E., Teule, G.J., Lammertsma, A.A., Monitoring response to therapy in cancer using [^{18}F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods, *Eur. J. Nucl. Med.* 27: 731 – 743, 2000.
- [31] Hoekstra, C.J., Stroobants, S.G., Smit, E.F., Vansteenkiste, J., van Tinteren, H., Postmus, P.E., Golding, R.P., Biesma, B., Schramel, F.J.H.M., van Zandwijk, N., Lammertsma, A.A., Hoekstra, O.S., Prognostic relevance of response evaluation using [^{18}F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non – small cell lung cancer, *J. Clin. Oncol.* 23: 8362 – 8370, 2005.

- [32] Höwing D., Wechsel der Diagnose und Therapie von Tumoren in Sicht, Pressegespräch zum 14. Onkologischen Sommerseminar der Berliner Krebsgesellschaft E.V., 2005 in Online Zeitung Krebs und Mensch, [www.mensch – und – krebs.de](http://www.mensch-und-krebs.de).
- [33] Hossein, J., New agents debut for positron emission tomography, a marker for imaging tumor hypoxia with positron emission tomography. Br. J Cancer, 2004 In: www.medscape.com/viewarticle/.
- [34] Jin – Sook, R., Choib, N.C., Fischmana, A.J., Lynch, T.J., Mathisend, D.J., FDG – PET in staging and restaging non – small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology, Lung cancer 35: 179 – 187, 2002.
- [35] Kimmig B., Pathologie der Lungentumoren, In: Drings P., Vogt – Moykopf I. Thoraxtumoren Diagnostik – Staging – gegenwärtiges Therapiekonzept, Springer, Berlin, 199 – 211, 1991(Buck).
- [36] Kopka, K., Vorlesung: Radiochemie in der onkologischen PET, 4. Kurs für klinische Onkologie – PET, Münster, Nov. 2002.
- [37] Krause, B.J., 23. Herbstsymposium: Strategien in der Schnittbilddiagnostik – Moderne Lungendiagnostik, Vortrag: Wertigkeit der PET/CT in der Diagnostik des Lungenkarzinoms, Nov. 2006.
- [38] Kris, M.G., Natale, R.B., Herbst, R.S., Lynch, T.J., Prager, D., Belani, C.P., A Phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non – small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum – and docetaxel – based regimens (IDEAL 2), 38th American Society of Clinical Oncology meeting, Orlando, FL, 18 – 20 May 2002.
- [39] Kris, M.G., Natale, R.B., Herbst, R.S., Lynch, T.J., Prager, D., Belani, C.P., Schiller, J.H., Kelly, K., Spiridonidis, H., Sandler, A., Albain, K.S., Cella, D., Wolf, M.K., Averbuch, S.D., Ochs, J.J., Kay, A.C., Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non–Small Cell Lung Cancer, JAMA, 290: 2149 – 2158, 2003.
- [40] Krome, S., FDG – PET, Thieme Fachzeitschriften: RöFo – Brennpunkt, www.thieme.de/fz/roefo/07_02/brenn_07.htm, 2007.
- [41] Lardinois D., Weder, W., Hany, T.F., Kamel, E.M., Korom, S., Seifert, B., von Schulthess, G.K., Steinert, H.C., Staging of non – small cell lung cancer with integrated positron – emission tomography and computed tomography, N.Engl.J.Med. 348: 2500 – 2507, 2003.
- [42] Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, AWMF – online, AWMF – Leitlinien – Register Nr. 010/001: Nicht- kleinzelliges Bronchialkarzinom, Dez. 1998.

- [43] Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R.A., Brannigan, B.W., Harris, P.L., Haserlat, S.M., Supko, J.G., Haluska, F.G., Louis, D.N., Christiani, D.C., Settleman, J., Haber, D.A., Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non – small lung cancer to gefintib, *N. Engl. J. Med.* 350: 2129 – 2139, 2004.
- [44] Mac Manus, M.P., Hicks, R.J., Matthews, J.P., McKenzie, A., Rischin, D., Salminen, E.K., Ball, D.L., Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response – assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non – small lung cancer, *J. Clin. Oncol.* 21: 1285 – 1292, 2003.
- [45] Maione, P., Gridelli, C., Troiani, T., Ciardiello, F., Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC, *The Oncologist* 11: 274 – 284, 2006.
- [46] Meisetschläger, G., Dissertation: Systematischer Vergleich von Rekonstruktionsverfahren für die Positronen – Emissions – Tomographie (PET) bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar, 2002.
- [47] Paez, J.G., Jänne, P.A., Lee, J.C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., Herman, P., Kaye, F.J., Lindeman, N., Boggon, T.J., Naoki, K., Sasaki, H., Fujii, Y., Eck, M.J., Sellers, W.R., Johnson, B.E., Meyerson, M., EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy, *Science* 304: 1497 – 5000, 2004.
- [48] Pao, W., Miller, V., Zakowski, M., Doherty, J., Politi, K., Sarkaria, I., Singh, B., Heelan, R., Rusch, V., Fulton, L., Mardis, E., Kupfer, D., Wilson, R., Kris, M., Varmus, H., EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib, *Proc. Natl. Acad. Science USA.* 101: 13306 – 13311, 2004.
- [49] Pauls, S., Buck, A.K., Hohl, K., Halter, G., Hetzel, M., Blumstein, N.M., Mottaghy, F.M., Glatting, G., Krüger, K.S., Sunder-Plassmann, L., Möller, P., Hombach, V., Brambs, H.J., Reske, S.N., Improved non – invasive T – Staging in non – small cell lung cancer by integrated 18F – FDG PET/CT, *Nuklearmedizin* 1/2007;46: 1 – 6, 2007.
- [50] Ranson, M., Hammond, L.A., Ferry, D., Kris, M., Tullo, A., Murray, P.I., Miller, V., Averbuch, S., Ochs, J., Morris, C., Feyereislova, A., Swaisland, H., Rowinsky, E.K., ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor – tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial, *J. Clin. Oncol.* 20(9):2240 – 2250, 2002.
- [51] RKI (Robert – Koch – Institut), www.rki.de, Broschüre: „Krebs in Deutschland 2003 – 2004“, Häufigkeiten und Trends, ISBN 978 – 3 – 89606 – 182 – 9, 02/2008.

- [52] Salomon, D.S, Brandt, R., Ciardiello, F., Normanno, N., Epidermal growth factor – related peptides and their receptors in human malignancies, Crit. Rev. Oncol. Hematol. 19: 183 – 232, 1995.
- [53] Schäfers, K., Vorlesung: Grundlagen PET – Scanner, 4. Kurs für klinische Onkologie – PET, Münster, Nov. 2002.
- [54] Sedlacek, H.H, Kinase inhibitors in cancer therapy. A look ahead, Drugs 59:435–476, 2000.
- [55] Sequist, L.V., Martins, R.G., Spigel, D., Grunberg, S.M., Spira, A., Jänne, P.A., Joshi, V.A., McCollum, D., Evans, T.L., Muzikansky, A.M., Kuhlmann, G.L., Han, M., Goldberg, J.S., Settleman, J., Iafrate, A.J., Engelman, J.A., Haber, D.A., Johnson, B.E., Lynch, T.L., First – line gefitinib in patients with advanced non – small cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations, J. Clin. Oncol. 26: 2442 – 2449, 2008.
- [56] Shankar, L.K., Hoffman, J.M., Bacharach, S., Graham, M.M., Karp, J., Lammertsma, A.A., Larson, S., Mankoff, D.A., Siegel, B.A., Van den Abbeele, A., Yap, J., Sullivan, D., Consensus recommendations for the use of ¹⁸F – FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in national cancer institute trials, J. Nucl. Med., 47: 1059 – 1066, 2006.
- [57] Sirotnak, F.M , Zakowski, M.F., Miller, V.A., Scher, H.I., Kris, M.G., Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD 1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. Clin Cancer Res 6(12): 4885 – 4892, 2000.
- [58] Sohn, H., Kim, S., Ryu, J., Oh, S., Moon, D., Oh, Y., Shim, T., Kim, W., Suh, C., Lee, J., [¹⁸F]fluorothymidine (FLT) PET after 3 days of gefitinib treatment and tumor response in non – small cell lung cancer (NSCLC), J. Clin. Oncol, 2006, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post – Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 13031.
- [59] Stahl, A., Ott, K., Schwaiger, M., Weber, W.A., Comparison of different SUV – based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG PET, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 31: 1471 – 1479, 2004.
- [60] Statistisches Bundesamt Deutschland, www.destatis.de_search/results/Lungenkrebs.psmi.
- [61] Sunaga, N., Oriuchib, N., Kairaa, K., Yanagitania, N., Tomizawaa, Y., Hisadaa, T., Ishizukaa, T., Endob, K., Moria, M., Usefulness of FDG – PET for early prediction of the response to gefitinib in non – small cell lung cancer, Lung Cancer, 59(2): 203 – 210, 2008.
- [62] Thatcher, N., Chang, A., Parikh, P., Rodrigues Pereira, J., Ciuleanu, T., von Pawel, J., Thongprasert, S., Tan, E., Pemberton, K., Archer, V., Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non – small cell lung cancer: results from a randomised, placebo – controlled,

- multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer), *The Lancet*, 366: 1527 – 1537, 2005.
- [63] Thatcher, N., Chang, A., Parikh, P., ISEL: a phase III survival study comparing gefitinib (IRESSA®) plus best supportive care (BSC) with placebo plus BSC in patients with advanced non – small cell lung cancer (NSCLC) who had received one or two prior chemotherapy regimens, proceeding from the 11th World Conference on lung cancer, Barcelona, Spain, 2005, Abstract #Pr4.
- [64] Therasse, P., Arbuck, S.G., Eisenhauer, E.A., Wanders, J., Kaplan, R.S., Rubinstein, L., Verweij, J., van Glabbeke, M., van Oosterom, A.T., Christian, M.C., Gwyther, S.G., New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *J. Natl. Cancer Inst.* 92(3): 205 – 216, 2000.
- [65] Thie, J.A., Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage, *J. Nucl. Med.* 45: 1431 – 1434, 2004.
- [67] Toloza E.M., Harpole, L., McCrory, D.C., Noninvasive staging of non – small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 123: 137S – 146S, 2003.
- [68] Valk, P.E., Bailey, D.L., Townsend, D.W., Maisey, M.N., Positron emission tomography: basic sciences, Springer – Verlag GmbH, Berlin, 2005, ISBN – 10: 1852337982, ISBN – 13: 978 – 1852337982.
- [69] Verboom P., Herder, G.J., Hoekstra, O.S., Staging of non – small cell lung cancer and application of 18FDG – PET, a cost modelling approach, *Int. J. Technol. Assess. Health. Care*, 18(3):576 – 585, 2002.
- [70] Weber, W.A., Wieder H., Monitoring chemotherapy and radiotherapy in solid tumors, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 33(Suppl.1): 27 – 37, 2006.
- [71] Weber, W.A., Dietlein, M., Hellwig, D., Kirsch, C.M., Schicha, H., Schwaiger, M., PET with 18F – fluorodeoxyglucose for staging of non – small cell lung cancer, Evidence – based recommendations and cost – effectiveness, *Nuklearmedizin* 4/2003: 135 – 144, 2003.
- [72] Weber, W.A., Petersen, V., Schmidt, B., Tyndale-Hines, L., Link, T., Peschel, C., Schwaiger, M., Positron emission tomography in non – small cell lung cancer: Prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use, *J. Clin. Oncol.* 21: 2651 – 2657, 2003.
- [73] Weber, W.A., Ziegler, S.I., Thödtmann, R., Hanauske, A.R., Schwaiger, M., Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG – PET, *J. Nucl. Med.* 40: 1771 – 1777, 1999.
- [74] Weckesser, M., Vorlesung: Grundlagen der FDG – Aufnahme – Bedeutung für die Akquisition und Bildinterpretation, 4. Kurs für klinische Onkologie – PET, Münster, Nov. 2002.

