

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Evaluation verschiedener SUV Parameter der
¹⁸F-FDG PET zur Vorhersage des Tumorgades
humaner Weichteilsarkome**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rebecca Köhler, geb. Chalkidis

aus

Holargos-Attika

2018

**Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München**

Berichterstatter: Univ. –Prof. Dr. med. Marcus Hacker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hans-Joachim Stemmler
Prof. Dr. Clemens Cyran

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Fendler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.04.2018

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	9
EINLEITUNG	11
Weichteilsarkome: Epidemiologie und Einteilung.....	12
Diagnostik	13
Histopathologische Graduierung	14
TNM-Klassifikation und Lokalisation.....	16
Therapie.....	17
Radiologische und nuklearmedizinische Grundlagen	19
Computertomographie.....	19
Kontrastmittel	20
Positronen-Emissions-Tomographie	21
PET/CT	23
Motivation und Ziele	26
MATERIAL UND METHODEN.....	27
Patienten.....	27
PET/CT.....	28

Bildanalyse	30
Untersucher	30
PET/CT	30
Histopathologie	31
Untersucher	31
Weichteilsarkome.....	31
GIST.....	31
Statistische Analyse	32
ERGEBNISSE.....	35
SUV_{max}, Ursprung und Lokalisation der Läsionen	35
Untersuchung verschiedener SUV basierter Parameter für das Tumorgrading	40
SUV_{max} der einzelnen Subtypen.....	45
DISKUSSION.....	49
Eigenschaften des SUV_{max} und SUV_{peak}.....	50
SUV_{max} zur Vorhersage des histopathologischen Tumorgrads	51
Tumor SUV bei Erstdiagnose versus Rezidiv	52
Abgrenzung von benignen und malignen Weichteiltumoren	53
Glykolytische Rate bei intermediären Tumoren	54
Glykolytische Rate bei PUS	54
ZUSAMMENFASSUNG	57
REFERENZEN	59
DANKSAGUNG	64

Abkürzungen

¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-Fluordesoxyglukose
AF	Aggressive Fibromatose
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANOVA	Analysis of Variance
AUC-ROC	Area under the ROC curve
CI	Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval)
CT	Computertomographie
ESMO	European Society of Medical Oncology
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
G1	FNCLCC-Grad 1
G2	FNCLCC-Grad 2
G3	FNCLCC-Grad 3
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HE	Hounsfield-Einheiten
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin Färbung
HPF	Hauptgesichtsfeld (engl. High Power Field)
IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartile range)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MBq	Megabecquerel
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor

MRT	Magnetresonanztomographie
NEMA	National Electrical Manufacturers Association
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institutes of Health
OSEM	Ordered subset expectation maximization
PERCIST	Positron Emission Response Criteria in Solid Tumors
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PUS	Pleomorphes undifferenziertes Sarkom
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung (eng. standard deviation)
SFT	Solitär fibröser Tumor
STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy
STT	Weichteiltumor (engl Soft Tissue Tumor)
SUV	Standardized Uptake Value
SUV_{max}	Maximal Standardized Uptake Value
SUV_{mean}	Mean Standardized Uptake Value
SUV_{peak}	Peak Standardized Uptake Value
UICC	Union for International Cancer Control
VOI	Volume of Interest
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ^{18}F -Fluordesoxyglukose (^{18}F -FDG) Molekülstruktur.....	23
Abbildung 2: GE Discovery 690 PET/CT	24
Abbildung 3: Schematische Darstellung relevanter SUV-Prädiktoren.....	25
Abbildung 4: Lokalisation der Weichteiltumoren	39
Abbildung 5: Sarkomsubtypen und ihre Verteilung	40
Abbildung 6: Histologische Einteilung in benigne, intermediäre und maligne Tumoren	41
Abbildung 7: Boxplots des SUV_{max} von benignen, intermediären und malignen Weichteiltumoren bei Erstdiagnose (A) und im Rezidiv (B) gemäß [31].	42
Abbildung 8: STARD-Diagramm zur Klassifizierung der Patienten	44
Abbildung 9: ROC Kurven für SUV_{peak} und $\text{SUV}_{\text{peak}}/\text{SUV}_{\text{Leber}}$	45
Abbildung 10: SUV_{max} Werte der Einzelläsionen	46
Abbildung 11: PET/CT und Histopathologie (Hämatoxylin und Eosin Färbung, 40-fache Vergrößerung) eines Leiomyosarkoms bei zwei unterschiedlichen Patienten	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Weichteilsarkome, deren Ursprungswebe und Häufigkeit	12
Tabelle 2: FNCLCC System mit Definitionen der verschiedenen Parameter	15
Tabelle 3: Beurteilung von Größe und Lokalisation des Primärtumors in Bezug zur oberflächlichen Faszie	16
Tabelle 4: TNM-Klassifikation (UICC/AJCC 2010).....	17
Tabelle 5: Hounsfield-Einheiten	20
Tabelle 6: UICC/AJCC Stadien der Patienten	28
Tabelle 7: Aggressivitätswahrscheinlichkeit eines gastrointestinalen Stromatumors	32
Tabelle 8: Histopathologie, SUV_{max} , SUV_{peak} und SUV_{mean} Werte bei benignen Weichteilumoren.....	36
Tabelle 9: Histopathologie, SUV_{max} , SUV_{peak} und SUV_{mean} Werte bei intermediären Weichteiltumoren.....	36
Tabelle 10: Histopathologie, SUV_{max} , SUV_{peak} und SUV_{mean} Werte der Weichteilsarkom Subtypen	37
Tabelle 11: AUC-ROC verschiedener SUV-Parameter zur Tumorgradvorhersage.....	43

1

Einleitung

Weichteilsarkome gehen aus den Zellen des menschlichen Bindegewebes hervor. Je nach Ursprungsgewebe weisen Weichteilsarkome unterschiedliche Eigenschaften auf und bilden somit eine heterogene Gruppe von Tumoren. Nach ihren histopathologischen Eigenschaften können die Tumoren in verschiedene Gruppen eingeteilt werden, die z.B. die Aggressivität oder Art des Tumors beschreiben.

Bei Weichteilsarkomen hat die Tumoraggressivität einen Einfluss auf das therapeutische Vorgehen. Niedrigmaligne Tumoren können oft durch weite Exzisionen behandelt werden. Bei Patienten mit hochmalignen Tumoren ist eine multimodale Behandlung bestehend aus Resektion, Strahlentherapie und Chemotherapie notwendig. Somit hat der Tumorgrad einen Einfluss auf die Therapiewahl und das Outcome der Patienten. Für die Bestimmung der histopathologischen Parameter sind in der Regel invasive Verfahren wie Biopsien oder Operationen notwendig. Die nichtinvasive Bildgebung kann nützlich sein, um diese Analysen im Hinblick auf die Erhebung molekularer in-vivo Parameter zu erweitern. In zahlreichen Studien [1-5] konnte eine Beziehung zwischen der Aufnahme

von ^{18}F -FDG und dem Tumorgrad gezeigt werden, somit kann ^{18}F -FDG -PET zur Sarkomeinstufung beitragen.

Weichteilsarkome: Epidemiologie und Einteilung

Mit einem Anteil von ca. 1% aller neu diagnostizierten malignen Tumorerkrankungen bei Erwachsenen und ca. 15% bei Kindern stellen sie mit einer Inzidenz von 2 pro 100.000 Einwohnern in Deutschland eine seltene Tumorart dar [6]. Am häufigsten (ca. 60%) treten Weichteilsarkome im Bereich der Extremitäten auf, gefolgt von Sarkomen mit retro- und intraperitonealer Lokalisation und gastrointestinalen Stromatumoren (20-35%). Sarkome des Körperstamms und der Kopf-Hals-Region machen ca. 15-20% aus [6].

Gemäß der World Health Organization (WHO) „classification of tumours of soft tissue and bone“ werden maligne Weichteiltumore nach deren Ursprungsgewebe in mehr als 50 Subtypen unterteilt [7]. Die wichtigsten Subtypen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Weichteilsarkome, deren Ursprungsweebe und Häufigkeit nach Schütte et al. [6] in Anlehnung an die WHO-Definition:

Subtyp	Ursprungsgewebe	Häufigkeit
Leiomyosarkome	Glatte Muskulatur	15-25%
Liposarkome	Weichteilgewebe/ Fettgewebe	10-15%
Pleomorphe Sarkome/ NOS (früher MFH)	Bindegewebe	15-25%
Synovialsarkome	Zellen der Gelenkkapsel	6-10%
GIST	Zellen des Verdauungstraktes	3-5%
Maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNST)	Neural	3-5%
Fibrosarkome	Bindegewebe	2-3%

Angiosarkome	Endothel	2-3%
Rhabdomyosarkome	Quergestreifte Muskulatur	~2%
Endometriale Stromasarkome	Stromazellen des Endometriums	1-2%
Epitheloidsarkome	Weichteilgewebe	~1%
Klarzellsarkome	Weichteilgewebe	~1%
Alveoläre Weichteilsarkome	Weichteilgewebe	~1%
Solitäre fibröse Tumore (SFT)	Weichteilgewebe	~1%
Desmoide/Aggressive Fibromatose (AF)	Weichteilgewebe	< 1%
Dermatofibrosarcoma protuberans	Bindegewebe	< 1%

Diagnostik

Neben der sorgfältigen Anamnese und der körperlichen Untersuchung spielt die bildgebende Diagnostik bei Verdacht auf Weichteilsarkome eine wichtige Rolle. Zur Verfügung stehen hierfür die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), konventionelle Röntgenuntersuchungen sowie die Sonographie. Eine lokale Ausbreitungsdiagnostik erfolgt bei Verdacht auf ein Weichteilsarkom vor Durchführung der Biopsie. Die Beurteilung der lokalen Ausbreitung erfolgt mittels MRT-Untersuchungen. Für die Lokal- und Ferndiagnostik werden PET/CT-Untersuchungen von Thorax, Abdomen und Becken eingesetzt [6, 8]. Angesichts der prognostischen und therapeutischen Bedeutung einer exakten Diagnostik ist eine Biopsie oft notwendig, um Tumoren histologisch einzustufen, wofür eine ausreichend große Probe notwendig ist. Zur Gewinnung einer Biopsie stehen die offene Inzisionsbiopsie, die Feinnadelaspirationsbiopsie und die Stanzbiopsie zur Verfügung. Eine Inzisionsbiopsie mit minimaler Ausdehnung in benachbarte Gewebeebenen ist der ideale Ansatz für die meisten Extremitätenläsionen. Bei dieser Methode wird ein möglichst geringer,

repräsentativer Teil des Tumors gewonnen. Für tiefsitzende Läsionen kann eine Stanzbiopsie durchgeführt werden. Dabei wird das entsprechende Gewebe mit einer Biospiestanze gewonnen. Jedoch kann das mit dieser Technik erhaltene Gewebe eine Einstufung schwierig machen, da nur ein begrenztes Gewebestück untersucht wird. Bei der Feinnadelaspirationsbiopsie wird mittels einer dünnen Kanüle durch die Haut punktiert und das Biopsat über eine Spritze aspiriert. Die Probe kann dann von spezialisierten Zentren histopathologisch untersucht werden. Bei allen Nadelbiopsien besteht das Risiko einer örtlich begrenzten und damit nicht repräsentativen Probeentnahme, was wiederum negative Auswirkungen auf die diagnostische Genauigkeit haben kann.

Histopathologische Graduierung

Zur Einteilung von Sarkomen wird das dreistufige System der „Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer“ (FNCLCC) [7] angewendet. Dabei erfolgt eine Beurteilung von Tumordifferenzierung, Mitoserate und Nekrose jeweils anhand eines Scores (Mitoserate und Tumordifferenzierung von 1-3, Tumornekrosen von 0-2). Die Summe dieser Scores gibt die Gradeinteilung an.

Das Anfärben des Präparates erfolgt in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung). Bei dieser Methode wird eine Hämatoxylin Lösung für die Kernfärbung und eine Eosin Lösung für die Zytoplasmafärbung benutzt. Zellkerne erscheinen je nach Chromatingehalt blau und das Zytoplasma rot. Anhand der Färbung kann ein Überblick über die Gewebestruktur gegeben und es können einzelne Strukturen, wie z.B. Mitosen untersucht werden. Die Mitoserate kann durch das Auszählen aller Mitosen unter dem Mikroskop bei 400 facher Vergrößerung in 10 Hauptgesichtsfeldern (High power field, HPF) bestimmt werden. Die Nekroserate wird ebenfalls unter dem Mikroskop bestimmt.

Ein Gesamtscore von 2 und 3 entspricht dem Malignitätsgrad G1, ein Gesamtscore von 4 und 5 Malignitätsgrad G2, und ein Gesamtscore von 6 bis 8 Malignitätsgrad G3.

G1 Tumoren werden als niedrigmaligne, G2 und G3 Tumoren als hochmaligne eingestuft. Tabelle 2 gibt einen Überblick über das FNCLCC Grading System.

Tabelle 2: FNCLCC System mit Definitionen der verschiedenen Parameter in Anlehnung an die WHO-Definition [7]

Tumordifferenzierung	Mitoserate	Tumornekrose	Histologischer Grad
Score 1: Sarkome ähneln stark dem adulten mesenchymalen Gewebe	Score 1: 0-9 Mitosen pro 10 HPF (High power field)	Score 0: keine Nekrose	Grad 1: Gesamtscore von 2-3
Score 2: sichere histologische Typisierung	Score 2: 10-19 Mitosen pro 10 HPF	Score 1 : <50% Tumornekrosen	Grad 2: Gesamtscore von 4-5
Score 3: embryonale und undifferenzierte Sarkome	Score 3: ≥ 20 Mitosen pro 10 HPF	Score 2: ≥ 50% Tumornekrosen	Grad 3: Gesamtscore von 6- 8

Ein weiteres häufig verwendetes System ist das NCI (United States National Cancer Institute). Beim NCI-System wird eine Kombination aus dem histologischen Typ, der Zellularität, dem Pleomorphismus und der Mitoserate für die Zuordnung der Grade 1 bis 3 gewählt. In Abhängigkeit von der Tumornekroserate werden spezielle Sarkomtypen in Klasse 2 oder 3 kategorisiert. Dabei wird die Tumornekroserate von 15% als Grenzwert für die Unterscheidung von Klasse 2 und Klasse 3 Läsionen gewählt.

