

Aus der Nuklearmedizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Müller

**Die Positronen-Emissionstomographie mit
 ^{18}F -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose in der Diagnostik des
metastatischen Lymphknotenbefalls von
Prostata- und Harnblasenkarzinomen:
Vergleich zweier Rekonstruktionsmethoden mit der
Computertomographie**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Björn Greven

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. H. Vosberg

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. dent. U. Stüttgen

**Meiner lieben Frau Stefanie, Baby Jule
und meinen Eltern gewidmet**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methode	5
2.1	Grundlagen der Positronen-Emissionstomographie	5
2.1.1	Physikalische Grundlagen	5
2.1.2	Technische Grundlagen	7
2.1.3	Bildrekonstruktion aus den gewonnenen Rohdaten	7
2.1.4	Positronenemittierende Tracer und Stoffwechsel	12
2.2	Vorgehensweise und Studienprotokoll	16
2.3	Patientenkollektiv	23
2.3.1	Patienten mit Prostatakarzinom	23
2.3.2	Patienten mit Blasenkarzinom	26
3	Ergebnisse	31
3.1	Prostatakarzinome	31
3.1.1	Prostatakarzinompatienten ohne Lymphknotenmetastasen	31
3.1.2	Prostatakarzinompatienten mit Lymphknotenmetastasen	33
3.1.3	Darstellung der Ergebnisse der Prostatakarzinompatienten	39
3.2	Harnblasenkarzinome	40
3.2.1	Blasenkarzinompatienten ohne Lymphknotenmetastasen	40
3.2.2	Blasenkarzinompatienten mit Lymphknotenmetastasen	43
3.2.3	Darstellung der Ergebnisse der Blasenkarzinompatienten	46
3.3	Vergleich von iterativer Rekonstruktion und gefilterter Rückprojektion	47
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	48

4	Diskussion	51
4.1	Prostata- und Harnblasenkarzinome	55
4.1.1	Tumorstadium, Metastasierung und Prognose	57
4.2	Detektion der Lymphknotenmetastasen von Prostata- und Harnblasenkarzinomen mit konventionellen Schnittbildverfahren	64
4.3	Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie	67
4.3.1	Ursachen für falsche Beurteilungen bei der ^{18}F FDG-PET	69
4.3.2	Verbesserung der Beurteilbarkeit durch iterative Rekonstruktionsverfahren	71
4.3.3	Folgerungen aus den Ergebnissen der Studie	73
4.4	Beurteilung neuerlich veröffentlichter Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Prostata- und Harnblasenkarzinomen durch die ^{18}FFDG-PET	74
4.5	Ausblick	85
5	Zusammenfassung	92
6	Literaturverzeichnis	94
7	Anhang	105
7.1	Abbildungsverzeichnis	105
7.2	Tabellenverzeichnis	109
Danksagung		
Lebenslauf		

1 Einleitung

Die Positronen-Emissionstomographie (PET) bietet die einzigartige Möglichkeit einer *in vivo* Darstellung von Stoffwechselprozessen. Im Gegensatz zu herkömmlichen bildgebenden Verfahren, wie der Computertomographie (CT) und der Kernspintomographie (MRT), mit denen lediglich anatomische Strukturen wiedergegeben werden können, ist bei der PET eine Messung bestimmter Stoffwechselfunktionen der Zellen durch die Gabe entsprechender radioaktiver Markierungsstoffe (Tracer) auf molekularer Ebene möglich. Eine bildliche Darstellung als planparalleles Tomogramm ermöglicht die Zuordnung von metabolischen Prozessen zu anatomischen Strukturen.

In den siebziger Jahren wurden erste PET-Untersuchungen am Menschen durchgeführt [130]. Ein Schwerpunkt dieser Studien lag anfänglich bei neurologischen Fragestellungen [27]. Die PET wurde hier in der Diagnostik ischämischer Hirnschädigungen sowie zur Lokalisation epileptischer Herde eingesetzt [59][72][131]. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt bestand in der Prüfung der Myokardvitalität vor kardiochirurgischen Eingriffen zur Revaskularisation [59][112].

1980 führten *Som* und Mitarbeiter erste Tierversuche zum Einsatz der PET zur Tumordetektion unter Verwendung des Tracers ^{18}F -2-Fluoro-2-deoxy-D-Glukose (^{18}FDG) durch [123]. Grundlage für die Erkennung von malignen Veränderungen mittels ^{18}FDG ist der bei verschiedenen Tumorformen seit langem bekannte erhöhte Glukosestoffwechsel der entarteten Zellen [137]. Dieser Zuckerstoffwechsel der Gewebe ist nach intravenöser Applikation des Tracers mit der PET messbar und als Tomogramm bildlich darstellbar. Dadurch wird eine Abgrenzung der tumorbefallenen Areale von der Umgebung möglich.

In der Folgezeit konnte eine Eignung der ^{18}FDG -PET zur Dignitätsbestimmung intrakranieller Raumforderungen gezeigt werden. *Di Chiro* et al. wiesen hierbei eine Korrelation zwischen Glukoseverbrauch und Malignitätsgrad bei Gliomen

nach [34]. In der onkologischen Forschung ist seither die Verwendung der ^{18}F FDG als Tracer dominierend.

1991 durchgeführte Tierversuche und Pilotstudien am Menschen zur Darstellung von Nierenkarzinomen [134] mittels ^{18}F FDG-PET ließen eine Übertragbarkeit des Verfahrens auf urologische Malignome erwarten. Aufgrund fehlender wissenschaftlicher Untersuchungen auf diesem Gebiet wurde 1991 eine interdisziplinäre Forschungsgruppe an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf etabliert. Diese beschäftigte sich im Rahmen von prospektiven Studien mit dem Einsatz der ^{18}F FDG-PET bei Hoden- und Nierentumoren sowie Prostata-, Blasen- und Peniskarzinomen, deren Lymphknotenmetastasen und Rezidiven.

Die Untersuchung der Primärtumore bei Prostata- und Harnblasenkarzinomen durch bildgebende Verfahren ist von untergeordnetem Interesse. Hier ermöglicht die Gewinnung von Gewebeproben, welche bei Harnblasenkarzinomen endoskopisch und bei Prostatakarzinomen durch transrektale ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie erfolgt, eine sichere histopathologische Beurteilung.

Besondere Schwierigkeiten bereitet bei diesen Karzinomen jedoch die Prüfung einer möglichen Lymphknotenmetastasierung. Ein metastatischer Befall der Lymphknoten ist aber sowohl für die Therapieplanung und Prognosestellung als auch bei den Nachsorgeuntersuchungen von entscheidender Bedeutung [3][82]. Eine Darstellung der regionären Lymphknotenstationen durch die herkömmlichen bildgebenden Verfahren kann lediglich aufzeigen, ob vergrößerte und damit tumorsuspekte Lymphknoten vorliegen oder nicht.

Eine sichere Bestimmung der Dignität ist auf diesem Weg bisher nicht möglich [19][76][94][105][128][129][133][141]. Aus diesem Grund muss bislang zur genauen Beurteilung einer Lymphknotenbeteiligung eine Lymphknoten-dissektion mit anschließender histopathologischer Untersuchung erfolgen.

Die frühzeitige Kenntnis eines möglichen Lymphknotenbefalls wäre für den weiteren Ablauf der Therapie von großem Vorteil. Bei einem ausgedehnten Befall der pelvinen Lymphknoten durch ein Prostata- oder Blasenkarzinom kann auf eine Dissektion verzichtet werden. Ein kurativer Effekt ist in dieser Situation nicht mehr zu erwarten [23][120]. Bei nur begrenzten Läsionen wäre jedoch eine Heilung durch operative Maßnahmen möglich [44][77][118][26]. Die ^{18}F FDG-PET könnte in diesen Fällen ein erfolgversprechender Ansatz zur nicht-invasiven präoperativen Abklärung einer regionären Lymphknotenbeteiligung sein.

Die vorliegende Dissertation stellt die Untersuchungen über die Detektion einer möglichen Lymphknotenmetastasierung bei Prostata- und Harnblasenkarzinomen dar. Bei Patienten mit histologisch gesicherten Karzinomen wurde vor der geplanten Lymphadenektomie eine Untersuchung der Lymphknoten im physiologischen Abflussgebiet des Tumors mit der ^{18}F FDG-PET durchgeführt. Bei einer Vielzahl dieser PET-Messungen wurden die Schnittbilder mit zwei verschiedenen Verfahren, der gefilterten Rückprojektion und der iterativen Rekonstruktion, hergestellt.

Die Rückprojektion als klassische Technik der Bildgenerierung zeigt bei der Untersuchung der Beckenregion typische Artefakte durch die hohe Traceraktivität in den ableitenden Harnwegen [67]. Solche Artefakte können dadurch vermieden werden, dass die gesammelten Rohdaten der Aktivitätsverteilung durch iterative Verfahren rekonstruiert werden.

Die iterative Rekonstruktion bedeutet jedoch eine erhebliche Zunahme der erforderlichen Rechenoperationen. Die deutliche Verbesserung der Bildqualität und Reduktion von Artefakten ließen eine Steigerung der Interpretierbarkeit der Bilder und der Genauigkeit der PET-Befunde erwarten, die den Mehraufwand der Iteration rechtfertigen könnten. Daher stellt der Vergleich der beiden Rekonstruktionsmethoden einen Teil dieser Arbeit dar.

Im Anschluss an die PET-Untersuchung wurde deren Ergebnis mit den korrespondierenden Befunden der Computertomographie und der definitiven histopathologischen Aufarbeitung des Lymphknotendissektats verglichen.

Dadurch sollte die Frage beantwortet werden, ob die ^{18}F FDG-PET einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der präoperativen Dignitätsbestimmung der regionären Lymphknoten bei Prostata- und Harnblasenkarzinomen liefern kann.

2 Material und Methode

2.1 Grundlagen der Positronen-Emissionstomographie

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Instabile, protonenreiche Atomkerne zerfallen zu Kernen mit einem stabileren Energieniveau durch Emission eines Positrons und eines Neutrinos. Nach Abbremsung des Positrons in der Umgebung verbindet sich dieses mit einem Hüllelektron aus dem umliegenden Gewebe. Die Masse dieser beiden Teilchen wird dabei in Energie umgewandelt, während Positron und Elektron vernichtet werden. Die entstehende Gammastrahlung nennt man Vernichtungsstrahlung, bestehend aus zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV.

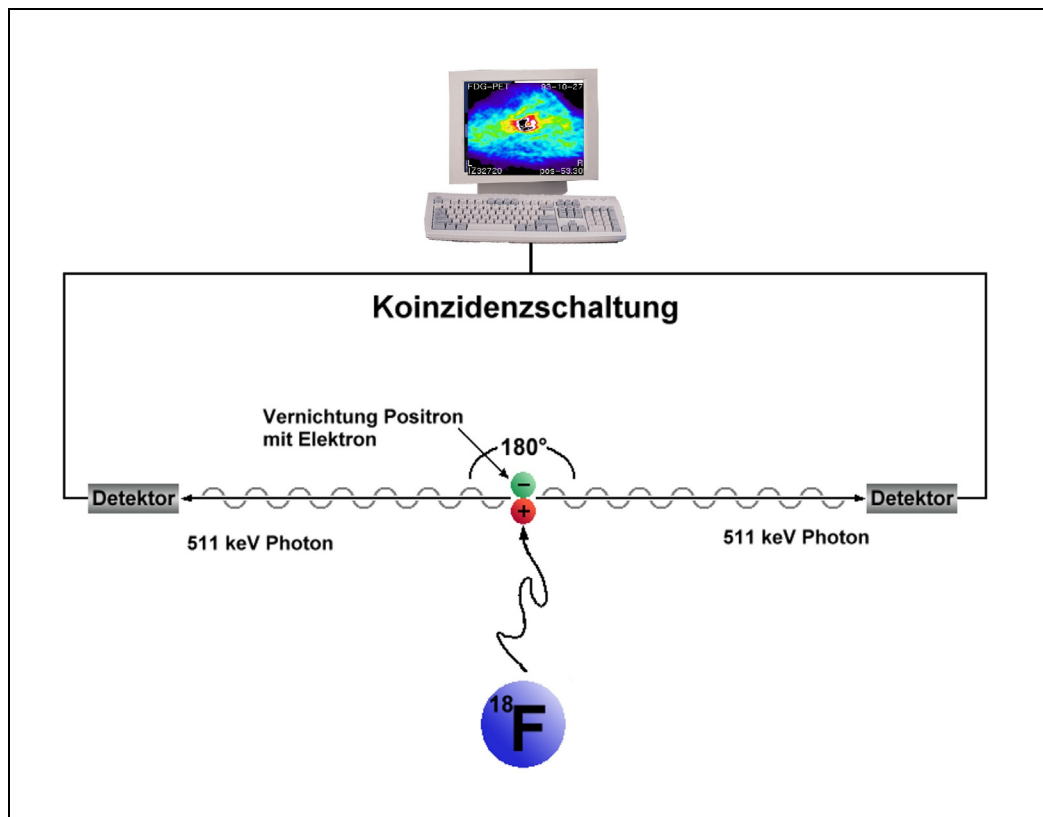


Abbildung 1: Aufzeichnung des Vernichtungsereignisses eines ^{18}F -markierten Tracers.

Diese Photonen werden in entgegengesetzte Richtungen in einem Winkel von annähernd 180° emittiert. Ein solches Vernichtungsereignis wird bei der PET dadurch erfasst, dass gegenüberliegende Detektoren, welche in Koinzidenz geschaltet sind, fast gleichzeitig das Auftreffen von Photonen registrieren (Abbildung 1).

Limitierung des erreichbaren Auflösungsvermögens in der PET

Verschiedene Faktoren begrenzen das physikalisch mögliche räumliche Auflösungsvermögen der PET [145]. Wie oben beschrieben, wird nicht der Ort der Positronenemission, sondern die Lage des Vernichtungsereignisses registriert.

Tabelle 1 liefert Werte für die maximalen Reichweiten der verschiedenen Positronenemitter in Wasser, bevor es zur Vernichtung kommt. Die daraus resultierende Ungenauigkeit bei der Bestimmung der Lokalisation der Positronenemission kann je nach verwendetem Tracer einige Millimeter betragen [78][138]. Die maximale Auflösung wird zusätzlich dadurch beeinträchtigt, dass der Winkel zwischen den emittierten Photonen um $\pm 0,5^\circ$ abweichen kann. Positronen und Elektronen befinden sich zum Zeitpunkt ihrer Fusion in Bewegung. Die dadurch verbliebene kinetische Energie wird während des Vernichtungsereignisses an die Photonen weitergegeben, wodurch diese von der exakt entgegengesetzten Richtung abweichen [145].

Tabelle 1: Positronenemittierende Nuklide und ihre Eigenschaften [78].

Nuklid	Halbwertszeit (min)	maximale Energie (MeV)	max. Reichweite der Positronen in Wasser (mm)
C-11	20,4	0,97	4,1
N-13	9,9	1,19	5,4
O-15	2,05	1,72	8,2
F-18	109,7	0,64	2,4

2.1.2 Technische Grundlagen

Messanlage

Die Detektionseinheit eines dedizierten Positronen-Emissionstomographen besteht aus ringförmig angeordneten Szintillationskristallen. Diese Einzeldetektoren, meist bestehend aus Wismutgermanat (BGO), welche mit Hilfe von Photomultiplier-Röhren ausgelesen werden, besitzen eine hohe Photoabsorption bei 511 keV. Sobald ein Detektor ein Photon mit 511 keV registriert, werden gegenüberliegende Detektoren für einen Zeitraum von 10 bis 20 Nanosekunden in Koinzidenz verschaltet. Wird in diesem Zeitfenster dort ein weiteres Photon erfasst, so wird das Zerfallsereignis bei der Bestimmung der Aktivitätsverteilung berücksichtigt. Das PET-System summiert die Koinzidenzzählungen innerhalb der Messzeit und rekonstruiert diese Daten zu Bildern der Radioaktivitätskonzentrationsverteilung.

2.1.3 Bildrekonstruktion aus den gewonnenen Rohdaten

Quantifizierung der Aktivitätsverteilung

Stammen beide gleichzeitig registrierten γ -Quanten von einem Vernichtungsereignis, so handelt es sich um sogenannte echte Koinzidenzen („Trues“). Diese müssen, um die tatsächliche Tracerverteilung abschätzen zu können, von zufälligen („Randoms“) oder durch Ablenkung (Compton-Effekt) entstandenen Koinzidenzen unterschieden werden (Abbildung 2). Um eine quantitative Analyse der durch die PET gewonnenen Daten zu gewährleisten, ist weiterhin eine Korrektur der Absorption durch den untersuchten Körper selbst erforderlich.

Fehlerkorrekturen

Die zufälligen Koinzidenzen können entweder aus der Messung der Einzelraten eines jeden Detektors berechnet werden [10][55], oder es erfolgt eine weitere Registrierung von Koinzidenzen in einem zweiten, verspäteten Zeitfenster.

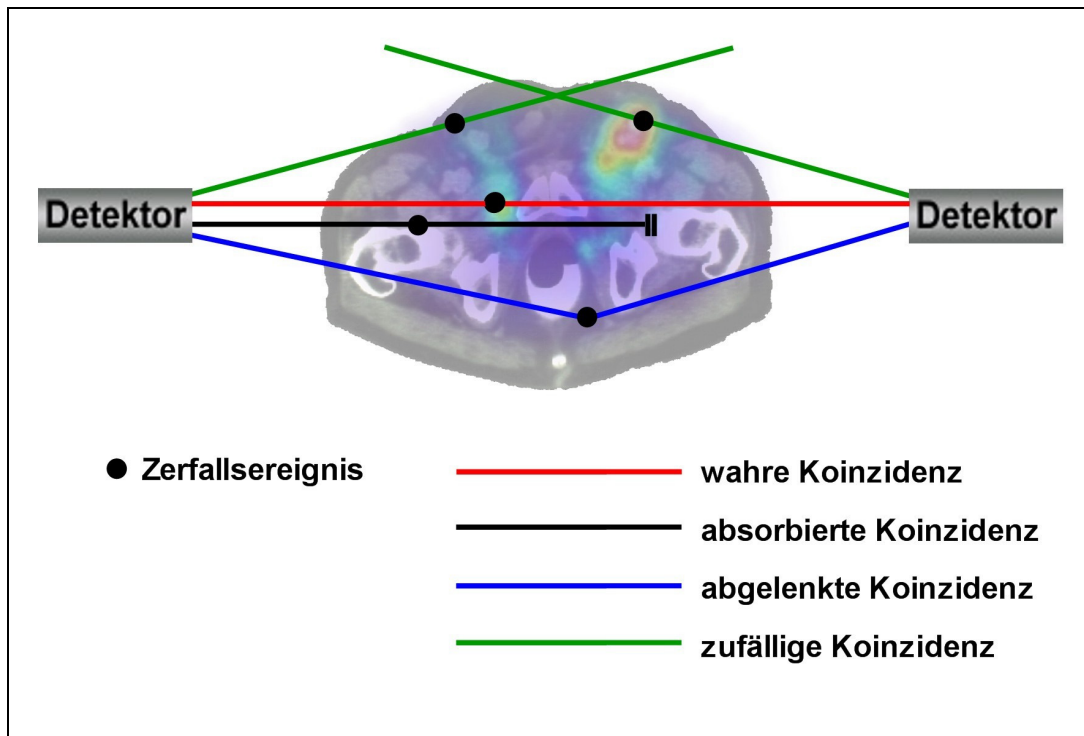


Abbildung 2: Koinzidenzen und Fehler [10][54].

Bei letzterer Korrekturmethode werden diese verspäteten Koinzidenzen als zufällig angesehen und von der Koinzidenzgesamtzahl sofort abgezogen [54]. Die Rate der durch Streuung hervorgerufenen Koinzidenzen liegt bei einer 2D-Datenaquisition bei 20 %, und kann entsprechend korrigiert werden [11]. Bei neueren Positronen-Emissionstomographen mit einer 3D-Datengewinnung muss mittels mathematischer Verfahren eine erheblich höhere Rate von abgelenkten Photonen korrigiert werden [61][125].

Abschwächungskorrektur

Eine Abschwächungskorrektur für die untersuchten Körperregionen erfolgt durch eine Transmissionsmessung mit einer positronenemittierenden Strahlenquelle in jeder Bettposition. Damit wird die Absorption von Photonen im Körper des Patienten quantifiziert, um die korrekte Verteilung des Tracers im Gewebe bestimmen zu können. Ohne diese Korrektur der Absorption wird die Aktivität am Objektrand überschätzt und entsprechend im Zentrum unterschätzt. Um die

ohnehin lange Gesamtdauer einer PET-Untersuchung nicht noch weiter zu verlängern, wird diese Messung meist nach der Injektion des Tracers durchgeführt [21]. Der daraus resultierende Messfehler durch die zusätzlich registrierte Emissionszählrate kann jedoch wegen der deutlich höheren Zählrate der Transmissionsmessung vernachlässigt werden [107].

Vor allem bei der Bewertung kleiner anatomischer Strukturen, wie es z.B. Lymphknoten sind, ist der so genannte Partialvolumeneffekt (PVE) zu beachten. Objekte, welche kleiner als die doppelte Auflösung des Tomographen sind, zeigen einen teilweisen Signalverlust, wenn sie in einer Umgebung mit niedrigen Aktivitätswerten liegen [56][63].

Eine Korrektur des PVE, basierend auf anatomischen Informationen der konventionellen bildgebenden Verfahren, kann bei Untersuchungen des Gehirns durchgeführt werden [52]. Bei onkologischen Fragestellungen des restlichen Körpers erschweren Bewegungsartefakte sowie die unklare tatsächliche Tumorausdehnung eine Korrektur [108].

Bildrekonstruktion

Standardverfahren zur Bestimmung der Aktivitätsverteilung ist die gefilterte Rückprojektion [102][114]. Vor allem in Körperregionen, welche ausreichende Zerfallsraten entsprechend ihrem hohen Glukosestoffwechsel aufweisen, z.B. bei zerebralen und kardialen Untersuchungen, sind mit diesem Verfahren Bildrekonstruktionen von guter Qualität zu erzielen. Weist die zu untersuchende Region jedoch sehr geringe Zählraten auf, kommt es zu einer inhomogenen Darstellung des Gewebes. In der Nähe von Organen mit hohen Aktivitätswerten, wie sie z.B. die ableitenden Harnwege darstellen, treten typische radiale Artefakte auf. Diese können unter Umständen die Beurteilung der für die Fragestellung entscheidenden Regionen trotz einer möglichen erhöhten Traceraufnahme verhindern [67][54].

Durch eine iterative Kalkulation der Aktivitätsverteilung können solche Artefakte vermieden werden. Hierbei wird ein Startbild mit einer homogenen Aktivitätsverteilung angenommen und mit den tatsächlich gemessenen Werten verglichen, wonach eine Korrektur der zuvor angenommen Verteilungswerte vorgenommen wird. Diese Prozedur wird wiederholt, bis definierte Kriterien für die Bildqualität erreicht werden. Abbildung 3 zeigt den Vergleich der Rekonstruktion der PET-Rohdaten einer Schicht auf Höhe der Harnblase mit der gefilterten Rückprojektion und der iterativen Bildrekonstruktion. Im Verlauf der Rekonstruktion mittels Iteration muss eine Linearität zwischen gemessener Aktivitätskonzentration und der Darstellung als Pixelwert im Schichtbild gewährleistet sein. Es gibt verschiedene Konzepte für die Durchführung der erforderlichen Rechenoperationen [16][73][79][58][115].

