Klinik für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Ambros J. Beer

Bestimmung optimaler [^{18}F]FDG-PET/CT-basierter Parameter und deren prognostische Schwellenwerte als Surrogat-Biomarker von Knochensarkomen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

Vorgelegt von:
Deborah Weiß
Geboren in Überlingen

2022

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Ambros J. Beer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Schultheiß

Tag der Promotion: 28.Oktober 2022

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **iii**

1 Einleitung **1**

1.1 Eigenschaften und prognostische Faktoren von Knochensarkomen 1

1.2 Die PET/CT in der Diagnostik 4

1.3 Der SUV als Biomarker 7

1.4 Fragestellung 9

2 Material und Methoden **12**

2.1 Patienten 12

2.2 PET/CT 13

2.2.1 [^{18}F]FDG als radioaktiver Tracer 14

2.2.2 [^{18}F]FDG-Metabolismus 15

2.2.3 Bildgenerierung in der PET 15

2.3 Bildanalyse und weitere Datenerhebung 16

2.4 Histopathologisches Grading für Osteosarkome 18

2.5 Statistische Auswertung 19

3 Ergebnisse **23**

3.1 Patienteneigenschaften 23

3.2 Histologisches Grading 31

3.3 Kaplan-Meier-Kurven mit dem Median als Schwellenwert 38
3.4 Kaplan-Meier-Kurven mit optimalem Schwellenwert 45
3.5 Untersuchung unserer Kohorte anhand der Schwellenwerte anderer Studien 52

4 Diskussion **55**
4.1 Patientenkohorte 55
4.2 Histologisches Grading 57
4.3 Kaplan-Meier-Kurven mit Median als Schwellenwert 59
4.4 Kaplan-Meier-Kurven mit optimalem Schwellenwert 60
4.5 Untersuchung unserer Kohorte anhand der Schwellenwerte anderer Studien 62
4.6 Vergleich der verschiedenen Schwellenwerte 63
4.7 Kritik an der Schwellenwert-Bestimmung 64
4.8 Schwellenwerte aus anderen Veröffentlichungen und deren Ergebnisse . . 65
4.9 Kritik an der Kaplan-Meier-Kurve und der Überlebenszeitberechnung . . . 67
4.10 Cox-Regression 69
4.11 Limitationen unserer Studie 69
4.12 PET/CT-Parameter 72
4.13 [^{18}F]FDG-Metabolismus in Tumoren 73
4.14 Ausblick 74

5 Zusammenfassung **77**

6 Literaturverzeichnis **79**

Danksagung **88**

Lebenslauf **89**

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve
avg	Average, Durchschnitt
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CCCU	Comprehensive Cancer Center Ulm
CS	Chondrosarkom
CT	Computertomographie
CTDI	Computed Tomography Dose Index
CTpv	Computertomographie portalvenöse Kontrastmittelphase
ES	Ewingsarkom
FDG	Fluordesoxyglucose
G	Grading
GMP	Good manufacturing practice
KI	Konfidenzintervall
KS	Knochensarkom

LDH	Laktatdehydrogenase
max	Maximum
mGy	Milligray
min	Minimum
MIPAV	Medical Image Processing, Analysis, and Visualization
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
MTV	Metabolisches Tumorvolumen
MW	Mittelwert
OS	Osteosarkom
PET	Positronenemissionstomographie
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung, standard deviation
SUV	Standardized Uptake Value
TLG	Total Lesion Glycolysis
VOI	Volume of interest
vol	Volumen
WS	Weichteilsarkom

1 Einleitung

1.1 Eigenschaften und prognostische Faktoren von Knochensarkomen

Sarkome machen bei Erwachsenen ca. 1 % und bei Kindern bis zu 10 % aller bösartigen Tumore aus, wovon wiederum nur ein kleiner Teil Knochensarkome (KS) sind [27, 51, 55]. Die häufigsten malignen Neoplasien, welche aus Knochen als Ursprungsgewebe entstehen, sind Osteosarkome (OS), Ewingsarkome (ES) und Chondrosarkome (CS). Bei Kindern machen KS 3,4 % aller bösartigen Tumore aus. Dabei haben Osteosarkome mit 60 % den größten Anteil, gefolgt von Ewingsarkomen mit 25 %. Im Erwachsenenalter beträgt die Inzidenz der KS 1-2/100000 im Jahr, wobei Osteosarkome mit 40 % den größten Anteil ausmachen [55]. Differentialdiagnostisch werden die Tumore unterschieden duch ihre typischen Eigenschaften wie Tumorlokalisation, Patientenalter, Prävalenz, bildgebende Verfahren und Biopsie zur Diagnosesicherung. Anhand Alter, Geschlecht und Tumorlokalisation kann eine Vortest-Wahrscheinlichkeit für die verschiedenen Knochentumore berechnet werden. Laut einer Studie konnten mit diesen drei Parametern schon 51 % der primär malignen Knochentumore richtig diagnostiziert werden [6]. Zur Diagnostik kommen für den Primärtumor normalerweise eine CT oder MRT zum Einsatz, sowie eine Knochenszintigraphie zur Suche nach Knochenmetastasen und eine Thorax-CT zur Detektion von Lungenmetastasen [23].

Als Therapieoptionen stehen operative Entfernung, Chemotherapie und Bestrahlung zur Verfügung [27].

Ewingsarkome

Ewingsarkome sind die zweithäufigsten malignen Knochentumore im Kindes- und Jugendalter [17] und insgesamt die dritthäufigsten Knochentumore [46]. Meist treten sie im Wachstumsalter von 5-15 Jahren auf [46]. Männliche Patienten waren laut einer Studie mit einem Verhältnis von 1,67:1 deutlich häufiger betroffen als weibliche Patienten [6]. Lokalisiert sind ES hauptsächlich in der Diaphyse des Femur, aber auch in der Diaphyse anderer langer Röhrenknochen wie Tibia, Fibula und Humerus. Gelegentlich tritt das ES im Becken oder an den Rippen auf [6, 17, 49]. Lungenmetastasen sind die häufigsten Absiedelungen, gefolgt von Skelettmetastasen. Laut einer Studie waren 20-30 % der ES bereits bei Diagnose metastasiert. Diese hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 20 %, wohingegen Patienten mit nicht metastasierten ES eine von 70 % hatten [17]. Als weitere prognostische Faktoren, neben Metastasen bei Diagnose, gelten das Tumorvolumen, histologisches Ansprechen auf Therapie und Lokalisation des Primärtumors. Diese Faktoren sind stark mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Dagegen gehen weder das Geschlecht noch der LDH-Wert mit einer Veränderung der Prognose einher. Widersprüchliche Angaben in Bezug auf das Gesamtüberleben geben die Prognosefaktoren Alter und Therapiemodalität. Patienten mit Tumoren im Achsenskelett und Becken haben deutlich schlechtere Überlebenszeiten als Patienten mit Tumoren in den Extremitäten [8]. Per Definition sind alle Ewingsarkome des Knochens als hochmaligne, G3 oder G4, eingestuft [17, 46, 55].

Osteosarkome

Osteosarkome haben eine Inzidenz von 2-3/1000000 pro Jahr und kommen meistens bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor [7]. Ca. 50 % der Patienten haben bei Diagnose ein Alter zwischen 10 und 24 Jahren [6]. Das Verhältnis männlich zu weiblich betrug in einer Studie 1,26:1 [6]. Die häufigste Lokalisation von OS ist mit ca. 50 % das Kniegelenk nahe Methaphyse von Femur und Tibia, aber es können auch Becken, Humerus und andere lange Röhrenknochen betroffen sein. Im Rahmen eines Morbus Paget kann ein Osteosarkom sekundär entstehen. Hiervon sind eher etwas ältere Patienten betroffen als von dem primären Osteosarkom [6, 49]. Metastasen finden sich am häufigsten in der Lunge, gefolgt von Skelettmetastasen [7]. Eine groß angelegte Studie untersuchte die Prognose in Bezug auf das Alter, Geschlecht, Ethnie, Metastasenstatus, Tumorlokalisation, Therapieansprechen und Tumorränder nach OP von Osteosarkomen. Das 5- und das 10-Jahres-Überleben betrugen insgesamt 69 % resp. 59 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von metastasierten Osteosarkompatienten war deutlich schlechter im Vergleich zu unmetastasierten OS. Über 18-jährige Patienten hatten eine signifikant geringere rezidivfreie Zeit und Überlebenszeit bis zum Tod durch Tumor im Vergleich zu jüngeren Patienten, wobei die Kohorte nur Patienten im Alter von 1-30 Jahren einschloss [35]. In einer weiteren Studie hatten jedoch auch Patienten über 65 Jahre eine signifikant schlechtere Prognose als jüngere Altersgruppen [54]. Auch Metastasen bei Diagnose, Tumorlokalisation im Becken, positive Ränder nach Tumorresektion, männliches Geschlecht und schlechtes histologisches Therapieansprechen waren signifikant mit einer kürzeren Überlebenszeit bis zum tumorbedingten Tod assoziiert. Keine Assoziation konnte hingegen zwischen Outcome und Ethnie erkannt werden. Andere Studien jedoch sehen keine Assoziation zwischen Outcome und Alter oder analysieren sogar eine schlechtere Prognose bei jüngeren Patienten [35].

Osteosarkome sind häufig hochmaligne. Sie werden in high-grade und low-grade un-

terteilt, wobei nur 10-20 % low-grade Tumore sind. Bis heute sind noch keine osteosarkomspezifischen Labormerkmale bekannt, jedoch gelten ein hoher LDH- oder alkalische Phosphatase-Wert als ungünstig [7].

Chondrosarkome

Nach dem Osteosarkom ist das Chondrosarkom mit ca. 20 % der zweithäufigste Knochentumor. Am häufigsten tritt er im Erwachsenenalter bei 30-50 Jährigen auf [20, 45]. Einer Studie zufolge war das Verhältnis männlich zu weiblich mit 1,12:1 recht ausgeglichen [6]. Lokalisiert sind Chondrosarkome zu ca. 49 % im proximalen Femur und Becken. Nur 15 % entstehen dagegen im proximalen Humerus und Schulterblatt. Im Gegensatz zu Osteosarkomen und Ewingsarkomen gibt es bei Chondrosarkomen keine klare Differenzierung zu benignen Chondromen, sondern einen fließenden Übergang. Das histopathologische Grading für Chondrosarkome wird folgendermaßen eingeteilt: GX ≙ Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden, G1 ≙ gut differenziert, G2 ≙ mäßig differenziert, G3 ≙ schlecht differenziert, G4 ≙ undifferenziert [45]. Ein sekundäres Chondrosarkom kann aus einem entarteten Enchondrom im Rahmen einer Enchondromatose entstehen [6, 45, 49]. Meist bilden sich zunächst pulmonale Metastasen. Prognostisch ungünstig in Bezug auf das Überleben sind schlechte Differenzierung, Metastasen bei Diagnose, hohes Alter und Tumorlokalisation im Becken. Keinen prognostischen Unterschied macht hingegen das Geschlecht [20, 45]. Für das CS gibt es bis heute keine bekannten Tumormarker oder chondrosarkom-spezifischen Laborwerte [45].

1.2 Die PET/CT in der Diagnostik

Bei den üblichen prognostischen Faktoren wie Tumorvolumen, Metastasenstatus, histologisches Grading und histologischer Subtyp bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die

Prognose und das Outcome von Patienten. Deshalb ist es wichtig, neue und effiziente Faktoren für die Prognose zu bestimmen. Die Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) spielt bereits eine wichtige Rolle in Bezug auf Tumor-Grading, -Staging, -Monitoring, Rezidiverkennung und Therapieansprechen [32, 38, 43].

Mit dem Fortschritt von Technik und Informatik wird es möglich, anhand radiologischer Bilder immer effizientere und genauere Informationen über einen Patienten und seine Krankheit zu gewinnen [33]. Die PET/CT bietet außerdem den Vorteil eines nichtinvasiven Verfahrens. Zur Metastasensuche wird meist eine CT und eine Skelettszintigraphie erstellt. Eine PET/CT ist von Vorteil bei der Beurteilung des Therapieansprechens und zum Staging [7]. Dabei ist [^{18}F] Fluordesoxyglucose ([^{18}F]FDG) der am weitesten verbreitete Tracer [33]. Auch soll die PET effektiver in der Bestimmung von Knochenmetastasen gewesen sein als die konventionelle Bildgebung mittels CT oder Magnetresonanztomographie (MRT). Die CT war jedoch sensitiver in der Detektion von Lungenmetastasen [4, 32, 47]. Jedoch hatte bei Lungentumoren die PET/CT einen Vorteil gegenüber der CT in Bezug auf das Tumor-Staging [43]. Eine weitere Studie verglich PET/CT mit Knochenszintigraphie. Dabei stellte sich heraus, dass die PET/CT, indem es den Glukosemetabolismus detektiert, besser geeignet ist zur Metastasenerkennung als die Knochenszintigraphie, welche die osteoblastische Aktivität wiederspiegelt [48].

Gerade Chondrosarkome weisen oft Tumorareale mit verschiedenen Differenzierungsgraden auf. Dies kann zur Unterschätzung der Malignität nach einer Biopsie führen, wenn das Gewebestück aus einer Tumorregion entnommen wird, welche nicht der Region mit der höchsten Malignität entspricht. In solchen fraglichen Situationen kann eine PET/CT sehr nützlich sein, auch um die optimale Lokalisation einer Biopsie zu bestimmen, wenn man davon ausgeht, dass der Ort mit der höchsten Glukoseaufnahme auch den potentiell bösartigsten Bereich des Tumors wiederspiegelt. In diesem Fall ist die Bildgebung unerlässlich um den Tumor als Ganzes beurteilen zu können [21, 45].

Des Weiteren konnte eine Studie zeigen, dass zur Detektion von Lokalrezidiven von Osteosarkomen die PET sehr nützlich war. Bis zu drei Jahre nach OP kann ein erhöhter maximaler standardized uptake value (SUVmax) im Operationsgebiet gemessen werden, bedingt duch einen erhöhten Stoffwechsel im Heilungsprozess. Trotzdem konnte anhand eines noch stärker erhöhten SUVmax, als durch eine OP-Narbe üblich wäre, ein Rezidiv erkannt werden. Vor allem bei Metallprothesen hat die PET einen großen Vorteil in der Nachsorge, da es weniger artefaktanfällig ist im Vergleich zur CT oder der MRT [12].

Auch kann mit einer PET/CT die [^{18}F]FDG-Aufnahme in einem Tumor vor und nach einer Chemotherapie bestimmt werden, wobei die Reduktion der [^{18}F]FDG-Aufnahme ein sensitiver Marker für Therapieansprechen sein soll [21]. Dazu untersuchten einige Studien nicht nur den SUVmax als Baseline, sondern auch den SUVmax nach neoadjuvanter Chemotheraphie und das Verhältnis dieser zwei SUVmax zueinander. Damit konnte das Ansprechen auf Chemotherapie evaluiert werden. Bei Patienten mit gutem Therapieansprechen könne man eventuell weniger aggressive Resektionen und eher extremitätenerhaltende Operationen durchführen. Für solche Untersuchungen ist die PET/CT besser geeignet, da mit CT oder MRT nur eine Änderung des Volumens als Therapieansprechen beurteilt werden kann. Osteosarkome und Ewingsarkome verändern ihre Größe jedoch meist nicht oder nur geringfügig durch neoadjuvante Chemotherapie. Somit sollte die histologische Nekrose oder der Glukosemetabolismus zur Beurteilung des Therapieansprechens herangezogen werden [4, 24, 25].

Falls es gelingt, die Biomarker mit der höchsten Vorhersagekraft in Bezug auf die Prognose zu ermitteln, wäre es sinnvoll, diese Parameter zu standardisieren und einen geeigneten Schwellenwert zu ermitteln. Dafür müssen sie jedoch für die gesamte Population gültig sein und nicht nur für die getestete Kohorte [33]. Mit einer solchen standardisierten Bildanalyse, welche Parameter mit hohem prognostischem Wert extrahiert, könnten Modelle ermittelt werden, anhand derer möglichst sensitive und spezifische Aussagen

über eine Krankheit gemacht werden könnten. Dies wiederum unterstützt die Entscheidungsfindung für eine gezielte, personalisierte Behandlung [33].

1.3 Der SUV als Biomarker

Die PET/CT ist zwar noch kein Standard bei der Diagnose von Tumorpatienten, trotzdem wurden in vielen Studien bereits PET/CT-Bilder von Sarkompatienten untersucht. Diese kamen zu verschiedenen Ergebnissen. Bei vielen hat sich der SUVmax oder das Tumorvolumen als guter prognostischer Parameter herausgestellt. Der SUVmax ist jedoch nur der Wert aus einem Voxel, welcher somit nicht die Heterogenität eines Tumors wiederspiegelt [33].

In einigen Studien wurde deshalb neben dem SUVmax zusätzlich der SUVavg analysiert, welcher den durchschnittlichen SUV-Wert innerhalb des Tumorvolumens wiedergibt. Desweiteren wurde das Metabolische Tumorvolumen (MTV), welches definiert wird als Tumorvolumen oberhalb eines bestimmten SUV-Wertes, und die Total Lesion Glycolysis (TLG), welche sich durch die Multiplikation von SUVavg und MTV ergibt, untersucht [4, 10]. Hierbei konnten in einer Studie mit MTV und TLG jedoch keine Vorhersagen in Bezug auf das Überleben gemacht werden [4], während andere Studien allerdings über eine prognostische Relevanz von MTV und TLG berichten [10, 34].

Es kann jedoch auch an den oft sehr niedrigen Patientenzahlen liegen, dass teilweise keine signifikanten Untrschiede in Bezug auf das Überleben erzielt wurden [4]. Um die Kohorte zu vergrößern wurden in einigen Analysen verschiedene Sarkomentitäten wie Knochen- und Weichteilsarkome zusammengefasst.

Bei weiteren Erhebungen stellte sich heraus, dass der SUVmax nach Chemotherapie besser zur prognostischen Vorhersage geeignet ist, als der SUVmax vor Chemotherapie [48]. Dennoch korrelierte auch der SUVmax bei Diagnose signifikant mit der Prognose

[21], während bei anderen Studien nur der SUVmax nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostische Relevanz hatte [33]. Das in der PET/CT diagnostizierte Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie hatte hohe prognostische und damit auch therapeutische Relevanz [48].

Viele Parameter sind mit der Prognose assoziiert und die Prognose hat wiederum Einfluss auf die Therapie. In vielen klinischen Studien hat sich der SUVmax als starke prognostische Größe herausgestellt, wobei ein hoher SUVmax mit einer schlechten Prognose einhergeht. Jedoch konnte noch kein geeigneter Schwellenwert bestimmt werden, der maligne von benignen Tumoren unterscheidet [21].

In einigen Publikationen wurden verschiedene Möglichkeiten untersucht, den Schwellenwert zu bestimmen (Tabelle 1), wobei nicht alle Tests signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit Werten größer bzw. kleiner als der Schwellenwert ergaben. Einige Studien verwendeten den Mittelwert, andere ermittelten den Schwellenwert anhand einer ROC-Kurve oder verwendeten Schwellenwerte, welche bereits in anderen Studien untersucht worden waren. Auch wurde schon das erste Quartil des SUVmax als Schwellenwert verwendet und analysiert.

Die zwei Arten der Schwellenwertbestimmung, die Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Analyse und der Median, sind sehr gebräuchlich. Bei der ROC-Analyse wird in einem Grafen für alle möglichen Schwellenwerte auf einer Achse die richtig-positiv-Rate und auf der anderen Achse die falsch-positive-Rate aufgetragen. Die Werte werden zu einer Kurve verbunden. Der beste Schwellenwert ergibt sich durch den Punkt auf der Kurve mit der höchsten richtig-positiven-Rate und der geringsten falsch-positive-Rate.

Die Literaturrecherche hat ergeben, dass der Ansatz, unterschiedliche Methoden der Schwellenwertbestimmung an derselben Kohorte zu erproben und zu vergleichen, noch nicht publiziert ist.

Tabelle 1: Schwellenwerte zwischen eher benignen und eher malignen Tumoren aus der Literatur

Sarkomentität	Parameter	Schwellenwert	S.-wert-Analyse	Quelle
CS	SUVmax	4	ROC-Analyse	[9]
ES	SUVmax	5	Median	[48]
ES	SUVmax	5,8	ROC-Analyse	[31]
ES	SUVmax	6	unbekannt	[42]
ES	SUVmax	6	unbekannt	[24]
ES und OS	SUVmax	6	unbekannt	[42]
OS	SUVmax	6	unbekannt	[42]
OS	SUVmax	6	unbekannt	[25]
KS und WS	SUVmax	6,2	Median	[18]
KS und WS	SUVmax	7,3	Median	[19]
OS,CS,ES	SUVmax	8	ROC-Analyse	[53]
KS und WS	SUVmax	10,3	ROC-Analyse	[51]
KS und WS	SUVmax	10,8	ROC-Analyse	[2]
OS	SUVmax	11,6	ROC-Analyse	[2]
OS	SUVmax	15	Median	[14]
ES	Tumorvolumen	200 ml	unbekannt	[8]

Anmerkung: S.-wert = Schwellenwert, CS: Chondrosarkom, ES: Ewingsarkom, OS: Osteosarkom, SUV: Standardized Uptake Value, ROC: Receiver Operating Characteristic

1.4 Fragestellung

Trotz Hilfen zur Differenzierung der verschiedenen Knochensarkomen wie der klinischen Vortest-Wahrscheinlichkeit (Abschnitt 1.1 auf Seite 1) ist es von großer Bedeutung, einen Tumor sicher klassifizieren zu können. Dazu sind bildgebende und pathologische Verfahren unerlässlich. Ein wichtiger Schritt ist es, zwischen gut- und bösartig unterscheiden zu können. Dafür ist die PET/CT ein entscheidendes Werkzeug, da der Tumormetabolismus ein wichtiger Faktor in Bezug auf die Bösartigkeit ist. Die PET/CT wird vorwiegend für Staging und therapeutisches Monitoring verwendet. Die prognostische Stärke des SUV

ist jedoch noch nicht nachgewiesen [10]. Es wird zwar vermutet, dass der SUVmax, welcher den maximalen Glukosemetabolismus wiederspiegelt, ein wichtiger prognostischer Faktor ist. Jedoch gibt der SUVmax letztendlich nur den Wert eines einzelnen Voxel wieder und macht somit keine Aussagen über Tumorvolumen oder Heterogenität [3].

Sarkompatienten haben innerhalb des gleichen histologischen Grading ein teilweise sehr unterschiedliches Outcome. Außerdem muss für eine histologische Einstufung der am wenigsten differenzierte Anteil im Tumor biopsiert und untersucht werden, was bei einem sehr heterogenen Tumor schwierig sein kann. Des Weiteren ist der histopathologische Befund immer abhängig von der Beurteilung eines Pathologen und somit bis zu einem gewissen Grad subjektiv [3]. Deshalb braucht es weitere Möglichkeiten zur Tumorcharakterisierung.

