

Das PET-CT im onkologischen Alltag – Eine wertvolle Hilfe zur Prognoseverbesserung

Wulf-Peter Brockmann

Citation: Brockmann W.-P. (2020): Das PET-CT im onkologischen Alltag – Eine wertvolle Hilfe zur Prognoseverbesserung, Oncothermia Journal 30: 125 – 131,

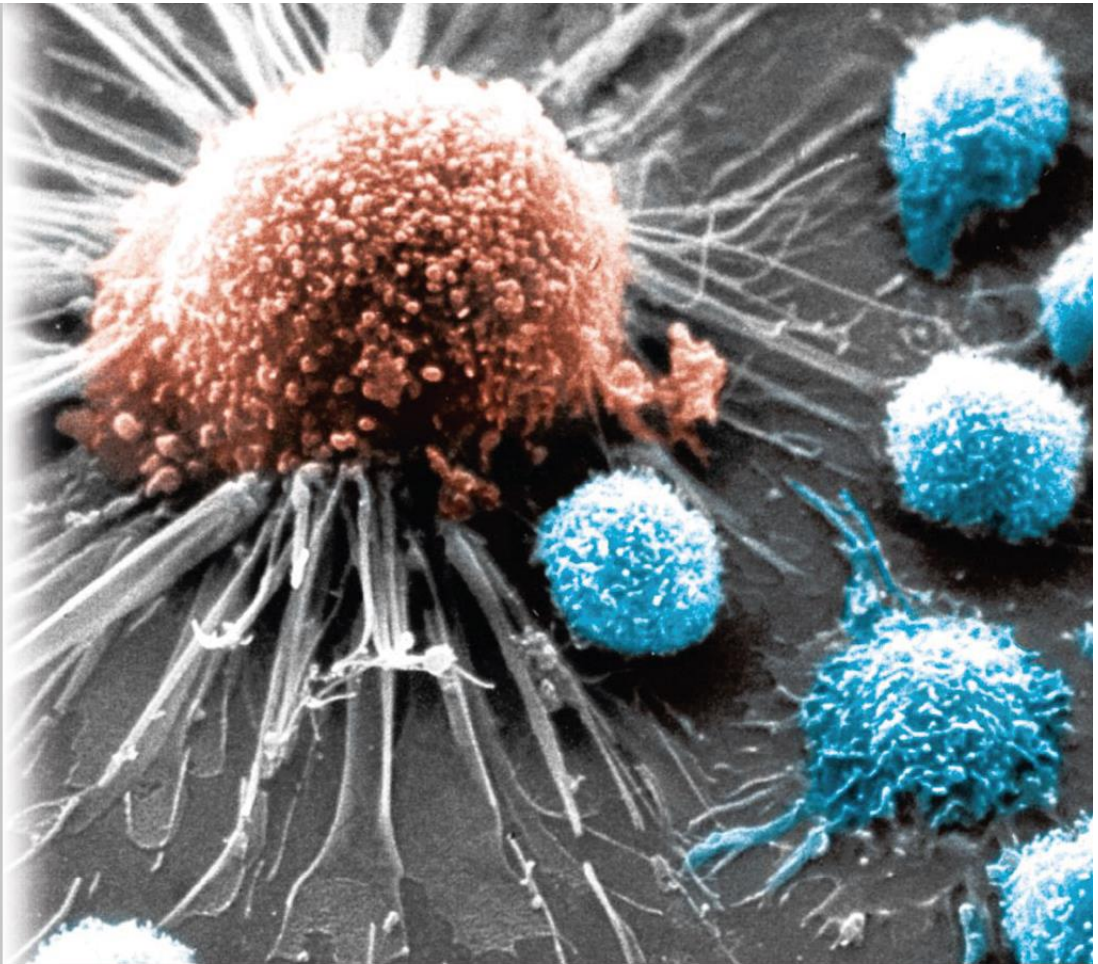
Reprinted from: Forum Komplementäre Onkologie, Ausgabe 06/2020
http://www.oncotherm.com/sites/oncotherm/files/2021-04/Brockmann_DasPET.pdf