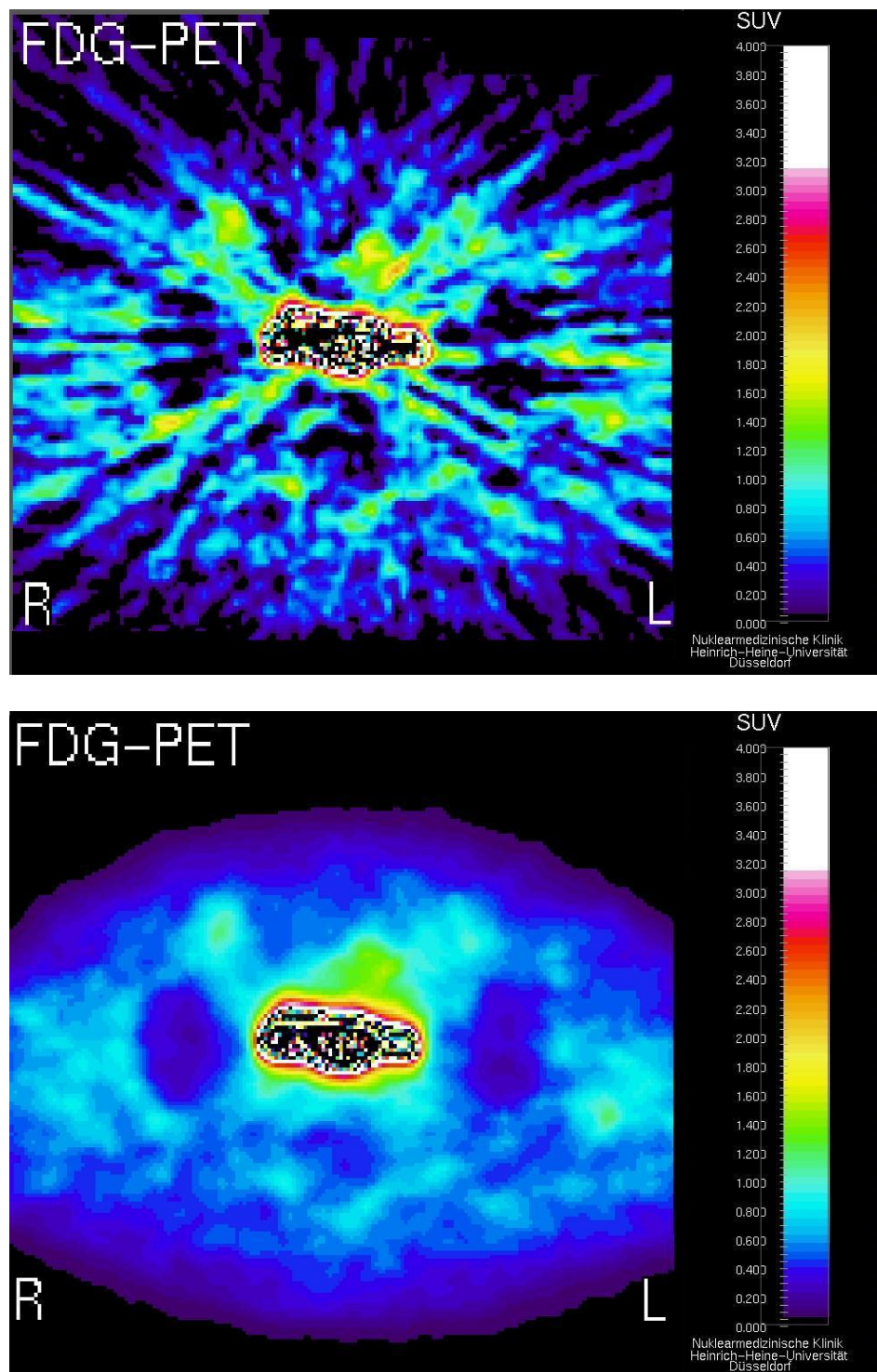


Abbildung 3:
Darstellung der Harnblase eines Prostatakarzinompatienten mit ^{18}F FDG-PET: Vergleich der Bildrekonstruktion durch gefilterte Rückprojektion (oben) und iterative Rekonstruktion (unten) in der gleichen Ebene. Die radialen Artefakte in der Rückprojektion erschweren die Interpretation dieser ansonsten unauffälligen Schicht.

Standard uptake value (SUV)

Um bei der Bewertung von PET-Untersuchungen nicht allein qualitative Aussagen, wie z.B. „herdförmige Mehranreicherung“ zu treffen, kann der SUV (standard uptake value) zur semiquantitativen Darstellung der Aktivitätsverteilung verwendet werden [127]. Die Traceraufnahme eines Tumors ist nicht nur dosisabhängig, sondern wird auch von der tatsächlichen Blut-Tracer-Konzentration bestimmt. Zur Bestimmung des SUV wird daher die Aktivitätsverteilung im Gewebe in Relation zur injizierten Aktivität und dem Körpergewicht des Patienten gesetzt. Letztere Größe ist vor allem bei übergewichtigen Patienten ein entscheidender Faktor [65][143].

$$\text{SUV} = \frac{\text{Gewebekonzentration (MBq/g)}}{\text{injizierte Dosis (MBq) / Körpergewicht (g)}}$$

Durch die semiquantitative Darstellung können Richtwerte z.B. für einen Malignitätsverdacht formuliert werden. Es wird außerdem möglich, Veränderungen der Aktivitätsverteilung bei aufeinander folgenden Untersuchungen zu vergleichen. Dies ist vor allem bei Verlaufskontrollen zur Bewertung des Therapieerfolges sinnvoll, z.B. nach Chemotherapie und Radiotherapie oder aber zur Rezidivfrüherkennung.

2.1.4 Positronenemittierende Tracer und Stoffwechsel

Positronenemittierende Isotope werden zur Markierung von Substanzen verwendet, welche in Stoffwechselvorgängen metabolisiert werden. Hierbei kann bei der Verwendung von ^{11}C -Kohlenstoff, ^{13}N -Stickstoff und ^{15}O -Sauerstoff ein Atom des Test-Moleküls durch das positronenemittierende radioaktive Isotop des gleichen Elementes ersetzt werden. Dieses führt zu keiner

Veränderung der chemischen Eigenschaften des solcherart radioaktiv markierten Moleküls [28][138]. Hingegen kommt es bei der sogenannten Fremdmarkierung von z.B. Zucker mit ^{18}F -Fluor durch das eingeführte Fremdatom zu einer Strukturveränderung innerhalb des markierten Moleküls. Daher unterscheiden sich mit ^{18}F -Fluor fremdmarkierte Positronen-Tracer mehr oder weniger stark in ihrem biochemischen Verhalten von der unmarkierten Ursprungssubstanz und folgen daher deren biologischen Wegen oft nur wenige Schritte weit.

^{18}F -2-Fluoro-2-deoxy-D-Glukose (^{18}FDG)

Die Herstellung von ^{18}FDG wurde erstmals 1979 beschrieben [27]. Durch Veränderung des Herstellungsverfahrens ist eine kommerzielle Synthese möglich geworden [46]. Die im Vergleich zu anderen Positronenstrahlern lange Halbwertszeit von ^{18}F (siehe Tabelle 1) ermöglicht den Transport über begrenzte Entfernungen, so dass nicht jede PET-Einrichtung mit einem eigenen Zyklotron zur Herstellung der Positronenemitter ausgestattet sein muss.

Ein Vorteil der Verwendung von ^{18}FDG als Tracer liegt in der genauen Kenntnis des biochemischen Verhaltens, die durch Studien mit ^{14}C -markierter 2-Desoxyglukose gewonnen wurde [122]. Ein Modell mit den beiden Kompartimenten Blut und Gewebe zeigt einen Vergleich der Stoffwechselwege von Glukose und ^{18}FDG und den entsprechenden Gleichgewichtskonstanten (Abbildung 4). Nach der intravenösen Applikation und Aufnahme in die Zelle (geschwindigkeitsbestimmender Schritt K_1') erfolgt zunächst die Umsetzung der ^{18}FDG analog zum herkömmlichen Glukoseabbau. ^{18}FDG wird als Substrat der Hexokinase bzw. der Glukokinase im Anschluss an die Aufnahme in der Zelle phosphoryliert (k_3').

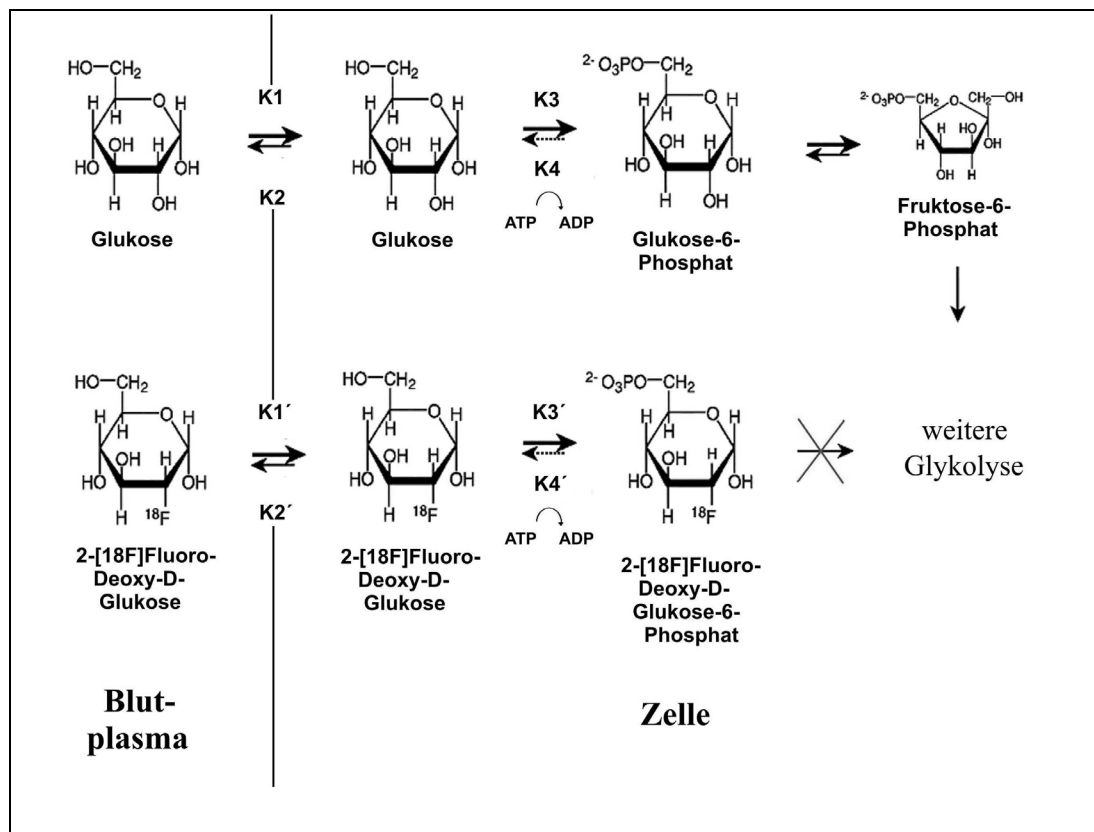


Abbildung 4:
2-Kompartimenten-Modell; Vergleich der Stoffwechselkinetik von Glukose und ¹⁸FDG
 (modifiziert nach [47][122]).

Ein Abbau von ¹⁸FDG-6-Phosphat im weiteren Glykolyseverlauf durch die Glukose-6-Phosphat-Isomerase kann aufgrund der fehlenden Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom nicht erfolgen. Daher findet eine Akkumulation von ¹⁸FDG-6-Phosphat in dieser Stoffwechselsackgasse („metabolic trapping“ [43]) entsprechend dem Glukoseumsatz der jeweiligen Gewebe statt [80]. Nur bei Zellen, welche mit dem Enzym Glukose-6-Phosphatase ausgestattet sind, ist eine Umkehrung der Phosphorylierung der 2-Desoxyglukose zurück zu ¹⁸FDG möglich (k₄'). Diese Zellen finden sich vor allem in Leber, Niere und Darm.

Die ¹⁸FDG-Aufnahme in Tumorzellen, aber auch in normalen Geweben, ist abhängig vom Blutzuckerspiegel. Unter hyperglykämischen Bedingungen zeigen Tumore eine niedrigere ¹⁸FDG-Aufnahmerate, dagegen ist die Tracer-

akkumulation vor allem in insulin sensitiven Geweben, wie Fett- und Skelettmuskel, erhöht. Dies kann zu einer Kontrastverschlechterung zwischen Tumorgewebe und der Umgebung führen [75][80][90]. Der Blutzuckerspiegel muss daher durch geeignete Maßnahmen, wie z.B. mehrstündiges Fasten, vor der Durchführung einer ^{18}F FDG-Verteilungsstudie entsprechend niedrig gehalten und kontrolliert werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus, hier kann unter Umständen eine Insulingabe erforderlich werden. Die gesteigerte ^{18}F FDG-Anreicherung in entarteten Zellen scheint für einige Stunden anzuhalten [12], so dass durch eine Verlängerung der Wartezeit zwischen der Tracerinjektion und der Messung ein günstigeres Verhältnis der ^{18}F FDG-Verteilung zwischen tumorbefallenen und tumorfreien Geweben erzielt werden kann. Hierbei muss jedoch der Zählratenverlust durch den zwischenzeitlichen Tracerzerfall berücksichtigt werden [54].

2.2 Vorgehensweise und Studienprotokoll

Positronen-Emissionstomographie

In der vorliegenden Studie wurden die Messungen entweder mit einer PET-Kamera vom Typ *Scanditronix PC 4096 WB-7* (siehe Abbildung 5) oder vom Typ *Scanditronix PC 4096 WB-14* (Forschungszentrum Jülich GmbH) durchgeführt. Zur späteren Orientierung wurde die Lokalisation tastbarer Knochenpunkte (z.B. Spina iliaca anterior superior) in Bezug zur PET-Kamera dokumentiert. Auf diese Weise wurde eine Zuordnung von ^{18}F FDG-Mehranreicherungen zu anatomischen Strukturen ermöglicht.

Die Kameras besitzen eine effektive Auflösung von maximal 7 mm. Die Messanlage *PC 4096 WB-7* besitzt vier Detektorringe, wobei das axiale Messfeld 46 mm beträgt und auf sieben transversale Schichten aufgeteilt ist. Vier Schichten werden jeweils innerhalb eines Detektorrings aufgezeichnet, bei den drei Zwischenschichten werden benachbarte Ringe miteinander verschaltet. Wegen dieses begrenzten axialen Messbereichs können Untersuchungen ausgedehnterer Körperregionen nur durch mehrere, aufeinander folgende Bettpositionen erreicht werden.

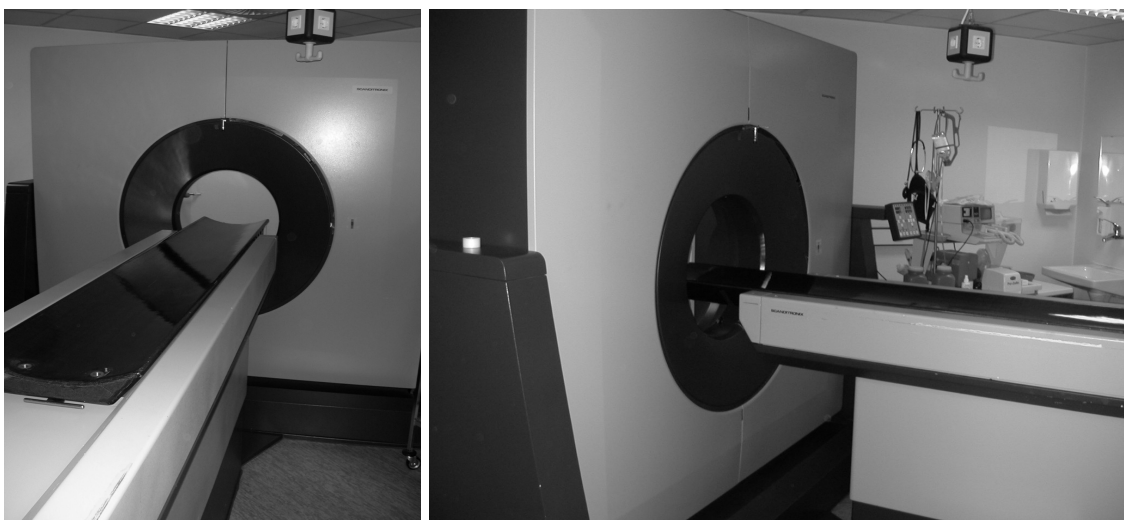


Abbildung 5: Messanlage *Scanditronix PC 4096 WB-7*.

Daher erfolgten die Messungen mit dem Tomographen *PC 4096 WB-7* in zwei bzw. drei Positionen, also mit einem Gesamtmessfeld von 9,2 bzw. 13,8 cm. Die Messanlage *PC 4096 WB-14* besitzt bereits acht Detektorringe, wodurch das axiale Messfeld auf 92 mm und 14 transversale Schichten erweitert ist. Die notwendigen Berechnungen zur Bilderzeugung erfolgten jeweils mit einem *Mikrovax*-Computersystem (Hersteller: *Digital Equipment*, USA).

Die ^{18}F -2-Fluoro-2-deoxy-D-Glukose wurde durch nukleophile Substitution nach der Methode von Hamacher et al. [46] im radiochemischen Institut des Forschungszentrums Jülich GmbH hergestellt. Die Untersuchungen fanden in der PET-Abteilung der Nuklearmedizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, vereinzelt auch im Forschungszentrum Jülich GmbH, statt.

Die Patienten mussten eine mindestens zwölfstündige Nahrungskarenz einhalten. Der Plasmaglukosespiegel befand sich zum Zeitpunkt der Messung jeweils im Normalbereich von 70 - 100 mg/dl. Vor jeder Emissionsmessung wurde zunächst die Messung der Strahlenabsorption des Patientenkörpers mit einer ^{68}Ge -Stabquelle zur Absorptionskorrektur durchgeführt. Zur Verminderung von Artefakten durch eine hohe ^{18}F FDG-Konzentration in der Harnblase erfolgte eine permanente Spülung über einen Katheter.

Nach intravenöser Applikation von durchschnittlich 320 MBq (140 - 660 MBq) ^{18}F FDG erfolgte die PET-Messung ca. 30 bis 60 Minuten post injectionem (p.i.) im Bereich der jeweiligen lokoregionären Lymphknoten. Hierbei wurden zu mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten Messungen in den jeweiligen Kamerapositionen durchgeführt, um dadurch Aussagen über den Zeitverlauf der ^{18}F FDG-Anreicherungen treffen zu können (dynamische Auswertung).

Die ^{18}F FDG-Verteilung wurde semiquantitativ als SUV berechnet. Die Umsetzung der gemessenen Aktivitätswerte zu Positronenemissions-Tomogrammen erfolgte unter Berücksichtigung der berechneten Körperabsorption bei allen Patienten mittels iterativer Bildrekonstruktion [81]. Die benötigten komplexen Rechen-

operationen zur iterativen Rekonstruktion bedeuteten im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion mit den bis Mitte der neunziger Jahre verwendeten Computersystemen einen erheblichen Kalkulationsmehraufwand (ca. 1,5 h pro Studie). Aus diesem Grund wurde in den meisten übrigen Studien dieser Periode, auch bei urologischen Fragestellungen, die leichter realisierbare gefilterte Rückprojektion verwendet.

Wie bereits erwähnt, liefert die gefilterte Rückprojektion als bewährtes Verfahren zur Bilderzeugung im pelvinen Bereich typische radiale Artefakte durch die hohe Traceraktivität in den ableitenden Harnwegen. Bei 38 der insgesamt 57 PET-Untersuchungen wurden die Befunde nach gefilterter Rückprojektion mit denen nach iterativer Rekonstruktion verglichen. Hierdurch sollte die Auswirkung eines möglichen Informationsverlustes durch Artefakte der Rückprojektion beurteilt werden. Entsprechend sollte ein möglicher Benefit der iterativen Rekonstruktion für die Beurteilbarkeit und Genauigkeit im Vergleich zum Mehraufwand eingeschätzt werden.

Durch die rasante Steigerung der Geschwindigkeit neuerer Computergenerationen wurden die Unterschiede bei den erforderlichen Kalkulationszeiten zum Ende der neunziger Jahre weitgehend vernachlässigbar. Die iterative Rekonstruktion entwickelte sich daher auch bei anderen Untersuchungsgruppen zwischenzeitlich zum Standardverfahren. Entsprechend wurde bei den aktuelleren Untersuchungen dieser Studie auf den Vergleich der Rekonstruktionsverfahren verzichtet.

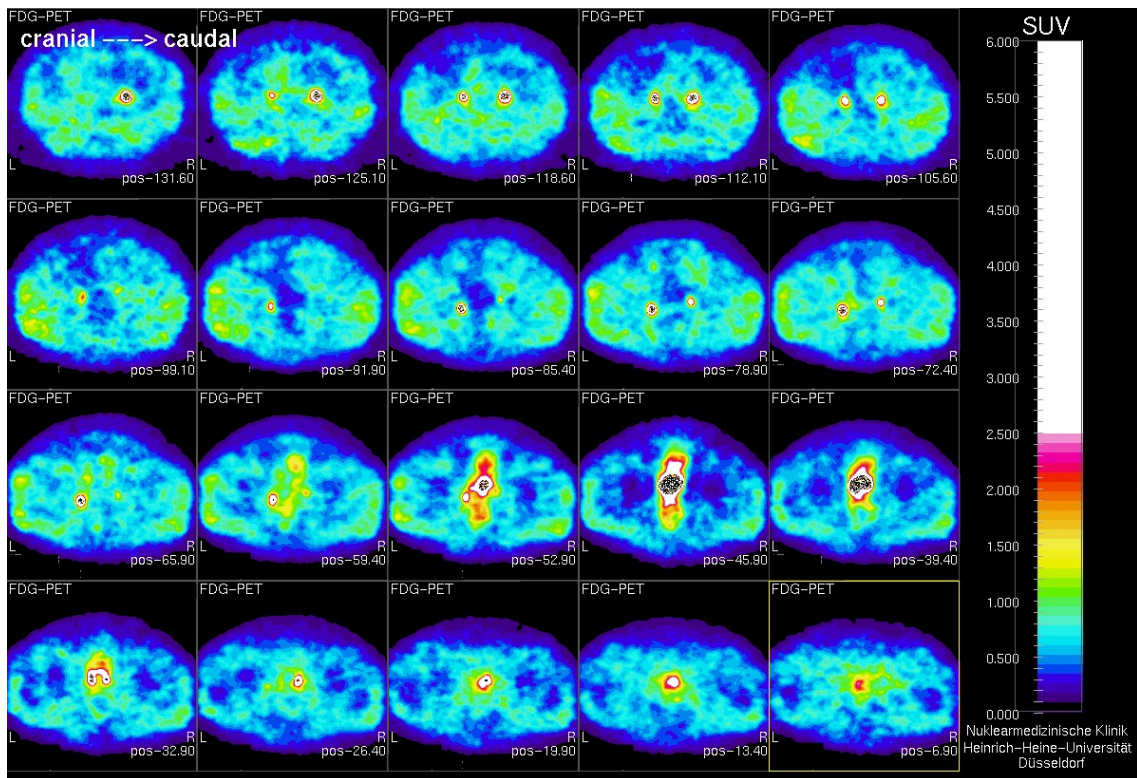


Abbildung 6:

Schnittbildserie eines Patienten mit einem Harnblasenkarzinom (Nr.19, F.S.). In den unteren acht Schichten kommt die Harnblase zur Darstellung. In der achten bis zehnten Schicht ist auf der rechten Seite eine rundliche Mehranreicherung mit grenzwertig erhöhtem SUV dargestellt, die entweder einer Metastase oder einem Anteil des rechten Harnleiters entsprechen kann. Weiteren Aufschluss gewährt der Seitenvergleich sowie die dynamische Betrachtung (Abbildung 7).

Beurteilung der Positronen-Emissionstomographien

Zur Auswertung der erzeugten Bilder erfolgte zunächst, ähnlich wie bei CT-Untersuchungen, eine Betrachtung von Schnittbildserien. Hierdurch wird eine anatomische Zuordnung vereinfacht und größere Strukturen können über mehrere Ebenen verfolgt werden. Ausschnittsvergrößerungen auffälliger Befunde erleichterten hierbei die Beurteilung. In Abbildung 6 ist als Beispiel einer Schnittserie die PET-Messung eines Harnblasenkarzinompatienten dargestellt.

Als malignitätverdächtig wurden Anreicherungen mit einem SUV von mehr als 2,5 gewertet [54]. Auch im Vergleich zur Hintergrundaktivität deutliche

herdförmige Tracerakkumulationen (hot spots) mit Werten unter 2,5 SUV, die einen beständigen Anstieg der Aktivität in der dynamischen Betrachtung aufwiesen, wurden als suspekt angesehen.

Dynamische Betrachtung der Aktivitätsanreicherung

Zur Verbesserung der Aussagefähigkeit der PET bei fraglich tumorverdächtigen Befunden wurde in der vorliegenden Studie das Verfahren der dynamischen Auswertung der ^{18}F FDG-Verteilung eingeführt. Durch die Messung der Aktivitätsverteilung in jeder Schicht zu verschiedenen Zeitpunkten kann der Verlauf der ^{18}F FDG-Anreicherungen in den metastasenverdächtigen Herden beurteilt werden. Hierdurch wird eine Abgrenzung kontinuierlich ^{18}F FDG-akkumulierender Tumorherde von Gefäßen und den ableitenden Harnwegen ermöglicht, da sich bei letzteren die anfänglich hohen Aktivitätswerte im Messungszeitraum abschwächen. In Zweifelsfällen gestattet die Einbeziehung dieses zeitlichen Verlaufs der Aktivitätsanreicherung eine Unterscheidung zwischen tumorbefallenen Lymphknoten, Blutgefäßen oder Harnleitern.