Guillou et al. [9] führten eine vergleichende Studie des NCI und FNCLCC-Systems mit einer Untergruppe von 410 Patienten durch. Gute prognostische Werte konnten für beide Scoring-Systeme gezeigt werden, wenn auch das FNCLCC-System eine bessere Korrelation des gesamt- und metastasenfreien Überlebens zeigen konnte. Ebenso wurde in dieser Studie gezeigt, dass die Tumordifferenzierung stark abhängig vom

histologischen Typ und Subtyp ist. In einer prospektiven Studie von Coindre et al. [10] konnte gezeigt werden, dass die FNCLCC-Einstufung der wichtigste prädiktive Faktor für die Metastasierung von pleomporphen Sarkomen, unklassifizierten Sarkomen und Synovialsarkomen war.

Ein weiteres System zur Einteilung von Sarkomen ist das 2-tier Gradingssystem, bei dem zwischen niedriggradigen und hochgradigen Tumoren unterschieden wird. G2 und G3 Tumoren aus dem FNCLCC-System werden als hochgradig, G1 Tumoren als niedriggradig angesehen [11]. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines [12] fassen das FNCLCC-System zusammen.

TNM-Klassifikation und Lokalisation

Neben der FNCLCC-Einteilung spielen Größe (Grenzwert 5cm) und Lokalisation des Primärtumors in Bezug zur subkutanen oberflächlichen Faszie eine wichtige Rolle. Es gelten dabei nur Tumoren als oberflächlich, die ausschließlich oberhalb der oberflächlichen Faszie lokalisiert sind und diese nicht infiltrieren. Ein Durchbrechen der Faszie tiefeinwärts wird als „tiefer Tumor“ bezeichnet [13].

Tabelle 3: Beurteilung von Größe und Lokalisation des Primärtumors in Bezug zur oberflächlichen Faszie in Anlehnung an [13]:

Primärtumor	Lokalisation
T1 ≤ 5cm	1a: oberflächlich 1b: tief
T2 > 5cm	2a: oberflächlich 2b: tief

Bei Tumoren in folgenden Lokalisationen handelt es sich daher definitionsgemäß um tiefe Tumoren: Mediastinum, Retroperitoneum, pelvine Tumoren, Kopf, Nacken, Axilla, Leistenbeuge, paraspinal, Schenkeldreieck, Kniekehle, Ellbeuge, Hand- und Fußwurzel, Ferse und Mittelfuß [6].

Die Tumorausbreitung wird durch die TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) festgelegt [14]. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die einzelnen Kategorien der TNM-Klassifikation und deren Grenzen. Die T-Kategorie (T=Tumor) beschreibt die Größe des Primärtumors und dessen Lage in Bezug auf die Faszie, die N-Kategorie (N=Nodus) klassifiziert den möglichen Befall regionärer Lymphknoten. Die M-Kategorie (M=Metastasen) beschreibt das Auftreten von Fernmetastasen.

**Tabelle 4: TNM-Klassifikation (UICC/AJCC 2010)
in Anlehnung an [14]:**

Klassifikation	Definition
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor maximal 5cm in größter Ausdehnung
T1a	Oberflächlicher Tumor
T1b	Tiefer Tumor
T2	Tumor mehr als 5cm in größter Ausdehnung
T2a	Oberflächlicher Tumor
T2b	Tiefer Tumor
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Therapie

Die Behandlung von Weichteilsarkomen erfolgt interdisziplinär. Das Tumorstadium und verschiedene Prognosefaktoren wie Grading, Größe, Lokalisation spielen bei der Entscheidung für eine Behandlungsstrategie eine Rolle. Eingesetzt werden die chirurgische Therapie, die Strahlentherapie sowie die adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie. Eine ordnungsgemäß ausgeführte chirurgische Resektion ist ein wichtiger Bestandteil der gesamten Behandlung. Im Allgemeinen wird die Größe der

Resektion von der Tumorgröße und dem anatomischen Bezug zu gesunden Strukturen bestimmt. Dabei wird als Ziel eine R0-Resektion angestrebt, also eine Resektion des Tumors im Gesunden. Bei schwerem Funktionsverlust kann durch die Verwendung von adjuvanter bzw. neoadjuvanter Strahlentherapie oder Chemotherapie der Funktionsverlust minimiert werden. Bei niedriggradigen Sarkomen oder subkutanen und intramuskulären hochgradigen Weichteilsarkomen, die kleiner als 5 cm sind, sollte eine alleinige Operation in Betracht gezogen werden, wenn eine weite Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 1-2cm erreicht werden kann. Bei einer extramuskulären Beteiligung oder wenn der Sicherheitsabstand nicht eingehalten werden kann, sollte der chirurgischen Resektion eine adjuvante Strahlentherapie folgen, um die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidives zu reduzieren [6, 7, 12].

Bei hochgradigen Sarkomen, die größer als 5 cm sind, gibt es verschiedene Ansätze für die Behandlung. Oft ist eine Kombination aus Chemotherapie, Strahlentherapie und Operation notwendig. Es bestehen drei allgemeine multimodale Ansätze für die Therapie: Der erste Ansatz besteht aus einer neoadjuvanten Chemotherapie, der chirurgischen Operation und der adjuvanten Chemotherapie und postoperativen Strahlentherapie. Der zweite Ansatz besteht aus der neoadjuvanten Chemotherapie verzahnt mit der präoperativen Strahlentherapie, der Chirurgie und adjuvanten Chemotherapie. Der dritte Ansatz besteht aus der neoadjuvanten Chemotherapie, gefolgt von der präoperativen Strahlentherapie, der Chirurgie und adjuvanten Chemotherapie [6, 7, 12]. Eine Chemotherapie als neoadjuvante Therapie wird für die Behandlung von Ewing- und Rhabdomyosarkomen vorgesehen [7]. Wegen des sehr hohen Risikos der Metastasierung ist eine adjuvante Chemotherapie für diese speziellen Tumorarten indiziert. Retroperitoneale und viscerale Sarkome stellen aufgrund ihrer Größe und ihrer Tendenz in benachbarte Organe einzudringen eine besondere Herausforderung für die Behandlung dar. Daher sind die wichtigsten prognostischen Faktoren für die Therapie retroperitonealer Sarkome die Vollständigkeit der chirurgischen Resektion und der histologische Grad.

Radiologische und nuklearmedizinische Grundlagen

Computertomographie

Bei der Computertomographie durchdringt ein fächerartiger Röntgenstrahl den Körper des Patienten und tastet ihn aus verschiedenen Richtungen ab. Je nach durchdrungener Struktur wie z.B. Muskel, Haut, Fettgewebe, Organe oder Knochen wird die Strahlung unterschiedlich stark abgeschwächt. Detektoren erfassen die abgeschwächte Strahlung an der Körperaustrittsseite. Dabei wird für jede Detektorposition der Absorptions- und Schwächungskoeffizient μ gemessen. Die Schwächungskoeffizienten werden nach einem Computer-gestützten Rekonstruktionsverfahren in Graustufen kodiert und als Bild dargestellt. Verschiedene Körperregionen werden nach Verschiebung des Patienten auf dem Untersuchungstisch untersucht [15].

Die Spiral CT wurde 1989 erstmals in die radiologische Diagnostik eingeführt [16]. Durch eine kontinuierliche Röhrenrotation und einen kontinuierlichen Tischvorschub lassen sich Schichten unterschiedlicher Dicke und in variablem Abstand zueinander rekonstruieren. Die Vorteile sind kürzere Untersuchungszeiten, Minimierung von Bewegungsartefakten, die Möglichkeit einer dreidimensionalen Rekonstruktion. Auch Partialvolumeneffekte können durch die überlappende Bildrekonstruktion reduziert werden. Desweiteren ist eine lückenlose Erfassung von Volumendatensätzen bei Atempause des Patienten möglich. [15].

Die Dichte verschiedener Gewebe wird in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben. Als Bezugsgröße ist die Röntgenabsorption von Wasser mit 0 HE definiert. Dabei berechnet sich die CT-Zahl in Abhängigkeit vom Schwächungskoeffizient μ_{Objekt} nach folgender Definition [17]:

$$CT\text{-Zahl } (\mu_{Objekt}) := 1000 \text{ HE} \times (\mu_{Objekt} - \mu_{Wasser}) / \mu_{Wasser}$$

Positive Skalenwerte sind Strukturen mit einer höheren Dichte als Wasser, negative mit einer geringeren Dichte als Wasser. Jeder Bildpunkt der Bildmatrix des gemessenen Hounsfield-Wertes wird in einem Grauwert bildlich umgesetzt. Moderne CT-Geräte weisen bis zu 4096 Grauwerte auf, das menschliche Auge kann jedoch nur 20-50

Grautöne wahrnehmen [15]. Durch die Fenstertechnik wird die Befundung erleichtert, da so je nach untersuchtem Organsystem die Grauwert-Darstellung begrenzt werden kann. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Dichtewerte in der CT Bildgebung in Hounsfield-Einheiten.

**Tabelle 5: Hounsfield-Einheiten
in Anlehnung an Hounsfield [17]**

Medium	Dichtewerte in der CT in Hounsfield-Einheiten (HE)
Lunge	-500
Fett	-100 – 0
Wasser	0
Leber (nativ)	40 – 60
Frische Blutung	70 – 90
Leber (nach Kontrastmittel)	ca. 150
Spongiosa	300
Kompakta	>1000

Kontrastmittel

Durch den Einsatz von Kontrastmittel können Dichteunterschiede zwischen einzelnen Strukturen besser dargestellt werden. Es gibt röntgenpositive und röntgennegative Kontrastmittel. Zu den röntgenpositiven Kontrastmitteln gehören Verbindungen mit einer hohen Ordnungszahl, wie z.B. Jodverbindungen. Jodhaltige Kontrastmittel können fettlöslich oder wasserlöslich sein. Zu den röntgennegativen Verbindungen gehören Luft und CO₂. In der CT-Diagnostik kommen häufig röntgenpositive Kontrastmittel zum Einsatz. Diese können oral oder intravasal gegeben werden. Zu den möglichen Nebenwirkungen von jodhaltigen Kontrastmitteln gehören Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischem Schock, eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion mit der Gefahr einer Thyreotoxikose sowie eine Beeinflussung der Nierenfunktion, insbesondere bei vorgeschädigter Niere [15]. Aus diesem Grund müssen eine genaue Anamnese und ein Aufklärungsgespräch durch den

Untersucher stattfinden. Nach der Applikation des Kontrastmittels kommt es zu einer zeitabhängigen Verteilung in den unterschiedlichen Kompartimenten des Organismus. Moderne jodhaltige Kontrastmittel werden hauptsächlich renal ausgeschieden.

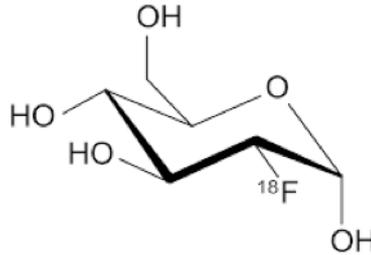
Positronen-Emissions-Tomographie

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) werden Stoffwechselprozesse durch Abbildung der Verteilung eines Radiopharmazeutikums im Körper dargestellt. Das Radiopharmakon besteht aus einem radioaktiven Anteil (radioaktives Isotop) und einem Trägermolekül, welches verstoffwechselt wird oder an eine Zielstruktur bindet. Nach dessen Verabreichung reichert es sich in stoffwechselaktiven Geweben an. Das Radioisotop zerfällt unter Abgabe von Energie in Form von radioaktiver Strahlung in ein stabileres Nuklid. Die abgegebene Strahlung wird von einem Detektorsystem erfasst und durch einen Computer in Bildinformation umgewandelt. Somit können durch die Anwendung geeigneter Radiopharmaka Stoffwechse Vorgänge dargestellt werden. Für die Bildgebung mittels PET werden Positronen Strahler verwendet, welche beim Zerfall Positronen emittieren. Das Positron tritt im Gewebe mit einem Elektron in Wechselwirkung. Dieser Prozess wird Annihilation genannt. Dabei werden zwei hochenergetische Photonen, die sogenannte Vernichtungsstrahlung, mit einer Energie von 511 keV (Gammastrahlung) in entgegengesetzte Richtungen ausgesandt. Ein PET-Gerät enthält zahlreiche Detektoren für Photonen, die ringförmig um den Patienten angeordnet sind. Das Prinzip der PET besteht in der Aufzeichnung von Koinzidenzen zwischen je zwei gegenüberliegenden Detektoren. Da bei jeder Annihilation zwei Photonen entstehen, kann der Zerfall durch den gleichzeitigen Nachweis zweier Photonen in zwei gegenüberliegenden Detektoren ermittelt werden.

Für die PET-Bildgebung stehen unterschiedliche Positronenstrahler zur Verfügung, wie z.B. ^{18}F , ^{68}Ga , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O . Aufgrund der kurzen Halbwertszeit einiger Positronenstrahler (^{11}C : 20 min, ^{13}N : 10 min, ^{15}O : 2min) [18, 19] ist deren Einsatz auf wenige nuklearmedizinische Zentren begrenzt, da diese nur an einem nah gelegenen Zyklotron sinnvoll hergestellt werden kann und spezielle Synthesetechniken erforderlich sind. Mit einer längeren Halbwertszeit von 110 min. ist ^{18}F ein Tracer, der in peripheren Zentren ohne Zyklotron eingesetzt werden kann.