Comment

The mEHT method selects the cancer cells in the targeted volume. One of the selection's essential factors is the higher conductivity in the tumor cell's microenvironment than in other regions. The radiofrequency current flows into the path where the resistance is low (the conductance is high). The high metabolic rate of cancer (primarily fermentative glucose consumption, Warburg effect) produces ionic species in the neighborhood of cancer. Measuring the glucose metabolism, which is the primary effect of PET diagnostics, gives a piece of direct information about glucose intake, which is proportional to ion production. In this way, the PET indicates the areas where the radiofrequency current will have a high density at the treatment. The PET intensity suggests the efficacy of the initial selection mechanism of mEHT. Dr. Bockmann's article discusses the PET process, giving a hint for the selection mechanism of mEHT.

Kommentar

Die mEHT-Methode wählt die Krebszellen im Zielvolumen aus. Einer der wesentlichen Faktoren der Selektion ist die höhere Leitfähigkeit in der Mikroumgebung der Tumorzelle gegenüber anderen Regionen. Der Hochfrequenzstrom fließt da lang, wo der Widerstand niedrig ist (bzw. die Leitfähigkeit hoch ist). Die hohe Stoffwechselrate von Krebs (hauptsächlich fermentativer Glukoseverbrauch, Warburg-Effekt) erzeugt eine ionische Spezies im näheren Umfeld des Krebses. Die Messung des Glukosestoffwechsels, der der primäre Effekt der PET-Diagnostik ist, liefert eine direkte Information über die Glukoseaufnahme, die proportional zur Ionenproduktion ist. Auf diese Weise zeigt das PET die Bereiche an, in denen der Hochfrequenzstrom bei der Behandlung eine hohe Dichte aufweist. Die PET-Intensität legt die Wirksamkeit des anfänglichen Selektionsmechanismus von mEHT nahe. Dr. Bockmanns Artikel diskutiert den PET-Prozess und gibt einen Hinweis auf den Selektionsmechanismus von mEHT.



Sonderdruck aus Ausgabe 6/2020

Das PET-CT im onkologischen Alltag – Eine wertvolle Hilfe zur Prognoseverbesserung

Dr. med. Wulf-Peter Brockmann

FORUM MEDIZIN
Verlagsgesellschaft mbH

Das PET-CT im onkologischen Alltag – Eine wertvolle Hilfe zur Prognoseverbesserung

Dr. med. Wulf-Peter Brockmann

In der Positronen-Emissions-Tomographie (= PET) nutzt man gegenüber bösartigen Tumoren deren speziellen Energiestoffwechsel aus, der auf der Glykolyse beruht, der Oxidation von Zucker bis zur Milchsäure als Endprodukt. Appliziert man intravenös Glukose, die an einen radioaktiven Tracer gebunden ist (^{18}F), so reichert sie sich innerhalb von etwa einer Stunde überall dort an, wo vermehrt Zucker im Körper utlisiert wird, normalerweise im Gehirn, im Herzen, in der Leber, in der Darmwand oder im Rahmen der Ausscheidung des radioaktiven Tracers in den ableitenden Harnwegen (Nieren, Ureteren und Harnblase/Harnröhre), aber auch in Tumoren und deren Metastasen, wenn sie vermehrt Zucker benötigen.