- [75] Weissleder R., Molecular Imaging in Cancer, Science 312: 1168 – 1171, Mai 2006.
- [76] Woodburn, J.R., The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy, Pharmacol. Ther. 82: 241 – 250, 1999.
- [78] [www.lungenkarzinom – info.de/aerzte](http://www.lungenkarzinom-info.de/aerzte), Gefitinib beim nicht – kleinzelligen Bronchialkarzinom, 05/2007.
- [79] [www.nuk.med.tu – muenchen.de](http://www.nuk.med.tu-muenchen.de), Positronen – Emissions – Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen.
- [80] Xuan C.N., Lee W.W., Chung, J.H., Park, S.Y., Sung, S.W., Kim, Y.K., So, Y., Lee, D.S., Chung, J.K., Lee, M.C., Kim S.E., FDG – uptake, glucose transporter type 1, and Ki-67 expressions in non – small cell lung cancer: Correlations and prognostic values, Eur. J. Radiology, 62: 214 – 219, 2007.
- [81] Young, H., Baum, R., Cremerius, U., Herholz, K., Hoekstra, O., Lammertsma, A.A., Pruim, J., Price, P., Measurement of clinical and subclinical tumour response using [¹⁸F] – fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC Recommendations, Eur. J. Cancer, 35: 1773 – 1782, 1999.

9. Anhang

KO	Alter 1. PET	Geschlecht	WHO	Beginn Iressa	1. PET	2. PET	3. PET	Zeit 1. PET-Iressa Beginn		Zeit 1. PET-2. PET	Zeit 2. PET-3. PET
1,66	59	1	1	21.06.2002	21.06.2002	04.07.2002	11.07.2002	0		13	7
2,00	65	1	1	05.07.2002	05.07.2002	26.07.2002	02.08.2002	0		21	7
2,05	42	1	0	19.07.2002	12.07.2002	25.07.2002	01.08.2002	7		13	7
1,80	68	1	0	23.07.2002	18.07.2002	30.07.2002	06.08.2002	5		12	7
1,78	70	1	2	29.07.2002	29.07.2002	06.08.2002	12.08.2002	0		8	6
1,78	59	1	0	01.08.2002	31.07.2002	09.08.2002	16.08.2002	1		9	7
1,70	68	1	1	02.08.2002	02.08.2002	09.08.2002	16.08.2002	0		7	7
1,80	63	1	1	06.08.2002	06.08.2002	12.08.2002	20.08.2002	0		6	8
2,16	59	1	2	12.09.2002	12.09.2002	19.09.2002	26.09.2002	0		7	7
1,35	73	2	1	20.08.2002	20.08.2002	28.08.2002	03.09.2002	0		8	6
2,20	66	1	1	10.09.2002	05.09.2002	18.09.2002	25.09.2002	5		13	7
1,60	68	1	1	09.09.2002	09.09.2002	16.09.2002	23.09.2002	0		7	7
1,74	75	1	2	16.09.2002	16.09.2002	23.09.2002	30.09.2002	0		7	7
1,67	54	1	1	25.09.2002	25.09.2002	02.10.2002	09.10.2002	0		7	7
1,78	56	2	1	19.09.2002	19.09.2002	26.09.2002	04.10.2002	0		7	8
	52	1	1	07.10.2002	07.10.2002	14.10.2002	22.10.2002	0		7	8
2,02	71	1	0	26.09.2002	26.09.2002	n.d.	11.10.2002	1		x	1. Bis 3. PET=15
1,85	74	1	1	28.10.2002	28.10.2002	04.11.2002	11.11.2002	0		7	7
	58	1	0	25.11.2002	25.11.2002	02.12.2002	09.12.2002	0			
1,61	63	2	1	03.12.2002	03.12.2002	09.12.2002	17.12.2002	0		6	8
1,40	61	2	2	07.08.2002	07.08.2002	14.08.2002	n.d.	0		7	x
1,90	69	1	1	19.09.2002	19.09.2002	n.d.	04.10.2002	0			
1,84	76	2	1	31.10.2002	31.10.2002	11.11.2002	n.d.	0		11	

Anhang A: Allgemeine Untersuchungsdaten aller 23 Probanden

h	U1_Datum	bw1	gluc1	BSA1	Ainj	U1_muscle	U1_lung	U1_AUC_blood	U1_TU1_Mean_SUV	U1_Tu1_MaxSUV	U1_TU1_K	U1_TU1_V	U1_TU1_R	U1_Tu/Lunge TU1	U1_Tu/Muscle TU1
168	21.06.2002	56,0	99		8,91	4,896E-01	8,157E-01		11,40	16,18				13,98	23,28
178	05.07.2002	83,0	144		9,37	1,417E+00	8,041E-01	4,509E+07	5,08	6,24	2,95	0,39	1,00	6,32	3,58
180	12.07.2002	82,0	106		9,80	7,062E-01	6,777E-01	1,390E+01	8,85	9,83	4,88	0,46	1,00	13,06	12,53
									7,00	7,84	3,56	0,50	0,99	10,33	9,91
									6,44	7,35	3,45	0,37	0,99	9,50	9,12
175	18.07.2002	65,5	115		9,61	8,047E-01		1,640E+00	7,40	8,87	3,94	0,11	1,00		9,20
									9,95	11,25	4,90	0,47	1,00		12,37
170	29.07.2002	65,0	130		8,26	9,128E-01	6,240E-01	1,237E+01	6,57	7,55	3,63	0,49	1,00	10,52	7,19
									5,72	6,56	3,14	0,47	0,99	9,16	6,26
									3,95	4,80	2,18	0,28	1,00	6,33	4,33
175	31.07.2002	65,0	106		9,84	4,729E-01		3,658E+07	5,37	5,81	4,98	0,32	0,99		11,36
168	02.08.2002	70,0	110		8,45	4,284E-01		4,899E+07	8,15	9,62	4,19	0,23	0,99		19,02
165	06.08.2002	65,0	110		9,43	9,943E-01	4,112E-01	5,272E+07	3,36	4,05	1,40	0,44	0,98	8,17	3,38
									5,33	6,01	2,50	0,50	0,99	12,96	5,36
185	12.09.2002	83,0	110		12,81	9,618E-01	5,373E-01		8,91	12,05				16,59	9,27
									7,02	10,36				13,07	7,30
150	20.08.2002	41,0	120		9,17	4,351E-01	3,939E-01	5,986E+07	8,26	9,08	7,12	0,22	1,00	20,97	18,98
185	05.09.2002	101,0	111		10,52	5,070E-01	6,480E-01	4,843E+07	3,87	4,61	0,86	0,81	0,92	5,97	7,63
164	09.09.2002	55,0	112		12,11	4,678E-01		5,752E+07	8,81	9,91	4,41	0,68	1,00		18,83
									8,98	10,59	4,86	0,47	1,00		19,20
									9,09	10,56	4,79	0,57	0,99		19,43
163	16.09.2002	58,0	100		10,18	1,000E+00	4,440E-01	6,558E+07	6,09	7,65	2,66	1,05	0,96	13,72	6,09
									9,42	11,31	5,18	0,74	0,99	21,21	9,42
171	25.09.2002	60,0	88		9,78	1,148E+00	4,944E-01	5,098E+07	7,71	9,47	5,87	0,21	1,00	15,59	6,71
160	19.09.2002	79,0	121		10,53	9,111E-01	9,481E-01		5,13	6,63				5,41	5,63
									3,92	5,63				4,13	4,30
									4,66	6,63				4,92	5,12
181	07.10.2002	79,0	88		10,32	7,311E-01		5,527E+07	10,31	12,97	5,37	0,08	1,00		14,10
									12,69	16,18	6,17	0,44	1,00		17,36
									11,17	14,31	5,26	0,46	1,00		15,28
180	26.09.2002	89,5	94		9,97	5,669E-01	5,440E-01	4,035E+07	7,07	8,86	4,21	0,51	0,99	12,99	12,47
175	28.10.2002	78,0	81		11,30	9,419E-01	4,100E-01	5,769E+07	9,33	10,29	5,35	0,12	1,00	22,75	9,90
									6,24	8,41	3,54	0,05	0,99	15,23	6,63
186	25.11.2002	78,0	101		10,62	8,916E-01	6,589E-01	6,247E+07	11,63	12,90	5,40	0,28	1,00	17,65	13,04
164	03.12.2002	55,0	136		9,34	9,336E-01	5,546E-01		10,90	14,36				19,65	11,68
									11,63	13,97				20,97	12,46
155	07.08.2002	49,0	137		9,30	8,595E-01	7,113E-01	5,607E+07	3,60	3,95	2,50	0,53	1,00	5,06	4,19
180	19.09.2002	77,0	113		9,24	1,155E+00	1,078E+00	3,245E+07	4,09	4,92	3,28	0,47	0,99	3,79	3,54
154	31.10.2002	75,0	107		10,62	5,390E-01	8,243E-01	5,664E+07	5,38	6,65	2,38	0,60	0,97	6,52	9,98
									3,64	6,83	1,97	0,64	0,99	4,41	6,75
									5,23	6,31	2,29	0,58	0,98	6,34	9,70

Anhang B: Tabellarische Zusammenstellung der Einzelergebnisse der Untersuchung U1
- weiteranalyisierte Maximalwerte

bw_2	gluc_2	BSA2	Ainj	U2_Datum	U2_muscle	U2_lung	U2_AUC_blood	U2_TU1_Mean_SUV	U2_TU1_Max_SUV	U2_TU1_K	U2_TU1_V	U2_TU1_R	U2 Tu/Lunge TU1	U2_Tu/Muscle_TU1
56,0	95		11,09	04.07.2002	8,227E-01	3,981E-01		10,47	13,85				26,30	12,73
83,0	144		10,74	26.07.2002	9,994E-01	6,300E-01	3,732E+07	4,93	5,85	3,46	-0,05	1,00	7,83	4,94
81,0	102		9,64	25.07.2002	8,645E-01	5,186E-01	1,074E+01	8,48	10,25	5,14	0,57	1,00	16,35	9,81
								7,48	8,53	4,35	0,69	1,00	14,42	8,65
								6,33	7,19	4,28	0,08	1,00	12,22	7,33
64,0			9,95	30.07.2002	5,627E-01		1,769E+01	8,25	9,67	3,66	0,64	0,99		14,66
								7,87	8,42	3,82	0,38	1,00		13,98
63,0	99		10,04	06.08.2002	8,390E-01	6,408E-01	4,944E+07	6,37	7,27	4,64	0,28	1,00	9,94	7,59
								5,61	6,98	3,88	0,37	1,00	8,75	6,68
								3,74	4,81	2,89	0,04	0,99	5,84	4,46
64,0			9,69	09.08.2002	3,043E-01		3,685E+07	4,49	5,40	4,32	0,12	0,99		14,75
70,0	66		10,32	09.08.2002	8,205E-01		6,850E+07	9,95	11,71	4,86	0,19	0,99		12,12
65,0	123		11,25	12.08.2002	9,046E-01	4,063E-01	6,220E+07	2,89	3,24	1,34	0,49	0,99	7,12	3,20
								4,82	5,42	2,69	0,46	1,00	11,87	5,33
83,0	99		12,76	19.09.2002	9,035E-01	6,023E-01		10,12	13,47				16,80	11,20
								7,62	9,31				12,65	8,43
41,0	127		10,32	28.08.2002	8,016E-01	3,810E-01	6,858E+07	8,78	9,20	7,80	0,23	1,00	23,06	10,96
105,0	109			18.09.2002	8,638E-01	6,449E-01	4,067E+07	3,38	4,29	1,07	0,64	0,95	5,24	3,91
54,0	98		9,90	16.09.2002	3,511E-01		3,956E+07	7,66	9,34	7,52	0,49	9,9673-01		21,82
								6,53	7,71	6,90	0,14	1,00		18,60
								7,08	8,38	7,34	0,17	1,00		20,17
57,0	92		8,85	23.09.2002	8,189E-01	2,712E-01	2,6629+00	6,99	8,10	4,18	0,58	1,00	25,77	8,53
								8,70	10,46	5,46	0,54	1,00	32,08	10,62
58,0	111		10,18	02.10.2002	6,431E-01	4,281E-01	5,579E+07	5,89	7,01	3,98	0,33	1,00	13,75	9,16
70,0	99		10,26	26.09.2002	8,998E-01	1,048E+00		4,61	5,66				4,39	5,12
75,0	85		9,97	14.10.2002	4,321E-01		3,555E+07	11,83	14,79	9,65	0,06	1,00		27,38
								11,53	14,42	9,59	0,00	1,00		26,68
								11,80	14,51	10,08	-0,30	1,00		27,31
78,0	84		9,95	04.11.2002	6,249E-01	4,251E-01	4,932E+07	10,09	13,90	5,92	0,14	1,00	23,74	16,15
								10,09	13,90	4,32	-0,13	0,99	23,74	16,15
78,5	118		10,29	02.12.2002	6,394E-01	4,350E-01	4,862E+07	6,99	8,28	4,45	0,11	1,00	16,07	10,94
55,0	143		10,07	10.12.2002	9,358E-01	5,535E-01		6,30	7,22				11,38	6,73
								5,93	6,58				10,71	6,34
49,0	137		9,05	14.08.2002	6,913E-01	8,156E-01	5,829E+07	4,48	5,05	2,68	0,54	1,00	5,50	6,48
78,0	97													
75,0	114		10,96	11.11.2002	5,046E-01	9,087E-01	5,334E+07	6,36	7,44	3,43	0,53	1,00	7,00	12,60
								5,43	7,09	2,41	0,88	0,96	5,98	10,76
								5,64	7,24	3,43	0,26	0,98	6,21	11,19

