

Die Aminosäure-PET in der Diagnostik von intrazerebralen Metastasen: eine Metaanalyse

Timo Schlürmann

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Wolfgang A. Weber
2. Priv.-Doz. Dr. Benedikt Wiestler

Die Dissertation wurde am 29.09.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 14.03.2024 angenommen.

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Die Aminosäure-PET ist eine etablierte Methode zur Differentialdiagnose von therapiebedingten Veränderungen und Rezidiven bei Gliomen. Ihr diagnostischer Wert bei intrazerebralen Metastasen ist jedoch noch unklar. Ziel dieser Studie ist es, die Evidenz zum diagnostischen Nutzen der Aminosäure-PET bei rezidivierenden intrazerebralen Metastasen zusammenzufassen.

Methoden: Die medizinischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und die Cochrane Library wurden nach englischsprachigen Studien mit mindestens 10 Patienten, die sich einer Erstlinienbehandlung einschließlich Strahlentherapie unterzogen hatten und bei denen eine endgültige Diagnose durch histologische Untersuchung und/oder Bildgebung und klinisch-bildgebende Verlaufskontrolle verifiziert worden war, durchsucht. Es wurden gepoolte Schätzungen mit 95%igen Konfidenzintervallen (95% CI) berechnet. Die Heterogenität wurde anhand der I²-Statistik bewertet.

Ergebnisse: Nach den oben genannten Kriterien wurden 12 Studien mit den Tracern Methyl-[11C]-methionin (n=6), O-(2-[18F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (n=3), Methyl-[11C]-methionin im Vergleich mit O-(2-[18F]fluorethyl)-L-Tyrosin (n=1) und O-3-(2-[18F]Fluorethyl)-LDopamin (n=2) mit insgesamt 547 Läsionen bei 397 Patienten inkludiert. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität betragen 82% (95% CI 76-86) bzw. 84% (95% CI 79-88). Die gepoolten positiven und negativen Vorhersagewerte betragen 84% (95% KI 77-90) bzw. 83% (95% KI 77-88). Die positiven und negativen Likelihood-Ratios sowie die diagnostische Odds Ratio waren 3,9 (95% CI 3,0-4,9), 0,3 (95% CI 0,2-0,3) und 17,1 (95% CI 11,3-26,5). Die Heterogenität war insgesamt gering.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Metaanalyse zeigt eine gute Genauigkeit der Aminosäure-PET bei der Differentialdiagnose von rezidivierenden intrazerebralen Metastasen. Insbesondere eine Spezifität von 84 % legt nahe, dass die Aminosäure-PET die Zahl der invasiven Eingriffe und die Überbehandlung von Patienten mit therapiebedingten Veränderungen, reduzieren könnte. Diese Studie liefert Beweise der Klasse IIa für den diagnostischen Nutzen der Aminosäure-PET bei der Differentialdiagnose von rezidivierenden intrazerebralen Metastasen.

Schlüsselwörter: Positronen-Emissions-Tomographie, zerebrale Metastasen, Strahlentherapie, Strahlennekrose, Pseudoprogression

Abstract

Introduction: Amino acid PET is an established method to assist differential diagnosis of therapy-related changes vs. recurrence in gliomas. However, its diagnostic value in brain metastases is yet to be determined. The goal of this study was to summarize evidence on diagnostic utility of amino acid PET in recurrent brain metastases.

Methods: Medical databases MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library were screened for studies in English with at least 10 patients, who had undergone first-line treatment including radiotherapy and in whom a final diagnosis had been determined by histological examination and/or imaging and clinical follow-up. Pooled estimates with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. Heterogeneity was assessed using I²-statistics.

Results: Following the above criteria, 12 studies with tracers methyl-[¹¹C]-methionine (n=6), O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (n=3), methyl-[¹¹C]-methionine and O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (n=1) and O-3-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-LDopamine (n=2), with a total of 547 lesions in 397 patients were included. Pooled sensitivity and specificity were 82% (95% CI 76-86) and 84% (95% CI 79-88), respectively. Pooled positive and negative predictive values were 84% (95% CI 77-90) and 83% (95% CI 77-88), respectively. Positive, negative likelihood ratios, and diagnostic odds ratio were 3.9 (95% CI 3.0-4.9), 0.3 (95% CI 0.2-0.3), and 17.1 (95% CI 11.3-26.5), respectively. Heterogeneity was overall low.

Conclusion: The present meta-analysis indicates a good accuracy of amino acid PET in the differential diagnosis of recurrent brain metastases. In particular, a specificity of 84% suggests that amino acid PET may reduce the number of invasive procedures and overtreatment in patients with treatment-related changes. This study provides IIa class evidence on the diagnostic utility of amino acid PET in the differential diagnosis of recurrent brain metastases.

Key words: positron emission tomography, cerebral metastases, radiation therapy, radiation, necrosis, pseudo-progression

Inhaltsverzeichnis

Kurzzusammenfassung	2
Abstract	3
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Formelverzeichnis	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Intrazerebrale Metastasen maligner Primärtumoren.....	1
1.2 Strahlenschädigungen im Gehirn	5
1.3 Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET).....	5
1.4 Tumor-to-background-ratio (TBR)	10
1.5 Ziel der Arbeit.....	11
2 Methodik.....	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.2 Suchstrategie	12
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.4 Identifikation der Studien	14
2.5 Selektierte Studien	15
2.6 Datenextraktion	17
2.7 Datendarstellung	17
2.8 Bewertung der Studienqualität	18
2.9 Statistik.....	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Studiendesign und Land der Publikation	20
3.2 Qualitative Bewertung der Studien	22
3.3 Intention und Outcome der inkludierten Studien nach Art des Tracers.....	24

3.4	Tracer der inkludierten Studien	27
3.5	Anzahl der Patienten und Läsionen in den Studien	28
3.6	Follow up Zeiten	29
3.7	Schwellenwerte	30
3.8	Verifizierung der Diagnose der Läsionen.....	31
3.9	Diagnose der Läsionen.....	33
3.10	Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Studien.....	34
3.11	DOR und Likelihood Ratios	38
3.12	Positiver und negativer prädiktiver Wert.....	39
3.13	Forest plots für die gepoolte Sensitivität, Spezifität, DOR, posLR und negLR für die Tracer MET und FET	41
4	Diskussion	44
4.1	Limitationen	46
4.2	Schlussfolgerungen	47
4.3	Ausblick	47
4.4	Offenlegung	48
5	Literaturverzeichnis	49
	Eidesstattliche Erklärung	57

Abkürzungsverzeichnis

BG	Background
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung Deutschland
BTV	Biological Tumor Volume
CT	Computertomographie
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DOR	Diagnostic Odds Ratio
EANM	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
EANO	Europäische Gesellschaft für Neuro-Onkologie
FDG	[18F]Fluordesoxyglukose
FDOPA	O-3-(2-[18F]Fluoroethyl)-L-Dopamin
FET	O-(2-[18F]Fluoroethyl)-L-tyrosin
FN	False negativ
FP	False positiv
KPS	Karnofsky performance status
LAT	Large Aminoacid Transporter
LDRI	Strahlenschädigung
MET	Methyl-[11C]-Methionin
MRT	Magnetresonanztomographie
negLR	negative Likelihood Ratio
PET	Positronen-Emissionstomographie
posLR	positive Likelihood Ratio
ROI	Region of Interest
RPBM	progressive intrazerebrale Metastasen
Sens	Sensitivität
Spec	Spezifität
SRS	stereotaktische Radiochirurgie
SRT	stereotaktische Strahlentherapie).
SUV	Standardized Uptake Value
TAC	Time Activity Curve
TBR	Tumor-to-Brain (Background) Ratio
TN	True negativ
TNT	Tumor-Nontumor-Verhältnis

TP	True positiv
TRC	treatment-related changes
WBRT	Ganzhirnbestrahlungstherapie
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsalgorithmen zu möglichen Therapieabläufen bei intrazerebralen Metastasen (Schmieder, Keilholz, & Combs, 2016, S. 420)	4
Abbildung 2: Annihilation bei der PET (Dolinsek, 2017, S. o. S.).....	6
Abbildung 3: Schema der PET Bildgebung (Langner, 2003, S. 3).....	7
Abbildung 4: Übersicht der Indikationen für die Aminosäure PET (Albert, et al., 2016, S. 1124)	9
Abbildung 5: Prisma Diagramm (Moher, Altman, Liberati, & Tetzlaff, 2011).....	15
Abbildung 6: Länder, in denen die Studien durchgeführt wurden	21
Abbildung 7: Einteilung der Studien nach ihrem Studiendesign	21
Abbildung 8: Häufigkeit der Verwendung der Aminosäuretracer	27
Abbildung 9: Anzahl der Patienten und Läsionen	29
Abbildung 10: Follow-up Zeiten der Studien im Vergleich	29
Abbildung 11: Verwendung der Tracer und TBRmean cut-off	31
Abbildung 12: Verwendung der Tracer und TBRmax cut-off	31
Abbildung 13: Prozentanteile der histologischen Verifizierung der Diagnose der Läsionen	33
Abbildung 14: Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der AS PET	35
Abbildung 15: Forest Plot für die Sensitivität der AS PET	36
Abbildung 16: Forest Plot für die Spezifität der AS PET	37
Abbildung 17: DOR und posLR	39
Abbildung 18: PPV und NPV der inkludierten Studien.....	41
Abbildung 19: Forest Plot für die gepoolte Sensitivität für die Tracer MET und FET	42
Abbildung 20: Forest Plot für die gepoolte Spezifität für die Tracer MET und FET...	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
Tabelle 2: Selektierte Studien.....	16
Tabelle 3: Extrahierte Daten.....	17
Tabelle 4: Länder und Studiendesign.....	20
Tabelle 5: Qualitätsbewertung der inkludierten Studien mit dem QUADAs-2.....	22
Tabelle 6: Intention und Outcome der Studien mit FET.....	24
Tabelle 7: Intention und Outcome der Studien mit MET.....	25
Tabelle 8: Intention und Outcome der Studien mit FDOPA.....	26
Tabelle 9: Anzahl der Patienten und Läsionen.....	28
Tabelle 10: Schwellenwerte.....	30
Tabelle 11: Anteil der histologischen Verifizierung der Läsionen.....	32
Tabelle 12: Diagnose der Läsionen.....	33
Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Aminosäuretracer.....	34
Tabelle 14: Werte für DOR und die Likelihood Ratios.....	38
Tabelle 15: PPV und NPV der inkludierten Studien.....	40
Tabelle 16: Gepoolte Schätzungen der DOR, der posLR und der negLR mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen für 10 Studien mit FET und MET.....	43

Formelverzeichnis

Formel 1: Formel zur Berechnung TBRmax	10
Formel 2: Formel zur Berechnung TBRmean	10

1 Einleitung

1.1 Intrazerebrale Metastasen maligner Primärtumoren

Bei etwa einem Drittel aller Tumorpatienten entstehen im zeitlichen Verlauf der Erkrankung intrazerebrale Metastasen (Gavrilovic & Posner, 2005). Das Bronchialkarzinom (50%), das Mammakarzinom (15% bis 25%) und das maligne Melanom (5% bis 20%) gehören zu den Primärtumoren, die am häufigsten in das Gehirn metastasieren (Cavaliere & Schiff, 2006). Bei all diesen Entitäten ist die Prognose schlecht. So beträgt die mediane Überlebenszeit sieben bis neun Monate für das metastasierte nicht kleinzellige Lungenkarzinom (Oh, et al., 2009), zwei bis neun Monate für das Mammakarzinom (Brogi, et al., 2011) und zwei bis fünf Monate für maligne Melanome (Meier, et al., 2004). Intrazerebrale Metastasen, vor allem bei primären Lungenkarzinomen und malignen Melanomen, treten oftmals multipel auf. Solitäre Läsionen kommen bei Brust-, Dickdarm, Nieren- und Tumoren der Schilddrüse vor. Patienten mit solitären Läsionen haben im Vergleich zu Patienten mit multiplen Läsionen längere Überlebenszeiten (Oh, et al., 2009) (Brogi, et al., 2011) (Meier, et al., 2004).

Differentialdiagnostisch kommen bei intrazerebralen Metastasen noduläre solide Veränderungen aufgrund von Lymphomen, Sarkoidose, Vaskulitiden, Störungen der Demyelinisierung und Infektionen, Tuberkulome, Toxoplasmose und Pilzkrankungen in Frage (Packer & Schiff, 2012). Bei ringförmigen Läsionen sind hochgradige Gliome (40%), Metastasen (30%), Abszesse (8%) und demyelinisierende Erkrankungen (6%) in Betracht zu ziehen (Schwartz, Erickson, & Lucchinetti, 2006).

Metastasen breiten sich über die Blutbahnen aus. Daher sind sie zumeist kortikal oder subkortikal lokalisiert. Anfangs handelt es sich um kleine, solide Läsionen. Da die Blutversorgung im Verlauf der weiteren Progression oder aufgrund einer Strahlentherapie nicht mehr ausreicht, entwickelt sich sekundär eine Nekrose. Diese imponiert als eine Läsion mit ringförmiger Signalsteigerung (Smirniotopoulos, Murphy, Rushing, Rees, & Schroeder, 2007).

Metastasen im Gehirn erfordern zumeist einen chirurgischen Eingriff, eine Radiotherapie und eine Chemotherapie. Die Kombinationsbehandlung wird individuell auf den jeweiligen Patienten abgestimmt und ist davon abhängig, ob ein kurativer oder palliativer Ansatz verfolgt wird.

Modifikationen der Strahlentherapie sind die Ganzhirnbestrahlungstherapie (WBRT), die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) oder die stereotaktische Strahlentherapie (SRT). Zumeist wird eine chirurgische Exzision oder SRS in Verbindung mit einer WBRT durchgeführt (Ellis, Neal, & Chan, 2012). Die meisten Patienten mit intrazerebralen Metastasen erhalten im Rahmen ihrer Therapie eine kurative oder eine palliative Strahlentherapie.

In den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Neuro-Onkologie (EANO) (s. Tabelle 3 der Leitlinien) werden aktuell die folgenden Empfehlungen zur Behandlung von rezidivierenden intrazerebralen Metastasen ausgesprochen:

- Eine chirurgische Resektion sollte bei Patienten mit ein bis drei neu diagnostizierten intrazerebralen Metastasen in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Läsionen mit einem Durchmesser von ≥ 3 cm (symptomatisch oder nicht), Läsionen mit nekrotischem oder zystischem Erscheinungsbild und Ödem/Masseneffekt, Läsionen in der hinteren Schädelgrube mit begleitendem Hydrozephalus und Läsionen in symptomatischen Bereichen, die gut zu erreichen sind.
- Eine chirurgische Resektion wird empfohlen, wenn eine systemische Erkrankung nicht vorhanden beziehungsweise kontrolliert ist und der Karnofsky performance status (KPS) 60 Punkte oder mehr beträgt, da sie das Überleben verlängern kann.
- Die chirurgische Resektion kann eine Option sein, wenn eine systemische Erkrankung aktiv ist, aber wirksame systemische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, oder wenn der Primärtumor relativ strahlungsresistent ist (z. B. Melanom, Nierenkarzinom, Kolonkarzinom).
- Die stereotaktische Radiochirurgie sollte bei Patienten mit Metastasen mit einem Durchmesser von $\leq 3-3,5$ cm in Betracht gezogen werden.
- Eine stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie (SFRT) sollte bei Patienten mit Metastasen mit einem maximalen Durchmesser von mehr als 3 cm und einem größeren Bestrahlungsvolumen als 10 oder 12 cm³ aufgrund der erhöhten Toxizität und der Strahlennekrose des normalen Hirngewebes in Betracht gezogen werden.
- Eine stereotaktische Radiochirurgie und/oder eine stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie sollte bei Patienten mit Metastasen in Betracht gezogen

werden, die aufgrund ihrer Lage nicht reseziert werden können (z. B. Basalganglien, Hirnstamm, symptomatische kortikale Bereiche) oder bei denen Begleiterkrankungen vorliegen, die eine Operation ausschließen (z. B. höheres Alter, kardiovaskuläre Erkrankungen usw.).

- Wenn sowohl eine chirurgische Resektion als auch eine SRS/SFRT möglich sind, sollte die Entscheidung von Fall zu Fall getroffen werden, wobei die Größe des Tumors, die Lokalisation, die Art der neurologischen Symptome, der Bedarf an Steroiden, die Präferenz des Patienten und/oder die Erfahrung des Arztes zu berücksichtigen sind.
- Nach vollständiger chirurgischer Resektion oder SRS bei einer begrenzten Anzahl von intrazerebralen Metastasen wird eine adjuvante WBRT nicht eindeutig empfohlen, da sie keinen Überlebensvorteil bietet und das Risiko neurokognitiver Störungen birgt.
- Beim Verzicht auf eine adjuvante WBRT nach vollständiger chirurgischer Resektion oder SRS wird eine engmaschige Überwachung mittels MRT (alle 3 - 4 Monate) empfohlen.
- Beim Verzicht auf eine adjuvante WBRT nach chirurgischer Resektion von intrazerebralen Metastasen sollte eine postoperative stereotaktische Radiochirurgie oder eine stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie in der Resektionshöhle durchgeführt werden, um eine lokale Kontrolle aufrechtzuerhalten und zu verbessern. Da das Volumen der Resektionshöhle nach der Resektion in der Regel kleiner ist als das Volumen der Metastasen vor der Resektion, wird empfohlen, für die SRS/SFRT eine postoperative MRT des Gehirns durchzuführen, wobei der Zeitpunkt nicht relevant zu sein scheint.
- Bei der ersten WBRT wird eine Überwachung der kognitiven Funktionen mit speziellen Testbatterien empfohlen.
- Die Entscheidung, ob bei Patienten mit multiplen intrazerebralen Metastasen eine SRS, SFRT oder WBRT allein oder in Kombination eingesetzt werden soll, liegt im klinischen Ermessen, in der Präferenz des Patienten und in logistischen Erwägungen, wobei die absolute Zahl der intrazerebralen Metastasen weniger entscheidend ist.
- Bei Patienten mit geringer Lebenserwartung (niedriger KPS-Score und/oder progredienter systemischer Erkrankung) sollte eine WBRT oder bestmögliche

unterstützende Behandlung in Betracht gezogen werden (Soffiatti, et al., 2017, S. 167).

Die folgende Grafik zeigt ein Diagramm der Behandlungsalgorithmen zu möglichen Therapieabläufen bei intrazerebralen Metastasen (s. Abb. 1).