Obwohl nach dem Stand der Wissenschaft davon ausgegangen wird, dass der SUVmax sowohl mit Tumorgrading als auch mit progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben korreliert, ist die PET/CT für initiales Staging noch keine Standarduntersuchung. Der Grund dafür ist, dass die PET sehr kostenintensiv ist und im Vergleich zur CT teilweise nur geringe Vorteile bringt oder der Nutzen noch nicht erwiesen ist. Nur durch weitere Studien kann beurteilt werden, ob der Nutzen die zusätzlichen Kosten rechtfertigt [51]. Für Lungenkarzinome gibt es bereits Studien, welche zeigen, dass eine PET/CT sogar zu einer Kostenreduktion, durch die Reduktion invasiver Eingriffe, führen kann [5].

Somit ist herauszufinden, welche Vorhersagekraft eine PET/CT für die Prognose hat. Welche Parametder der PET/CT sind entscheidend, um die Malignität eines Tumors zu bestimmen?

Neue Chemotherapien und verbesserte Operationsverfahren führten dazu, dass sich die Prognose von Sarkompatienten extrem verbesserte [10, 25]. Durch den Therapiefortschritt erreichen ES-Patienten beispielsweise eine Überlebensrate von bis zu 75 % [48]. Gerade bei dem ES, welches oft bei Kindern vorkommt und bei dem die Patienten

eine hohe Überlebenschance haben, muss man die Nebenwirkungen der Therapie beachten. Bei guten prognostischen Einschätzungen in Bezug auf die Malignität wird es vielleicht möglich sein, einige Patienten weniger aggressiv zu therapieren [2].

Daher stellt sich die Frage, ob es weitere Parametder gibt, welche eine noch bessere Aussage über die Prognose erlauben oder ob der SUVmax der beste Parameter ist?

Die Literaturrecherche hat ergeben, dass die Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Ulm, für Knochensarkome ohne Weichteilsarkome (WS), abgesehen von Metaanalysen, über die größte Kohorte mit 96 Patienten verfügt, welche PET-Parameter in Bezug auf das Outcome untersuchen. Viele Studien untersuchten verschiedene Sarkomarten mit jeweils nur wenigen KS-Patienten. Ziel dieser Untersuchung ist es, anhand der Kohorte zu untersuchen, wie relevant der SUVmax bei Knochensarkomen ist und ob es weitere prognostisch wertvolle PET/CT-Parameter gibt. Ganz besonders wichtig ist dabei die Schwellenwertbestimmung der Parameter für die evtl. Differenzierung zwischen benigne und maligne. Dafür gibt es bisher noch keine einheitliche Lösung. Deshalb sollen die verschiedenen Arten der Schwellenwert-Bestimmung an der Ulmer-Kohorte getestent und vergleichen werden. Die Intention Schwellenwerte aus anderen Studien zu finden, welche für unsere Kohorte gültig sind, ist ein kleiner Schritt in die Richtung, einen allgemein gültigen, reproduzierbaren Schwellenwert für die jeweiligen Knochensarkome zu finden. Ziel ist es, eine Tendenz zu finden, auf deren Basis weitere Studien und Metaanalysen durchgeführt werden können, um den Bereich des Schwellenwertes mit der höchsten Vorhersagekraft immer weiter einschränken zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Da es sich um eine klinische Studie mit personenbezogenen Daten handelt, wurde vor Beginn der Arbeit ein Ethikantrag gestellt, welcher am 10.03.2016 mit positivem Votum beschieden wurde (GZ: 34/16).

Eingeschlossen sind alle Patienten, die im Zeitraum April 2006 bis Oktober 2017 mit einem Chondrosarkom, einem Ewingsarkom oder einem Osteosarkom an dem Universitätsklinikum Ulm diagnostiziert wurden und vor Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung, eine PET/CT erhielten. Ausgeschlossen sind Patienten mit Chondromen oder jeglichen anderen Tumoren, sowie Patienten, bei denen die Tumorentität nicht histologisch gesichert ist.

Die untersuchte Kohorte besteht aus 96 Patienten, davon sind 54 (56 %) Patienten männlich und 42 (44 %) Patienten weiblich. Bei 27 (28 %) Patienten liegt ein Chondrosarkom vor, bei 39 (41 %) ein Osteosarkom und bei 30 (31 %) ein Ewingsarkom.

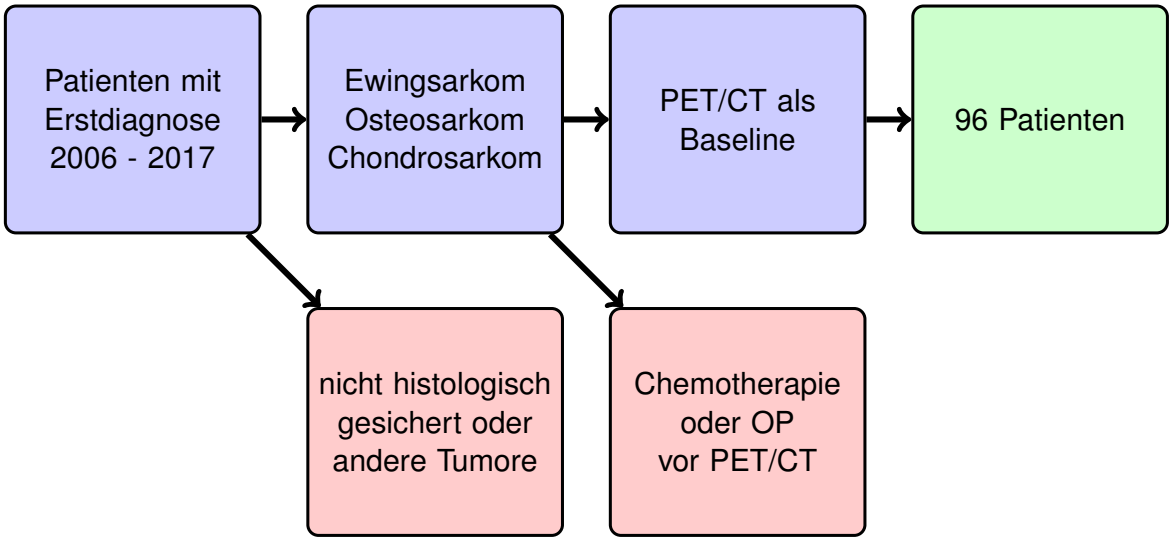

Abbildung 1: Einschlusskriterien (blau) und Ausschlusskriterien (rot) der Patienten für die Studie

2.2 PET/CT

Die diagnostischen PET/CTs werden an dem Universitätsklinikum Ulm seit März 2011 mit der Biograph mCT-(40)S der Firma Siemens (München, Deutschland) erzeugt. Davor wurden die PET/CTs mit dem Hybrid Scanner “Discovery LS“ der Firma General Electronics (Milwaukee, USA) erstellt. Die Patienten sind angewiesen, mindestens sechs Stunden vor Untersuchungsbeginn nüchtern zu bleiben und auch keine gesüßten Getränke zu sich zu nehmen. Vor der Untersuchung wird der Blutzucker gemessen um sicherzustellen, dass der Blutzucker jeweils unter 180 mg/dl liegt. Bei Diabetikern sollte der Blutzucker gut eingestellt sein und falls er zu hoch ist, darf kein kurzwirksames Insulin gegeben werden.

Anschließend bekommt der Patient über einen venösen Zugang den Tracer injiziert. Patienten mit 70 kg Körpergewicht bekommen 350 MBq verabreicht. Liegt das Körpergewicht deutlich unter 70 kg, wie zum Beispiel bei Kindern, wird weniger verabreicht. Bei

höherem Gewicht kann mehr gegeben werden. Während einer Wartezeit von 60 min soll sich der Patient möglichst wenig bewegen und auch nicht lesen, damit sich viel [^{18}F]FDG im Tumorgewebe ansammelt und möglichst wenig in die Muskulatur aufgenommen wird. Die PET-Aufnahmen dauern 2,5 min pro Bettposition mit 7 bis 8 Bettpositionen für den Bereich Schädelbasis bis Mitte Oberschenkel, oder 12 bis 14 Bettpositionen sofern PET-Bilder für den Bereich Schädelbasis bis einschließlich Beine erstellt werden. Insgesamt ergibt sich demnach eine Aufnahmezeit von bis zu 35 min. Direkt vor den PET-Aufnahmen wird in gleicher Position des Patienten eine CT gefahren. Dabei wird bei einigen Patienten eine diagnostische CT mit Kontrastmittel erstellt, bei den anderen Patienten eine native CT ohne Kontrastmittel oder ausschließlich eine low-dose CT. Für CT-Untersuchungen mit Kontrastmittel liegt der diagnostische Referenzwert bei $CTDI_{vol}$=15 mGy.

Die Strahlenexposition bei einer PET mit 350 MBq beträgt circa 7-10 mSv. Dazu kommen 20-40 mSv für eine diagnostische CT.

2.2.1 [^{18}F]FDG als radioaktiver Tracer

Als radioaktiver Tracer wird [^{18}F]FDG verwendet, welcher in dem Labor für Radiopharmazie der Nuklearmedizin der Universität Ulm produziert wird. Für die Produktion gelten die Good Manufacturing Practice (GMP)-Kriterien als Qualitätskriterien. Fluordesoxyglucose, kurz [^{18}F]FDG ist ein Glukosemolekül, bei dem an Stelle der zweiten OH-Gruppe ein Fluoratom angehängt ist. Ein normales Fluoratom hat eine Atommasse von 19 u, was der Nukleonenzahl von 19 entspricht.

Die Produktion der Positronenemitter erfolgt in dem Zyklotron der Radiopharmazie. Dafür wird Sauerstoff mit einer Atommasse von 18 u für 20 min mit Protonen bestrahlt. Dabei nimmt der Sauerstoff ein Proton (p) auf und gibt dafür ein Neutron (n) ab, so dass ein radioaktives Fluorisotop mit einer Nukleonenzahl von 18 entsteht.

$$^{18}_{8}O + p \longrightarrow {}^{18}_{9}F + n$$

Da Glukosemoleküle bei dieser Bestrahlung zerstört werden würden, wird das radioaktive Fluor erst im Nachhinein an die Glukose angehängt. Das geschieht in der sogenannten Markierungsreaktion. Durch nukleophile Substitution wird ^{18}Fluor an die Glucose gebunden, indem es eine OH-Gruppe ersetzt.

^{18}Fluor ist sehr instabil und hat eine Halbwertszeit von 110 min. Beim Zerfall von ^{18}Fluor entsteht ^{18}O, sodass aus [^{18}F]FDG wieder normale Glukose gebildet wird. Diese wird auf herkömmlichem Weg vom Körper metabolisiert. Außerdem entsteht beim Zerfall von ^{18}Fluor zu Sauerstoff ein Positron. Durch Wechselwirkung dieses Positrons mit einem Elektron aus der Umgebung entstehen zwei hochenergetische Photonen, welche in entgegengesetzte Richtungen ausgesandt werden. Diese Photonen wiederum werden detektiert, woraus ein Bild berechnet werden kann.

2.2.2 [^{18}F]FDG-Metabolismus

Der Metabolismus von [^{18}F]FDG erfolgt gleich wie der Metabolismus von Glukose. Somit wird [^{18}F]FDG bei einem niedrigen Blutzuckerspiegel vermehrt in stoffwechsel-aktive Gewebe aufgenommen. Dazu gehören neben dem Gehirn auch die Muskeln bei Muskelarbeit, weshalb es eben wichtig ist, dass sich der Patient zwischen der Injektion von [^{18}F]FDG und der Untersuchung möglichst wenig bewegt. Ziel ist es, dass möglichst viel des [^{18}F]FDG in den ebenfalls stoffwechsel-aktiven Tumor aufgenommen wird.

2.2.3 Bildgenerierung in der PET

Die aus dem Positron und dem Elektron entstandenen Photonen werden im $180°$ Winkel zueinander ausgesandt. Diese Strahlung aus ungeladenen Teilchen nennt man auch

Gammastrahlung. Das PET-Gerät ist aufgebaut wie eine Röhre mit Detektoren, die ringförmig angeordnet sind. Diese Detektoren registrieren die Photonenstrahlung. Wenn zwei einander genau gegenüber liegende Detektoren innerhalb eines sehr kurzen Zeitabstandes eine Photonenstrahlung detektieren, wird der gemeinsame Ursprung dieser Strahlenquelle aus dem Zerfall eines [^{18}F]Fluor angenommen. Dadurch lässt sich, auch mit Hilfe des Zeitintervalls zwischen den zwei Detektierungen der Photonen, die Position des [^{18}F]Fluor bzw. des [^{18}F]FDG berechnen. Durch viele dieser Ereignisse kann der Computer dreidimensionale Bilder in Form von Schnittbildern berechnen.

Diese Bilder geben somit die Stoffwechselvorgänge im Körper des Patienten wieder. Um genauere morphologische Strukturen erkennen zu können wird eine CT benötigt, welches mit der PET fusioniert wird.

Zur Quantifizierung des [^{18}F]FDG in den PET-Bildern wird der SUV-Wert verwendet. Dieser Wert ist weniger abhängig von der Zeit der Aufnahme als die Voxel-Intensität, so dass die früher detektierten Bilder quantitativ mit späteren Schnittbildern verglichen werden können. Außerdem ist der SUV-Wert weniger abhängig von Körpergewicht und verabreichter Dosis.

2.3 Bildanalyse und weitere Datenerhebung

Sämtliche Daten werden retrospektiv erhoben. Klinische Informationen, wie Geburtsdatum, Geschlecht, Sarkomentität, Diagnosedatum, Datum der letzten Information über den Patienten oder Todesdatum, Histologisches Grading, Rezidivstatus und Metastasenstatus werden vom Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) bereitgestellt. Diese Daten werden mit Informationen aus der elektronischen Patientenakte des Universitätsklinikums Ulm ergänzt.

Die PET- und CT-Bilder werden jeweils einzeln bearbeitet. Dabei wird bei PET-Bildern die

Fusion teilweise zur Hilfestellung verwendet, um die Tumorgrenzen besser bestimmen zu können und das Volume of Interest (VOI) korrekt einzuzeichnen. Aus dem IMPAX, dem Diagnostikprogramm des Universitätsklinikums Ulm, exportieren wir die entsprechenden Bilder. Anschließend werden sie mit dem Programm Medical Image Processing, Analysis and Visualization Software (MIPAV; National Institute of Health, Version 7.4.0) bearbeitet. Dazu wird der Primärtumor in jeder Schicht umfahren und damit ein VOI definiert (Abb. 2 und 3). Anschließend werden die einzelnen Schichten des VOI von einer Assistenzärztin mit langjähriger Erfahrung in der Analyse diagnostischer PET/CTs kontrolliert. Von den endgültig definierten VOI werden mit Hilfe des „Statistic Generator“ von MIPAV die gewünschten Parameter berechnet.

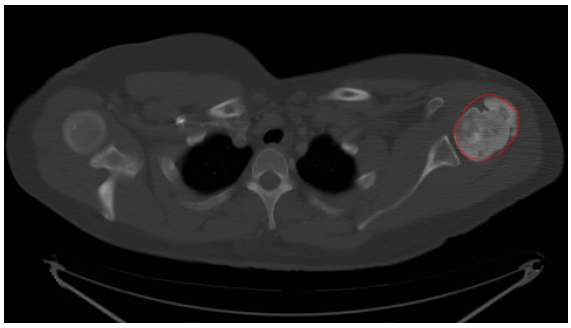

Abbildung 2: Beispiel für ein Volume of interest in der Computertomographie

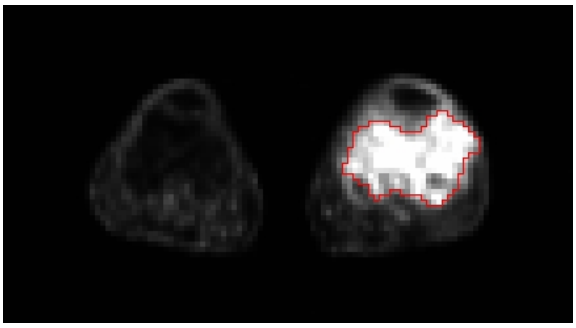

Abbildung 3: Beispiel für ein Volume of interest in der Positronenemissionstomographie

Mit freundlicher Genehmigung zur Veröffentlichung der Bilder von Herrn Prof. Dr. Ambros J. Beer (Ärztlicher Direktor der Klinik für Nuklearmedizin, Ulm)

Die klinischen Daten werden zusammen mit den relevanten Bildparametern der ausgewerteten PET- und CT-Bilder in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Folgende Bildparameter werden in die Analyse eingeschlossen (Tabelle 2): Für die Analyse der CT- und PET-Bilder jeweils: Kurtosis, Skewness, Solidity und Circularity. Für die Analyse der

CT-Bilder: Tumorvolumen, CT max Intensity und CT avg Voxel Intensity. Für die Analyse der PET-Bilder: maximale und durchschnittliche Voxel-Intensität.

Tabelle 2: Erklärung der Bildparameter

Bildparameter	**Erklärung**
Kurtosis	Wölbung, d.h. das 4. standardisierte Moment einer Verteilung, bezogen auf die Voxel-Werte[40].
Skewness	Schiefe, Asymmetrie, d.h. das 3. standardisierte Moment einer Verteilung, bezogen auf die Voxel-Werte [40].
Solidity	Beschreibt die Konvexität. Entspricht dem Verhältnis der Anzahl an Voxeln in der konvexen Hülle zu der Anzahl an Voxeln in dem VOI. Die konvexe Hülle ist definiert als kleinstmögliche Hülle mit konvexem Rand, welche das VOI beinhaltet [41].
Circularity	Abweichung von der Kreisform der VOI (Oberflächenunebenheit), Werte von 0-1, wobei 1 der Kreisform entspricht [40].
CT Intensity	Voxel-Grau-Level-Intensität des VOI [40].
PET-Voxel-Intensität	Intensität des VOI der Gammastrahlung [40].

Aus jeder PET und den entsprechenden Patientendaten wird der SUV Scale Factor berechnet, um ihn anschließend mit der maximalen und durchschnittlichen Voxel-Intensität der PET-Bilder zu multiplizieren. Dies ergibt dann die Werte SUVmax bzw. SUVavg, welche jeweils untereinander vergleichbar sind.

2.4 Histopathologisches Grading für Osteosarkome

Osteosarkome werden nur in zwei Differenzierungsgrade, niedrigmaligne und hochmaligne, eingeteilt. Zur besseren Datenauswertung werden in unserer Studie alle als niedrigmaligne diagnostizierte Osteosarkome als G1 und als hochmaligne diagnostiziert als

G3 definiert.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgt mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 24. Als signifikant werden Werte $p < 0,05$ definiert.

Man-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-H-Test

Um das histologische Grading mit den verschiedenen PET/CT-Parametern zu untersuchen, verwenden wir den Man-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben und den Kruskal-Wallis-H-Test für mehr als zwei unabhängige Stichproben. Wir untersuchen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen des histologischen Gradings besteht. Falls ein Unterschied besteht, werden die jeweiligen Mediane und Mittelwerte der Parameter pro Gruppe berechnet und verglichen. Für beide Tests müssen die Gruppen nicht normal verteilt sein. Der abhängige Parameter kann ordinal (z.B. Histologisches Grading) oder kontinuierlich (z.B. SUV) skaliert sein. Folgende Parameter werden auf signifikante Unterschiede zwischen den histologischen Graden untersucht: SUVmax, SUVavg, PET-Circularity, PET-Solidity, PET-Skewness, PET-Kurtosis, CT-Volumen in mm^3, CT max Intensity, CT avg Voxel Intensity, CT-Circularity, CT-Solidity, CT-Skewness und CT-Kurtosis.

Außerdem wird mit dem Man-Whitney-U-Test untersucht, ob es für die Parameter SUVmax, SUVavg, PET-Circularity, PET-Solidity, PET-Skewness, PET-Kurtosis und CT-Volumen in mm^3 signifikante Unterschiede für die Parameter „Geschlecht„ und „Fernmetastasen bei Diagnose„ gibt.

Als letztes wird mit dem Man-Whitney-U-Test untersucht, ob es signifikante Unterschiede

der PET/CT-Parameter zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten gibt. Dabei werden Patienten unter 18 Jahren als pädiatrisch und über 18 Jahren als erwachsen definiert. Sämtliche im „Statistic Generator“ berechneten PET/CT-Parameter werden untersucht.

Kaplan-Meier-Kurven

Zunächst werden die Mediane der jeweiligen Parameter berechnet. Diese bestimmen wir für die Werte SUVmax, SUVavg, PET-Circularity, PET-Solidity, PET-Skewness, PET-Kurtosis, CT-Volumen, CT max Intensity, CT avg Voxel Intensity, CT-Circularity, CT-Solidity, CT-Skewness und CT-Kurtosis. Anschließend werden die Patienten entsprechend des Median, welcher als Schwellenwert dient, in zwei Gruppen aufgeteilt. Mit der Kaplan-Meier-Kurve untersuchen wir, ob es signifikante Unterschiede dieser zwei Gruppen in Bezug auf das Ereignis gibt. Das Ereignis ist der Tod des Patienten. Für die CT-Auswertung werden für das CT-Volumen sowohl CTpv als auch native und low dose CTs einbezogen. Für alle anderen CT-Werte (CT max Intensity, CT avg Voxel Intensity, CT-Circularity, CTpv Solidity, CT-Skewness, CT-Kurtosis) werden nur kontrastmittelverstärkte CTs einbezogen.

Kaplan-Meier-Kurven eignen sich im Gegensatz zu Sterbetafeln auch für kleinere Patientengruppen wie in dieser Kohorte, da jedes Ereignis einzeln betrachtet wird und keine Untergruppen gebildet werden, wie das bei Sterbetafeln der Fall ist. Der Median (Zentralwert) der Überlebenszeit kann nur berechnet werden, wenn mindestens 50 % der Patienten gestorben sind, da der Median der Zeitpunkt ist, zu dem die Hälfte der Patienten tod ist.

Eine weitere Methode den Schwellenwert zu bestimmen wird für die Parameter SUVmax, PET-Circularity, PET-Solidity, CT-Volumen, CT-Solidity, CT-Skewness und CT-Kurtosis angewendet. Dazu wird das Programm MATLAB verwendet. Die Parameter werden

jeweils der Größe nach aufsteigend angeordnet. Es werden zwei Überlebenskurven erstellt, die verschiedenen Schwellenwerte der Reihe nach ausgewählt und untersucht, für welchen Parameter es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf das Überleben gibt. Dabei wird der Parameterwert jedes Patienten als potentieller Schwellenwert getestet. Die Werte mit kleinem p-Wert werden als optimale Schwellenwerte definiert, wobei sich für manche Parameter mehrere Schwellenwerte mit signifikanten Unterschieden der Gruppen ergeben. Die zwei durch die Schwellenwerte definierten Gruppen werden als Kaplan-Meier-Kurven aufgetragen und untersucht.