^{18}F -Fluordesoxyglukose (^{18}F -FDG, Halbwertszeit von 110 min) ist der am häufigste eingesetzte PET-Tracer in der Nuklearmedizin. Es handelt sich hierbei um das Radionuklid ^{18}F Fluor, welches an das Zuckermolekül Desoxyglukose anstelle der 2-Hydroxylgruppe angekoppelt wird. Das fertige Radiopharmakon wird in der Regel mit einer Aktivität von 200-400 MBq injiziert [20]. ^{18}F -FDG wird durch den Glukosetransporter wie Glukose in die Zelle aufgenommen. Beim Menschen sind fünf dieser Transporter bekannt, die mit Glut-1 bis Glut-5 bezeichnet werden. Der Glut-1 Transporter ist der wichtigste Mechanismus für die Anreicherung im normalen Hirngewebe und in Tumoren. Über den Glut-4 Transporter erfolgt die durch Insulin stimulierbare Aufnahme in Skelett- und Herzmuskel. Intrazellulär wird ^{18}F -FDG durch das Enzym Hexokinase zu ^{18}F -FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Im Gegensatz zur Glukose kann ^{18}F -FDG von den Zellen nach der Phosphorylierung nicht weiter verstoffwechselt werden. Die Dephosphorylierung von ^{18}F -FDG-6-Phosphat zu ^{18}F -FDG erfolgt in allen Organen und im Tumorgewebe äußerst langsam. Dadurch kommt es nach intravenöser Injektion von ^{18}F -FDG in stoffwechselaktiven Gewebe zu einer Anreicherung von ^{18}F -FDG-6-Phosphat. ^{18}F -FDG ist dem Molekül Glukose sehr ähnlich und kann die Blut-Hirn-Schranke problemlos überwinden. ^{18}F -FDG reichert sich bei gesunden Menschen im Gehirn an, da das Gehirn einen hohen Glukosbedarf hat. Desweiteren wird ^{18}F -FDG über die Nieren und die ableitenden Harnwege ausgeschieden. Aus ^{18}F -FDG bildet sich nach dem Zerfall von ^{18}F in ^{18}O und Aufnahme eines freien Sauerstoffatoms aus der Umgebung „normale“ Glukose mit einem schweren aber nicht radioaktiven Sauerstoffkern. Die gebildete Glukose kann anschließend auf normalem Weg metabolisiert werden. Somit erlaubt ^{18}F -FDG eine bildliche Darstellung des Glukosestoffwechsels. ^{18}F -FDG wird besonders von Geweben aufgenommen, deren Hauptenergiequelle Glukose ist. Hierzu gehören maligne entartete Tumoren und Metastasen, das Myokard und Nervenzellen [18, 20]. Dabei unterscheiden sich maligne Zellen von gesunden durch eine deutlich erhöhte ^{18}F -FDG Aufnahme. Abbildung 1 zeigt die Molekülstruktur von ^{18}F -Fluordesoxyglukose (^{18}F -FDG).

**Abbildung 1: ^{18}F -Fluordesoxyglukose (^{18}F -FDG) Molekülstruktur
in Anlehnung an [21]**



PET/CT

Bei der PET/CT handelt es sich um die Kombination von PET und CT, somit kann die genaue Anatomiedarstellung des CT mit der Stoffwechsellinformation aus der PET in einer Untersuchung kombiniert werden. Die Untersuchungszeit für Ganzkörperaufnahmen liegt bei PET/CT Systemen im Bereich von 15-30 Minuten. Nach der Untersuchung werden die rekonstruierten Bilddaten mittels spezieller Software kombiniert und fusioniert. Abbildung 2 zeigt ein solches PET/CT Gerät.

Abbildung 2: GE Discovery 690 PET/CT
[LMU München, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin]



Der Standardized Uptake Value (SUV) ist ein Vergleichsparameter aus der PET, der zur Quantifizierung der Anreicherung von Radiopharmaka dient. Unter Berücksichtigung der verabreichten Dosis, des Zerfalls des Nuklids und des Patientengewichtes kann eine zeit- und gewichtsabhängige Aktivitätsverteilung ermittelt werden. Bei der PET-Untersuchung eines onkologischen Patienten mittels ^{18}F -FDG beschreibt der SUV-Wert den Glukosestoffwechsel eines Tumors quantitativ. Dabei berechnet sich der nach Körpergewicht adaptierte SUV-Wert aus folgender Formel [22]:

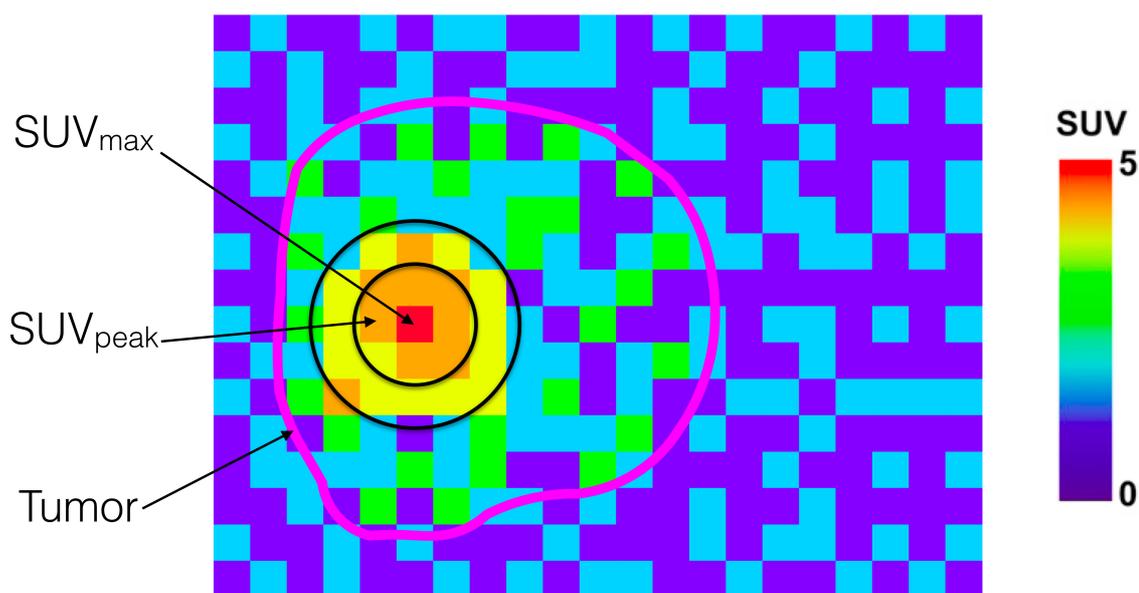
$$SUV = (\text{Aktivitätskonzentration}[\text{Bq/g}] \times \text{Körpergewicht}[\text{g}]) / \text{applizierte Aktivität}[\text{Bq}]$$

Bei homogener Verteilung ist der SUV-Wert definitionsgemäß gleich 1. Werte, die größer als 1 sind, beschreiben eine vermehrte Anreicherung, Werte kleiner 1 eine

verminderte Speicherung. Da ^{18}F -FDG auch im gesunden Körper nicht gleich verteilt wird, sind Werte zwischen 1 und 2 für die meisten Organe als physiologisch anzusehen. Werte, die deutlich über 2 liegen, können ein Hinweis auf einen krankhaften Befund, wie z.B. eine Entzündung oder einen Tumor geben.

Durch die unterschiedlich starke Anreicherung der Nuklide entsteht eine inhomogene Verteilung der SUV-Werte innerhalb des Gewebes. Abbildung 3 zeigt schematisch die Verteilung unterschiedlich intensiver SUV-Werte. Jeder einzelner SUV-Wert entspricht dabei einem Pixel in der Grafik, beziehungsweise einem Voxel in der dreidimensionalen Gitterstruktur der CT-Aufnahme.

**Abbildung 3: Schematische Darstellung relevanter SUV-Prädiktoren
(eigene Grafik)**



Um über den Behandlungserfolg innerhalb einer Studiengruppe Aussagen treffen zu können, haben sich eine Reihe von SUV Parameter bewährt. Zu diesen zählen SUV_{mean} , SUV_{max} und SUV_{peak} . SUV_{max} entspricht dem maximalen SUV-Wert einer Tumorregion. Zahlreiche Studien verwenden den SUV_{max} als Parameter für die Nuklid Aufnahme, welcher jedoch zu einer unsicheren Quantifizierung führt, da es sich nur um einen einzelnen Voxel-Wert handelt und dieser somit sehr anfällig für Rauschen ist [23-26]. Fasst man die SUV_{max} Werte einer Patientengruppe zu einem statistischen Mittel

zusammen, so spricht man definitionsgemäß vom mittleren $SUV_{max} \pm SD$. Aufgrund der hohen Rauschanfälligkeit des SUV_{max} wurde der SUV_{peak} als stabilere Alternative vorgeschlagen [27]. Dieser ist definiert als der durchschnittliche SUV-Wert einer Region gleicher Größe um den SUV_{max} herum.

Der Glukosestoffwechsel eines Tumors kann mit Hilfe des SUV in der ^{18}F -FDG Positronen-Emission-Tomographie quantifiziert werden. Diese Beurteilung spielt in der Diagnose, dem Grading, dem Staging und der Nachsorge von Weichteilsarkomen eine bedeutende Rolle [1-5].

Die Aufnahme von ^{18}F -FDG in Tumorzellen als Instrument zum nichtinvasiven Tumorgrading wurde für einige Krebsarten beschrieben [4, 28, 29]. Verschiedene Studien [1-5, 30] untersuchten im Speziellen den Zusammenhang zwischen ^{18}F -FDG-Aufnahme und dem Tumorgrad bei humanen Weichteilsarkomen.

Motivation und Ziele

Die Inhomogenität eines Tumors kann eine Herausforderung für die Bewertung invasiver Methoden, wie z.B. der Biopsie, darstellen. So unterliegt die Entnahme von Gewebestichproben einer hohen Fehleranfälligkeit, die zu einer Unter oder Überschätzung des Tumorgrads und damit zu einer Fehlbehandlung führen kann. Nichtinvasive Methoden zur Bestimmung des Tumorgrads könnten demnach eine sinnvolle Ergänzung darstellen.

Ziel der Arbeit ist die Korrelation zwischen ^{18}F -FDG-PET-Parametern (SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} , SUV_{Leber}) und dem histopathologischen Tumorgrad bei Weichteilsarkomen. Dafür sollten 123 ^{18}F -FDG-PET Untersuchungen retrospektiv ausgewertet und mit den Ergebnissen der Histopathologie als Referenzstandard für das Tumorgrading verglichen werden. Teile dieser Arbeit wurden bereits im *Journal of the European Society of Radiology* [31] veröffentlicht.

2

Material und Methoden

Patienten

129 PET/CT Untersuchungen wurden zwischen Juni 2003 und Dezember 2012 bei 123 Patienten mit Weichteiltumoren an der Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität an den Standorten Großhadern und Innenstadt durchgeführt. Das Medianalter der Patienten betrug 54 Jahre (Interquartilbereich: 30). 64 Patienten waren männlich (52%) und 59 weiblich (48%).

Patienten mit neu diagnostizierten Weichteiltumoren sowie Patienten mit rezidivierender Erkrankung, die mindestens sechs Monate chemotherapiefrei waren, wurden in die Studie aufgenommen. Bei allen Patienten erfolgte die Entnahme einer Gewebeprobe aus einer oder mehreren Tumorkläsionen. Sämtliche Rezidive wurden entweder operiert oder

biopsiert. Die Probeentnahmen erfolgten durch Nadelbiopsie, Inzisionsbiopsie oder Operation innerhalb von 90 Tagen vor oder nach der Ganzkörper ^{18}F -FDG-PET/CT-Aufnahme. Zwischen der Bildgebung und der Probeentnahme gab es keine Tumorspezifische Behandlung.

Tabelle 6 listet die UICC/AJCC Stadien der Patienten zum Zeitpunkt der PET/CT auf.

**Tabelle 6: UICC/AJCC Stadien der Patienten
(n=123)**

Stadium nach UICC/AJCC 2010	Verteilung in %
IA	6 (7%)
IB	7 (8%)
IIA	14 (16%)
IIB	1 (1%)
III	34 (40%)
IV	23 (27%)

PET/CT

Alle Patienten blieben für mindestens sechs Stunden vor der ^{18}F -FDG-PET/CT-Bildgebung nüchtern. Injektion und Verteilungsphase erfolgten im Liegen, um eine erhöhte muskuläre Aufnahme zu vermeiden. Der venöse Blutglukosespiegel wurde vor der Injektion bestimmt und durfte 150 mg/dl zum Zeitpunkt der ^{18}F -FDG Injektion nicht übersteigen. Die ^{18}F -FDG-Dosis wurde anhand der internen Richtlinien der Klinik für Nuklearmedizin auf das Körpergewicht des Patienten abgestimmt. Die Patienten erhielten eine mittlere ^{18}F -FDG-Dosis von 257 MBq (SD: 53 MBq). Neben der intravenösen Gabe von ^{18}F -FDG erhielten die Patienten zusätzlich 20 mg Furosemid um die renale Ausscheidung von ^{18}F -FDG zu beschleunigen sowie 20 mg Butylscopolamin um die

intestinale Speicherung von ^{18}F -FDG zu reduzieren. 60 min nach der ^{18}F -FDG-Injektion und unmittelbar nach der Blasenentleerung erfolgte die Aufnahme. Die Patienten mussten alle Metallgegenstände vor der Untersuchung ablegen. Die Aufnahmen wurden in kaudokranieler Richtung akquiriert. Die Ganzkörper ^{18}F -FDG-PET/CT-Bilder wurden mit folgenden Geräten durchgeführt: 97 Untersuchungen mit dem Siemens Biograph 64 TruePoint Scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland), 10 Untersuchungen mit dem Philips Gemini (Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland) und 16 Untersuchungen mit dem GE Discovery 690 (General Electric, München, Deutschland). Die CT-Aufnahmen wurden bei folgenden Röhreneinstellungen durchgeführt: 120 kV / 100-190 mAs, in Abhängigkeit von der gescannten Organregion. Die PET-Akquisition erfolgte mit einer Matrix von 144x144 Bildpunkten bei einer Akquisitionszeit von drei Minuten pro Bettposition. Die Schwächungskorrektur erfolgte anhand des durch die CT-Aufnahme errechneten Schwächungsrasters. Bei 103 der 123 Patienten (84%) erfolgte die CT-Aufnahme nach i.v.-Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel (Ultravist 300, Schering, Berlin, Deutschland, 2,5 ml/s), bei 5 der 123 Patienten (4%) ohne Kontrastmittel. Die Scanverzögerung nach der Injektion betrug ca. 50 Sekunden und ermöglichte die Darstellung der Organe in der portalvenösen Phase. Niedrig-Dosis CT-Untersuchungen mit der Röhreneinstellung 120 kV / 35 mAs wurden bei 15 von 123 Patienten (12%) ohne Gabe von Kontrastmittel durchgeführt. Um eine möglichst exakte Überlagerung mit den PET-Bildern zu erreichen, wurden die CT-Aufnahmen am Ende der Exspirationsphase durchgeführt.