Anhang C: Tabellarische Zusammenstellung der Einzelergebnisse der Untersuchung U2

- weiteranalyisierte Maximalwerte
- nicht anwesende Probanden

bw_3	gluc_3	BSA_3	Ainj	U3_Datum	U3_muscle	U3_lung	U3_AUC_blood	U3_TU1_Mean_SUV	U3_TU1_Max_SUV	U3_TU1_K	U3_TU1_V	U3_TU1_R	U3 Tu/Lunge TU1	U3 Tu/Muscle TU1
56,0	99		10,41	11.07.2002	7,652E-01	3,780E-01		9,68	13,44				25,62	12,65
83,0	121		9,08	02.08.2002	7,608E-01	9,965E-01	4,304E+07	6,09	7,85	4,63	0,23	0,10	6,11	8,00
82,0	109		10,40	01.08.2002	6,630E-01	8,494E-01	4,779E+07	9,69	10,41	5,08	0,42	1,00	11,40	14,61
								8,12	9,23	4,67	0,46	1,00	9,55	12,24
								6,90	7,85	4,09	0,29	0,99	8,12	10,41
62,0	93		10,29	06.08.2002	5,252E-01		5,981E+07	10,68	12,61	6,51	0,21	1,00		20,34
								9,46	10,59	5,69	0,27	1,00		18,01
65,0	119		11,91	12.08.2002	6,304E-01	4,718E-01	5,876E+07	5,98	7,66	3,93	0,29	1,00	12,68	9,49
								5,46	6,51	3,48	0,36	0,99	11,58	8,67
								3,27	4,11	1,91	0,33	0,99	6,94	5,19
64,0	112		9,97	16.08.2002	9,124E-01		7,483E+07	6,44	8,01	3,35	-0,30	0,96		7,06
70,0	97		10,12	16.08.2002	6,754E-01		6,250E+07	9,70	11,22	4,42	0,83	0,98		14,36
65,0	111		11,00	20.08.2002	1,010E+00	4,024E-01	6,663E+07	2,85	3,34	1,18	0,40	0,99	7,07	2,82
								4,89	5,42	2,34	0,46	1,00	12,15	4,84
83,0	89		13,67	26.09.2002	1,016E+00	8,862E-01		12,12	15,08				13,68	11,93
								6,88	8,62				7,77	6,77
41,0	137		9,35	03.09.2002	7,941E-01	3,781E-01	5,866E+07	7,92	8,67	7,37	0,13	1,00	20,94	9,97
105,0	109		10,45	25.09.2002	6,649E-01	6,282E-01	3,809E+07	4,30	5,32	1,83	0,61	0,97	6,84	6,46
53,0	94		8,58	23.09.2002	4,191E-01		3,180E+07	5,04	5,89	5,53	0,20	1,00		12,03
								6,67	7,39	7,48	0,19	1,00		15,90
								5,98	6,97	7,13	-0,22	1,00		14,26
57,0	102		10,44	30.09.2002	6,272E-01	2,092E-01	5,441E+07	5,56	6,49	3,28	0,90	0,95	26,58	8,87
								7,62	8,53	5,62	0,44	1,00	36,41	12,14
				09.10.2002	7,560E-01	4,404E-01	5,615E+07	4,51	5,09	2,31	0,80	0,91	10,24	5,96
70,0	111		10,87	04.10.2002	9,438E-01	9,058E-01		3,38	4,45				3,73	3,58
75,0	91		12,24	22.10.2002	5,653E-01		6,924E+07	7,18	9,12	3,74	0,40	1,00		12,70
								14,63	17,76	7,41	0,81	0,99		25,88
								9,00	10,83	4,69	0,47	1,00		15,92
				11.10.2002	8,498E-01	6,557E-01	3,313E+07	6,62	7,50	4,08	0,52	0,99	10,10	7,79
78,0	86		12,26	11.11.2002	6,950E-01	4,694E-01	5,803E+07	8,38	9,36	5,35	0,24	1,00	17,85	12,05
								7,74	9,68	4,88	0,19	1,00	16,49	11,14
78,5	103		9,53	09.12.2002	6,180E-01	4,334E-01	4,519E+07	7,89	8,65	5,07	0,80	1,00	18,19	12,76
55,0	109		9,74	17.12.2002	7,846E-01	6,907E-01		7,91	8,68				11,46	10,09
								6,04	7,32				8,74	7,70
			10,05	04.10.2002	1,211E+00	6,752E-01	4,432E+07	4,42	5,08	2,29	0,34	0,99		

**Anhang D: Tabellarische Zusammenstellung der Einzelergebnisse
der Untersuchung U3**

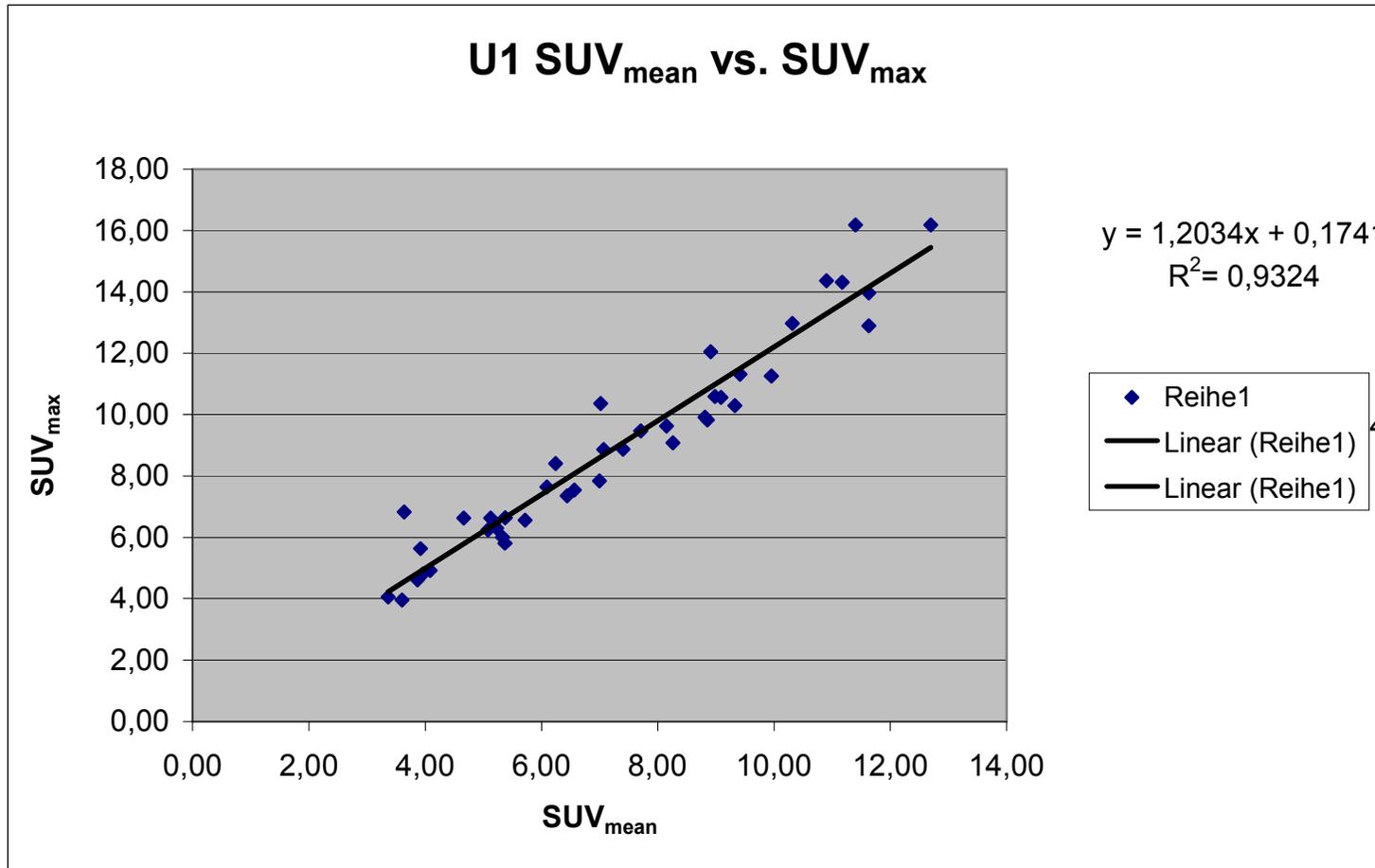
- weiteranalyisierte Maximalwerte
- nicht anwesende Probanden

Change_TU_SUV_mean_1_2	Change_TU_SUV_max_1_2	Change_TU1_K_1_2	Change_TU1_V_1_2	Change_Tu/Lunge TU1_1_2	Change_Tu/Muscle_TU1_1_2
-8,2%	-14,4%			88,2%	-45,3%
-2,9%	-6,2%	17,3%	-113,6%	24,0%	37,7%
-4,2%	4,3%	5,1%	25,5%	25,2%	-21,8%
-20,9%	-25,2%	-21,9%	-18,2%		13,1%
-2,9%	-3,6%	27,8%	-42,3%	-5,5%	5,6%
-16,5%	-7,0%	-13,2%	-61,2%		29,8%
22,1%	21,7%	16,0%	-18,8%		-36,3%
-9,5%	-9,8%	7,5%	-8,9%	-8,4%	-0,5%
13,6%	11,8%			1,3%	20,9%
6,3%	1,4%	9,5%	5,3%	9,9%	-42,3%
-12,6%	-7,0%	24,0%	-21,8%	-12,2%	-48,7%
-22,1%	-20,7%	53,0%	-70,9%		3,8%
-7,6%	-7,5%	5,5%	-27,2%	51,3%	12,8%
-23,6%	-25,9%	-32,1%	59,8%	-11,8%	36,4%
-10,1%	-14,7%			-18,7%	-9,0%
-9,1%	-10,9%	55,3%	-100,2%		53,7%
8,2%	35,1%	10,7%	15,6%	4,3%	63,1%
-39,9%	-35,8%	-17,5%	-60,4%	-8,9%	-16,2%
-49,0%	-52,9%			-48,9%	-49,1%
24,6%	27,9%	7,4%	1,1%	8,6%	54,9%
18,3%	11,9%	44,0%	-12,6%	7,3%	26,3%