Im Falle anderer Tumorzell-avid Moleküle, die ebenfalls mit einem radioaktiven Tracer verbunden werden können, werden entsprechend andere Formen des PET-CT verwendet: das DOTA-TOC-PET-CT bei neuroendokrinen Tumoren sowie ehemals das ^{18}F -Cholin-PET-CT und aktuell das ^{68}Ga Gadolinium-PSMA-PET-CT beim Prostatakarzinom. In der neuesten Entwicklung lässt sich das PSMA auch an das ^{18}F binden, dessen um die Hälfte kürzere Halbwertszeit bei ähnlichem Bindungsverhalten im Körper im Vergleich zum ^{68}Ga Gallium-PSMA die Strahlenbelastung der Untersuchung beträchtlich vermindern dürfte. Andererseits ist in der radioaktiven Zuckerverbindung, der ^{18}F -FDG, bei der gebräuchlichsten Onko-PET-Version die Halbwertszeit des ^{18}F -Nuklids mit 110 Min. so kurz, dass die Patienten recht pünktlich zum Einbestellungstermin erscheinen müssen und zudem nüchtern, damit für eine erkennbare Strahlung des Zuckerstoffwechsels maligner Befunde noch eine ausreichende Menge der radioaktiven Glukoseverbindung zum Einbau in die Befunde zur Verfügung steht.

Vor- und Nachteile der PET-CT-Untersuchung

Technisch-physikalisch und biologisch bedingt: In der bildgebenden Tumordiagnostik galten abgesehen von endoskopischen Verfahren bis zur Jahrtausendwende Ultraschall (US), Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) mit hoher Auflösung im Zielbereich als besonders Erfolg versprechend. Dagegen fußen die altbekannten nuklearmedizinischen Methoden in ihrer Aufnahmetechnik auf sichtbar gemachten Stoffwechselfunktionen, die sich jedoch nur relativ unscharf abbilden ließen, so beispielsweise die Knochenszintigraphie, in der ein vermehrter Knochenaufbau durch benigne Osteoblasten wiedergegeben wird. Seit einigen Jahren können die Befunde dieser Methode anhand der gleichen mathematischen Algorithmen wie bei CTs oder MRTs auch in dünnen, unscharfen Querschnitten abgebildet werden, wobei sich auf solche unscharfen Schichtdokumentationen an identischer Lokalisation hochauflösende Lowdose-CT-Aufnahmen eines integrierten Computertomographen legen lassen. Diese SPECT-Bilder erhöhen das Potenzial szintigraphischer Möglichkeiten beträchtlich, wenn es etwa um periostäre Weichteilanteile von Knochenmetastasen geht, war aber noch verbesserungsfähig: So ist bei einer PET-Diagnostik von Vorteil, dass vermehrt Glukose-verbrauchende Tumore oder ihre Metastasen – relativ unabhängig von ihrem Sitz im Körper – ab drei bis fünf Millimetern Durchmesser als Strahlungsherde sichtbar werden und sich somit ihr spezieller Energiestoffwechsel zusammen

mit ihrem malignen Gewebe in Knochen, Leber, Lymphknoten oder anderen Weichteilgeweben abbilden lässt. Je höher andererseits der Zuckergrundumsatz der umgebenden Normalgewebe ist, also je stärker die gesunde Hintergrundstrahlung in den Normalstrukturen krebsbefallener Organe ausgeprägt ist, desto schwieriger wird es, in solchen Geweben kleine maligne, zusätzlich strahlende Befunde zu erkennen: am schwierigsten folglich in der Leber, im Gehirn, im Darm und insbesondere in den ableitenden Harnwegen.