Abbildung 7 zeigt beispielhaft den zeitlichen Verlauf der Aktivitätsanreicherung in einer Schicht (Patient aus Abbildung 6, Blasenkarzinompatient Nr.19, F.S.; Abstand zwischen den vier Messungen jeweils ca. 15 Minuten). Hierbei ist die im Vergleich zur üblichen CT-Lagerung seitenverkehrte Lage des Patienten in dieser Sequenz zu beachten. Die linke Mehranreicherung konnte über mehrere Schichten verfolgt werden und wurde als Harnleiter identifiziert. Der rechte Herd erstreckte sich nur über drei Schichten, daher konnte ein Metastasenverdacht nicht sicher ausgeschlossen werden. Der deutliche Rückgang der Aktivität innerhalb von 45 Minuten machte auch hier die Darstellung des Harnleiters wahrscheinlich. Die histologische Untersuchung des entsprechenden Lymphknotendissektats erbrachte in dieser Region tumorfreie Lymphknoten.

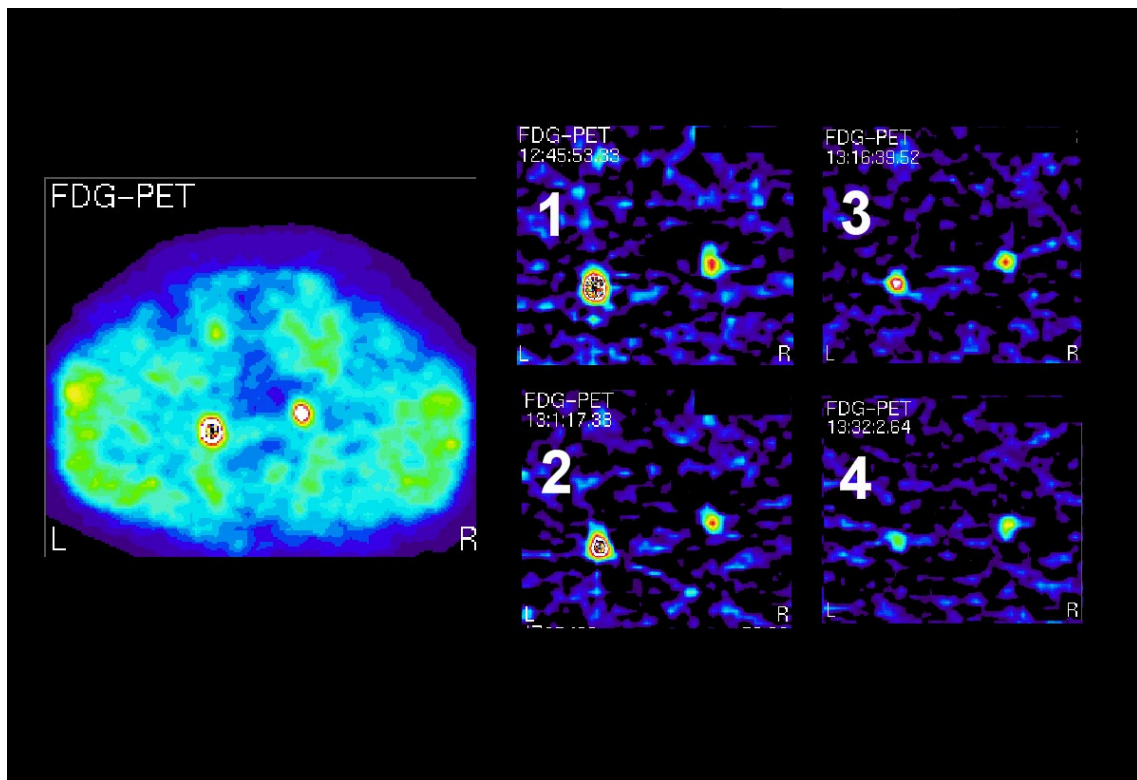


Abbildung 7:

Die Darstellung von zwei herdförmigen Mehranreicherungen zeigt eine Abnahme der Aktivität im Verlauf von vier Messzeitpunkten (derselbe Patient wie in Abbildung 6). Damit wird eine Metastasierung als Ursache der ^{18}F FDG-Akkumulation unwahrscheinlich.

Alle Auswertungen der iterativen Rekonstruktionen wurden durch einen in der PET-Diagnostik erfahrenen Nuklearmediziner (M.R.) der Nuklearmedizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Ohne Kenntnis des Tumorstadiums und des Ergebnisses der computertomographischen Untersuchung erfolgte eine Einstufung der regionären Lymphknoten in tumorbefallen oder tumorfrei. Den metastasenverdächtigen Lymphknoten wurden durch die oben erwähnte Kenntnis von Zuordnungspunkten anatomische Regionen zugeordnet.

Bei 38 der insgesamt 57 PET-Untersuchungen erfolgte die Bildrekonstruktion in der normalen Routinediagnostik mit der gefilterten Rückprojektion. Es wurde ein Vergleich mit der Auswertung der iterativ erzeugten Bilder durchgeführt, um die Auswirkungen des Rekonstruktionsverfahrens auf die Genauigkeit ein-

zuschätzen. Bei Diskrepanzen zwischen den Routinebefunden und der Bildokumentation erfolgte eine Nachkontrolle unter den gleichen Gesichtspunkten wie bei den iterativen Bildern.

Computertomographie

Sämtliche computertomographischen Bilder wurden durch einen erfahrenen Radiologen (G.F.) des Instituts für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in Unkenntnis des Tumorstadiums erneut befundet. Zur Einstufung der Lymphknoten in maligne oder benigne dienten morphologische Kriterien, vornehmlich die Größe. Die computertomographischen Untersuchungen wurden in aller Regel im Institut für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Zur Vermeidung einer zusätzlichen Strahlenbelastung wurde auf eine weitere Untersuchung unter einheitlichen Bedingungen verzichtet, wenn bereits Aufnahmen anderer Einrichtungen vorhanden waren.

Histopathologische Untersuchung

Das Dissektat wurde zur späteren genauen anatomischen Zuordnung der Lage von möglichen Lymphknotenmetastasen unter Richtungsangabe markiert. Entsprechend dem Verlauf der begleitenden Arterien wurden die iliakalen Lymphbahnen und die obturatorische Lymphbahn vor der feingeweblichen Untersuchung auf eine Unterlage geheftet. Anschließend wurden sämtliche im Rahmen der Lymphadenektomie gewonnenen Gewebsblöcke am Pathologischen Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf histopathologisch begutachtet.

Die Studiauswertung erfolgte durch den Vergleich des histopathologisch gesicherten Ergebnisses der Lymphadenektomie mit den Befunden der ¹⁸FDG-PET und der Computertomographie, wobei für beide Verfahren Sensitivität und Spezifität bestimmt wurden.

2.3 Patientenkollektiv

Von 1992 bis 1999 wurden an der Nuklearmedizinischen Klinik in Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sowie dem Forschungszentrum Jülich GmbH bei 54 Patienten mit malignen Tumoren von Prostata bzw. Harnblase insgesamt 57 Untersuchungen mit der Positronen-Emissionstomographie im Rahmen einer prospektiven Studie durchgeführt. Alle Patienten hatten nach entsprechender Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis erklärt. Das Studienprotokoll war von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt worden.

2.3.1 Patienten mit Prostatakarzinom

Bei 31 Patienten mit einem nach Stanzbiopsie histologisch gesicherten Prostatakarzinom wurde jeweils eine ^{18}F FDG-PET-Untersuchung zur Feststellung möglicher Lymphknotenmetastasen durchgeführt. Das Alter der Patienten lag zwischen 48 und 79 Jahren (mittleres Alter 67,3 Jahre).

Die Entfernung des Primärtumors erfolgte bei 28 Patienten durch radikale Prostatovesikulektomie. Bei zwei Patienten (Nr.3, E.B.; Nr.21, B.M.) erfolgte eine Biopsie zur Diagnosesicherung. Wegen einer Ausdehnung des Tumors über die Prostatakapsel hinaus und gleichzeitiger Lymphknotenmetastasierung wurde hier jeweils keine radikale Operation durchgeführt. Bei einem weiteren Patienten (Nr.4, S.E.) wurde nach erfolgter Lymphknotendissektion wegen einer multiplen Lymphknotenmetastasierung nur eine transurethrale Elektroresektion zur Beseitigung der subvesikalen Obstruktion durchgeführt. Abbildung 8 gibt einen Überblick über die durchgeführten Therapiemaßnahmen bei den 31 Prostatakarzinompatienten.

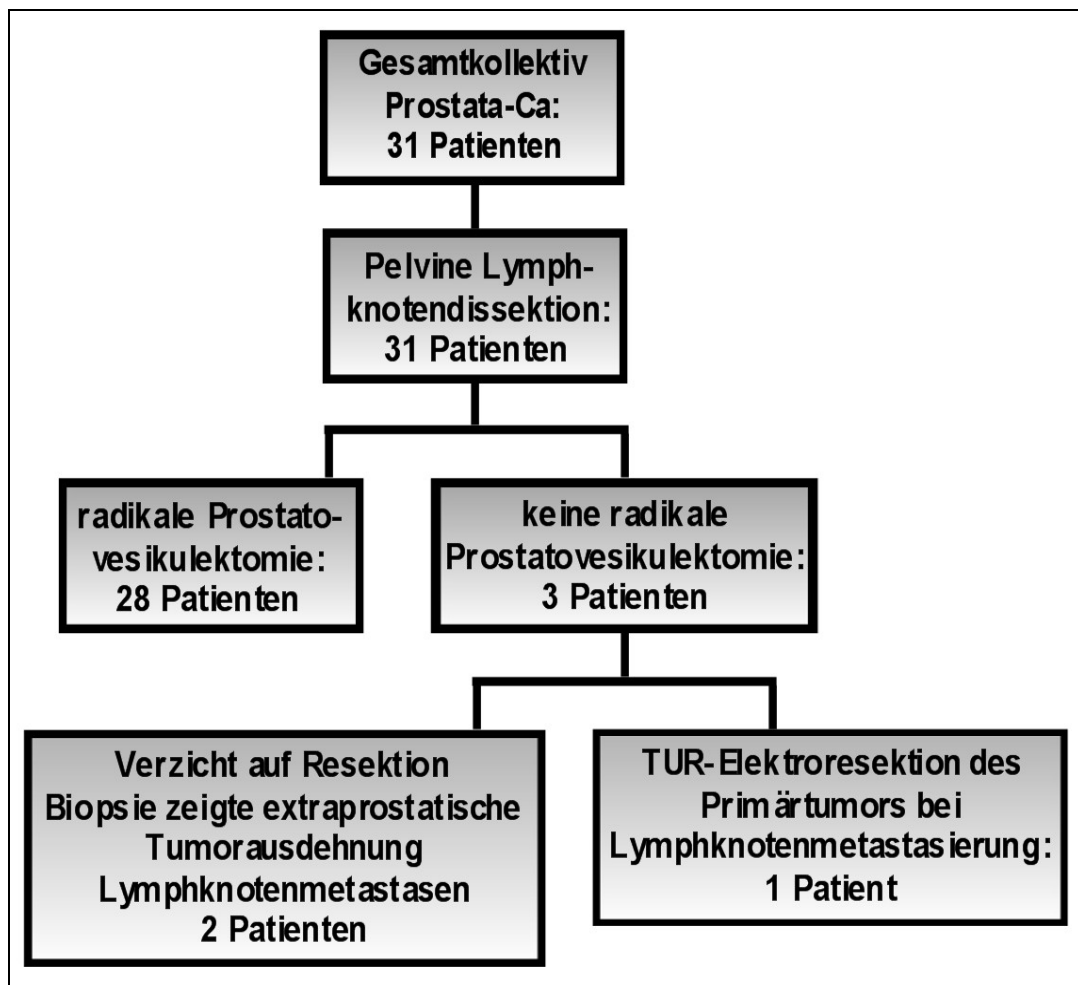


Abbildung 8:
Übersicht über die Zusammensetzung der Patientengruppe mit einem Prostatakarzinom und die durchgeführten Therapiemaßnahmen.

Nach Resektion bzw. Biopsie erfolgte jeweils die Bestimmung von Tumorstadium und Malignitätsgrad (siehe Abbildung 9). Bei allen Patienten erfolgte die histopathologische Sicherung des Lymphknotenstatus nach pelviner Lymphknotendisektion.

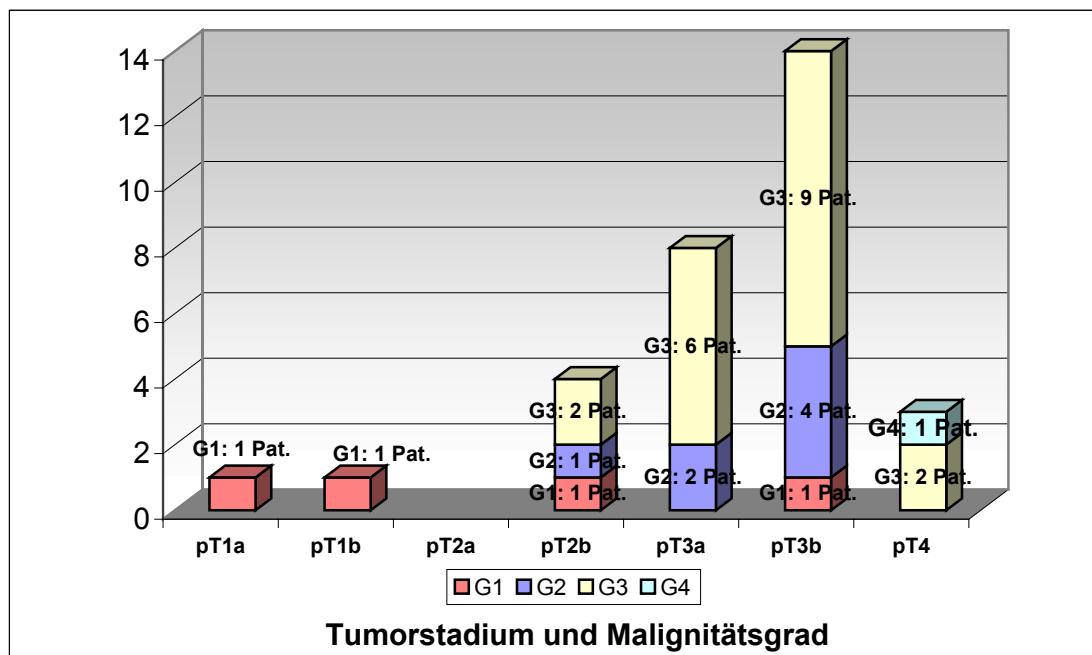


Abbildung 9:
Einstufung der Patienten mit Prostatakarzinom nach Tumorstadium und Malignitätsgrad.

2.3.2 Patienten mit Blasenkarzinom

23 Patienten (drei Frauen, 20 Männer) bei denen nach einer transurethralen Blasentumorresektion ein Karzinom der Harnblase festgestellt wurde, erhielten eine PET mit ^{18}F FDG. Bei einem Patienten (Nr.22, A.R.) wurden im Krankheitsverlauf insgesamt vier PET-Untersuchungen durchgeführt. Die Patienten hatten ein Alter von 33 bis 81 Jahren (mittleres Alter 64,8 Jahre). 21 von 23 Patienten wiesen ein Urothelkarzinom auf, bei zwei Patienten handelte es sich um ein Plattenepithelkarzinom (jeweils eine Frau und ein Mann).

Wegen eines muskelinvasiven Tumorwachstums ergab sich in 19 Fällen die Indikation zur radikalen Zystektomie, in vier Fällen wurde lediglich eine transurethrale Blasentumorresektion durchgeführt. Bei zwei dieser Patienten (Nr.18, J.R.; Nr.21, J.T.) konnte wegen eines nur oberflächlichen Harnblasenkarzinoms (pTa) auf die Zystektomie verzichtet werden. In einem Fall (Nr.3, F.-K.D.) wurde wegen einer ausgedehnten Lymphknotenmetastasierung keine radikale Zystektomie durchgeführt, bei einem weiteren Patienten (Nr.16, A.R.) erfolgte wegen einer bereits vorhandenen Lebermetastasierung nur die transurethrale Resektion (TUR).

Die histopathologische Sicherung des Lymphknotenstatus erfolgte bei 19 Patienten nach pelviner Lymphknotendisektion. Bei einem Patienten waren bereits vor Studienbeginn Zystektomie und Lymphknotendisektion durchgeführt worden, wegen des im weiteren Verlauf aufgetretenen klinischen Verdachts auf eine Lymphknotenmetastasierung wurde der Patient später in die Untersuchung aufgenommen. Die Feststellung einer möglichen Lymphknotenbeteiligung erfolgte in diesem Fall durch Obduktion.

Bei den beiden Patienten mit nur oberflächlichen Karzinomen war wegen des niedrigen Tumorstadiums (pTa) keine Lymphknotendisektion erforderlich geworden, hier konnte jeweils eine Lymphknotenbeteiligung durch den weiteren klinischen Verlauf ausgeschlossen werden (Beobachtungszeitraum: Patient Nr.18, J.R.: 23 Monate; Patient Nr.21, J.T.: 30 Monate). Bei dem Patienten mit

Lebermetastasierung wurde auch auf die Lymphknotendisektion verzichtet (Nr.16, A.R.), hier gab ebenfalls der weitere Krankheitsverlauf (über 12 Monate) Aufschluss über den Lymphknotenstatus. In Abbildung 10 wird die Zusammensetzung des Patientenkollektivs der Blasenkarzinompatienten und deren jeweilige Therapie dargestellt. Tumorstadium und Malignitätsgrad sind in Abbildung 11 wiedergegeben.

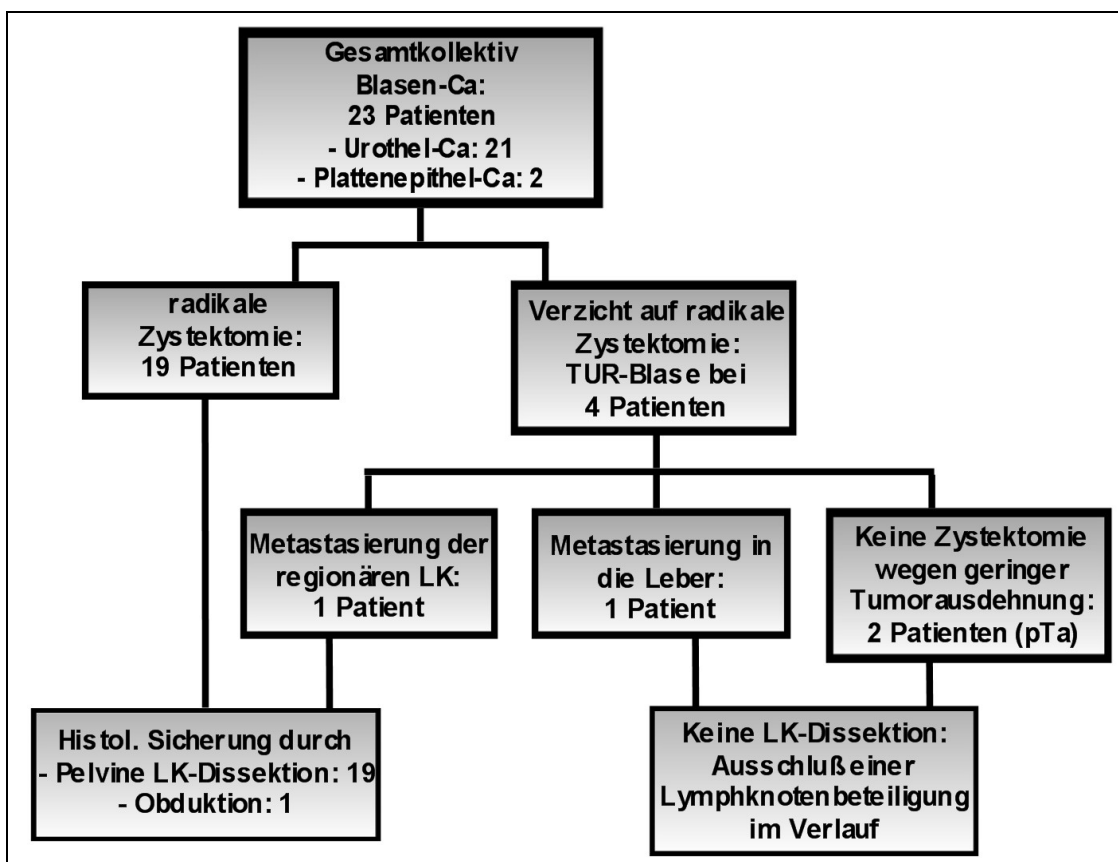


Abbildung 10:
Übersicht über die Zusammensetzung der Gruppe der Blasenkarzinompatienten und die durchgeführten Therapiemaßnahmen.

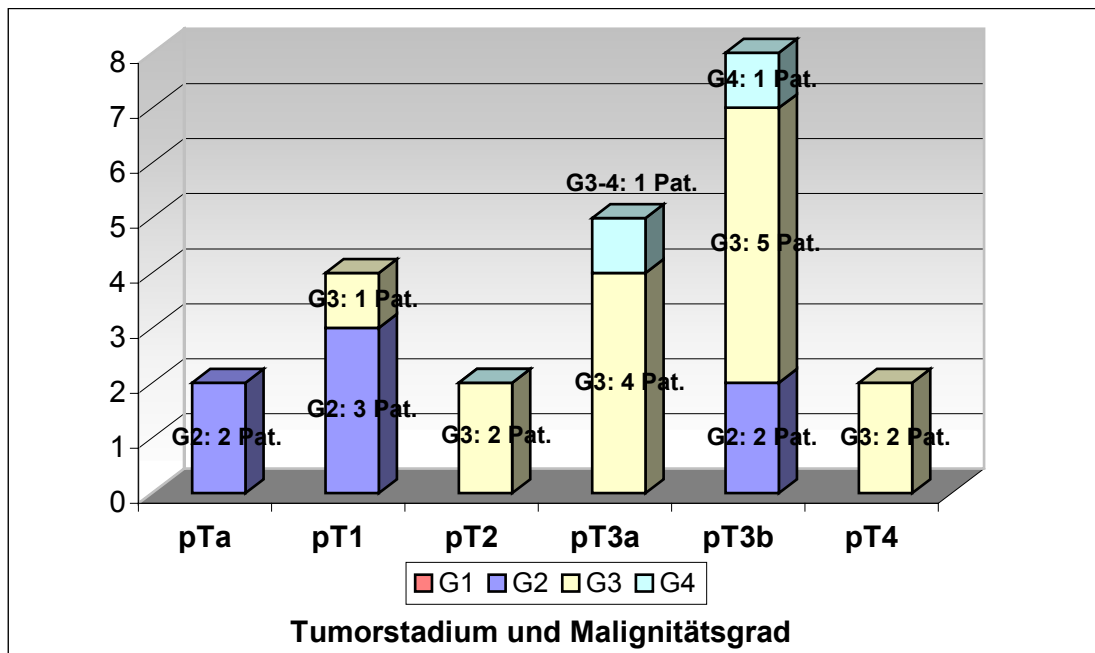


Abbildung 11:
Einstufung der Patienten mit Blasenkarzinom nach Tumorstadium und Malignitätsgrad.

Klinische Daten der Prostata- und Harnblasenkarzinompatienten

In den folgenden Tabellen sind die klinischen Daten der Prostata- und Blasenkarzinompatienten dargestellt. Sie geben eine Übersicht über das histologische Stadium, das Patientenalter, das Ausmaß einer eventuellen Lymphknotenmetastasierung sowie über weitere bedeutsame zusätzliche Erkrankungen und Befunde.