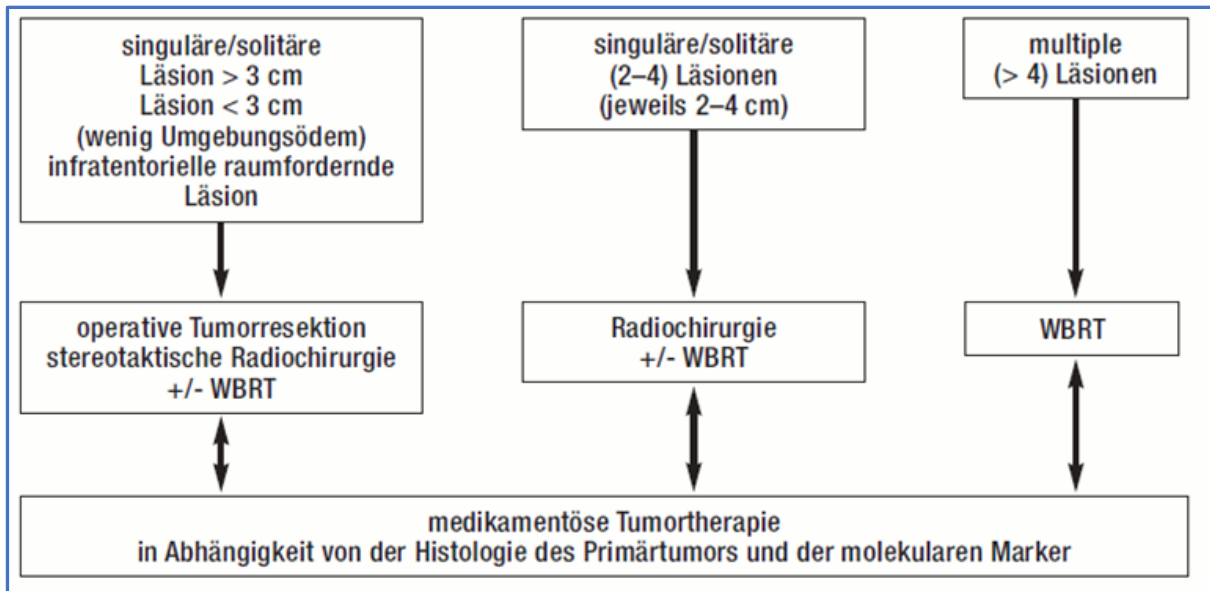


Abbildung 1: Behandlungsalgorithmen zu möglichen Therapieabläufen bei intrazerebralen Metastasen (Schmieder, Keilholz, & Combs, 2016, S. 420)

Wenn die intrazerebralen Metastasen rezidivierend auftreten, geben die EANO-Leitlinien folgende Empfehlungen zur Behandlung an (s. Tabelle 4 der Leitlinien):

- Ein chirurgischer Eingriff kann bei ausgewählten Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren (jüngeres Alter, hoher Leistungsstatus, kontrollierte systemische Erkrankung) und zugänglicher Lokalisation eine Option sein oder wenn eine Differenzialdiagnose zwischen Tumorwachstum und Radionekrose (insbesondere nach SRS) erforderlich ist.
- Eine Salvage-SRS nach einer ersten WBRT kann eine Option im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle und das Überleben sein.
- Mehrere SRS für neue intrazerebrale Metastasen nach einem ersten SRS können eine Alternative zur WBRT darstellen (Soffiatti, et al., 2017, S. 168).

1.2 Strahlenschädigungen im Gehirn

Die häufigste Nebenwirkung der Radiotherapie ist eine Schädigung von gesundem Hirngewebe. Hierbei wird zwischen einer akuten und einer verzögerten Schädigung unterschieden. Eine Strahlennekrose (LDRI) ist eine späte oder verzögerte Strahlenschädigung. Sie tritt bei etwa jedem vierten Patienten (Minniti, et al., 2011) etwa 3 Monate bis 13 Jahre nach Ende der Bestrahlung auf (Ruben, et al., 2006) und ist abhängig vom bestrahlten Hirnvolumen und der Strahlendosis (Minniti, et al., 2011).

Im Anschluss an eine Radiotherapie werden die Patienten klinisch und bildgebend mit serieller MR-Bildgebung überwacht. Dabei besteht die Schwierigkeit, progressive intrazerebrale Metastasen von strahlenbedingten Schäden (treatment-related changes (TRC)) wie Strahlennekrosen und/oder Pseudoprogression zu unterscheiden. Beide Läsionen können eine vergleichbare klinische Symptomatik aufweisen (Krampfanfälle, fokale neurologische Defizite, erhöhter intrakranieller Druck) (Levivier, Becerra, De Witte, Brotchi, & Goldman, 1996). Zudem können beide Läsionen im T2-gewichteten MRI ähnlich aussehen (perifokale Ödeme, ringförmige Signalsteigerung bei zentraler Hypointensität (Stockham, et al., 2012)). Allerdings nimmt das Läsionsvolumen einer intrazerebralen Metastase im zeitlichen Verlauf in der Regel zu – wohingegen das Volumen des TRC tendenziell abnimmt (Stockham, et al., 2012).

Die genaue und rechtzeitige Differenzierung zwischen TRC und intrazerebraler Metastase ist essentiell, da sich die therapeutischen Ansätze grundlegend unterscheiden.

1.3 Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Um die Darstellbarkeit der Morphologie weiter zu verbessern, wurden Technologien der bildgebenden Verfahren entwickelt, die auf der Sichtbarmachung von spezifischen Stoffwechselaktivitäten der Tumore basieren. Die PET kann Stoffwechsellinformationen liefern, die zur Unterscheidung der beiden Läsionstypen beitragen können, indem sie spezifische Stoffwechselaktivitäten von TCR und intrazerebralen Metastasen sichtbar macht. Hierfür werden als Tracer beispielsweise Glukosemoleküle oder Aminosäuren verwendet (Langen, et al., 2008).

Die Aminosäure-PET ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem eine radioaktiv markierte Aminosäure intravenös appliziert wird und im Anschluss die Anreicherung dieser Substanz im Untersuchungsbereich gemessen wird. Der Tomograph besteht

aus einer Metallröhre mit mehreren hundert γ -Detektoren, die kreisförmig angeordnet sind. Diese Szintillationsdetektoren können die Verteilung hochenergetischer Photonen registrieren, die bei der Wechselwirkung der injizierten positronenemittierenden Radionuklide mit einem Elektron im Körper in einem Winkel von 180° zueinander ausgesandt werden. Dieser Vorgang wird „Annihilation“ genannt, was mit „Paarvernichtung“ übersetzt werden könnte, da Elektronen (e^-) und Positronen (e^+) bei Begegnung in zwei in entgegengesetzten Richtungen abgegebene Gamma-Quanten zerstrahlen (s. Abb. 2).

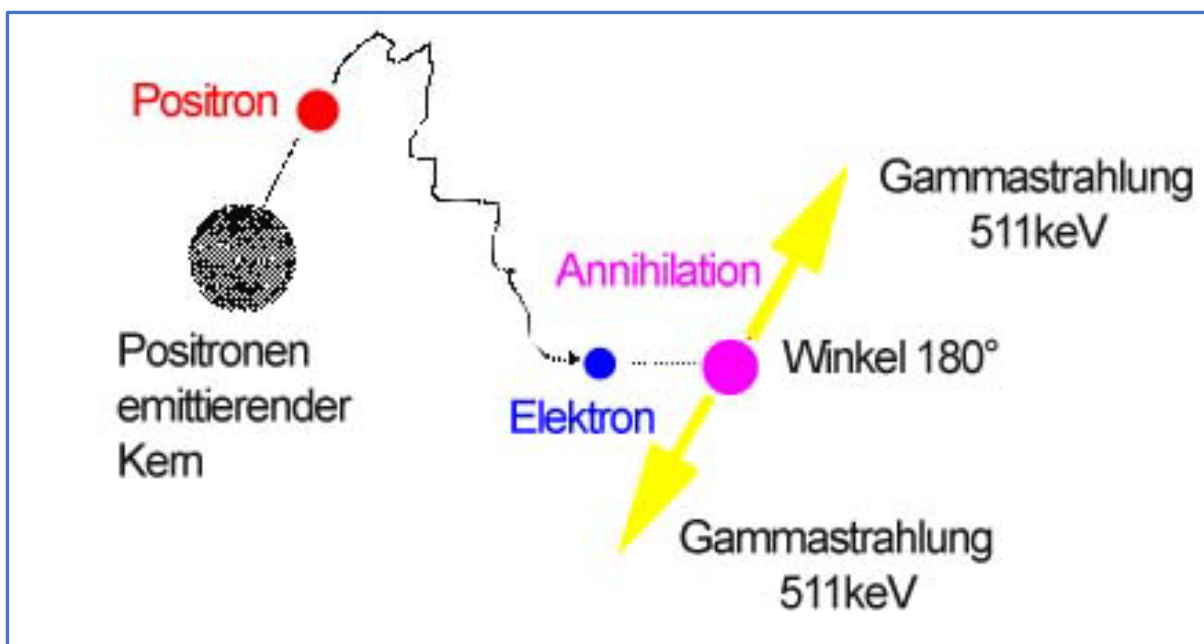
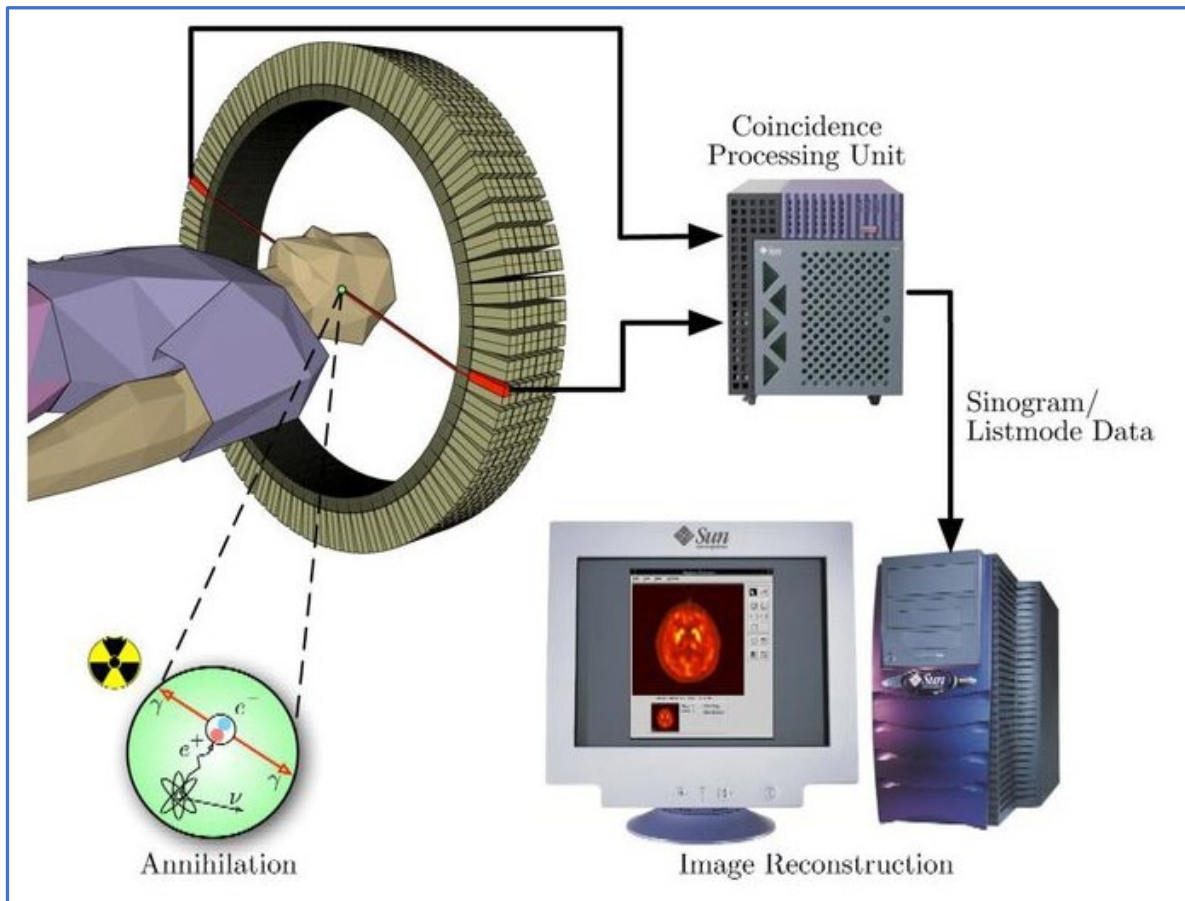


Abbildung 2: Annihilation bei der PET (Dolinsek, 2017, S. o. S.)

Immer wenn ein Röntgen-Photon auf ein Szintillationskristall auftrifft entsteht dabei ein Lichtimpuls. Dieser erfährt durch einen Multiplier eine Verstärkung und wird in ein elektrisches Signal transformiert. Ein Scanner registriert diese elektrischen Impulse und ordnet sie ihrer exakten räumlichen Entstehungslocalisation (dem Anreicherungsgebiet) zu. Zusammen mit der Intensität der Strahlung können aus diesen Informationen Bildgebungen errechnet werden, die Aussagen zur Qualität und zur Quantität der Stoffwechselaktivität in den Bereichen der Anreicherung mit dem radioaktiven Tracer zulassen.

In Analogie zur CT-Bildgebung werden auch bei der PET Schnittbilder errechnet, die auf mehreren Projektionen der schichtweisen Aktivitätsverteilung beruhen. Das Auflösungsvermögen von PET-Geräten wird mit etwa fünf Millimeter angegeben (Roelcke & Leenders, 2001). Die folgende Abbildung veranschaulicht noch einmal den Prozess der Bildgebung (s. Abb. 3).



(1) Paarvernichtung (2) Registrierung am Detektorring und Weiterleitung an die Verarbeitungseinheit (3) Auswahl der Koinzidenzereignisse und Weiterleitung an die Bildverarbeitungseinheit (4) Erzeugung der Bilddaten mit Hilfe von mathematischen Bildrekonstruktionsverfahren

Abbildung 3: Schema der PET Bildgebung (Langner, 2003, S. 3)

In der Vergangenheit kam die PET fast ausschließlich mit dem Tracer (18F)-Fluor-Deoxy-DGlucose (FDG) zum Einsatz (Delbeke, et al., 1995). Dieser Tracer erwies sich jedoch für die Unterscheidung zwischen TRC und intrazerebralen Metastasen als weniger gut geeignet, da Glukose auch von gesundem Hirngewebe und von entzündetem Hirngewebe vermehrt aufgenommen wird (Salber, et al., 2007). Daher

ist die TBR (Tumor-to-background-ratio) recht klein. Floeth et al. (2007) kamen zu dem Erkenntnis, dass eine genaue Differenzierung hinsichtlich der Malignität der Läsionen mit einem FDG PET nicht zu realisieren sei (Floeth, et al., 2007).

Die Aminosäure-PET nutzt den Umstand, dass Neoplasien im Gegensatz zu gesundem Hirngewebe in hohem Maße Aminosäuretransportproteine exprimieren. In diese werden die zur Verfügung stehenden radioaktiven Tracer eingebaut. Somit kann speziell der Stoffwechsel der Zellen des Tumors sichtbar gemacht werden.

Drei gängige Aminosäuretracer sind FET (O-(2-[18F]Fluoroethyl)-L-tyrosin), MET (Methyl-[11C]-Methionin) und FDOPA (O-3-(2-[18F]Fluoroethyl)-LDopamin). Die Aufnahme in die Tumorzelle erfolgt über die Isoform eines LAT1 oder LAT2 (Large Aminoacid Transporter) (Kanai, et al., 1998).

FDOPA und MET werden in Proteine eingebaut. FET dagegen wird wieder aus der Zelle ausgeschleust. Dieses Phänomen wird als „Abfluten“ bezeichnet (Suchorska, 2018).

Anfangs wurde vor allem MET als Tracer verwendet. Allerdings hat MET den Nachteil, dass es eine geringe Halbwertszeit hat und nur für etwa 20 Minuten stabil ist (Weber, et al., 2000). FET ist ein Abkömmling der natürlichen Aminosäure L-Tyrosin und hat eine Halbwertszeit von etwa 120 Minuten. Mit der 18-F-markierten Aminosäure O-(2-[18F]Fluorethyl)-L-Tyrosin wurde ein Radiopharmakon entwickelt, was von einem Standort mit einem Zyklotron aus in mehrere Kliniken verteilt werden kann (Wester, et al., 1999). Die Qualität der FET-PET Bildgebung ist mit der Bildqualität des MET-PET vergleichbar (Weber, et al., 2000) (Pauleit, et al., 2003). Zudem kann durch das spezifische An- und Abfluten eine Time-Activity Curve (TAC) errechnet werden (Suchorska, 2018). Der Verlauf der Kurve wird 40 Minuten lang aufgezeichnet. Wenn die Kurve zunächst steil ansteigt und dann schnell abfällt, ist dies z.B. charakteristisch für intrazerebrale Metastasen (Suchorska, 2018).

Daraus leiten sich die diversen Einsatzmöglichkeiten der Aminosäure-PET ab. Derzeit wird sie im Rahmen der Erstdiagnose, der Resektions- oder Biopsie-Planung, der Verlaufskontrolle unter Radio- und/oder Chemotherapie, der Erhaltungstherapie und bei Verlaufskontrollen zur Differenzierung zwischen TRC und intrazerebralen Metastasen eingesetzt. Die nachfolgende Grafik veranschaulicht die Indikationsbereiche der Aminosäure-PET (Albert, et al., 2016) (s. Abb. 4).

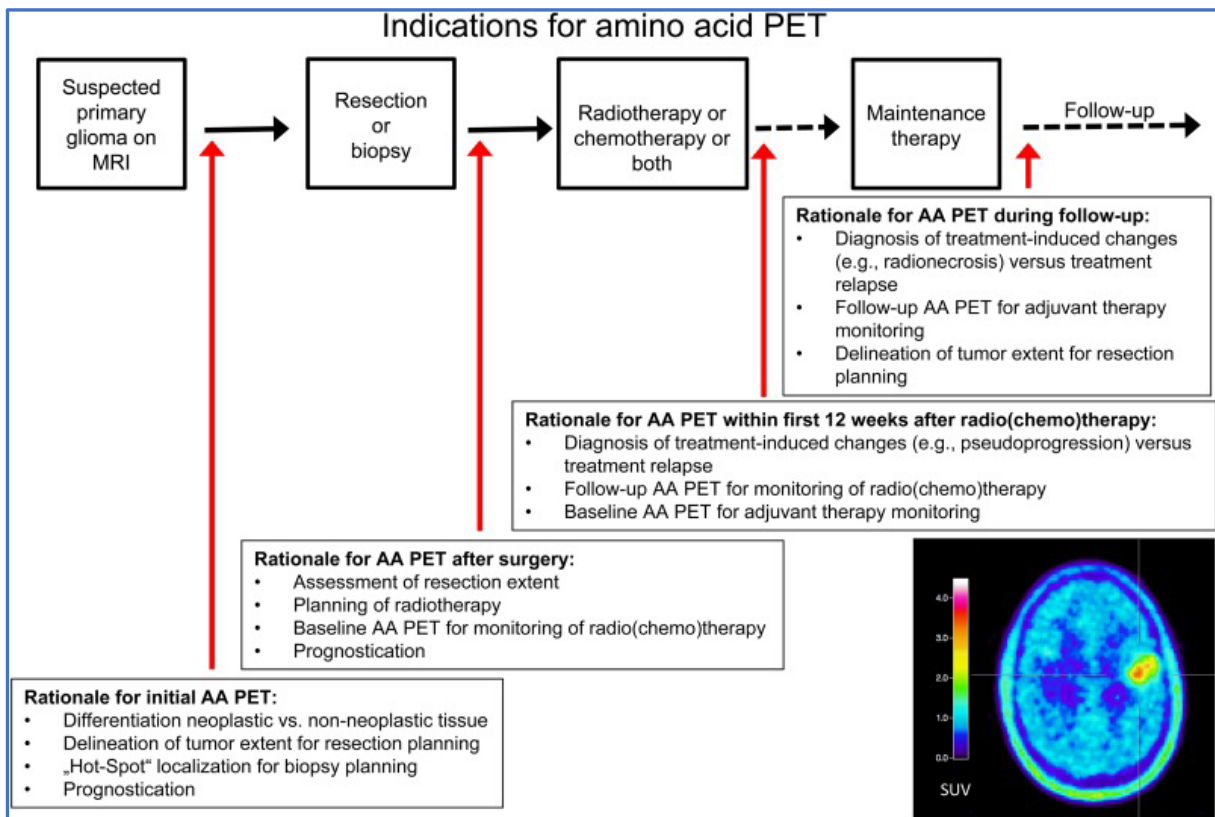


Abbildung 4: Übersicht der Indikationen für die Aminosäure PET (Albert, et al., 2016, S. 1124)

Die Strahlenbelastung des FET-PET wurde mit 3-4 mSv berechnet. Bezogen auf einen Normpatienten mit 70 kg Gewicht wird in der Wand der Harnblase der größte Anteil der Dosis absorbiert (60 μ Gy/MBq). Die geringste Absorption findet in den Muskelzellen statt. Keine Absorption weisen Knochenstrukturen, Lungengewebe und Gallenwege auf (Tang, Wang, Tang, Luo, & Gan, 2003).