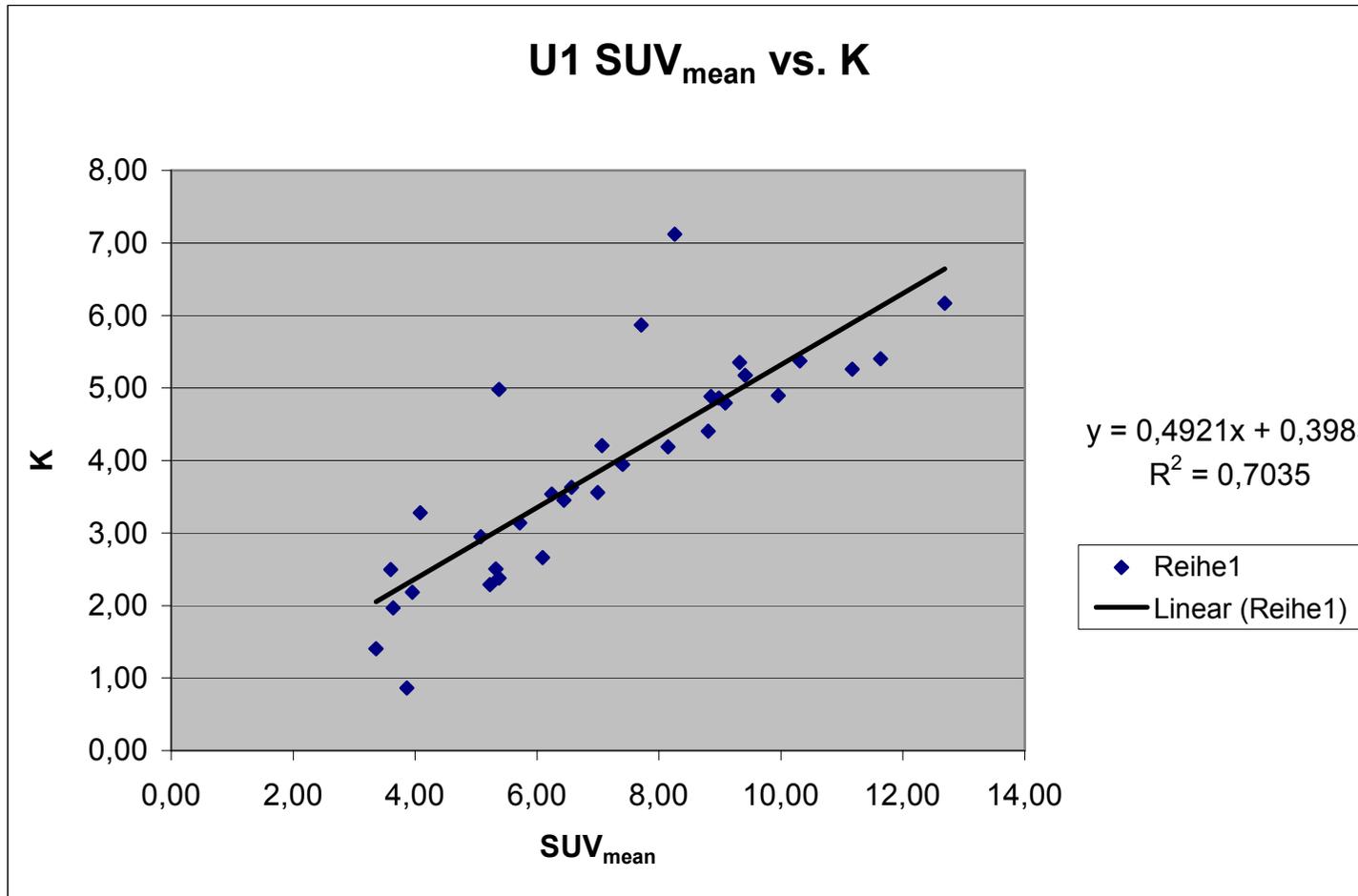
Anhang E: Zusammenstellung der prozentualen Wertveränderungen U1-U2

Change_TU_SUV_mean_1_3	Change_TU_SUV_max_1_3	Change_TU1_K_1_3	Change_TU1_V_1_3	Change_Tu/Lunge_TU1_1_3	Chenge_Tu/Muscle_TU1_1_3
-15,1%	-16,9%				83,3%
19,8%	25,7%	56,9%	-40,1%	-90,1%	-3,3%
9,4%	5,9%	3,9%	-9,3%	0,3%	-12,7%
-5,0%	-5,9%	16,2%	-43,1%	-0,1%	
-8,9%	1,5%	8,3%	-41,3%	-0,2%	20,5%
19,8%	38,0%	-32,8%	-193,2%	-3,7%	
19,1%	16,6%	5,6%	260,4%	-1,7%	
-8,3%	-9,8%	-6,4%	-7,7%	1,0%	-6,3%
36,0%	25,1%				-17,5%
-4,1%	-4,5%	3,5%	-39,7%	0,0%	-0,1%
11,1%	15,4%	112,1%	-25,6%	5,1%	14,6%
-34,2%	-34,0%	48,8%	-137,8%	0,2%	
-19,1%	-24,6%	8,6%	-40,0%	0,9%	71,7%
-41,5%	-46,2%	-60,7%	283,6%	-8,8%	-34,3%
-34,1%	-32,9%				-31,0%
15,3%	9,8%	20,1%	85,0%	-1,0%	
-6,3%	-15,4%	-3,0%	0,7%	-0,2%	-22,3%
-10,2%	-9,1%	0,1%	98,3%	0,0%	-21,6%
-32,2%	-33,0%	-6,2%	186,3%	-0,1%	3,1%
-48,1%	-47,6%				-58,3%
8,1%	3,3%	-30,1%	-28,8%	0,4%	

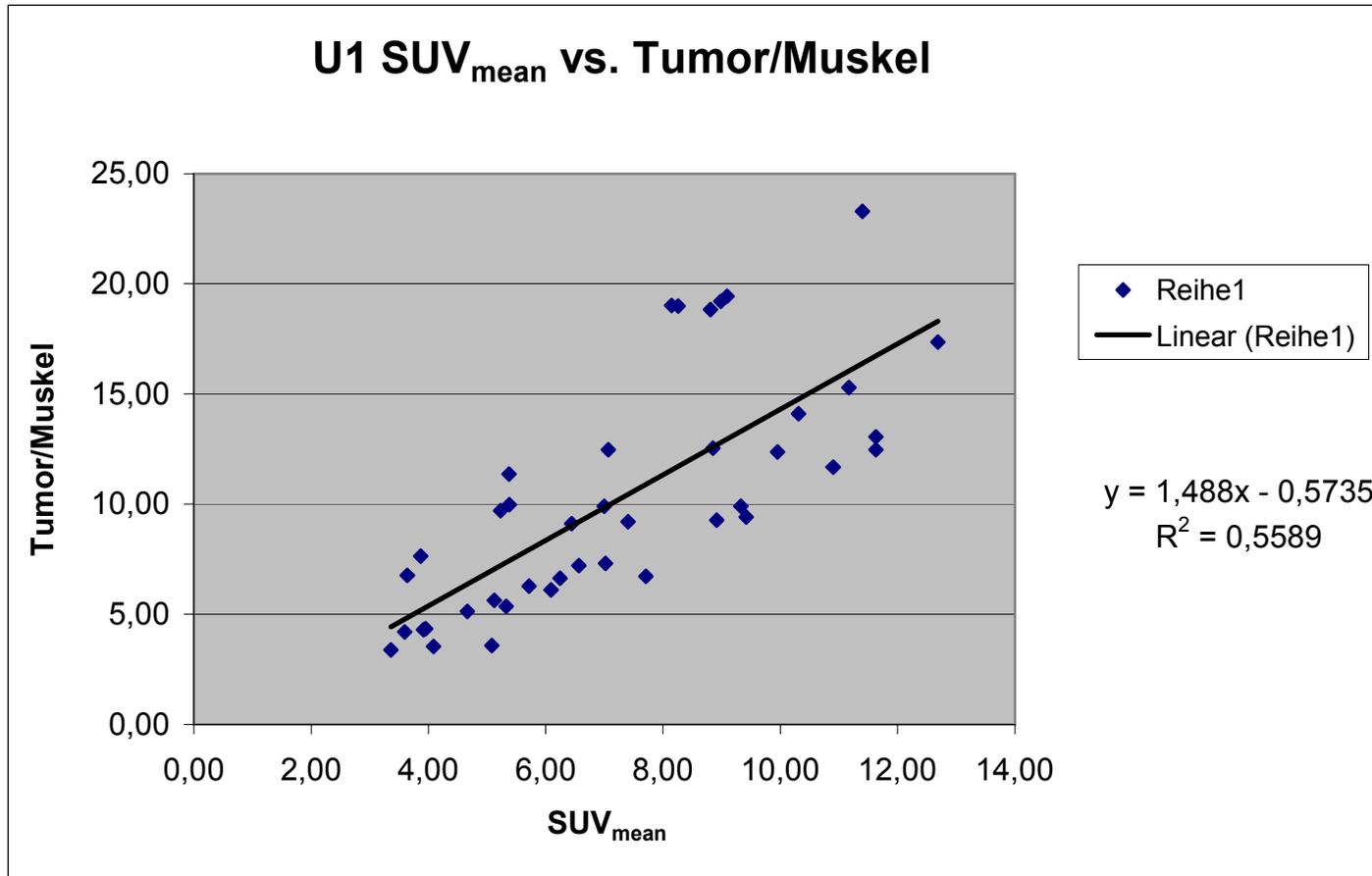
Anhang F: Zusammenstellung der prozentualen Wertveränderungen
U1-U3



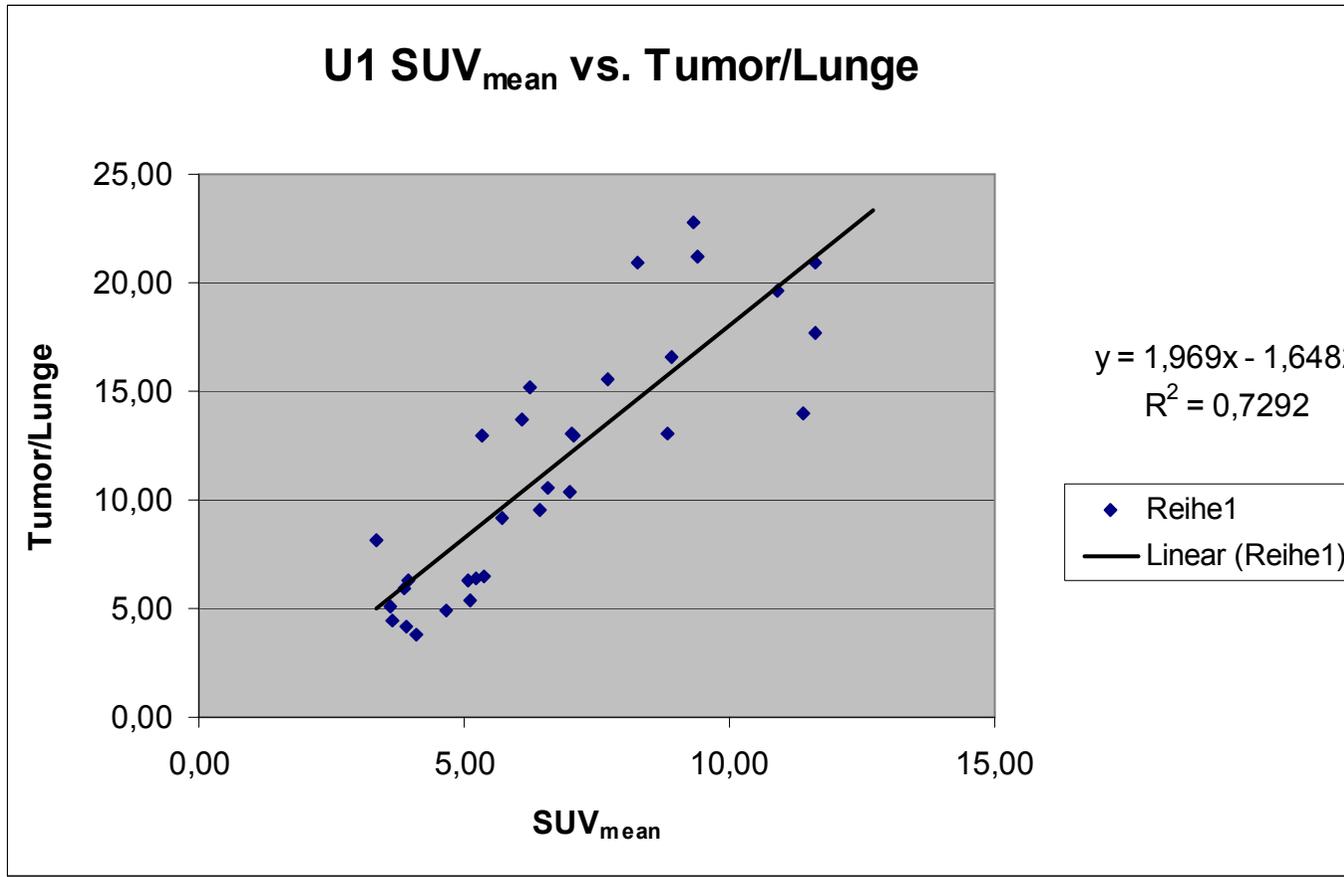
Anhang G: Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. SUV_{max}
U1