Die PET-Rekonstruktion erfolgte durch verschiedene Algorithmen, die auf der Erwartungswertmaximierung der geordneten Teilmengen (ordered subset expectation maximization, OSEM) basieren: Biograph 64 TruePoint: TrueX, Philips Gemini: 3D RAMLA, GE Discovery 690: VUE point FX.

Basierend auf dem NEMA NU2-2001 Standard wurden mit den drei Geräten ^{18}F -FDG Phantom-Studien durchgeführt. Hieraus wurden SUV-Umrechnungsfaktoren für jeden Scanner berechnet. Diese Vorgehensweise gestattete eine Zusammenführung der erhaltenen SUV Werte der drei Geräte [32, 33].

Bildanalyse

Untersucher

Die Aufnahmen wurden von zwei Ärzten mit mindestens 10-jähriger Erfahrung in der PET/CT-Diagnostik ausgewertet. Beide Untersucher hatten gemäß der Anforderungen an die Blindstudie keinerlei Informationen bezüglich der histopathologischen Untersuchungsergebnisse. Es erfolgte zunächst die Auswertung der CT-Aufnahmen, anschließend die Auswertung der ^{18}F -FDG-PET-Aufnahmen und schließlich die Analyse der kombinierten PET/CT Bilder. Suspekte Läsionen in der PET/CT wurden separat dokumentiert und vermessen .

PET/CT

Zunächst wurde auf den CT-Bildern die Lage und Ausdehnung der einzelnen Läsionen definiert. Die Läsionsgröße wurde als größter Tumordurchmesser in axialer, sagittaler oder Frontalebene definiert. Als Nächstes wurden der an das Körpergewicht angepasste maximale SUV (SUV_{max}) und der peak SUV (SUV_{peak}) bestimmt. Die SUV-Messungen wurden unter Verwendung einer automatisierten Software in einem 3D-Volumen-Werkzeug (Hybrid Viewer 3D, Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) durchgeführt. Der SUV_{peak} wurde gemäß PERCIST 1.0 als 1cm^3 Volumen um den heißesten Voxel im Tumor definiert, so dass diese Region of Interest (ROI) den höchstmöglichen SUV_{mean} aufwies [27]. Es wurde eine kubische ROI ohne Subvoxel-Berechnung gewählt, um eine reproduzierbare Metrik zu erreichen, die mit verschiedenen Softwarewerkzeugen ermittelt werden kann. Der SUV_{mean} wurde berechnet als mittlerer SUV des gesamten CT-Tumorvolumens. Der Uptake der gesunden Leber ($\text{SUV}_{\text{Leber}}$) wurde definiert als durchschnittlicher SUV in einem 5cm^3 Volume of Interest (VOI) in der Mitte des rechten Leberlappens. Bei 15 Patienten zeigte sich eine Beteiligung der Leber im Rahmen der Tumorerkrankung. Bei diesen Patienten wurden nicht erkrankte Bereiche ausgewählt.

Histopathologie

Untersucher

Die Histopathologie dient als Referenzstandard für die Tumoraggressivität. 101 von 129 (78%) Tumorproben wurden in der Abteilung für Pathologie des Universitätsklinikums der LMU von einem Pathologen mit mindestens 5-jähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Beurteilung von Weichteil- und Knochentumoren beurteilt, der keine Ergebnisse aus den entsprechenden bildgebenden Verfahren hatte. 5 von 129 Proben (4%) wurden in der Pathologie der Universität von Jena beurteilt. 23 von 129 Proben (18%) wurden auswärts begutachtet. Bei der Auswertung wurden die drei Parameter Tumordifferenzierung, Mitoserate und Nekrose beurteilt und jeweils mit einem Score versehen.

10 Proben, welche auswärts beurteilt wurden, wurden durch die Pathologie des Universitätsklinikums der LMU zur Qualitätssicherung neu beurteilt, da die klinischen Befunde oder die Bildgebung in diesen Fällen eine andere Histopathologie suggerierten. In 9 dieser 10 Proben konnte der FNCLCC-Grad bestätigt werden, in einem einzigen Fall führte eine Neubewertung zu einem unterschiedlichen FNCLCC-Grad.

Weichteilsarkome

Die Tumoren wurden anhand des WHO-Klassifikationssystems der Weichteil- und Knochentumoren [7] in benigne, intermediäre (lokal aggressiv oder metastasierend) und maligne Tumoren eingestuft. Bei allen Patienten lag eine ausreichende Gewebeprobe vor, sodass die Tumoren zuverlässig klassifiziert werden konnten. Die Einstufung von malignen Weichteiltumoren mit Ausnahme der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erfolgte anhand des dreistufigen FNCLCC-Systems [7].

GIST

Alle GIST-Proben wurden an der Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität analysiert und nach Fletcher et al. [34] in drei Risikogruppen kategorisiert: niedriges Risiko: größter Tumordurchmesser <5 cm und <5 Mitosen pro 50 HPF, intermediäres Risiko: größter Tumordurchmesser <5 cm und 6-10 Mitosen pro 50 HPF oder größter Tumordurchmesser 5-10 cm und <5 Mitosen pro 50 HPF, hohes Risiko: größter Tumordurchmesser >5cm und >5 Mitosen pro 5 HPF oder größter Tumordurchmesser >10cm oder > 10 Mitosen pro HPF. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Einteilung nach Fletcher et al. [34].

Tabelle 7: Aggressivitätswahrscheinlichkeit eines gastrointestinalen Stromatumors in Anlehnung an Fletcher et al. [34]

Aggressives Verhalten	Tumorgröße (cm)	Mitosezahl (pro 50 hochvergrößerte Gesichtsfelder, HPF)	Grading
Sehr niedriges Risiko	<2	<5	G1
Niedriges Risiko	2-5	<5	
Intermediäres Risiko	<5	6-10	G2
	5-10	<5	
Hohes Risiko	>5	>5	G3
	>10	Jede Mitoserate	
	Jede Größe	>10	

Nach den Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) und dem American Joint Committee of Cancer (AJCC) wurden die Weichteiltumore in hochgradige (FNCLCC Grad 2-3, intermediäres und hoch Risiko GIST) sowie niedriggradige (FNCLCC Grad 1, intermediäre Tumore nach WHO und niedriges und sehr niedriges Risiko GIST) Läsionen eingeteilt [12, 14].

Statistische Analyse

Die Daten wurden retrospektiv analysiert. Das SPSS Software Paket (Version 15.0, SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) wurde für die statistischen Analysen verwendet. Für den DeLong-Test wurde MedCalc 14 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgien) verwendet. Quantitative Daten wurden als Anzahl (Prozent), Median \pm Interquartilsabstand (IQR) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Zwei Untergruppen wurden mittels ungepaartem Mann-Whitney-Test verglichen. Die univariate Varianzanalyse (ANOVA) wurde für den ungepaarten Vergleich zwischen mehr als zwei Untergruppen verwendet. Die Genauigkeit der Vorhersage des Tumorgrades wurde durch die Fläche unter der AUC-ROC-Kurve (AUC: Area under curve, ROC: Receiver operating characteristics), sowie den dazu gehörigen 95% Konfidenzintervallen (CI) und

entsprechenden p-Werten abgeschätzt. Der Unterschied zwischen ROC-Kurven wurde nach einem von DeLong et al. vorgeschlagenen Verfahren getestet [35]. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Der optimale cut-off-Wert wurde als Punkt auf der ROC-Kurve, der am weitesten von der 50%-Diagonalen (Youden Index) entfernt ist, definiert. Sensitivität und Spezifität der SUV-Parameter wurden anhand der durch ROC-Analyse optimierten cut-off-Werte bestimmt.

3

Ergebnisse

SUV_{max}, Ursprung und Lokalisation der Läsionen

Der SUV wurde für die 129 Läsionen mit entsprechender Histopathologie analysiert. Bei vier Patienten wurden zwei Läsionen beurteilt und bei einem Patienten wurden drei Läsionen beurteilt. Bei 109 von 129 Läsionen (84%) handelte es sich um primäre Tumoren. 20 von 129 Läsionen (16%) waren Metastasen. Eine benigne Histopathologie wurde für 7 von 129 Läsionen (5%) gefunden, einschließlich fünf Neurofibrome, ein Leiomyom und ein Hämangiom. Tabelle 8 fasst den Mittelwert der PET-Parameter SUV_{max} , SUV_{peak} und SUV_{mean} für benigne Tumorerläsionen zusammen.

Tabelle 8: Histopathologie, SUV_{max} , SUV_{peak} und SUV_{mean} Werte bei benignen Weichteilumoren

Histopathologie	Anzahl (Prozent)	Medianer SUV_{max} \pm(IQR)	Mittlerer SUV_{max} \pm(SD)	Mittlerer SUV_{peak} \pm(SD)	Mittlerer SUV_{mean} \pm(SD)
Neurofibrome (n=5), Leiomyom (n=1), Hämangiom (n=1)	7 (5%)	5,9 (5,6)	5,7 (3,0)	4,0 (2,6)	3,5 (1,5)

10 von 129 Läsionen (8%) wurden gemäß WHO als intermediär, d.h. lokal aggressiv oder selten metastasierend, eingestuft. Zu den mittelgradigen Läsionen gehören die desmoidartige Fibromatose (n=5), das plexiforme fibrozytische Histiozytom (n=2), das Parachordom (n=1), das Hämangioendotheliom (n=1) sowie das Kaposi-Sarkom (n=1). Tabelle 9 gibt einen Überblick über den SUV_{max} , SUV_{peak} und SUV_{mean} bei intermediären Tumorerläsionen.

Tabelle 9: Histopathologie, SUV_{max} , SUV_{peak} und SUV_{mean} Werte bei intermediären Weichteiltumoren

Histopathologie	Anzahl (Prozent)	Medianer SUV_{max} \pm(IQR)	Mittlerer SUV_{max} \pm(SD)	Mittlerer SUV_{peak} \pm(SD)	Mittlerer SUV_{mean} \pm(SD)
Desmoidartige Fibromatose (n=5), plexiform fibrozytisches Histiozytom (n=2), Parachordom (n=1), Hämangionendotheliom (n=1), Kaposi Sarkom (n=1)	10 (8%)	6,8 (5,4)	6,5 (3,0)	4,2 (1,7)	3,4 (1,2)

112 von 129 Läsionen (87%) wurden als bösartig befunden. Tabelle 10 fasst die Histopathologie, den Mittelwert des SUV_{max}, SUV_{mean} und SUV_{peak} aller maligner Tumorkläsionen zusammen.

Tabelle 10: Histopathologie, SUV_{max}, SUV_{peak} und SUV_{mean} Werte der Weichteilsarkom Subtypen

Histopathologie	Anzahl (Pro- zent)	Medianer SUV_{max} ±(IQR)	Mittlerer SUV_{max} ±(SD)	Mittlerer SUV_{peak} ±(SD)	Mittlerer SUV_{mean} ±(SD)
Angiosarkom G3	7 (6%)	13,6 (15,6)	18,6 (10,0)	13,1 (9,3)	7,3 (3,3)
GIST	18 (16%)	7,6 (8,0)	9,3 (5,3)	7,2 (4,6)	4,6 (2,3)
<i>davon low risk</i>	3	5,0	8,5 (7,3)	6,8 (6,8)	5,1(3,8)
<i>davon high risk</i>	15	7,7 (6,2)	9,5 (5,2)	7,3 (4,3)	4,5 (2,1)
Leiomyosarkom	16 (14%)	9,3 (8,4)	8,5 (5,0)	5,8 (3,6)	4,2 (1,8)
<i>davon G1</i>	2	-	3,3	1,9	2,7
<i>davon G2</i>	7	5,0 (6,9)	6,2 (4,1)	4,6 (3,5)	3,4 (1,8)
<i>davon G3</i>	7	11,2 (3,4)	12,2 (3,5)	8,0 (2,6)	5,3 (1,0)
Liposarkom	16 (14%)	7,5 (2,7)	9,4 (7,0)	6,1 (3,7)	4,5 (2,3)
<i>davon G1</i>	3	7,5	7,0 (2,1)	5,5 (1,2)	4,4 (0,7)
<i>davon G2</i>	8	6,2 (2,1)	6,9 (2,1)	4,7 (1,2)	3,6 (1,5)
<i>davon G3</i>	5	8,6 (16,6)	14,8 (10,9)	8,7 (6,0)	6,1 (3,1)
MPNST G3	8 (7%)	12,5 (8,4)	14,5 (4,3)	10,1 (2,9)	5,9 (1,4)
Rhabdomyosarkom	4 (4%)	9,7 (11,0)	9,9 (5,7)	8,1 (5,0)	6,1 (2,5)
<i>davon G2</i>	1	-	3,4	2,3	2,6
<i>davon G3</i>	3	11,4	12,0 (4,5)	10,0 (3,9)	7,3 (0,7)
Synovialsarkom	6 (5%)	6,4 (9,2)	6,3 (5,2)	4,9 (4,1)	3,3 (2,3)
<i>davon G2</i>	5	5,4 (7,2)	4,7 (3,6)	3,6 (2,8)	2,5 (1,6)
<i>davon G3</i>	1	14,6	14,6	11,6	7,0

Ergebnisse

PUS	23 (21%)	17,0 (7,1)	21,3 (14,6)	14,7 (10,2)	7,7 (3,5)
<i>davon G2</i>	5	17,9 (35,0)	30,4 (20,2)	18,1 (9,4)	8,8 (4,6)
<i>davon G3</i>	18	16,2 (7,3)	18,8 (2,9)	13,8 (10,4)	7,4 (3,2)
Andere maligne Sarkome ¹	14 (13%)	12,9 (14,2)	13,3 (8,3)	9,0 (5,0)	5,2 (2,4)
<i>davon G1</i>	3	5,7	9,1 (8,8)	6,8 (6,5)	5,2 (4,3)
<i>davon G2</i>	5	5,2 (12,6)	9,6 (7,0)	7,5 (5,8)	4,2 (1,8)
<i>davon G3</i>	6	19,1 (14,8)	18,4 (7,3)	11,5 (3,1)	5,9 (2,0)

¹ endometriales oder prostatiches Stromasarkom (n=3), Myxofibrosarkom (n=3), Fibrosarkom (n=2), Klarzellsarkom (n=2), epitheloides Sarkom (n=2), alveoläres Weichteilsarkom (n=2)

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Lokalisation der Weichteiltumoren.