Die Berechnung der effektiven Dosis ergab 16,5 μ Sv/MBq. Das entspricht 6,1 MSv pro Untersuchung mit 370 MBq FET (Tang, Wang, Tang, Luo, & Gan, 2003). Langen et al. (2016) konnten dokumentieren, dass FET nicht toxisch wirkt (Langen, et al., 2006). Bisher sind keinerlei Nebenwirkungen bekannt (Katsakas, 2018).

1.4 Tumor-to-background-ratio (TBR)

Tumore mit hohen Standardaufnahmewerten (SUVs) sind gehäuft maligne; bei gutartigen Tumoren ist das Gegenteil der Fall. Diverse Studien haben die Rolle des FET-PET-Scannings bei der Beurteilung des therapeutischen Ansprechens bei Patienten getestet und die Korrelationen zwischen verschiedenen Messungen und dem Ansprechen auf die Chemotherapie analysiert. Die TBR, das Tumor-Nontumor-Verhältnis (TNT) und SUV werden routinemäßig in PET-Studien gemessen. Zur Messung des TNT wird eine rechteckige ROI um einen Bereich mit maximaler Tumoraktivität herum ausgewählt. Dabei liegen die Grenzen der ROI genau innerhalb der scheinbaren hypermetabolischen Zone. Eine identische ROI wird um vergleichbares, nicht betroffenes Gewebe auf der kontralateralen Seite ausgewählt, um die Hintergrundaktivität darzustellen (Franzius, Sciuk, Brinkschmidt, Jürgens, & Schober, 2000). TBRs werden aus identisch konfigurierten ROIs an der Stelle berechnet, die der des Tumors entspricht, jedoch auf der kontralateralen Seite. Es handelt sich also um Messungen der gleichen (kontralateralen) Region.

TBR_{max} und TBR_{mean} wurden durch Division der maximalen und mittleren SUV im Tumor-ROI durch die mittlere SUV der Hintergrundregion im normalen Hirngewebe berechnet (Rapp, et al., 2013; Suchorska, 2018).

Im Folgenden die beiden Formeln zur Berechnung von TBR_{max} und TBR_{mean} (s. Formel 1 + Formel 2).

$$\text{TBR}_{\text{max}} = \frac{\text{SUV}_{\text{max Tumor}}}{\text{SUV}_{\text{mean Hintergrund}}}$$

Formel 1: Formel zur Berechnung TBR_{max}

$$\text{TBR}_{\text{mean}} = \frac{\text{SUV}_{\text{mean Tumor}}}{\text{SUV}_{\text{mean Hintergrund}}}$$

Formel 2: Formel zur Berechnung TBR_{mean}

1.5 Ziel der Arbeit

In den letzten Jahren wurde in einer Reihe von Studien an einzelnen Zentren der diagnostische Nutzen der Aminosäure-PET bei der Differentialdiagnose von rezidivierenden intrazerebralen Metastasen untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die vorhandenen Erkenntnisse in Form einer Metaanalyse zusammenzufassen.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine systematische Literaturrecherche mit Metaanalyse. Das Paper zu dieser Arbeit "Diagnostic utility of amino acid PET in the differential diagnosis of recurrent brain metastases and treatment-related changes: a meta-analysis" wurde in der Fachzeitschrift Journal of Nuclear Medicine im Dezember 2022 veröffentlicht.

2.2 Suchstrategie

Die Literaturrecherche erfolgte über die medizinischen Online-Datenbanken MEDLINE (via PubMed), EMBASE, die Cochrane Library der Cochrane Collaboration (CENTRAL) und Google Scholar. Als Bedingung wurde die Volltextverfügbarkeit gewählt. Die Suche wurde auf klinische Primärstudien am Menschen begrenzt. Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich des Publikationsdatums oder des Publikationsstatus.

Es wurden folgende Keywords zur Suche verwendet: *Positron-Emission Tomography; PET AND recurrence, recurrent, relapse, neoplasm metastasis, metastatic progression AND radionecrosis, radiation necrosis, radiation-induced necrosis, posttreatment necrosis, radiation injury, radionecrotic, postradiotherapy necrosis AND radiation therapy, radiation treatment, radiosurgery.*

Es wurden Suchläufe in verschiedenen Kombinationen mit „AND“ beziehungsweise „OR“ durchgeführt. Außerdem erfolgte über Google Scholar eine Handrecherche zu relevanten Publikationen. Es erfolgte darüber hinaus eine Recherche nach Screening von Literaturverzeichnissen zur Fragestellung. Der letzte Suchdurchlauf wurde am 01.12.2021 durchgeführt.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Studien mit mindestens zehn Patienten inkludiert, die ein PET mit den Tracern MET, FDOPA und/oder FET zur Differenzierung von intrazerebralen Metastasen und Radionekrosen nach Strahlentherapie erhalten hatten. Andere Aminosäuretracer wurden zwar in der Neuroonkologie verwendet, aber nicht bei der

oben genannten klinischen Fragestellung eingesetzt, z. B. AMT (Bosnyák, et al., 2016). Zudem musste die Datenlage der Nachuntersuchungen die Erstellung einer Kontingenztabelle ermöglichen. Eine histologische Untersuchung und/oder eine kontinuierliche Nachuntersuchung mit radiologischer Bildgebung und klinischen Befunden dienten als Referenzstandards für die endgültige Diagnose. Aufgrund des Mangels an Informationen über Primärtumore und klinische Ergebnisse auf der Ebene der einzelnen Probanden in der Mehrzahl der Studien war eine Differenzierung der Analyse nach dem Primärtumor nicht möglich.

Ausgeschlossen wurden Einzelfallstudien, Fallberichte, Studien am Tiermodell, in-Vitro Untersuchungen. Auch Sekundärstudien (Reviews, Metaanalysen) wurden nicht inkludiert, um die Daten aus den dort eingeschlossenen Primärstudien nicht doppelt zu werten.

Die folgende Tabelle stellt die Kriterien zusammen (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studiendesign	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), Kohortenstudien	Einzelfallstudien, Fallberichte, Studien am Tiermodell, in-Vitro Untersuchungen und Sekundärstudien.
Studienziel	Differenzierung zwischen TRC und intrazerebralen Metastasen nach Strahlentherapie	Identifizierung von Primärtumoren
Tumorentitäten	Intrazerebrale Metastasen diverser Primärtumoren	Primäre Hirntumoren
Diagnosetool	Aminosäure PET	FDG PET oder alle anderen Diagnosetools
Tracer	MET, FDOPA und/oder FET	andere Aminosäuretracer
Referenzstandard	histologische Untersuchung und/oder eine fortlaufende Kontrolle durch radiologische Bildgebungen und klinische Befunde	kein Referenzstandard angegeben
Endpunkte	Sensitivität, Spezifität, falsch positive/falsch negative	ungenügende Angaben zu den Endpunkten oder zur

	Ergebnisse, richtig positive/richtig negative Ergebnisse, Accuracy und/oder entsprechende Messwerte für eine Umrechnung zur Vervollständigung der Kontingenztabelle (TBRmax, TBRmean, SUVmax, SUVmean), PPV und NPV	Erstellung der Kontingenztabelle
Stichproben	mehr als 10 Patienten	weniger als 10 Patienten
Verfügbarkeit	Volltexte verfügbar	Volltexte nicht verfügbar
Sprache	Volltexte in Englisch verfügbar	Volltexte nur in anderen Sprachen verfügbar

2.4 Identifikation der Studien

Nach Abstract- beziehungsweise Volltextsuche wurden die Suchergebnisse aufgrund der Einschluss- und Ausschlusskriterien wie beschrieben aussortiert. Ebenso wurden doppelte Studien eliminiert.

Von den 18 ausgewählten Artikeln (siehe Abbildung 5) mussten sechs Publikationen nach der Volltextüberprüfung ausgeschlossen werden:

Eine Studie von Parent et al. (2020) mit dem Tracer F18-Fluclovine hatte eine zu kleine Patientenkohorte ($n < 10$) und untersuchte einen nicht inkludierten Tracer (Parent, et al., 2020). Eine weitere Studie beschränkte sich ausschließlich auf Pseudoprogessionen (Akhoundova, et al., 2020) und eine Publikation befasste sich mit einer Kosten-Wirksamkeits-Analyse (Heinzel, et al., 2017).

Zwei weitere Artikel mussten wegen überlappender Patientenkohorten ausgeschlossen werden (Galldiks, et al., 2012) (Lohmann, et al.). Die Untersuchung von Okamoto et al. (2011) wurde ausgeschlossen, da die berichteten Daten die Erstellung einer Kontingenztabelle nicht zuließen (Okamoto, et al., 2011).

Die inkludierten Studien wurden tabellarisch erfasst und nach dem Erscheinungsjahr chronologisch in einer Tabelle dargestellt.

Im nachfolgenden Flow-Diagramm kann man die Selektion der Studien nachverfolgen (s. Abb. 5).

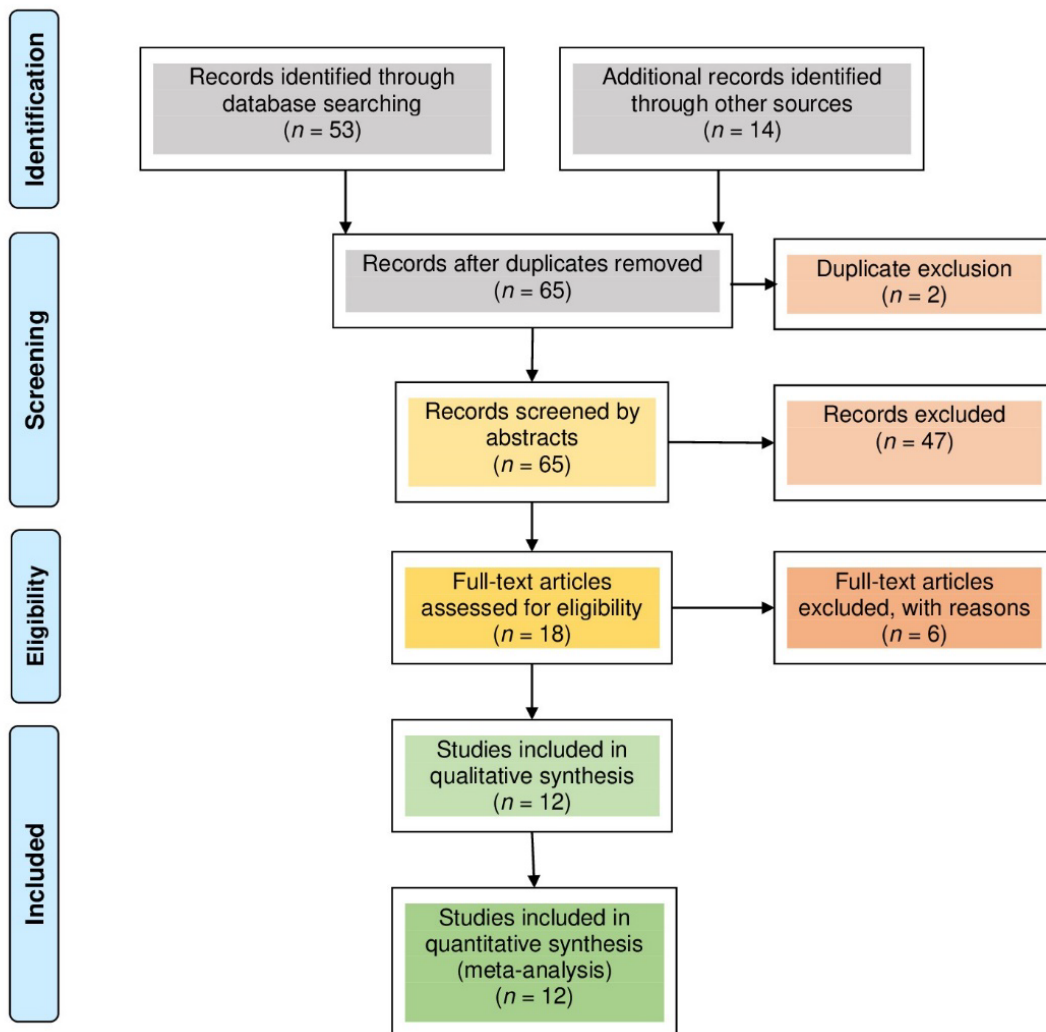


Abbildung 5: Prisma Diagramm (Moher, Altman, Liberati, & Tetzlaff, 2011)

2.5 Selektierte Studien

Die folgende Tabelle listet alle selektierten Studien in alphabetischer Reihenfolge nach dem Namen des Erstautors. Die Reihenfolge der Listung sagt nichts über die Relevanz der Studie zur Beantwortung der Forschungsfragen aus (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Selektierte Studien

Autor/Jahr	Originaltitel
Ceccon et al. 2017	Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy
Cicone et al. 2015	Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery
Galdiks et al. 2021	Treatment Monitoring of Immunotherapy and Targeted Therapy Using 18F-FET PET in Patients with Melanoma and Lung Cancer Brain Metastases: Initial Experiences.
Grosu et al. 2011	An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases
Lizarraga et al. 2014	(18)F-DOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment
Minamimoto et al. 2015	Differentiation of Brain Tumor Recurrence from Post-Radiotherapy Necrosis with 11CMethionine PET: Visual Assessment versus Quantitative Assessment
Romagna et al. 2016	Suspected recurrence of brain metastases after focused high dose radiotherapy: can [18F]FET- PET overcome diagnostic uncertainties?
Terakawa et al. 2008	Diagnostic Accuracy of 11C-Methionine PET for Differentiation of Recurrent Brain Tumors from Radiation Necrosis After Radiotherapy
Tomura et al. 2017	Differentiation between Treatment-Induced Necrosis and Recurrent Tumors in Patients with Metastatic Brain Tumors: Comparison among 11C-Methionine-PET, FDG-PET, MR Permeability Imaging, and MRI-ADC—Preliminary Results
Tsuyuguchi et al. 2003	Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible?
Yomo et al. 2017	Prospective study of 11C-methionine PET for distinguishing between recurrent brain metastases and radiation necrosis: limitations of diagnostic accuracy and long-term results of salvage treatment
Jung et al. 2017	Optimization of diagnostic performance for differentiation of recurrence from radiation necrosis in patients with metastatic brain tumors using tumor volume-corrected 11C-methionine uptake

2.6 Datenextraktion

Folgende Daten wurden aus den inkludierten Studien extrahiert (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Extrahierte Daten

Formale Angaben der Studien	Erstautor
	Publikationsjahr
	Land der Publikation
	Follow-up Zeiten
	Anzahl der Patienten
	Anzahl der Läsionen
	Tracer
Qualitative Angaben	Studiendesign
	Intention der Studie
	Outcome
Endpunkte	true-positives (TP),
	true-negatives (TN)
	false-positives (FP)
	false-negatives (FN)
	Sensitivität
	Spezifität

Die Berechnung der Endpunkte beruhte jeweils auf der Anzahl der Läsionen und nicht auf der Anzahl der Patienten. Es wurden zwölf Studien mit insgesamt 397 Patienten mit 547 Läsionen ausgewertet. Während einige Studien zusätzlich Schätzungen aus kinetischen Analysen vorlegten (Cicone, et al., 2015) (Galldiks, et al., 2021), wurden aus Gründen der Konsistenz nur Schätzungen des TBR berücksichtigt. Wenn Studien sowohl den TBRmean und TBRmax angaben, wurde nur TBRmean berücksichtigt, da der Schwellenwert in der Mehrzahl der überprüften Studien auf TBRmean basierte.

2.7 Datendarstellung

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden diese in Form von Säulen- und Scheibendiagrammen und als Forest Plots dargestellt.

2.8 Bewertung der Studienqualität

Zur Bewertung der Qualität der ausgewählten Studien verwendeten wir das Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2). Dieses Tool ist für Reviews geeignet, da die inkludierten Studien zumeist Unterschiede in der Konzeption und Durchführung aufweisen (Whiting, et al., 2011). Es wird von der Agency for Healthcare Research and Quality, der Cochrane Collaboration und dem britischen National Institute for Health and Clinical Excellence zur Verwendung in systematischen Übersichten zur diagnostischen Genauigkeit empfohlen (Whiting, et al., 2011).

Das QUADAS-Tool umfasst Items zur Bewertung des Verzerrungsrisikos, der Quellen von Abweichungen (Anwendbarkeit) und der Berichtsqualität; jedes Item wird mit "ja", "nein" oder "unklar" bewertet (Whiting, et al., 2011).

Die Entwicklung von QUADAS-2 basierte auf dem von Moher und Kollegen (2011) vorgeschlagenen vierstufigen Ansatz: Festlegung des Anwendungsbereichs, Überprüfung der Evidenzbasis, Durchführung einer persönlichen Konsenskonferenz und Verfeinerung des Instruments durch Pilotierung (Richardson, Wilson, Nishikawa, & Hayward, 1995).

Das vollständige QUADAS-2-Tool kann auf der QUADAS-Website (www.quadas.org) abgerufen werden. Es wird darauf hingewiesen, dass die Qualitätsbeurteilung nicht den Datenextraktionsprozess der Überprüfung ersetzt, sondern ein additives Mittel darstellt. QUADAS-2 besteht aus vier Schlüsselbereichen, die die Patientenauswahl, den Indextest, den Referenzstandard und den Patientenfluss durch die Studie sowie den zeitlichen Ablauf der Indextests und des Referenzstandards behandeln (Whiting, et al., 2011).

Wenn eine Studie in allen Bereichen, die sich auf die Verzerrung oder Anwendbarkeit beziehen, als "niedrig" bewertet wird, dann ist es angemessen, für diese Studie ein Gesamturteil "geringes Risiko der Verzerrung" oder "geringe Bedenken hinsichtlich der Anwendbarkeit" zu fällen. Wird eine Studie in einem oder mehreren Bereichen als "hoch" oder "unklar" eingestuft, kann sie als "verzerrungsgefährdet" oder mit "Bedenken hinsichtlich der Anwendbarkeit" bewertet werden (Whiting, et al., 2011).

2.9 Statistik

Es wurden bivariate Modelle mit gemeinsamen und zufälligen Effekten verwendet. Die Heterogenität wurde anhand der I²-Statistik bewertet. Gepoolte Schätzungen von Sensitivität, Spezifität, prädiktiven Werten sowie positive Likelihood Ratio (posLR), negative Likelihood Ratio (negLR) und diagnostische Odds Ratios (DOR) mit 95% Konfidenzintervallen wurden berechnet. Dabei werden posLR-Werte von über 3,0 als akzeptabel und über 10,0 als gut angesehen. NegLR-Werte unter 0,3 galten als akzeptabel. Waren sie kleiner als 0,1, so wurden sie als gut gewertet (Higgins, Thompson, & Deeks, 2003).