In der Lunge verschleift die Atembeweglichkeit die eigentlich stark umschriebene Strahlung weniger Millimeter großer Metastasen bis zur Unkenntlichkeit. Dieser Nachteil erweist sich jedoch als weniger problematisch, da in diesem Organ der ins PET-Gerät integrierte Computertomograph (PET-CT) ab 3 Millimeter Durchmesser metastatische Rundherde regelmäßig darstellen kann. Für PET-Untersuchungen des Gehirns gibt es Rechenmethoden, die die kräftige Grundstrahlung des Organ-typischen Glukoseverbrauchs bis zu einem gewissen Maße subtrahieren können und dadurch doch noch Metastasen-verdächtige Befunde, primäre maligne Hirntumore oder -tumorrezidive erkennen lassen. Eine spezielle Form der PET-Diagnostik ist auch aus diesem Grund die synchrone Verbindung des PET-Gerätes mit einem MR-Tomographen (PET-MRT), der insbesondere im Gehirn und in der Leber die Diagnostik vervollkommen kann, aber wegen des noch höheren Gerätepreises und seiner diagnostischen Abbildungslücke gegenüber kleinen Lungenmetastasen in nuklearmedizinischen Standorten seltener vorhanden ist. Allen PET-Methoden ist gemeinsam, dass sie nicht wie Knochen- oder Schilddrüsenszintigraphien auf der Erkennung und Messung ionisierender Gammastrahlung radioaktiven Zerfalls eines Technetium-Isotops beruhen, sondern auf der viel schwächeren Positronenstrahlung, beispielsweise des ^{18}F Fluor-Isotopes, die bei seinem BetaPlus-Zerfall entsteht, und deren minuziöser Empfang anhand spezieller Detektoren sowie ihre Verarbeitung zu Schichtaufnahmen mit den schon erwähnten mathematischen Algorithmen ungleich aufwendiger ist.

In Organen wie der Leber und dem Gehirn, die schon von vornherein einen recht starken Glukosegrundumsatz aufweisen und daher auch einen prinzipiell vermehrten Einbau radioaktiver Glukoseverbindungen, ist mittels PET die Primärdiagnostik kleiner Malignome sicherlich etwas weniger sensitiv als per CT oder MRT, nicht aber ihre posttherapeutische Verlaufsdagnostik: Waren und bleiben sie nach Therapie noch darstellbar, erlaubt die Intensitätsdynamik ihrer Strahlung, d.h. ihr Funktionsstoffwechsel, wertvolle Schlüsse auf

Behandlungsergebnisse und das Maß einer erhofften Remission. Darüber hinaus reichern nicht alle Krebstumore regelmäßig die radioaktive Glukoseverbindung an. Hierzu gehört insbesondere das primäre Magenkarzinom. Ansonsten lassen sich Karzinome und ihre Metastasen fast ohne Einschränkungen ebenso gut per PET-CT darstellen wie Sarkome und primäre Lymphome.

Auf Patientenseite: Einerseits kann Platzangst die Durchführung der Untersuchung erschweren und muss evtl. medikamentös kaschiert werden; aber auch die Dauer der Untersuchung von bis zu 45 Minuten wie bei der MRT kann sich insbesondere für Schmerzpatienten oder M. Parkinson-Erkrankte problematisch auswirken, da sich die Patienten während der Untersuchung nicht bewegen sollten. Erhöhte Nüchtern-Blutzucker-Werte bei Diabetespatienten können ebenfalls die Untersuchung erschweren.

Bedeutung des PET-CT bei der der Prognoseverbesserung: Fallbeispiele aus dem ambulanten onkologischen Alltag

Die Bedeutung des PET-CT fußt auf der Korrelation zwischen der Prognose maligner Erkrankungen und einer fachgerechten PET-CT-Indikationsstellung zur frühen und damit oft noch rechtzeitigen Erkennung bzw. Verifikation der Ausbreitung eines Malignoms beim prätherapeutischen Staging: Hängt vom positiven Untersuchungsergebnis ab, ob und wo im Körper der Erkrankten noch ein lokal kuratives Vorgehen möglich ist, das bei erfolgreicher Behandlung eine Vollremission bis hin zu einer Heilung erlaubt, ruht eventuell das Schicksal des Patienten in einer solchen PET-CT-Untersuchung. Wie schnell PET-CTs auf Änderungen klinischer Verläufe reagieren und wie sinnvoll es sein kann, schon zwei Monate nach einem ersten PET-CT noch ein weiteres durchzuführen, zeigt