Abbildung 4: Lokalisation der Weichteiltumoren

44 Inzidenzen waren im Bereich des Abdomens lokalisiert (34%), gefolgt von 27 im Bereich der unteren Extremität (21%), 22 im Becken (17%), 16 im Thorax (12%), 12 in der oberen Extremität (9%) und 8 Tumoren (6%) im Kopf- und Halsbereich.

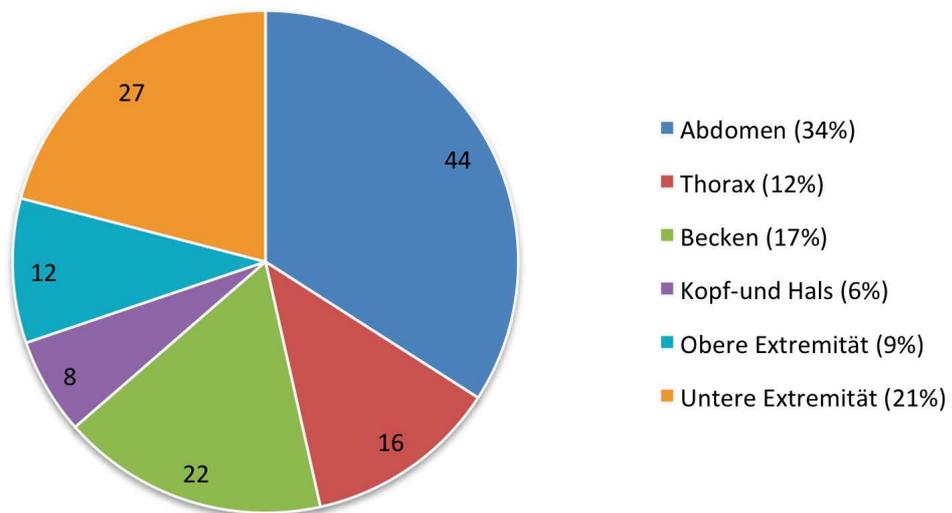
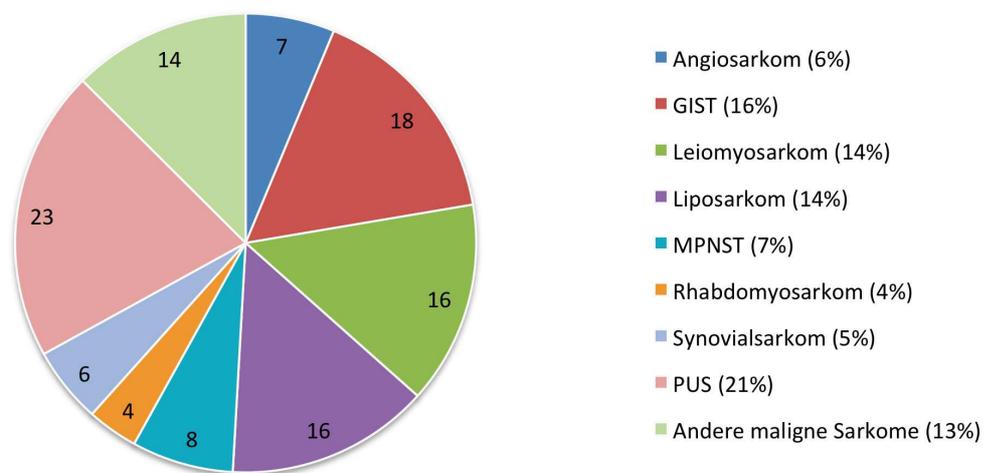


Abbildung 5 illustriert die Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Subtypen der einzelnen Läsionen.

Abbildung 5: Sarkomsubtypen und ihre Verteilung

PUS-Tumore bildeten die größte Gruppe (21%), gefolgt von GIST (16%), Leiomyosarkomen (14%) und Liposarkomen (14%). Zu den Tumoren mit geringer Häufigkeit gehörten die Synovialsarkome (5%), Rhabdomyosarkome (4%) und Angiosarkome (6%).



Untersuchung verschiedener SUV basierter Parameter für das Tumorigradung

Anhand der WHO-Klassifikation und dem FNCLCC-Grading wurden die Läsionen in benigne, intermediäre und maligne Tumore kategorisiert. Abbildung 6 zeigt den Anteil der Läsionen in den einzelnen WHO-Kategorien im Vergleich zur Gesamtanzahl der Läsionen. 5% der Läsionen wurden als benigne, 8% als intermediär und 87% als maligne eingestuft. Die 112 malignen Tumoren unterteilen sich im Weiteren nach FNCLCC in Grad 1, Grad 2, Grad 3 sowie GIST. Die Grad 3 Tumoren bilden mit 49% die häufigste Gruppe.

Abbildung 6: Histologische Einteilung in benigne, intermediäre und maligne Tumoren

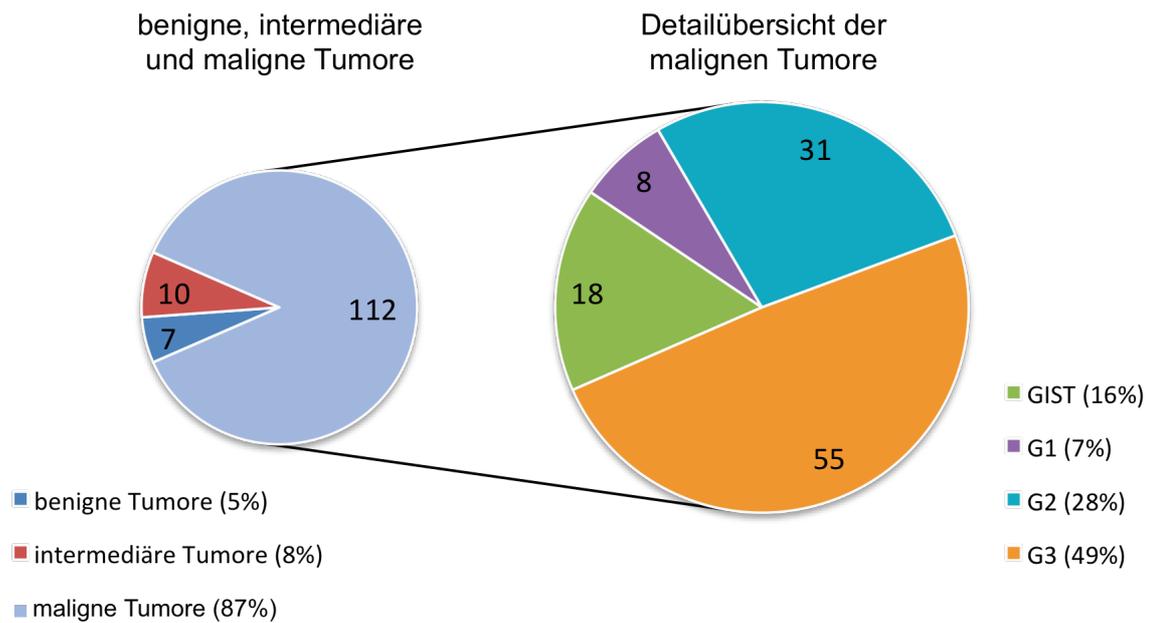
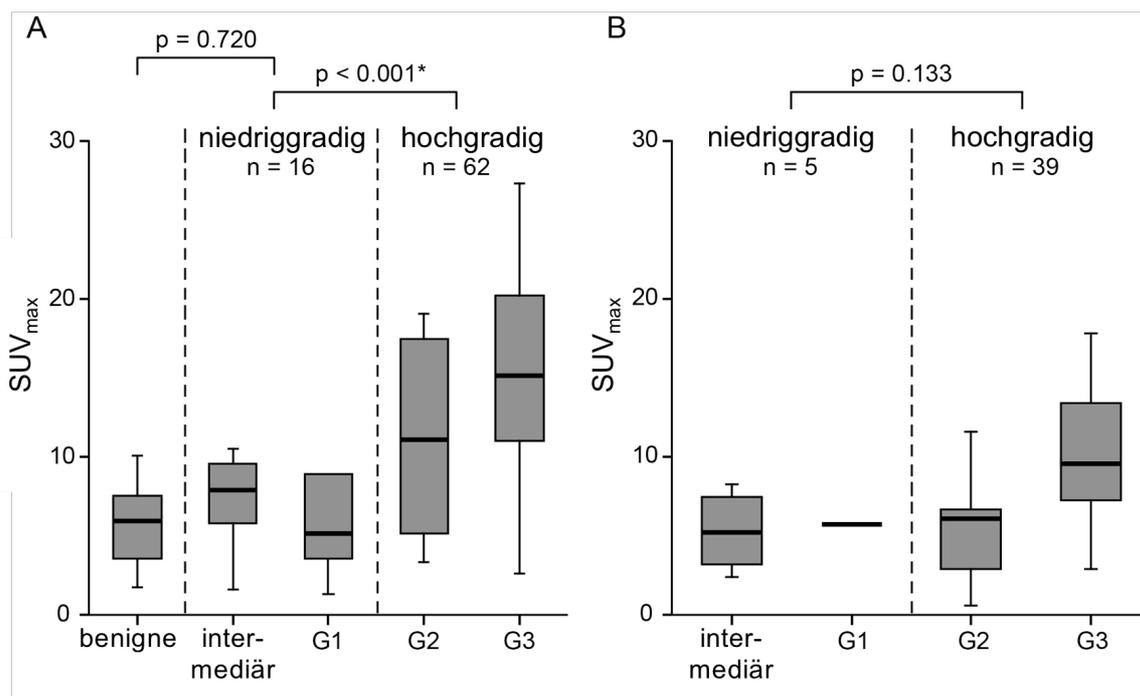


Abbildung 7 zeigt Boxplots für den SUV_{max} bei Erstdiagnose und im Rezidiv. Anhand der WHO-Klassifikation und dem FNCLCC-System wurden die Tumoren in benigne, niedriggradige und hochgradige Tumoren eingeteilt.

Abbildung 7: Boxplots des SUV_{max} von benignen, intermediären und malignen Weichteiltumoren bei Erstdiagnose (A) und im Rezidiv (B) gemäß [31].

Zu den niedriggradigen Tumoren wurden die intermediären Tumoren nach WHO, G1 = FNCLCC-Grad1 und die niedrig Risiko GIST gezählt. Zu den hochgradigen Tumoren zählten G2 = FNCLCC-Grad 2, G3 = FNCLCC-Grad 3 sowie hoch Risiko GIST.



Der SUV_{max} Mittelwert \pm SD der Tumoren bei Erstdiagnose ($13,4 \pm 9,8$, $n=85$) war signifikant höher als bei Rezidivtumoren ($9,5 \pm 8,9$, $p=0,002$, $n=44$). Der mittlere SUV_{max} bei Erstdiagnose im Vergleich zum Rezidiv betrug $7,4 \pm 5,0$ versus $5,4 \pm 2,3$ für niedriggradige Läsionen, $15,2 \pm 15,4$ versus $5,5 \pm 3,1$ für Grad 2 Läsionen und $16,1 \pm 7,6$ versus $12,8 \pm 10,8$ für Grad 3 Läsionen.

Bei erstmals diagnostizierten Tumoren gab es einen hochsignifikanten Unterschied in den SUV_{max} Werten bei niedriggradigen Tumoren im Vergleich zu hochgradigen Tumoren ($p < 0,001$).

Bei einem Rezidiv der Tumorerkrankung war der Unterschied zwischen niedriggradigen und hochgradigen Tumoren nicht signifikant ($p=0,133$). Die glykolytische Rate von

benignen Tumoren unterschied sich nicht signifikant von jener der niedriggradigen Gruppe ($p=0,720$).

Maligne Tumoren wurden für die ROC-Analyse in 2 Gruppen eingeteilt: In eine Gruppe mit Erstdiagnose der Erkrankung ($n=79$) und in eine Gruppe mit Rezidiverkrankungen ($n=44$). Tabelle 11 gibt die Ergebnisse der ROC-Analyse für SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} und SUV-Parametern, die auf den mittleren Leberuptake normiert wurden (SUV/SUV_{Leber}), wieder.

Tabelle 11: AUC-ROC verschiedener SUV-Parameter zur Tumorgradvorhersage. Der optimale Schwellenwert basierend auf dem Youden Index ist angegeben für AUC-ROC > 0,80. * $p<0,05$; AUC-ROC= Fläche unter der ROC-Kurve; CI = Konfidenzintervall; n.s. = nicht signifikant.

Parameter	Erstdiagnose		Rezidiverkrankung
	AUC-ROC (95% CI)	Optimaler Schwellenwert	AUC-ROC (95% CI)
SUV_{max}	0,81* (0,70 – 0,93)	10,7	0,71 ^{n.s.} (0,52 – 0,90)
SUV_{mean}	0,74* (0,59 – 0,89)		0,70 ^{n.s.} (0,55 – 0,85)
SUV_{peak}	0,82* (0,70 – 0,95)	6,6	0,63 ^{n.s.} (0,42 – 0,84)
SUV_{max}/SUV_{Leber}	0,81* (0,69 – 0,93)	3,6	0,73 ^{n.s.} (0,52 – 0,94)
SUV_{mean}/SUV_{Leber}	0,74* (0,60 – 0,88)		0,69 ^{n.s.} (0,53 – 0,85)
SUV_{peak}/SUV_{Leber}	0,82* (0,69 – 0,95)	2,4	0,67 ^{n.s.} (0,45 – 0,90)

6,6 war der optimale Trennwert für den SUV_{peak} mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 88% für die Erkennung eines hohen Tumorgrads. 2,4 war die optimale Schwelle für den SUV_{peak}/SUV_{Leber} mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 81%. Das STARD-Flussdiagramm in Abbildung 8 kategorisiert die ^{18}F -FDG-PET-Ergebnisse auf der Grundlage des oben genannten SUV_{peak} Trennwertes.