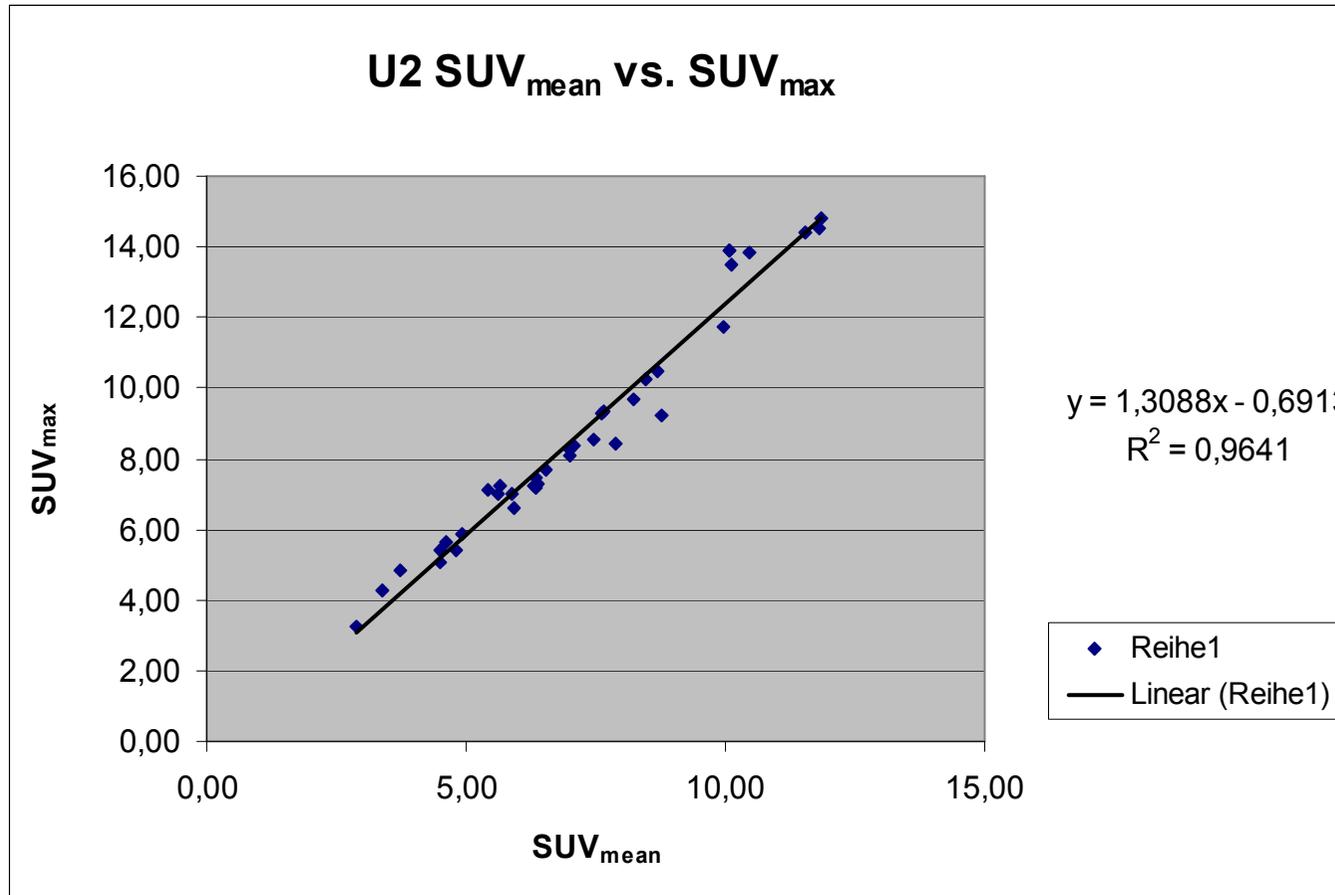
Anhang H: Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. K
U1



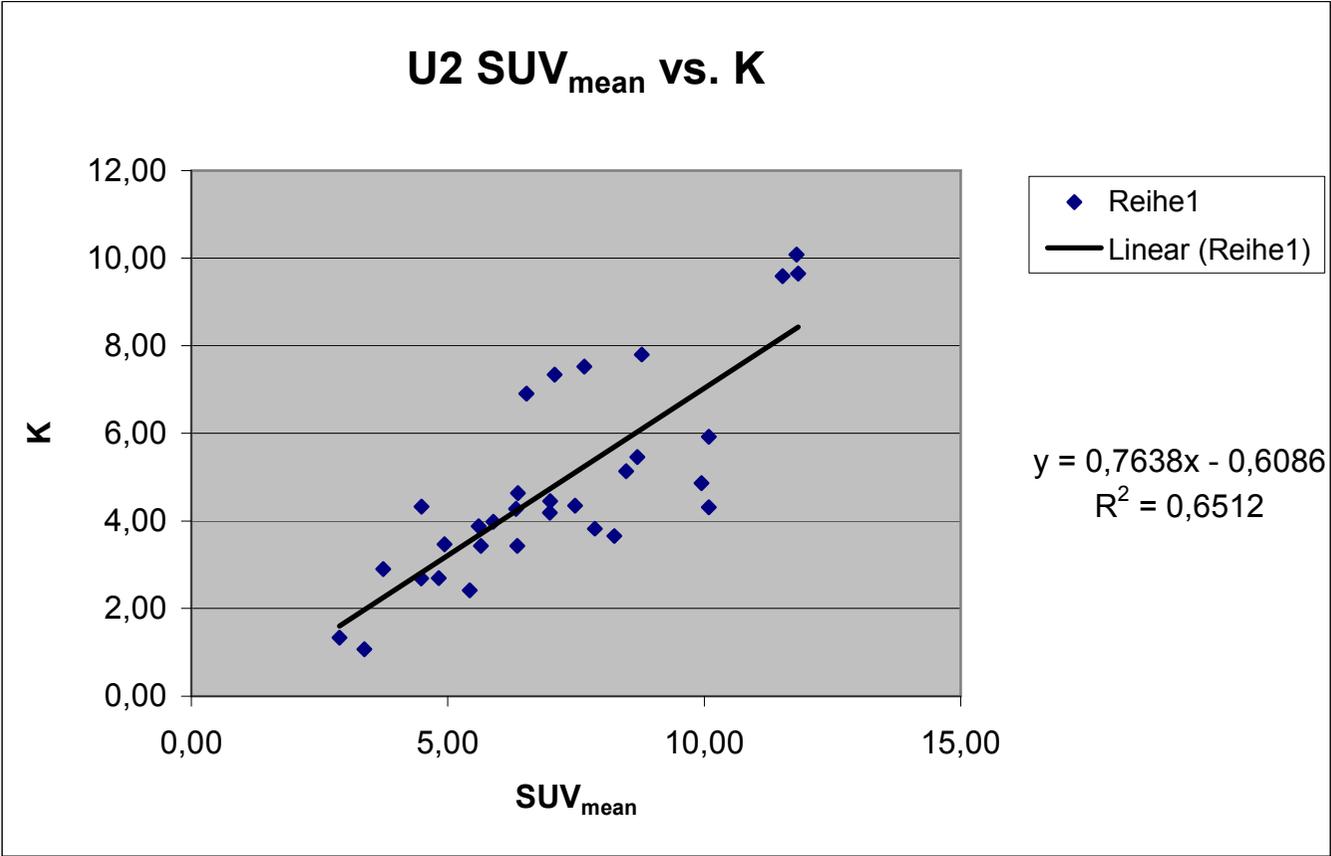
Anhang H: Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. Tumor/Muskel
U1



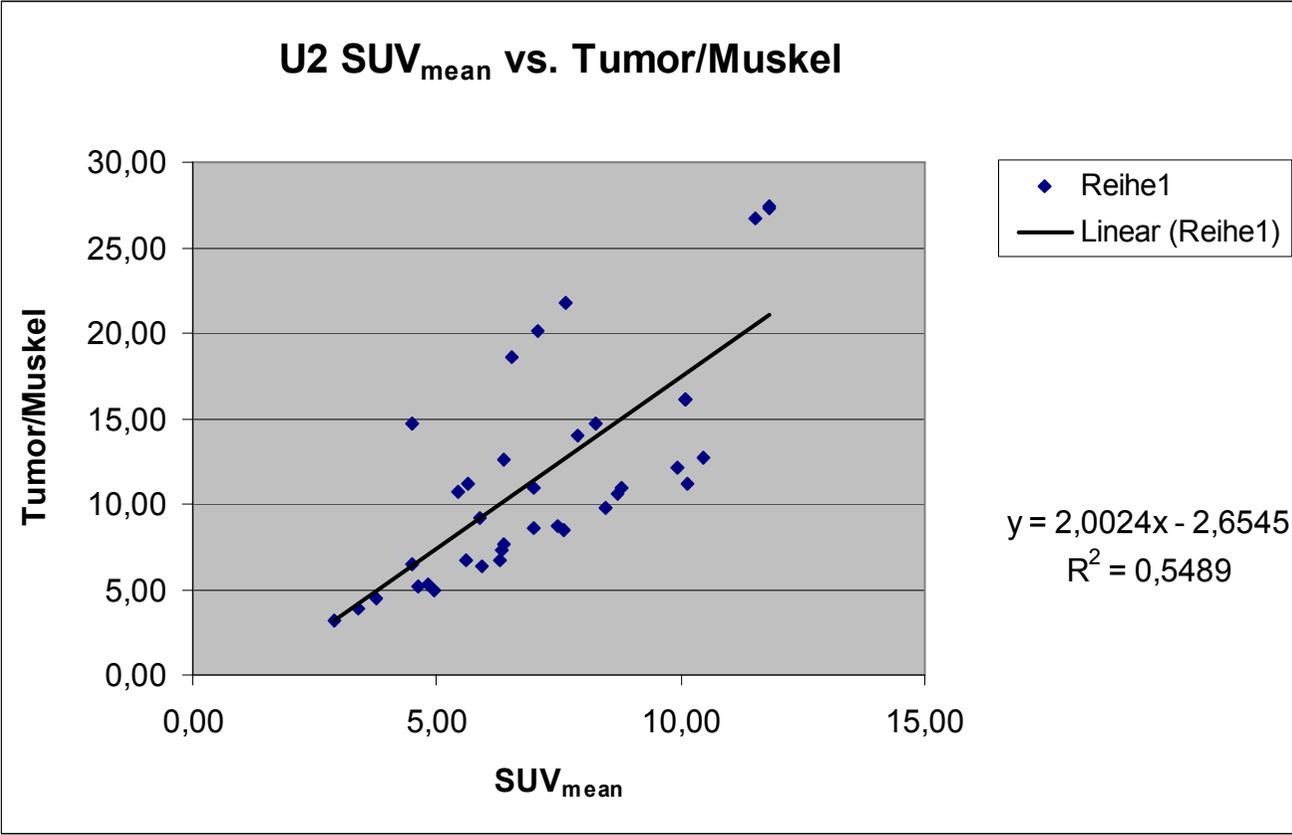
Anhang I: Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. Tumor/Lunge
U1