Die diagnostische Odds Ratio (DOR) wird als Indikator für die Wirksamkeit medizinischer Tests mit einer binären Klassifizierung verwendet. Werte für DOR können von null bis unendlich reichen; höhere Werte deuten auf eine bessere Testleistung hin. DOR-Werte über 1,0 wurden als gut angesehen (Higgins, Thompson, & Deeks, 2003).

Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware R Version 4.0.4 (Core Team, 2006), Pakete meta (Balduzzi, Rucker, & Schwarzer, 2019) und mada (Doebler, Holling, & Sousa-Pinto, 2012) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Studiendesign und Land der Publikation

Die inkludierten Studien wurden weltweit veröffentlicht. 5/12 Studien wurden in Europa durchgeführt (davon drei Studien in der BRD); 5/12 in Asien (davon vier Studien in Japan) und zwei Studien in Nordamerika.

Bei den inkludierten Studien handelte es sich fast ausnahmslos um monozentrische Kohortenstudien. Vier Studien wiesen ein prospektives Studiendesign auf (Grosu et al. 2011; Minamimoto et al. 2015; Yomo et al. 2017; Jung et al. 2017). In zwei europäischen Studien wurde der retrospektive Ansatz explizit erwähnt (Ceccon, et al., 2017) (Galldiks, et al., 2021). Der Beschreibung des Studienaufbaus in 6/12 Studien war nicht zu entnehmen, ob die Daten retrospektiv oder prospektiv generiert wurden (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Länder und Studiendesign

Studie	Land der Publikation	Studiendesign
Ceccon et al. 2017	England	retrospektive Kohortenstudie
Cicone et al. 2015	Italien	Kohortenstudie
Galldiks et al. 2021	BRD	retrospektive Kohortenstudie
Grosu et al. 2011	BRD	prospektive Kohortenstudie
Lizarraga et al. 2014	USA	Kohortenstudie
Minamimoto et al. 2015	Japan	prospektive Kohortenstudie
Romagna et al. 2016	BRD	Kohortenstudie
Terakawa et al. 2008	Japan	Kohortenstudie
Tomura et al. 2017	USA	Kohortenstudie
Tsuyuguchi et al. 2003	Japan	Kohortenstudie
Yomo et al. 2017	Japan	prospektive Kohortenstudie
Jung et al. 2017	Korea	prospektive Kohortenstudie

Das Scheibendiagramm zeigt die Verteilung der Länder (s. Abb. 6).

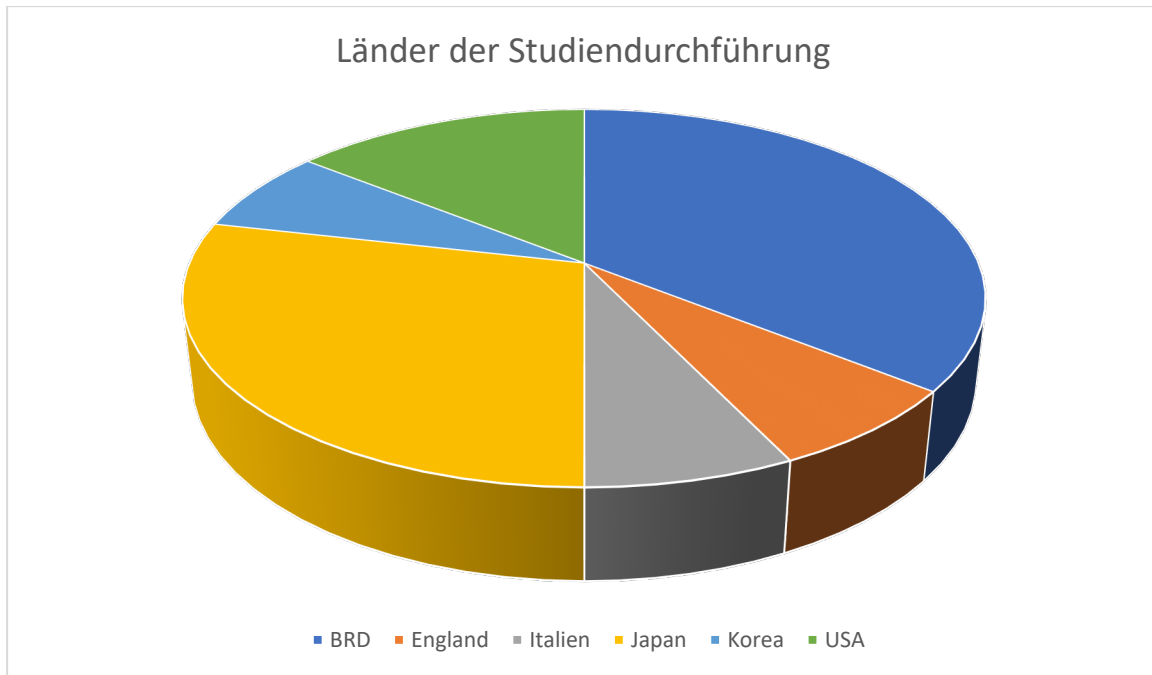


Abbildung 6: Länder, in denen die Studien durchgeführt wurden

Das nächste Diagramm zeigt die Einteilung der Studien nach ihrem Studiendesign (s. Abb. 7).

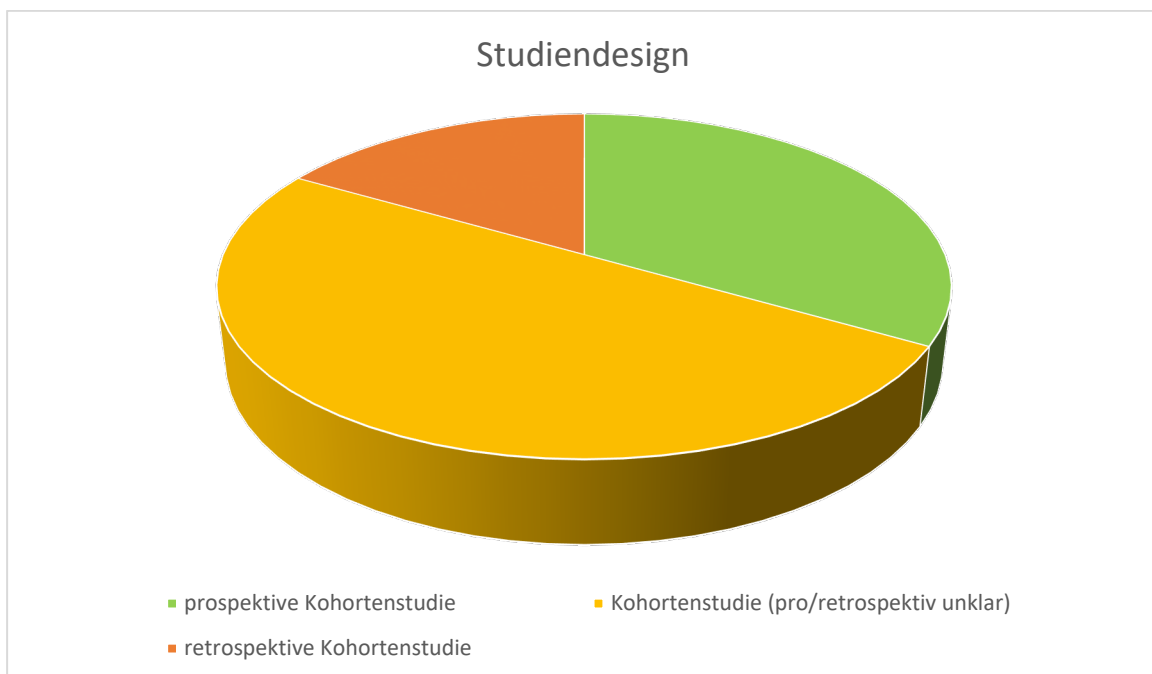


Abbildung 7: Einteilung der Studien nach ihrem Studiendesign

3.2 Qualitative Bewertung der Studien

Es folgt die Bewertung der methodischen Qualität der Studien anhand des QUADAS-2 Tools (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Qualitätsbewertung der inkludierten Studien mit dem QUADAs-2

	Bias Risiko				Anwendbarkeit		
	Patient selek tion	Index test	Refe renz	Zeit licher Verlauf	Patient selektion	Index test	Referenz standard
Ceccon et al. 2017	niedrig	hoch	unklar	hoch	unklar	niedrig	niedrig
Cicone et al. 2015	niedrig	hoch	unklar	unklar	unklar	niedrig	niedrig
Galldiks et al. 2021	niedrig	hoch	unklar	hoch	hoch	niedrig	niedrig
Grosu et al. 2011	niedrig	niedrig	unklar	unklar	niedrig	niedrig	niedrig
Lizarraga et al. 2014	unklar	hoch	unklar	unklar	unklar	niedrig	niedrig
Minamimoto et al. 2015	unklar	hoch	unklar	unklar	niedrig	niedrig	niedrig
Romagna et al. 2016	unklar	hoch	unklar	unklar	unklar	niedrig	niedrig
Terakawa et al. 2008	niedrig	hoch	unklar	unklar	unklar	niedrig	niedrig
Tomura et al. 2017	unklar	hoch	unklar	hoch	unklar	niedrig	niedrig
Tsuyuguchi et al. 2003	unklar	hoch	unklar	niedrig	unklar	unklar	niedrig

Yomo et al. 2017	niedrig	niedrig	unklar	unklar	niedrig	niedrig	niedrig
Jung et al. 2017	unklar	hoch	unklar	hoch	unklar	niedrig	niedrig

Bei der Patientenauswahl war das Risiko „unklar“, wenn keine konsekutiven Reihen von Patienten erwähnt wurden. Die Beurteilung „niedrig“ wurde abgegeben, wenn konsekutive Reihen oder die Jahre der Aufnahme zusammen mit den Einschlusskriterien angegeben wurden.

Für den Indextest war das Risiko „niedrig“, wenn die Bewerter verblindet waren und wenn es einen vordefinierten Cut-off für den positiven Test gab. Die Einstufung „unklar“ erfolgte, wenn es keine Angaben zur Verblindung gab. Wenn es einen explorativen Cut-off gab, war die Einschätzung „hoch“.

Für den Referenzstandard war das Risiko „unklar“, da die Auswirkungen der PET-Befunde auf die Entscheidungen über die Anwendung oder Interpretation des Referenzstandards (Operation oder klinisch-neuroradiologische Nachuntersuchung) nicht klar spezifiziert waren.

In Bezug auf den Ablauf und das Timing war das Risiko „niedrig“, wenn die Zeitspanne zwischen PET und Operation (Biopsie oder Resektion) weniger als 30 Tage betrug und wenn die minimale klinisch-neuroradiologische Nachuntersuchung 5 Monate und mehr betrug. Die Bewertung lautete „unklar“, wenn keine Angaben gemacht wurden und hoch, wenn die Zeitspanne zwischen PET und Operation mehr als 30 Tage betrug oder wenn die minimale klinisch-neuroradiologische Nachuntersuchung weniger als 5 Monate betrug.

Fazit: Insgesamt war die Qualität der Studien als mäßig zu bezeichnen. In jeder der 12 eingeschlossenen Studien entsprechen der Zeitpunkt der Tracerinjektion und der Zeitraum der Datenerfassung den aktuellen EANM/EANO/RANO-Richtlinien (Law, Albert, & Arbizu, 2019).

3.3 Intention und Outcome der inkludierten Studien nach Art des Tracers

Die folgende Tabelle zeigt die Intention und das Outcome der inkludierten Studien hinsichtlich der Fragestellung der Eignung von Aminosäure-Tracern (AS-Tracer) zur Differenzierung zwischen Strahlenfolgen und Rezidiven von operierten und bestrahlten intrazerebralen Metastasen unter Verwendung von FET. Dabei wird die Studie von Grosu et al. (2011) doppelt gelistet, da es sich um einen Vergleich der Tracer FET und MET handelt (s. Tab.6).

Tabelle 6: Intention und Outcome der Studien mit FET

Studie	Intention/Outcome
Ceccon et al. 2017	Evaluation des Potenzials der dynamischen O-(2-[F-18] Fluorethyl)-L-Tyrosin (18FFET)-PET zur Unterscheidung zwischen lokal rezidivierenden intrazerebralen Metastasen und Strahlenschäden nach einer Strahlentherapie.
	Die kombinierte Auswertung der TBRs der FET-Aufnahme und der Steigung der Zeit-Aktivitäts-Kurven kann das Wiederauftreten lokaler intrazerebraler Metastasen mit hoher Genauigkeit von strahlenbedingten Veränderungen unterscheiden.
Galdiks et al. 2021	Evaluation des Wertes von O-(2-18F-Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET) PET für die Behandlungsüberwachung von Immun-Checkpoint-Inhibition (ICI) oder zielgerichteter Therapie (TT) allein oder in Kombination mit Strahlentherapie bei Patienten mit intrazerebralen Metastasen (BM), da die kontrastverstärkte MRT oft nicht aussagekräftig ist.
	FET PET kann wertvolle Informationen für die Therapieüberwachung bei BM-Patienten liefern, die mit ICI oder TT behandelt werden
Grosu et al. 2011	Vergleich der Aufnahme von FET und MET in Metastasen und behandlungsbedingten Veränderungen.
	MET-PET und FET-PET können zur Unterscheidung von Resttumor oder Rezidiv von behandlungsbedingten Veränderungen/Pseudoprogression verwendet werden.
Romagna et al. 2016	Evaluation der dynamischen O-(2-18F-Fluorethyl)-L-Tyrosin-Positronenemissionstomographie (FET PET) bei Patienten mit MRT-gestütztem Verdacht auf Tumorrezidiv nach fokussierter Hochdosis-Strahlentherapie von intrazerebralen Metastasen.
	Bei Patienten mit MRT-verdächtigem Tumorrezidiv nach fokussierter Hochdosis-Strahlentherapie hat FET PET eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Differenzierung von vitalem Tumorgewebe und strahleninduzierten Läsionen.

Bei der Betrachtung der Outcomes wird deutlich, dass 4/4 Studien dem FET-PET die prinzipielle Eignung zur Differenzierung zwischen Tumorrezidiven und strahlenbedingten Veränderungen bescheinigen.

Die nächste Tabelle listet die Studien, die MET als Tracer für die Aminosäure-PET verwendeten (s. Tab. 7).

Tabelle 7: Intention und Outcome der Studien mit MET

Autor/Jahr	Intention/Outcome
Grosu et al. 2011	Vergleich der Aufnahme von FET und MET in Metastasen und behandlungsbedingten Veränderungen.
	MET-PET und FET-PET können zur Unterscheidung von Resttumor oder Rezidiv von behandlungsbedingten Veränderungen/Pseudoprogression verwendet werden.
Minamimoto et al. 2015	Vergleich der diagnostischen Fähigkeit der visuellen Beurteilung in der L-Methyl-11C-Methionin-Positronenemissionstomographie (MET-PET) zur Unterscheidung eines rezidivierenden Hirntumors von einer strahleninduzierten Nekrose nach Strahlentherapie mit der quantitativen Analyse.
	Die visuelle Bewertung zeigte keinen signifikanten Unterschied zur quantitativen Bewertung von MET-PET mit einem relevanten Cut-off-Wert zur Unterscheidung von rezidivierenden Hirntumoren von strahleninduzierten Nekrosen.
Terakawa et al. 2008	Evaluation der diagnostischen Genauigkeit von PET mit MET zur Unterscheidung von rezidivierenden Hirntumoren von Strahlennekrosen.
	MET PET kann quantitative Werte liefern, die bei der Unterscheidung zwischen Tumorrezidiv und Strahlennekrose helfen, obwohl diese Werte keine absoluten Indikatoren zu sein scheinen.
Tomura et al. 2017	Vergleich zwischen MET-PET, FDG PET, MR-Permeabilitätsbildgebung und MRI-ADC zur Differenzierung zwischen behandlungsinduzierter Nekrose und rezidivierenden Tumoren bei Patienten mit metastasierten Hirntumoren.
	PET unter Verwendung von MET ist der MR-Permeabilitätsbildgebung, ADC und FDG PET bei der Unterscheidung von Strahlennekrosen und rezidivierenden Tumoren nach einer Gamma Knife Radiochirurgie bei metastasierenden Hirntumoren überlegen.
Tsuyuguchi et al. 2003	Evaluation der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit L-[Methyl-11C]Methionin (MET) zur Differenzierung einer Strahlennekrose von einem rezidivierenden metastasierenden Hirntumor nach einer stereotaktischen Radiochirurgie.

	Die MET-PET-Untersuchung ist ein empfindliches und genaues Verfahren zur Unterscheidung zwischen dem Wiederauftreten eines metastatischen Hirntumors und einer Strahlennekrose nach einer stereotaktischen Radiochirurgie.
Yomo et al. 2017	Evaluation der diagnostischen Leistung von MET-PET zur Unterscheidung zwischen rezidivierenden intrazerebralen Metastasen und Strahlennekrosen und die Langzeitergebnisse der anschließenden Patientenbehandlung.
	MET-PET zeigte eine zuverlässige diagnostische Leistung bei der Unterscheidung zwischen rezidivierenden intrazerebralen Metastasen und Strahlennekrosen
Jung et al. 2017	Untersuchung, ob T/N-Verhältnis-Cutoff-Werte, die entsprechend dem metabolischen Tumolvolumen (MTV) korrigiert wurden, die diagnostische Leistung von MET PET/CT für die Unterscheidung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose nach Gamma Knife Radiochirurgie verbessern können.
	MTV-korrigierte Cutoff-Werte für das T/N-Verhältnis können die diagnostische Leistung von MET PET/CT bei kleinen intrazerebralen Metastasen verbessern.

Bei der Verwendung des Tracers MET urteilten 6/7 Studien, dass das MET-PET für die Differenzierung geeignet sei. Lediglich Terakawa et al. (2008) räumten ein, dass das MET-PET zwar quantitative Werte liefern kann, die bei der Unterscheidung zwischen Tumorrezidiv und Strahlennekrose helfen; diese Werte jedoch keine absoluten Indikatoren zu sein scheinen.

Im Folgenden sind die beiden Studien beschrieben, die den Tracer FDOPA testeten (s. Tab. 8).

Tabelle 8: Intention und Outcome der Studien mit FDOPA

Autor/Jahr	Intention/Outcome
Cicone et al. 2015	Evaluation von FDOPA PET zur Unterscheidung von Radioneurose (RN) und Tumorprogression (PD) bei einer Gruppe von Patienten mit intrazerebralen Metastasen, die mit stereotaktischer Radiochirurgie behandelt wurden.
	FDOPA PET ist ein äußerst präzises Instrument zur Unterscheidung von RN- und PD-intrazerebralen Metastasen nach stereotaktischer Radiochirurgie.

Lizarraga et al. 2014	Evaluation der diagnostischen Genauigkeit sowie die prognostische Aussagekraft von FDOPA PET zur Unterscheidung von Tumorrezidiven und strahlenbedingten Veränderungen
	FDOPA PET war nützlich für die Unterscheidung zwischen Tumorrezidiven und strahlenbedingten Veränderungen

Auch 2/2 FDOPA Studien bescheinigten dem Tracer die Eignung zur Differenzierung zwischen Tumorrezidiven und strahlenbedingten Veränderungen.

Die nachfolgenden statistischen Auswertungen überprüfen, ob sich die durchweg positiven Urteile in den inkludierten Studien hinsichtlich der Eignung der Aminosäure-PETs zur Unterscheidung von Rezidiven und Strahlenläsionen auch anhand der quantitativen Analyse bestätigen lassen.