Fallbeispiel 1: H.B., weibl., 82 Jahre

18F-FDG-PET-CT 03/20: Darstellung eines Uterussarkoms als Befall des gesamten Organs sowie Diagnose einer ossären Metastase im re. Os Ileum mit großem Weichteiltumor sowie einer weiteren Metastase paraaortal

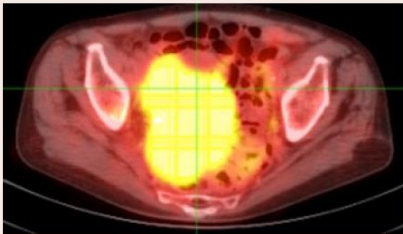


Abb. 1a: tumorös aufgetriebener Uterus, PET- und CT-Querschnitte aufeinander projiziert

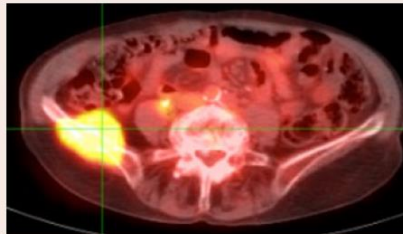


Abb. 1b: Os ileum-Metastase re., PET- und CT-Querschnitte aufeinander projiziert

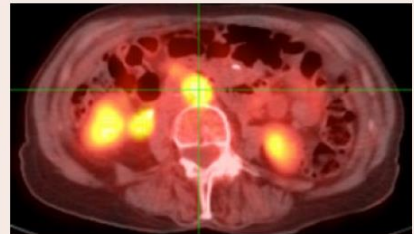


Abb. 1c: Paraaortametastase, PET- und CT-Querschnitte aufeinander projiziert

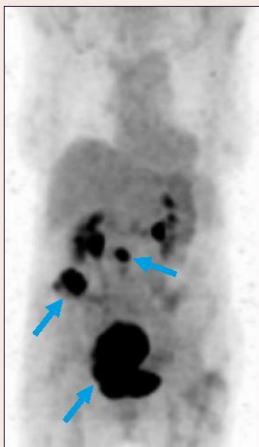


Abb. 2a: in 03/20 sind prätherapeutisch der Primärtumor und beide Metastasen im PET gut erkennbar



Abb. 2b: in 07/20 nach Therapieabschluss Vollremission (nach hyperfraktioniert-akzelerierter Strahlentherapie Serie Elektrohyperthermieserie und Insulin-potenzierter Lowdose Chemotherapie), passend zum Titerabfall des CA15-3 von 314 U/ml auf 13,7 U/ml und beim CA125 von 86,8 U/ml auf 4,2 U/ml



Abb. 2c: 09/20, nach foudroyanter Entwicklung eines triple doseneg. Mammakarzinoms li. schon multiple Metastasen lymphonodulär in Weichteilen und ossär; dabei deutlicher Wiederanstieg des CA15-3 auf 32,6 U/ml, und des CA-125 auf 33 U/ml



Abb. 2d: 11/20, nach nochmaliger Lowdose Chemotherapie, aber entsprechend einer Liquid-Biopsy-Empfehlung, in Kombination mit Elektrohyperthermien, ähnlich ausgeprägte Remission wie zuvor, in PET und Serum-Tumormarkertitern: mit 6,3 U/ml beim CA125 und 22,6 U/ml beim CA15-3 (Therapie wird fortgesetzt).