Als dritte Methode erproben wir Schwellenwerte, welche in anderen Studien bereits untersucht wurden (Tabelle 1).

Außerdem wird mit der Kaplan-Meier-Kurve untersucht, ob es eine Korrelation zwischen Metastasenstatus und Überlebenszeit gibt. Des weiteren wird die durchschnittliche Überlebenszeit der einzelnen Sarkomentitäten anhand der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Ob es signifikante Unterschiede, der mit der Kaplan-Meier-Kurve aufgetragenen Gruppen, bezüglich des Überlebens gibt wird mit dem Log-Rank (Mantel-Cox) Test berechnet. Als Konfidenzintervall (KI) der Mittleren Überlebenszeit ist jeweils das 95 % KI angegeben.

Cox-Regression

Mit der Cox-Regression untersuchen wir ausschließlich, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Diagnose und der Überlebenszeit besteht. Dafür wird eine univariante Cox-Regression berechnet. Die Überlebenszeit ist definiert als Zeit bis zum Tod des Patienten oder, falls dieses Ereignis nicht eintritt, die Zeit bis zur letzten Information des Patienten.

Die Cox-Regression ist eine Regressionsanalyse, die auch Zensierungen erlaubt. Sie

berechnet den Einfluss von unabhängigen Parametern auf ein Ereignis. Ist die Hazard Ratio (Risikoverhältnis) größer als Eins, bedeutet das, dass die Kovariable die Überlebenswahrscheinlichkeit verringert. Die Hazard Ratio gibt somit eine Schätzung über die Größe des Einflusses an.

Die Cox-Regression setzt voraus, dass die Hazard Ratio über die Zeit konstant ist (Cox Regression $=$ Proportional Hazards Regression), d.h. die Kaplan-Meier-Kurven dürfen sich nicht kreuzen. Bei stetigen Parametern wie in diesem Fall, gibt die Hazard Ratio die Veränderung des Sterberisikos an.

3 Ergebnisse

3.1 Patienteneigenschaften

Die Kohorte besteht aus insgesamt 96 Patienten (Tabelle 3), davon sind 56 % der Patienten männlich und 44 % der Patienten weiblich. Das Alter der Patienten variiert von 2,7 bis 87,0 Jahren mit einem Mittelwert von 39,0 und einem Median von 36,8 Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben 20 Patienten bereits Fernmetastasen, bei 73 Patienten gibt es keinen Hinweis auf Fernmetastasen und bei 3 Patienten ist der Metastasenstatus unbekannt. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 74 %.

Ein Chondrosarkom haben 27 Patienten, das entspricht 28 % der gesamten Kohorte. Davon sind 59 % männlich und 41 % weiblich. Das Alter der Patienten variiert von 25,1 bis 80,8 Jahren mit einem Mittelwert von 54,1 und einem Median von 56,1 Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben 2 Patienten bereits Fernmetastasen, bei 24 Patienten gibt es keinen Hinweis auf Fernmetastasen und bei einem Patienten ist der Metastasenstatus unbekannt. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 92 % (Abb. 4).

Ein Osteosarkom haben 39 Patienten, das entspricht 41 % der gesamten Kohorte. Davon sind 49 % männlich und 51 % weiblich. Das Alter der Patienten variiert von 13,3 bis 87,0 Jahren mit einem Mittelwert von 36,7 und einem Median von 29,6 Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben 8 Patienten bereits Fernmetastasen, bei 29 Patienten gibt es keinen Hinweis auf Fernmetastasen und bei 2 Patienten ist der Metastasenstatus

unbekannt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 69 % (Abb. 4).

Ein Ewingsarkom haben 30 Patienten, das entspricht 31 % der gesamten Kohorte. Davon sind 63 % männlich und 37 % weiblich. Das Alter der Patienten liegt zwischen 2,7 und 69,9 Jahren, mit einem Mittelwert von 28,4 und einem Median von 22,6 Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben 10 Patienten bereits Fernmetastasen und bei 20 Patienten gibt es keinen Hinweis auf Fernmetastasen. Nach 5 Jahren leben noch 61 % der Patienten mit Ewingsarkom (Abb. 4).

Geschlecht

Der Man-Whitney-U-Test ergibt keine signifikanten Unterschiede bei der Analyse der PET/CT-Parameter in Bezug auf die Gruppen: Geschlecht, männlich oder weiblich.

Unterschiede zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten

Bei der Untersuchung, ob es signifikante Unterschiede zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten gibt, können für Chondrosarkome keine Ergebnisse erzielt werden, da alle Patienten über 18 Jahre alt sind. Bei Osteosarkomen ergibt sich für keine der PET/CT-Parameter ein signifikanter Unterschied der Gruppen. Nur bei Ewingsarkomen ergibt sich für den SUVavg ein signifikanter Unterschied der Gruppen unter und über 18-jähriger Patienten mit einem p-Wert von 0,02. Für alle anderen Parameter bei Ewingsarkomen ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

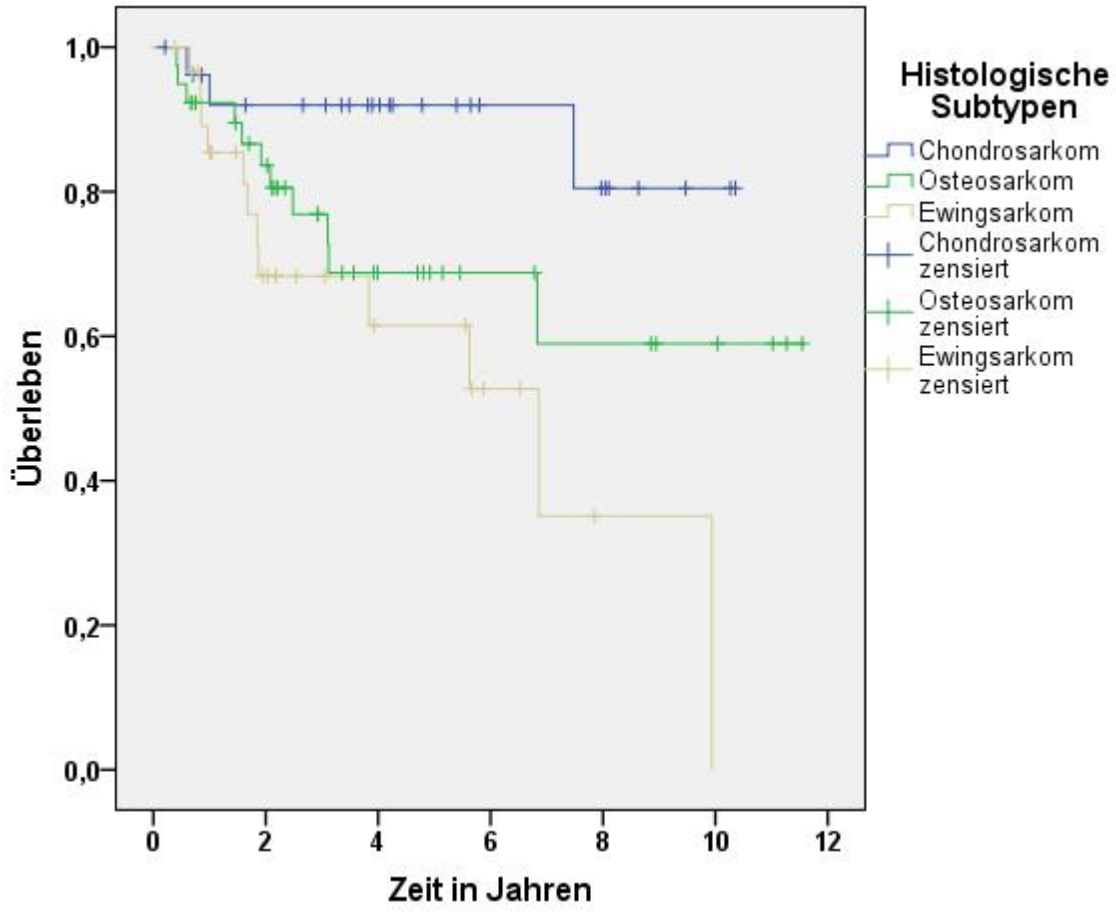

Abbildung 4: Überlebenskurven der einzelnen histologischen Subtypen

Alter bei Diagnose

In der univarianten Cox-Regression ergibt sich in der Gruppe der Osteosarkome eine signifikante Beeinflussung der Überlebenszeit durch das Alter bei Diagnose. Die Hazard Ratio beträgt 1,043 (KI: 1,015-1,071) mit einem p-Wert von 0,002.

Für alle übrigen Gruppen gibt es keine signifikante Beeinflussung. Die Hazard Ratio für

Chondrosarkome beträgt 1,009 (KI: 0,933-1,090) mit einem p-Wert von 0,83. Die Hazard Ratio für Ewingsarkome beträgt 1,002 (KI: 0,967-1,038) mit einem p-Wert von 0,913. Bei der Analyse der gesamten Kohorte beträgt die Hazard Ratio 1,007 (KI: 0,989-1,025) mit einem p-Wert von 0,447.

Tabelle 3: Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten

	CS	OS	ES	Gesamt
Patienten				
Anzahl	27 (28 %)	39 (41 %)	30 (31 %)	96 (100 %)
Geschlecht				
männlich	16 (59 %)	19 (49 %)	19 (63 %)	54 (56 %)
weiblich	11 (41 %)	20 (51 %)	11 (37 %)	42 (44 %)
Alter				
Min	25,1	13,3	2,7	2,7
Max	80,8	87,0	69,9	87,0
Mittelwert	54,1	36,7	28,4	39,0
Median	56,1	29,6	22,6	36,8
Beobachtungszeit				
Min	0,2	0,4	0,4	0,2
Max	10,4	11,5	9,9	11,5
Mittelwert	4,8	4,0	3,0	3,9
Median	4,2	2,9	2,0	3,1
Fernmetastasen				
Ja	2 (7 %)	8 (21 %)	10 (33 %)	20 (21 %)
Nein	24 (89 %)	29 (74 %)	20 (67 %)	73 (76 %)
Unbekannt	1 (4 %)	2 (5 %)	0 (0 %)	3 (3 %)
Grading				
G1	14 (52 %)	5 (13 %)	0 (0 %)	19 (20 %)
G2	10 (37 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	10 (10 %)
G3	2 (7 %)	33 (85 %)	2 (7 %)	37 (39 %)
G4	0 (0 %)	0 (0 %)	23 (77 %)	23 (24 %)
GX	1 (4 %)	1 (3 %)	5 (17 %)	7 (7 %)
CTpv				
vorhanden	22 (82 %)	25 (64 %)	23 (77 %)	70 (73 %)
nicht vorhanden	5 (19 %)	14 (36 %)	7 (23 %)	26 (27 %)
Überlebenszeit				
Mittelwert	9,3	8,1	5,9	8,1
Konfidenzintervall	8,1-10,4	6,4-9,8	4,1-7,6	7,0-9,2
5-Jahres-Überlebensrate	92 %	69 %	61 %	74 %

Anmerkung: alle Zeitangaben sind in Jahren angegeben; CS: Chondrosarkome, OS: Osteosarkome, ES: Ewingsarkome, G1-4: Histopathologisches Grading 1-4, GX: unbekannter Differenzierungsgrad, CTpv: Computertomographie portalvenöse Kontrastmittelphase

Fernmetastasen bei Diagnose

Im Man-Whitney-U-Test ergeben sich für einige Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit, beziehungsweise ohne Fernmetastasen bei Diagnose (Tabelle 4).
Für Chondrosarkome lassen sich signifikante Unterschiede für SUVmax (p = 0,006) und für SUVavg (p = 0,025) berechnen.

Für Osteosarkomen ergibt sich nur bezüglich des CT-Volumens ein signifikanter Unterschied (p = 0,004).

Für Ewingsarkome lässt sich ein signifikanter Unterschied des SUVmax (p = 0,028) berechnen.

Für die Gesamtanalyse ergeben sich signifikante Unterschiede für die Parameter: SUVmax (p = 0,0005), SUVavg (p = 0,0003) und CT-Volumen (p = 0,001).

Tabelle 4: Median des SUVmax, SUVavg und CT-Volumen mit und ohne Fernmetastasen bei Diagnose

	SUVmax	**SUVavg**	**CT-Volumen in ml**
mit Metastasen			
CS	25,47 (22,89/28,05)	7,34 (4,91/9,76)	-
OS	-	-	391,6 (227,5/958,2)
ES	12,37 (5,69/19,21)	-	-
Gesamt	15,04 (5,69/48,31)	4,62 (2,44/12,51)	286,5 (67,8/994,4)
ohne Metastasen			
CS	5,83 (1,72/18,20)	1,95 (0,70/5,92)	-
OS	-	-	102,1 (8,6/1330,3)
ES	7,03 (3,38/16,57)	-	-
Gesamt	8,59 (1,72/35,00)	3,09 (0,70/11,07)	102,1 (8,6/1330,3)

Anmerkung: In Klammer Minimum/Maximum, SUVmax: maximaler Standardized Uptake Value, SUVavg: durchschnittlicher Standardized Uptake Value, CT: Computertomographie, CS: Chondrosarkom, OS: Osteosarkom, ES: Ewingsarkom

Überlebenszeitbeeinflussung durch Fernmetastasen bei Diagnose in der Kaplan-Meier-Kurve

Für alle Untersuchungen ergeben sich im Log-Rank-Test (Mantel-Cox-Test) signifikante Unterschiede in Bezug auf das Überleben, abhängig davon, ob die Patienten Fernmetastasen bei der Diagnose hatten oder nicht.

Für Chondrosarkome beträgt der p-Wert < 0,0001. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Fernmetastasen beträgt 0,8 Jahre (KI: 0,4-1,2). Ohne Fernmetastasen hatten die Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 10,0 Jahre (KI: 9,3-10,7). Jedoch hatten nur zwei von 26 Patienten Fernmetastasen.

Für Osteosarkome beträgt der p-Wert < 0,0001. Die mittlere Überlebenszeit der Patien-

ten mit Fernmetastasen beträgt 2,0 Jahre (KI: 1,3-2,7). Ohne Fernmetastasen hatten die Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 9,7 Jahre (KI: 8,1-11,3). Dabei hatten 5 von 38 Patienten Fernmetastasen.

Für Ewingsarkome beträgt der p-Wert 0,007. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Fernmetastasen beträgt 3,5 Jahre (KI: 1,1-5,9). Ohne Fernmetastasen hatten die Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 6,3 Jahre (KI: 5,0-7,5). Bei den Ewingsarkomen hatten 10 von 30 Patienten Fernmetastasen.

Für die Gesamtkohorte beträgt der p-Wert < 0,0001. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Fernmetastasen beträgt 2,7 Jahre (KI: 1,3-4,1). Ohne Fernmetastasen wird bei den Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 9,9 Jahren (KI: 8,9-10,9) beobachtet. Dabei hatten 20 von 93 Patienten Fernmetastasen.

3.2 Histologisches Grading

Chondrosarkome

Für Chondrosarkome haben wir in unserer Kohorte das Grading G1, G2 und G3 (Abb. 5). Im Kruskal-Wallis-H-Test ergeben sich für diese drei Gruppen signifikante Unterschiede im Bezug auf den SUVmax (p = 0,004) (Abb. 6) und den SUVavg (p = 0,013) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Histologisches Grading der Chondrosarkome

	G1		**G2**		**G3**	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max	Median	Min/Max
SUVmax	5,20	1,72/14,97	7,69	5,41/18,20	25,47	22,89/28,01
SUVavg	1,77	0,70/4,59	3,06	1,32/5,92	7,34	4,91/9,76
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
SUVmax	5,66	3,37	10,54	5,25	25,47	3,65
SUVavg	1,99	1,02	3,20	1,55	7,34	3,43

Anmerkung: G1-3: Histopathologisches Grading 1-3, SUVmax: maximaler Standardized Uptake Value, SUVavg: durchschnittlicher Standardized Uptake Value, SD: Standardabweichung

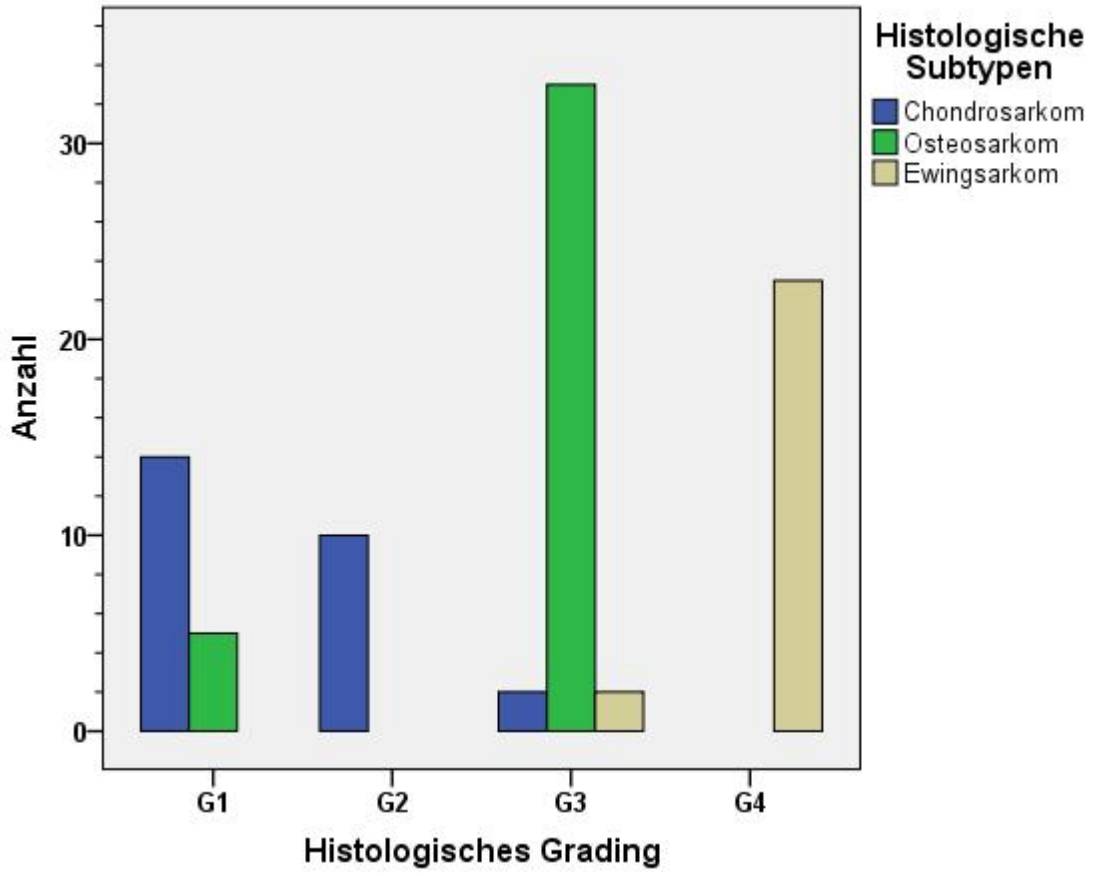

Abbildung 5: Anzahl der Patienten dieser Studie unterteilt in Histopathologisches Grading (G1-G4) und Sarkomentitäten

Osteosarkome

G1 entspricht den niedrigmalignen und G3 den hochmalignen Osteosarkomen. Im Man-Whitney-U-Test ergeben sich für diese zwei Gruppen ein signifikanter Unterschied für den SUVmax (p = 0,019) (Abb. 6), das CT-Volumen (p = 0,012) und die CT-Circularity (p = 0,007) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Histologisches Grading der Osteosarkome

	G1		**G3**	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
SUVmax	5,10	4,83/15,76	14,94	6,22/48,31
CT-Volumen in ml	58,8	16,6/222,9	249,7	8,6/1330,3
CT-Circularity	0,0485	0,0443/0,0527	0,0176	0,0039/0,0360
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
SUVmax	8,17	4,82	16,70	9,64
CT-Volumen in ml	82,4	81,7	332,4	333,8
CT-Circularity	0,0485	0,0059	0,0179	0,0110

Anmerkung: G1,3: Histopathologisches Grading 1,3, SUVmax: maximaler Standardized Uptake Value, CT: Computertomographie, SD: Standardabweichung

Ewingsarkome

Für die Ewingsarkome haben wir in unserer Kohorte das Grading G3 und G4 (Abb. 5). Im Man-Whitney-U-Test ergeben sich für diese zwei Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

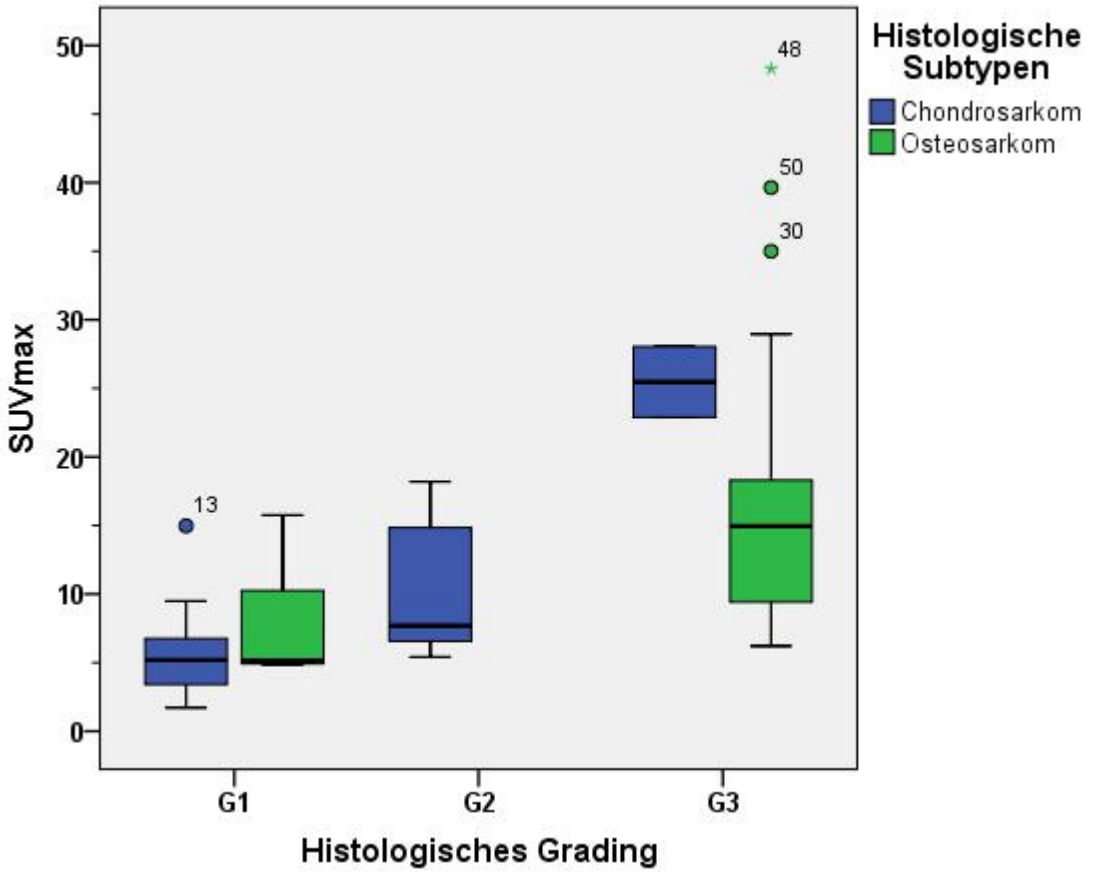

Abbildung 6: SUVmax (maximaler Standardized Uptake Value) des histopathologischen Grading (G1, G2 und G3) für Chondrosarkome und Osteosarkome; Abgebildet sind der Median, die 25 % und 75 % Quartile als Box. Die Antennen haben den 1,5-fachen Interquartilsabstand, alles darüber ist als Ausreißer definiert und als Kreis abgebildet, die angegebene Zahl der Ausreißer entspricht der Fallnummer. Ausreißer sind ab dem dreifachen Interquartilsabstand als Stern abgebildet.