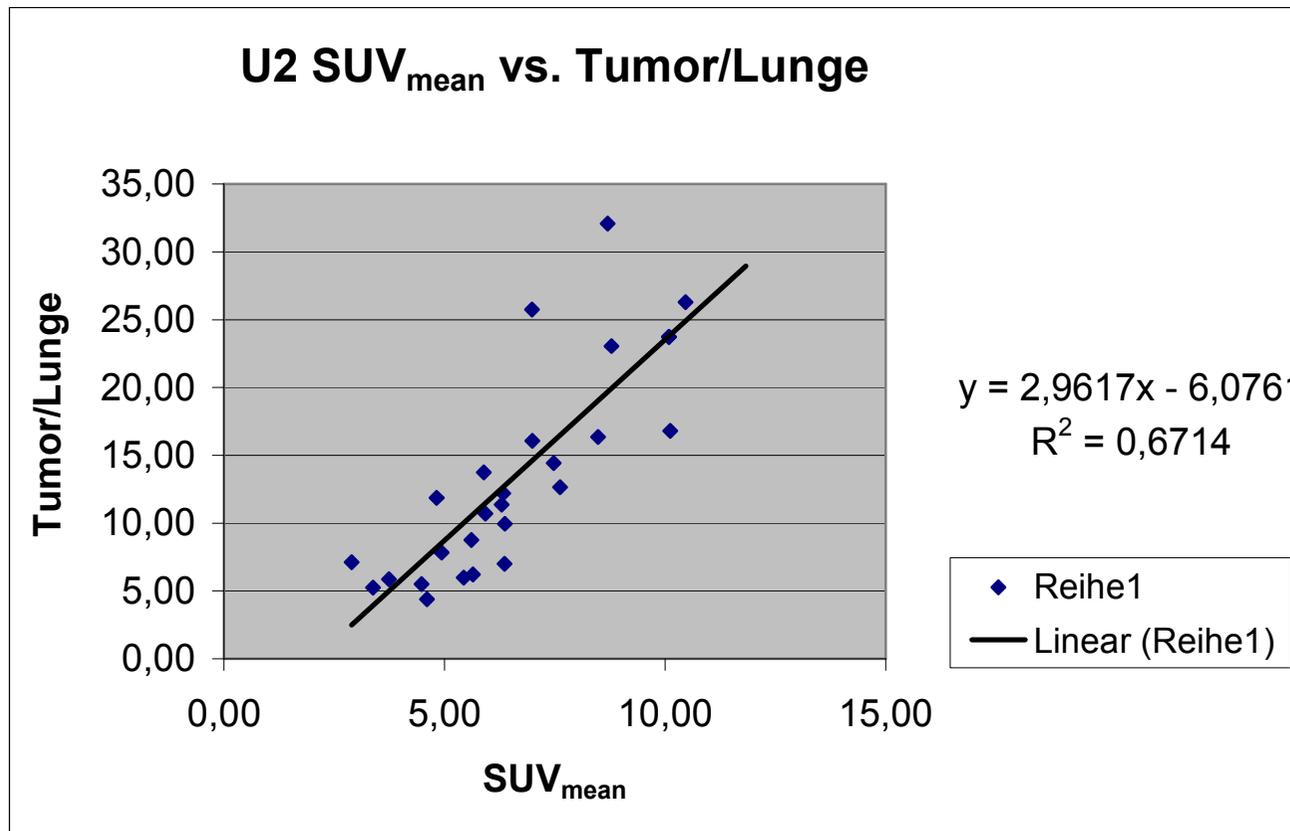
Anhang J: Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. SUV_{max}
U2



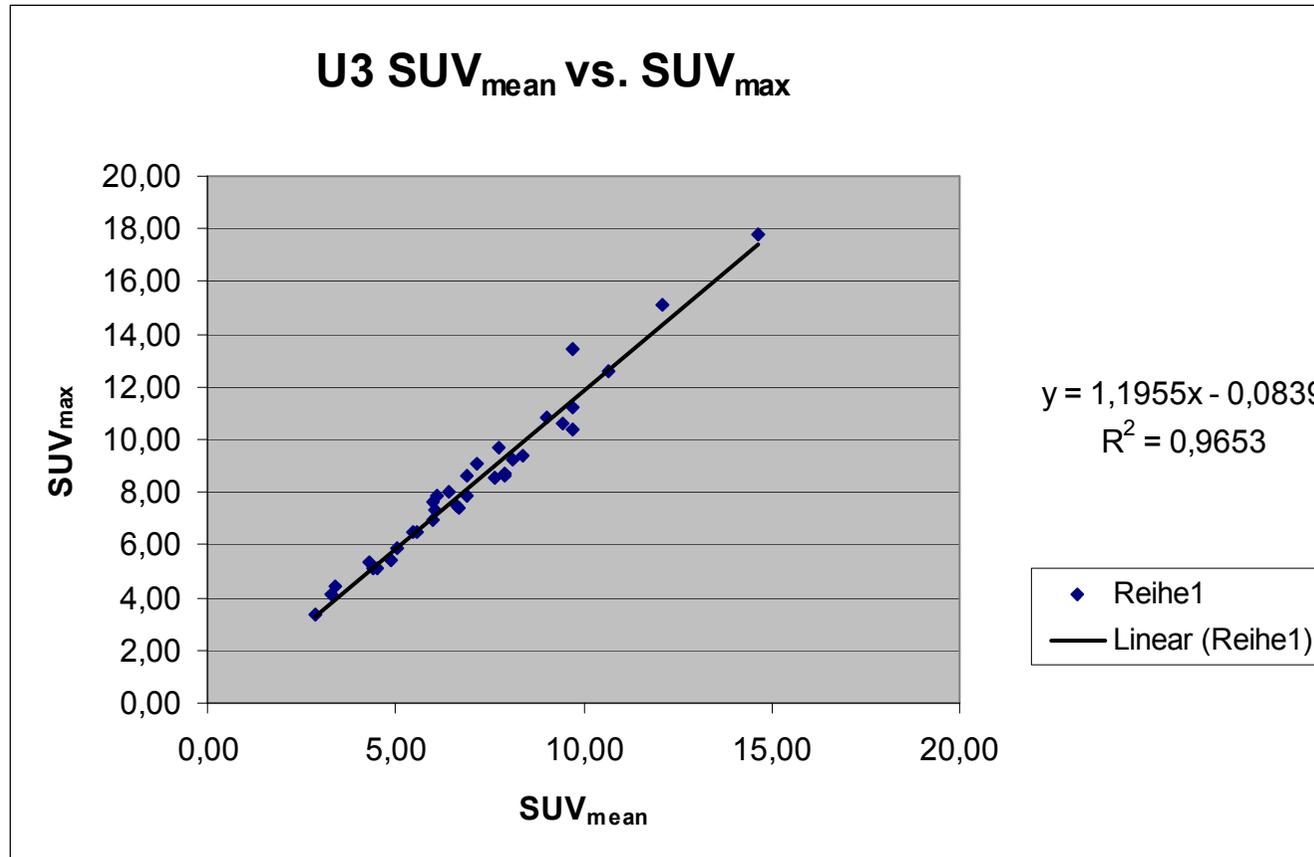
Anhang K: Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. K
U2



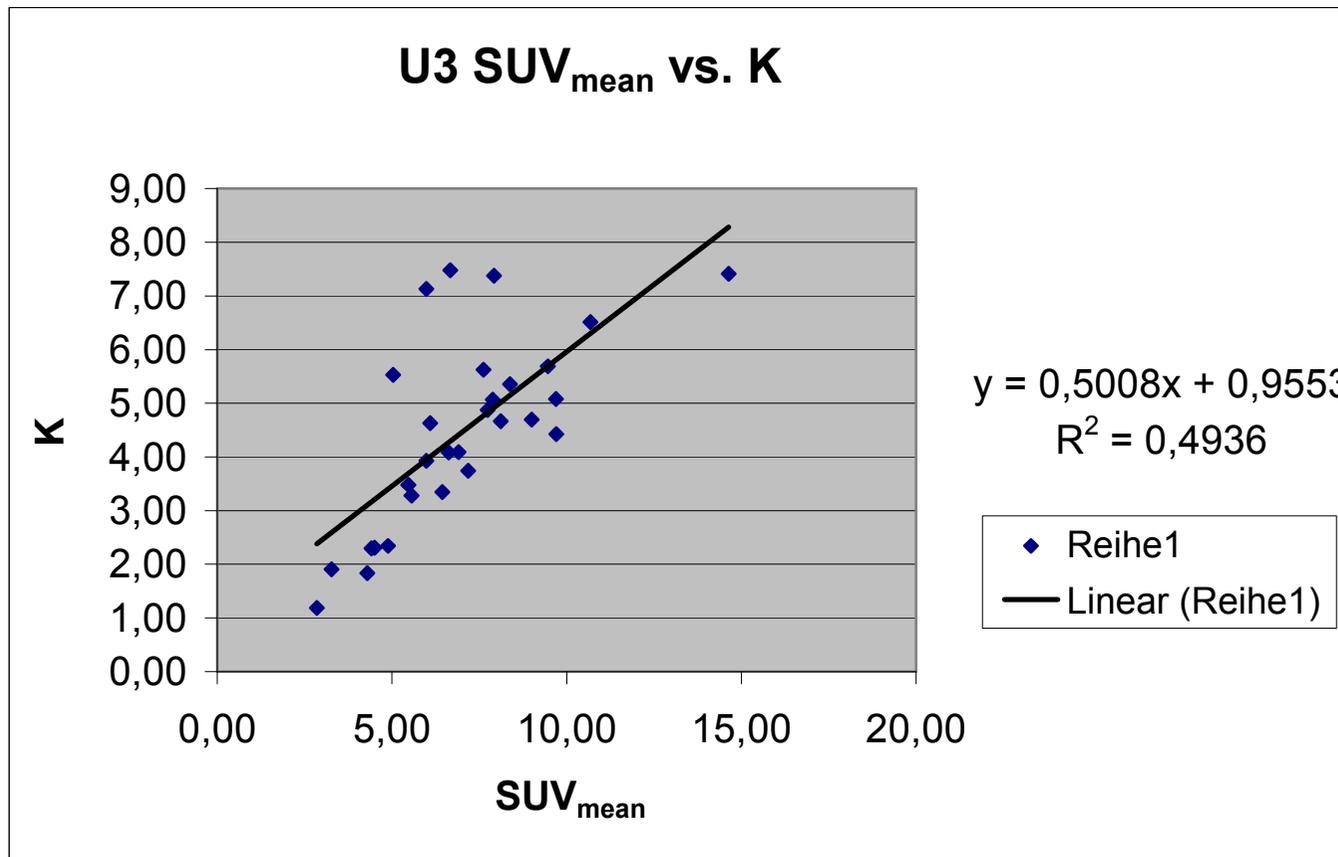
Anhang L: Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. Tumor/Muskel
U2



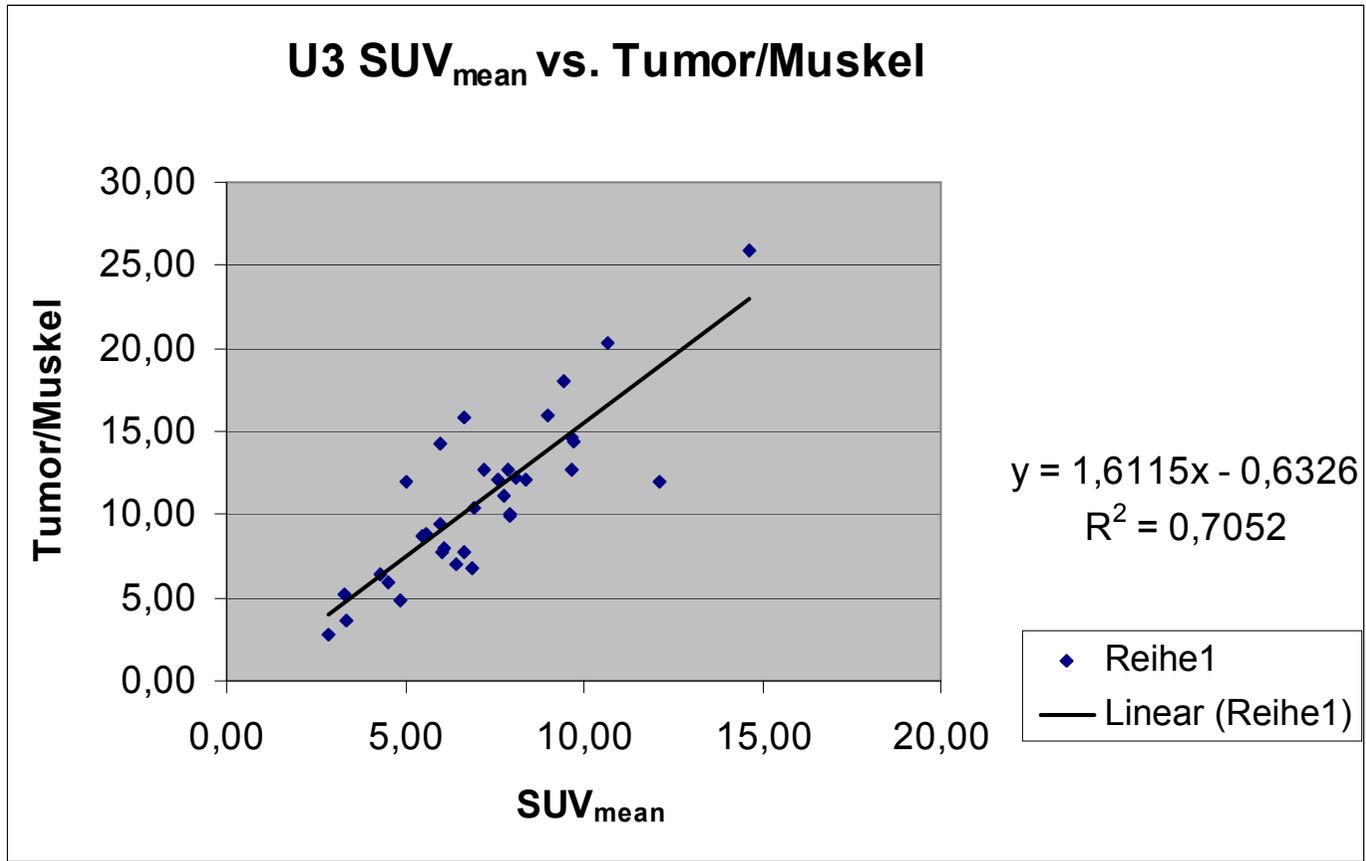
Anhang M: Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. Tumor/Lunge
U2