3.4 Tracer der inkludierten Studien

Insgesamt wurden 12 Studien mit den Tracern MET (n=6), FET (n=4) und FDOPA (n=2) in die Metaanalyse einbezogen.

Das Scheibendiagramm zeigt die Häufigkeit der Verwendung der gewählten Aminosäuretracer in den Studien (s. Abb. 8).

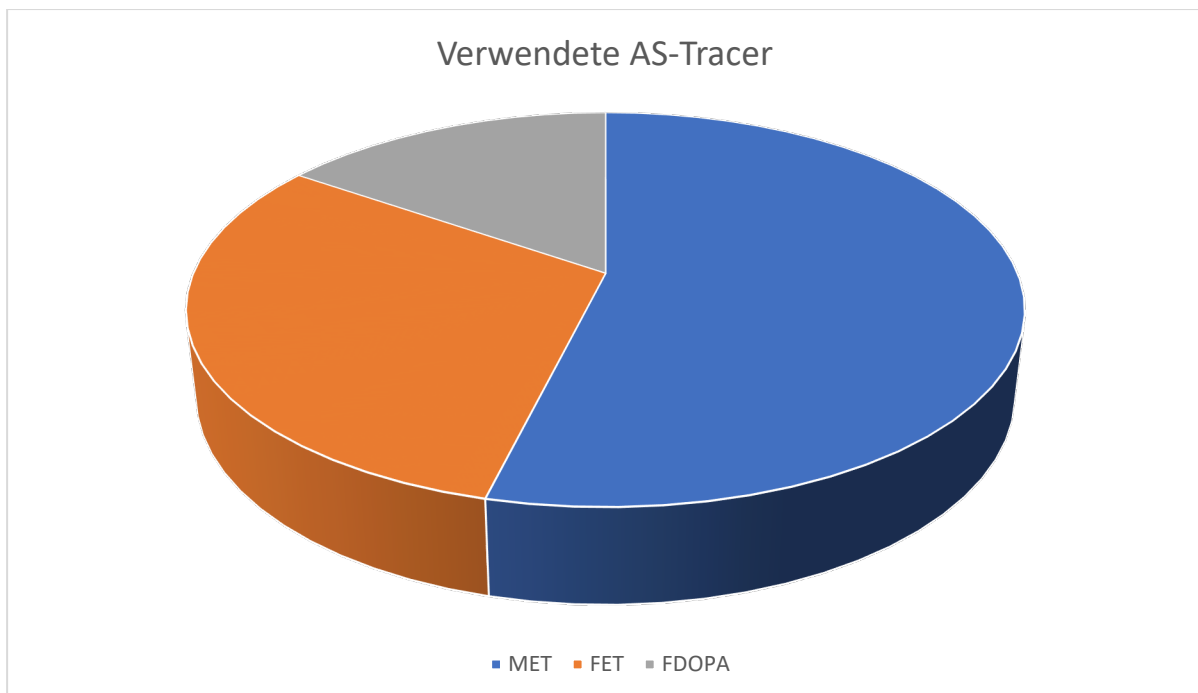


Abbildung 8: Häufigkeit der Verwendung der Aminosäuretracer

3.5 Anzahl der Patienten und Läsionen in den Studien

Es wurden insgesamt 397 Patienten mit 547 Läsionen ausgewertet. Diese verteilten sich wie folgt auf die Studien (s. Tab. 9).

Tabelle 9: Anzahl der Patienten und Läsionen

Studie	Anzahl Patienten	Anzahl Läsionen
Ceccon et al. 2017	62	76
Cicone et al. 2015	42	46
Galldiks et al. 2021	21	31
Grosu et al. 2011	13	10
Lizarraga et al. 2014	32	83
Minamimoto et al. 2015	39	42
Romagna et al. 2016	21	50
Terakawa et al. 2008	51	56
Tomura et al. 2017	15	18
Tsuyuguchi et al. 2003	21	21
Yomo et al. 2017	32	37
Jung et al. 2017	48	77
Gesamt	397	547

Die geringste Patientenzahl war bei Grosu et al. (2011) mit 13 Personen und die größte Gruppe von Studienteilnehmern hatte die Studie von Ceccon et al. (2017) mit 62 Probanden. Die geringste Anzahl an Läsionen wurde bei Grosu et al. (2011) ($n = 10$) und die höchste Anzahl bei Lizarraga et al. (2014) ($n = 83$) untersucht.

Das nachfolgende Balkendiagramm veranschaulicht die Größe der Stichproben der einzelnen Studien (s. Abb. 9).

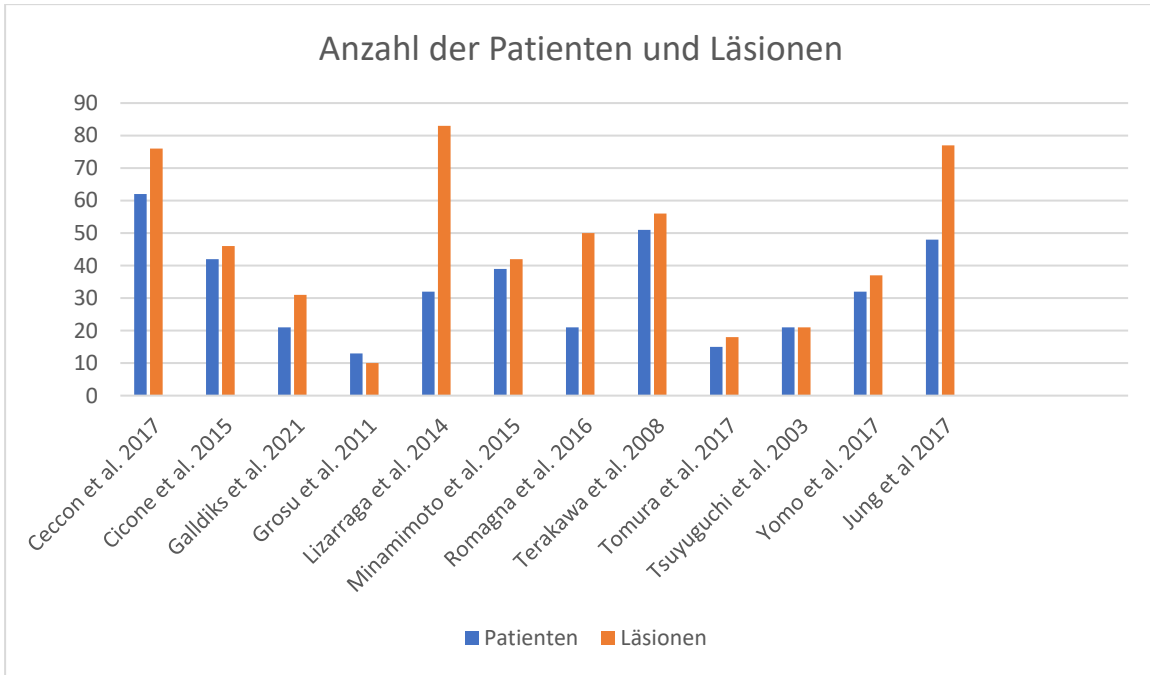


Abbildung 9: Anzahl der Patienten und Läsionen

3.6 Follow up Zeiten

Das folgende Säulendiagramm zeigt die durchschnittlichen Follow-up Zeiten, zu denen die Patienten der inkludierten Studien jeweils letztmalig untersucht wurden. Der Median der Follow-up Periode betrug 6 Monate (s. Abb. 10).

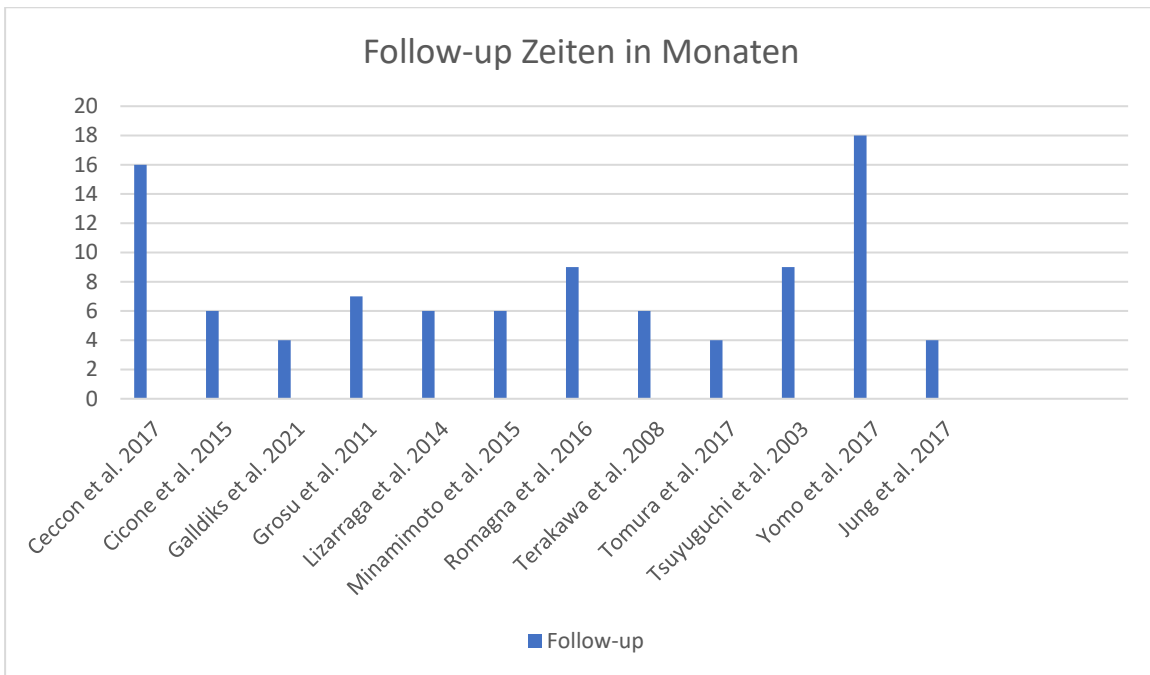


Abbildung 10: Follow-up Zeiten der Studien im Vergleich

3.7 Schwellenwerte

Die nachfolgende Tabelle listet die Tracer und Schwellenwerte, die in den inkludierten Studien zur Differenzierung zwischen intrazerebralen Metastasen und TRC verwendet wurden. Auch hier wurde die Studie von Grosu et al. (2011) wieder doppelt aufgeführt, da sowohl MET als auch FET verwendet wurden. (s. Tab. 10).

Tabelle 10: Schwellenwerte

Studie	Tracer	TBRmean cut-off	TBRmax cut-off
Ceccon et al. 2017	FET	1,95	
Cicone et al. 2015	FDOPA		1,59
Galldiks et al. 2021	FET	1,95	
Grosu et al. 2011	FET		1,80
Grosu et al. 2011	MET		1,80
Lizarraga et al. 2014	FDOPA	1,70	2,02
Minamimoto et al. 2015	MET		1,30
Romagna et al. 2016	FET	1,95	
Terakawa et al. 2008	MET	1,40	
Tomura et al. 2017	MET		1,42
Tsuyuguchi et al. 2003	MET	1,40	
Yomo et al. 2017	MET		1,40
Jung et al. 2017	MET		1,61

Die beiden Säulendiagramme veranschaulichen die Verwendung der AS-Tracer und die dazugehörigen Schwellenwerte für TBRmean (s. Abb. 11) und für TBRmax (s. Abb. 12).

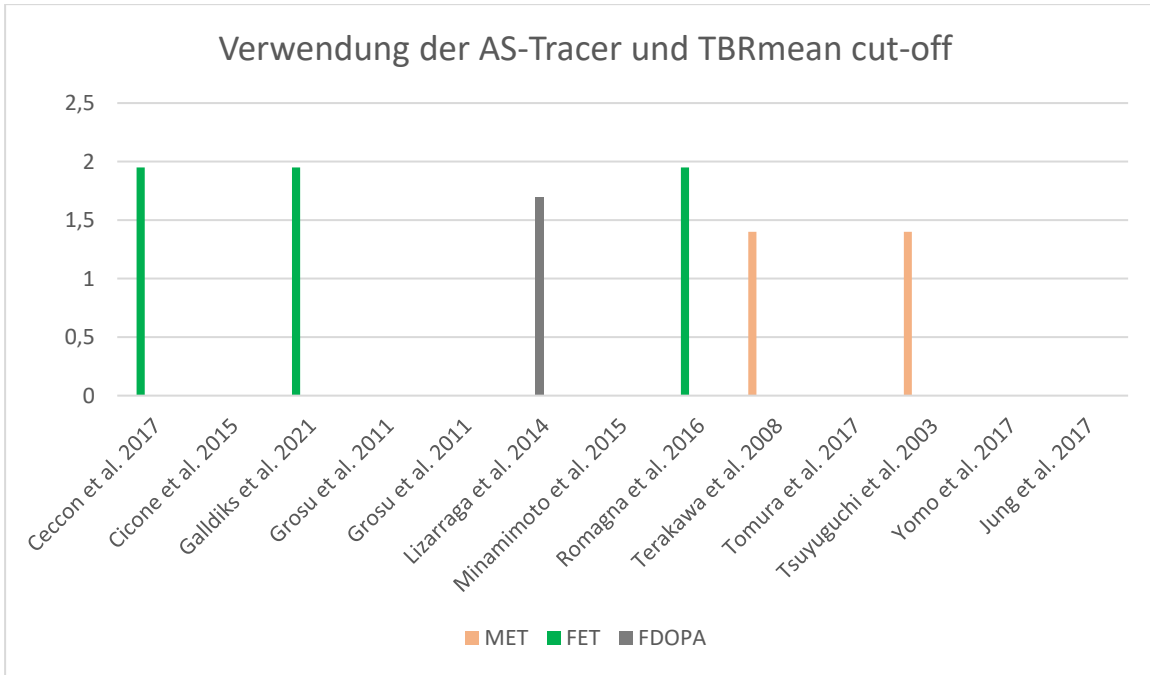


Abbildung 11: Verwendung der Tracer und TBRmean cut-off

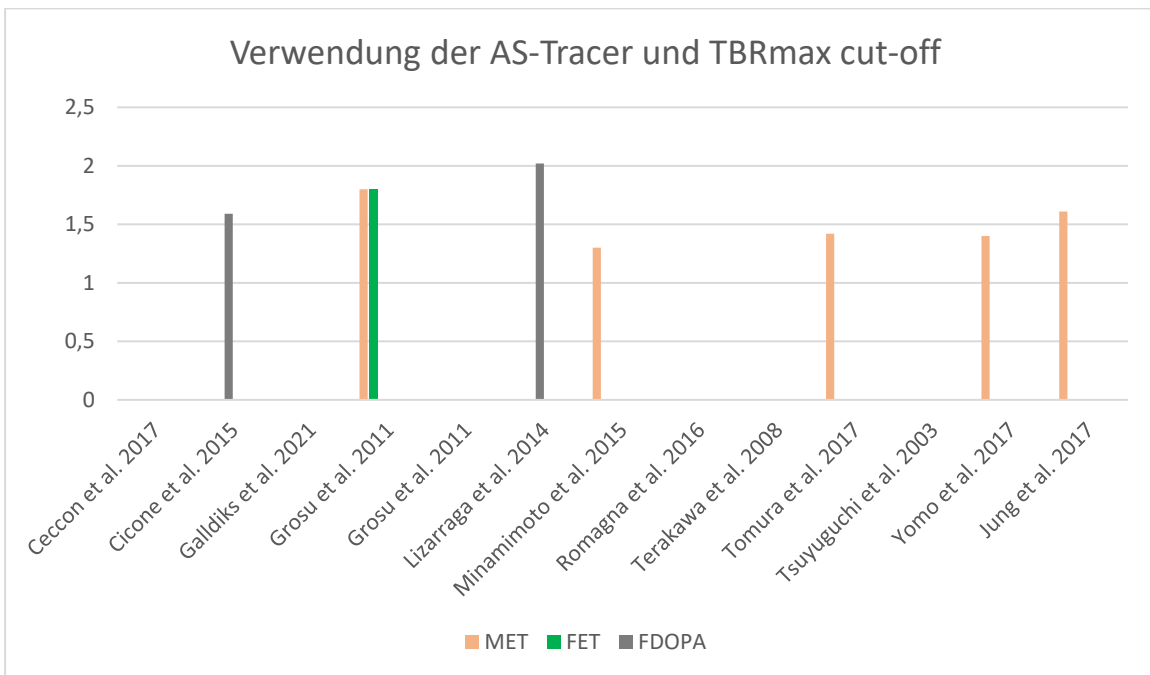


Abbildung 12: Verwendung der Tracer und TBRmax cut-off

3.8 Verifizierung der Diagnose der Läsionen

In den inkludierten Studien wurde die Art der Verifizierung auf der Ebene der Läsionen angegeben.

Im Folgenden ist die histologische Verifizierung versus die klinisch-neuroradiologische Nachuntersuchung als Prozentanteil der histologischen Verifizierung angegeben (s. Tab. 11).

Tabelle 11: Anteil der histologischen Verifizierung der Läsionen

Studie	Histologische Verifizierung in %
Ceccon et al. 2017	34
Cicone et al. 2015	24
Galldiks et al. 2021	3
Grosu et al. 2011	50
Grosu et al. 2011	50
Lizarraga et al. 2014	11
Minamimoto et al. 2015	nicht angegeben
Romagna et al. 2016	40
Terakawa et al. 2008	54
Tomura et al. 2017	56
Tsuyuguchi et al. 2003	52
Yomo et al. 2017	41
Jung et al. 2017	12

Der geringste Anteil von histologischer Verifizierung war in der Studie von Galldiks et al. (2021) mit 3% angegeben. Der höchste Anteil war mit 56% bei Tomura et al. (2017) ausgewiesen.

Das folgende Diagramm zeigt die Prozentanteile der histologischen Verifizierung (s. Abb. 13).

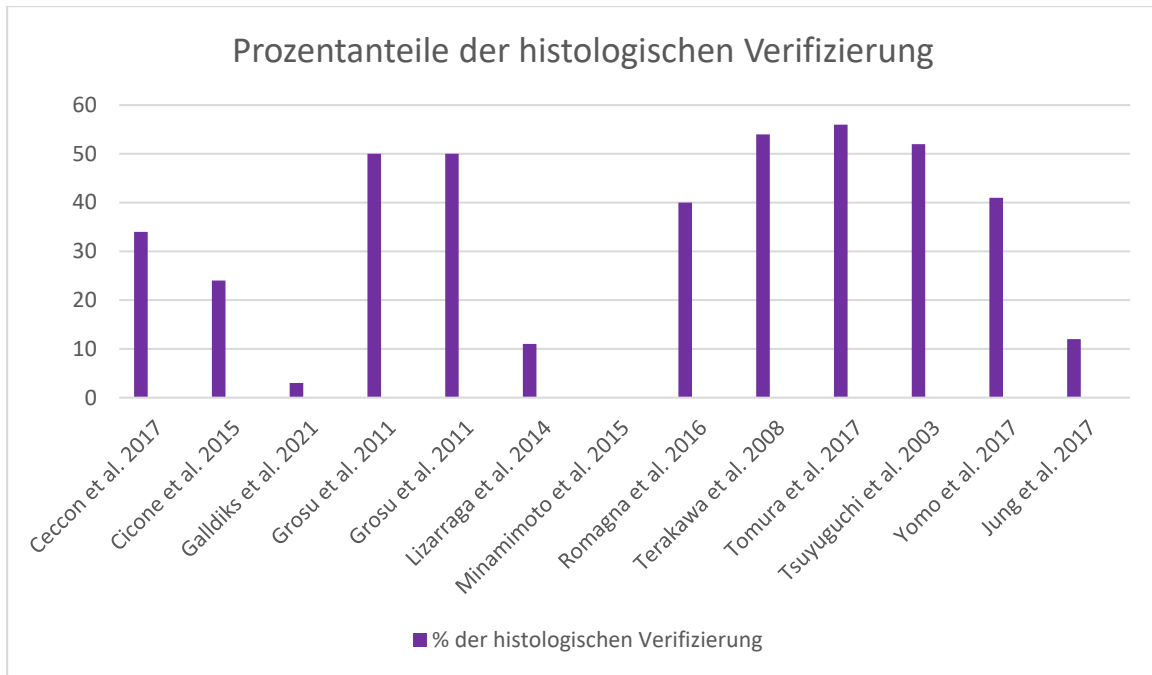


Abbildung 13: Prozentanteile der histologischen Verifizierung der Diagnose der Läsionen

3.9 Diagnose der Läsionen

Die folgende Tabelle stellt die Anzahl der richtig positiven, der falsch negativen, der richtig negativen und der falsch positiven Befunde zusammen (s. Tab. 12).