Nr.	Name	Alter	Histologisches Stadium	Gewicht Prostata	Extraprost. Ausdehnung Primarius	PSA	Histo LK	Bemerkung
1	H.Ba.	69	pT2bGIIpN0M0R0	46 g		9,5 ng/ml	keine Metastasen	
2	H.Bo.	61	pT2bGIpN0M0R0	76 g		6,0 ng/ml	keine Metastasen	
3	E.B.	68	mind. pT3bGIIpN1M0	nur Biopsie (s.r.)	Infiltration Samenblasen bds.	12,2 ng/ml	1 Metastase links bis 1,5 cm	
4	S.E.	66	pT2bGIIpN1M0	nur Elektroresektion bei LK-Metastasen	s.l.	4,3 ng/ml	4 Metastasen links bis 3,1 cm, 1 Metastase rechts bis 3,5 cm, neuroendokrin entdifferenziert	
5	E.F.	61	pT3aGIIpN0M0	68 g		43,1 ng/ml	keine Metastasen	
6	H.G.	73	pT3bGIIpN0M0R0	87 g	beginnende Infiltration Samenbl. bds.	44,0 ng/ml	keine Metastasen	
7	L.H.	68	pT3aGIIpN0M0R1	42 g		15,5 ng/ml	keine Metastasen	
8	F.H.	69	pT4GIIpN1M0R1	78 g	Infiltration Samenblasen bds.	34,9 ng/ml	1 Metastase rechts	
9	H.Hi.	73	pT3bGIIpN1M0R1	162 g	Infiltration Samenblasen bds., Urethra	112,0 ng/ml	1 Mikrometastase links	
10	E.H.	73	pT3aGIIpN0M0R0	127 g		26,7 ng/ml	keine Metastasen	
11	H.Ho.	71	pT3bGIIpN0M0R1	47 g	Infiltration Samenblase bds.	83,0 ng/ml	keine Metastasen	
12	G.H.	70	pT3bGIIpN0M0R0	110 g	Infiltration Samenblasen bds.	25,5 ng/ml	keine Metastasen	
13	K.-H.H.	71	pT3bGIIpN0M0R1	46 g	Infiltration Samenblasen, Urethra	39,1 ng/ml	keine Metastasen	
14	D.I.	59	pT3bGIIpN0M0R1	77 g	Infiltration Samenblasen bds.	54 ng/ml	keine Metastasen	
15	J.K.	77	pT3bGIIpN1M0R2	58 g	Infiltration Samenblasen	21,0 ng/ml	1 Mikrometastase links	
16	H.L.	68	pT1aGIpN0M0R0	61 g		6,7 ng/ml	keine Metastasen rechts entzündl. veränderte Lymphknoten	
17	O.M.	70	pT4GIII-IVpN0M0	107 g		16,6 ng/ml	keine Metastasen, rechts entzündl. veränderte Lymphknoten	multiple Blasentumoren pTaG1
18	A.M.	67	pT3aGIIpN0M0	59 g		19,3 ng/ml	keine Metastasen	
19	K.H.-M.	48	pT3bGIIpN1M0R1	45 g	Infiltration rechte Samenblase	40,0 ng/ml	1 Metastase rechts (1 cm), jeweils 1 Mikrometastase bds.	
20	H.M.	69	pT3aGIIpN0M0	46 g		1,9 ng/ml	keine Metastasen	
21	B.M.	67	pT3bGIIpN1M0	nur Biopsie (s.r.)	Infiltration Samenblasen bds.	26,8 ng/ml	1 Metastase rechts 0,5 cm	
22	E.M.	66	pT3aGIIpN1M0R1	46 g		3,9 ng/ml	1 Metastase links	
23	H.P.	79	pT1bGIpN0M0	36 g		17,4 ng/ml	keine Metastasen	
24	H.R.	65	pT3bGIIpN1M0R1	58 g	Infiltration Samenblasen bds.	41,0 ng/ml	7 Metastasen links	
25	W.S.	62	pT3bGIIpN0M0	48 g		23,2 ng/ml	keine Metastasen	
26	S.T.	66	pT3aGIIpN0M0R0	50 g		7,9 ng/ml	keine Metastasen	
27	G.T.	65	pT3bGIpN0M0R0	46 g	Infiltration Samenblase rechts	13,5 ng/ml	keine Metastasen	
28	H.T.	73	pT2bGIIpN0M0	35 g		4,2 ng/ml	keine Metastasen	
29	Z.V.	60	pT3aGIIpN0M0R1	40 g	Infiltration des periprostatichen Fettgewebes	11,9 ng/ml	keine Metastasen	
30	H.W.	74	pT4aGIIpN0M0R1	138 g	Infiltration linke Samenblase, Infiltration Blasenhal	50,1 ng/ml	keine Metastasen	
31	E.W.	58	pT3bGIIpN1M0R0	54 g	Infiltration rechte Samenblase	23,3 ng/ml	1 Mikrometastase links	

Tabelle 2: Klinische Daten der Patienten mit einem Prostatakarzinom.

Tabelle 3: Klinische Daten der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom.

Nr.	Name	Alter	Histologisches Stadium	pelvine Lymphknotendisektion	Bemerkung
1.	J.A.	65	pT2GIIpN0M0	keine Metastasen	
2.	H.B.	66	pT2GIIpN0M0	keine Metastasen	
3.	F.-K.D.	72	pT3aGIIpN2M0	Metastase rechts 5 cm	
4.	F.D.	81	pT3bGIIpN1M0	Dissektion vor PET / CT Verlauf: Metastasen / Tod	Prostatakarzinom pT1a G1-2
5.	M.E.	72	pT2GIIpN0M0	keine Metastasen, Lymphadenitis	
6.	F.E.	71	pT3bGIIpN0M0 später M1	keine Metastasen	früher Rektumkarzinom
7.	H.F.	56	pT1GIIpN0M0	keine Metastasen	
8.	H.H.	60	pT3bGIIpN2M0	6 Metastasen links bis 2 cm 3 Metastasen rechts bis 2 cm	zusätzl. kleines Prostata- karzinom
9.	C.J.(w)	72	pT3aGIIpN0M0	keine Metastasen, Lymphadenitis	
10.	E.K.(w)	77	pT3bGIIpN0M0 Plattenepithel-Ca	keine Metastasen, Lymphadenitis	
11.	K.K.	73	pT4GIIpN1M0	1 Mikrometastase rechts, Lymphadenitis links	zusätzl. Ösophagus- karzinom
12.	K.-H.L.	62	pT3aGIIpN0M0	keine Metastasen	
13.	H.-G.M.	67	pT3bGIIpN0M0 Plattenepithel-Ca	keine Metastasen	Nierenbecken-Karzinom links pTaG1
14.	H.P.	65	pT3bGIVpN0M0(R1)	keine Metastasen	kleines Prostatakarzinom
15.	F.P.	67	pT1GIIpN0	keine Metastasen	zusätzl. Prostatakarzinom
16.	A.R.	71	pT3aGIII-IVN0M1	keine Dissektion Verlauf: keine Metastasen	hepatische Filiae
17.	R.R.(w)	71	pT3bGIIpN1M0	1 Mikrometastase rechts	
18.	J.R.	45	pTaGII (5/98)N0M0	keine Dissektion Verlauf: keine Metastasen	
19.	F.S.	63	pT4GIIpN1M0	1 Mikrometastase rechts	
20.	R.S.	64	pT2GIIpN0M0	keine Metastasen	
21.	J.T.	33	pTaGII / IIIN0M0	keine Dissektion Verlauf: keine Metastasen	
22.	F.T.	61	pT3bGIIpN1M0	1 Metastase rechts	
23.	F.-H.W.	56	pT3aGIIpN0M0	keine Metastasen	

3 Ergebnisse

3.1 Prostatakarzinome

Insgesamt wiesen zehn der 31 Patienten pelvine Lymphknotenmetastasen auf. Hiervon hatten drei Patienten jeweils einseitig eine Mikrometastase (größter Durchmesser ≤ 5 mm). Ein Patient hatte zusätzlich zu einer Lymphknotenmetastase mit einem Durchmesser von 1 cm beidseits Mikrometastasen.

3.1.1 Prostatakarzinompatienten ohne Lymphknotenmetastasen

Richtig negative Befunde konnten mit der iterativ rekonstruierten ^{18}F FDG-PET in allen 21 Untersuchungen bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasierung erzielt werden. Diese wurden im CT ebenfalls nachvollzogen, bei zwei Patienten (Nr.5, E.F., Nr.26, S.T.) wurde keine Computertomographie durchgeführt. Entsprechend zeigten sich bei keiner der ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen falsch positive Befunde.

In Tabelle 4 werden die histopathologischen Klassifizierungen der Lymphknotendissektate mit den Befunden der bildgebenden Verfahren für die Prostatakarzinompatienten mit metastasenfreien Lymphknoten verglichen.

Tabelle 4:

Vergleich des histologischen Lymphknotenstatus mit der PET und korrespondierender CT bei Prostatakarzinompatienten ohne Tumorbefall der Lymphknoten (falsche Befunde sind rot hervorgehoben).

Nr.	Name	Histologie Lymphknoten	PET-Ergebnis		CT-Ergebnis
			iterativ	Rückproj.	
1	H.Ba.	negativ	negativ	nicht durchg.	negativ
2	H.Bo.	negativ	negativ	negativ	negativ
5	E.F.	negativ	negativ	negativ	nicht durchg.
6	H.G.	negativ	negativ	negativ	negativ
7	L.H.	negativ	negativ	negativ	negativ
10	E.H.	negativ	negativ	negativ	negativ
11	H.Ho.	negativ	negativ	negativ	negativ
12	G.H.	negativ	negativ	negativ	negativ
13	K.-H.H.	negativ	negativ	negativ	negativ
14	D.I.	negativ	negativ	nicht durchg.	negativ
16	H.L.	negativ	negativ	negativ	negativ
17	O.M.	negativ	negativ	positiv	negativ
18	A.M.	negativ	negativ	fraglich	negativ
20	H.M.	negativ	negativ	negativ	negativ
23	H.P.	negativ	negativ	negativ	negativ
25	W.S.	negativ	negativ	negativ	negativ
26	S.T.	negativ	negativ	negativ	nicht durchg.
27	G.T.	negativ	negativ	negativ	negativ
28	H.T.	negativ	negativ	negativ	negativ
29	Z.V.	negativ	negativ	negativ	negativ
30	H.W.	negativ	negativ	positiv	negativ

3.1.2 Prostatakarzinompatienten mit Lymphknotenmetastasen

a) Korrekt positive ^{18}F FDG-PET-Untersuchung

Mit der ^{18}F FDG-PET konnten bei zwei der zehn Untersuchungen von Patienten mit Lymphknotenmetastasen korrekte Befunde erzielt werden. Bei einem dieser Patienten (Nr.22, E.M.) lieferten die korrespondierenden CT-Untersuchungen ein falsch negatives Ergebnis.

Die Darstellung der histologisch gesicherten Lymphknotenmetastase bei Patient Nr.3 (E.B.) zeigte in der gefilterte Rückprojektion einen klar metastasenverdächtigen Befund. In der iterativen Rekonstruktion weist diese Region mit 2,8 SUV eine lediglich grenzwertig gesteigerte Aktivität auf. Daher wurde hier zur Diagnosesicherung zusätzlich eine dynamische Betrachtung der ^{18}F FDG-Anreicherung durchgeführt, welche den Metastasenverdacht erhärtete. Bei Patient Nr.3 wurde keine Computertomographie durchgeführt. Abbildung 12 zeigt eine Gegenüberstellung der Darstellung der Lymphknotenmetastase dieses Patienten in der PET mit beiden Rekonstruktionsverfahren.

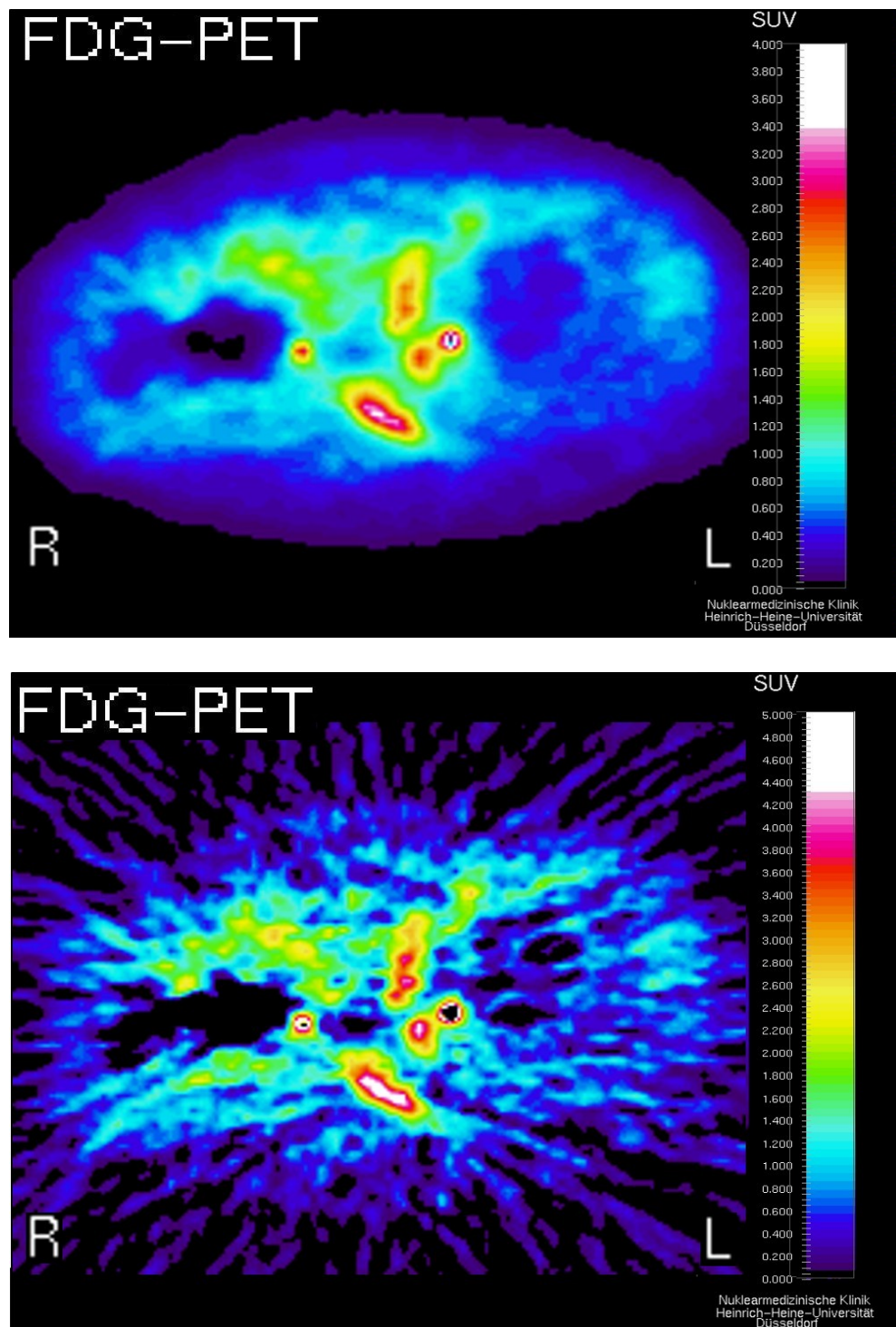


Abbildung 12:

¹⁸F-DG-PET des Patienten Nr. 3 (E.B.) mit iterativer Bildrekonstruktion (oben) und gefilterter Rückprojektion (unten). In der Rückprojektion zeigt die histologisch gesicherte Lymphknotenmetastase medial des linken Ureters mit 4,2 SUV eine deutliche Mehranreicherung. In der iterativen Rekonstruktion stellt sich die Lymphknotenmetastase mit 2,8 SUV etwas abgeschwächt dar.

b) Falsch negative ^{18}FDG -PET-Untersuchung

Falsch negative Befunde fanden sich bei sieben iterativen ^{18}FDG -PET-Untersuchungen. Bei diesen Patienten wurden die Lymphknotenmetastasen mit der CT-Untersuchung ebenfalls nicht diagnostiziert, wobei es sich in vier Fällen (Nr.9, H.H.; Nr.15, J.K.; Nr. 21, B.M.; Nr.31, E.W.) um nicht detektierte Mikrometastasen handelte. Bei Patient Nr.4 (S.E.) zeigten die Lymphknotenmetastasen eine neuroendokrine Entdifferenzierung, die Metastasen wurden ebenfalls mit keinem bildgebenden Verfahren dargestellt.

c) Fraglicher Metastasenverdacht in der ^{18}FDG -PET

Bei einem Patienten (Nr.19, K.-H.M.), bei dem zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung eine begleitende Androgendeprivation durchgeführt wurde, ergab die ^{18}FDG -PET nur einen fraglichen Metastasenhinweis. Die betreffenden Regionen wiesen zwar im Vergleich zur Umgebung eine leicht erhöhte Aktivität auf, bei SUV-Werten bis 1,7 wurden sie jedoch nicht als zwingend metastasenverdächtig gewertet. In diesem Fall konnten die Metastasen mit der Computertomographie diagnostiziert werden. In Kenntnis der Medikation des Patienten wäre auch die ^{18}FDG -PET richtig positiv gewertet worden. In Abbildung 13 werden die entsprechenden PET- und CT-Schichten gegenübergestellt, die gute Übereinstimmung der ^{18}FDG -PET-Akkumulation mit der morphologischen Veränderung ist durch die computergenerierte Überlagerung in Abbildung 14 dargestellt.

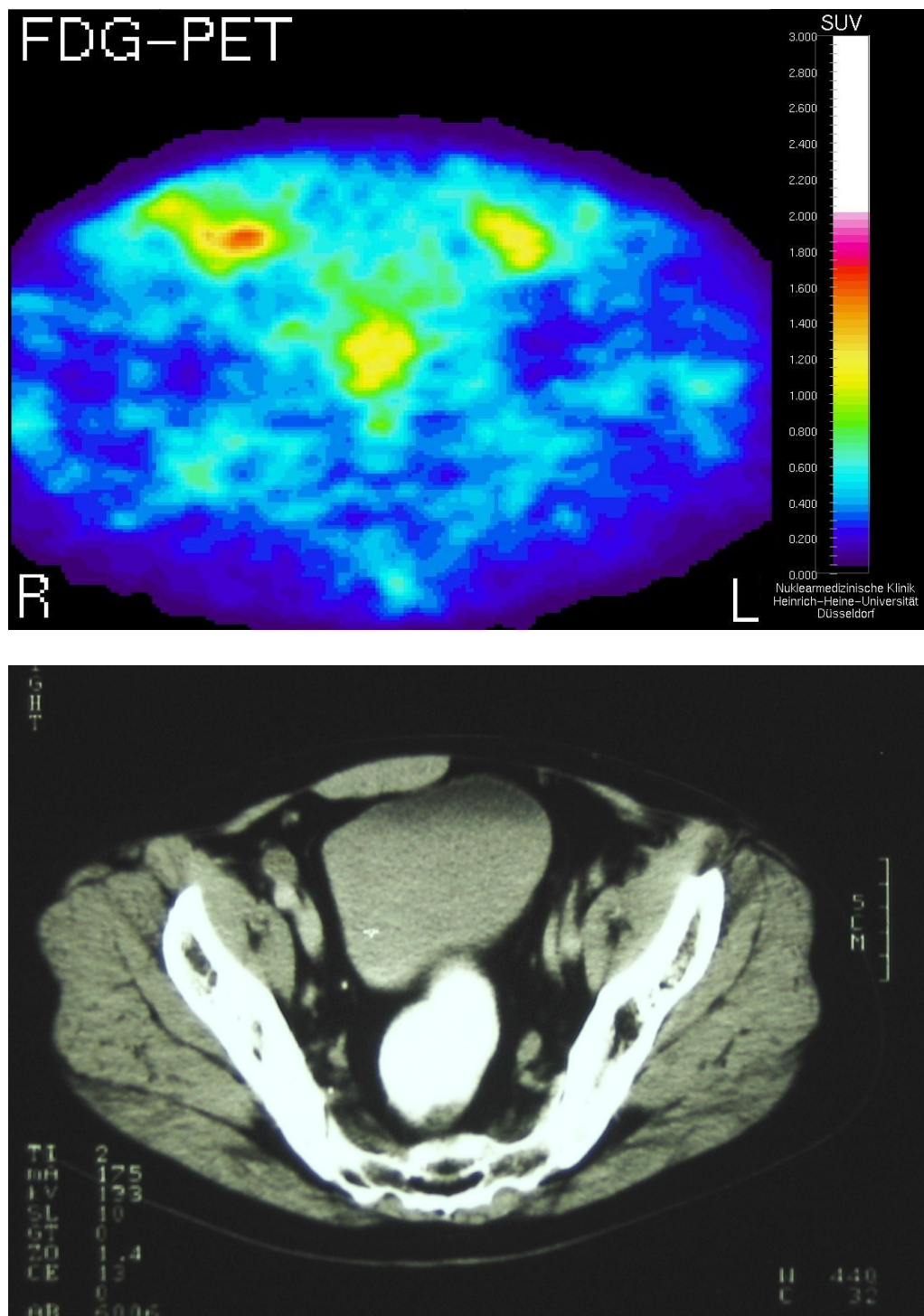


Abbildung 13:

PET und CT des Patienten Nr. 19 (K.-H.M). Bei laufender antiandrogener Therapie werden die Regionen der Lymphknotenmetastasen zwar in der PET dargestellt, bei SUV-Werten bis maximal 1,7 jedoch nur als fraglich metastasenverdächtig gewertet. In der korrespondierenden CT zeigen sich vergrößerte, tumorsuspekte Lymphknoten.

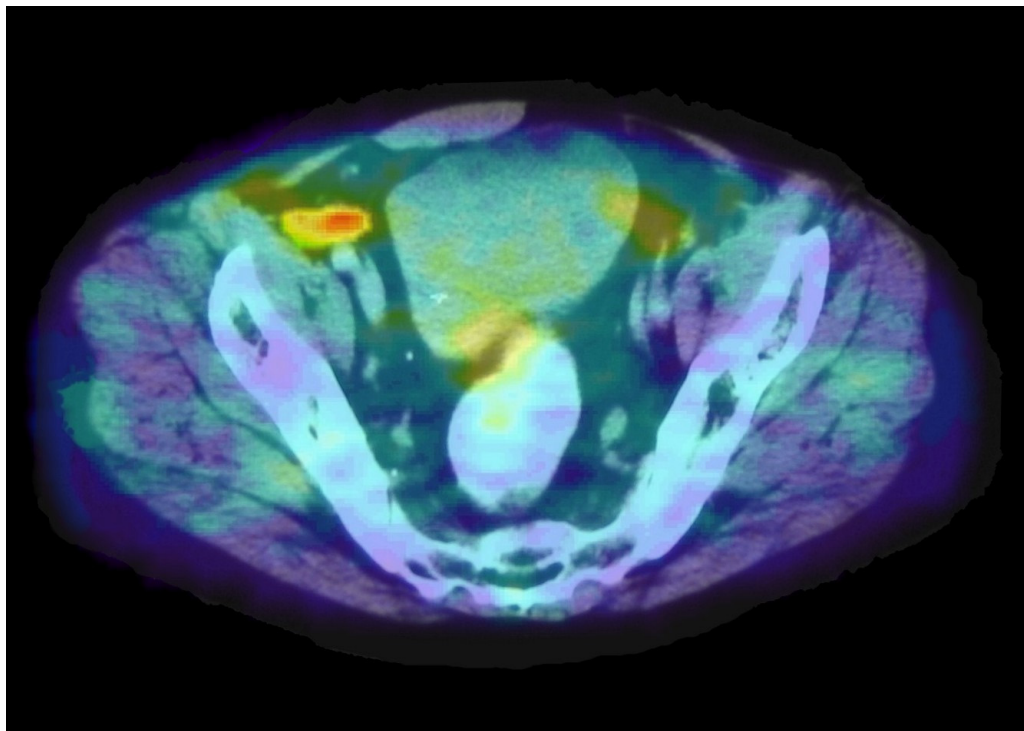


Abbildung 14:
Im computerunterstützt erzeugten Fusionsbild wird die gute Übereinstimmung der herdförmigen ^{18}F FDG-Anreicherung mit dem anatomischen Korrelat der Lymphknotenmetastase ersichtlich.

Im Folgenden werden bei Patienten mit Metastasen eines Prostatakarzinoms die histopathologischen Klassifizierungen der Lymphknotendissektate mit den Befunden der Positronen-Emissionstomographie sowie mit den korrespondierenden Befunden der Computertomographie verglichen (Tabelle 5).

Tabelle 5:

Vergleich des Lymphknotenstatus mit PET und korrespondierender CT bei den Prostatakarzinompatienten mit Lymphknotenmetastasen. Falsche und fragliche Befunde sind rot hervorgehoben.