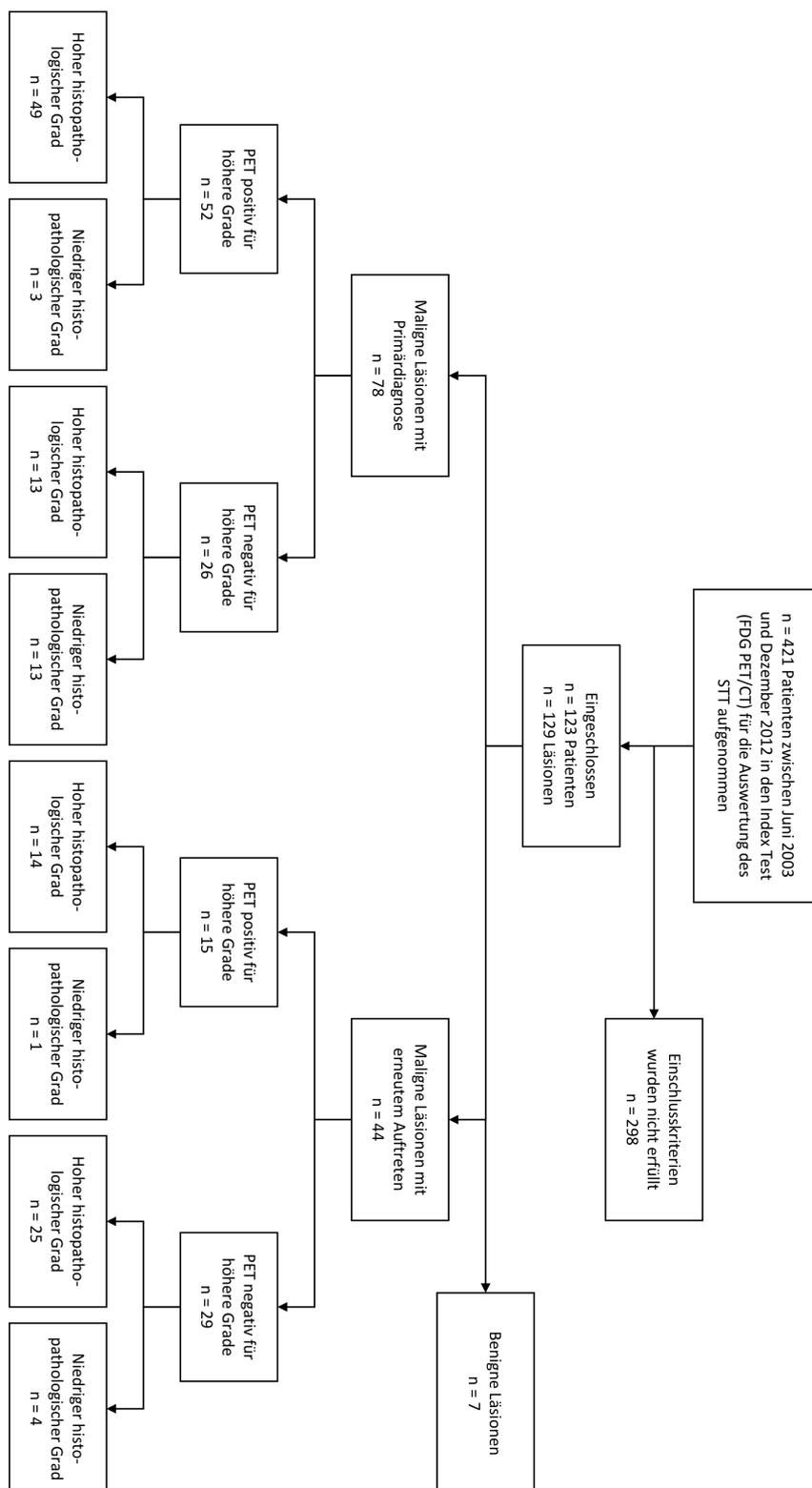


Abbildung 8: STARD-Diagramm zur Klassifizierung der Patienten

Abbildung 9: ROC Kurven für SUV_{peak} und SUV_{peak}/SUV_{Leber} getrennt nach Läsionen bei Erstdiagnose (A) und Rezidiv (B) gemäß [31]

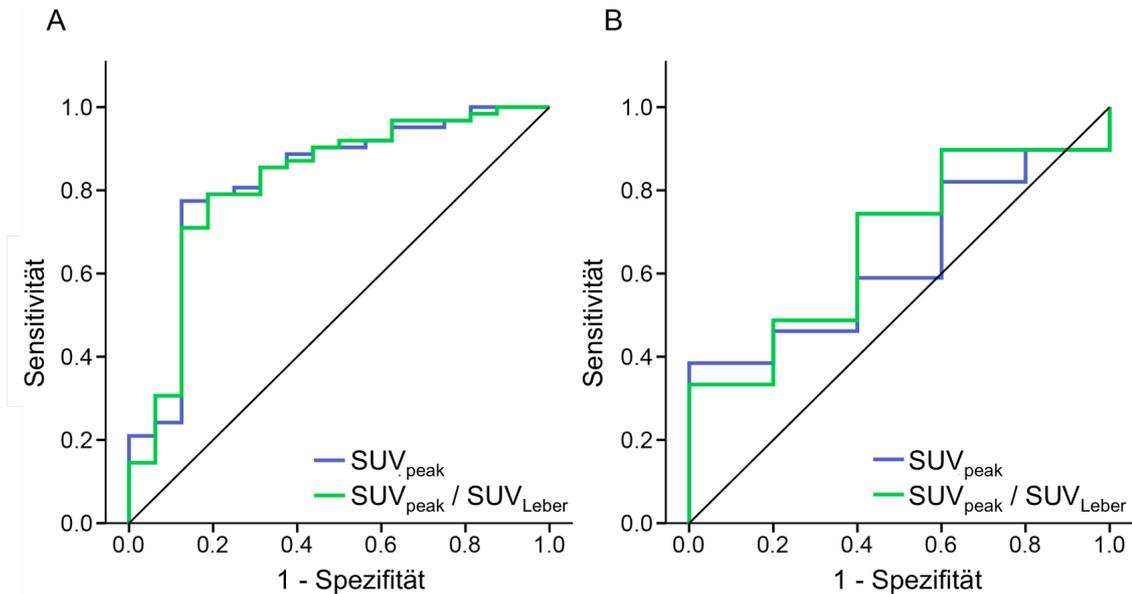


Abbildung 9 zeigt die ROC Kurven für SUV_{peak} und SUV_{peak}/SUV_{Leber} getrennt nach Läsionen bei Erstdiagnose und Rezidiv. AUC-ROC zeigte einen signifikant reduzierten absoluten SUV_{max} ($p=0,049$) Wert, während sich die AUC-ROC für die SUV_{max}/SUV_{Leber} Werte nicht änderte. Unkorrigierte SUV_{max} Werte zeigten im Vergleich zu NEMA-korrigierten SUV_{max} Werten eine höhere Rate von falsch-positiven (3 zu 2) und falsch-negativen (24 zu 17) Ergebnissen. Unkorrigierte SUV_{max} Werte sagten fälschlicherweise eine niedriggradige Histopathologie in zusätzlichen 7 von 78 Läsionen (9%) bei Erstdiagnose vorher.

Sowohl der absolute SUV-Wert als auch das Tumor- zu Leberverhältnis des mittleren Tumor-SUV (SUV_{mean}) konnten den Tumorgrad nur mit geringer Genauigkeit bei Erstdiagnose vorhersagen ($p<0,05$). SUV-basierte Parameter konnten den Tumorgrad bei Rezidiv nicht vorhersagen (AUC-ROC $<0,75$, $p>0,05$).

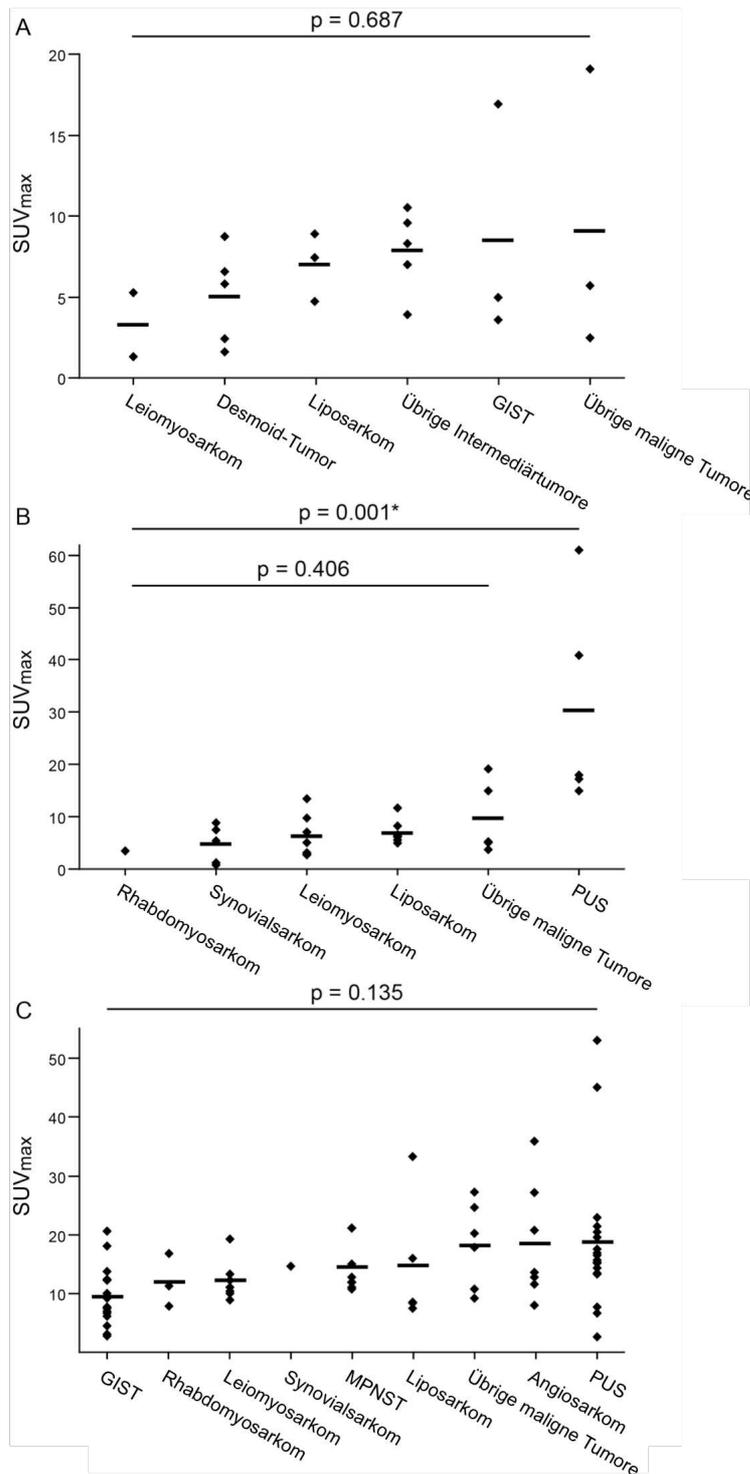
SUV_{max} der einzelnen Subtypen

Abbildung 10 zeigt die SUV_{max} Werte aller Einzelläsionen unterteilt nach Tumorgrad (A-C) und gruppiert nach histopathologischem Subtyp auf der x-Achse.

Abbildung 10: SUV_{max} Werte der Einzelläsionen

gruppiert nach dem histopathologischen Grad und Subtyp gemäß [31]

A umfasst die intermediären Tumoren, Grad 1 Sarkome und Niedrigrisiko GIST. B beinhaltet Grad 2 Sarkome. C beinhaltet Grad 3 Sarkome und Hochrisiko GIST. Der mittlere SUV_{max} Wert wird durch einen horizontalen Balken für jeden Subtypen angegeben.



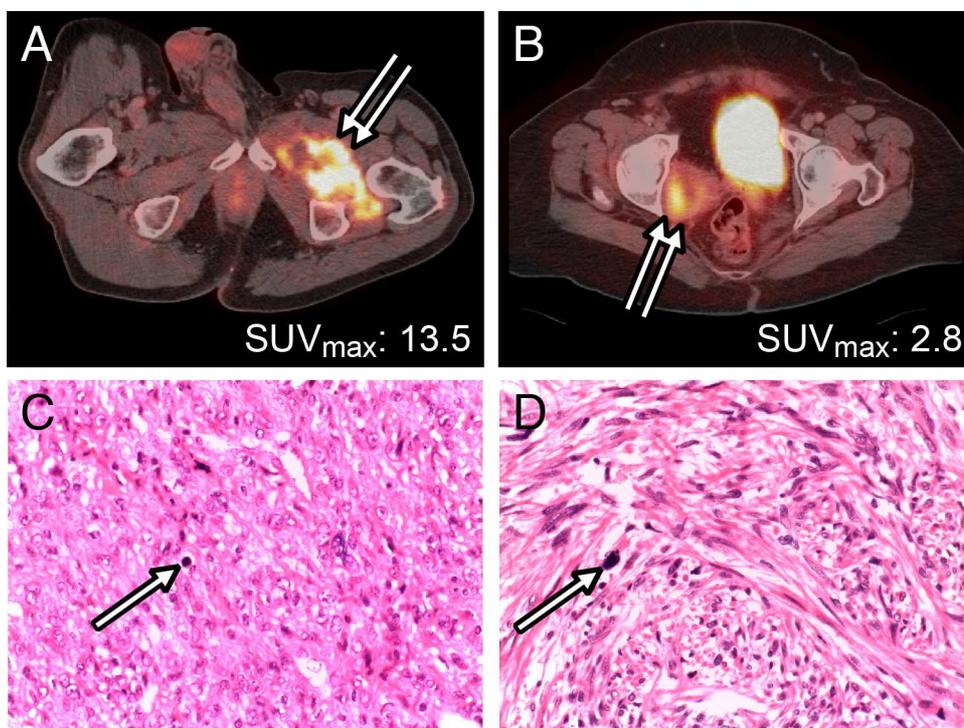
SUV_{max} unterschied sich nicht signifikant im histopathologischen Grad 1 Subtyp inklusive den intermediären Typen und Grad 3 Tumoren nach dem ANOVA Test (jeweils $p > 0,05$). Innerhalb der Gruppe der Grad 2 Tumoren zeigten pleomorphe undifferenzierte Sarkome (PUS) einen signifikant höheren SUV_{max} im Vergleich zu den anderen Subtypen nach dem Mann-Whitney-Test ($p < 0,001$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den SUV_{max} Werten der Nicht-PUS Grad 2 Tumoren. Der SUV_{max} Wert unterschied sich signifikant bei Tumoren getrennt nach Gradeinteilung, wenn alle histopathologischen Subtypen mit einbezogen wurden (mittlerer SUV_{max} \pm SD für Grad 1 und intermediäre Tumoren: $6,9 \pm 4,5$; Grad 2: $10,5 \pm 12,2$; Grad 3: $15,0 \pm 8,9$; $p = 0,001$). Nach dem ANOVA-Test ($p = 0,031$) unterschied sich die ¹⁸F-FDG-Aufnahme in der Untergruppe der Leiomyosarkome signifikant zwischen Grad 1 ($n = 2$, mittlerer SUV_{max}: 3,3), Grad 2 ($n = 7$, mittlerer SUV_{max}: $6,2 \pm 4,1$) und Grad 3 Läsionen ($n = 7$, mittlerer SUV_{max}: $12,2 \pm 3,5$). Sowohl für Liposarkome als auch für GIST gab es einen Trend zu höherer ¹⁸F-FDG- Aufnahme in den weniger differenzierten Subtypen, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,139$ für Liposarkome, $p = 0,787$ für GIST).