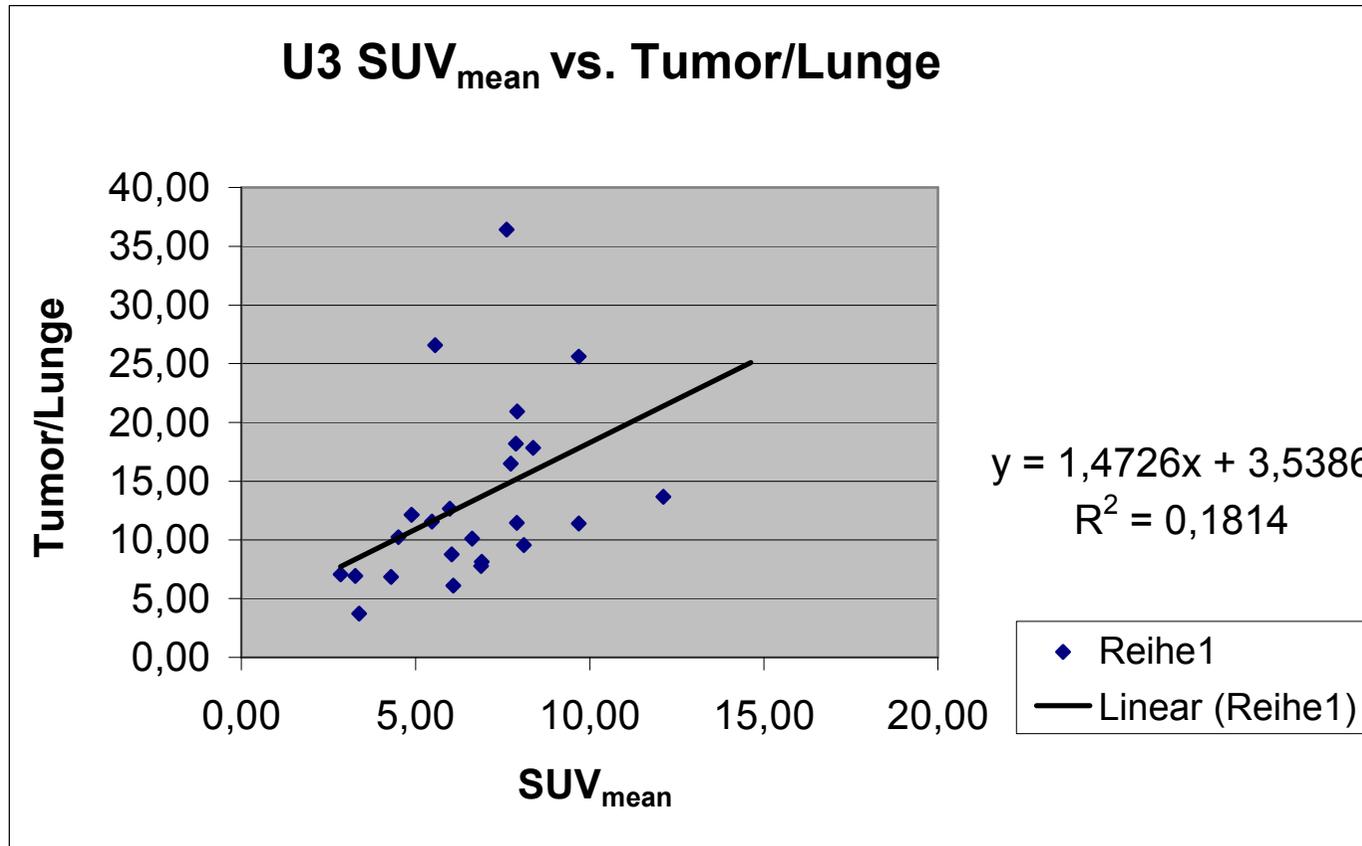
Anhang N: Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. SUV_{max}
U3



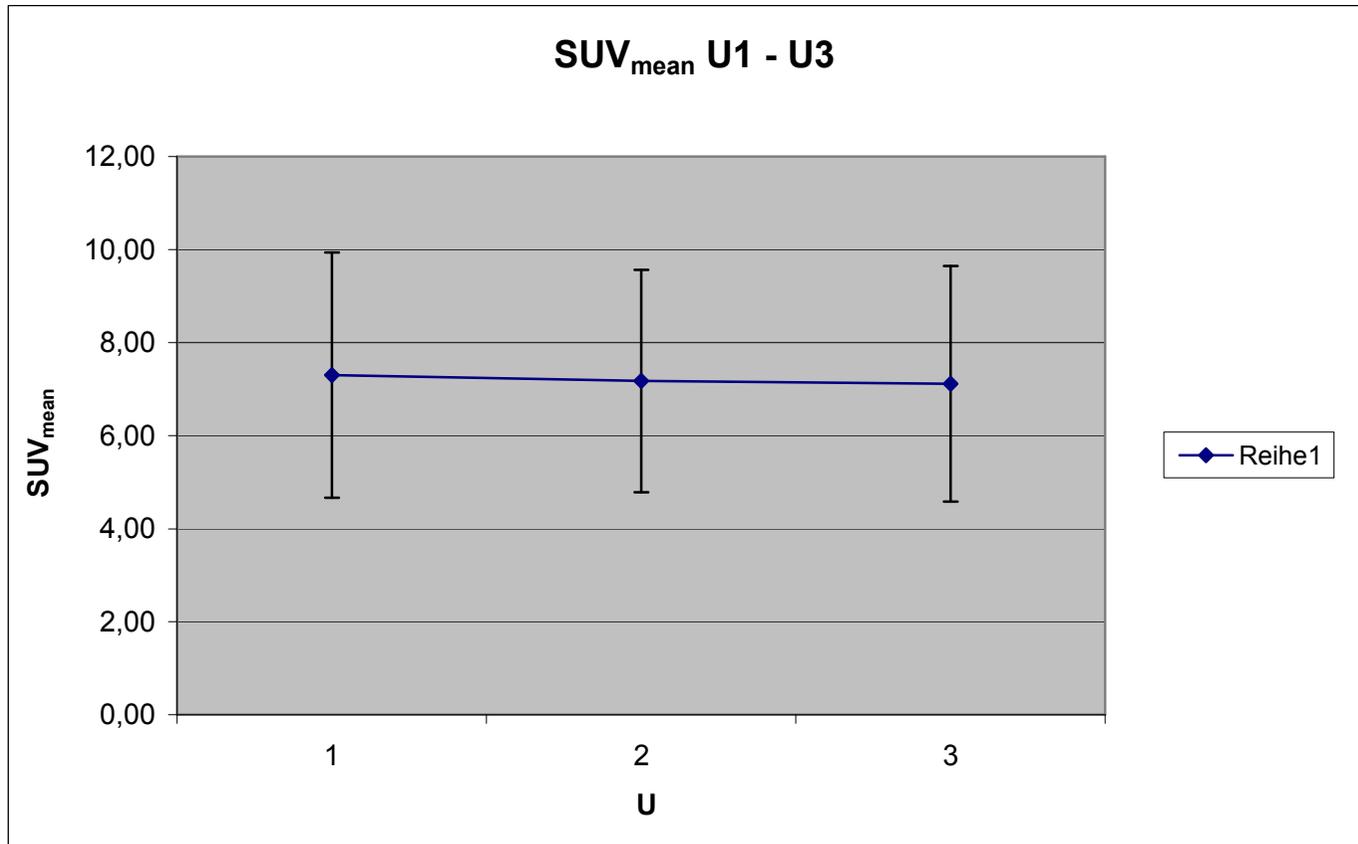
Anhang O: Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. K
U3



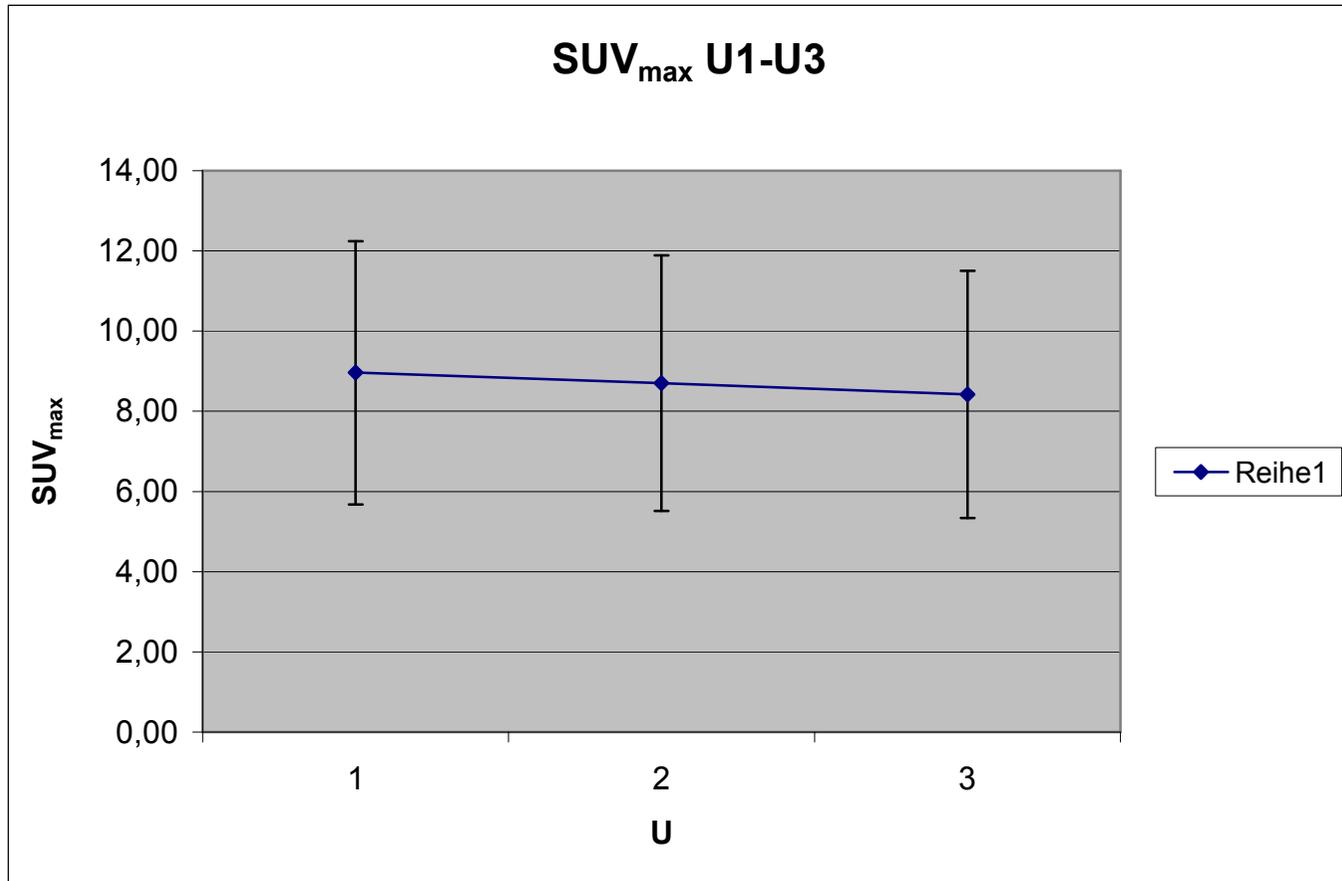
Anhang P: Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. Tumor/Muskel
U3