Nr.	Name	Histologie Lymphknoten	PET-Ergebnis		CT-Ergebnis
			iterativ	Rückproj.	
a) PET korrekt positiv					
3	E.B.	positiv (1 Met. links; bis 1,5 cm)	positiv (dyn.)	positiv	nicht durchg.
22	E.M.	positiv (1 Met. links; 0,9 cm)	positiv	positiv	negativ
b) PET falsch negativ, CT ebenfalls falsch negativ					
4	S.E.	positiv (4 Met. links; bis 3,1 cm; 1 Met. rechts; 3,5 cm) neuroendokrin entdifferenziert	negativ	nicht durchg.	negativ
8	F.H.	positiv (1 Metast. rechts; 1,5 cm)	negativ	negativ	negativ
9	H.Hi.	positiv (Mikrometast. links; 0,4 cm)	negativ	negativ	negativ
15	J.K.	positiv (Mikrometast. links; 0,3 cm)	negativ	negativ	negativ
21	B.M.	positiv (Mikrometast. rechts; 0,6 cm)	negativ	negativ	negativ
24	H.R.	positiv (7 Metast. links)	negativ	negativ	negativ
31	E.W.	positiv (Mikrometast. links; 0,5 cm)	negativ	negativ	negativ
c) PET mit fraglichem Metastasenverdacht, CT korrekt					
19	K.-H.M.	positiv (beidseits) Antiandrogen-Therapie 1 Metastase rechts (1 cm), jew.1 Mikrometast. bds.	fraglich	positiv	positiv

3.1.3 Darstellung der Ergebnisse der Prostatakarzinompatienten

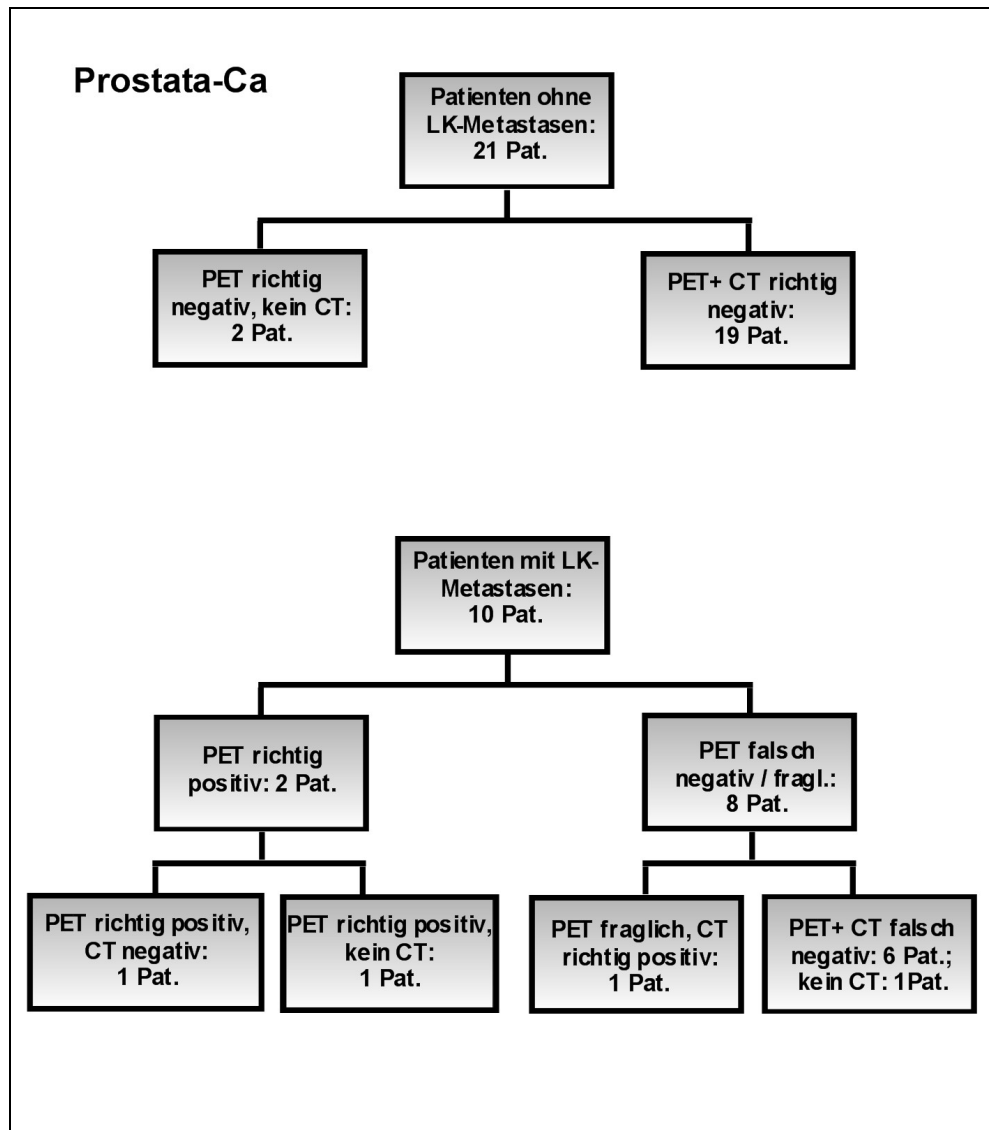


Abbildung 15:
Graphische Darstellung der Ergebnisse von iterativer ^{18}F FDG-PET und CT bei der Detektion von Prostatakarzinom-Metastasen.

3.2 Harnblasenkarzinome

Sieben der 23 Patienten wiesen Lymphknotenmetastasen auf, hiervon hatten drei Patienten Mikrometastasen. Insgesamt vier Patienten zeigten entzündlich veränderte Lymphknoten.

3.2.1 Blasenkarzinompatienten ohne Lymphknotenmetastasen

a) Korrekt negative ^{18}FDG -PET-Untersuchung

Richtig negative Befunde konnten mit der iterativ rekonstruierten ^{18}FDG -PET in 18 der 19 Untersuchungen bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasierung erzielt werden. Diese wurden in der CT ebenfalls nachvollzogen, lediglich in einem Fall (Nr.16, A.R., dritte PET-Untersuchung) wurde aus Gründen der Strahlenhygiene keine korrespondierende CT-Untersuchung als Verlaufskontrolle durchgeführt.

b) Falsch positive ^{18}FDG -PET-Befunde

In der iterativen ^{18}FDG -PET fand sich bei der Patientin Nr.10 (E.K.) ein falsch positiver Befund, in diesem Fall wurde mit der Computertomographie kein metastasenverdächtiger Lymphknoten detektiert. In der histopathologischen Untersuchung wiesen die betreffenden Lymphknoten hier Zeichen einer Entzündung auf. In Abbildung 16 wird eine der PET-Schichten mit einem metastasenverdächtigen Befund der Patientin Nr.10 dem korrespondierenden CT-Bild gegenüber gestellt. Bei einem der Fälle, in denen eine Mikrometastase nicht detektiert werden konnte (Nr.11, K.K.), zeigte sich auf der kontralateralen Seite eine Mehranreicherung. Diese ist ebenfalls entzündlichen Ursprungs, was auf die kurz zuvor durchgeführte transurethrale Tumorsektion zurückgeführt werden kann. Zwei Patienten mit histopathologisch entzündlich veränderten Lymphknoten (Nr.5, M.E., Nr.9, C.J.) wiesen keine tumorverdächtigen ^{18}FDG -Mehranreicherung in der entsprechenden Region auf.

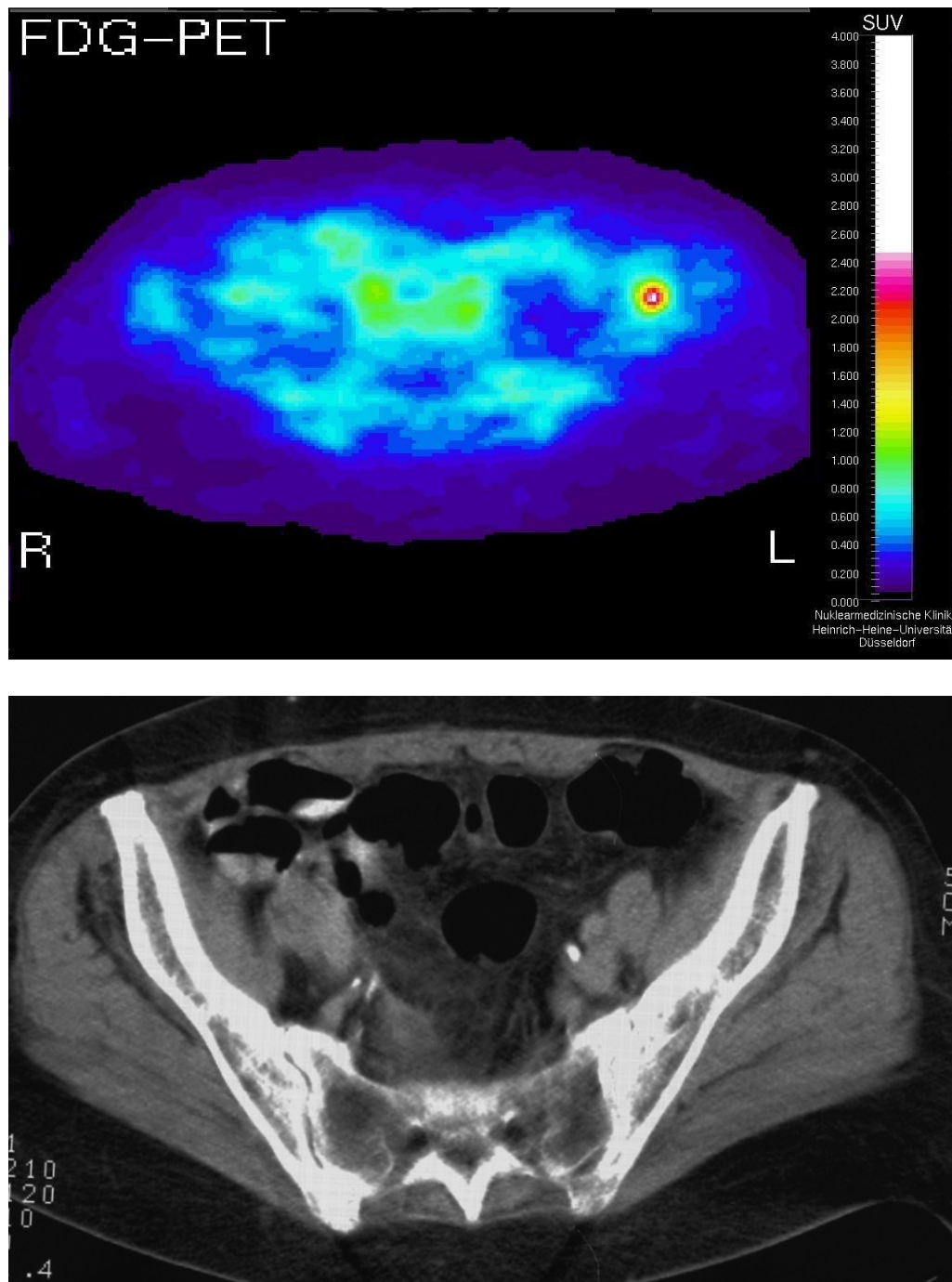


Abbildung 16:
PET und CT der Patientin Nr.10, E.K. (Harnblasenkarzinom). Das PET zeigt einen falsch metastasenverdächtigen Herd (Lymphadenitis), die korrespondierende CT-Schicht ist unauffällig.

In Tabelle 6 werden die histopathologischen Klassifizierungen der Lymphknotendissektate bzw. die Krankheitsverläufe der Blasenkarzinompatienten ohne Lymphknotenmetastasen mit den Ergebnissen der ^{18}F FDG-PET sowie mit den korrespondierenden Befunden der Computertomographie verglichen:

Tabelle 6:

Vergleich des Lymphknotenstatus mit der PET und entsprechender CT bei den Harnblasenkarzinompatienten ohne Lymphknotenmetastasen. Falsche Befunde sind rot hervorgehoben.

Nr.	Name	HistoLK	PET-Ergebnis		CT-Ergebnis
			iterativ	Rückproj.	
a) PET richtig negativ, CT richtig negativ / nicht durchgeführt					
1.	J.A.	negativ	negativ	fraglich	negativ
2.	H.B.	negativ	negativ	nicht durchg.	negativ
5.	M.E.	negativ (Lymphadenitis)	negativ	nicht durchg.	negativ
6.	F.E.	negativ	negativ	nicht durchg.	negativ
7.	H.F.	negativ	negativ	nicht durchg.	negativ
9.	C.J.(w)	negativ (Lymphadenitis)	negativ	fraglich	negativ
12.	K.-H.L.	negativ	negativ	negativ	negativ
13.	H.-G.M.	negativ	negativ	nicht durchg.	negativ
14.	H.P.	negativ	negativ	nicht durchg.	negativ
15.	F.P.	negativ	negativ	nicht durchg.	negativ
16.	A.R.	negativ (klinischer Verlauf)	negativ negativ negativ negativ	nicht durchg. nicht durchg. nicht durchg. nicht durchg.	negativ negativ nicht durchg. negativ
18.	J.R.	negativ (klinischer Verlauf)	negativ	nicht durchg.	negativ
20.	R.S.	negativ	negativ	nicht durchg.	negativ
21.	J.T.	negativ (klinischer Verlauf)	negativ	nicht durchg.	negativ
23.	F.-H.W.	negativ	negativ	negativ	negativ
b) PET falsch positiv, CT richtig negativ					
10.	E.K.(w)	negativ (Lymphadenitis)	positiv	positiv	negativ

3.2.2 Blasenkarzinompatienten mit Lymphknotenmetastasen

a) Richtig positive ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen

Bei vier der sieben Untersuchungen bei Patienten mit einem Tumorbefall der Lymphknoten zeigte die iterative ^{18}F FDG-PET richtig positive Ergebnisse (Nr.3, F.-K.D.; Nr.4, F.D.; Nr.8, H.H.; Nr.22, F.T.). Zwei der zu diesen vier PET-Untersuchungen korrespondierenden CT-Untersuchungen erbrachten ein falsch negatives Ergebnis (Nr.8, H.H.; Nr.22, F.T.). In Abbildung 17 werden die Darstellungen der Lymphknotenmetastasierung bei Patient Nr.4 (F.D.) mit der Positronen-Emissionstomographie und der Computertomographie gegenüber gestellt.

b) Falsch negative ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen

Falsch negative Befunde fanden sich bei drei iterativen ^{18}F FDG-PET (Nr.11, K.K.; Nr.17, R.R.; Nr.19, F.S.). Hierbei handelte es sich jeweils um eine nicht detektierte Mikrometastase. Bei Patient Nr.11 wurden entzündliche, vergrößerte Lymphknoten auf der kontralateralen Seite der Mikrometastase mit allen Verfahren falsch positiv als Metastase gewertet. Bei diesen drei Patienten wurden die Lymphknotenmetastasen mit der Computertomographie ebenfalls nicht diagnostiziert. In Tabelle 7 werden die Befunde von CT und PET für Patienten mit Blasenkarzinommetastasen mit dem Ergebnis der histopathologischen Untersuchung der entsprechenden Lymphknotendissektate bzw. dem klinischen Verlauf verglichen.

Tabelle 7:

Vergleich des Lymphknotenstatus mit PET und korrespondierender CT bei den Patienten mit einem metastasierten Harnblasenkarzinom. Falsche bzw. unsichere Befunde sind rot hervorgehoben.

Nr.	Name	HistoLK	PET-Ergebnis		CT-Ergebnis
			iterativ	Rückproj.	
a) PET richtig positiv, CT richtig positiv					
3.	F.-K.D.	positiv (1 Metastase 5 cm)	positiv	positiv	positiv
4.	F.D	positiv (Verlauf)	positiv	positiv	positiv
b) PET richtig positiv, CT falsch negativ					
8.	H.H.	positiv (insg. 9 Met. bds, bis jeweils 2 cm)	positiv	nicht durchg.	negativ
22.	F.T.	positiv (1 Metastase 0,9 cm)	positiv	positiv	negativ
c) PET falsch negativ, CT falsch negativ					
11.	K.K.	positiv (Mikrometastase) falsch positiver Befund kontralateral (Lymphadenitis) in PET /CT	negativ	nicht durchg.	negativ
17.	R.R.(w)	positiv (Mikrometastase)	negativ	negativ	negativ
19.	F.S.	positiv (Mikrometastase)	negativ	negativ	negativ

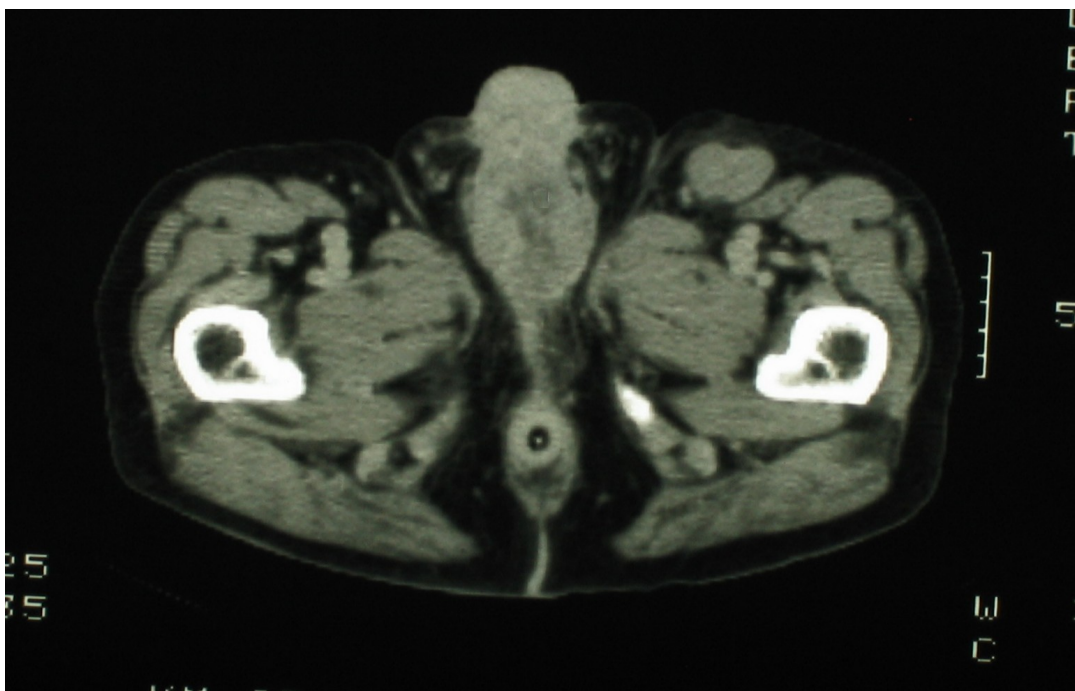
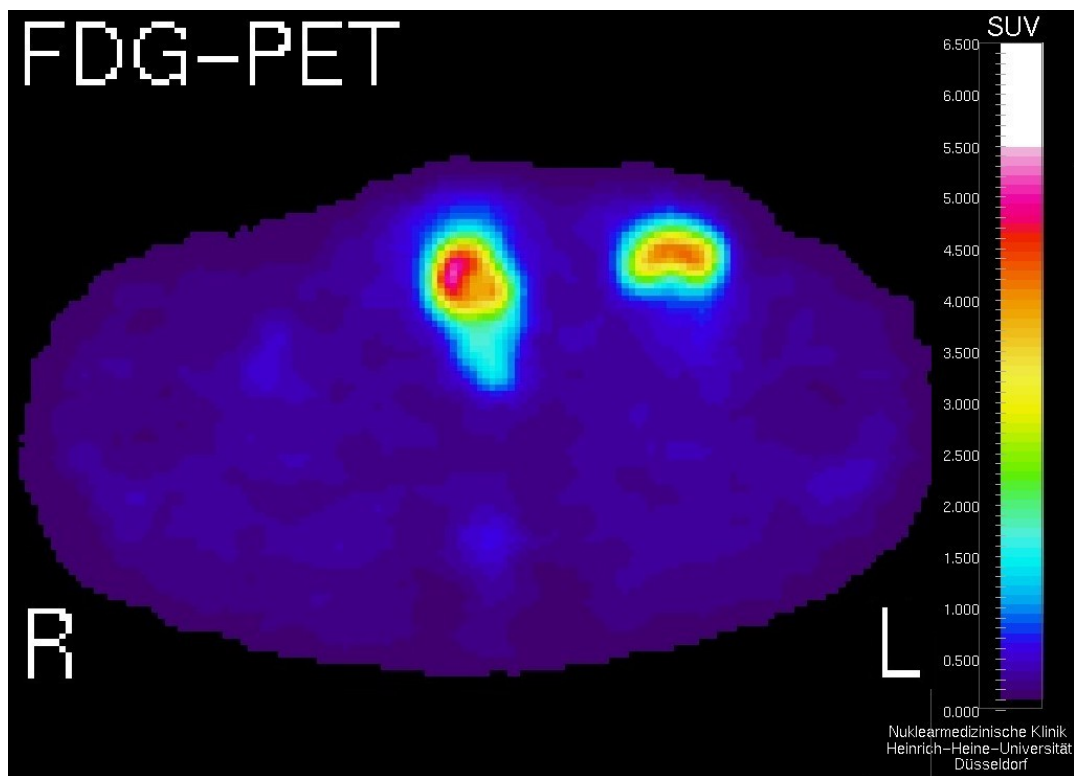


Abbildung 17:
PET und CT des Patienten Nr. 4, F.D. (Harnblasenkarzinom). Die Darstellung der Lymphknotenmetastase sowie der Metastase an der Peniswurzel gelingt sowohl in der PET (3,4 SUV) als auch mit der Computertomographie.

3.2.3 Darstellung der Ergebnisse der Blasenkarzinompatienten

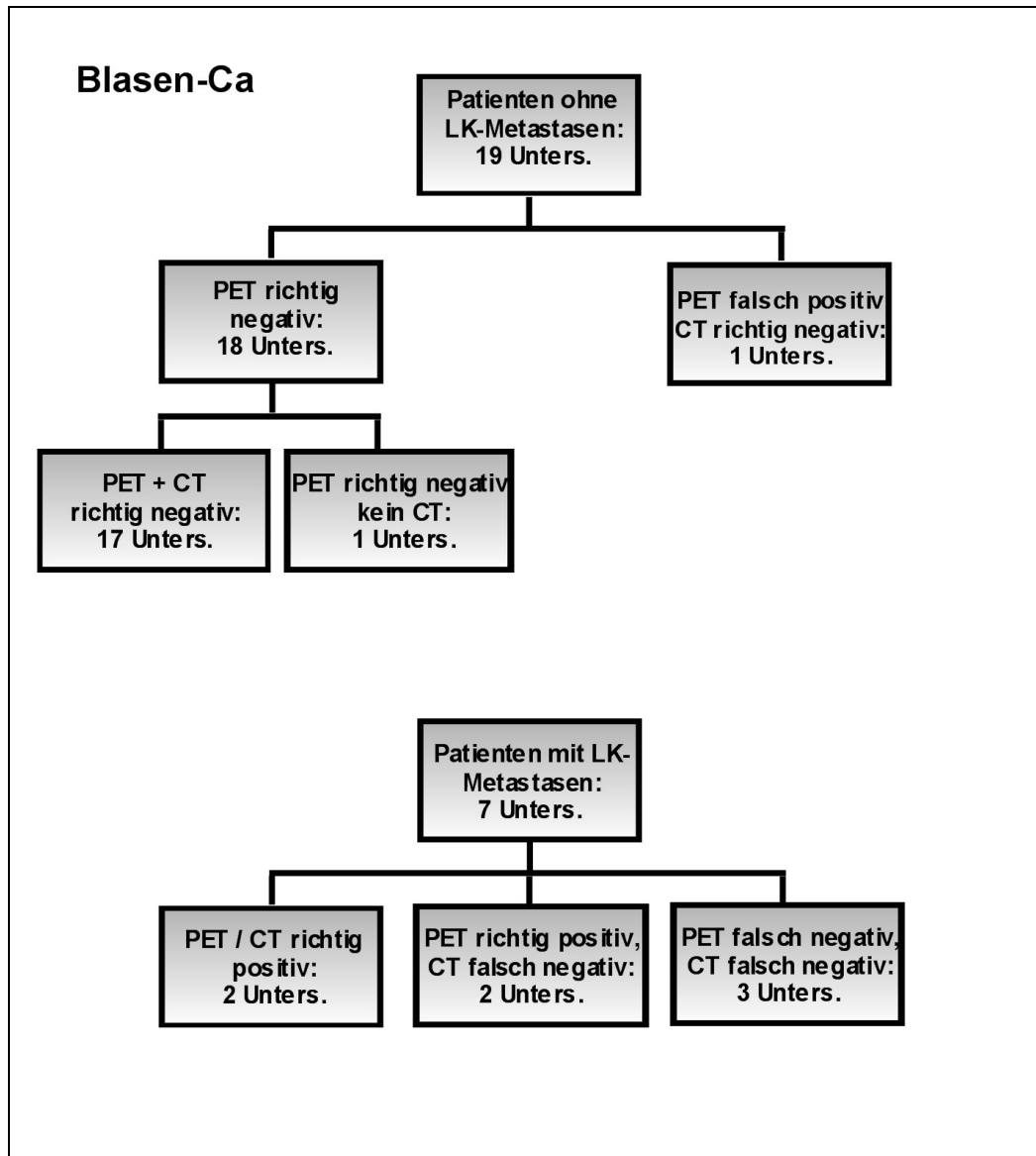


Abbildung 18:
Graphische Darstellung der Ergebnisse von iterativer ^{18}F FDG-PET und CT bei der Detektion von Metastasen des Harnblasenkarzinoms.