Fallbeispiel 1 einer 82-jährigen Patientin, bei der anfänglich erfolgreich ein großes inoperables Uterussarkom mit zwei abdominalen Metastasen behandelt worden war (Abb. 1a-c und 2a), aber schon 2 Monate nach dem Erhalt der Vollremission (Abb. 2b) ein drittes PET-CT multiple Knochen- und regionäre Lymphknotenmetastasen eines zwischenzeitlich aufgetretenen kleinen Mammakarzinoms (triple neg.) aufzeigte (Abb. 2c). Der schnelle Erfolg der sehr gut verträglichen altersadaptierten Komplementärtherapie spiegelte sich schon 2 Monate später auch für das Zweitmalignom in Abb. 2d zusammen mit abnehmenden Tumormarker-Titem von CA125 und CA15-3 wider. Wie sinnvoll sich solch eine eng verbundene Partnerschaft von PET-CT und subtiler, engmaschiger Tumormarker-Diagnostik auf einen mehrjährigen klinischen Verlauf (**Fallbeispiel 2**) bei therapeutisch praktisch unbeeinflusster Lebensqualität auswirkte, zeigen die PET-CT-Abbildungen uni- und oligokulärer Metastasen nach

triple-neg. Mammakarzinom mit jeweils nachfolgenden Vollremissionen, die nach minimalem Serumtumormarker-Anstieg von CA125 und CA15-3 (sogar noch innerhalb des Normbereiches!) jedes Mal Grundlage für die anschließenden Behandlungserfolge waren (bebilderte Fallschilderung in FKO 2019 (2), 6–8; kostenfreier Bezug: medwiss@forum-medizin.de).

Fallbeispiel 3 zeigt die aktuell noch anhaltende Vollremission bei einer 68-jährigen Patientin mit triple neg. Mammakarzinom, bei der vor drei Jahren alle vier lokalisierbaren Metastasenregionen dank der PET-CT Staging-Diagnostik erfolgreich und größtenteils lokal behandelt worden waren (s. Abb. 3a-c, 4, 5 u. 6 sowie die Legenden hierzu). **Fallbeispiel 4** handelt von einem jungen Patienten mit Z.n. adenoidzystischem Parotiskarzinom, der bei einer Liquid Biopsy zur Chemosensitivitätstestung ein überraschend positives Ergebnis

Fall 3: T.C., weibl., 71 Jahre. Z.n. Mammakarzinom, triple neg. Abb. 3 u. 4: 18F-FDG-PET-CT mit Metastasendiagnose 11/2017

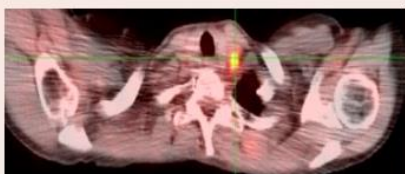


Abb. 3a: Lymphknotenmetastasen (im Fadenkreuz), li. paratracheal

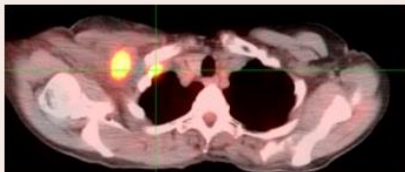


Abb. 3b: Lymphknotenmetastasen, re.-supraklavikulär u. retro-/infraklavikulär

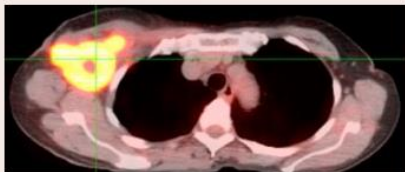


Abb. 3c: Lymphknotenmetastasen, re.-axillär mit zentraler Nekrose

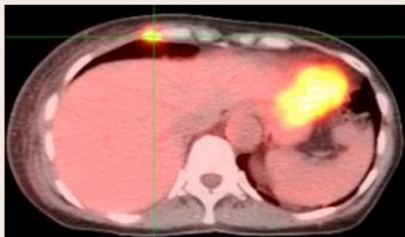


Abb. 4: ossäre /paraossäre Sternummetastasen, eine von multiplen Metastasen (para-)ossär im/unter dem gesamten corpus sterni sowie im/am angrenzenden Rippenknorpel (s. PET-Übersicht, Abb. 5)



Abb. 5: PET-CT vor Therapie (11/17), alle Strahlungsbefunde außerhalb von Herz, Nieren und Harnblase sind Metastasen und alle Herde innerhalb des Ovals sind parasternale/sternale Metastasen