Tabelle 12: Diagnose der Läsionen

Studie	richtig positiv	falsch negativ	richtig negativ	falsch positiv
Ceccon et al. 2017	31	5	35	5
Cicone et al. 2015	18	2	24	2
Galldiks et al. 2021	11	4	15	1
Grosu et al. 2011	5	1	4	0
Lizarraga et al. 2014	26	6	37	14
Minamimoto et al. 2015	23	5	12	2
Romagna et al. 2016	18	3	23	6
Terakawa et al. 2008	19	5	24	8
Tomura et al. 2017	9	1	6	2

Tsuyuguchi et al. 2003	7	2	12	0
Yomo et al. 2017	14	3	15	5
Jung et al. 2017	36	15	21	5
Gesamt	217	52	228	50

Insgesamt wurden 269 von insgesamt 547 Läsionen (47%) als intrazerebrale Metastasen erkannt. 278 Läsionen wurden als TRC klassifiziert. Es gab insgesamt 217 richtig positive Ergebnisse und 52 falsch negative Ergebnisse. Demgegenüber standen 228 richtig negative und 50 falsch positive Ergebnisse.

3.10 Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Studien

Die nächste Tabelle listet die angegebenen Werte der Aminosäuretracer für die Sensitivität, die Spezifität und die Genauigkeit (s. Tab. 13).

Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Aminosäuretracer

Studie	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Genauigkeit
Ceccon et al. 2017	86	88	0.87
Cicone et al. 2015	90	92	0.91
Galldiks et al. 2021	73	94	0.84
Grosu et al. 2011	83	100	0.90
Lizarraga et al. 2014	81	73	0.76
Minamimoto et al. 2015	82	86	0.83
Romagna et al. 2016	86	79	0.82
Terakawa et al. 2008	79	75	0.77
Tomura et al. 2017	90	75	0.83
Tsuyuguchi et al. 2003	78	100	0.91
Yomo et al. 2017	82	75	0.78
Jung et al. 2017	71	81	0.74

Die niedrigste Sensitivität (71%) wurde in der Studie von Jung et al. (2017) ermittelt. Den höchsten Sensitivitätswert verzeichneten Cicone et al. (2015) und Tomura et al. (2017) mit jeweils 90%.

Der kleinste Wert für die Spezifität betrug 73% bei Lizarraga et al. (2014). Den Maximalwert von 100% erreichten Tsuyuguchi et al. (2003) (Tsuyuguchi, Sunada, & Iwai, 2003).

Die Werte für die Genauigkeit bewegten sich in dem Bereich von 0.74 bei Jung et al. (2017) bis 0.91 bei Cicone et al. (2015) und Tsuyuguchi et al. (2003). Die gepoolte diagnostische Genauigkeit betrug 0,82 (95 % KI 0,78-0,85).

Das folgende Balkendiagramm veranschaulicht die Ergebnisse der Studien zur Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit (s. Abb. 14).

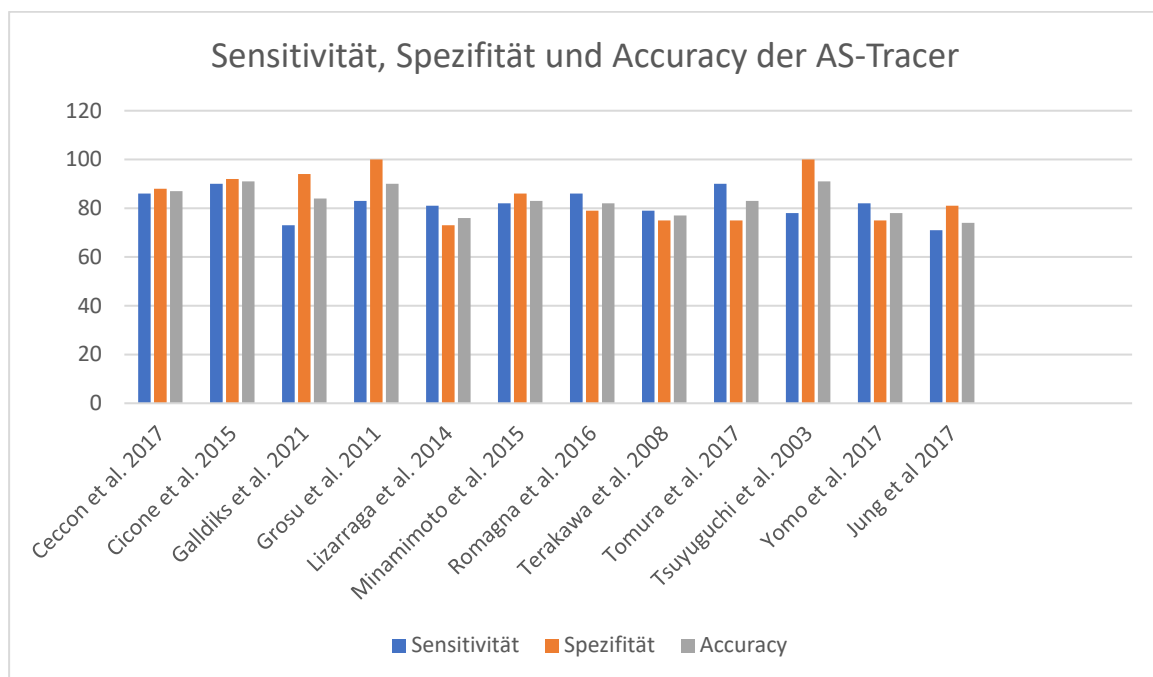


Abbildung 14: Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der AS PET

Wie in dem folgenden Forest Plot dargestellt, war die Heterogenität zwischen den Studien in Bezug auf die Sensitivität offenbar sehr gering ($I^2=0\%$). Folglich lieferten das Modell mit festem Effekt und das mit zufälligen Effekten identische Ergebnisse für die gepoolte Sensitivität von 0,82 (95 CI 0,76-0,86) (blauer Kasten) (s. Abb. 15).

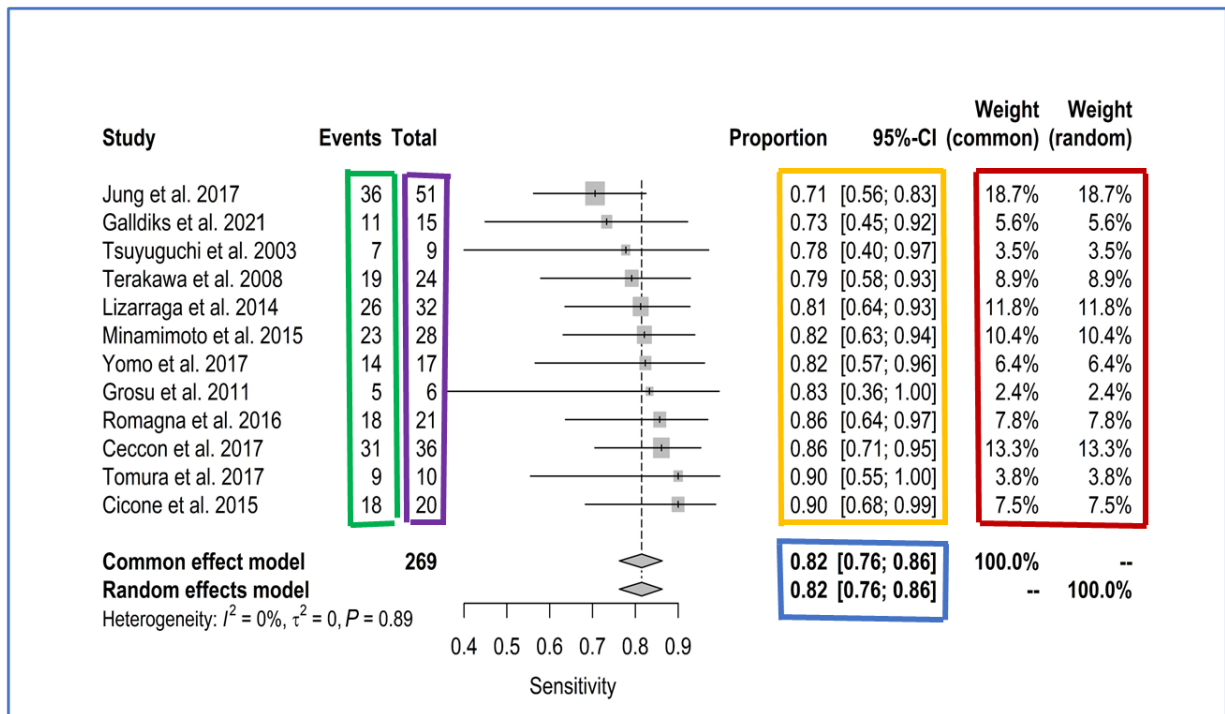


Abbildung 15: Forest Plot für die Sensitivität der AS PET

In der Spalte "Events" wird die Anzahl der richtig-positiven (TP) Ergebnisse aufgeführt (grüner Kasten).

Die Spalte "Total" zeigt die Summe der richtig-positiven (TP) und falsch-negativen (FN) Ergebnisse (lila Kasten).

In der Spalte "Proportion" sind die berichtete Sensitivität der einzelnen Veröffentlichungen und ein 95%-Konfidenzintervall aufgeführt (gelber Kasten).

Die Spalten "Weight" zeigen den Beitrag einer bestimmten Studie entsprechend der Größe der Säule an (roter Kasten).

Die Fläche der grauen Quadrate ist proportional zum Gewicht der Studie in der Metaanalyse. Die Länge der Rauten entspricht dem entsprechenden Konfidenzintervall. Die horizontalen Balken sind die Zufallslinien. Die vertikale Linie stellt die gepoolte mittlere Sensitivität dar.

Die Analysen der Spezifität sind in dem nächsten Forest Plot zusammengefasst (s. Abb. 16).

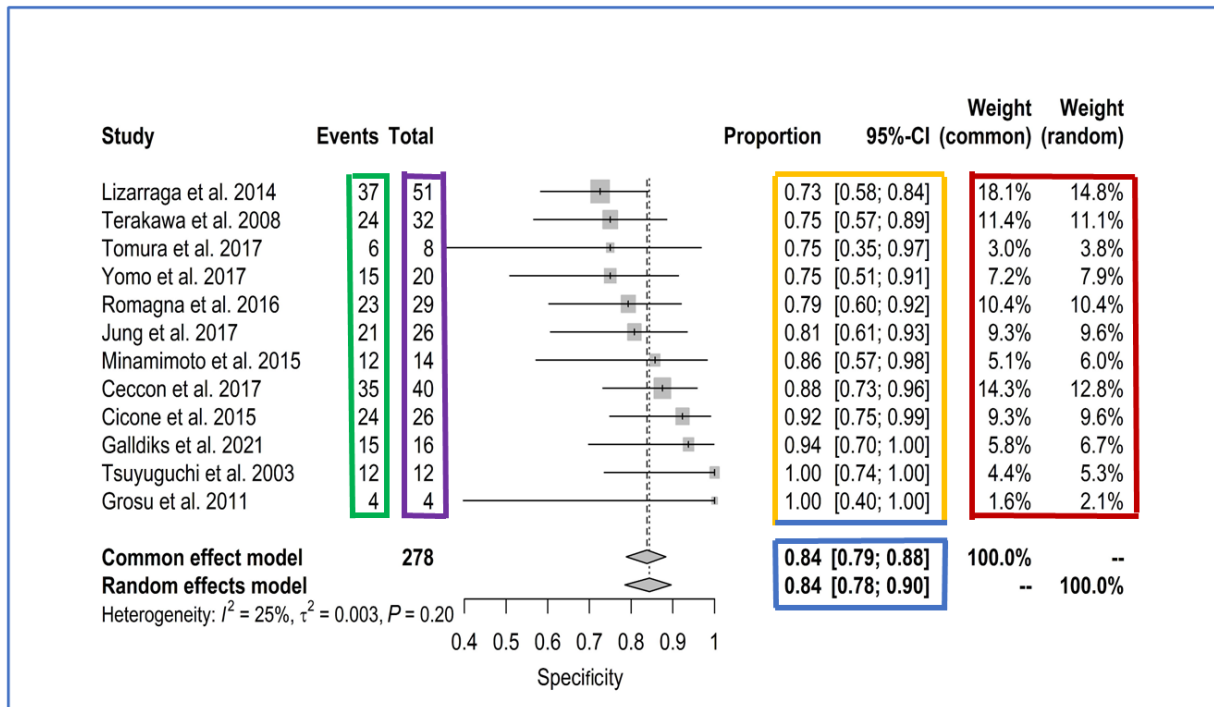


Abbildung 16: Forest Plot für die Spezifität der AS PET

Ein I^2 von 25% bedeutet, dass 25% der Variabilität durch Heterogenität zwischen den Studien erklärt wird. Dies führte zu einer identischen Schätzung für die gepoolte Spezifität, aber zu einer etwas anderen Schätzung des 95 %-KI: 0,84 (0,79-0,88) im Modell mit festem Effekt und 0,84 (0,78-0,90) im Modell mit zufälligen Effekten (blauer Kasten).

In der Spalte "Events" wird die Anzahl der richtig-negativen (TN) Ergebnisse aufgeführt (grüner Kasten).

Die Spalte "Total" zeigt die Summe der richtig-negativen (TN) und falsch-positiven (FP) Ergebnisse (lila Kasten).

In der Spalte "Proportion" sind die berichtete Spezifität der einzelnen Veröffentlichungen und ein 95%-Konfidenzintervall aufgeführt (gelber Kasten).

Die Spalten "Weight" zeigen den Beitrag einer bestimmten Studie entsprechend der Größe der Säule an (roter Kasten).

Die Fläche der grauen Quadrate ist proportional zum Gewicht der Studie in der Metaanalyse. Die Länge der Rauten entspricht dem entsprechenden

Konfidenzintervall. Die horizontalen Balken sind die Zufallslinien. Die vertikale Linie stellt die gepoolte mittlere Spezifität dar.

3.11 DOR und Likelihood Ratios

Die nächste Ergebnistabelle fasst die Werte für die diagnostic odds ratio (DOR) und die Likelihood Ratios zusammen (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Werte für DOR und die Likelihood Ratios

Studie	DOR	2.5%	97.5%	posLR	2.5%	97.5%	negLR	2.5%	97.5%
Ceccon et al. 2017	36.98	10.32	132.37	6.35	2.88	13.97	0.17	0.08	0.38
Cicone et al. 2015	72.52	11.36	463.10	9.51	2.89	31.31	0.13	0.04	0.42
Galldiks et al. 2021	26.41	3.58	194.96	8.15	1.71	38.71	0.31	0.14	0.69
Grosu et al. 2011	33.00	1.06	1023.56	7.86	0.55	112.09	0.24	0.06	1.01
Lizarraga et al. 2014	10.54	3.69	30.14	2.88	1.80	4.60	0.27	0.13	0.56
Minamimoto et al. 2015	21.36	4.12	110.68	4.86	1.55	15.28	0.23	0.10	0.50
Romagna et al. 2016	19.11	4.55	80.27	3.88	1.92	7.85	0.20	0.08	0.54
Terakawa et al. 2008	10.22	3.00	34.84	3.03	1.64	5.60	0.30	0.14	0.64
Tomura et al. 2017	16.47	1.72	157.29	3.11	1.06	9.15	0.19	0.04	0.88
Tsuyuguchi et al. 2003	75.00	3.16	1782.78	19.50	1.26	302.43	0.26	0.09	0.77
Yomo et al. 2017	11.68	2.56	53.35	3.08	1.45	6.53	0.26	0.10	0.70
Jung et al. 2017	9.21	3.04	27.91	3.45	1.60	7.42	0.37	0.24	0.59
Gesamt	16.73	10.79	25.93	3.75	2.95	4.77	0.27	0.21	0.34

DOR = diagnostic odds ratio; posLR = positive likelihood ratio; negLR = negative Likelihood ratio

Die posLR und negLR lagen bei 3,75 (2,95-4,47) beziehungsweise 0,27 (0,21-0,34). Das bedeutet, dass beide Ratios innerhalb des akzeptablen Bereichs lagen (Higgins, Thompson, & Deeks, 2003). Die gepoolte DOR betrug 16,73 (10,79-25,93). Auch dieser Wert kann als gutes Ergebnis interpretiert werden (Higgins, Thompson, & Deeks, 2003).

Das Säulendiagramm veranschaulicht die Resultate der Berechnung der DOR und der posLR. Die negLR war mit Werten zwischen 0,13 bei Cicone et al. (2015) bis 0,37 bei Jung et al. (2017) in diesem Maßstab nicht darstellbar (s. Abb. 17).

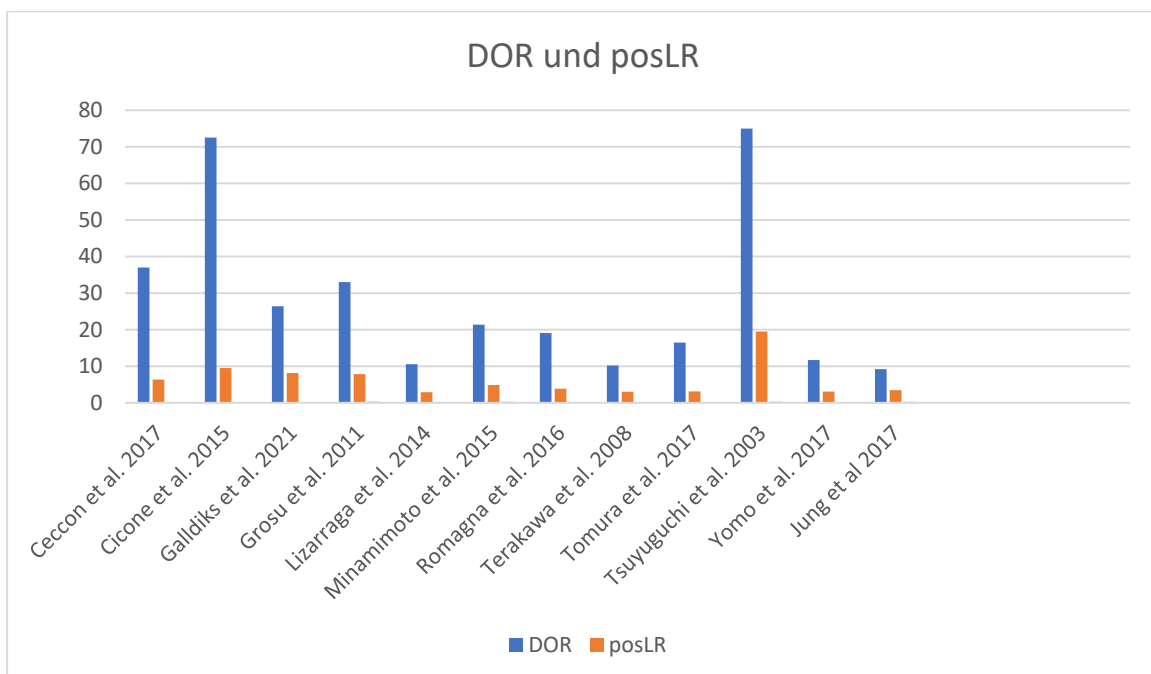


Abbildung 17: DOR und posLR

3.12 Positiver und negativer prädiktiver Wert

Der positive prädiktive Wert (PPV) (Synonym positiver Vorhersagewert) zeigt an, wie viele positive Ergebnisse, die mittels eines Testverfahrens festgestellt wurden, auch tatsächlich positiv waren. Dahingegen zeigt der negative prädiktive Wert (NPV) (Synonym negativer Vorhersagewert) an, wie viele negative Testergebnisse auch tatsächlich negativ waren. PPV und NPV sind damit Gütekriterien für ein diagnostisches Verfahren (Higgins, Thompson, & Deeks, 2003).