3.3 Vergleich von iterativer Rekonstruktion und gefilterter Rückprojektion

Bei 28 der 31 Prostatakarzinompatienten wurden zusätzlich Bilder mit der gefilterten Rückprojektion erzeugt. Bei vier dieser 28 Untersuchungen differierten die Befunde von denen der iterativen Rekonstruktion. Bei drei Patienten ohne eine Lymphknotenmetastasierung wurden die PET mit gefilterter Rückprojektion falsch positiv (Nr.17, O.M.; Nr.30, H.W.) bzw. fraglich metastasenverdächtig (Nr.18, A.M.) gewertet. Bei dem Patienten, bei dem die ^{18}F FDG-PET-Untersuchung unter laufender antiandrogener Therapie durchgeführt wurde (Nr.29, K.-H.M.) zeigten sich in der Rückprojektion höhere SUV-Werte. Während in der Iteration bei einem SUV von 1,7 nur ein fraglicher Metastasenverdacht bestand, wurde in der Rückprojektion die Darstellung von tumorbefallenen Lymphknoten bei SUV-Werten bis 2,5 auch ohne Kenntnis der Therapie deutlich wahrscheinlicher.

Bei den Harnblasenkarzinompatienten wurden für zehn der 26 ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen zusätzlich Bilder mit der gefilterten Rückprojektion erzeugt. Lediglich bei zwei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen traten durch leicht höhere SUV-Werte in der Rückprojektion im Vergleich zur Iteration abweichende Befunde auf. Bei diesen beiden Patienten (Nr.1, J.A.; Nr.9, C.J.) wurden die Positronen-Emissionstomogramme als fraglich metastasenverdächtig gewertet.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Detektion von Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom

Mit der ^{18}F FDG-PET konnte eine Lymphknotenbeteiligung mit einer Sensitivität 20,0 % (zwei von zehn richtig positive Untersuchungen bei Patienten mit einer Lymphknotenmetastasierung) und einer Spezifität von 100 % (21 von 21 richtig negative Untersuchungen bei metastasenfreien Patienten) bestimmt werden. Für die Computertomographie lagen die Werte für die Sensitivität bei 12,5 % (eine von acht Untersuchungen) und die Spezifität bei 100 % (19 von 19 Untersuchungen).

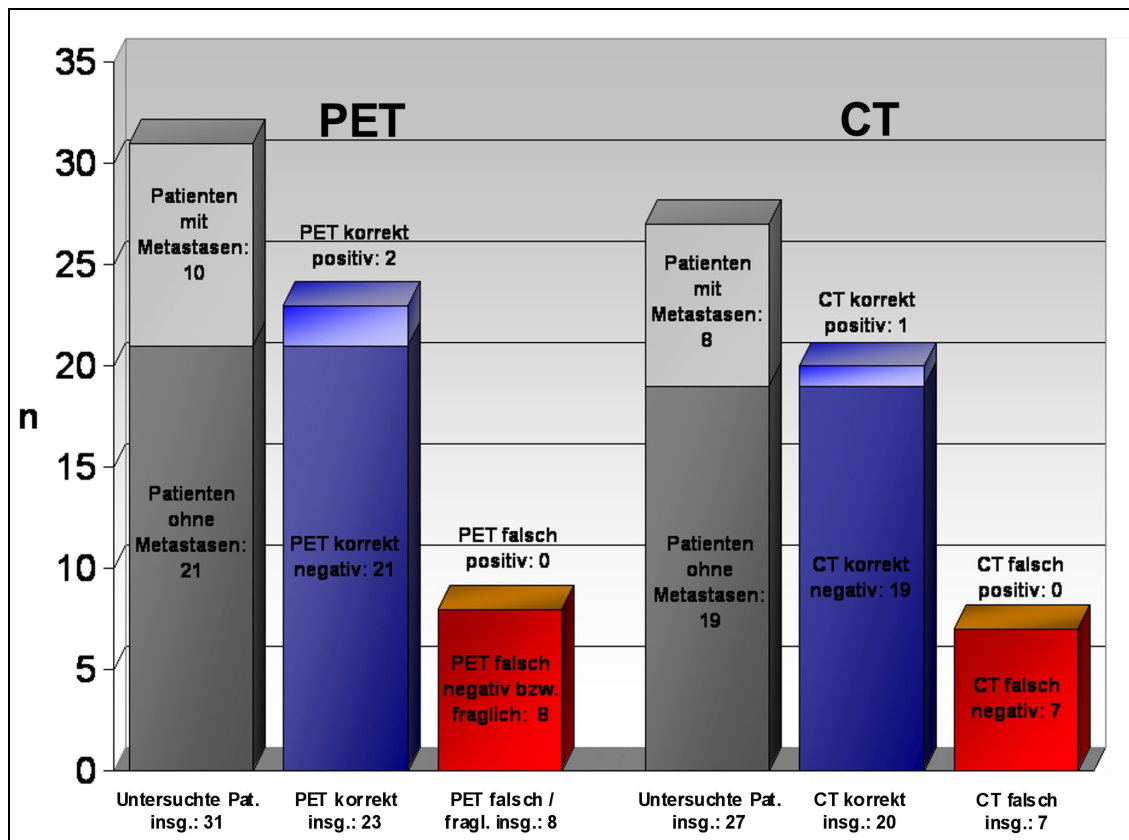


Abbildung 19:
Vergleich von iterativer ^{18}F FDG-PET und CT bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen der Prostatakarzinompatienten.

Detektion von Lymphknotenmetastasen beim Harnblasenkarzinom

Eine Lymphknotenbeteiligung wurde durch die ^{18}F FDG-PET bei Harnblasenkarzinompatienten mit einer Sensitivität 57,2 % (vier von sieben richtig positive ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen) und einer Spezifität von 94,7 % (18 von 19 korrekt negative Untersuchungen bei Patienten ohne Tumorbefall der Lymphknoten) bestimmt. Die Sensitivität der Computertomographie lag bei 28,6 % (zwei von sieben Untersuchungen) und die Spezifität 100 % (achtzehn von achtzehn Untersuchungen). In Abbildung 20 sind die Untersuchungsergebnisse von iterativer ^{18}F FDG-PET und CT graphisch dargestellt.

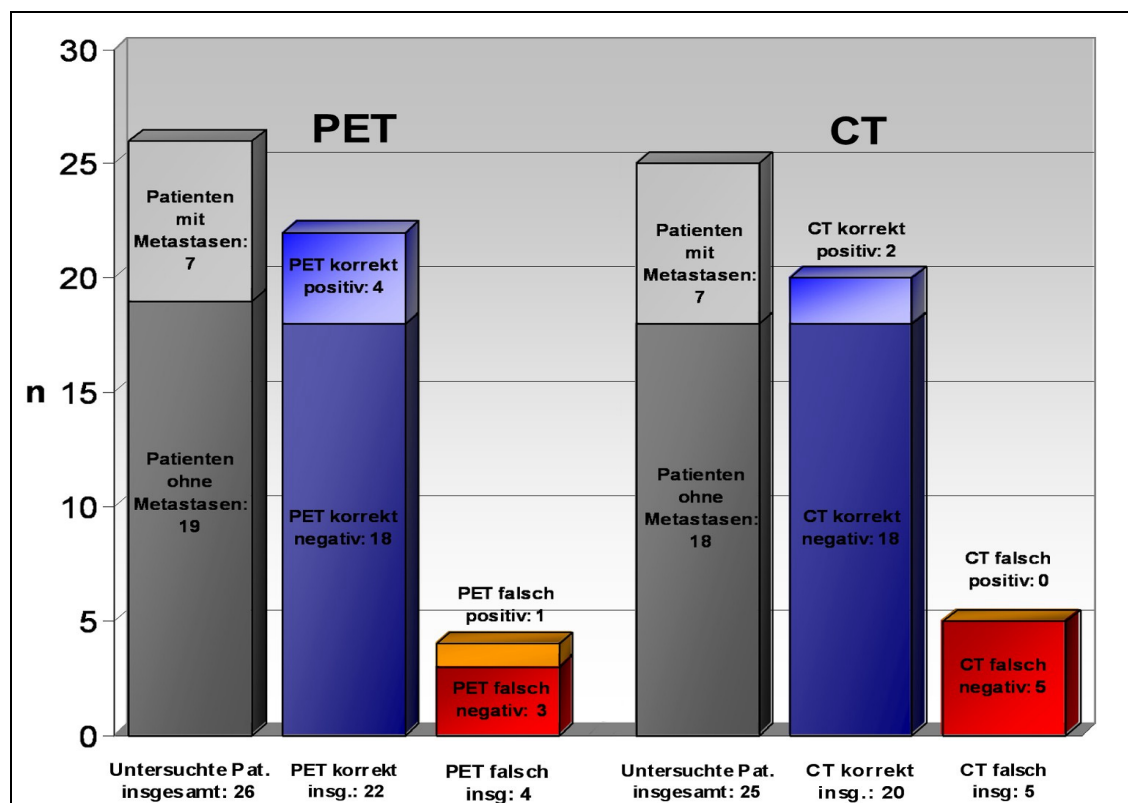


Abbildung 20:
Vergleich von iterativer ^{18}F FDG-PET und CT bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen der Blasenkarzinompatienten.

Vergleich von Iteration und gefilterter Rückprojektion

Trotz der radialen Artefakte wurden mit der gefilterten Rückprojektion keine metastasenverdächtigen Herde übersehen. Unterschiedliche Befunde zwischen Iteration und Rückprojektion wurden jeweils durch höhere SUV-Werte der Rückprojektion verursacht. In einem Fall eines Prostatakarzinompatienten mit Androgendeprivation wurde eine Lymphknotenmetastase in der iterativ rekonstruierten Untersuchung nur fraglich metastasenverdächtig gewertet. Die entsprechende Rückprojektion kam durch höhere SUV-Werte zu einem korrekten Ergebnis. Bei drei Patienten mit tumorfreien Lymphknoten (zwei Prostatakarzinompatienten sowie ein Blasenkarzinompatient) lieferte die Rückprojektion bedingt durch höhere SUV-Werte in herdförmigen Anreicherungen falsch positive Befunde. Bei drei weiteren Patienten ohne Lymphknotenmetastasen wurden in der Rückprojektion Mehranreicherungen zumindest fraglich metastasenverdächtig eingestuft.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse. Gegenüberstellung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert (pVW bzw. nVW).

Erkrankung / Untersuchung	Sensitivität	Spezifität	pVW	nVW
Prostatakarzinom				
a) PET (iterativ)	20,0% (2/10 Unters.)	100% (21/21 Unters.)	100% (2/2 Unters.)	72,4% (21/29 Unters.)
b) CT	12,5% (1/8 Unters.)	100% (18/19 Unters.)	100% (1/1 Unters.)	70,0% (19/27 Unters.)
Blasenkarzinom				
a) PET (iterativ)	57,2% (4/7 Unters.)	94,7% (18/19 Unters.)	80,0% (4/5 Unters.)	85,7% (18/21 Unters.)
b) CT	28,6% (2/7 Unters.)	100% (18/18 Unters.)	100% (2/2 Unters.)	78,3% (18/23 Unters.)

4 Diskussion

Für die meisten malignen Tumore ist der Befall regionärer Lymphknoten ein entscheidender Faktor für die Prognose und eine stadienadaptierte Therapie. Patienten mit Lymphknotenmetastasen weisen im Vergleich zu solchen mit nur lokal begrenztem Tumorwachstum häufig eine deutlich reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Der Lymphknotenbefall macht in der Regel adjuvante Maßnahmen wie Chemotherapie oder Bestrahlung erforderlich. Liegt bereits eine Fernmetastasierung vor, so ist ein kurativer Ansatz der Behandlung für viele Tumorentitäten wenig Erfolg versprechend. Hier müssen invasive, morbiditätsbehaftete Behandlungen zu Gunsten palliativer Therapiekonzepte verlassen werden.

Aus diesem Grund ist der sichere Nachweis einer möglichen Lymphknotenmetastasierung vor der Therapieplanung im Rahmen der Tumorausbreitungsdiagnostik essentiell, sie erfolgt in aller Regel durch bildgebende Verfahren. Bei Tumoren mit oberflächlich gelegenen Lymphabflusswegen, z.B. bei Hals- und Mundhöhlenkarzinomen, kann eine Ultraschalluntersuchung sinnvoll sein. Ansonsten werden üblicherweise Computertomographie und Magnetresonanztomographie eingesetzt. Die früher angewandte Lymphangiographie ist heutzutage praktisch bedeutungslos.

Auch für Harnblasen- und Prostatakarzinome gilt die allgemeine onkologische Forderung nach einer exakten Bestimmung des Lymphknotenstatus vor weiterführenden Maßnahmen. Die pelvinen Lymphknoten entziehen sich jedoch einer Beurteilung durch Ultraschall, aber auch mittels CT- und MRT-Verfahren ist bisher eine hinreichend genaue Detektion einer Lymphknotenmetastasierung nicht möglich. In den Schnittbildverfahren können lediglich vergrößerte Lymphknoten detektiert werden. Die Darstellung kleiner Metastasen bzw. Mikrometastasen mit CT und MRT gelingt nicht, weil die durch Tumorinvasion veränderte Binnentextur der Lymphknoten nicht hinreichend abgebildet wird.

Aus diesem Grund ist eine diagnostische Lymphknotendisektion bei Prostatakarzinomen und muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen vor der geplanten radikalen Prostatektomie bzw. Zystektomie unumgänglich.

Die Positronen-Emissionstomographie mit dem Tracer ^{18}F -2-Fluoro-2-deoxy-D-Glukose beschreitet einen völlig anderen Weg zur prätherapeutischen Detektion möglicher Lymphknotenmetastasen. Bei der PET werden nicht anatomische Details aufgezeichnet, sondern metabolische Prozesse der Gewebe, in diesem Fall der Glukoseumsatz, gemessen und als Schnittbild wiedergegeben. Dieser neue Ansatz eines metabolischen Imaging, das heißt der *in vivo* Darstellung und Quantifizierung von Stoffwechselprozessen, wurde zunächst bei neurologischen und kardiologischen Fragestellungen auf seine klinische Relevanz hin geprüft [27][59].

Die Voraussetzung für eine Darstellung maligner Veränderungen mit dem Tracer ^{18}F FDG ist ein erhöhter Glukosestoffwechsel, den viele maligne Tumore aufweisen. Die Hypothese über einen Zusammenhang zwischen Tumorstoffwechsel und gesteigerter Glykolyse wurde schon früh von *Otto Warburg* aufgestellt. In seinen eigenen tumorbiologischen Untersuchungen ab 1923 hatte er den Glukoseumsatz und Sauerstoffverbrauch von transplantierbaren *Flexner*-Karzinomen, welche subkutan in Ratten gezüchtet wurden, *in vitro* quantifiziert und mit dem Glukosestoffwechsel gesunder Rattengewebe verglichen, wodurch seine Theorien zum Tumorstoffwechsel erstmals bestätigt wurden [137].

Som et al. zeigten Anfang der achtziger Jahre in Tierversuchen die grundsätzliche praktische Eignung der ^{18}F FDG-PET zur Tumordetektion. Für unterschiedliche Tiermodelle wurde das Verhältnis der ^{18}F FDG-Anreicherung von Tumorgewebe und gesundem Gewebe bzw. Blut gemessen. So wurden bei verschiedenen Nagetierarten Lymphome sowie Adenokarzinome und Melanome untersucht; außerdem wurde die ^{18}F FDG-Akkumulation in spontanen Seminomen von Hunden bestimmt. Die Tumoren zeigten im Vergleich zum normalen Gewebe eine zwei- bis neunfach erhöhte Tracerakkumulation,

ausreichend für eine Detektion der tumorbefallenen Areale im Schnittbild. Zwischen 30 und 60 Minuten nach der intravenösen Tracergabe hatten die Tumore eine maximale ^{18}F FDG-Akkumulation. Hieraus ergaben sich erste Hinweise für den optimalen Messzeitraum bei ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen. Da die Versuchstiere auch nach Gabe hoher Tracermengen über längere Zeiträume keine Anzeichen für Intoxikationen aufwiesen, war der Weg für erste Patientenstudien geebnet [123].

Die ^{18}F FDG-PET fand mit der Darstellung von Hirntumoren erstmals 1982 eine onkologische Anwendung bei Menschen. *Di Chiro* et al. konnten dabei einen Zusammenhang zwischen Malignitätsgrad und Glukoseumsatz von Gliomen zeigen [34].

Bereits 1991 wurde eine interdisziplinäre PET-Forschungsgruppe an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf etabliert. Im Rahmen von prospektiven klinischen Studien wurden mögliche Anwendungsgebiete der ^{18}F FDG-PET bei neurologischen, kardiologischen und uroonkologischen Fragestellungen untersucht. Es war zu diesem Zeitpunkt völlig unklar, ob auch urologische Malignome mit der ^{18}F FDG-PET dargestellt werden können, insgesamt lagen nur vier Veröffentlichungen zu dieser Thematik vor.

Die Forschungsgruppe um *Wahl* hatte zunächst erste Ergebnisse von Tierversuchen und Kasuistiken von einem Harnblasenkarzinompatienten und fünf Patienten mit einem Nierenzellkarzinom publiziert [135][49][134]. Von *Reske* et al. war eine Untersuchung der Darstellung von unbehandelten Prostatakarzinom-Primärtumoren mit der ^{18}F FDG-PET vorgestellt worden. Die meisten Prostatakarzinome zeigten im Vergleich zur Umgebung keinen deutlich erhöhten ^{18}F FDG-Uptake. Eine Unterscheidung der Karzinome von benignen Prostatahyperplasien aufgrund der gemessenen SUV-Werte war ebenfalls nicht möglich. Die gleiche Untersuchungsgruppe konnte in einer späteren Veröffentlichung aus dem Jahr 1996 an einer größeren Patientengruppe die eigenen Ergebnisse bestätigen [35].

In Zusammenarbeit der Nuklearmedizinischen und Urologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurden unter anderem Untersuchungen für Raumforderungen der Niere, für Penis-, Harnblasen- und Prostatakarzinome sowie Hodentumore und deren Metastasen durchgeführt. Es sollte geprüft werden, ob die Tumordetektion mit der ^{18}F FDG-PET auch auf urologische Malignome übertragbar ist.

Außerdem sollte geklärt werden, bei welchen Indikationen die ^{18}F FDG-PET den konventionellen diagnostischen Verfahren überlegen ist. Die ^{18}F FDG-PET wurde zur Darstellung der Ausdehnung von Primärtumoren und zur Detektion von Metastasen eingesetzt. Weitere Einsatzgebiete waren die Kontrolle des Therapieerfolges nach Radio- / Chemotherapie sowie die Rezidivdiagnostik. Nach der Präsentation der Methodik und erster Ergebnisse unserer Untersuchungen ab 1992 [50][88][87][92] wurde die Thematik in der Folgezeit auch von anderen Arbeitsgruppen aufgegriffen.

In der vorliegenden Dissertation wird der Einsatz der ^{18}F FDG-PET bei Prostata- und Harnblasenkarzinomen dargestellt. Wegen der besonderen prognostischen Bedeutung eines Tumorbefalls der regionären Lymphknoten [3][82] und deren unzureichender Darstellung mit konventionellen Verfahren wird die Fähigkeit der ^{18}F FDG-PET zur Metastasendetektion analysiert und mit der Computertomographie als Standardbildgebung verglichen. Als Referenz diente der histopathologische Befund der Lymphknotendisektion. Es sollte geprüft werden, inwieweit die ^{18}F FDG-PET einen Verzicht auf die invasive, morbiditätsbehaftete diagnostische Lymphknotendisektion ermöglichen kann und ob die Verwendung aufwändiger iterativer Bildrekonstruktionsverfahren im Vergleich zur üblichen gefilterten Rückprojektion die diagnostische Aussagekraft des Verfahrens entscheidend verbessert.

4.1 Prostata- und Harnblasenkarzinome

Prostata- und Harnblasenkarzinome sind häufige Erkrankungen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt sowohl für das Prostata- als auch das Harnblasenkarzinom bei etwa 71 Jahren [2][124]. Das Prostatakarzinom ist die bei Männern am häufigsten diagnostizierte maligne Tumorform und stellt nach Lungenkarzinom und Darmkrebs die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache bei Männern in Deutschland dar [2][124]. Harnblasenkarzinome sind die häufigste maligne Veränderung des Harntrakts; es sind mehr Männer als Frauen betroffen. Mit 8,9 % aller Krebsfälle stellt das Blasenkarzinom hierzulande bei Männern die vierthäufigste Krebserkrankung dar, bei Frauen mit 3,6% die achthäufigste, insgesamt sind 6,3 % aller Krebsneuerkrankungen Harnblasenkarzinome [124][2]. Bei Männern werden 3,5 % aller tumorbedingten Todesfälle durch Harnblasenkarzinome verursacht, bei Frauen 2,2 %. Abbildung 21 zeigt eine graphische Darstellung der epidemiologischen Daten.

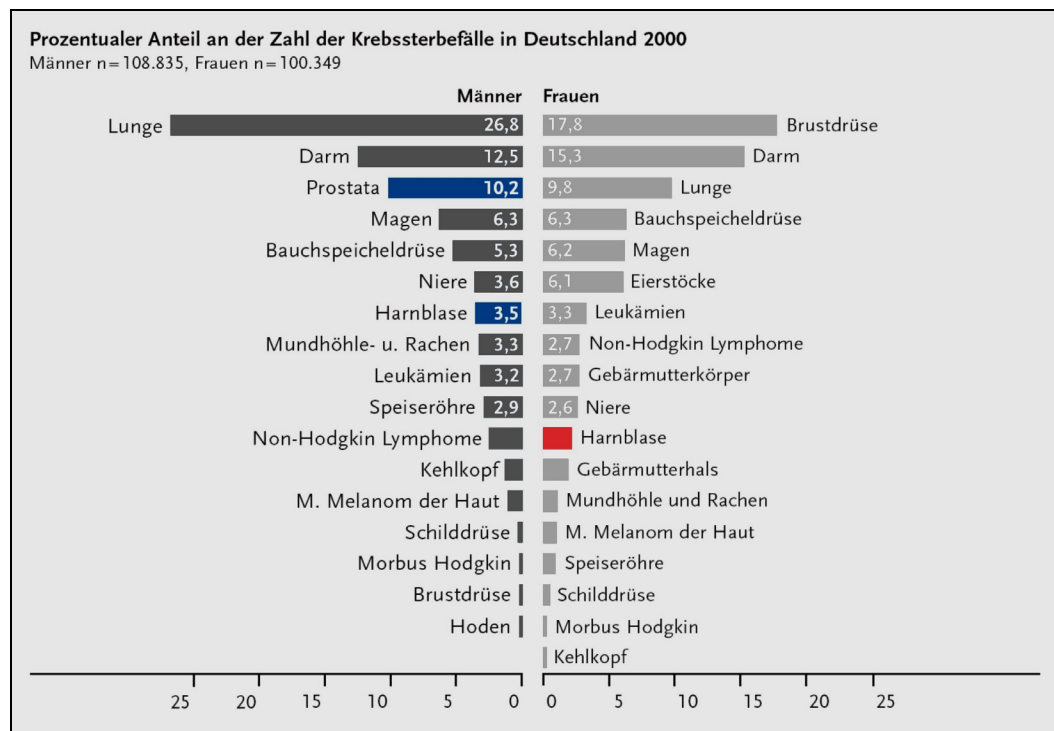
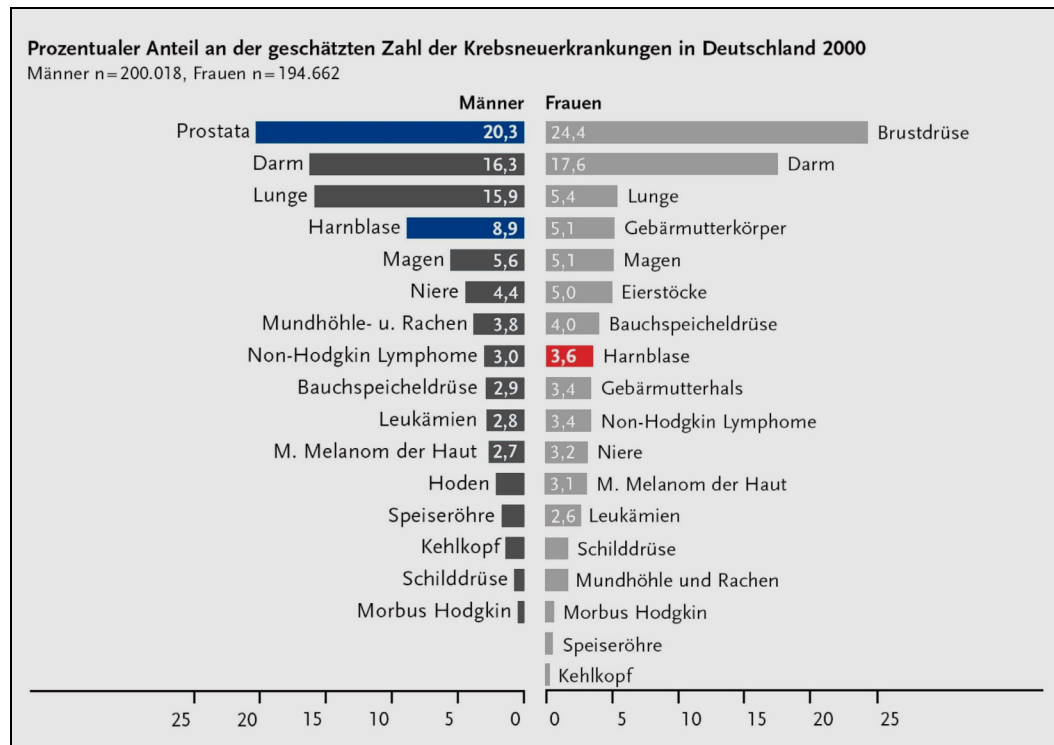


Abbildung 21:
Prozentualer Anteil von Harnblasen- und Prostatakarzinomen, jeweils farbig hervorgehoben, an Krebsneuerkrankungen und tumorbedingten Sterbefällen (modifiziert nach [2]).