Abb. 6: PET-CT (11/2020) nach intermittierender 3-jähriger Therapiekombination aus hyperfraktionierter akzelerierter Strahlentherapie, Elektrohyperthermie und Insulinpotenzierter Lowdose-Chemotherapie sowie Vakzinationen mit autologen Dendritischen Zellen. Ergebnis: stabile Vollremission, da PET ohne pathologische Herde bei normaler 18FDG-Utilisation von Herz und Leber sowie ungestörter Ausscheidung über Nieren und Harnblase.

betr. PSMA auswies, das mit einem positiven ^{68}Ga Gadolinium-PSMA-PET-CT bestätigt werden konnte (Abb. 7a u. 7b). Die damals progredienten Lebermetastasen des Patienten konnten anschließend via Leberarterie im Rahmen einer ^{90}Y -DOTATOC- statt ^{177}Lu Lutetium-PSMA-Behandlung (wegen zu schneller Auswaschung des Lutetiums aus dem Metastasengewebe) in eine hepatische Vollremission gebracht werden (Abb. 8a-c) und anschließend nach weiteren Nuklidbehandlungen auch die re.-inguinale LK-Metastasierung (Abb. 8b,c). Nach mehr als 20 Monaten der hierdurch bewirkten und monatelang konstant gebliebenen Remissionen verstarb der Patient leider an erneutem Tumorprogress (03/19). Dass dieser Fall die hohe Validität der Liquid Biopsy auf molekularbiologischer /molekulargenetischer Grundlage (Institut Metavectum, Dr. Steffan, Hamburg) betont, sei nur am Rande erwähnt.

Deutschlands unrühmliche Sonderstellung beim PET-CT

Der defätistische Slogan der Pharmakoonkologie „einmal gestreut, immer gestreut“ im Sinne von „einmal gestreut, nur noch palliativ und damit vomehmlich nur noch medikamentös behandelbar“, würde Medizinern prinzipiell schon im Falle einer einzigen Fernmetastase erlauben, betroffene Krebskranke zu Palliativpatienten mutieren zu lassen, die dann einzig medikamentös, also vom Pharmakoonkologen selbst, zu behandeln wären und passt zur ihrer häufig vorgetragenen Behauptung, dass eine PET-Untersuchung viel zu teuer wäre und sich dafür kaum rentiere. Diese Verleugnung ihres wahren Wertes wird jedoch wie schon dargestellt in meiner Praxis und ebenso

auch regelmäßig im Ausland immer wieder von einer deutlich erfreulicheren Realität überholt. Behandelte man anderenfalls Patienten mit Fernmetastasen tatsächlich unabhängig von Anzahl, Größe, und Lokalisation unter gewohnt pessimistischen Prämissen prinzipiell und a priori nur palliativ, und würde man auf diese Weise den Wert des PET-CT auch zukünftig GBA-gemäß einfach ignorieren, würde man sich dessen Pessimismus zwangsläufig selbst bestätigen und sogar in einer gefährlichen Form von evidence based medicine immer wieder vermeidbare tödliche Resultate festschreiben. Da muss man sich fragen, warum PET-CTs aller Couleurs nur im Ausland die ihnen zustehende hohe Wertschätzung zum Nutzen aller hierfür in Frage kommenden Patienten erfahren und eben nicht in Deutschland, wo sie nur bei Privatpatienten oder fast nur als IGeL-Leistungen bei Kassenpatienten zusammen mit einer entsprechend akribischen Tumormarker-Diagnostik viel früher als gewohnt lokale Befunde aufzeigen dürfen und diese Patienten beim geeigneten Therapeuten als lokal behandelbar einstufen lassen. Anscheinend wird vom GBA und von verantwortlichen Kollegen völlig ignoriert, dass beispielsweise in Polen klinische onkologische Therapiestudien regelmäßig unter PET-CT-Kontrollen stattfinden sollen, und dass Krebspatienten aus dem Ausland (USA, Türkei, Asien, Russland) regelmäßig PET-CT-Diagnostiken zur Erstvorstellung mitbringen.