Gesamtkohorte

Für die Gesamtanalyse sind in unserer Kohorte die Gradings G1, G2, G3 und G4 vorhanden. Im Kruskal-Wallis-H-Test ergeben sich für diese vier Gruppen signifikante Unterschiede für den SUVmax (p = 0,0000004) (Abb. 7), den SUVavg (p = 0,00001) (Abb. 8) und das CT-Volumen (p = 0,032) (Tabellen 7 und 8).

Tabelle 7: Histologisches Grading, Median der Gesamtkohorte

	G1		**G2**	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
SUVmax	5,18	1,72/15,76	7,69	5,41/18,20
SUVavg	1,76	0,70/8,39	3,05	1,32/5,92
CT-Volumen in ml	68,8	10,0/1195,8	155,2	54,0/657,6
	G3		**G4**	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
SUVmax	15,13	6,21/48,31	7,98	3,38/19,21
SUVavg	4,29	1,95/12,51	3,43	1,26/5,31
CT-Volumen in ml	247,5	8,6/1330,3	123,0	8,6/994,4

Anmerkung: G1-4: Histopathologisches Grading 1-4, SUVmax: maximaler Standardized Uptake Value, SUVavg: durchschnittlicher Standardized Uptake Value, CT: Computertomographie

Tabelle 8: Histologisches Grading, Mittelwert der Gesamtkohorte

	G1		**G2**		**G3**		**G4**	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
SUVmax	6,32	3,83	10,55	5,25	16,92	9,46	9,22	4,78
SUVavg	2,42	1,83	3,20	1,55	4,95	2,43	3,27	1,25
CT-Volumen in ml	168,8	273,3	246,2	216,0	318,6	320,6	250,7	266,7

Anmerkung: G1-4: Histopathologisches Grading 1-4, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SUVmax: maximaler Standardized Uptake Value, SUVavg: durchschnittlicher Standardized Uptake Value, CT: Computertomographie

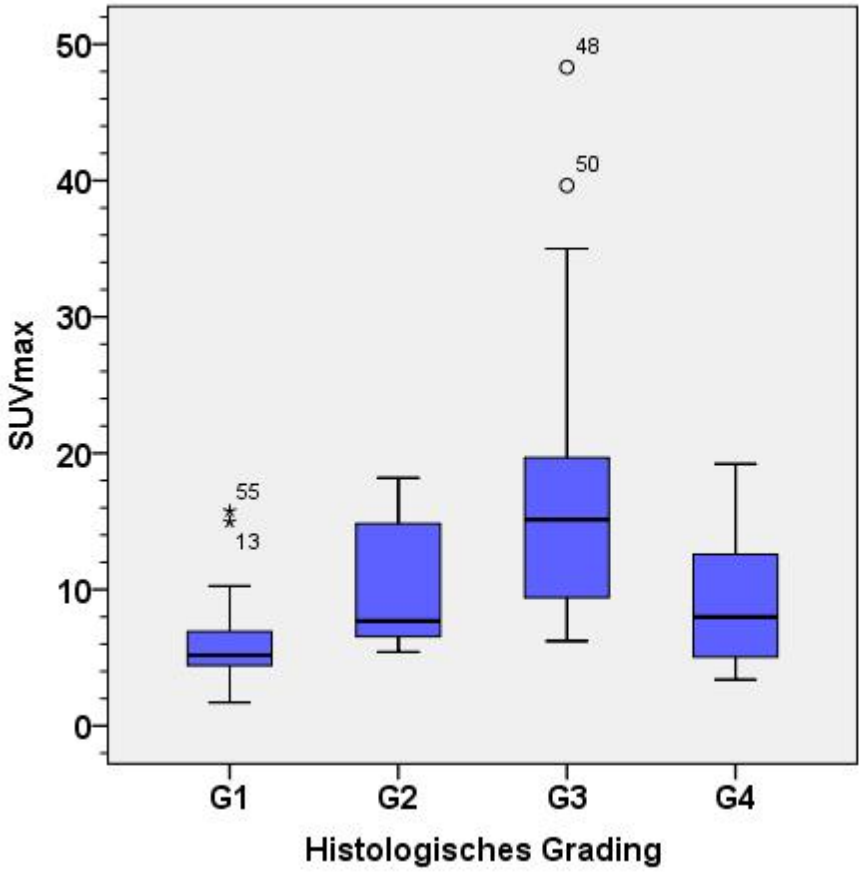

Abbildung 7: SUVmax (maximaler Standardized Uptake Value) des histopathologischen Gradings (G1-4) der Gesamtkohorte; Abgebildet sind der Median, die 25 % und 75 % Quartile als Box. Die Antennen haben den 1,5-fachen Interquartilsabstand, alles darüber ist als Ausreißer definiert und als Kreis abgebildet, die angegebene Zahl der Ausreißer entspricht der Fallnummer. Ausreißer sind ab dem dreifachen Interquartilsabstand als Stern abgebildet.

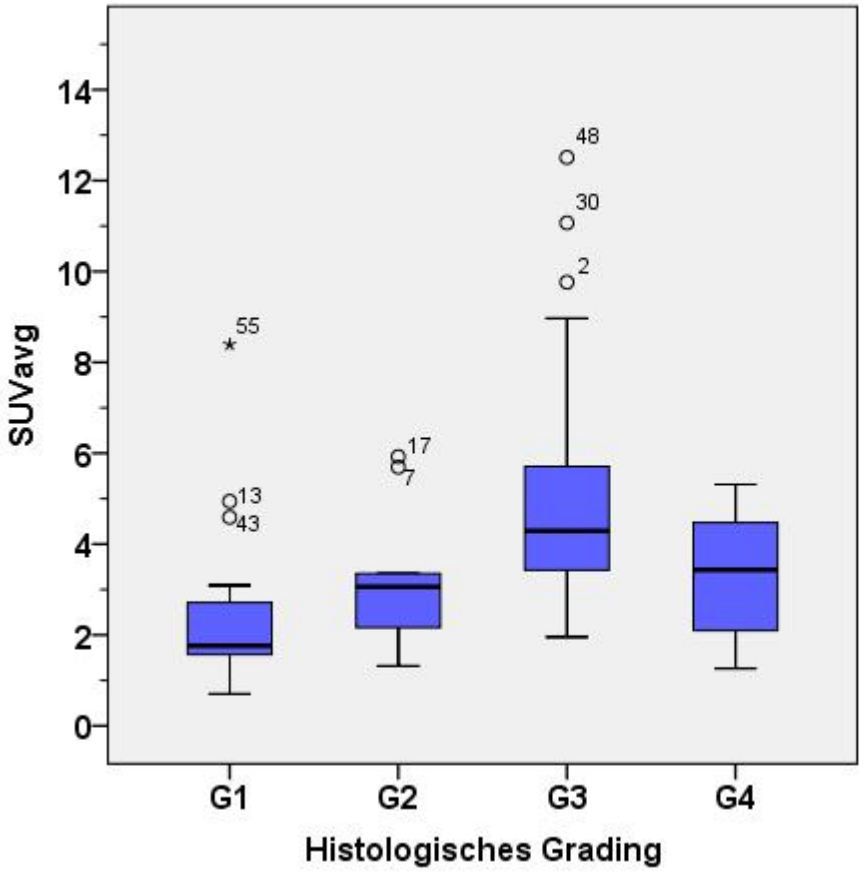

Abbildung 8: SUVavg (durchschnittlicher Standardized Uptake Value) des histopathologischen Gradings (G1-4) der Gesamtkohorte; Abgebildet sind der Median, die 25 % und 75 % Quartile als Box. Die Antennen haben den 1,5-fachen Interquartilsabstand, alles darüber ist als Ausreißer definiert und als Kreis abgebildet, die angegebene Zahl der Ausreißer entspricht der Fallnummer. Ausreißer sind ab dem dreifachen Interquartilsabstand als Stern abgebildet.

3.3 Kaplan-Meier-Kurven mit dem Median als Schwellenwert

Von allen Parametern, welche in der Kaplan-Meier-Kurve untersucht werden, wird zuerst der Median berechnet (Tabelle 9). Dieser unterteilt die Kohorte entsprechend in zwei Gruppen.

Tabelle 9: Median der PET/CT-Parameter

	CS	OS	ES	Gesamtkohorte
SUVmax	6,56	13,75	8,32	9,44
SUVavg	2,16	3,92	3,64	3,43
PET-Circularity	0,0227	0,0226	0,0218	0,0225
PET-Solidity	0,8879	0,886	0,8922	0,8878
PET-Skewness	0,7112	0,8373	0,6103	0,7008
PET-Kurtosis	3,5245	3,5984	2,905	3,3835
CT-Volumen in ml	143,2	227,5	123,4	143,5
CT max Voxel Intensity	1213,5	1418	1202	1337,5
CT avg Voxel Intensity	148,9	197,4	86,3	152,0
CT-Circularity	0,017	0,0206	0,0151	0,01665
CT-Solidity	0,9348	0,9352	0,9261	0,93425
CT-Skewness	1,86125	1,5539	2,1093	1,83015
CT-Kurtosis	6,87135	4,9798	7,7959	6,7626

Anmerkung: CS: Chondrosarkome, OS: Osteosarkome, ES: Ewingsarkome, SUVmax: maximaler Standardized Uptake Value, SUVavg: durchschnittlicher Standardized Uptake Value, PET: Positronenemissionstomographie, CT: Computertomographie

Chondrosarkome

Bei Verwendung des Median (Tabelle 9) als Schwellenwert ergeben sich bei Chondrosarkomen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für SUVmax, SU-

Vavg, PET-Circularity, PET-Solidity, PET-Skewness, PET-Kurtosis, CT-Volumen in ml, CT max Voxel Intensity, CT avg Voxel Intensity, CT-Circularity, CT-Solidity, CT-Skewness und CT-Kurtosis.

Osteosarkome

Bei Verwendung des Median (Tabelle 9) als Schwellenwert ergeben sich für Osteosarkome folgende signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen:

Tabelle 11 enthält eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse.

SUVmax: Unter Verwendung des Median als Schwellenwert gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für den SUVmax (Abb. 9). Der Mittelwert der Überlebenszeit für SUVmax < 13,75 ist 9,6 Jahre (KI: 7,6-11,6). Der Mittelwert für SUVmax > 13,75 ist 6,2 Jahre (KI: 3,8-8,7). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,026. Die Gruppe 1 (SUVmax < 13,75) beinhaltet 19 Patienten mit 3 Ereignissen und die Gruppe 2 (SUVmax > 13,75) 20 Patienten mit 8 Ereignissen.

SUVavg: Einen signifikanten Unterschied ergibt sich für den SUVavg (Abb. 10). Der Mittelwert der Überlebenszeit für SUVavg < 3,92 beträgt 10,3 Jahre (KI: 8,8-11,9). Der Mittelwert für SUVavg > 3,92 ist 5,9 Jahre (KI: 3,6-8,1). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,022. Die Gruppe 1 (SUVavg < 3,92) beinhaltet 19 Patienten mit 2 Ereignissen und die Gruppe 2 (SUVavg > 3,92) 20 Patienten mit 9 Ereignissen.

CT-Volumen: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergibt sich für das CT-Volumen. Der Mittelwert der Überlebenszeit für CT-Volumen (in ml) < 227,5 beträgt 10,3 Jahre (KI: 8,8-11,9). Der Mittelwert für CT-Volumen (in ml) > 227,5 ist 3,1 Jahre

(KI: 2,3-4,0). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,01. Die Gruppe 1 (CT-Volumen < 227,5) beinhaltet 19 Patienten mit 2 Ereignissen und die Gruppe 2 (CT-Volumen > 227,5) 20 Patienten mit 9 Ereignissen.

CT avg Voxel Intensity: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergibt sich für die CT avg Voxel Intensity. Der Mittelwert der Überlebenszeit für CT avg Voxel Intensity < 197,4 beträgt 5,6 Jahre (KI: 2,8-8,4). Der Mittelwert für CT avg Voxel Intensity > 197,4 ist 10,6 Jahre (KI: 8,9-12,3). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,04. Die Gruppe 1 (CT avg Voxel Intensity < 197,4) beinhaltet 13 Patienten mit 6 Ereignissen und die Gruppe 2 (CT avg Voxel Intensity > 197,4) 12 Patienten mit einem Ereignis.

Keine signifikante Unterschide zwischen den Gruppen ergeben sich für PET-Circularity, PET-Solidity, PET-Skewness, PET-Kurtosis, CT max Voxel Intensity, CT-Circularity, CT-Solidity, CT-Skewness und CT-Kurtosis.

Ewingsarkome

Bei Verwendung des Median (Tabelle 9) als Schwellenwert ergeben sich für Ewingsarkome folgende signifikante Unterschide:

Auch hier liefert Tabelle 11 eine Übersicht der Ergebnisse.

SUVmax: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergibt sich für den SUVmax (Abb. 11). Der Mittelwert der Überlebenszeit für SUVmax < 8,32 ist 6,4 Jahre (KI: 5,1-7,7). Der Mittelwert für SUVmax > 8,32 ist 4,0 Jahre (KI: 1,7-6,4). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,02. Die Gruppe 1 (SUVmax < 8,32) beinhaltet

15 Patienten mit 3 Ereignissen und die Gruppe 2 (SUVmax > 8,32) 15 Patienten mit 9 Ereignissen.

SUVavg: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergibt sich für den SUVavg (Abb. 12). Der Mittelwert der Überlebenszeit für SUVavg < 3,64 ist 6,4 Jahre (KI: 5,1-7,7). Der Mittelwert für SUVavg > 3,64 ist 4,0 Jahre (KI: 1,7-6,4). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,02. Der Median teilt in diesem Fall die Gruppe bei dem gleichen Patienten wie bei Verwendung des SUVmax, daher die gleichen Ergebnisse. Die Gruppe 1 (SUVavg < 3,64) beinhaltet 15 Patienten mit 3 Ereignissen und die Gruppe 2 (SUVavg > 3,64) 15 Patienten mit 9 Ereignissen.

CT-Solidity: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergibt sich auch für die CT-Solidity. Der Mittelwert der Überlebenszeit für CT-Solidity < 0,9261 ist 3,2 Jahre (KI: 1,7-4,7). Der Mittelwert für CT-Solidity > 0,9261 ist 8,1 Jahre (KI: 1,4-5,4). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,028. Die Gruppe 1 (CT-Solidity < 0,9261) beinhaltet 12 Patienten mit 7 Ereignissen und die Gruppe 2 (CT-Solidity > 0,9261) 11 Patienten mit 3 Ereignissen.

Nicht signifikante Unterschide erhält man bei Ewingsarkomen für PET-Circularity, PET-Solidity, PET-Skewness, PET-Kurtosis, CT-Volumen, CT max Voxel Intensity, CT avg Voxel Intensity, CT-Circularity, CT-Skewness und CT-Kurtosis.

Gesamtkohorte

Bei Verwendung des Median (Tabelle 9) als Schwellenwert ergeben sich für die Gesamtkohorte folgende signifikante Unterschide:

Detaillierte Ergebnisse für die Gesamtkohorte sind in Tabelle 11 zu finden.

SUVmax: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergibt sich für den SUVmax (Abb. 13). Der Mittelwert der Überlebenszeit für SUVmax < 9,44 ist 9,8 Jahre (KI: 8,6-11,0). Der Mittelwert für SUVmax > 9,44 ist 6,2 Jahre (KI: 4,7-7,7). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,0002. Die Gruppe 1 (SUVmax < 9,44) beinhaltet 48 Patienten mit 6 Ereignissen und die Gruppe 2 (SUVmax > 9,44) 48 Patienten mit 20 Ereignissen.

SUVavg: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergibt sich für den SUVavg (Abb. 14). Der Mittelwert der Überlebenszeit für SUVavg < 3,43 ist 10,6 Jahre (KI: 9,6-11,6). Der Mittelwert für SUVavg > 3,43 ist 5,5 Jahre (KI: 4,0-7,0). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,0000009. Die Gruppe 1 (SUVavg < 3,43) beinhaltet 48 Patienten mit 3 Ereignissen und die Gruppe 2 (SUVavg > 3,43) 48 Patienten mit 23 Ereignissen.

PET-Circularity: Einen signifikanten Unterschied ergibt sich für die PET-Circularity. Der Mittelwert der Überlebenszeit für PET-Circularity < 0,0225 ist 6,5 Jahre (KI: 5,0-7,9). Der Mittelwert für PET-Circularity > 0,0225 ist 9,0 Jahre (KI: 7,7-10,4). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,044. Die Gruppe 1 (PET-Circularity < 0,0225) beinhaltet 48 Patienten mit 16 Ereignissen und die Gruppe 2 (PET-Circularity > 0,0225) 48 Patienten mit 10 Ereignissen.

CT-Volumen: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergibt sich für das CT-Volumen in ml. Der Mittelwert der Überlebenszeit für CT-Volumen < 143,5 ist 9,5 Jahre (KI: 8,2-10,8). Der Mittelwert für CT-Volumen > 143,5 ist 6,2 Jahre (KI: 4,9-7,6). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,008. Die Gruppe 1 (CT-Volumen < 143,5) beinhaltet 48 Patienten mit 8 Ereignissen und die Gruppe 2 (CT-Volumen > 143,5) 48 Patienten mit 18 Ereignissen.

Nicht signifikante Unterschide ergeben sich für PET-Solidity, PET-Skewness, PET-Kurtosis, CT max Intensity, CT avg Voxel Intensity, CT-Circularity, CT-Solidity, CT-Skewness und CT-Kurtosis.

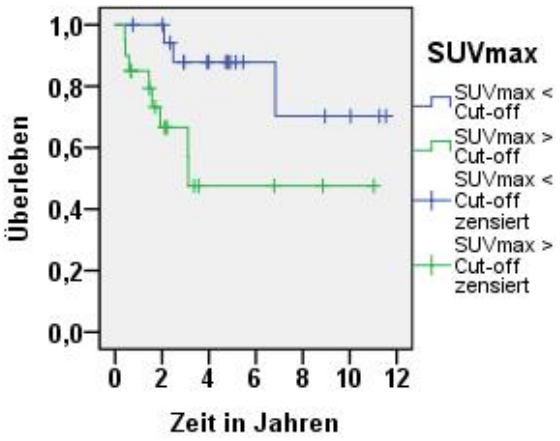

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve mit Median des SUVmax (maximaler Standardized Uptake Value) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Osteosarkomen

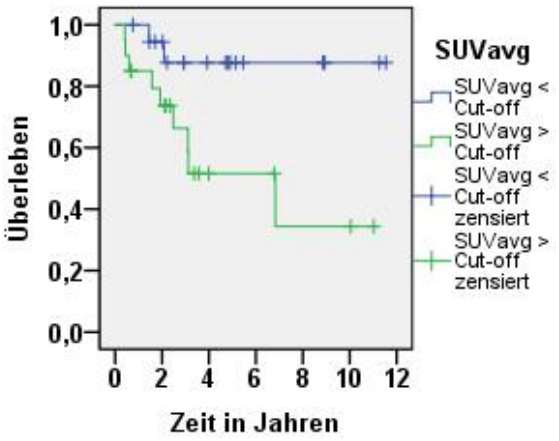

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve mit Median des SUVavg (durchschnittlicher Standardized Uptake Value) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Osteosarkomen

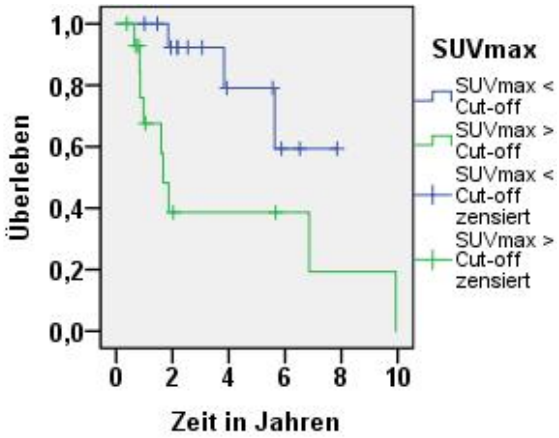

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve mit Median des SUVmax (maximaler Standardized Uptake Value) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Ewingsarkomen

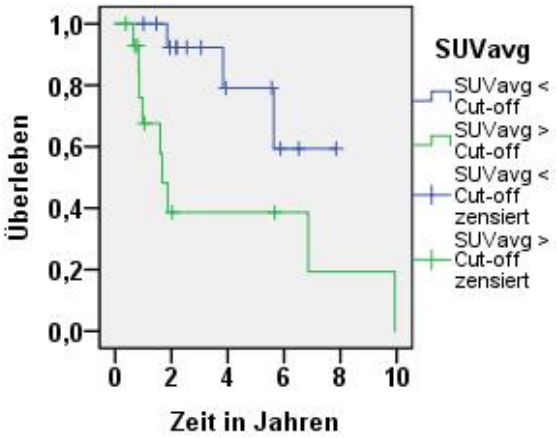

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve mit Median des SUVavg (durchschnittlicher Standardized Uptake Value) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Ewingsarkomen

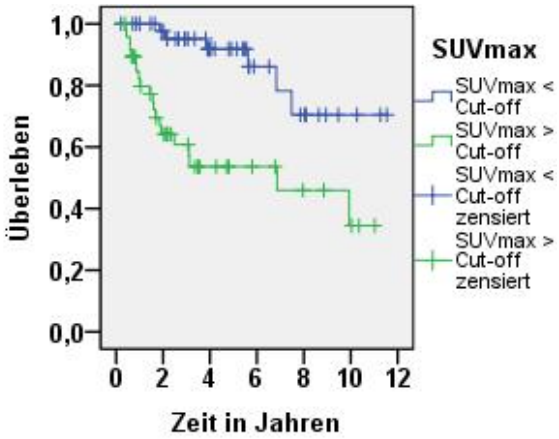

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve mit Median des SUVmax (maximaler Standardized Uptake Value) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Sarkomen der Gesamtkohorte

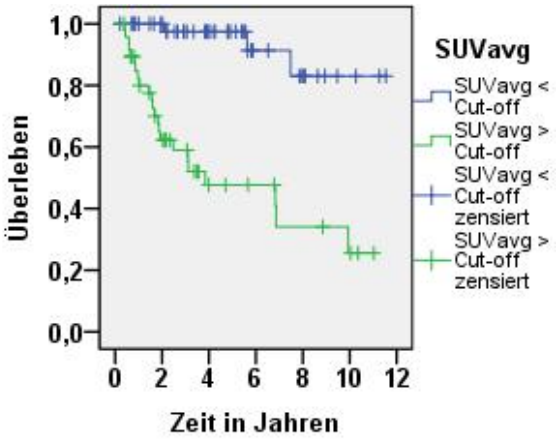

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve mit Median des SUVavg (durchschnittlicher Standardized Uptake Value) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Sarkomen der Gesamtkohorte

3.4 Kaplan-Meier-Kurven mit optimalem Schwellenwert

Chondrosarkome

Der optimale Schwellenwert wird mit dem Programm Matlab für die Parameter SUVmax, PET-Circularity, PET-Solidity, CT-Volumen (in ml), CT-Solidity und CT-Skewness berechnet. Dabei ergibt sich für Chondrosarkome ein signifikanter Unterschied der Gruppen für den Schwellenwert bei den Parametern SUVmax: Schwellenwert 1: 14,71 (p = 0,048), Schwellenwert 2: 18,02 (p = 0,0059) und CT-Skewness: 2,3645 (p = <0,001).