4.1.1 Tumorstadium, Metastasierung und Prognose

Prostatakarzinome

Die lokale Ausdehnung eines Prostatakarzinoms über die Organgrenze hinaus ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung sowie einer Verschlechterung der Prognose verbunden [23][36][97][26][37]. Am häufigsten finden sich Lymphknoten- sowie Knochenmetastasen, weiterhin kann eine Filialisierung in fortgeschrittenen Stadien Lunge und Leber betreffen [15][36]. Die Bestimmung des genauen Tumorstadiums ist daher für die Einschätzung der Prognose sowie für die folgende Therapieplanung entscheidend [22]. Die Einteilung erfolgt nach dem TNM-System der UICC [121] (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9:
TNM-System der UICC von 1997 für das Prostatakarzinom (modifiziert nach [121]).

Primärtumor	
TX	Keine Beurteilung möglich
T0	Keine Evidenz für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder tastbar noch darstellbar in bildgebenden Verfahren
	T1a Zufälliger histol. Befund in 5% oder weniger des Gewebes
	T1b Zufälliger histol. Befund in mehr als 5% des Gewebes
	T1c Tumor mittels Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wg. erhöhter PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
	T2a Tumor befällt einen Lappen
	T2b Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchdringt Prostatakapsel
	T3a Extrakapsuläre Ausbreitung
	T3b Tumor Infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere Strukturen als Samenblasen, z.B. Blasenhal, Sphincter ext., Rektum, Levatormuskel und / oder Beckenwand
Regionäre Lymphknoten	
NX	Keine Beurteilung möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastase(n)
Fernmetastasen	
MX	Keine Beurteilung möglich
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
	M1a Nicht-regionale Lymphknoten
	M1b Knochenmetastase(n)
	M1c Andere Regionen

Durch den verstärkten Einsatz von Früherkennungsuntersuchungen - die digito-rektale Untersuchung und die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum - ist der Anteil an fortgeschrittenen Stadien des Prostatakarzinoms zum Zeitpunkt der Erstmanifestation zurückgegangen [22].

Eine nur begrenzte Tumorausdehnung ermöglicht die Heilung durch eine lokale radikale Therapie oder Radiotherapie, bei einer ausgedehnten Lymphknotenmetastasierung hat ein kurativer Therapieansatz wenig Aussicht auf Erfolg [23][26][37][97]. In Tabelle 10 sind ausgewählte Studien über den Zusammenhang zwischen Tumorausdehnung und Metastasierung des Prostatakarzinoms sowie deren Bedeutung für die Prognose zusammengestellt.

Zur Zeit ermöglicht jedoch kein bildgebendes Verfahren die sichere Identifizierung einer frühen extraprostatatischen Tumorausdehnung bzw. eines Befalls der Lymphknoten [105][129][141]. Aus diesem Grund wird generell eine pelvine Lymphadenektomie vor der radikalen Prostatektomie durchgeführt.

Tabelle 10: Ausgewählte Studien über den Zusammenhang zwischen der lokalen Ausdehnung von Prostatakarzinomen, der Metastasierungswahrscheinlichkeit und rezidivfreier Überlebensrate.

Autor	Patienten- zahl	Beschreibung der Studie und der Patientenpopulation	Ergebnis
Bubendorf et al. 2000 [15]	1589	Routineautopsien bei 19316 Männern (Alter > 40 Jahre), hiervon hatten 1589 ein Prostata- karzinom: - 837 mit bekanntem Prostata-Ca - 741 mit latenter Prostata-Ca - 10 mit Metastasen eines bis zur Obduktion unbekannten Prostata-Ca	- 39,7% aller Patienten wiesen lymphogene / hämatogene Metastasen auf: ~ 65,8% der Patienten mit einem bekanntem Tumor hatten Metastasen ~ bei nur 9,4% der Patienten mit latenter Tumor waren Metastasen vorhanden - 415 Patienten hatten pelvine / retroperitoneale LK-Metastasen, davon 48% auch mit einer hämatogenen Metastasierung - nur 16% der Patienten mit tumorfreien Lymphknoten wiesen eine hämatogene Metastasierung auf - in 35% aller Fälle traten Fernmetastasen auf, hiervon hatten: - 90% Knochenmetastasen - 46% Lungenmetastasen - 25 % Lebermetastasen - Metastasierungsrate abhängig vom pT-Stadium: ~ pT2: 4,2% der Patienten ~ pT3: 41,1% der Patienten ~ pT4: 80,3% der Patienten
Catalona et al. 1994 [23]	925	Radikale Prostatektomie + pelvine Lymphknotendisektion Patienten im klinisch Stadium T1, T2 22 / 925 Patienten mit LK-Metastasen	Wahrscheinlichkeit für eine Tumorfreiheit nach 5 Jahren: - bei rein organbeschränktem Tumorbefall: 91% - Stadium pT3a: 74% - bei Invasion der Samenblasen: 32% (pT3b) - annähernd 0% für Patienten mit Lymphknotenmetastasen
Cheng et al. 2001 [26]	3463	Radikale Prostatektomie + pelvine Lymphknotendisektion Patienten im Stadium pT2a bis pT3b 322 von 3463 Patienten mit Lymphknotenmetastasen 92% der Patienten mit Metastasen erhielten Androgendeprivation	- Wahrscheinlichkeit einer Lymphknoten- metastasierung abhängig von pT-Stadium: ~ pT2a: 1,5% ~ pT2b: 1,8% ~ pT3a: 8,3% ~ pT3b: 49,8% - 90% der Patienten mit Lymphknotenbefall Stadium pT3; im Vgl. nur 39% der N0-Fälle - gleiche Überlebensrate ohne Metastasierung und mit 1 LK-Metastase - Patienten mit multiplen Metastasen weisen deutlich erhöhtes Todesrisiko auf - das Tumolvolumen in den Lymphknoten korreliert mit der Tumoraktivität und der Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen

Fortsetzung Tabelle 10:

Ausgewählte Studien über den Zusammenhang zwischen der lokalen Ausdehnung von Prostatakarzinomen, der Metastasierungswahrscheinlichkeit und rezidivfreier Überlebensrate.

Autor	Patienten- zahl	Beschreibung der Studie und der Patientenpopulation	Ergebnis
Epstein et al. 1993 [37]	507	Radikale Prostatektomie + pelvine Lymphknotendisektion 33 / 507 Patienten mit LK-Metastasen	- 67 Patienten mit einer Tumorausdehnung bis in die Samenblasen, von diesen Patienten hatten 30% Lymphknotenmetastasen - lediglich 3% der 440 Patienten mit einer geringeren Tumorausdehnung wiesen Lymphknotenmetastasen auf - <u>kein</u> Patient mit Metastasen blieb dauerhaft ohne erneute Tumorprogression - Wahrscheinlichkeit einer Tumorfreiheit nach 5-Jahren: ~ bei LK-Metastasen gegen 0% ~ bei Invasion der Samenblasen ~ 20% ~ bei lokal begrenztem Stadium > 80%
Partin et al. 1993 [97]	955	Radikale Prostatektomie + pelvine Lymphknotendisektion Patienten im klinisch Stadium T1, T2 71 von 955 Patienten mit Lymph- knotenmetastasen	- nur 24,0% der Patienten mit LK-Metastasen im Beobachtungszeitraum ohne Rezidiv (zum Vergleich: 86,3% der Patienten ohne Metastasen) - Wahrscheinlichkeit einer Tumorfreiheit über 5 bzw. 10 Jahre: ~ 15% / 0% mit Lymphknotenmetastasen ~ 47% / 43% bei Invasion der Samenblasen ohne LK-Metastasen ~ 97% / 85% bei organbegrenztem Tumorbefall

Harnblasenkarzinome

Entscheidend für die Prognose eines Harnblasenkarzinoms ist neben der Tiefe der Infiltration des Tumors in die Blasenwand und dem Malignitätsgrad insbesondere ein möglicher Lymphknotenbefall [40][53][85][140]. Auch hier erfolgt die Einteilung der Tumorstadien nach dem TNM-System der UICC [121], dargestellt in Tabelle 11.

Lymphknotenmetastasen finden sich früh im Krankheitsverlauf und beinahe ausschließlich bei Patienten mit einer Muskelinvasion des Tumors [41][89]. Die Hauptmetastasierungsregionen liegen pelvin [3][120]. Später im Krankheitsverlauf vorkommende Fernmetastasen finden sich in Lunge, Leber und Knochen [3].

Tabelle 11:
TNM-System der UICC von 1997 für das Harnblasenkarzinom (modifiziert nach [121]).

Primärtumor	
TX	Keine Beurteilung möglich
T0	Keine Evidenz für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Noninvasives papilläres Karzinom
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert tiefe Muskulatur o. perivesikales Fettgewebe
T3a	Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3b	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe (i) Mikroskopisch (ii) Makroskopisch (extravesikaler Tumor)
T4	Tumor infiltriert Prostata, Uterus, Vagina oder Becken- bzw. Bauchwand
Regionäre Lymphknoten	
NX	Keine Beurteilung möglich
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Solitäre Lymphknotenmetastase bis 2 cm
N2	Metastase(n) in einem oder multiplen Lymphknoten, keine mehr als 5cm in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in Lymphknoten größer 5cm Ausdehnung
Fernmetastasen	
MX	Keine Beurteilung möglich
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Eine ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung bedeutet eine deutlich eingeschränkte Überlebenswahrscheinlichkeit [3][82][120]. Die Patienten versterben meist an den Folgen der später auftretenden Fernmetastasen [89].

Bei nur regional begrenztem Lymphknotenbefall kann hingegen die 5-Jahres-Überlebensrate nach radikaler Zystektomie sowie pelviner Lymphadenektomie zwischen 10% und 40% betragen [41][44][77][119][120]. In Tabelle 12 ist eine Literaturübersicht ausgewählter Studien über den Zusammenhang der lokalen Tumorausdehnung und Metastasierung sowie deren Bedeutung für die Prognose zusammengestellt.

Tabelle 12: Ausgewählte Studien über den Zusammenhang zwischen der lokalen Ausdehnung von Harnblasenkarzinomen, der Metastasierungswahrscheinlichkeit und rezidivfreier Überlebensrate.

Autor	Patienten-zahl	Beschreibung der Studie und der Patientenpopulation	Ergebnis
Babaian et al. 1980 [3]	177	Autopsien von Harnblasenkarzinompatienten Nur Untersuchungen von suspekten Lymphknoten 107 / 177 mit Metastasen	- 78 % mit LK-Metastasen: ~ 38 % mit Lebermetastasen ~ 36 % mit Lungenmetastasen ~ 27% Knochenmetastasen - durchschnittl. Überlebenszeit nach Diagnose des Primärtumors: 13 Monate - Eintritt des Todes nach der Detektion von Metastasen in der Regel innerhalb von 3 Monaten
Freeman et al. 1995 [41]	182	Radikale Zystektomie + pelvine LK-Dissektion bei Patienten mit klinisch oberflächl. Tumor (Stadien Ta, Tis, T1)	Nach histopath. Analyse: - Muskelinvasion / Metastasen bei 34% der Patienten - bei 45% der organüberschreitenden Tumoren treten Metastasen auf (im Vgl. nur bei 8% der Gesamtpopulation) - mittlere Überlebensdauer bei oberflächl. Tumor 10,2 Jahre - mittlere Überlebensdauer bei muskelinvasivem Tumor oder Metastasen 6,9 Jahre
Grossman et al. 1988 [44]	21	Radikale Zystektomie + pelvine LK-Dissektion - alle 21 Patienten mit Lymphknotenmetastasen - 10 Pat. mit nur 1 Metastase - 11 Pat. mit mehreren LK-Met.	4-Jahres-Überlebensrate: - nur 10% der Patienten mit mehreren Metastasen - 40% bei nur einer Metastase - Fazit: Verbesserung der Prognose bei nur begrenzter LK-Metastasierung durch radikale Zystektomie und pelvine Lymphknotendissektion möglich
Lerner et al. 1993 [77]	591	Radikale Zystektomie + pelvine LK-Dissektion 132 / 591 mit LK-Metastasen	Die Inzidenz von LK-Metastasen ist abhängig vom pT-Stadium: - pT1: 13%; pT2: 20%; pT3a: 24%; pT3b: 42%; pT4: 45% - 2- / 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit: ~ 1 bis 5 Metastasen: 61% bzw. 35% ~ bei mehr als 5 Met.: 44% bzw. 17%
Skinner et al. 1982 [118]	153	Radikale Zystektomie + pelvine LK-Dissektion 36 / 153 mit LK-Metastasen	Inzidenz von LK-Metastasen: - pT1: 5-10%; pT2 / pT3a: 20-35%; pT3b / pT4: 50-66%) - Überleben (>5 Jahre) bei den 36 Patienten mit LK-Metastasen: ~ 1 bis 5 Metastasen: 13 / 28 Patienten ~ bei mehr als 5 Met.: 1/4 Patienten
Skinner et al. 1984 [119]	197	Radikale Zystektomie + pelvine LK-Dissektion	Rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate: - pT2 / pT3a: 75% - pT3a / 3b: 44% - pT4 oder LK-Metastasen: 36%
Smith et al. 1981 [120]	622	Radikale Zystektomie + pelvine LK-Dissektion 134 / 622 mit LK-Metastasen	Inzidenz von LK-Metastasen: - pT1: 5%; pT2: 13%; pT3: 18%; pT4: 44% - 89% der Patienten mit LK-Metastasen waren im Stadium pT3 und pT4 5-Jahres-Überlebensrate abhängig von Menge der befallenen LK (17% bei nur 1 LK-Metastase), insgesamt schlecht (7%)

Wegen der prognostischen Bedeutung einer möglichen Lymphknotenmetastasierung und ihrem Einfluss auf die Behandlungsplanung ist neben der Bestimmung der Tiefe der Tumordinfiltration durch transurethrale Tumoresektion die Feststellung einer möglichen pelvinen oder sogar weiter fortgeschrittenen Lymphknotenbeteiligung vor einer Therapie erforderlich. Da jedoch auch bei Harnblasenkarzinomen mit den üblichen bildgebenden Verfahren keine sichere Darstellung eines möglichen Lymphknotenbefalls gelingt [19][60][76][94][128][133][142], ist bei einer muskelinvasiven Tumorausbreitung immer noch eine pelvine Lymphadenektomie angezeigt. Diese wird meist im Rahmen der radikalen Zystektomie als erster Operationsschritt durchgeführt.

Bei einem begrenzten Befall der Lymphknoten ohne Beteiligung angrenzender Organe können Patienten durch diese Maßnahme geheilt werden [44][77][118]. Durch eine routinemäßig durchgeführte pelvine Lymphknotendisektion werden bei einer akzeptablen Verlängerung der Operationsdauer bis zu 10 % höhere Heilungsraten erzielt, ohne dass ein nennenswertes zusätzliches Risiko entsteht [89].

4.2 Detektion der Lymphknotenmetastasen von Prostata- und Harnblasenkarzinomen mit konventionellen Schnittbildverfahren

Seit Einführung der Computertomographie und später der Kernspintomographie hat die radiologische Forschung immer wieder deren Eignung zur Detektion von Lymphknotenmetastasen von verschiedenen Tumoren mit der jeweils neuesten Generation von Tomographen geprüft. Bei einer Durchsicht der Studien, welche sich mit der Detektion von Lymphknotenmetastasen von Prostata- und Harnblasenkarzinomen mit bildgebenden Verfahren beschäftigen, wird eine hohe Treffsicherheit von teilweise über 90 % mit CT und MRT angegeben.

Die genaue Analyse dieser Ergebnisse zeigt jedoch immer wieder zwei Schwachpunkte auf, durch welche die Aussagekraft von CT und MRT verzerrt darstellt und deren Bedeutung für die Bestimmung des N-Stadiums überbewertet wird.

Zum einen war der Anteil der Patienten mit einem Lymphknotenbefall innerhalb der Populationen eher gering. Es wurden in aller Regel Patienten ausgewählt, bei denen die klinische Ausdehnung des Tumors noch eine Heilung durch Resektion versprach. Die gute Treffsicherheit von CT und MRT wird also durch den hohen Anteil richtig negativer Befunde erzeugt. Dahinter verbirgt sich häufig eine Sensitivität bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen, die lediglich zwischen 25 % und 40 % liegt [76]. Einige Autoren verzichteten wegen der geringen Inzidenz von Metastasen in ihrer Population gänzlich auf die Angabe von Treffsicherheiten [129].

Ein weiterer häufiger Schwachpunkt der relevanten Publikationen liegt darin, dass nicht regelmäßig eine pelvine Lymphknotendisektion zur Verifizierung der Befunde von CT und MRT durchgeführt wurde. Bei diesen diente lediglich der klinische Verlauf und der Vergleich zwischen unterschiedlichen bildgebenden Verfahren als Maßstab für die Bewertung [94]. In Tabelle 13 werden solche

Studien dargestellt, bei denen zumindest bei den meisten Patienten eine histopathologische Sicherung des tatsächlichen Lymphknotenstatus erfolgte. Bei Studien, in denen sich die Patienten nur teilweise einer Dissektion unterzogen, wurden auch nur die Ergebnisse für diese Patienten einbezogen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass sowohl für Harnblasenkarzinome als auch Prostatakarzinome eine ausreichend genaue Bestimmung einer möglichen Lymphknotenmetastasierung mit CT und MRT an der niedrigen Sensitivität beider Verfahren scheitert. Daher ist ein Verzicht auf eine Lymphknoten-dissektion trotz konventioneller Bildgebung nach wie vor nicht möglich.

Tabelle 13: Ausgewählte Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen durch CT und MRT bei Harnblasen- und Prostatakarzinomen.

Autor	Patienten- zahl	Studienbeschreibung	Ergebnis
a) Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Blasenkarzinompatienten			
Buszello et al. 1994 [18]	50	- bei allen Pat. histol. Sicherung durch LK-Dissektion - CT-Untersuchung	18 / 50 Patienten mit LK-Metastasen: ~ 6 solitäre Metastasen ~ 12 Patienten mit 2 und mehr LK-Metastasen - CT: Sens. 33%, Spez. 100%
Buy et al. 1988 [19]	50	- bei allen Pat. histol. Sicherung durch LK-Dissektion - bei allen Pat. MRT - bei 30 Pat. CT	6 / 40 Patienten mit LK-Metastasen: - Sens. MRT 83,3% (5 / 6 Pat.) - Sens. CT 75% (3 / 4 Pat.) - keine falsch positiven Befunde - jeweils 1 falsch negativer Befund einer kleinen Metastase ($\varnothing$ 0,5 cm)
Persad et al. 1993 [100]	55	- histol. Sicherung bei 24 Patienten - bei allen Pat. MRT	8 / 24 Patienten mit LK-Metastasen: - MRT: Sens. 62,5% (5 / 8); - keine falsch positiven Befunde
Tavares et al. 1990 [128]	29	- bei 22 Pat. histol. Sicherung durch LK-Dissektion - bei allen Pat. MRT	8 / 22 Patienten mit LK-Metastasen: - MRT: Sens. 50 % (4 / 8 Met.) - keine falsch positiven Befunde
Voges et al. 1989 [133]	164	- bei 156 Pat. histol. Sicherung durch LK-Dissektion - bei allen Pat. CT	19 / 164 Patienten mit LK-Metastasen: - CT: Sens. 10,5% (2 / 19) Spez. 94,1% (129 / 137)
b) Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Prostatakarzinompatienten			
Borley et al. 1995 [13]	55	- bei allen Pat. histol. Sicherung durch LK-Dissektion - MRT bei 42 Patienten - CT bei 13 Patienten	20 / 55 Patienten mit LK-Metastasen: - Sens. MRT 27,2% - Sens. CT 0% - keine falsch positiven Befunde
Rifkin et al. 1990 [105]	230	- bei 185 Pat. histol. Sicherung durch LK-Dissektion - bei allen 185 Pat. MRT	23 / 185 Patienten mit LK-Metastasen: - MRT: Sens. 4,3% (1 / 23); Spez. 95,7% (155 / 166)
Wolf et al. 1995 [141]	174	- bei allen Pat. histol. Sicherung (2x durch Aspirationszytol., 172x LK-Dissektion) - bei allen Pat. MRT	20 / 174 Patienten mit LK-Metastasen - MRT: Sens. 25% (5 / 20) Spez. 96,1% (148 / 154)
c) Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Prostata- und Harnblasenkarzinompatienten			
Beer et al. 1989 [7]	45 Blasen- und 24 Prostata- Karzinome	Vergleich MRT / CT, histol. Sicherung bei 58 Patienten (LK-Dissektion)	- MRT: Sens. 26%, Spez. 97% - CT: Sens. 22%, Spez. 97%

4.3 Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie

Prostata- und Harnblasenkarzinome stellen wegen ihrer hohen Inzidenz und Mortalitätsrate bedeutende maligne Tumorformen dar. Entscheidend für die Planung einer adäquaten Therapie und ihre Prognose ist die Feststellung einer möglichen Lymphknotenmetastasierung. Sowohl mit der Computertomographie als auch mit Kernspintomographie ist jedoch, wie zuvor dargelegt, keine hinreichend genaue Bestimmung eines möglichen Tumorbefalls der Lymphknoten realisierbar.

Aus diesem Grund wurde in der interdisziplinären PET-Arbeitsgruppe der Heinrich-Heine-Universität frühzeitig ein Schwerpunkt der Forschungsarbeit auf die Detektion von Lymphknotenmetastasen dieser Tumoren gelegt, nachdem die grundsätzliche Eignung des Tracers ^{18}F FDG zur Darstellung von malignen Tumoren bereits zuvor gezeigt werden konnte [34]. Der neue Ansatz einer metabolischen Bildgebung, beruhend auf der Stoffwechselaktivität der Gewebe, schien die Darstellung von Tumorgewebe in befallenen Lymphknoten bereits vor dem Auftreten morphologischer Veränderungen bzw. einer Größenzunahme zu ermöglichen.

Auch eine Studie unserer Arbeitsgruppe mit einer kleineren Fallzahl aus dem Jahr 1999 ließ die Ausweitung der Untersuchung auf ein größeres Patientenkollektiv zweckmäßig erscheinen. In dieser Studie wurde die ^{18}F FDG-PET zur Untersuchung von acht Harnblasen- und 17 Prostatakarzinompatienten angewendet. Auch hier wurde ein prospektiver Vergleich mit der CT und eine abschließende Bestimmung des tatsächlichen Lymphknotenstatus durch pelvine Lymphknotendisektion und histopathologische Untersuchung durchgeführt. Im Gegensatz zu der jetzt vorliegenden Dissertation erfolgte die Bildrekonstruktion aus den gemessenen ^{18}F FDG-Tracerverteilungen in der Untersuchung aus dem Jahr 1999 nur durch gefilterte Rückprojektion. Es konnten zwei von drei Patienten mit Lymphknotenmetastasen des Blasenkarzinoms sowie vier von sechs Patienten mit Prostatakarzinommetastasen identifiziert werden. Die kleinsten Lymphknotenmetastasen, welche mit der ^{18}F FDG-PET dargestellt

werden konnten, hatten einen Durchmesser von 0,9 cm. Diese beiden Metastasen konnten mit der CT nicht wiedergegeben werden. Es fanden sich keine falsch positiven Befunde mit der ^{18}F FDG-PET [51].

Fälschlich als Lymphknotenmetastasen gewertete ^{18}F FDG-Mehranreicherungen stellen insbesondere in der Beckenregion eines der Hauptprobleme von ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen dar. Diese Mehranreicherungen werden vor allem durch entzündliche Veränderungen und durch eine ^{18}F FDG-Akkumulation in den ableitenden Harnwegen verursacht. Durch die dynamische Auswertung konnte in der vorliegenden Dissertationsarbeit eine Verwechslung von Traceraktivität in den Harnleitern mit metastatischen Lymphknoten weitgehend umgangen werden.