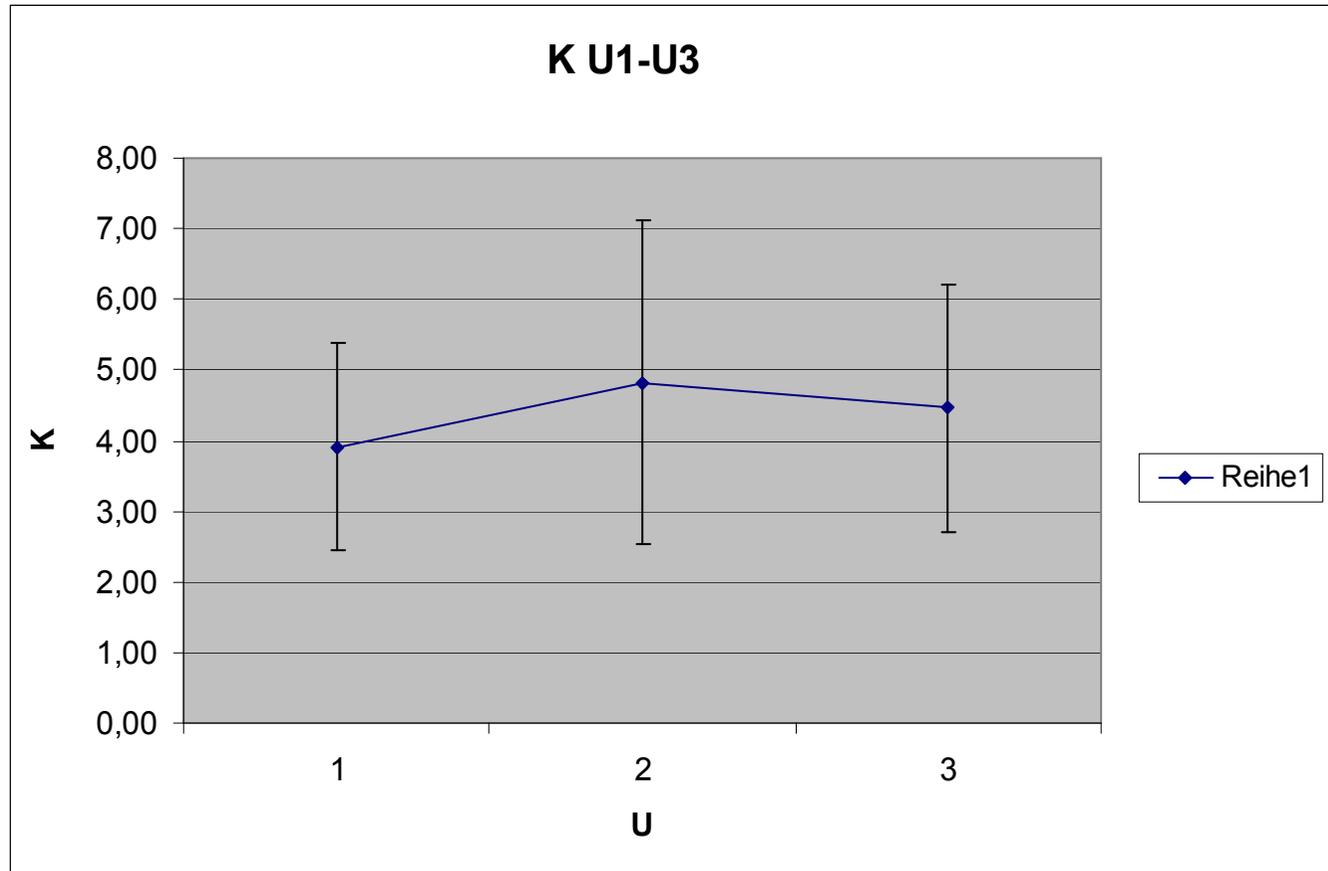
Anhang Q : Korrelationsgraphik SUV_{mean} vs. Tumor/Lunge
U3



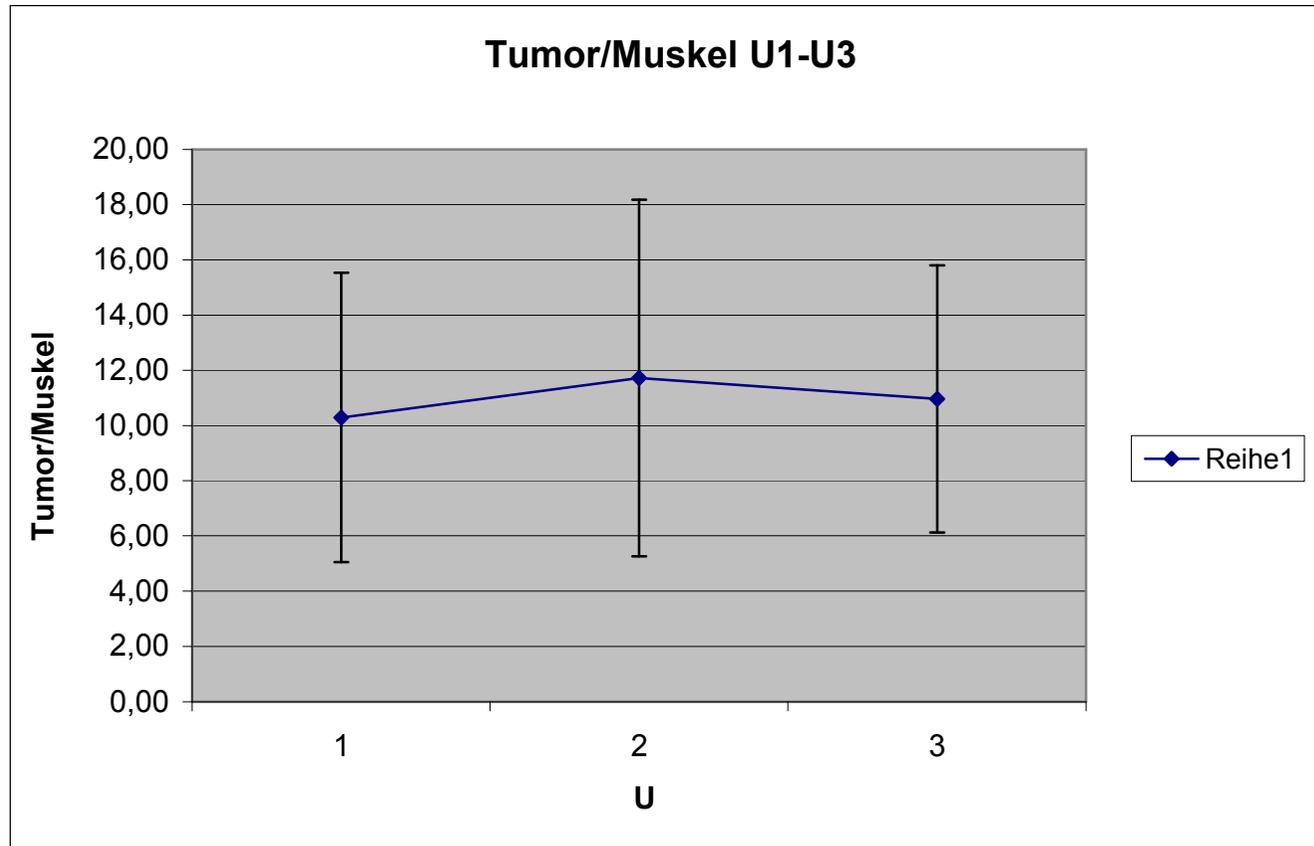
Anhang R: Wertentwicklung SUV_{mean} über den gesamten Untersuchungszeitraum U1- U3



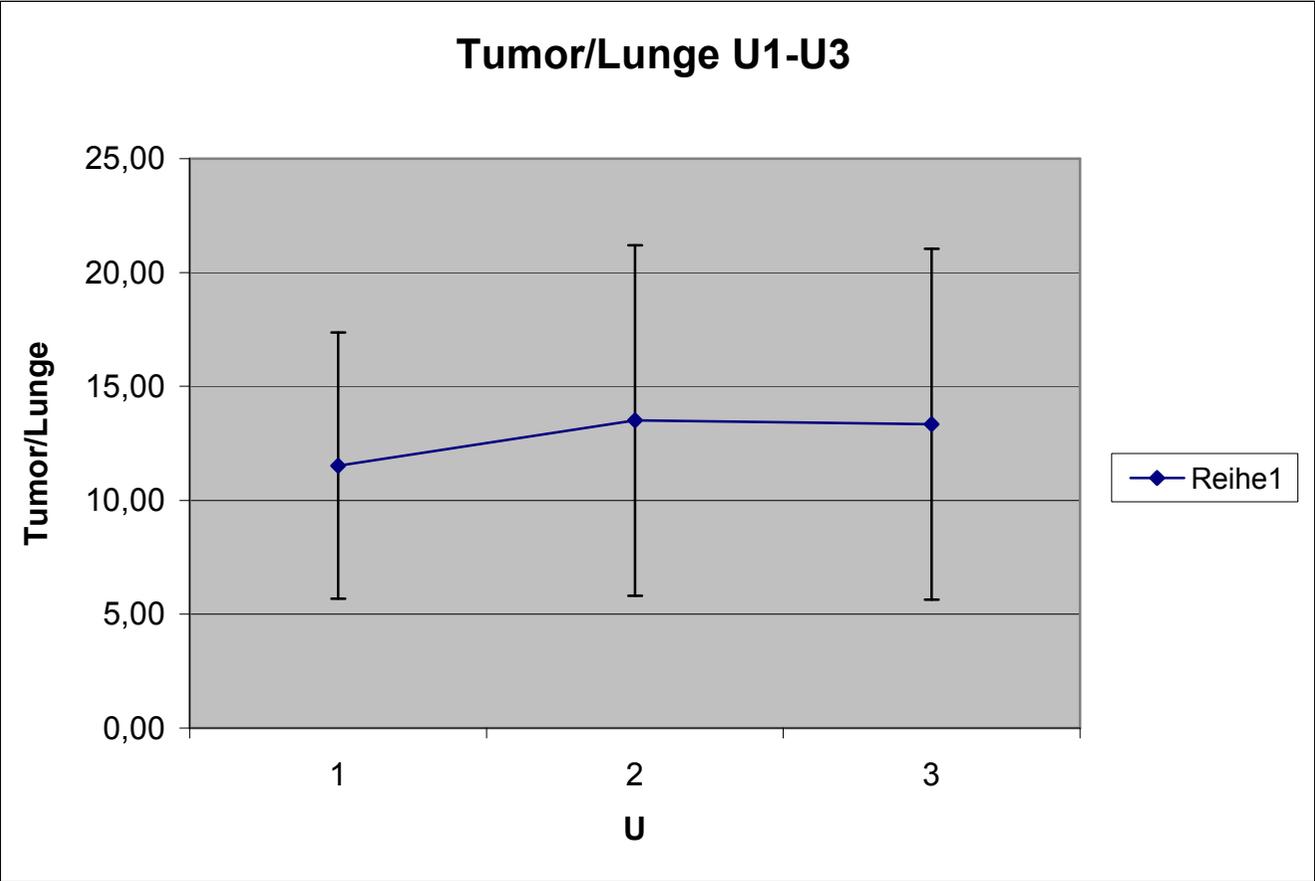
Anhang S: Wertentwicklung SUV_{max} über den gesamten Untersuchungszeitraum U1- U3



Anhang T: Wertentwicklung K_i über den gesamten Untersuchungszeitraum U1- U3



Anhang U: Wertentwicklung Tumor/Muskel über den gesamten Untersuchungszeitraum U1- U3



Anhang V: Wertentwicklung Tumor/Lunge über den gesamten Untersuchungszeitraum U1- U3