Mit diesen Schwellenweren werden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

Tabelle 11 enthält eine Übersicht der Ergebnisse.

SUVmax: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergibt sich für den SUVmax: Schwellenwert 2: 18,02 (Abb. 15). Der Mittelwert der Überlebenszeit für SUVmax < 18,02 ist 9,9 Jahre (KI: 9,1-10,6). Der Mittelwert für SUVmax > 18,02 ist 5,6 Jahre (KI: 0,9-10,3). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,007. Jedoch sind in der Gruppe 1 (SUVmax < 18,02) 23 Patienten mit nur einem Ereignis und in der Gruppe 2 (SUVmax > 18,02) nur 4 Patienten mit 2 Ereignissen.

CT-Skewness: Einen signifikanten Unterschied (p = 0,0003) ergibt sich für die CT-Skew-ness (Abb. 16), jedoch kann keine durchschnittliche Überlebenszeit berechnet werden, da in der Gruppe CT-Skewness < 2,3645 alle Fälle von insgesamt 17 zensiert sind. In der Gruppe CT-Skewness > 2,3645 gibt es bei 5 Patienten 3 Ereignisse.

Mit einem Schwellenwert von 14,71 des SUVmax ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Osteosarkome

Der optimale Schwellenwert wurde für die Parameter SUVmax, PET-Circularity, PET-Solidity, CT-Volumen, CT-Solidity und CT-Skewness berechnet. Dabei ergibt sich für Osteosarkome ein signifikanter Unterschied der Gruppen für den Schwellenwert bei den Parametern
SUVmax: Schwellenwert 1: 13,84 (p = 0,014), Schwellenwert 2: 16,69 (p = 0,031),
CT-Volumen (in ml): Schwellenwert 1: 222,9 (p = 0.001), Schwellenwert 2: 422,1 (p = 0,002),
CT-Solidity: Schwellenwert 1: 0,9414 (p = 0,008), Schwellenwert 2: 0,9704 (p = 0,0002) und
CT-Skewness: Schwellenwert 1: 1,8273 (p = 0,019)

Mit diesen Schwellenwerten werden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

Detaillierte Ergebnisse für Osteosarkome sind in Tabelle 11 zu finden.

SUVmax: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erhält man für den SUVmax (Abb. 17) mit einem Schwellenwert von 13,84. Der Mittelwert der Überlebenszeit für SUVmax < 13,84 ist 9,7 Jahre (KI: 7,7-11,6). Der Mittelwert für SUVmax > 13,84 ist 5,8 Jahre (KI: 3,3-8,4). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,013. Die Gruppe 1 (SUVmax < 13,84) beinhaltet 20 Patienten mit 3 Ereignissen und die Gruppe 2 (SUVmax > 13,84) 19 Patienten mit 8 Ereignissen.

CT-Volumen: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erhält man für das CT-Volumen in ml mit einem Schwellenwert von 222856. Der Mittelwert der Überlebenszeit für CT-Volumen < 222,9 ist 10,2 Jahre (KI: 8,5-11,9). Der Mittelwert für CT-Volumen > 222,9 ist 5,1 Jahre (KI: 3,3-6,9). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox)

beträgt 0,006. Die Gruppe 1 (CT-Volumen < 222,9) beinhaltet 18 Patienten mit zwei Ereignissen und die Gruppe 2 (CT-Volumen > 222,9) 21 Patienten mit 9 Ereignissen.

Einen weiteren signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erhält man für das CT-Volumen mit einem Schwellenwert von 422,1. Der Mittelwert der Überlebenszeit für CT-Volumen < 422,1 ist 8,8 Jahre (KI: 7,1-10,5). Der Mittelwert für CT-Volumen > 422,1 ist 2,8 Jahre (KI: 1,5-4,2). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,016. Die Gruppe 1 (CT-Volumen < 422,1) beinhaltet 30 Patienten mit 7 Ereignissen und die Gruppe 2 (CT-Volumen > 422,1) 9 Patienten mit 4 Ereignissen.

CT-Solidity: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erhält man für die CT-Solidity mit einem Schwellenwert von 0,9414. Der Mittelwert der Überlebenszeit für CT-Solidity < 0,9414 ist 9,5 Jahre (KI: 7,4-11,6). Der Mittelwert für CT-Solidity > 0,9414 ist 3,9 Jahre (KI: 0,8-7,1). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,012. Die Gruppe 1 (CT-Solidity < 0,9414) beinhaltet 18 Patienten mit 3 Ereignissen und die Gruppe 2 (CT-Solidity > 0,9414) 7 Patienten mit 4 Ereignissen.

Einen weiteren signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erhält man für die CT-Solidity bei einem Schwellenwert von 0,9704. Der Mittelwert der Überlebenszeit für CT-Solidity < 0,9704 ist 9,2 Jahre (KI: 7,2-11,3). Der Mittelwert für CT-Solidity > 0,9704 ist 2,2 Jahre (KI: 1,2-3,1). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,002. Die Gruppe 1 (CT-Solidity < 0,9704) beinhaltet 21 Patienten mit 4 Ereignissen und die Gruppe 2 (CT-Solidity > 0,9704) 4 Patienten mit 3 Ereignissen.

CT-Skewness: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erhält man für die CT-Skewness (Abb. 18) mit einem Schwellenwert von 1,8273. Der Mittelwert der Überlebenszeit für CT-Skewness < 1,8273 ist 10,1 Jahre (KI: 8,3-11,9). Der Mittelwert für CT-Skewness > 1,8273 ist 2,9 Jahre (KI: 1,7-3,4). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-

Cox) beträgt 0,023. Die Gruppe 1 (CT-Skewness < 1,8273) beinhaltet 15 Patienten mit 2 Ereignissen und die Gruppe 2 (CT-Skewness > 1,8273) 10 Patienten mit 5 Ereignissen.

Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für den SUVmax mit Schwellenwert 2: 16,69.

Ewingsarkome

Der optimale Schwellenwert wird für die Parameter SUVmax, PET-Circularity, PET-Solidity, CT-Volumen , CT-Solidity und CT-Skewness berechnet. Dabei ergibt sich für Ewingsarkome ein signifikanter Unterschied der Gruppen für den Schwellenwert bei den Parametern
SUVmax: Schwellenwert 1: 5,18 (p = 0,032), Schwellenwert 2: 7,33 (p = 0,009), Schwellenwert 3: 8,66 (p = 0,007), Schwellenwert 4: 13,01 (p = 0,014),
CT-Volumen (in ml): Schwellenwert 1: 71,0 (p = 0,031),
CT-Solidity: Schwellenwert 1: 0,9258 (p = 0,006) und
CT-Skewness: Schwellenwert 1: 2,2309 (p = 0,034).

Mit diesen Schwellenwerten werden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

Auch hier liefert Tabelle 11 eine Übersicht der Ergebnisse.

SUVmax: Bei dem SUVmax gibt es bei einem Schwellenwert von 7,33 einen signifikanten Unterschied. Der Mittelwert der Überlebenszeit für SUVmax < 7,33 ist 7,2 Jahre (KI: 6,0-8,4). Der Mittelwert für SUVmax > 7,33 ist 4,4 Jahre (KI: 2,4-6,3). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,019. Die Gruppe 1 (SUVmax < 7,33) beinhaltet 11 Patienten mit einem Ereignis und die Gruppe 2 (SUVmax > 7,33) 19 Patienten mit 11 Ereignissen.

Einen weiteren signifikanten Unterschied erhält man für den SUVmax bei einem Schwellenwert von 8,66. Der Mittelwert der Überlebenszeit für SUVmax < 8,66 beträgt 6,4 Jahre (KI: 5,1-7,7). Der Mittelwert für SUVmax > 8,66 ist 4,0 Jahre (KI: 1,7-6,4). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,020. Die Gruppe 1 (SUVmax < 8,66) beinhaltet 15 Patienten mit 3 Ereignissen und die Gruppe 2 (SUVmax > 8,66) 15 Patienten mit 9 Ereignissen.

Auch einen signifikanten Unterschied erhält man für den SUVmax bei einem dritten Schwellenwert von 13,01 (Abb. 19). Der Mittelwert der Überlebenszeit für SUVmax < 13,01 beträgt 7,2 Jahre (KI: 5,2-9,1). Der Mittelwert für SUVmax > 13,01 ist 2,4 Jahre (KI: 0,3-4,6). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,013. Die Gruppe 1 (SUVmax < 13,01) beinhaltet 22 Patienten mit 7 Ereignissen und die Gruppe 2 (SUVmax > 13,01) 8 Patienten mit 5 Ereignissen.

CT-Solidity: Einen signifikanten Unterschied erhält man für die CT-Solidity bei einem Schwellenwert von 0,9258. Der Mittelwert der Überlebenszeit für CT-Solidity < 0,9258 beträgt 3,2 Jahre (KI: 1,7-4,7). Der Mittelwert für CT-Solidity > 0,9258 ist 8,1 Jahre (KI: 5,4-10,8). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,028. Die Gruppe 1 (CT-Solidity < 0,9258) beinhaltet 11 Patienten mit 7 Ereignissen und die Gruppe 2 (CT-Solidity > 0,9258) 12 Patienten mit 3 Ereignissen.

CT-Skewness: Einen letzten signifikanten Unterschied erhält man für die CT-Skewness (Abb. 20) bei einem Schwellenwert von 2,2309. Der Mittelwert der Überlebenszeit für CT-Skewness < 2,2309 ist 4,2 Jahre (KI: 1,6-6,8). Der Mittelwert für CT-Skewness > 2,2309 ist 5,8 Jahre (KI: 4,7-6,8). Der p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox) beträgt 0,038. Die Gruppe 1 (CT-Skewness < 2,2309) beinhaltet 13 Patienten mit 8 Ereignissen und die Gruppe 2 (CT-Skewness < 2,2309) 10 Patienten mit 2 Ereignissen.

Nicht signifikante Unterschide zwischen den Gruppen in Bezug auf die Überlebenszeit ergeben sich für SUVmax mit einem Schwellenwert von 5,18 und auch für das CT-Volumen.

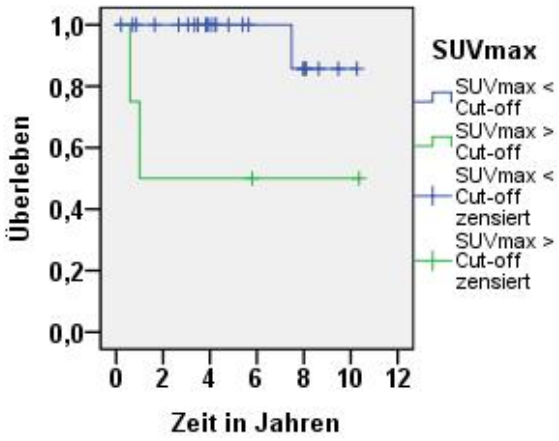

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve mit optimalem Schwellenwert des SUVmax (maximaler Standardized Uptake Value) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Chondrosarkomen

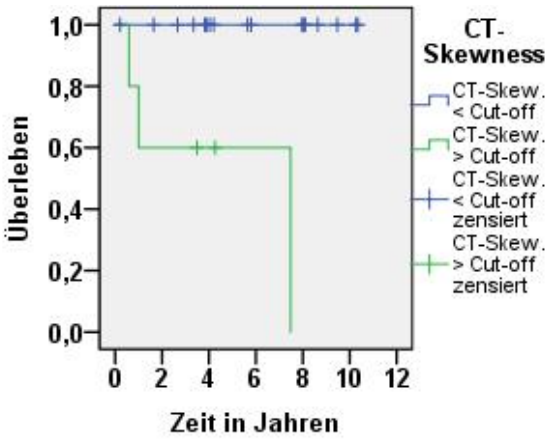

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve mit optimalem Schwellenwert der Computertomographie-Skewness (CT-Skew.) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Chondrosarkomen

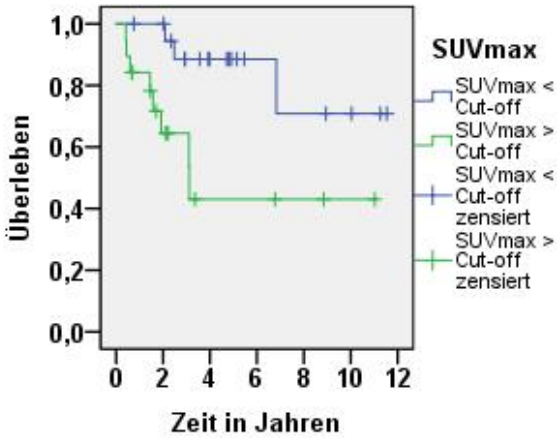

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve mit optimalem Schwellenwert des SUVmax (maximaler Standardized Uptake Value) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Osteosarkomen

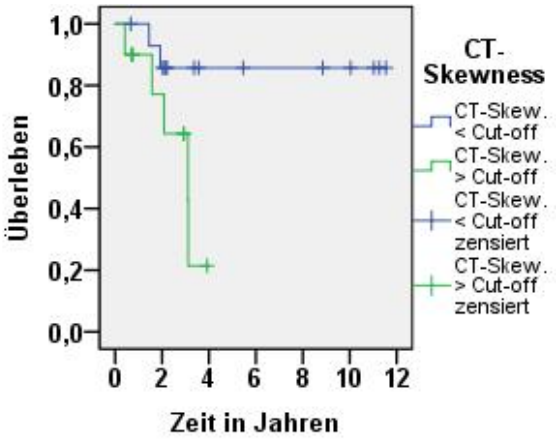

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve mit optimalem Schwellenwert der Computertomographie-Skewness (CT-Skew.) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Osteosarkomen

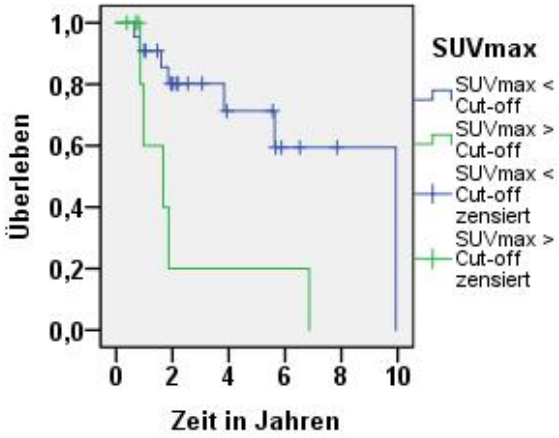

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve mit optimalem Schwellenwert des SUVmax (maximaler Standardized Uptake Value) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Ewingsarkomen

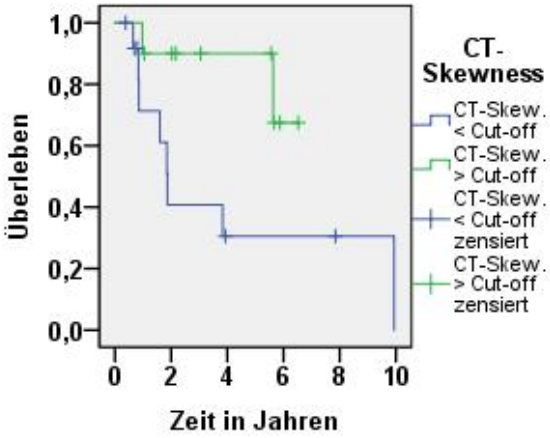

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve mit optimalem Schwellenwert der Computertomographie-Skewness (CT-Skew.) als Schwellenwert (Cut-off) zwischen eher benignen und eher malignen Ewingsarkomen

3.5 Untersuchung unserer Kohorte anhand der Schwellenwerte anderer Studien

Die Schwellenwerte 6,2; 7,3; 8; 10,3 und 10,8 des SUVmax werden jeweils in der gesamten Kohorte untersucht. Hierbei ergeben sich im Log-Rank-Test (Mantel-Cox-Test) signifikante Unterschiede : 0,009; 0,001; 0,003; 0,002 und 0,002 (Tabelle 10). Für die Schwellenwerte 10,3 und 10,8 ergibt sich in unserer Kohorte exakt die gleiche Unterteilung und somit erhält man die gleichen Ergebnisse.

Für den SUVmax < 6,2 ergibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 9,4 Jahren (KI: 8,4-10,5). Die mittlere Überlebenszeit für SUVmax > 6,2 ist mit 7,3 Jahren (KI: 6,0-8,6) niedriger. Dabei erleben in der Gruppe SUVmax < 6,2 zwei von 26 Patienten ein Ereignis und 24 von 70 in der Gruppe SUVmax > 6,2.

Für den SUVmax < 7,3 ergibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 10,5 Jahren (KI: 9,4-11,6). Die mittlere Überlebenszeit für SUVmax > 7,3 ist mit 6,5 Jahren (KI: 5,2-7,8) niedriger. Dabei erleben in der Gruppe SUVmax < 7,3 drei von 35 Patienten ein Ereignis und 23 von 61 in der Gruppe SUVmax > 7,3.

Für den SUVmax < 8 ergibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 9,9 Jahren (KI: 8,6-11,2). Die mittlere Überlebenszeit für SUVmax > 8 ist mit 6,7 Jahren (KI: 5,3-8,1) niedriger. Dabei erleben in der Gruppe SUVmax < 8 fünf von 39 Patienten ein Ereignis und 21 von 57 in der Gruppe SUVmax > 8.

Für den SUVmax < 10,3 ergibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 9,4 Jahren (KI: 8,1-10,6). Die mittlere Überlebenszeit für SUVmax > 10,3 ist mit 6,3 Jahren (KI: 4,7-7,9) niedriger. Dabei erleben in der Gruppe SUVmax < 10,3 neun von 54 Patienten ein Ereignis und 17 von 42 in der Gruppe SUVmax > 10,3.

Die Ergebnisse mit Schwellenwerten aus anderen Studien sind ebenfalls in Tabelle 11

aufgeführt.

Tabelle 10: Schwellenwerte aus anderen Studien in unserer Kohorte und die zugehörigen p-Werte

SW aus anderen Studien	Sarkomentität	p-Wert in unserer Kohorte
SUVmax 4	CS	0,294
SUVmax 5	ES	0,057
SUVmax 5.8	ES	0,104
SUVmax 6	ES	0,058
SUVmax 6	OS	0,280
SUVmax 6	ES,OS	0,064
SUVmax 6.2	KS	0,009
SUVmax 7.3	KS	0,001
SUVmax 8	CS,OS,ES	0,003
SUVmax 10.3	KS	0,002
SUVmax 10.8	KS	0,002
SUVmax 11.6	OS	0,108
SUVmax 15	OS	0,114
CT-Volumen 200 ml	ES	0,446

Anmerkung: SW: Schwellenwert, SUVmax: maximaler Standardized Uptake Value, CT: Computertomographie, CS: Chondrosarkome, ES: Ewingsarkome, OS: Osteosarkome, KS: Knochensarkome

Für alle anderen Schwellenwerte, welche nur in einer oder zwei bestimmten Sarkomtypen untersucht werden, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 10). Davon sind mit einem p-Wert von 0,057 und 0,058 die Schwellenwerte 5 und 6 für Ewingsarkome noch am ehesten signifikant.