Bei den inkludierten Studien erreichten die Untersuchungen von Grosu et al. (2011) für MET und FET und die Untersuchung von Tsuyuguchi et al. (2003) für MET den optimalen PPV von 100%. Der schlechteste PPV mit 65% wurde von Lizarraga et al. (2014) für FDOPA berichtet.

Der beste NNP wurde bei Romagna et al. (2016) mit 88% für FET errechnet. Den schlechtesten NPV verzeichneten Jung et al. (2017) für MET mit 58% (s. Tab. 16). Die gepoolten positiven und negativen prädiktiven Werte lagen bei 84% (95% CI 77-90) und 83% (95% CI 77-88) (s. Tab. 15).

Tabelle 15: PPV und NPV der inkludierten Studien

Studie	Tracer	PPV in %	NPV in %
Ceccon et al. 2017	FET	86	88
Cicone et al. 2015	FDOPA	90	92
Galldiks et al. 2021	FET	92	79
Grosu et al. 2011	FET	100	80
Grosu et al. 2011	MET	100	80
Lizarraga et al. 2014	FDOPA	65	86
Minamimoto et al. 2015	MET	92	71
Romagna et al. 2016	FET	75	88
Terakawa et al. 2008	MET	70	83
Tomura et al. 2017	MET	82	86
Tsuyuguchi et al. 2003	MET	100	86
Yomo et al. 2017	MET	74	83
Jung et al. 2017	MET	88	58

Es folgt die graphische Darstellung der PPV und NPV (s. Abb. 18).

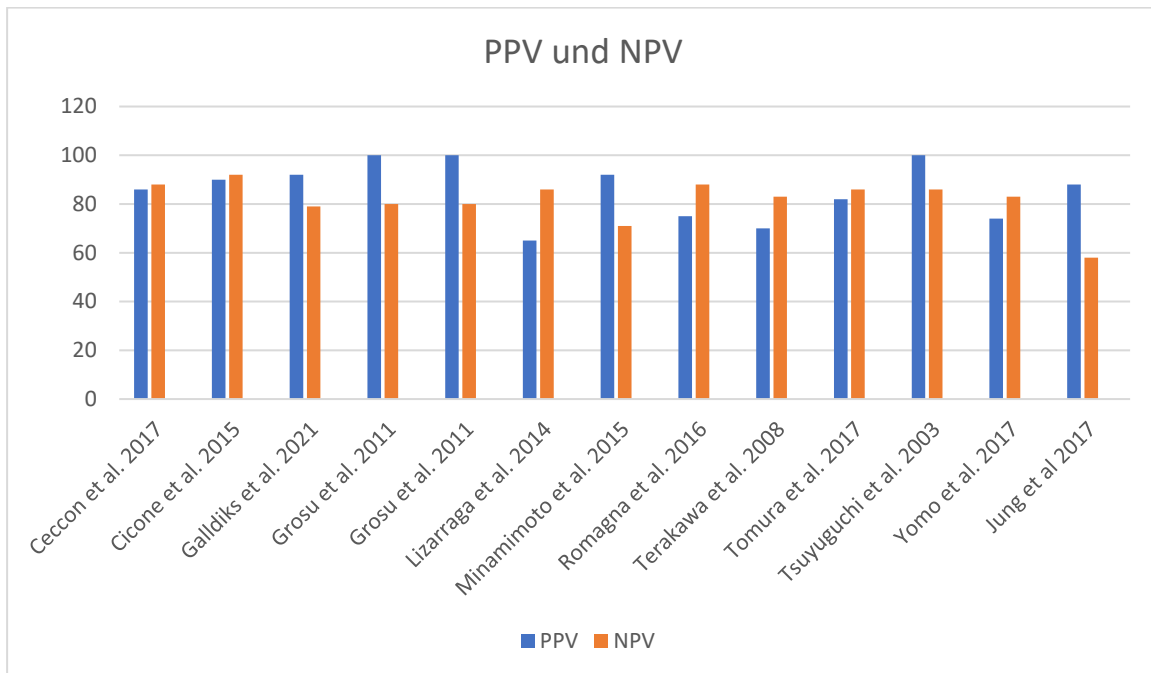


Abbildung 18: PPV und NPV der inkludierten Studien

3.13 Forest plots für die gepoolte Sensitivität, Spezifität, DOR, posLR und negLR für die Tracer MET und FET

Da sich die Biodistribution von FDOPA von MET und FET unterscheidet, wurden zusätzlich dieselben Analysen nur für Studien mit MET und FET durchgeführt (n=10). Die Ergebnisse änderten sich nicht wesentlich. Zudem gab es auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studien mit MET und FET (Daten nicht gezeigt).

Es folgt die separate Berechnung der gepoolten Sensitivität, Spezifität, DOR, posLR und negLR der Tracer MET und FET.

Es ergab sich eine leicht reduzierte gepoolte Sensitivität von ursprünglich 0,82 (s. Abb. 15) auf 0,81 (s. Abb. 19).

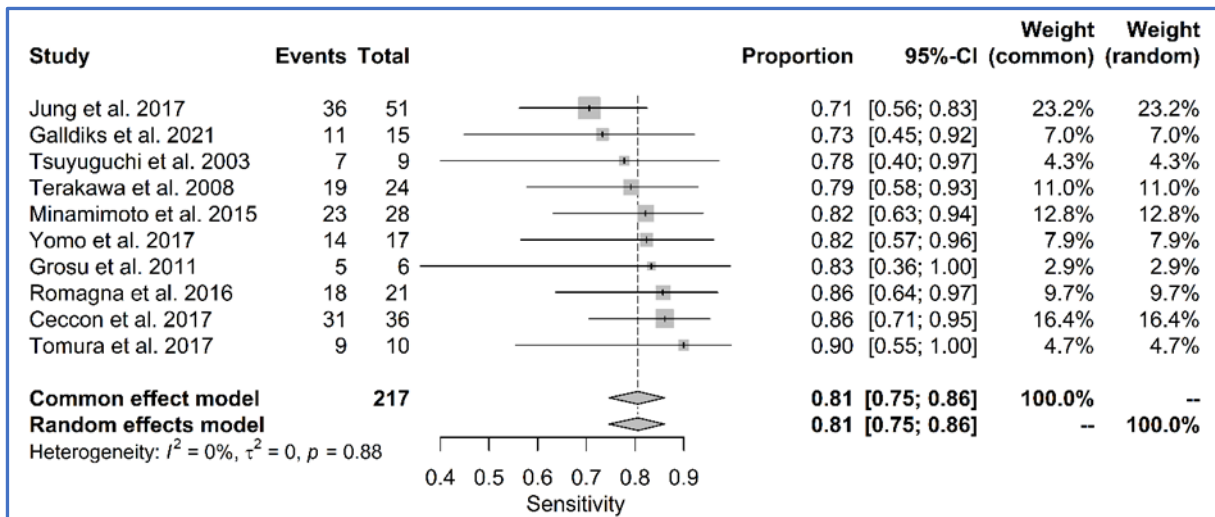


Abbildung 19: Forest Plot für die gepoolte Sensitivität für die Tracer MET und FET

Bei der gepoolten Spezifität ergab sich eine leichte Erhöhung von ursprünglich 0,84 (s. Abb. 16) auf 0,85 (s. Abb. 20).

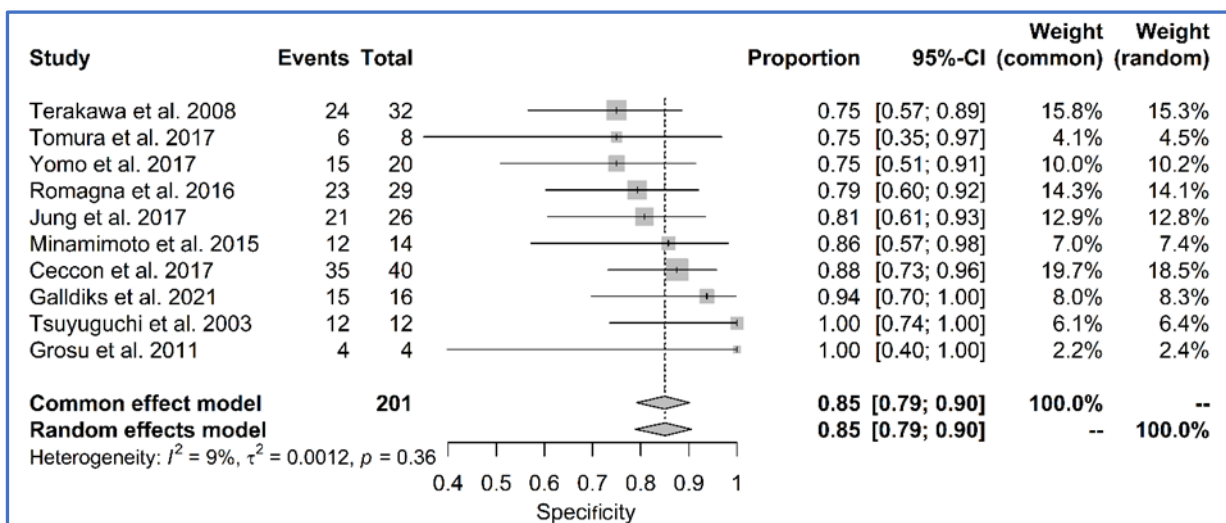


Abbildung 20: Forest Plot für die gepoolte Spezifität für die Tracer MET und FET

Auch die Werte für DOR, posLR und negLR zeigten durch Ausschluss der beiden Studien mit FDOPA nur geringfügige Veränderungen.

Die gepoolte DOR reduzierte sich von ursprünglich 16,73 (s. Tab. 14) auf 12,59 (s. Tab. 16).

Die gepoolte posLR reduzierte sich von ursprünglich 3,75 (s. Tab. 14) auf 3,39 (s. Tab. 16).

Der Wert für die negLR erhöhte sich von ursprünglich 0,27 (s. Tab. 14) auf 0,30 (s. Tab. 16).

Tabelle 16: Gepoolte Schätzungen der DOR, der posLR und der negLR mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen für 10 Studien mit FET und MET

Studie	DOR	2.5%	97.5%	posLR	2.5%	97.5%	negLR	2.5%	97.5%
Ceccon et al. 2017	36.98	10.32	132.37	6.35	2.88	13.97	0.17	0.08	0.38
Galldiks et al. 2021	26.41	3.58	194.96	8.15	1.71	38.71	0.31	0.14	0.69
Grosu et al. 2011	33.00	1.06	1023.56	7.86	0.55	112.09	0.24	0.06	1.01
Minamimoto et al. 2015	21.36	4.12	110.68	4.86	1.55	15.28	0.23	0.10	0.50
Romagna et al. 2016	19.11	4.55	80.27	3.88	1.92	7.85	0.20	0.08	0.54
Terakawa et al. 2008	10.22	3.00	34.84	3.03	1.64	5.60	0.30	0.14	0.64
Tomura et al. 2017	16.47	1.72	157.29	3.11	1.06	9.15	0.19	0.04	0.88
Tsuyuguchi et al. 2003	75.00	3.16	1782.78	19.50	1.26	302.43	0.26	0.09	0.77
Yomo et al. 2017	11.68	2.56	53.35	3.08	1.45	6.53	0.26	0.10	0.70
Jung et al. 2017	9.21	3.04	27.91	3.45	1.60	7.42	0.37	0.24	0.59
Gesamt	16.73	6.75	23.47	3.39	2.37	4.84	0.30	0.22	0.41

DOR = diagnostic odds ratio; posLR = positive likelihood ratio; negLR = negative Likelihood ratio

4 Diskussion

Unseres Wissens ist dies die erste Metaanalyse über den diagnostischen Nutzen der Aminosäure-PET bei der Differentialdiagnose von rezidivierenden intrazerebralen Metastasen und TRC. Die Auswertung der Ergebnisse der inkludierten Studien zeigte eine insgesamt gute Beurteilung der Eignung von AS-Tracern zur Differenzierung zwischen intrazerebralen Metastasen und TRC. Unter Verwendung der histologischen Untersuchung und/oder der radiologischen und klinischen Nachuntersuchung als Referenz wurden eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 82% beziehungsweise 84% ermittelt. Während die Werte für posLR und negLR akzeptabel waren, war die DOR gut.

Bisher hat sich nur eine Metaanalyse mit dem diagnostischen Nutzen der PET bei der Unterscheidung zwischen intrazerebralen Metastasen und TRC befasst (Li, et al., 2018). In dieser Arbeit wurde jedoch ein Pool von Studien (n = 15) mit FDG (n = 6) und Aminosäuretracern (n = 9) analysiert, ohne eine separate Analyse für letztere. Von diesen neun Studien erfüllten fünf Publikationen unsere Einschlusskriterien und wurden daher in die vorliegende Arbeit einbezogen (Ceccon, et al., 2017) (Cicone, et al., 2015) (Grosu, et al., 2011) (Lizarraga, et al., 2014) (Romagna, et al., 2016) (Terakawa, Tsuyuguchi, & Iwai, 2008).

Unsere aktuelle Metaanalyse umfasst sieben weitere Studien und konzentriert sich ausschließlich auf die Aminosäure-Tracer, entsprechend den jüngsten Empfehlungen der RANO/PET-Gruppe zur PET-Bildgebung bei Patienten mit intrazerebralen Metastasen (Galldiks N. , et al., 2019). Aufgrund des geringen Verhältnisses von Läsion zu Hintergrund wurde FDG PET in diesem Bericht als Test mit begrenzter diagnostischer Genauigkeit eingestuft (Tabelle 3 in (Galldiks N. , et al., 2019)). Aus den oben genannten Gründen scheint ein Vergleich der Ergebnisse zwischen zwei Metaanalysen nicht sinnvoll zu sein.

In den letzten Jahren konnte sich die PET ergänzend zu der MRT mehr und mehr behaupten. Werner et al. (2019) konnten belegen, dass statische und dynamische FET PETs im Vergleich zu fortschrittlichen MRT-Techniken (Diffusions-MRT) besser geeignet waren, um Strahlenfolgen von Tumorprogressionen zu unterscheiden. Die diagnostische Leistung der FET PET war signifikant höher. Zudem sagten TBRs <1,95

bei vermuteter Progression im Gegensatz zu ADC-Werten ein signifikant längeres Überleben voraus ($P = 0,01$) (Werner, et al., 2019). Allerdings handelte es sich in dieser Studie ausschließlich um Patienten mit hochgradigen Gliomen und nicht um Patienten mit Metastasen diverser Primärtumoren. Ein klinischer Vorteil der PET gegenüber der MRT-Bildgebung ist, dass ein PET aufgrund des hohen Tumor- to-background Kontrastes einfacher zu interpretieren ist (Langen, Galldiks, Hattingen, & Shah, 2017). Allerdings haben PET-CTs eine geringere räumliche Auflösung. Zudem sind sie weniger flächendeckend verfügbar, kostspieliger und mit einer Strahlenbelastung verbunden (Langen, Galldiks, Hattingen, & Shah, 2017).

Im Vergleich zu Gliomen scheint die diagnostische Sensitivität von Aminosäure-PET zur Differenzierung von TRC und RPBM geringer zu sein. Eine aktuelle Metaanalyse von 39 Studien mit Aminosäure-PET (de Zwart, et al., 2020) ergab eine Sensitivität von 85% bis 93% und eine Spezifität von 82% bis 100%, je nach Tracer (FET, MET oder FDOPA). Angesichts der großen Varianz in der Expression von Aminosäuretransportern in intrazerebralen Metastasen (Papin-Michault, et al., 2016) ist diese Beobachtung nicht erstaunlich. Trotz einer großen Varianz in der FET-Aufnahme wurde jedoch berichtet, dass die Mehrheit (89%) der neu diagnostizierten und unbehandelten intrazerebralen Metastasen PET-positiv war (Unterrainer, et al., 2017). Eine andere Erklärung für die geringere Sensitivität ist der Einfluss einer systemischen Therapie. Das heißt, einige Wirkstoffe könnten die Vitalität des Tumors und/oder die Expression von Aminosäuretransportern verringern. In diesem Zusammenhang fällt auf, dass der niedrigste Wert der Sensitivität (70%) unter den eingeschlossenen Studien bei Patienten gefunden wurde, die sich einer Immuntherapie und einer gezielten Therapie unterzogen hatten (Galldiks, et al., 2021). Eine Auswirkung dieser modernen, zunehmend verfügbaren Therapie auf die PET-Tracer-Aufnahme bedarf weiterer Untersuchungen. Terakawa et al. (2008) gaben zu Bedenken, dass das MET PET zwar quantitative Werte liefern kann, die bei der Unterscheidung zwischen Tumorrezidiv und Strahlennekrose helfen; diese Werte jedoch keine absoluten Indikatoren zu sein scheinen (Terakawa, Tsuyuguchi, & Iwai, 2008).

Wir haben eine gepoolte diagnostische Spezifität von 84% sowie den negativen Vorhersagewert von 83% gefunden, die gut im Bereich der für Gliome berichteten Werte liegen (de Zwart, et al., 2020). Das heißt, dass TRC mit größerer

Wahrscheinlichkeit PET-negativ sind. Ähnlich wie bei Gliomen ist die Spezifität jedoch alles andere als perfekt, da Entzündungsprozesse wie die reaktive Astrozytose nach einer Strahlen- und/oder Immuntherapie zu einer Traceraufnahme führen können, die über dem Niveau von normalem Hirngewebe liegt (Piroth, et al., 2013); was zu falsch-positiven Befunden in der PET führen könnte (Langen, et al., 2017).

Die gepoolten positiven und negativen prädiktiven Werte betragen 84% bzw. 83%. Obwohl aus klinischer Sicht die positiven und negativen prädiktiven Werte für die Entscheidungsfindung hilfreicher sind als die herkömmliche Sensitivität und Spezifität, sind die erstgenannten Indizes in den inkludierten Studien von der Prävalenz eines pathologischen Zustands abhängig, d. h. von wiederkehrenden intrazerebralen Metastasen. Daher sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

4.1 Limitationen

Diese vorliegende Metaanalyse weist gewisse Einschränkungen auf. Da intrazerebrale Metastasen häufig multifokal sind und eine Biopsie oder Resektion in der Regel bei einzelnen Läsionen durchgeführt wird, wurden bei der überwiegenden Anzahl der Läsionen radiologische und klinische Kriterien als Referenz verwendet.