Autor:
Dr. med. Wulf-Peter Brockmann, FA für Radiologie und Strahlentherapie
Privatpraxis für individuelle Krebstherapie und -diagnostik, Institut OncoLight®
Beim Strohhause 34, 20097 Hamburg
E-Mail: wpbrockmann@aol.com, www.oncolight.de

Fallbeispiel 4: F.M., m., 25 J., ^{68}Ga Gallium-PSMA-PET-CT (02/17)

Verifizierung v. 3 Lebermetastasen eines adenoidzystischen Karzinoms zur Klärung der Option einer ^{177}Lu Lutetium-PSMA-Therapieserie (Abb. 7)



Abb. 7a: Im ^{68}Ga Gallium-PSMA-PET finden sich drei größere Lebermetastasen; N = Niere, H = Harnblase

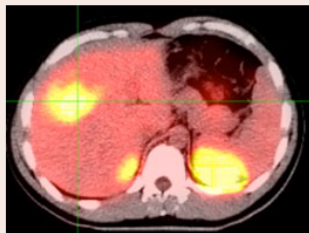


Abb. 7b: Im ^{68}Ga Gallium-PSMA-PET-CT Darstellung der größten Lebermetastase sowie beidseitiger Nierenanschnitte

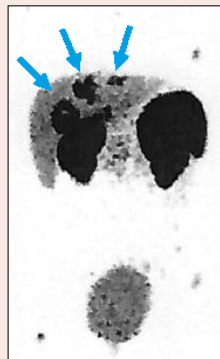


Abb. 8a-c: Auswärtige Rezeptor-PET-CTs mit ^{68}Ga Gallium-DOTATOC vor/nach Nuklidtherapien mit ^{177}Lu -DOTATOC und ^{90}Y -DOTATOC: gemischte Remissionserfolge. Abb. 8a (12/17): vor erster Therapie. Abb. 8b (03/18): Lebervollremission, aber re.-inguinaler LK-Progress. Abb. 8c (07/18): Leistenvollremission re., aber beginnender Progress re.-axillär

Weiterführende Literatur (ausführliche Literaturangaben beim Autor)

- Afshar-Oromieh et al. (2012). Stellenwert der PET/CT in der Lymphknoten-Diagnostik. *Der Radiologe* 2012; 52:338–346. DOI: 10.1007/s00117-011-2255-2.
- Dietlein M. et al. (2012). PET beim Hodgkin-Lymphom: Verbessert die Positronenemissionstomographie die Behandlung? *Der Onkologe* 2012; 16:18–27. DOI: 10.1007/s00761-009-1767-0.
- Gallamini A et al. (2014). Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. *Cancers* 2014; 6: 1821–1889. DOI:10.3390/cancers6041821.
- Hesse B et al. (2012). Adverse events in nuclear medicine – cause for concern? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39:782–785. DOI: 10.1007/s00259-012-2071-6
- Hilner BE et al. (2012). Impact of ^{18}F -FDG PET used after initial treatment of cancer: comparison of the National Oncologic PET Registry 2006 and 2009 cohorts. *J Nucl Med* 2012; 53(5):831–7.
- Mease RC et al. (2013). PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem* 2013; 13(8):951–62.
- Mohnike W et al. (2013). Produktion von PET-Radiopharmaka für den klinischen Gebrauch am Beispiel des MVZ-DTZ Berlin. *Der Nuklearmediziner* 2013; 36: 27–32. DOI: 10.1055/s-0032-1333216.
- Zengerling et al. (2012). Diagnostische Wertigkeit der Cholin-PET/CT bei Patienten mit Prostatakarzinom. *Aktuell Uro* 2012; 43: 49–54.