Tabelle 11: Zusammenfassung der signifikanten Unterschiede der Kaplan-Meier-Kurven

Variable	SW	p-Wert	Überleben 1	Ev. 1	Überleben 2	Ev. 2
Median als Schwellenwert						
Osteosarkome						
SUVmax	13,75	0,026	9,6 (7,6-11,6)	3/19	6,2 (3,8-8,7)	8/20
SUVavg	3,92	0,022	10,3 (8,8-11,9)	2/19	5,9 (3,6-8,1)	9/20
CT-Volumen in ml	227,5	0,01	10,3 (8,8-11,9)	2/19	3,1 (2,3-4,0)	9/20
CT avg Voxel Intensity	197,4	0,04	5,6 (2,8-8,4)	6/13	10,6 (8,9-12,3)	1/12
Ewingsarkome						
SUVmax	8,32	0,02	6,4 (5,1-7,7)	3/15	4,0 (1,7-6,4)	9/15
SUVavg	3,64	0,02	6,4 (5,1-7,7)	3/15	4,0 (1,7-6,4)	9/15
CT-Solidity	0,9261	0,028	3,2 (1,7-4,7)	7/12	8,1 (1,4-5,4)	3/11
Gesamtkohorte						
SUVmax	9,44	0,0002	9,8 (8,6-11,0)	6/48	6,2 (4,7-7,7)	20/48
SUVavg	3,43	9E-07	10,6 (9,6-11,6)	3/48	5,5 (4,0-7,0)	23/48
PET-Circularity	0,044	0,0225	6,5 (5,0-7,9)	16/48	9,0 (7,7-10,4)	10/48
CT-Volumen in ml	143,5	0,008	9,5 (8,2-10,8)	8/48	6,2 (4,9-7,6)	18/48
Optimaler Schwellenwert						
Chondrosarkome						
SUVmax	18,02	0,007	9,9 (9,1-10,6)	1/23	5,6 (0,9-10,3)	2/4
CT-Skewness	2,3645	0,0003	-	0/17	-	3/5
Osteosarkome						
SUVmax	13,84	0,013	9,7 (7,7-11,6)	3/20	5,8 (3,3-8,4)	8/19
CT-Volumen in ml	222,9	0,006	10,2 (8,5-11,9)	2/18	5,1 (3,3-6,9)	9/21
CT-Volumen in ml	422,1	0,016	8,8 (7,1-10,5)	7/30	2,8 (1,5-4,2)	4/9
CT-Solidity	0,9414	0,012	9,5 (7,4-11,6)	3/18	3,9 (0,8-7,1)	4/7
CT-Solidity	0,9704	0,002	9,2 (7,2-11,3)	4/21	2,2 (1,2-3,1)	3/4
CT-Skewness	1,8273	0,023	10,1 (8,3-11,9)	2/15	2,9 (1,7-3,4)	5/10
Ewingsarkome						
SUVmax	7,33	0,019	7,2 (6,0-8,4)	1/11	4,4 (2,4-6,3)	11/19
SUVmax	8,66	0,02	6,4 (5,1-7,7)	3/15	4,0 (1,7-6,4)	9/15
SUVmax	13,01	0,013	7,2 (5,2-9,1)	7/22	2,4 (0,3-4,6)	5/8
CT-Solidity	0,9258	0,028	3,2 (1,7-4,7)	7/11	8,1 (5,4-10,8)	3/12
CT-Skewness	2,2309	0,038	4,2 (1,6-6,8)	8/13	5,8 (4,7-6,8)	2/10
Schwellenwerte aus anderen Studien						
Gesamtkohorte						
SUVmax	6,2	0,009	9,4 (8,4-10,5)	2/26	7,3 (6,0-8,6)	24/70
SUVmax	7,3	0,001	10,5 (9,4-11,6)	3/35	6,5 (5,2-7,8)	23/61
SUVmax	8	0,003	9.9 (8,6-11,2)	5/39	6.7 (5,3-8,1)	21/57
SUVmax	10,3	0,002	9.4 (8,1-10,6)	9/54	6.3 (4,7-7,9)	17/42
SUVmax	10,8	0,002	9.4 (8,1-10,6)	9/54	6.3 (4,7-7,9)	17/42

Anmerkung: SW: Schwellenwert, Überleben 1: Überlebenszeit Gruppe 1 (1 $\widehat{=}$ Variable < Schwellenwert), Ev 1: Event Gruppe 1/Anzahl Gruppe 1, Überleben 2: Überlebenszeit, Gruppe 2 (2 $\widehat{=}$ Variable > Schwellenwert), Ev. 2: Event Gruppe 2/Anzahl Gruppe 2, SUV: Standardized Uptake Value, avg: Durchschnitt, CT: Computertomographie, PET: Positronenemissionstomographie

4 Diskussion

Bei der Betrachtung unserer Ergebnisse, lässt sich feststellen, dass wir unsere Fragen zufriedenstellend beantworten können. Wie schon in anderen Studien stellt sich auch in dieser Studie der SUVmax als relevanter Parameter dar. Die Ergebnisse zeigen jedoch auch, dass der bisher weniger untersuchte Parameter, der SUVavg, auch relevant ist. Insbesondere als prognostischer Parameter hat der SUVavg eine gleiche oder teilweise höhere Relevanz im Vergleich zum SUVmax. Weiter lässt sich, entgegen unserer Vermutung, beobachten, dass sich für manche Parameter der Median als Schwellenwert eignet.

4.1 Patientenkohorte

Wie es der Häufigkeitsverteilung von Knochensarkomen generell entspricht, machen Osteosarkome den größten Teil unserer Kohorte aus. Die Altersverteilung ist sehr heterogen, wobei Ewingsarkompatienten mit einem medianen Alter von 22,6 Jahren zwar am jüngsten sind (Tabelle 3), aber trotzdem noch älter als zu erwarten, wenn man bedenkt, dass die häufigste Auftretenswahrscheinlichkeit im Alter von 5-15 Jahren ist [46].

In dieser Kohorte können wir bei OS eine Prognosebeeinflussung durch das Alter erkennen. Hier sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit um durchschnittlich 4 % pro Jahr, welches der Patient bei Diagnose älter ist (Abschnitt 3.1). Diese Beobachtung bei OS

entspricht auch dem heutigen Wissensstand, dass ältere Patienten eine schlechtere Prognose haben als jüngere [52, 54]. Bei ES beeinflusst das Alter nicht eindeutige die Prognose [8], was sich auch in unserer Kohorte wiederspiegelt. Chondrosarkompatienten haben mit steigendem Alter auch eher eine schlechtere Prognose [20], jedoch konnten wir das mit unserer Kohorte nicht bestätigen.

Ewingsarkome sind unter den drei Sarkomentitäten unserer Kohorte die bösartigsten Tumore mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 61 %, wobei Osteosarkompatienten nur eine geringfügig bessere Prognose haben mit einem 5-Jahres-Überleben von 69 %. Die beste Prognose haben Chondrosarkompatienten mit einem 5-Jahres-Überleben von 92 % (Abb. 4). Diese Ergebnisse unserer Kohorte stehen im Einklang mit anderen Studien, wobei nur Chondrosarkompatienten in anderen Studien mit 79 % eine etwas schlechtere 5-Jahres-Prognose hatten als unsere Patienten [20]. Bei OS und ES entspricht das 5-Jahres-Überleben aus anderen Studien mit 69 % [35] bzw. 62,5 % [56] ziemlich genau unseren Ergebnissen. Für die bessere 5-Jahres-Prognose unserer Chondrosarkom Patienten gibt es verschiedene Erklärungen. Die Kohorten, auf deren Basis solche Berechnungen gemacht werden, sind oft sehr klein. Dadurch kann es zufällig zu recht großen Unterschieden der Ergebnisse kommen. Vielleicht liegt die tatsächliche 5-Jahres-Prognose irgendwo zwischen 92 % und 79 %. Eine weitere Ursache könnte sein, dass es Unterschiede in der Behandlungsstrategie gibt oder die Patientendaten der anderen Studie deutlich älter sind als die unserer Kohorte und damit die Behandlungsmöglichkeiten noch nicht so gut waren.

Metastasen bei Diagnose beeinflussen die Prognose der drei Tumorentitäten ES [17], OS [57] und CS [20] stark negativ, was sich auch bei unserer Kohorte bestätigt. Alle drei Tumorentitäten haben eine signifikant kürzere mittlere Überlebenszeit in der Kaplan-Meier-Kurve, wenn sie metastasiert sind.

Nicht nur das Überleben korreliert mit dem Metastasenstatus, sondern auch einige PET/

CT-Parameter (Tabelle 4). Bei OS und in der Gesamtanalyse haben Patienten mit Metastasen ein signifikant höheres Tumorvolumen in der CT. Das könnte daher kommen, dass schneller wachsende Tumore aggressiver sind und somit auch schneller metastasieren. Eine zweite Erklärung könnte sein, dass diese Tumore später diagnostiziert werden, mehr Zeit zum wachsen haben und in dieser Zeit auch eher schon Metastasen gebildet haben.

Bei CS und in der Gesamtkohorte ist sowohl der SUVmax als auch der SUVavg bei Patienten mit Metastasen signifikant höher als bei Patienten ohne Metastasen. Bei ES hingegen ergibt sich nur für den SUVmax ein signifikant höherer Wert bei metastasierten Tumoren. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass der SUVmax und der SUVavg mit der Metastasierungsrate und damit mit der Tumoragressivität assoziiert sind.

4.2 Histologisches Grading

CS haben in unserer Kohorte durchschnittlich das beste Grading mit hauptsächlich G1 und G2 (Abb. 5). OS sind in low-grade (G1) und high-grade (G3) aufgeteilt, wobei 13 % low-grade und 87 % high-grade sind. Dieses Verhältnis spiegelt auch die allgemeine Population der Osteosarkompatienten wieder, in der der Anteil an low-grade OS nur 10-20 % ausmacht [7]. ES sind per Definition als high-grade klassifiziert, wobei in unserer Kohorte nur zwei Patienten als G3 eingestuft sind und alle anderen als G4. Durch dieses sehr ungleiche Verhältnis ist es unmöglich, signifikante Unterschide über das Grading von Ewingsarkomen zu erhalten.

Bei CS hingegen ergeben sich bei der Untersuchung der PET/CT-Parameter signifikante Unterschiede des SUVmax und SUVavg zwischen den drei histologischen Graden (Tabelle 5). Dabei hat G1 den niedrigsten SUVmax und SUVavg, wenn man den Median oder den Mittelwert betrachtet. G3 hingegen hat den höchsten SUVmax und SUVavg.

Dieses Ergebnis zeigt, dass das Grading von Chondrosarkomen mit dem Glukosemetabolismus und dadurch vermutlich auch mit der Malignität korreliert.

Eine andere Studie konnte zeigen, dass bei Chondrosarkomen der histologische Grad zwei und drei und ein SUVmax über vier signifikant mit einem geringeren rezidivfreien Überleben assoziiert ist. Schon alleine hatten das histologische Grading sowie der SUVmax prognostische Signifikanz, noch mehr jedoch in Kombination [9]. Somit lässt sich vermuten, dass sowohl das Grading, als auch der SUV-Wert mir dem Überleben korrelieren.

Eine weitere Studie kam in einer multivarianten Analyse auf ähnliche Ergebnisse. Hier konnte in einer gemischten Kohorte mit Knochen- und Weichteilsarkomen gezeigt werden, dass der SUVmax, Tumorgrad und Tumorgröße prognostische Relevanz haben [18].

Ähnliche Rückschlüsse wie beim CS lassen sich auch beim OS ziehen. Hier ist der mediane SUVmax bei G1 Osteosarkomen mit einem Median von 5,09 deutlich niedriger als bei G3 Osteosarkomen mit einem Median von 14,94 (Tabelle 6). Für den SUVavg können wir keinen signifikanten Unterschied der zwei Gruppen feststellen. Allerdings gibt es signifikante Unterschiede zwischen low-grade und high-grade OS in Bezug auf das CT-Volumen und die CT-Circularity. Ein großes Volumen und geringe Circularity sprechen eher für ein high-grade Osteosarkom. Das CT-Volumen scheint also ein wichtiger Faktor bei Osteosarkomen zu sein, da ein großes Volumen wie bereits beschrieben, sowohl die Wahrscheinlichkeit für Metastasen bei Diagnose, als auch die Wahrscheinlichkeit für ein high-grade OS steigert.

In einer anderen Studie konnte, vermutlich wegen zu kleiner Fallzahlen, kein signifikanter Unterschied des SUVmax zwischen low-grade Knochensarkomen und high-grade Knochensarkomen berechnet werden. Für Weichteilsarkome mit einer deutlich größeren Patientenanzahl wurde hingegen ein signifikanter Unterschied des SUVmax zwischen

low-grade und high-grade festgestellt [13].

Auch in der Betrachtung unserer Gesamtkohorte erkennt man, dass wie erwartet G1, G2 und G3 mit dem SUVmax, dem SUVavg und dem CT-Volumen korrelieren (Tabelle 7). Auffallend ist jedoch, dass G4 niedrigere Parameterwerte hat als G3 und meistens sogar als G2. Das lässt sich dadurch erklären, dass G1-G3 hauptsächlich CS und OS sind. G4 hingegen sind nur ES, welche einen geringeren medianen SUVmax, SUVavg und ein geringeres medianes CT-Volumen haben als OS (Tabelle 9). Das wiederum kann daher kommen, dass high-grade OS in unserer Kohorte als G3 definiert sind, obwohl high-grade eigentlich sowohl G3 als auch G4 einschließt. Des Weiteren sind ES per Definition high-grade, da sie einen sehr agressiven Verlauf haben, obwohl sie teilweise unterschiedliche Grade an Differenzierung aufweisen [44]. Generell hat Knorpel einen sehr niedrigen Glukose- bzw. [^{18}F]FDG-Metabolismus. Somit haben auch Knorpeltumore einen eher geringen [^{18}F]FDG-Umsatz im Vergleich zu anderen Tumoren [9]. Auch haben Osteosarkome ein signifikant höheres Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis als Ewingsarkome und Chondrosarkome [50]. Somit kann man insgesamt den Abfall des medianen SUVmax und SUVavg in G4 damit erklären, dass Osteosarkome durchschnittlich einen höheren Glukosemetabolismus haben als Ewingsarkome.

4.3 Kaplan-Meier-Kurven mit Median als Schwellenwert

Bei der Unterteilung der Sarkomentitäten anhand des Medians und der darauffolgenden Überlebenszeitberechnung mit der Kaplan-Meier-Kurve, können für Chondrosarkome keine signifikanten Unterschiede der Überlebenszeit berechnet werden. Der Grund dafür könnte die hohe Überlebensrate der CS-Patienten in dieser Kohorte sein. Von insgesamt 27 Patienten mit einem Chondrosarkom erlitten nur 3 Patienten ein Ereignis, alle anderen wurden zensiert. Bei OS, ES und der Gesamtkohorte stellt sich jeweils beim

SUVmax und SUVavg ein signifikanter Unterschied der Gruppen dar. Es ergeben sich teilweise große Unterschiede der durchschnittlichen Überlebenszeit (Tabelle 11). Dabei ist zu beachten, dass der SUVavg ein höheres oder mindestens gleich hohes Signifikanzniveau hat als der SUVmax. Auch der Unterschied der durchschnittlichen Überlebenszeit ist beim SUVavg mindestens so hoch und häufig höher als die durchschnittliche Überlebenszeit beim SUVmax. Daraus lässt sich schließen, dass in unserer Kohorte, bei Verwendung des Median als Schwellenwert, der SUVavg den besseren prognostischen Vorhersagewert hat als der SUVmax. Als weitere interessante Variable stellt sich wieder das CT-Volumen heraus. Dafür ergeben sich bei OS und in der Gesamtanalyse signifikante Unterschiede in Bezug auf das Überleben. Hier lässt sich noch einmal erkennen, dass bei Osteosarkomen das CT-Volumen ein wichtiger prognostischer Faktor ist.

Des Weiteren erhalten wir signifikante Unterschide für die CT avg Voxel Intensity in OS, die CT-Solidity in ES und die PET-Circularity in der Gesamtkohorte. Sowohl die CT avg Voxel Intensity als auch die PET-Circularity ergeben nur in diesen speziellen Fällen signifikante Unterschide, sodass wir diesen Parametern keine hohe Relevanz zuschreiben.

4.4 Kaplan-Meier-Kurven mit optimalem Schwellenwert

Im Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven bei CS, OS und ES, mit einem für diese Patientengruppen optimalen Schwellenwert, stellt sich ein signifikanter Unterschied des SUVmax heraus (Tabelle 11). Für ES können drei SUVmax Schwellenwerte berechnet werden, wobei diese SUVmax von 7,33-13,01 variieren und damit sehr unterschiedlich sind. Der signifikante Unterschied mit dem kleinsten p-Wert und der größte Unterschied der mittleren Überlebenszeit ergibt sich hier bei einem Schwellenwert von 13,01. Für CS und OS lässt sich jeweils nur ein optimaler Schwellenwert berechnen.

Auch ergeben sich für alle drei Sarkomentitäten signifikante Unterschiede bei der Ana-

lyse der CT-Skewness. Da sich bei Verwendung des Medianes kein signifikanter Unterschied für die CT-Skewness berechnen lässt, kann man vermuten, dass der Median nicht zur Unterteilung der CT-Skewness geeignet ist, sondern der Schwellenwert zur Unterscheidung zwischen benigne und maligne höher liegt. Der optimale Schwellenwert ist für CS: 2,36, für OS: 1,83 und für ES: 2,23. Der Median beträgt für CS: 1,86, für OS: 1,55 und für ES: 2,11 und ist somit bei allen drei Sarkomentitäten niedriger.

Auffallend ist hierbei, dass Chondrosarkome und Osteosarkome bei CT-Skewness-Werten oberhalb des Schwellenwertes eine deutlich schlechtere Prognose haben als Patienten mit niedrigeren CT-Skewness-Werten. Bei Ewingsarkomen verhält es sich jedoch genau umgekehrt. Hier haben Patienten mit einer CT-Skewness oberhalb des Schwellenwertes eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit einer CT-Skewness unterhalb des Schwellenwertes.

Bei OS und ES lässt sich anhand des optimalen Schwellenwerte der CT-Solidity ein signifikanter Überlebensunterschied feststellen. Bei Verwendung des Median der CT-Solidity hingegen nur für ES.

Bei der CT-Solidity verhält es sich ähnlich wie bei der CT-Skewness. Auch hier haben Osteosarkompatienten mit einer CT-Solidity oberhalb des Schwellenwertes eine schlechtere Prognose als Patienten mit einer CT-Solidity unterhalb des Schwellenwertes. Ewingsarkompatienten hingegen haben mit hohem CT-Solidity-Wert eine bessere Prognose.

Hier zeigt sich sowohl anhand der CT-Skewness, als auch anhand der CT-Solidity, dass man verschiedene Sarkomentitäten nicht zusammen analysieren sollte. Vor allem so spezielle Tumore wie Ewingsarkome müssen trotz geringer Inzidenz getrennt von anderen Sarkomentitäten untersucht werden, da sie sich so stark von anderen Tumoren unterscheiden, dass einige Parameter sogar gegensätzliche prognostische Vorhersagen machen.

Nur beim OS ergibt sich für das CT-Volumen ein signifikanter Unterschied der Überle-

benszeit. Selbst bei einem optimalen Schwellenwert scheint das CT-Volumen beim CS und ES weniger relevant zu sein.

In einer anderen Studie konnte für Osteosarkome anhand der ROC-Kurve kein Schwellenwert mit signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen für den SUVmax berechnet werden. Jedoch stellte sich das metabolische Tumorvolumen (MTV) als guter prognostischer Faktor heraus [10], welcher letztendlich auch das Tumorvolumen wiederspiegelt.

4.5 Untersuchung unserer Kohorte anhand der Schwellenwerte anderer Studien

Der SUVmax ist die meistbeschriebene Variable in anderen Studien (Tabelle 1). Dabei variiert der Schwellenwert von 4-15, wobei CS tendenziell einen niedrigen Schwellenwert haben, sich der Schwellenwert von ES und gemischten Kohorten eher in der Mitte ansiedelt und OS die höchsten Schwellenwerte haben (Tabelle 10).

Für unsere Gesamtkohorte kann mit fünf verschiedenen Schwellenwerten ein signifikanter Unterschied berechnet werden. Die SUVmax-Werte reichen von 6,2-10,8. Dabei ergibt sich für den Schwellenwert von 7,3 der kleinste p-Wert, sowie der größte Unterschied der durchschnittlichen Überlebenszeit. Die Berechnung dieser fünf Schwellenwerte erfolgte in den jeweiligen Studien mit dem Median oder der ROC-Analyse. Außerdem wurden bei vier dieser Schwellenwerte KS und WS zusammengefasst. Bei dieser Heterogenität der verschiedenen Kohorten ist ein Vergleich nicht sinnvoll. Der mediane SUVmax ist sehr von der Zusammensetzung der Kohorte abhängig. Bei Studien mit vielen Osteosarkomen ergibt sich schnell ein höherer Schwellenwert im Gegensatz zu einer Kohorte, die hauptsächlich Chondrosarkome beinhaltet. Es zeigt sich, dass man mit einer ausreichend großen Kohorte, wie wir sie haben, in einem weiten Bereich der

SUVmax-Werte signifikante Unterschiede erzielt werden können. Jedoch zeigt sich dadurch auch, dass man in dem Bereich des SUVmax von 6,2-10,8 schlecht Aussagen darüber machen kann, welches Knochensarkom eher benigne und welches eher maligne ist. Wir können davon ausgehen, dass KS mit einem SUVmax unter 6,2 eher benigne und KS mit einem SUVmax über 10,8 eher maligne sind. Aber um im Zwischenbereich besser einschränken zu können, wo der Schwellenwert liegen sollte, müssen die jeweiligen Sarkomentitäten einzeln betrachtet werden.

Bei der Analyse einzelner Sarkomentitäten ist für ES der Schwellenwert des SUVmax bei 5 und 6 am vielversprechensten. Vielleicht hätten sich mit einer größeren Kohorte signifikante Unterschide für diese zwei Schwellenwerte ergeben. Jedoch ist sowohl der Median als auch der optimale Schwellenwert für ES in unserer Kohorte über 7. In den entsprechenden Studien war nicht erkennbar, wie dieser Schwellenwert von 5 bzw. 6 zustande kam (Tabelle 1). Dies macht es schwierig, den Grund der niedrigeren Schwellenwerte festzustellen und diese Studien mit unseren Ergebnissen zu vergleichen.

4.6 Vergleich der verschiedenen Schwellenwerte

Wenn man den Schwellenwert des SUVmax betrachtet, kann man feststellen, dass der Median oft nicht sehr weit vom optimalen Schwellenwert entfernt ist. Bei OS zum Beispiel ist der optimale Schwellenwert bei 13,84, was nur minimal über dem Median mit 13,75 liegt (Tabelle 11). Des Weiteren gleicht der Median des CT-Volumens bei OS mit 227,5 ml sehr stark dem ersten, optimalen Schwellenwert mit 222,9 ml, welcher ein höheres Signifikanzniveau hat als andere Schwellenwerte des CT-Volumens. Auch der optimale Schwellenwert der CT-Solidity bei ES ähnelt mit 0,9258 sehr stark dem Median mit 0,9261. Nur für die CT-Skewness liegt der optimale Schwellenwert über dem Median (Tabelle 12).

Tabelle 12: Optimaler Schwellenwert und Median der CT-Skewness im Vergleich

	CS	OS	ES
optimaler Schwellenwert	2,3645	1,8273	2,2309
Median	1,86125	1,5539	2,1093

Anmerkung: CT: Computertomographie,CS: Chondrosarkom, ES: Ewingsarkom, OS: Osteosarkom

4.7 Kritik an der Schwellenwert-Bestimmung

Es gibt viele Möglichkeiten den Schwellenwert zu bestimmen. Eine optimale Lösung gibt es jedoch noch nicht, da jede Art der Schwellenwertbestimmung ihre Probleme mit sich bringt.

Manche Autoren vermuten, dass der Median die beste Methode der Schwellenwert-Berechnung ist. Dadurch fallen viele Probleme weg, welche man bei den verschiedenen Arten der Berechnung des Schwellenwertes hat. Wir können jedoch nicht generell annehmen, dass genau bei der Hälfte der Unterschied zwischen high risk und low risk ist [1]. In unserer Kohorte ähneln manche optimalen Schwellenwerte stark dem Median, so dass wir dort davon ausgehen können, dass sich der Median relativ gut eignet um zwischen eher benigne und eher maligne zu unterscheiden. Bei anderen Parametern wie der CT-Skewness liegt der optimale Schwellenwert allerdings deutlich über dem Median. Daraus lässt sich schließen, dass für jede Variable geprüft werden sollte, ob sich der Median als Schwellenwert eignet, bevor man Aussagen darüber macht, ob sich eine Variable als prognostischer Faktor eignet oder nicht.