Bei mehr als der Hälfte der Tumoren in der intermediären und Grad 1 Kategorie zeigte sich ein mittlerer SUV_{max} > 5 . Es zeigte sich eine hohe glykolytische Rate bei Tumoren der intermediären WHO-Kategorie, darunter mehrere desmoid fibrotische Tumoren (mittlerer SUV_{max} 5,0), ein Hämangioendotheliom (SUV_{max} 7,0), ein Parachordom (SUV_{max} 8,3), ein plexiformes Histiozytom (SUV_{max} 9,6) und ein Kaposi Sarkom (SUV_{max} 10,6). Ähnliche Befunde wurden für Desmoidtumoren berichtet [36].

Abbildung 11 zeigt die PET/CT und Histopathologie eines Leiomyosarkoms Grad 2 bei unterschiedlichen Patienten zur Erstdiagnose (A und C) sowie zum Rezidiv (B und D).

Abbildung 11: PET/CT und Histopathologie (Hämatoxylin und Eosin Färbung, 40-fache Vergrößerung) eines Leiomyosarkoms bei zwei unterschiedlichen Patienten zur Erstdiagnose (A und C) und zum Rezidiv (B und D)

Die ¹⁸F-FDG-PET/CT-Bilder zeigen hypermetabole Areale im Bereich des linken Oberschenkels (A, Doppelpfeil) und im Bereich des kleinen Beckens (B, Doppelpfeil). Die Histopathologie (Hämatoxylin und Eosin Färbung, 40-fache Vergrößerung) zeigt ein pleomorphes Leiomyosarkom Grad 2 mit atypischen Mitosen in beiden Fällen (C und D Pfeil).



4

Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit der ^{18}F -FDG-PET/CT zur Vorhersage des histopathologischen Tumorgrades von Weichteiltumoren. Dabei wurde die diagnostische Genauigkeit mehrerer SUV-basierter Parameter untersucht. Sowohl Absolutwerte als auch Tumor-zu-Leber Verhältnisse von SUV_{max} , SUV_{mean} und SUV_{peak} wurden analysiert und hinsichtlich ihrer Vorhersagegenauigkeit des Tumorgrades bewertet. Es wurden Patienten mit benignen, intermediären und malignen Subtypen gemäß der WHO-Klassifikation in die Studie eingeschlossen. Es wurde eine getrennte Auswertung für Patienten bei Erstdiagnose und bei Rezidiv vorgenommen, um mögliche Auswirkungen der tumorspezifischen Therapie auf die Genauigkeit der ^{18}F -FDG-PET für die Vorhersagekraft des Tumorgrads zu untersuchen.

Die prätherapeutische Einteilung der Weichteiltumoren erfolgt in der Regel durch eine histologische Untersuchung. Durch die intraläsionale Heterogenität ist jedoch die Gefahr von Stichprobenfehlern gegeben, was zu einer Unterschätzung des wahren Ausmaßes des Tumorgrades führen kann [12]. Aus diesem Grund kann die nicht-invasive Bildgebung

nützlich sein, da hier der gesamte Tumor erfasst wird. Frühere Studien [37, 38] konnten zeigen, dass es in ca. 10% der Feinnadelaspirationsbiopsien und der Vakuumbiopsien keine Korrelation im Vergleich zur abschließenden histologischen Befunden innerhalb eines Kollektivs von mehr als 200 Patienten mit Weichteil- und Knochensarkomen gab. Heslin et al. [39] belegten in einer Studie mit 164 Patienten einen Widerspruch zwischen dem histopathologischen Befund und 12% der Vakuumbiopsien sowie 4% der Inzisionsbiopsien.

Eigenschaften des SUV_{max} und SUV_{peak}

Der SUV_{max} ist definiert als maximaler SUV-Wert eines Voxels in der Tumorregion. Er kann in nahezu jeder zur Auswertung der PET-Bilder geeigneten Software bestimmt werden und zeigt geringe Abweichungen zwischen den Programmen. Die Verwendung des SUV_{max} hat jedoch auch einige Nachteile: Der SUV_{max} ist anfälliger für Störungen als die mittlere Aufnahme eines vordefinierten Tumorbereichs, vor allem bei hochauflösenden modernen Scannern [23]. Um dadurch verursachte zufällige Fehler zu minimieren, wurde in den PERCIST 1.0 Kriterien (PET Response Criteria in Solid Tumors, PERCIST) von Wahl et al. [27] eine neue Metrik zur Beurteilung des Glukosemetabolismus im Tumor definiert. PERCIST 1.0 definiert den SUV_{peak} als mittleren SUV eines 1cm^3 Volumens um den Tumorvoxel mit der höchsten ^{18}F -FDG-Aufnahme [27]. Es konnte in weiteren Studien gezeigt werden, dass dieser Wert weniger anfällig für Rauschen war [40]. Die absolute Höhe des SUV_{max} ist abhängig von der verwendeten Gerätetechnik, dem Algorithmus zur Schwächungskorrektur und der Bildrekonstruktion der PET-Aufnahmen [23]. Um cut-off Werte bei verschiedenen PET-Instrumenten ohne Vorkalibrierung anwenden zu können, müssen Tumor-zu-Referenz SUV-Parameter verwendet werden. Gemäß den PERCIST 1.0 Kriterien wurde in dieser Arbeit die mittlere Aufnahme des rechten Leberlappens als Referenz gewählt. Der SUV-Wert der Leber bei gesundem Gewebe kann leicht bestimmt werden und ist weniger anfällig für Störfaktoren und Variabilität als andere Bezugsgewebe [27, 41]. Aus diesem Grund wurden der SUV_{peak} sowie verschiedene Tumor-zu-Leber SUV-Parameter in die Analyse mit einbezogen. Diese Werte wurden mit den absoluten SUV-Werten verglichen, um die Genauigkeit für die Vorhersage von hochgradigen Läsionen zu bestimmen.

SUV_{max} zur Vorhersage des histopathologischen Tumorgrads

Frühere Studien [1-5] haben bereits den Zusammenhang zwischen der Glukoseaufnahme und dem Tumorgrad bei Patienten mit Weichteilsarkomen untersucht. Benz et al. [1] hat die ¹⁸F-FDG-Aufnahme der verschiedenen Subtypen verglichen. Tumoren wurden sowohl nach FNCLCC als auch nach einem 2-tier Gradingssystem nach Deyrup et al. [11] klassifiziert. Die ¹⁸F-FDG-Aufnahme wurde als SUV_{max} gemessen. In dieser Studie zeigten mehr als 90% der Weichteilsarkome einen starken glykolytischen Phänotyp (SUV_{max} 2,7 - 52,2 g/ml). SUV_{max} unterschied sich signifikant zwischen den Tumorgraden (p<0,001). Für FNCLCC und das 2-tier Gradingssystem konnte der Tumorgrad mit vergleichbarer Genauigkeit bestimmt werden (p<0,35). Der SUV_{max} unterschied sich signifikant zwischen histologischen Subtypen (p=0,03) in der gesamten Population, jedoch nicht wenn hochgradige Weichteilsarkome separat analysiert wurden (p=0,31). Es konnte mittels ¹⁸F-FDG PET nicht zuverlässig zwischen FNCLCC Grad 2 und Grad 3 Weichteilsarkomen unterschieden werden.

Rakheja et al. [2] untersuchten die Korrelation zwischen der metabolischen Aktivität und den histopathologischen Merkmalen von Knochen- und Weichteilsarkomen. SUV_{max} wurde mittels ¹⁸F-FDG-PET/CT bestimmt. Zur Verfügung standen histopathologische Daten von 136 Sarkompatienten. SUV_{max} korrelierte mit dem Vorkommen von Tumornekrosen (p=0,026) und der mitotischen Aktivität (p=0,0003). Das Auftreten einer myxoiden Komponente in der Histopathologie korrelierte nicht signifikant mit dem SUV_{max} (p=0,28). Eine Einteilung nach NIH oder FNCLCC wurde nicht vorgenommen.

Die in dieser und anderen Arbeiten beschriebenen Beobachtungen ([1] und [2]) legen nahe, dass ¹⁸F-FDG-PET zur Beurteilung der Aggressivität eines Weichteiltumors beitragen kann. Dies ist insofern wichtig, da der Tumorgrad einen entscheidenden Faktor für die Bestimmung des therapeutischen Vorgehens bei Patienten mit Weichteiltumoren darstellt.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den SUV_{max} Werten für die verschiedenen FNCLCC-Grade gezeigt. Eine gute Vorhersagekraft des SUV_{max} zur Trennung von niedrig- und hochgradigen Läsionen bei Erstdiagnose konnte

bestätigt werden. Der optimale Schwellenwert für diese Einteilung war ein SUV_{max} von 10,7 bei einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 88%.

Tumor SUV bei Erstdiagnose versus Rezidiv

Zwei frühere Studien zeigten einen niedrigeren SUV_{max} Wert bei Rezidiven im Vergleich zu neu diagnostizierten Sarkomen [1, 3]. Bei der hier vorliegenden Analyse traten ebenfalls niedrigere SUV_{max} Werte bei Tumorrezidiven auf. Um einen möglichen Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit der ^{18}F -FDG-PET bewerten zu können, wurden Tumoren bei Primärdiagnose und Rezidiv daher separat analysiert.

In der Primärdiagnostikgruppe zeigten folgende Werte eine gute Vorhersagegenauigkeit für die Trennung von niedriggradigen und hochgradigen malignen Läsionen: SUV_{peak} , SUV_{peak}/SUV_{Leber} , SUV_{max} und SUV_{max}/SUV_{Leber} . Ein SUV_{peak} der mindestens das 2,4-fache des mittleren SUV des gesunden Lebergewebes betrug, war die optimale Schwelle für die Trennung von niedriggradigen und hochgradigen Läsionen, mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 81%. SUV_{peak} und SUV_{peak}/SUV_{Leber} hatten jeweils eine leicht verbesserte AUC-ROC (0,82) für das Grading im Vergleich zu SUV_{max} (AUC-ROC 0,81) und SUV_{max}/SUV_{Leber} (AUC-ROC 0,81). Bei Patienten mit Erstdiagnose konnte sowohl der absolute als auch der mittlere Tumor-zu-Leber SUV (SUV_{mean}) den Tumorgrad nur mit geringer Genauigkeit vorhersagen (AUC-ROC 0,74). Der SUV_{peak}/SUV_{Leber} Wert eignete sich als bester Parameter zur Tumorgradeinteilung. Dieser Parameter zeigt eine hohe Genauigkeit, ist wenig anfällig für Bildrauschen und kann bei verschiedenen PET Instrumenten ohne Vorkalibrierung angewendet werden. Eine Leberbeteiligung bei Erstdiagnose ist selten anzutreffen, kann aber u.a. bei Patienten mit Angiosarkom, GIST oder Leiomyosarkom auftreten [42]. In der vorliegenden Studienkohorte hatten 12 von 123 Patienten (10%) eine primäre oder metastatische Lebererkrankung. Bei diesen Patienten wurde als SUV-Referenzregion ein nicht-erkrankter Abschnitt der Leber gewählt, welcher in allen 12 Fällen zur Bestimmung des Leber-SUV eindeutig abgegrenzt werden konnte .

Wie im vorherigen Absatz erwähnt, war der SUV_{max} Wert von hochgradigen Läsionen bei Rezidiverkrankungen signifikant niedriger als bei der Primärdiagnose. Dieser Unterschied war am deutlichsten für Grad 2 Läsionen, die einen fast dreimal höheren SUV_{max} beim Primärstaging aufwiesen.

Die geringe AUC-ROC für die Trennung von niedrig- und hochgradigen Tumoren bei Tumorrezidiv ist wahrscheinlich Folge einer Überlappung von SUV zwischen Grad 2 und niedriggradigen Läsionen. Benz et al. [1] berichteten über eine bessere Genauigkeit der SUV_{max} Werte beim Grading, wenn die Patientengruppe mit Rezidivtumoren von der Analyse ausgeschlossen wurde (21 von 102). Diese Befunde unterstützen die Schlussfolgerung, dass es einen anhaltenden Effekt der tumorspezifischen Therapie auf die glykolytische Rate von hochgradigen Sarkomen gibt, vor allem bei FNCLCC Grad 2 Tumoren. Eine signifikante Auswirkung von partiellen Volumenfehlern auf den SUV bei Rezidivtumoren ist eher unwahrscheinlich, da nur 2 von 44 Läsionen einen CT-Durchmesser von weniger als 1cm hatten.

Trotz der eingeschränkten Genauigkeit in der Vorhersage des Tumorgrades, ist die ^{18}F -FDG-PET/CT dennoch eine wertvolle Untersuchung zum Staging beim Tumorrezidiv. Die zusätzliche PET-Komponente erhöht die Sensitivität und die Spezifität für den Nachweis von lokalen Residuen und Knochenmetastasen [43].