Zweitens basieren die aktuellen Ergebnisse auf statischen Maßen. Einige Publikationen weisen darauf hin, dass dynamische Maße etwas genauer sein können. Allerdings ist die Anzahl solcher Studien (für eine Metaanalyse) zu gering.

Drittens wiesen die eingeschlossenen Studien große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer auf (zwischen 4 und 18 Monaten, im Median 6 Monate).

Viertens machte die Mehrheit der Studien keine Angaben zur Größe der Läsion. In diesem Zusammenhang wurde der maximale Durchmesser der Kontrastverstärkung im T1-MRT von 10 mm, d.h. mindestens die doppelte räumliche Auflösung (FWHM) moderner PET-Scanner, als minimale Läsionsgröße vorgeschlagen (Grosu, et al., 2011). Es bleibt unklar, inwieweit die angegebenen Werte der Sensitivität durch Partialvolumeneffekte bei kleinen Läsionen beeinträchtigt worden sein könnten.

Obwohl wir sorgfältig auf Patientenüberschneidungen geprüft haben, können diese nicht ausgeschlossen werden (Jung, et al., 2017) (Yomo & Oguchi, 2017), was die Aussagekraft dieser Metaanalyse einschränkt.

Schließlich hatte die Mehrheit der Studien ein retrospektives Design. Nur vier der eingeschlossenen Studien hatten ein prospektives Studiendesign (Grosu, et al., 2011) (Minamimoto, et al., 2015) (Yomo & Oguchi, 2017) (Jung, et al., 2017).

Zudem kann eine mögliche Koexistenz von intrazerebralen Metastasen und TRC in derselben Läsion quantitative Messungen noch komplizierter machen. Die Implementierung von Standard-Cut-off-Werten über mehrere Zentren hinweg stellt eine Herausforderung dar. Auch die Cut-off-Werte der PET-Positivität der vorliegenden Arbeit waren bei den inkludierten Studien nicht einheitlich. Eine Empfehlung bezüglich der Schwellenwerte für die verschiedenen PET-Tracer zur Unterscheidung von posttherapeutischen Veränderungen und Metastasen wird von Law et al. (2019) gegeben. Diese Empfehlung ist jedoch nicht abschließend wissenschaftlich belegt und nicht verbindlich. Gleichwohl wäre eine einheitliche, verbindliche Festlegung eine wertvolle Richtlinie für den Kliniker in der täglichen Praxis.

4.2 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Metaanalyse umfasst 12 Studien mit insgesamt 547 Läsionen bei 397 Patienten und ergibt eine gute diagnostische Genauigkeit der Aminosäure-PET bei der Differentialdiagnose von intrazerebralen Metastasen. Insbesondere eine Spezifität von 84% deutet darauf hin, dass die Aminosäure-PET die Zahl der invasiven Verfahren und die Überbehandlung von Patienten mit TRC verringern kann. Diese Studie liefert Beweise der Klasse IIa für den diagnostischen Nutzen der Aminosäure-PET bei der Differenzialdiagnose von intrazerebralen Metastasen.

4.3 Ausblick

In weiteren, vorzugsweise multizentrischen Studien sollte die Abhängigkeit der Traceraufnahme von der Herkunft, der histologischen Art und den molekularen Biomarkern des Primärtumors sowie von der Art und dem Regime der lokalen und systemischen Therapie untersucht werden.

4.4 Offenlegung

Seitens des Autors bestanden keine Interessenkonflikte, die für diese Studie relevant sind. Weder er noch sein Betreuer PD Dr. Igor Yakushev erhielten für die vorliegende Studie eine finanzielle Unterstützung.

Literaturverzeichnis

- Akhoundova, D., Hiltbrunner, S., Mader, C., Förster, R., Kraft, J., Schwanhäusser, B., . . . Curione-Fontecedro, A. (2020). 18F-FET PET for Diagnosis of Pseudoprogression of Brain Metastases in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med*, (45):113-117.
- Albert, N., Weller, M., Suchorska, B., Galldiks, N., Soffiatti, R., Kim, M., . . . Law, I. (2016). Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol.*, 18(9):1199-1208. doi:10.1093/neuonc/nov058
- Balduzzi, S., Rücker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*, 22(4):153-160. doi:10.1136/ebmental-2019-300117
- Bosnyák, E., Kamson, D., Robinette, N., Barger, G., Mittal, S., & Juhász, C. (2016). Tryptophan PET predicts spatial and temporal patterns of post-treatment glioblastoma progression detected by contrast-enhanced MRI. *J Neurooncol*, (126):317-325.
- Broggi, E., Murphy, C., Johnson, M., Conlin, A., hsu, M., Patil, S., . . . Seidman, A. (2011). Breast carcinoma with brain metastases: clinical analysis and immunoprofile on tissue microarrays. *Ann Oncol.*, (22):2597–2603.
- Cavaliere, R., & Schiff, D. (2006). Cerebral metastases: a therapeutic update. *Nat Clin Pract Neurol.*, (2):426–436.
- Ceccon, G., Lohmann, P., Stoffels, G., Judow, N., Filss, C., Rapp, M., . . . Hamisch, C. (2017). Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro Oncol.*, 19(2): 281–288. doi:10.1093/neuonc/nov149
- Cicone, F., Minniti, G., Romano, A., Papa, A., Scaringi, C., Tavanti, F., . . . Enrici, R. (2015). Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42(1):103-11. doi:10.1007/s00259-014-2886-4.

- Core Team. (2006). *R Core Team (2020)*. — *European Environment Agency*.
Abgerufen am 30. November 2022 von <https://www.eea.europa.eu/data-andmaps/indicators/oxygen-consuming-substances-in-rivers/r-development-core-team-2006>.
- de Zwart, P. v., Holtman, G., Stormezand, G., Dierckx, R., van Laar, P., & van der Hoorn, A. (2020). Diagnostic Accuracy of PET Tracers for the Differentiation of Tumor Progression from Treatment-Related Changes in High-Grade Glioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med*, (61):498-504.
- Delbeke, D., Meyerowitz, C., Lapidus, R., Maciunas, R., Jennings, M., Moots, P., & Kessler, R. (1995). Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology*, 195(1):47–52. doi:10.1148/radiology.195.1.7892494.
- Doebler, P., Holling, H., & Sousa-Pinto, B. (2012). *Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy with mada*. Abgerufen am 30. November 2022 von <https://cran.r-project.org/web/packages/mada/vignettes/mada.pdf>.
- Dolinsek, O. (2017). *Folder PET*. Abgerufen am 15. Juni 2020 von <https://www.bglerchenfeld.at/physik/pet.html>.
- Ellis, T., Neal, M., & Chan, M. (2012). The role of surgery, radiosurgery and whole brain radiation therapy in the management of patients with metastatic brain tumors. *Int J Surg Oncol.*, 952345.
- Floeth, F., Pauleit, D., Sabel, M., Stoffels, G., Reifenberger, G., Riemenschneider, M., . . . Langen, K. (2007). Prognostic Value of O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET and MRI in Low-Grade Glioma. *J Nucl Med*, 48(4):519-527. doi:10.2967/jnumed.106.037895
- Franzius, C., Sciuk, J., Brinkschmidt, C., Jürgens, H., & Schober, O. (2000). Evaluation of chemotherapy response in primary bone tumors with F-18 FDG positron emission tomography compared with histologically assessed tumor necrosis. *Clin Nucl Med*, (25):874–881. doi:10.1097/00003072-200011000-00004.
- Galdiks, N., Abdulla, D., Scheffler, M., Wolpert, F., Werner, J., Hüllner, M., & . . . Mauch, C. (2021). Treatment Monitoring of Immunotherapy and Targeted

Therapy Using 18 F-FET PET in Patients with Melanoma and Lung Cancer Brain Metastases: Initial Experiences. *J Nucl med*, 62(4):464-470.

Galldiks, N., Langen, K., Albert, N., Chamberlain, M., Soffiatti, R., Kim, M., & . . . Tonn, J. (2019). PET imaging in patients with brain metastasis-report of the RANO/PET group. *Neuro Oncol*, 21(5):585-595.

Galldiks, N., Langen, K., Holy, R., Pinkawa, M., Stoffels, G., Nolte, K., . . . Piroth, M. (2012). Assessment of Treatment Response in Patients With Glioblastoma Using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in Comparison to MRI. *J Nucl Med*, 53(7):1048-1057. doi:10.2967/jnumed.111.098590.

Galldiks, N., Stoffels, G., Filss, C., Piroth, M., Sabel, M., Ruge, M., . . . Shah, N. (2012). Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med*, 53(9):1367-74. doi:10.2967/jnumed.112.103325

Gavrilovic, I., & Posner, J. (2005). Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. . *J Neurooncol*, (75):5–14.

Grosu, A., Astner, S., Riedel, E., Nieder, C., Wiedenmann, N., Heinemann, F., . . . Weber, W. (2011). An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81(4):1049-58. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.002. Epub 2011 May 11.

Heinzel, A., Müller, D., Yekta-Michael, S., Ceccon, G., Langen, K., Mottaghy, F., . . . Kocher, M. (2017). O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for evaluation of brain metastasis recurrence after radiotherapy: an effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Neuro Oncol*, 19(9):1271-1278.

Higgins, J., Thompson, S., & Deeks, J. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, (327):557-560.

Jung, T., Kim, I., Lim, S., Park, K., Kim, D., Jung, S., . . . Kwon, S. (2017). Optimization of diagnostic performance for differentiation of recurrence from radiation necrosis in patients with metastatic brain tumors using tumor volume-corrected 11 C-methionine uptake. *EJNMMI Res*, 7(1):45.

- Kanai, Y., Segawa, H., Miyamoto, K., Uchino, H., Takeda, E., & Endou, H. (1998). Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98). *J Biol Chem*, 273(37):23629–23632.
- Katsakas, D. (2018). *Diagnostische Aussagekraft der intratumoralen Kinetik von O-(2-18F-Fluorethyl)-L-Tyrosin zur Beurteilung des Malignitätsgrades von zerebralen Gliomen mit der PET*. Düsseldorf: Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Langen, K., Galldiks, N., Hattingen, E., & Shah, N. (2017). Advances in neuro-oncology imaging. *Nat Rev Neurol*. (13):279-289.
- Langen, K., Hamacher, K., Weckesser, M., Floeth, F., Stoffels, G., Bauer, D., . . . Pauleit, D. (2006). O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nuclear medicine and biology*, (33):287-294.
- Langen, K., Stoffels, G., Filss, C., Heinzl, A., Stegmayr, C., Lohmann, P., . . . Galldiks, N. (2017). Imaging of amino acid transport in brain tumours: Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Methods*, (130):124-134.
- Langen, K., Tatsch, K., Grosu, A., Jacobs, A., Weckesser, M., & Sabri, O. (2008). Diagnostik von Hirntumoren mit radioaktiv markierten Aminosäuren. *Dtsch Ärztebl.*, 105(4):55-61.
- Langner, J. (2003). *Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron-Emission-Tomography*. Dresden: University of Applied Sciences.
- Law, I., Albert, N., & Arbizu, J. (2019). Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMIMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, (46):540-557.
- Levivier, M., Becerra, A., De Witte, O., Brotchi, J., & Goldman, S. (1996). Radiation necrosis or recurrence. *J Neurosurg*, S. (84):148–149.
- Li, H., Deng, L., Bai, H., Sun, J., Cao, Y., Tao, Y., & . . . Farwell, M. (2018). Diagnostic Accuracy of Amino Acid and FDG-PET in Differentiating Brain Metastasis

Recurrence from Radionecrosis after Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR*, (39):280-288.

Lizarraga, K., Allen-Auerbach, M., Czernin, J., DeSalles, A., Yong, W., Phelps, M., . . . (2014). (18)F-FDOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment. *J Nucl Med*, (5581):30-36.

Lohmann, P., Stoffels, G., Ceccon, G., Rapp, M., Sabel, M., Filss, C., . . . Galldiks, N. (kein Datum). Radiation injury vs. recurrent brain metastasis: combining textural feature radiomics analysis and standard parameters may increase 18 F-FET PET accuracy without dynamic scans. *Eur Radiol*, 27(7):2916-2927.

Meier, S., Baumert, B., Maier, T., Wellis, G., Burg, G., Seifert, B., & Dummer, R. (2004). Survival and prognostic factors in patients with brain metastases from malignant melanoma. *Onkologie*, (27):145–149.

Minamimoto, R., Sanginoya, T., Kondo, C., Tomura, N., Ito, K., Matsuo, Y., . . . Kubota, K. (2015). Differentiation of Brain Tumor Recurrence from Post-Radiotherapy Necrosis with 11C-Methionine PET: Visual Assessment versus Quantitative Assessment. *PLoS One*, 10(7):e0132515.

Minniti, G., Clarke, E., Lanzetta, G., Osti, M., Trasimeni, G., Bozzao, A., & Romano, A. (2011). Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.*, 6(81):48-59.

Moher, D., Altman, D., Liberati, A., & Tetzlaff, J. (2011). PRISMA statement. *Epidemiology*, S. (22) ; S. 128. Von PRISMA statement. *Epidemiology*. 2011;22:128. abgerufen

Oh, Y., Taylor, S., Bekele, B., Debnam, J., Allen, P., Suki, D., . . . Karp, D. (2009). Number of metastatic sites is a strong predictor of survival in patients with nonsmall cell lung cancer with or without brain metastases. *Cancer*, (115):2930–2938.

Okamoto, S., Shiga, T., Hattori, N., Kubo, N., Takeji, T., Katoh, N., . . . Tamaki, N. (2011). Semiquantitative analysis of C-11 methionine PET may distinguish brain tumor recurrence from radiation necrosis even in small lesions. *Ann Nucl Med*, (25):213-220.

- Packer, R., & Schiff, D. (2012). *Neurooncology*. Chichester, West Sussex.: Wiley-Blackwell.
- Papin-Michault, C., Bonnetaud, C., Dufour, M., Almairac, F., Coutts, M., Patouraux, S., . . . (2016). (2016). Study of LAT1 Expression in Brain Metastases: Towards a Better Understanding of the Results of Positron Emission Tomography Using Amino Acid Tracers. *Plos One*, 11(6):e0157139.
- Parent, E., Patel, D., Nye, J., Li, Z., Olson, J., Schuster, D., & Goodman, M. (2020). [18F]-Fluciclovine PET discrimination of recurrent intracranial metastatic disease from radiation necrosis. *EJNMMI Res*, (10):148.
- Pauleit, D., Floeth, F., Herzog, H., Hamacher, K., Tellmann, L., Müller, H., . . . Langen, K. (2003). Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, S. 30(4):519–524. doi:10.1007/s00259-003-1118-0. Epub 2003 Feb 15.
- Piroth, M., Prasath, J., Willuweit, A., Stoffels, G., Sellhaus, B., van Osterhout, A., . . . Langen, K.-J. (2013). Uptake of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine in reactive astrocytosis in the vicinity of cerebral gliomas. *Nucl Med Biol*, (40):795-800.
- Richardson, W., Wilson, M., Nishikawa, J., & Hayward, R. (1995). The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*, 123(3):A12-3.
- Roelcke, U., & Leenders, K. (2001). PET in neuro-oncology. *J Cancer Res Clin Oncol*, (127):2-8.
- Romagna, A., Unterrainer, M., Schmid-Tannwald, C., Brendel, M., Tonn, J., Nachbichler, S., & . . . Bartenstein, P. (2016). Suspected recurrence of brain metastases after focused high dose radiotherapy: can [18F]FET- PET overcome diagnostic uncertainties? *Radiat Oncol*, (11):139-147.
- Ruben, J., Dally, M., Bailey, M., Smith, R., McLean, C., & Fedele, P. (2006). Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (65):499–508.
- Salber, D., Stoffels, G., Pauleit, D., Oros-Peusquens, A., Shah, N., Hamacher, P., . . . Langen, K. (2007). Differential uptake of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine, L-

- 3H-methionine, and 3H-deoxyglucose in brain abscesses. *J Nucl Med.*, S. 48(12):2056–2062. doi:10.2967/jnumed.107.046615. Epub 2007 Nov 15.
- Schmieder, K., Keilholz, U., & Combs, S. (2016). Interdisziplinäre Therapie von Hirnmetastasen. *Dtsch Arztebl Int*, (113):415-421.
- Schwartz, K., Erickson, B., & Lucchinetti, C. (2006). Pattern of T2 hypointensity associated with ring-enhancing brain lesions can help to differentiate pathology. *Neuroradiology*, (48):143-149.
- Smirniotopoulos, J., Murphy, F., Rushing, E., Rees, J., & Schroeder, J. (2007). Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics*, (27):525-551.
- Soffietti, R., Abacioglu, U., Baumert, B., Combs, S., Kinhult, S., Kros, J.,Weller, M. (2017). Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*, 19(2):162-174.
- Stockham, A., Tievsky, A., Koyfman, S., Reddy, C., Suh, J., Vogelbaum, M., . . . Chao, S. (2012). Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*, (109):149–158.
- Suchorska, B. (2018). *Einsatz moderner bildgebender Verfahren und individualisierter Therapiekonzepte in der Neuroonkologie*. München: Medizinischen Fakultät der LMU München; kumulative Habilitationsschrift.
- Tang, G., Wang, M., Tang, X., Luo, L., & Gan, M. (2003). Pharmacokinetics and radiation dosimetry estimation of O-(2-[18F] Fluoroethyl)-L-tyrosine as oncologic PET tracer. *Appl Radiat Isol*, (58):219-225.
- Terakawa, Y., Tsuyuguchi, N., & Iwai, Y. (2008). Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med.*, (49):694–699.
- Tsuyuguchi, N., Sunada, I., & Iwai, Y. (2003). Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? *J Neurosurg*, (98):1056–1064.

- Unterrainer, M., Galldiks, N., Suchorska, B., Kowalew, L., Wenter, V., Schmid-Tannwald, C., & . . . Albert, N. (2017). 18 F-FET PET Uptake Characteristics in Patients with Newly Diagnosed and Untreated Brain Metastasis. *J Nucl Med*, 58(4):584-589.
- Weber, W., Wester, H., Grosu, A., Herz, M., Dzewas, B., Feldmann, H., . . . Schwaiger, M. (2000). O-(2-[18F] Fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C] methionine uptake in brain tumors: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med*, (27):542-547.
- Werner, J., Stoffels, G., Lichtenstein, T., Borggrefe, J., Lohmann, P., Ceccon, G., . . . Galldiks, N. (2019). Differentiation of treatment-related changes from tumour progression: a direct comparison between dynamic FET PET and ADC values obtained from DWI MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, (46):1889-1901.
- Wester, H., Herz, M., Weber, W., Heiss, P., Senekowitsch-Schmidtke, R., Schwaiger, M., & Stöcklin, G. (1999). Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F] Fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging,. *J Nucl Med*, (40):205-212.
- Whiting, Rutjes, A., Westwood, M., Mallett, S., Deeks, J., & Reitsma, J. (2011). QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*, 155(8):529-36.
- Yomo, S., & Oguchi, K. (2017). Prospective study of 11 C-methionine PET for distinguishing between recurrent brain metastases and radiation necrosis: limitations of diagnostic accuracy and long-term results of salvage treatment. *BMC Cancer*, 17(1):713.