Eine weitere Option der Schwellenwertbestimmung, wie wir sie auch verwendet haben, ist die Bestimmung des optimalen Schwellenwertes anhand des kleinsten p-Wertes. Je-

doch wird dieser Methode multiples Testen vorgeworfen. Dabei ergeben sich mehr falsch positive Ergebnisse [11, 30]. Ein weiteres Problem ist, dass der Schwellenwert, welcher für eine Kohorte optimal ist, nicht immer auf die gesamte Population der Sarkompatienten übertragen werden kann. Somit werden Ergebnisse eher überbewertet. Außerdem haben teilweise mehrere Schwellenwerte einen kleinen p-Wert, wodurch viele Schwellenwerte entstehen, die jedoch weit auseinander liegen können [29]. Dann ist es schwierig zu unterscheiden, welcher Schwellenwert generell relevant sein könnte und welcher nur in dieser Kohorte zufällig einen kleinen p-Wert ergeben hat.

Eine dritte, in vielen Studien verwendete Analyseart ist die Area Under the Curve (AUC) und Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven-Berechnung [38, 53]. Diese dienen jedoch nur der Auswertung der Ereignishäufigkeit, ohne zu beachten, wann dieses Ereignis eingetreten ist. Diese Art der Analyse sollte unserer Meinung nach vermieden werden, da bei Patienten mit langer Nachbeobachtungszeit die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis höher ist im Vergleich zu Patienten mit kurzer Nachbeobachtungszeit [58]. Das kann zu einem fehlerhaften optimalen Schwellenwert und somit zu falschen Schlussfolgerungen führen.

4.8 Schwellenwerte aus anderen Veröffentlichungen und deren Ergebnisse

Die Analyse unserer Kohorte anhand von Schwellenwerten aus anderen Studien ist schwierig. Oft ist nicht klar, wie in den anderen Studien die Kohorte in zwei Gruppen unterteilt wurde [8, 24, 25, 42] und nicht immer war die genaue Zahl des Schwellenwertes angegeben. Als größtes Problem empfanden wir jedoch die sehr heterogene Zusammensetzung der Sarkomentitäten mit oft zusätzlich vielen Weichteilsarkomen. Wurden nur einzelne Sarkomentitäten untersucht, ergaben sich aufgrund der geringen Fallzah-

len teilweise keine signifikanten Unterschiede. Studien mit homogeneren Kohorten in Bezug auf den Sarkomtyp zeigen generell eine höhere Korrelation zwischen SUVmax und Überleben als gemischte Kohorten [18]. Des Weiteren haben laut einer anderen Studie Patienten mit Knochensarkomen generell eine bessere Prognose als Patienten mit Weichteilsarkomen [19].

Da unbekannt ist, ob die Ergebnisse wegen einem falsch gewählten Schwellenwert, zu kleinen Fallzahlen oder einer zu heterogenen Kohorte nicht signifikante Unterschiede ergaben, untersuchten wir alle Schwellenwerte an unserer Kohorte. Dies unabhängig davon, ob in den jeweiligen Studien signifikante Unterschide erzielt wurden.

Keine signifikanten Unterschiede in diesen Studien ergaben sich für:
Ewingsarkome mit einem Schwellenwert von 5, mit 50 Patienten [48]. Ewingsarkome für das progressionsfreie Überleben mit einem Schwellenwert von 6 mit 36 Patienten [24], wohingegen eine andere Studie bei Ewingsarkomen mit dem gleichen Schwellenwert mit 45 Patienten einen signifikanten Unterschied der Gruppen erzielte [42]. Zwei Studien erzielten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für Osteosarkome bezüglich des progressionsfreien Überlebens mit einem Schwellenwert von 6 mit 40 bzw. 32 Patienten [25, 42]. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ließen sich für Knochen- und Weichteilsarkome zusammen mit einem Schwellenwert von 7,3 mit 65 Patienten erzielen [19].

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten in folgenden Studien erzielt werden:
Chondrosarkome mit einem Schwellenwert von 4 mit 31 Patienten, wobei sich noch vielversprechendere Ergebnisse bei der Kombination des Schwellenwertes über 4 und dem histologischen Grad zwei und drei ergaben [9]. Ewingsarkome mit einem Schwellenwert von 5,8 mit 34 Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben [31]. Ewingsarkome und Osteosarkome zusammen mit einem Schwellenwert von 6 mit 77 Patienten in Be-

zug auf das eventfreie Überleben [42]. Knochen- und Weichteilsarkome zusammen mit einem Schwellenwert von 6,2 mit 238 Patienten [18]. OS, ES und CS zusammen mit einem Schwellenwert von 8 mit 34 Patienten, wobei nur eine ROC-Analyse durchgeführt, aber keine Kaplan-Meier-Kurven erstellt wurden [53]. Knochen- und Weichteilsarkome zusammen mit einem Schwellenwert von 10,3 mit 120 Patienten [51]. Knochen- und Weichteilsarkome zusammen mit einem Schwellenwert von 10,8 mit 92 Patienten [2]. Osteosarkome mit einem Schwellenwert von 11,6 mit 37 Patienten [2]. Osteosarkome mit einem Schwellenwert von 15 für progressionsfreies Überleben mit 31 Patienten [14].

4.9 Kritik an der Kaplan-Meier-Kurve und der Überlebenszeitberechnung

Die Kaplan-Meier-Kurve eignet sich im Gegensatz zu Sterbetafeln auch für kleine Kohorten, weshalb sie in unserer Auswertung zum Einsatz kommt. Sie bietet eine gute Möglichkeit, die Überlebenszeit zweier Gruppen zu vergleichen. Trotzdem hat die Auswertung der Überlebenszeit anhand der Kaplan-Meier-Kurve auch einige Schwächen.

Ein Problem ist, dass das Diagnosedatum nicht exakt dem Datum des Krankheitsbeginns entspricht. Dadurch ergeben sich verschieden lange Zeitabstände zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosedatum [39]. Diese Tatsache könnte in unserem Fall z.B. das Tumorvolumen bei Diagnose beeinflussen.

Die Überlebenszeit ist die Zeit vom Diagnosedatum bis zum Tod oder zum letzten Krankenhausbesuch. Danach werden Patienten, bei denen der Tod nicht bekannt ist, zensiert. Einige Patienten könnten danach verstorben sein, ohne dass uns das bekannt ist [39]. Das könnte zu einer höheren 5-Jahres-Überlebensrate führen, als es tatsächlich der Fall ist.

Es könnte sein, dass sich über den Beobachtungszeitraum der Studie die Diagnostik verbessert hat, sodass wir Patienten, die später im Beobachtungszeitraum erkranken, schon in einem früheren Tumorstadium erkennen und somit früher eine PET/CT erstellen. Genauso könnte sich die Behandlung verbessert haben, sodass Patienten, die später erkranken eine bessere Überlebenschance haben [39].

Es ist teilweise unbekannt, ob der Grund für den Tod der Patienten das Sarkom war. Allerdings ist gerade bei jüngeren Patienten wie in unserer Kohorte die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sie an dem Sarkom verstorben sind, da Patienten in jüngerem Alter ohne ein Sarkom ein sehr geringes Sterberisiko haben.

Der mittleren Überlebenszeit der Kaplan-Meier-Kurve sollte auf keinen Fall zu große Bedeutung zugeschrieben werden, da oft viele Fälle zensiert sind und somit das mittlere Überleben aus zu wenig Fällen berechnet wird. Viel wichtiger als das Überleben in Jahren ist also die Tatsache, dass es einen Unterschied zwischen den Gruppen gibt.

Des Weiteren ist die mediane Überlebenszeit die Zeit, bis zu der die Hälfte der Patienten ein Ereignis erleben. Somit lässt sich die mediane Überlebenszeit nur berechnen, wenn mindestens die Hälfte ein Ereignis erlebt hat [58]. In unserer Kohorte konnte oft nur die mediane Überlebenszeit der Patientengruppe mit prognostisch schlechten Parameterwerten berechnet werden. Also z.B. der Patientengruppe mir dem SUVmax oberhalb des Schwellenwertes. Deshalb wurde zum Vergleich der Überlebenszeit der zwei Gruppen (z.B. SUVmax oberhalb des Schwellenwertes verglichen mit SUVmax unterhalb des Schwellenwertes) immer der Mittelwert der Überlebenszeit herangezogen, welcher sehr anfällig für Ausreißer ist.

4.10 Cox-Regression

Die Cox-Regression ist prinzipiell eine sehr gute Möglichkeit, um die Stärke der Beeinflussung verschiedener Faktoren auf die Überlebenszeit zu untersuchen. Jedoch haben wir keine multivariante Cox-Regression verwendet, da man für eine multivariante Analyse sehr große Kohorten braucht, um alle wichtigen Parameter gleichzeitig untersuchen zu können. Für jede Variable in der multivarianten Cox-Regression sollten circa zehn Ereignisse vorliegen [58]. In unserer Kohorte würde das nur sehr wenige Parameter zulassen, sodass uns eine multivariante Cox-Regression nicht sinnvoll erscheint.

Deshalb berechnen wir als univariante Analyse Kaplan-Meier-Kurven, sofern die zu untersuchende Variable nicht kontinuierlich ist.

Mit der Cox-Regression lässt sich im Gegensatz zur Kaplan-Meier-Kurve der Einfluss eines stetigen Parameters auf die Überlebenszeit untersuchen. Deshalb wird diese Möglichkeit genutzt, um zu untersuchen, wie das Alter die Überlebenszeit beeinflusst. In der Cox-Regression wird die geschätzte Größe der Beeinflussung als Hazard Ratio angegeben. Will man eine Cox-Regression berechnen, sollte die Hazard Ratio über die Zeit konstant sein. Also bildlich ausgedrückt sollten sich die Kaplan-Meier-Kurven nicht kreuzen [58].

4.11 Limitationen unserer Studie

Die größte Beschränkung dieser Studie ist die limitierte Patientenanzahl pro Sarkomentität. Da Knochensarkome recht seltene Tumore sind, und zudem nicht immer eine PET/CT als Baseline gemacht wird, ist es schwierig auf größere Kohorten zu kommen, sofern die Studie auf ein Krankenhaus begrenzt ist. Das versucht man auszugleichen, indem die Knochensarkomentitäten auch noch gemeinsam analysiert werden. Signifikante

Unterschiede des [^{18}F]FDG-Uptake in Bezug auf die Bösartigkeit des Tumors erhält man jedoch hauptsächlich beim Vergleich von Tumoren des gleichen histologischen Typs. Obwohl bösartige KS signifikant [^{18}F]FDG-avider sind als gutartige, gibt es Ausnahmen [15]. Einige gutartige Tumore sind [^{18}F]FDG-avider als manche anderen bösartigen Tumore. Beispielsweise sind Osteoblastome eher [^{18}F]FDG-avider als Chondrosarkome [15]. Somit kann man nur sehr begrenzt Aussagen über die Gesamtkohorte machen.

Unsere Patienten haben teilweise ein sehr kurzes Follow-Up. Wir haben uns bewusst dazu entschieden, Patienten trotz kurzem Follow-Up mit in die Studie aufzunehmen, da das Follow-Up bei der Untersuchung der PET/CT-Parameter anhand des histologischen Gradings keine Rolle spielt. Trotzdem muss einem bewusst sein, dass diese Patienten wenig Relevanz in der Berechnung der Überlebenszeit mittels der Kaplan-Meier-Kurve haben.

In anderen Studien wurden teilweise Patienten mit Metastasen bei Diagnose ausgeschlossen [19], teilweise in die Analyse mit einbezogen [34]. Wir haben uns dafür entschieden, metastasierte Patienten mit in die Studie einzuschließen, da Metastasen ein bedeutender prognostischer Faktor sind. Schließt man metastasierte Patienten aus, werden somit vielleicht die „bösartigsten“ Tumore aus der Studie ausgeschlossen, wodurch sich weniger signifikante Unterschide erzielen lassen. Außerdem vermutet man, dass viele Patienten, die bei Diagnose als metastasenfrei gelten, vielleicht trotzdem nicht detektierbare Mikrometastasen haben. Wenn man davon ausgeht, wäre es sowieso nicht sinnvoll metastasierte Patienten auszuschließen.

Eine Einschränkung der funktionellen Bildgebung ist die fehlende Spezifität in Bezug auf Bösartigkeit, da die Ursache einer erhöhten [^{18}F]FDG-Aufnahme sowohl physiologisch als auch malignitätsbedingt sein kann [33]. Außerdem fand man heraus, dass einige Chondrosarkome eine so geringe [^{18}F]FDG-Avidität besaßen, dass sie mit benignen Läsionen verwechselt wurden. Obwohl in der Studie der mediane SUV für mali-

gne Knochentumore höher war als für benigne, gab es eine große Überschneidung der SUV-Werte gutartiger und bösartiger Tumore [16]. Das lässt sich auch in unserer Studie erkennen (Abb. 6, Abb. 7, Abb. 8).

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Tatsache, dass wir nicht zwischen pädiatrischen Patienten und Erwachsenen unterscheiden. Das wäre prinzipiell zwar sinnvoll, ist aber aufgrund der zu geringen Patientenanzahl nicht möglich. Mit zu kleinen Fallzahlen werden die Unterschiede zwischen den Gruppen oft nicht signifikant und selbst wenn sie signifikant werden, sind Ergebnisse bei kleinen Fallzahlen nicht sehr verlässlich. Jedoch können wir zeigen, dass eine Unterteilung in pädiatrische und erwachsene Patienten für Chondrosarkome im speziellen irrelevant ist, da alle Patienten über 18 Jahre alt sind. Auch bei Osteosarkomen ergeben sich keine Unterschiede aller Parameter in Bezug auf die Gruppen pädiatrischer bzw. nicht pädiatrischer Patienten. Lediglich bei Ewingsarkomen kann für den SUVavg ein signifikanter Unterschied erzielt werden, für alle anderen Parameter jedoch nicht. Diese Ergebnisse zeigen jedoch insgesamt die geringe Relevanz, ob die Patienten als pädiatrisch oder erwachsen eingestuft werden. Auf der anderen Seite kann man sich die Frage stellen, ob eine Unterteilung bei 18 Jahren tatsächlich sinnvoll ist. Gerade bei Osteosarkompatienten, bei welchen das häufigste Alter zwischen 10 und 24 Jahren liegt, ist das kritisch zu sehen. Zum Beispiel würde der Tumor eines 17-jährigen sich vermutlich nicht altersbedingt von dem Tumor eines 19-jährigen unterscheiden.

Ein Nachteil der PET ist die lange Aufnahmezeit, da der Patient dabei atmen muss und sich mehr bewegt, als bei einer CT-Untersuchung, welche nur wenige Sekunden dauert. Für Lungenmetastasen beispielsweise ist daher die CT besser geeignet, da es komplett während gehaltener Inspiration gefahren werden kann. In der PET ist somit im Vergleich zur CT die Detektion kleiner Lungenmetastasen zusätzlich zu der ohnehin schon schlechteren Auflösung erschwert [15, 47].

Auch der SUV-Wert bringt Probleme mit sich. Er ist von vielen Faktoren abhängig wie

z.B. Körperhabitus, Länge der [^{18}F]FDG-Aufnahme und Plasma-Glukose. Somit ist der SUV, welcher quantitativ vergleichbar sein sollte, recht fehleranfällig. Sehr hohe SUV-Werte können dennoch von sehr niedrigen Werten unterschieden werden. Schwierig wird es jedoch bei SUV-Werten, die sowieso schon an der Grenze zwischen maligne und benigne stehen [36]. Dort könnte die SUV-Fehleranfälligkeit Auswirkungen auf die Tumorbeurteilung haben.

4.12 PET/CT-Parameter

Oft wird auch die TLG untersucht, welche dem SUVavg multipliziert mit dem PET-Tumorvolumen entspricht [14]. Somit ist die Variable TLG abhängig von der Tumorgröße, welche wiederum eine wichtige prognostische Rolle spielt. Deshalb wollten wir den SUVavg untersuchen, ob diese Variable auch unabhängig von der Tumorgröße prognostische Relevanz hat. Außerdem ist das PET-Volumen, welches oft als Tumorvolumen verwendet wird, teilweise größer als das tatsächliche Tumorvolumen und kann wegen limitierter Auflösung in der PET schlechter bestimmt werden [14]. Daher untersuchten wir das Tumorvolumen separat und verwendten dafür das CT-Volumen.

Der SUVmax ist eher unabhängig von eventuellen Fehlern im VOI, da nur das eine Voxel mit der höchsten Glucoseaufnahme den SUVmax bestimmt. Für den SUVavg hingegen ist ein korrekt eingezeichnetes VOI entscheidend, da der durchschnittliche SUV-Wert sinken kann, je größer das VOI im Verhältnis zum tatsächlichen Tumorvolumen ist, also wenn das VOI gesundes Gewebe mit einschließt [9]. Das könnte mit die Ursache dafür sein, dass sich in anderen Studien oft signifikante Unterschide bei der Untersuchung des SUVmax ergaben [19], aber nicht immer bei der Untersuchung des SUVavg oder des TLG. Bei Untersuchung des SUVavg sollte das VOI also gut definiert sein. In unserer Kohorte ergeben sich für den SUVavg teilweise sogar relevantere Ergebnisse als für

den SUVmax. Allerdings stellt sich da wiederum die Frage, welches die sinnvollste Art ist, ein VOI zu definieren. In unserer Kohorte werden die VOI sehr aufwändig von Hand eingezeichnet. In einer anderen Studie wurde das VOI auf verschiedene Arten anhand des SUV definiert. Bei Osteoarkom-PETs wurde z.B. der Bereich mit einem SUV über 2 oder 2,5 als Sarkom und damit als VOI definiert. Außerdem wurden VOI mit 40 % und 60 % des SUVmax erstellt und als weitere Option mit dem mittleren Leber-SUV plus zwei Standardabweichungen [34].

Ein weiterer prognostisch vielversprechender Parameter ist der SUVpeak, welcher definiert wird als durchschnittlicher SUV innerhalb eines VOI mit festgelegter Größe, welches in dem Tumorbereich mit hohem SUV zentriert ist [34]. Der SUVpeak hat somit im Vergleich zum SUVmax den Vorteil, nicht nur ein Voxel wiederzuspiegeln. Im Vergleich zum SUVavg besteht zusätzlich der Vorteil, nicht von der korrekt eingezeichneten VOI abhängig zu sein.

In einer anderen Studie mit Knochen- und Weichteilsarkomen wurde die SUVmax-Differenz vor und nach zwei Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie als prozentuale Änderung angegeben. Tumorgröße, SUVmax, SUV-Differenz, Tumorlokalisation und Tumorart zeigten signifikante Unterschiede in Bezug auf das Überleben der Patienten [19]. Der SUVmax scheint also nicht nur zum Zeitpunkt der Baseline, wie in unserem Fall, sondern auch nach Therapie noch prognostische Relevanz zu haben.

4.13 [^{18}F]FDG-Metabolismus in Tumoren

Ein hoher [^{18}F]FDG-Metabolismus wird oft mit Malignität in Zusammenhang gebracht. Aber das ist nicht zwingend der Fall. Auch bei Entzündungsprozessen wie Osteomyelitis kann es beispielsweise zu einem erhöhten [^{18}F]FDG-Metabolismus kommen, was man in der PET erkennen kann [16, 28, 33]. Trotzdem gibt es einige Erklärungen, weshalb in

Tumoren ein hoher [^{18}F]FDG-Metabolismus für Malignität spricht. Tumore mit stärkerem Wachstum und damit höheren Mitoseraten benötigen mehr Energie in Form von Glukose, weshalb der SUV oft mit der Mitoserate korreliert [37]. Eine Studie konnte zeigen, dass der in der PET suspekteste Tumoranteil auch der bösartigste Tumoranteil mit der höchsten Mitoserate und dem größten Pleomorphismus in der Biopsie war. Somit konnte der Chirurg anhand einer PET zur besten Biopsielokalisation geleitet werden [22].

Die Höhe des SUVmax ist auch abhängig von der Zeit zwischen [^{18}F]FDG-Injektion und PET-Bildgebung. In einer Studie wurden PET-Bilder 61 Minuten und 118 Minuten nach [^{18}F]FDG-Injektion generiert, wobei sich herausstellte, dass sowohl der SUVmax als auch der durchschnittliche SUV und TLG innerhalb dieser Zeit signifikant anstiegen. Das Tumorvolumen hingegen veränderte sich zwischen der ersten und zweiten PET-Aufnahme nicht [37]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass, um Studien vergleichen zu können, die Zeit zwischen [^{18}F]FDG-Injektion und dem PET-Scan gleich lang sein sollte, da sich bei längeren Zeiten mehr [^{18}F]FDG im Tumor ansammeln kann [15].

Der erhöhte Glukosebedarf von Tumoren ist neben dem oft starken Wachstum auch mit dem Warburg-Effekt zu erklären. Demnach verstoffwechseln Tumorzellen die Glukose hauptsächlich in der Glykolyse und scheiden danach Laktat aus, anstatt das Laktat weiter im Zitronensäurezyklus zu verstoffwechseln, wie es bei den meisten gesunden Zellen der Fall ist. Läuft ausschließlich die Glykolyse ab, benötigt die Zelle deutlich mehr Glukose um die gleiche Menge Energie in Form von Adenosintriphosphat herzustellen [26, 37].

4.14 Ausblick

Eine zuverlässige Vorhersage bezüglich der Prognose von Sarkompatienten bietet das histologische Ansprechen auf Chemotherapie des resezierten Tumors. Somit ist das his-

tologische Ansprechen auf Chemotherapie auch wichtig für Behandlungsentscheidungen. [^{18}F]FDG-Avidität wiederum steht in Korrelation zu histologischem Ansprechen [15] und Malignität.

Vor einer Biopsie wird normalerweise ein MRT erstellt. Jedoch ist es schwierig in einem MRT-Bild zwischen bösartigen und gutartigen Läsionen zu unterscheiden. Zusätzlich erschwert ist es, in einem sehr heterogenen Gewebe den bösartigsten Anteil auszumachen [22]. Zur Identifizierung des bösartigsten Tumoranteils wäre eine PET vor der Biopsie als zukünftiger Standard von Vorteil als Hilfestellung für den Chirurgen, welcher die Biopsie durchführt.

Die präoperative Biopsie hat eine Fehlerrate von 16-17,8 %. Diese Fehlbeurteilung kann durch darauf aufbauende falsche Behandlung zu schwerwiegenden Folgen führen [22]. Außerdem ist die Verlässlichkeit einer histologischen Diagnose abhängig von der Erfahrung des Pathologen, sowie von der Größe der Biopsie [50]. Durch eine standardmäßige Durchführung einer PET/CT vor Biopsie könnte die aktuelle Fehlerrate vielleicht reduziert werden.