Abgrenzung von benignen und malignen Weichteiltumoren

Aufgrund der heterogenen Erscheinung von Weichteiltumoren in der ^{18}F -FDG-PET-Bildgebung, ist die Auswertung von Schwellenwerten auf der Basis unterschiedlicher SUV-Parametern von entscheidender Bedeutung. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Folpe et al. [4] konnten erhebliche Überschneidungen in der ^{18}F -FDG-Aufnahme zwischen gutartigen Läsionen und malignen niedriggradigen Tumoren beobachtet werden. Eine beurteilbare Gewebeprobe war eines der Aufnahmekriterien für die Studienkohorte. Für alle gutartigen Läsionen basierte die Entscheidung für eine Biopsie auf einer erhöhten ^{18}F -FDG-Aufnahme. Somit besteht ein Selektionsbias und die sieben gutartigen Läsionen, die in der vorliegenden Studie auftraten, sind nicht vollständig repräsentativ für die gesamte Gruppe von gutartigen Weichteilläsionen, die typischerweise Lipome, Hämangiome und Fibrome mit niedriger oder sogar ohne

glykolytische Aktivität beinhalten [44, 45]. Doch die Ergebnisse unterstreichen das heterogene Erscheinungsbild von Weichteiltumoren in der ^{18}F -FDG-PET-Bildgebung. Die Ergebnisse legen nahe, dass keine zuverlässige SUV-Schwelle für die Diagnose eines malignen Weichteiltumors festgelegt werden kann, da es zu viele Überlappungen zwischen der glykolytischen Rate von gutartigen und niedriggradigen malignen Läsionen gibt.

Glykolytische Rate bei intermediären Tumoren

Überraschenderweise hatte mehr als die Hälfte der Tumoren in der intermediären und in der Grad 1 Kategorie einen $\text{SUV}_{\text{max}} > 5$. Eine hohe glykolytische Rate wurde in mehreren Tumoren der intermediären WHO Kategorie gesehen, darunter mehrere desmoid fibrotische Tumore (Mittelwert SUV_{max} 5,0), ein Hämangioendotheliom (SUV_{max} 7,0), ein Parachordom (SUV_{max} 8,3), ein plexiformes Histiozytom (SUV_{max} 9,6) und ein Karposi Sarkom (SUV_{max} 10,6). Benz et al. konnten ähnliche Ergebnisse zu Desmoidtumoren zeigen [1]. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist die glykolytische Aktivität bei anderen intermediären Subtypen noch nicht systematisch untersucht worden. Die vorliegenden Daten zeigen systematisch, dass intermediäre Weichteiltumoren sowohl einen geringen, als auch einen hohen Uptake, sonst typisch für hochgradige maligne Tumoren, zeigen können.

Glykolytische Rate bei PUS

Grad 2 PUS zeigten eine signifikant höhere ^{18}F -FDG-Aufnahme im Vergleich zu anderen Grad 2 Sarkomuntergruppen. In zwei Fällen zeigte der SUV_{max} bei Grad 2 PUS einen Wert größer 30. Per Definition sind PUS undifferenzierte Tumoren und erhalten in den meisten Fällen eine Grad 3 Bewertung aufgrund des FNCLCC-Systems. In Fällen fehlender Tumornekrose, kann ein PUS eine Grad 2 Bewertung aufgrund der niedrigeren Punktzahl erhalten. Dennoch haben PUS auch ohne Nekrose eine hohe Traceraufnahme im überwiegend vitalen Tumorgewebe und können somit einen hohen SUV_{max} Wert auf PET-Bildern erreichen. Ähnlich zu Benz et al. [1] zeigen die vorliegenden Daten einen nicht signifikanten Trend zur höherem SUV bei Hochrisiko GIST sowie hochgradigen Liposarkomen. Die Untergruppe der Leiomyosarkome hingegen zeigte eine signifikante

Aufteilung in niedrigen SUV ($n=2$, mittlerer SUV_{max} : 3,3) für Grad 1 Tumoren, mittleren SUV für Grad 2 Tumoren ($n=7$, mittlerer $SUV_{max} \pm SD$: $6,2 \pm 4,1$) und hohen SUV für Grad 3 Tumoren ($n=7$, mittlerer $SUV_{max} \pm SD$: $12,2 \pm 3,5$). Unterschiedliche Befunde für Sarkomuntergruppen sind wahrscheinlich Folge der limitierten Zahl an Läsionen, die in der jeweiligen Gruppe analysiert werden konnten. Angesichts der geringen Inzidenz von Sarkomen, würde ein multizentrischer Ansatz benötigt werden, um eine Stichprobengröße zu erhalten, die groß genug ist, um glykolytische Raten für die einzelnen Untergruppen mit ausreichender statistischer Power zu untersuchen.

Zusammenfassung

Weichteilsarkome gehen aus den Zellen des menschlichen Bindegewebes hervor, weisen je nach Ursprungsgewebe unterschiedliche Eigenschaften auf und bilden somit eine heterogene Gruppe von Tumoren. Nach ihren histopathologischen Eigenschaften können Weichteilsarkome in verschiedene Gruppen eingeteilt werden, die z.B. die Aggressivität oder Art des Tumors beschreiben.

Diese Dissertation evaluiert die Genauigkeit verschiedener SUV basierter Parameter der ^{18}F -FDG PET zur Vorhersage des histopathologischen Grades humaner Weichteiltumoren.

In einer retrospektiven Studie wurden 129 Läsionen von 123 Patienten, die eine ^{18}F -FDG-PET Untersuchung erhielten, ausgewertet. 79 Patienten stellten sich zur Primärdiagnose, 44 Patienten im Rezidiv vor. Der histopathologische Befund war Referenz-Standard für das Tumorgrading. Absolutwerte und Tumor-zu-Leber Quotient mehrerer SUV Parameter wurden, getrennt für Subtypen, mit dem histopathologischen Tumorgrad korreliert. Bei Patienten zur Erstdiagnose zeigten SUV_{max} , SUV_{peak} , $\text{SUV}_{\text{max}}/\text{SUV}_{\text{Leber}}$ und $\text{SUV}_{\text{peak}}/\text{SUV}_{\text{Leber}}$ eine gute Korrelation mit dem Tumorgrad. SUV_{peak} (AUC-ROC: 0,82) und $\text{SUV}_{\text{peak}}/\text{SUV}_{\text{Leber}}$ (AUC-ROC: 0,82) konnten optimal zwischen niedriggradigen (intermediäre Tumore nach WHO, FNCLCC-Grad 1 und niedrig Risiko GIST) und hochgradigen Läsionen (FNCLCC-Grad 2, FNCLCC-Grad 3 sowie hoch Risiko GIST) differenzieren. Der optimale Schwellenwert für $\text{SUV}_{\text{peak}}/\text{SUV}_{\text{Leber}}$ betrug 2,4, mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 81% zur Vorhersage hochgradiger Läsionen. Bei Patienten mit Tumorrezidiv war für sämtliche Parameter eine Vorhersage des Tumorgrades nicht zuverlässig möglich (AUC-ROC <0,75).

Ein Tumor SUV_{peak} von mindestens dem 2,4-fachen des mittleren Leberstoffwechsels sagte einen hohen Tumorgrad (Grad 2 bis 3) des primären Weichteilsarkoms mit guter Genauigkeit voraus. Bei Tumorrezidiven konnte durch ^{18}F -FDG-PET nicht zuverlässig zwischen niedrig- und hochgradigen Läsionen unterschieden werden.

Referenzen

1. Matthias R. Benz, S.M.D., *Correlation Between Glycolytic Phenotype and Tumor Grade in Soft-Tissue Sarcomas by 18 F-FDG PET*. 2010.
2. Rakheja, R., et al., *Correlating metabolic activity on 18F-FDG PET/CT with histopathologic characteristics of osseous and soft-tissue sarcomas: a retrospective review of 136 patients*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **198**(6): p. 1409-16.
3. Charest, M., et al., *FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(12): p. 1944-51.
4. Folpe, A.L., et al., *(18 F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(4): p. 1279-87.
5. Tateishi, U., et al., *Glut-1 expression and enhanced glucose metabolism are associated with tumour grade in bone and soft tissue sarcomas: a prospective evaluation by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(6): p. 683-91.
6. Jochen Schütte, J.r.T.H., Peter Reichardt, Rolf D. Issels, Per-Ulf Tunn, Volker Budach, *Leitlinie Weichteilsarkome*, P.D.m.B. Wörmann, Editor 2011, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.: Berlin.
7. *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*, K.K.U. Christopher D.M. Fletcher, Fredrik Mertens, Editor 2002, IARC Press: Lyon.
8. Eary, J.F. and E.U. Conrad, *Imaging in sarcoma*. J Nucl Med, 2011. **52**(12): p. 1903-13.
9. Guillou, L., et al., *Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma*. J Clin Oncol, 1997. **15**(1): p. 350-62.
10. Coindre, J.M., et al., *Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group*. Cancer, 2001. **91**(10): p. 1914-26.
11. Deyrup, A.T. and S.W. Weiss, *Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world*. Histopathology, 2006. **48**(1): p. 42-50.

12. ESMO, *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2012.
13. Martin Breitensteher, M.D., Gabriele Amann *Bildgebende Diagnostik und Therapie der Weichteiltumoren*. 2008, Stuttgart: Thieme.
14. Green FL, P.D., Fleming ID, et al., *AJCC Cancer Staging Manual. 6th edition*. 2002, New York: Springer.
15. Reiser Maximilian, K.F.-P., Debus Jürgen, *Duale Reihe Radiologie*. 2011, Stuttgart: Thieme.
16. Kalender, W., *Grundlagen und Technik der Spiral-CT*, in *Der Radiologe* 1999, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
17. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system*. Br J Radiol, 1973. **46**(552): p. 1016-22.
18. Krukemeyer, M.G.W., Wolfgang, *Strahlenmedizin, Ein Leitfaden für den Praktiker*. 2004, Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co.
19. Bartenstein, P. *PET und PET/CT, Prinzip und Anwendung*, LMU. http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Nuklearmedizin/download/de/mecum/Nuklearmedizin_Modull_Vorlesung_2.pdf.
20. Beyer, T., et al., *Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging*. J Nucl Med, 2004. **45 Suppl 1**: p. 25S-35S.
21. Society of nuclear medicine and molecular imaging (SNMMI), K.Z. *(18F) fluorodeoxyglucose, 18F-FDG or FDG 2-deoxy-2-(18F)-fluoro-D-glucose*. 2012.
22. Harald Schicha, O.S., *Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung*. Vol. 7. Auflage. 2013, Stuttgart: Schattauer GmbH.
23. Boellaard R, K.N., Hoekstra OS, Lammertsma AA, *Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study*. J Nucl Med, 2004: p. 45:1519-27.
24. Krak, N.C., et al., *Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. **32**(3): p. 294-301.
25. Nahmias, C. and L.M. Wahl, *Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors*. J Nucl Med, 2008. **49**(11): p. 1804-8.
26. Nakamoto, Y., et al., *Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose*. Mol Imaging Biol, 2002. **4**(2): p. 171-8.
27. Wahl, R.L., et al., *From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors*. J Nucl Med, 2009. **50 Suppl 1**: p. 122S-50S.

28. Crippa, F., et al., *Association between (18 F) fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation*. Eur J Nucl Med, 1998. **25**(10): p. 1429-34.
29. Schoder, H., et al., *Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(21): p. 4643-51.
30. Benz, M.R., et al., *Combined assessment of metabolic and volumetric changes for assessment of tumor response in patients with soft-tissue sarcomas*. J Nucl Med, 2008. **49**(10): p. 1579-84.
31. Fendler, W.P., et al., *Evaluation of several FDG PET parameters for prediction of soft tissue tumour grade at primary diagnosis and recurrence*. Eur Radiol, 2015. **25**(8): p. 2214-21.
32. Association, N.E.M., *Association NEMA NU 2 - Performance measurements of positron emission tomographs*. 2001.
33. Haug, A.R., et al., *18F-FDG PET/CT Predicts Survival After Radioembolization of Hepatic Metastases from Breast Cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2012. **53**(3): p. 371-377.
34. Fletcher, C.D., et al., *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach*. Hum Pathol, 2002. **33**(5): p. 459-65.
35. DeLong, E.R., D.M. DeLong, and D.L. Clarke-Pearson, *Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach*. Biometrics, 1988. **44**(3): p. 837-45.
36. Benz, M.R., et al., *Correlation between glycolytic phenotype and tumor grade in soft-tissue sarcomas by 18F-FDG PET*. J Nucl Med, 2010. **51**(8): p. 1174-81.
37. Domanski, H.A., et al., *Core-needle biopsy performed by the cytopathologist: a technique to complement fine-needle aspiration of soft tissue and bone lesions*. Cancer, 2005. **105**(4): p. 229-39.
38. Palmer, H.E., et al., *Subgrouping and grading of soft-tissue sarcomas by fine-needle aspiration cytology: a histopathologic correlation study*. Diagn Cytopathol, 2001. **24**(5): p. 307-16.
39. Heslin, M.J., et al., *Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma*. Ann Surg Oncol, 1997. **4**(5): p. 425-31.
40. Makris, N.E., et al., *Evaluation of strategies towards harmonization of FDG PET/CT studies in multicentre trials: comparison of scanner validation phantoms and data analysis procedures*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. **40**(10): p. 1507-15.
41. Paquet, N., et al., *Within-patient variability of 18F-FDG: standardized uptake values in normal tissues*. J Nucl Med, 2004. **45**(5): p. 784-8.

42. Mechtersheimer, G., et al., [*Primary sarcomas and sarcoma metastases in the liver: morphological and molecular aspects*]. *Pathologie*, 2006. **27**(4): p. 251-62.
43. Al-Ibraheem, A., et al., (*¹⁸F*) *fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of recurrent bone and soft tissue sarcoma*. *Cancer*, 2013. **119**(6): p. 1227-34.
44. Hatayama K, W.H., Ahmed AR, Yanagawa T, Shinozaki T, Oriuchi N, et al. , *Evaluation of hemangioma by positron emission tomography: role in a multimodality approach*. . *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:70-7.
45. Suzuki R, W.H., Yanagawa T, Sato J, Shinozaki T, Suzuki H, et al. , *PET evaluation of fatty tumors in the extremity: possibility of using the standardized uptake value (SUV) to differentiate benign tumors from liposarcoma*. *Ann Nucl Med* 2005;19:661-70.

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. Wolfgang Fendler, für seine Unterstützung während der gesamten Arbeit bedanken. Herrn Prof. Dr. Marcus Hacker danke ich für die Möglichkeit zur selbständigen Forschung. Herzlicher Dank gilt allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin.

Besonders möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich immer in jeglicher Hinsicht gefördert und unterstützt hat. Meinem Mann danke ich für seine große Unterstützung und Geduld bei Entstehung dieser Arbeit.

Eidesstattliche Versicherung

Rebecca Köhler

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Evaluation verschiedener SUV Parameter der
¹⁸F-FDG PET zur Vorhersage des Tumorgrades humaner Weichteilsarkome

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Zürich, 10.05.2018

Unterschrift Doktorandin