In einer weiteren Studie mit Knochen- und Weichteilsarkomen konnte gezeigt werden, dass alle Sarkome mit einem SUVmax über 6,5 high-grade Sarkome beim initialen histologischen Staging waren [13]. Das zeigt, dass man anhand der PET/CT schon Aussagen über das histologische Grading machen kann. Vor allem bei Osteosarkomen bringt das einen großen Vorteil. Dort ist es teilweise schwierig, zwischen high-grade und low-grade zu unterscheiden, was jedoch große prognostische Relevanz hat. Somit hat gerade hier die Unterscheidung große Bedeutung in Bezug auf die Behandlung. Wir hoffen, dass die PET/CT ein Standardverfahren bei Osteosarkomen wird, man dadurch besser zwischen high-grade und low-grade Osteosarkomen unterscheiden kann und low-grade OS somit weniger agressiv behandeln muss.

Vielleicht ist in Zukunft mit der PET/CT eine so gute Vorhersage in Bezug auf Tumor-

entität, Grading und Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie möglich, dass nicht immer eine Biopsie nötig ist oder zumindest, dass durch Kombination der beiden Verfahren die Fehlerrate von Biopsieen reduziert werden kann. Könnte man auf Biopsien verzichten, hätte das einen Vorteil für den Patienten, da eine nichtinvasive Untersuchung in Form einer PET/CT schonender ist und kein Risiko für das Verschleppen von Tumorzellen mit sich bringt, wie das bei Biopsien der Fall ist.

Es wäre sinnvoll, anhand der analysierten Schwellenwerte, welche für unsere Kohorte optimale Ergebnisse liefern, weitere Studien durchzuführen und an weiteren Patientenkohorten mit der gleichen Sarkomentität zu testen. So könnte man feststellen, ob der Schwellenwert nur für unsere Kohorte optimal ist, oder sich auch auf andere Patientengruppen übertragen lässt. Dabei ist jedoch immer zu beachten, dass der Schwellenwert als Tendenz oder richtungsweisend gesehen werden soll und nicht als absolute Größe, anhand deren man diagnostische Entscheidungen trifft. Außerdem sollten noch weitere prognostische Faktoren mit einbezogen werden. Beispielsweise könnte der SUVmax mit dem LDH kombiniert werden, um bessere Vorhersagen machen zu können [42]. Anhand der Malignität eines Tumors werden wichtige Entscheidungen in Bezug auf die Behandlungsstrategie getroffen. Somit kann es auch weitreichende Folgen haben, wie gut man einen Tumor beurteilen kann. Deshalb sollten noch weitere, mehrere Kliniken übergreifende Studien durchgeführt werden, um auf größere Kohorten zu kommen. Vielleicht gibt es auch noch weitere Prognosefaktoren, welche in Kombination mit der PET/CT noch genauere Aussagen zulassen können.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie werden einige neue und sehr interessante Ergebnisse bei der Untersuchung von Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT)-Bildern von Chondrosarkomen, Osteosarkomen und Ewingsarkomen erhoben. Dazu werden in PET/CT-Bildern Volumen of interest (VOI) bestimmt, woraus sich Parameter wie zum Beispiel der maximale Standardized Uptake Value (SUVmax) bestimmen lassen. Wir untersuchen die Parameter in Bezug auf die Prognosevorhersage und die verschiedenen Schwellenwerte der Parameter. Des Weiteren vergleichen wir einen optimalen Schwellenwert mit dem Median als Schwellenwert. Auch der Zusammenhang des histologischen Grading mit den Parametern wird untersucht.

Die Ergebnisse zeigen, dass der durchschnittliche Standardized Uptake Value (SUVavg) bei Verwendung des Median als Schwellenwert, meistens Unterschiede mit kleinerem p-Wert oder maximal gleich großem p-Wert erzielt, im Vergleich zu dem maximalen Standardized Uptake Value (SUVmax). Auch ergibt sich dabei meistens eine größere Differenz der durchschnittlichen Überlebenszeit. Aufgrund der Literaturrecherche ist dies nicht zu erwarten, oft ist der SUVmax dort am vielversprechendsten. Zudem wird der SUVavg kaum untersucht.

Des Weiteren ist das CT-Volumen nur bei Osteosarkomen, nicht aber bei Ewingsarkomen und Chondrosarkomen relevant. Dieses Ergebnis kann in unserer Studie mehrfach beobachtet werden. Sowohl bei Verwendung des Median als Schwellenwert, als auch mit

dem optimalen Schwellenwert ergibt sich eine kürzere durchschnittliche Überlebenszeit bei größerem Tumorvolumen des Osteosarkoms. Bei dieser Tumorentität haben metastasierte Patienten zusätzlich ein größeres Tumorvolumen als nicht metastasierte Patienten. Auch das Grading korreliert mit dem Tumorvolumen, so haben high-grade Osteosarkome durchschnittlich ein größeres Tumorvolumen als low-grade Osteosarkome.

Weitere neue, interessante Ergebnisse ergeben sich beim Vergleich der Schwellenwerte. Für den SUVmax, das CT-Volumen und die CT-Solidity unterscheidet sich der Median sehr geringfügig von dem optimalen Schwellenwert (Tabelle 11). Das ist insofern interessant, da man somit ausschließen kann, dass mit dem optimalen Schwellenwert nur durch multiples testen Ergebnisse mit signifikantem p-Wert zustande kommen. Andersherum ist zu vermuten, dass sich der Median bei diesen Parametern eben doch zur Unterscheidung zwischen eher malignen und eher benignen Tumoren eignet.

Im Gegensatz dazu scheint sich für die Variable CT-Skewness der Median nicht als Schwellenwert zu eignen. Für den optimalen Schwellenwert ergeben sich für alle drei Sarkomentitäten Unterschiede mit signifikantem p-Wert zwischen eher malignen und eher benignen Tumoren. Bei Verwendung des Median wird kein Ergebnis mit signifikantem p-Wert erzielt. Der Schwellenwert zur Unterscheidung zwischen eher benignen und eher malignen Tumoren liegt hier über dem Median.

Zusätzlich zeigen sich teils große Unterschiede zwischen den einzelnen Sarkomentitäten. Ewingsarkompatienten haben bei der CT-Solidity und CT-Skewness mit Werten oberhalb des Schwellenwertes eine bessere Prognose, wohingegen Osteosarkompatienten und Chondrosarkompatienten mit Werten oberhalb des Schwellenwertes eine schlechtere Prognose aufweisen.

Diese Ergebnisse sollten im Rahmen großer prospektiver Studien oder in Metaanalysen weiter untersucht werden. Sofern sich die Erkenntnisse bestätigen, könnte man die Behandlungsstrategie von Knochensarkompatienten im klinischen Alltag verbessern.

6 Literaturverzeichnis

1. Altman, D. G. & Lyman, G. H. Methodological challenges in the evaluation of prognostic factors in breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 52, 289–303 (1998).
2. Andersen, K. F., Fuglo, H. M., Rasmussen, S. H., Petersen, M. M. & Loft, A. Semi-Quantitative Calculations of Primary Tumor Metabolic Activity Using F-18 FDG PET/CT as a Predictor of Survival in 92 Patients With High-Grade Bone or Soft Tissue Sarcoma. Medicine 94, e1142 (2015).
3. Andersen, K. F., Fuglo, H. M., Rasmussen, S. H., Petersen, M. M. & Loft, A. Volume-Based F-18 FDG PET/CT Imaging Markers Provide Supplemental Prognostic Information to Histologic Grading in Patients With High-Grade Bone or Soft Tissue Sarcoma. Medicine 94, e2319 (2015).
4. Bailly, C., Leforestier, R., Campion, L., Thebaud, E., Moreau, A., Kraeber-Bodere, F., Carlier, T. & Bodet-Milin, C. Prognostic value of FDG-PET indices for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy and outcome in pediatric patients with Ewing sarcoma and osteosarcoma. PLoS ONE [Electronic Resource] 12, e0183841 (2017).
5. Baum, R. P., Świętaszczyk, C. & Prasad, V. FDG-PET/CT in Lung Cancer: An Update. Frontiers of radiation therapy and oncology 42, 15–45 (2010).

6. Benndorf, M., Neubauer, J., Langer, M. & Kotter, E. Bayesian pretest probability estimation for primary malignant bone tumors based on the Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) database. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery 12, 485–491 (2017).

7. Bielack, S. Langfassung der Leitlinie 'Osteosarkome'. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-005l_S1_Osteosarkome_2011-abgelaufen.pdf (14. Aug. 2018).

8. Bosma, S. E., Ayu, O., Fiocco, M., Gelderblom, H. & Dijkstra, P. D. S. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. Surgical Oncology 27, 603–610 (2018).

9. Brenner, W., Conrad, E. U. & Eary, J. F. FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 31, 189–195 (2004).

10. Byun, B. H., Kong, C.-B., Park, J., Seo, Y., Lim, I., Choi, C. W., Cho, W. H., Jeon, D.-G., Koh, J.-S., Lee, S.-Y. & Lim, S. M. Initial metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT can predict the outcome of osteosarcoma of the extremities. The Journal of Nuclear Medicine 54, 1725–1732 (2013).

11. Cantor, A. B. & Shuster, J. J. Re: Dangers of Using 'Optimal' Cutpoints in the Evaluation of Prognostic Factors. Journal of the National Cancer Institute 86, 1798–1799 (1994).

12. Chang, K., Kong, C.-B., Cho, W., Jeon, D.-G., Lee, S.-Y., Lim, I. & Lim, S. Usefulness of increased 18F-FDG uptake for detecting local recurrence in patients with extremity osteosarcoma treated with surgical resection and endoprosthetic replacement. Skeletal Radiology 44, 529–537 (2015).

13. Charest, M., Hickeson, M., Lisbona, R., Novales-Diaz, J.-A., Derbekyan, V. & Turcotte, R. E. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 36, 1944–1951 (2009).

14. Costelloe, C. M., Macapinlac, H. A., Madewell, J. E., Fitzgerald, N. E., Mawlawi, O. R., Rohren, E. M., Raymond, A. K., Lewis, V. O., Anderson, P. M., Bassett, R. L. J., Harrell, R. K. & Marom, E. M. 18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. The Journal of Nuclear Medicine 50, 340–347 (2009).

15. Costelloe, C. M., Chuang, H. H. & Madewell, J. E. FDG PET/CT of primary bone tumors. American Journal of Rroentgenology 202, 521–531 (2014).

16. Dimitrakopoulou-Strauss, A., Strauss, L. G., Heichel, T., Wu, H., Burger, C., Bernd, L. & Ewerbeck, V. The Role of Quantitative 18F-FDG PET Studies for the Differentiation of Malignant and Benign Bone Lesions. The The Journal of Nuclear Medicine 43, 510–518 (2002).

17. Dirksen, U., Poremba, C. & Schuck, A. Ewing-Sarkome des Kindes- und Jugendalters. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-006.html (14. Aug. 2018).

18. Eary, J. F., O'Sullivan, F., O'Sullivan, J. & Conrad, E. U. Spatial heterogeneity in sarcoma 18F-FDG uptake as a predictor of patient outcome. The Journal of Nuclear Medicine 49, 1973–1979 (2008).

19. Eary, J. F., Conrad, E. U., O'Sullivan, J., Hawkins, D. S., Schuetze, S. M. & O'Sullivan, F. Sarcoma mid-therapy [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) and patient outcome. Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume 96, 152–158 (2014).

20. Fromm, J., Klein, A., Baur-Melnyk, A., Knosel, T., Lindner, L., Birkenmaier, C., Roeder, F., Jansson, V. & Durr, H. R. Survival and prognostic factors in conventional central chondrosarcoma. BMC Cancer 18, 1–10 (2018).

21. Gabriel, M. & Rubello, D. 18F-FDG PET-CT in soft tissue sarcomas: staging, restaging, and prognostic value? Nuclear Medicine Communications 37, 3–8 (2016).

22. Hain, S. F., O'Doherty, M. J., Bingham, J., Chinyama, C. & Smith, M. A. Can FDG PET be used to successfully direct preoperative biopsy of soft tissue tumours?. Nuclear Medicine Communications 24, 1139–1143 (2003).

23. Harrison, D. J., Parisi, M. T. & Shulkin, B. L. The Role of 18F-FDG-PET/CT in Pediatric Sarcoma. Seminars in Nuclear Medicine 47, 229–241 (2017).

24. Hawkins, D. S., Schuetze, S. M., Butrynski, J. E., Rajendran, J. G., Vernon, C. B., Conrad, E. U. 3. & Eary, J. F. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. Journal of Clinical Oncology 23, 8828–8834 (2005).

25. Hawkins, D. S., Conrad, E. U. 3., Butrynski, J. E., Schuetze, S. M. & Eary, J. F. [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography response is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults. Cancer 115, 3519–3525 (2009).

26. Heiden, M. G. V., Cantley, L. C. & Thompson, C. B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of Cell Prolif. Science 324, 1029–1033 (2009).

27. Henne-Bruns, D., Dürig, M. & Kremer, B. Duale Reihe Chirurgie 4. Aufl., 203–217 (Georg Thieme, Stuttgart, 2012).

28. Herrmann, K., Erkan, M., Dobritz, M., Schuster, T., Siveke, J. T., Beer, A. J., Wester, H. J., Schmid, R. M., Friess, H., Schwaiger, M., Kleeff, J. & Buck, A. K. Comparison of 3-deoxy-3-[18F]fluorothymidine positron emission tomography (FLT PET) and

FDG PET/CT for the detection and characterization of pancreatic tumours. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 39, 846–851 (2012).

29. Hirschfeld, G. & Zernikow, B. Quantifying the variability of optimal cutpoints and reference values for diagnostic measures. PeerJ PrePrints, e635v1 (2014).

30. Holländer, N., Sauerbrei, W. & Schumacher, M. Estimating the Effect of a Prognostic or Risk Factor after Selection of an 'Optimal' Cutpoint. Statistics in Medicine 23, 1701–1713 (2004).

31. Hwang, J. P., Lim, I., Kong, C.-B., Jeon, D. G., Byun, B. H., Kim, B. I., Choi, C. W. & Lim, S. M. Prognostic Value of SUVmax Measured by Pretreatment Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Ewing Sarcoma. PLoS ONE [Electronic Resource] 11, e0153281 (2016).

32. Al-Ibraheem, A., Buck, A. K., Benz, M. R., Rudert, M., Beer, A. J., Mansour, A., Pomykala, K. L., Haller, B., Juenger, H., Scheidhauer, K., Schwaiger, M. & Herrmann, K. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of recurrent bone and soft tissue sarcoma. Cancer 119, 1227–1234 (2013).

33. Ibrahim, A., Vallières, M., Woodruff, H., Primakov, S., Beheshti, M., Keek, S., Refaee, T., Sanduleanu, S., Walsh, S., Morin, O., Lambin, P., Hustinx, R. & Mottaghy, F. M. Radiomics Analysis for Clinical Decision Support in Nuclear Medicine. Seminars in Nuclear Medicine, 1–12 (2019).

34. Im, H.-J., Zhang, Y., Wu, H., Wu, J., Daw, N. C., Navid, F., Shulkin, B. L. & Cho, S. Y. Prognostic Value of Metabolic and Volumetric Parameters of FDG PET in Pediatric Osteosarcoma: A Hypothesis-generating Study. Radiology 287, 303–312 (2018).

35. Janeway, K. A., Barkauskas, D. A., Krailo, M. D., Meyers, P. A., Schwartz, C. L., Ebb, D. H., Seibel, N. L., Grier, H. E., Gorlick, R. & Marina, N. Outcome for adolescent

and young adult patients with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Cancer 118, 4597–4605 (2012).

36. Keyes, J. W. J. SUV: standard uptake or silly useless value?. The Journal of Nuclear Medicine 36, 1836–1839 (1995).

37. Kitao, T., Shiga, T., Hirata, K., Sekizawa, M., Takei, T., Yamashiro, K. & Tamaki, N. Volume-based parameters on FDG PET may predict the proliferative potential of soft-tissue sarcomas. Annals of Nuclear Medicine 33, 22–31 (2019).

38. Li, Y.-J., Dai, Y.-L., Cheng, Y.-S., Zhang, W.-B. & Tu, C.-Q. Positron emission tomography (18)F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with bone and soft tissue sarcoma: A meta-analysis. European Journal of Surgical Oncology 42, 1103–1114 (2016).

39. Lund, A. & Lund, M. Kaplan-Meier in SPSS Statistics | Laerd Statistics Premium. https://statistics.laerd.com/premium/spss/km/kaplan-meier-in-spss-11.php (25. Juni 2019).

40. MIPAV. Class AlgorithmVOIProps. https://mipav.cit.nih.gov/documentation/api/gov/nih/mipav/model/algorithms/AlgorithmVOIProps.html (26. Feb. 2020).

41. Naqa, I. E., Grigsby, P. W., Apte, A., Kidd, E., Donnelly, E., Khullar, D., Chaudhari, S., Yang, D., Schmitt, M., Laforest, R., Thorstad, W. & Deasy, J. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. Pattern Recognition 42, 1162–1171 (2009).

42. Palmerini, E., Colangeli, M., Nanni, C., Fanti, S., Marchesi, E., Paioli, A., Picci, P., Cambioli, S., Donati, D., Cevolani, L., Paolis, M. D., Gambarotti, M. & Ferrari, S. The role of FDG PET/CT in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for localized bone sarcomas. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 44, 215–223 (2017).

43. Pauls, S., Buck, A. K., Hohl, K., Halter, G., Hetzel, M., Blumstein, N. M., Mottaghy, F. M., Glatting, G., Kruger, S., Sunder-Plassmann, L., Moller, P., Hombach, V., Brambs, H.-J. & Reske, S. N. Improved non-invasive T-Staging in non-small cell lung cancer by integrated 18F-FDG PET/CT. Nuclear-Medizin 46, 9–14 (2007).

44. Preuß, E., Wöll, E. & Eisterer, W. Sarkome - Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorgeuntersuchungen in Tirol. https://www.tako.or.at/wp-content/uploads/Weichteilsarkom_2010.pdf (28. Juni 2019).

45. Prietzel, T. & von Salis-Soglio, G. Chondrosarkom , Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO). http://www.leitliniensekretariat.de/files/MyLayout/pdf/chondrosarkom.pdf (14. Aug. 2018).

46. Prietzel, T., von Salis-Soglio, G., Gosheger, G. & Winkelmann, W. Ewing-Tumor AWMF-Leitlinien. http://www.leitliniensekretariat.de/files/MyLayout/pdf/ewing_tumor.pdf (14. Aug. 2018).

47. Quartuccio, N., Fox, J., Kuk, D., Wexler, L. H., Baldari, S., Cistaro, A. & Schoder, H. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. American Journal of Rroentgenology 204, 153–160 (2015).

48. Raciborska, A., Bilska, K., Drabko, K., Michalak, E., Chaber, R., Pogorzała, M., Połczyńska, K., Sobol, G., Wieczorek, M., Muszyńska-Rosłan, K., Rychlowska-Pruszyńska, M., Rodriguez-Galindo, C. & Dziuk, M. Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. Clinical and Translational Oncology 18, 189–195 (2016).

49. Reiser, M., Kuhn, F.-P. & Debus, J. Duale Reihe Radiologie 3. Aufl., 334–335 (Georg Thieme, Stuttgart, 2011).

50. Schulte, M., Brecht-Krauss, D., Heymer, B., Guhlmann, A., Hartwig, E., Sarkar, M. R., Diederichs, C. G., Baer, A. V., Kotzerke, J. & Reske, S. N. Grading of tumors and tumorlike lesions of bone: evaluation by FDG PET. The Journal of Nuclear Medicine 41, 1695–1701 (2000).

51. Skamene, S. R., Rakheja, R., Dahlstrom, K. R., Roberge, D., Nahal, A., Charest, M., Turcotte, R., Hickeson, M. & Freeman, C. Metabolic activity measured on PET/CT correlates with clinical outcomes in patients with limb and girdle sarcomas. Journal of Surgical Oncology 109, 410–414 (2014).

52. Sun, H.-H., Chen, X.-Y., Cui, J.-Q., Zhou, Z.-M. & Guo, K.-J. Prognostic factors to survival of patients with chondroblastic osteosarcoma. Medicine 97, e12636 (2018).

53. Tamam, C. & Tamam, M. Prognostic significance of maximum standardized uptake value on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in bone sarcomas. Eklem hastaliklari ve cerrahisi = Joint Diseases & Related Surgery 29, 184–188 (2018).

54. Tsuda, Y., Ogura, K., Shinoda, Y., Kobayashi, H., Tanaka, S. & Kawai, A. The outcomes and prognostic factors in patients with osteosarcoma according to age: a Japanese nationwide study with focusing on the age differences. BMC Cancer 18, 1–7 (2018).

55. Von Salis-Soglio, G. & Prietzel, T. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf maligne Knochen- und Weichteiltumoren. Orthopäde 31, 595–605 (2002).

56. Wan, Z.-H., Huang, Z.-H. & Chen, L.-B. Survival outcome among patients with Ewing's sarcoma of bones and joints: a population-based cohort study. Sao Paulo Medical Journal 136, 116–122 (2018).

57. Zhang, J., Yang, J., Wang, H.-Q., Pan, Z., Yan, X., Hu, C., Li, Y. & Lyu, J. Development and validation of a nomogram for osteosarcoma-specific survival: A population-based study. Medicine 98, e15988 (2019).

58. Zwiener, I., Blettner, M. & Hommel, G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. Deutsches Ärzteblatt International 108, 163–169 (2011).

Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ambros J. Beer, der mir stets und rasch auf meine Fragen und E-Mails antwortete und sich immer für mich Zeit nahm. Ein besonderer Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. rer. nat. Gerhard Glatting, der mir unermüdlich in statistischen und technischen Fragen zur Seite stand, mir immer die passenden Paper zusendete und mich auf statistische Fehler aufmerksam machte. Dank Ihm habe ich die Sicherheit meine Daten statistisch richtig ausgewertet zu haben. Auch möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr. med. Katharina Kneer danken. Ihr habe ich einen angenehmen Einstieg in das komplexe Thema zu verdanken. Unermüdlich beantwortete Sie mir jede Frage in Bezug auf technische Details und erklärte mir geduldig jegliche Software, welche ich zur Auswertung meiner Daten benötigte. Des Weiteren danke ich Herrn PD Dr. med. Vikas Prasad, der mir bei nuklearmedizinischen Fragen immer weiterhalf.

Ein großer Dank geht auch an meine Eltern Frau Gisela und Herrn Dr. med. Christoph Weiß, welche mich stets unterstützten, mir mit guten Tipps zur Seite standen und sich immer die Zeit nahmen auch noch den letzten Rechtschreibfehler in meiner Arbeit zu finden. Und zuletzt, aber deshalb nicht weniger wichtig, danke ich Herrn Philipp Tölle, der sich viele Wochenenden Zeit nahm mir das Schreiben der Doktorarbeit zu erleichtern und IT-technische Probleme zu lösen.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.