Die Positronen-Emissionstomographie mit dem Tracer ^{18}F FDG zeigte daher in unserer Untersuchung für die Lymphknotendiagnostik bei Prostata- und Harnblasenkarzinomen eine hohe Spezifität. Bei den Prostatakarzinomen wurde bei keinem der Patienten, bei denen histopathologisch gesichert keine tumorbefallenen Lymphknoten vorhanden waren, ein falscher Metastasenverdacht geäußert. Lediglich bei zwei Blasenkarzinompatienten wurde ein ^{18}F FDG-Hypermetabolismus in metastasenfreien Regionen als tumorbefallener Lymphknoten fehlinterpretiert. In diesen beiden Fällen handelte es sich um entzündlich veränderte Lymphknoten, die jeweils metastasenverdächtige Tracerkonzentrationen aufwiesen.

Durch die Anwendung der iterativen Bildrekonstruktion konnten in der vorliegenden Untersuchung die schon beschriebenen radialen Artefakte vermieden werden, welche noch in der Studie von 1999 die Beurteilung der Beckenregion erschwert hatten. Hierdurch wurde eine Erhöhung der Sensitivität der ^{18}F FDG-PET bei kleinen Metastasen erwartet. Trotz des erheblichen Aufwands der iterativen Rekonstruktion in der vorliegenden Untersuchung gelang jedoch bei keiner der insgesamt neun Mikrometastasen und kleinen Lymphknotenmetastasen bis zu einer Größe von 6 mm die Darstellung mit der ^{18}F FDG-PET. Die Sensitivität liegt daher nicht wesentlich über derjenigen der Computer-

tomographie. Lediglich bei drei Untersuchungen konnte durch die PET ein zusätzlicher entscheidender Informationsgewinn gegenüber der CT-Untersuchung erzielt werden.

4.3.1 Ursachen für falsche Beurteilungen bei der ^{18}F FDG-PET

Größe der Lymphknotenmetastasen

Die niedrige Sensitivität der ^{18}F FDG-PET bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen von Prostatakarzinomen (20,0 %) bzw. Harnblasenkarzinomen (42,9 %) in der vorliegenden Studie ist vor allem dadurch begründet, dass Metastasen mit einem Durchmesser von 6 mm und kleiner nicht erkannt werden. Auch ^{18}F FDG-PET-Studien zum malignen Melanom [30][110][111], dem Mammakarzinom [29][39][6] oder dem Ösophaguskarzinom [62] weisen auf diese Problematik hin. Für gynäkologische und andere urologische Malignome konnte ebenfalls keine sichere Darstellung kleiner Lymphknotenmetastasen mit der ^{18}F FDG-PET gelingen. So wurden in mehreren Untersuchungen Lymphknotenmetastasen des Cervixkarzinoms mit einer Größe kleiner 1 cm nicht entdeckt [8][93][106], ähnliches gilt für Hodentumore [91][9].

Eine Ursache für die fehlende Fähigkeit zur Detektion kleiner Tumormassen liegt sicherlich in der vergleichsweise niedrigen Auflösung der gängigen PET-Systeme und dem daraus resultierenden Partialvolumeneffekt, welcher sich besonders bei der Darstellung kleiner Strukturen niederschlägt. Die Beurteilung pelviner ^{18}F FDG-Untersuchungen wird weiter durch die hohe Aktivität in den ableitenden Harnwegen erschwert [14][139][9]. Insbesondere kleine Mehranreicherungen, welche sich z.B. in unmittelbarer Nähe zu den ausgeprägten ^{18}F FDG-Konzentrationen in einem Harnleiter befinden, können leicht übersehen werden.

Die im Vergleich zur Metastasendetektion bei Blasenkarzinomen zusätzlich reduzierte Sensitivität bei der Detektion von Prostatakarzinommetastasen ist wahrscheinlich auf die relativ geringe metabolische Aktivität dieser

Karzinomentität zurückzuführen, welche bereits die sichere Diagnostik des Prostata-Primärtumors durch die ^{18}F FDG-PET erschwert [9][35][57].

^{18}F FDG-PET und falsch positive Befunde

Ein hoher Glukosestoffwechsel und damit eine erhöhte Akkumulation von ^{18}F FDG-PET ist nicht tumorspezifisch, eine physiologische Anreicherung findet sich in Darm, Schilddrüse, Skelett- und Herzmuskel und Knochenmark. Auch die Ausscheidung des Tracers über die ableitenden Harnwege erzeugt ausgeprägt hohe ^{18}F FDG-Konzentrationen in Niere, Harnleitern und Harnblase [116][126]. Weiter findet sich ein ^{18}F FDG-Hypermetabolismus z.B. in heilenden Frakturen, vor allem aber bei Infektionen und entzündlichen Veränderungen [116]. Pneumonieherde, Emphyseme oder Tuberkuloseherde können Metastasen von Lungenkarzinomen vorspiegeln [38][66]; Tuberkuloseherde ähneln Lymphomen [25]. Bei Karzinomen von Kopf und Hals können entzündlich veränderte Lymphknoten und Fremdkörpergranulome mit Lymphknotenmetastasen verwechselt werden [1][99][144], auch Entzündungen der Brust zeigen eine erhöhte ^{18}F FDG-Anreicherung [144].

In der vorliegenden Untersuchung zeigten vier Blasenkarzinompatienten bei der histopathologischen Untersuchung entzündlich veränderte regionäre Lymphknoten. Bei zwei dieser Patienten erfasste die ^{18}F FDG-PET in den entsprechenden Gebieten einen erhöhten Glukosestoffwechsel mit tumorsuspekten SUV-Werten, welcher zu einer falsch positiven Beurteilung führte. In zwei der Fälle wiesen die entzündlichen Lymphknoten keine im Vergleich zur Umgebung erhöhte ^{18}F FDG-Mehranreicherung auf.

Zeitpunkt der Messung mit der ^{18}F FDG-PET

Kubota et al. konnten bereits in einer frühen Studie zur ^{18}F FDG-PET zeigen, dass in entzündlichen Läsionen eine schnellere ^{18}F FDG-Akkumulation als in Malignomen erfolgt. Bei Mammakarzinomen hält die Anreicherung für einige Stunden an, durch eine Verlängerung des zeitlichen Abstands zwischen ^{18}F FDG-Injektion und Messung kann ein stärkerer Kontrast von Tumorgewebe und Um-

gebung erzielt werden [12]. Bei einem Vergleich von PET-Messungen 40 Minuten p.i. und drei Stunden p.i. konnte sowohl für das Cervixkarzinom als auch für Brustkrebs eine Verbesserung der Sensitivität bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen erzielt werden [12][84]. Möglicherweise könnte durch eine Verlängerung der Wartezeit nach der ^{18}F FDG-Injektion auch bei Prostata- und Harnblasenkarzinomen eine Verbesserung der Genauigkeit bei der Erfassung von Lymphknotenfiliae durch eine Erhöhung der Sensitivität und eine verbesserte Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und Entzündungen erreicht werden.

4.3.2 Verbesserung der Beurteilbarkeit durch iterative Rekonstruktionsverfahren

Die iterative Rekonstruktion vermeidet, wie bereits beschrieben, vor allem im Bereich der ableitenden Harnwege Artefakte. Die erzeugten Bilder ähneln eher denen der herkömmlichen Schnittbildverfahren als diejenigen, welche durch gefilterte Rückprojektion erzeugt wurden. Hierdurch wird insbesondere dem nicht nuklearmedizinisch tätigen Arzt der Umgang mit der PET-Information erleichtert.

Zusätzlich scheint die Reproduzierbarkeit von PET-Befunden auch bei Spezialisten im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion gesteigert zu sein, die Aussagen von verschiedenen Beurteilern (Interobserver-Reproduzierbarkeit) stimmen bei iterativer Rekonstruktion zu 96,1% überein (gefilterte Rückprojektion 81,1%) [83]. Iterativ rekonstruierte Bilder zeigen weniger Rauschen [83][104]. Das Verhältnis eines gemessenen Signals zu diesem Rauschen wird daher vor allem in Regionen mit geringerer Tracerakkumulation verbessert [98][104]. Außerdem wird die Differenz zwischen gemessener Aktivität im Tumorgewebe und der Hintergrundaktivität im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion gesteigert [98].

In ^{18}F FDG-PET-Studien von Lungenkarzinomen und malignen Melanomen [45][111] wiesen iterativ rekonstruierte Bilder eine bessere visuelle Qualität auf,

jedoch wurden keine signifikanten Verbesserungen bei der Tumordetektion festgestellt. In einer kleineren Gruppe von 13 Prostatakarzinompatienten zeigten *Turlakow* und Mitarbeiter ebenfalls eine bessere Visualisierung bei primären Karzinomen bzw. Rezidiven. Hier wurden zwei Tumorerkrankungen durch die gefilterte Rückprojektion nicht detektiert [132].

In der eigenen Studie zeigt der Vergleich von Rückprojektion und iterativer Rekonstruktion bei den 38 PET-Untersuchungen, die mit beiden Verfahren durchgeführt wurden, in sechs Fällen unterschiedliche Ergebnisse bei der Detektion von Lymphknoten. Bei subjektiv verbesserter Bildqualität und Interpretierbarkeit zeigte die iterative Rekonstruktion zusätzlich in fünf Fällen richtig negative Befunde, die in der Rückprojektion (teilweise fraglich) metastasenverdächtig gewertet wurden. Bei einem Prostatakarzinompatienten mit antiandrogener Therapie lieferte die ^{18}F FDG-PET mit der iterativen Rekonstruktion in der Region einer histologisch gesicherten Metastase nur einen fraglich metastasenverdächtigen Befund, wobei hier nach gefilterter Rückprojektion ein klarer Metastasenverdacht geäußert wurde.

Die Nachbetrachtung dieser sechs Fälle zeigte, dass sich die Mehranreicherungen in beiden Verfahren darstellten. Generell lagen, bedingt durch einen nivellierenden Effekt der iterativen Algorithmen, die SUV-Werte der Rückprojektion über denen der Iteration. Diese Beobachtung deckt sich mit einer Studie von *Lonneux et al.*, in der pelvin ebenfalls höhere SUV-Werte bei der gefilterten Rückprojektion verzeichnet wurden [83]. Daher liegt für die iterative Rekonstruktion die Spezifität höher und Sensitivität entsprechend etwas niedriger. Eine leichte Erhöhung des SUV-Wertes, ab welchem in der gefilterten Rückprojektion eine Anreicherung als malignitätsverdächtig gewertet wird, würde die Genauigkeit der ^{18}F FDG-PET in unserer Population für beide Rekonstruktionsverfahren weitgehend angleichen.

Durch Fortschritte in der Datenverarbeitungstechnik ist die Diskussion über mögliche Vorteile der iterativen Rekonstruktion in den Hintergrund gerückt. Während die zusätzliche Kalkulationszeit für die Erstellung iterativer Bilder für

drei Bettpositionen mit dem in unserer Studie verwendeten *Mikrovax*-Computersystem etwa zwei Stunden beträgt, kann die Rekonstruktion mit modernen Rechnersystemen in einem Bruchteil der Zeit durchgeführt werden. Daher werden iterative Rekonstruktionsverfahren immer mehr zum Standard bei der Erstellung von PET-Bildern.

4.3.3 Folgerungen aus den Ergebnissen der Studie

In der vorliegenden Untersuchung zeigt die ^{18}F FDG-PET, genau wie in den meisten Vergleichsstudien, eine zu geringe Sensitivität bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen von Prostata- und Harnblasenkarzinomen. Diese liegt nicht wesentlich über derjenigen der Computertomographie. Damit ist ein Ersatz der diagnostischen Lymphknotendissektion bei invasiven Harnblasenkarzinomen und Prostatakarzinomen durch die ^{18}F FDG-PET nicht denkbar. Auf Grund der deutlich höheren Kosten für eine PET-Untersuchung (etwa € 1200.-, im Vergleich kostet eine CT-Untersuchung etwa € 300.-) bleibt die CT das bildgebende Screeningverfahren der Wahl, zumal hier dem Operateur zusätzliche anatomische Informationen geliefert werden. Der sinnvolle Einsatz der ^{18}F FDG-PET bei Harnblasen- und Prostatakarzinomen bleibt auf spezielle Fragestellungen beschränkt, z.B. bei einem Anstieg der PSA-Serumkonzentration nach erfolgter lokaler Therapie eines Prostatakarzinoms ohne ersichtliche Ursache mit konventionellen diagnostischen Methoden.

4.4 Beurteilung neuerlich veröffentlichter Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Prostata- und Harnblasenkarzinomen durch die ^{18}F FDG-PET

Angeregt durch die frühen Publikationen unserer Arbeitsgruppe zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei urologischen Malignomen bis 1994 [50][88][87][92] wurde die ^{18}F FDG-PET in der folgenden Zeit auch von anderen Untersuchern bei dieser Fragestellung angewendet. Die wenigen bisher veröffentlichten Studien, in denen die ^{18}F FDG-PET bei Prostata- und Harnblasenkarzinomen eingesetzt wurde, schwanken erheblich in ihrer Einschätzung der Wertigkeit des Verfahrens für die Detektion von Lymphknotenmetastasen und in der Qualität der Studiengestaltung.

Um festzustellen, ob die ^{18}F FDG-PET gegenüber den konventionellen Schnittbildverfahren einen Vorteil bei der Erfassung von Lymphknotenmetastasen bietet und ob unter Umständen sogar ein Verzicht auf die diagnostische Lymphadenektomie erwogen werden kann, muss der Aufbau einer solchen Studie eine Reihe von Grundbedingungen erfüllen.

Für ein neues Verfahren muss seine Überlegenheit zu den üblichen bildgebenden Techniken erst belegt werden. Dies gilt insbesondere für die Positronen-Emissionstomographie, die im Vergleich zu den etablierten Methoden deutlich erhöhte Unkosten, einen personellen Mehraufwand und eine erheblich verlängerte Untersuchungsdauer bedeutet. Bei vier der insgesamt acht Veröffentlichungen fehlt ein Vergleich zu CT und MRT für die jeweilige konkrete Patientengruppe, daher bleibt die Aussagekraft dieser Studien begrenzt.

Als Referenz für die bildgebenden Untersuchungen der pelvinen Lymphabflüsse auf einen Tumorbefall muss eine histopathologische Aufarbeitung der gesamten Lymphknoten nach pelviner Dissektion gefordert werden. Die Biopsie einzelner, in der Bildgebung auffälliger Lymphknoten oder gar nur der Vergleich

von zwei bildgebenden Verfahren lässt keine zutreffende Einschätzung der Genauigkeit der einzelnen Methoden zu.

Häufig geht aus den Veröffentlichungen auch nicht klar hervor, durch welche Maßnahmen die anatomisch korrekte Korrelation von tumorsuspekten Mehranreicherungen zur Lage der Lymphknotenmetastasen gewährleistet wird. Eine ^{18}F FDG-Mehranreicherung in anderen Strukturen als einem tumorbefallenen Lymphknoten könnte daher fälschlicherweise als Darstellung einer Metastase fehlinterpretiert werden. In der Folge würde die Genauigkeit der ^{18}F FDG-PET überbewertet. Um abzuschätzen, inwieweit durch kleine Metastasen die Sensitivität des Verfahrens eingeschränkt wird muss eine Angabe zur Größe der tatsächlichen Lymphknotenmetastasen erfolgen. Auch die Ergebnisse aus Untersuchungen, bei denen keine einwandfreie Gegenüberstellung der Tomographiebefunde mit dem Resultat der histologischen Begutachtung der Lymphknotendissektate gewährleistet ist, sind kritisch zu werten.

In den folgenden Abschnitten werden Methodik und Ergebnisse der bisher veröffentlichten Studien diskutiert. Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die relevanten Einzelheiten der Veröffentlichungen.

In einer Studie mit insgesamt 21 Patienten mit einem Prostatakarzinom haben Sanz und Mitarbeiter die ^{18}F FDG-PET zur Rezidivdiagnostik bei zehn Patienten eingesetzt. Bei lediglich elf weiteren Patienten mit einem klinisch organbegrenzten Primärtumor erfolgte, entsprechend unserer Fragestellung, die Untersuchung mit der ^{18}F FDG-PET vor der diagnostischen Lymphknotendissektion. Es sollte ihre Anwendung bei der Metastasendetektion geprüft werden. Bei keinem der drei Patienten mit Lymphknotenmetastasen zeigte die ^{18}F FDG-PET tumorsuspekte Traceranreicherungen in der betreffenden Region. Auch mit der Computertomographie konnten die tumorbefallenen Lymphknoten, deren Größe zwischen fünf und acht Millimetern lag, nicht identifiziert werden. Die geringe Anzahl der untersuchten Patienten lässt eine Verallgemeinerung dieses Resultates nicht zu. Bemerkenswert ist jedoch, dass in dieser Studie,

ähnlich wie in unserer Untersuchung, die Darstellung kleiner Metastasen nicht gelang [109].

Shreve und *Wahl* haben die ^{18}F FDG-PET in einer Studie aus dem Jahr 1996 zur Detektion von Knochen- und Weichteilmetastasen bei 34 Patienten mit einem Verdacht auf eine Metastasierung eines Prostatakarzinoms eingesetzt und diese mit der Computertomographie und der Knochenszintigraphie verglichen. Die Sensitivität der ^{18}F FDG-PET lag bei der Darstellung der 202 gefundenen Knochenmetastasen mit 65 % deutlich unterhalb der Sensitivität der Szintigraphie. Bei sechs Patienten wurde eine Lymphknotenmetastasierung durch die CT festgestellt. Nur in einem Fall erfolgte hier eine Verifizierung durch Biopsie, bei allen anderen wurde die Feststellung einer Lymphknotenmetastasierung ausschließlich durch eine Größenzunahme der Lymphknoten im CT im Verlauf mehrerer Untersuchungen gestellt. Die Einschränkung durch die fehlende histologische Absicherung macht diese Publikation für einen zuverlässigen Vergleich der Verfahren weitgehend unbrauchbar. Es konnten jedoch lediglich Metastasen oberhalb der Harnblase mit der ^{18}F FDG-PET dargestellt werden, bei den zwei Patienten mit iliakalen Metastasen war die Bildinterpretation durch Aktivität in den ableitenden Harnwegen stark beeinträchtigt. Offensichtlich wurde bei den ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen keine retrograde Spülung der Harnblase vorgenommen, wodurch die Qualität der Tomogramme im Bereich der Harnblase unnötig beeinträchtigt wurde [117].

Seltzer und *Hoh* haben bei 45 Prostatakarzinompatienten, bei denen nach lokaler chirurgischer oder Radiotherapie ein neuerlicher Anstieg des PSA-Spiegels festgestellt wurde, die ^{18}F FDG-PET und die CT zur Rezidivdiagnostik eingesetzt. Die pelvine Lymphknotendisektion war bei allen Patienten bereits zusammen mit der Ersttherapie durchgeführt worden, die histologische Begutachtung dieser Lymphknoten war in allen Fällen negativ gewesen. Daher ist eine Vergleichbarkeit zu unserer Untersuchung nicht gegeben, es können keine Rückschlüsse auf die Fähigkeit der bildgebenden Verfahren bei unbehandelten Patienten vor lokaler Therapie und Lymphadenektomie gezogen werden. Es

muss außerdem kritisch angemerkt werden, dass von den 15 Patienten, bei denen *Seltzer* et al. im CT metastasenverdächtig vergrößerte Lymphknoten (Durchmesser ≥ 1 cm) nachgewiesen hatten, lediglich bei zwölf Patienten eine Sicherung durch Feinnadelbiopsie erfolgte. Bei Patienten mit mehreren tumorverdächtigen Lymphknoten wurde auch nur der am besten zugängliche biopsiert. In neun Fällen handelte es sich hierbei tatsächlich um Metastasen, diese wurden mit der ^{18}F FDG-PET in sechs Fällen nachvollzogen [113].

Carlin et al. haben in ihrer Untersuchung unter anderem 20 Prostatakarzinompatienten vor der geplanten diagnostischen pelvinen Lymphadenektomie mit der ^{18}F FDG-PET untersucht. Sie finden hier eine hundertprozentige Übereinstimmung der PET-Befunde mit der histopathologischen Untersuchung. Dieses optimistische Ergebnis ihres Vortrags, der lediglich als Zusammenfassung im Jahr 1998 veröffentlicht wurde, kann aufgrund fehlender Daten nicht nachvollzogen werden. Eine Überprüfung der Studie wird dadurch verhindert, dass Angaben über die Anzahl der Patienten mit einem Lymphknotenbefall und die Menge und Größe der gefundenen Metastasen vorenthalten werden. Es fehlen außerdem Hinweise über mögliche Untersuchungen mit konventionellen Verfahren. Ferner bleibt unklar, ob und wie die korrekte anatomische Zuordnung von ^{18}F FDG-Mehranreicherungen zu den gefunden Metastasen erfolgte oder ob ein metastasenverdächtiger Herd bei einem lymphknotenpositiven Patienten automatisch als richtig positiv gewertet wurde. Da diese außergewöhnlich guten Untersuchungsergebnisse von keiner anderen Untersuchungsgruppe nachvollzogen werden konnte und *Carlin* und Mitarbeiter in der Folgezeit trotz ihrer viel versprechenden ersten Resultate keine Studie mit größeren Fallzahlen publiziert haben, muss die Publikation insgesamt mit Skepsis betrachtet werden [20].

Die aktuellste Studie bei Prostatakarzinompatienten führten *Chang* et al. bei 24 Patienten durch, bei denen nach lokaler Therapie, zunächst ohne Lymphknotendisektion, ein Anstieg der PSA-Serumkonzentration zu verzeichnen war. Bei allen Patienten erfolgte vor der nun durchgeführten Lymphadenektomie

eine ^{18}F FDG-PET-Untersuchung, in der gleichzeitig angesetzten CT-Untersuchung der Beckenregion fand sich kein Hinweis auf eine Metastasierung. Insgesamt wiesen 16 der 24 Patienten Lymphknotenmetastasen auf. Diese hohe Rate von Metastasen ist wahrscheinlich durch die oben erwähnte Vorselektion der untersuchten Patienten bedingt. Zwölf von 16 Patienten mit einer Metastasierung konnten durch die ^{18}F FDG-PET identifiziert werden, es wurden keine falsch positiven Befunde erhoben. Die kleinste detektierte Metastase hatte einen Durchmesser von 5 mm, die vier falsch negativen Ergebnisse der ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen wurden durch nicht abgebildete kleinere Mikrometastasen verursacht. Es fehlen Angaben zur genauen Größe der detektierten Makrometastasen. Dennoch ist die Bedeutung dieser Studie von *Chang et al.* aus dem Jahr 2003 für die untersuchte Fragestellung im Vergleich zu den bisher genannten Untersuchungen deutlich höher einzustufen. Die Lymphknotendissektate wurden hier, wie auch in der vorliegenden Promotionsarbeit, vor der histopathologischen Untersuchung genau markiert. Daher kann hier eine korrekte Zuordnung einer Tracer-Mehranreicherung zu den tatsächlich vorhandenen Lymphknotenmetastasen deutlich besser gewährleistet werden [24].

Die Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Harnblasenkarzinomen wurde in den Publikationen von zwei Gruppen behandelt. Die Arbeitsgruppe um *Wahl* untersuchte 1997 eine Gruppe von nur zwölf Blasenkarzinompatienten mit der ^{18}F FDG-PET. Schwerpunkt der Untersuchung war die Detektion von Primärtumoren bzw. Lokalrezidiven der Harnblase, die mit einer Sensitivität von 60,0 % (6 / 10 Patienten) gelang. Die Darstellung von Primärtumoren der Harnblase ist wegen der guten Zugänglichkeit der Harnblaseninnenwand durch die Zystoskopie von eher untergeordnetem Interesse, weshalb in der eigenen Studie der Fokus auf die Lymphknotenmetastasierung gelegt wurde. Die Erkenntnis, dass Harnblasenkarzinome durch ihren erhöhten Glukoseumsatz potenziell mit der ^{18}F FDG-PET detektierbar sind, lieferten *Harney* und *Wahl* bereits selbst in der schon erwähnten Fallbeschreibung von 1991 [49]; sie wurde zwischenzeitlich bereits mehrfach bestätigt.

Ein zweiter Aspekt der Studie aus dem Jahr 1997 war die Detektion von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Bei zwei Patienten fanden sich insgesamt 17 Fernmetastasen, welche entweder durch CT, Knochenszintigraphie oder Biopsie erfasst wurden. Mit der ^{18}F FDG-PET konnten diese Fernmetastasen ebenfalls dargestellt werden. Zwei der insgesamt drei regionären Lymphknotenmetastasen wurden mit der ^{18}F FDG-PET richtig bestimmt. Lediglich zwei der drei Lymphknoten waren histologisch gesichert worden, anscheinend durch Biopsie. Nach der ^{18}F FDG-PET wurde keine Dissektion der regionären Lymphknoten durchgeführt, daher kann keine Aussage über die tatsächliche Anzahl von Lymphknotenmetastasen getroffen werden. Aus diesem Grund und bedingt durch die kleine Anzahl von Patienten können aus der Untersuchung von *Wahl* keine stichhaltigen Fakten über die Fähigkeit der ^{18}F FDG-PET zur Darstellung von Lymphknotenmetastasen bei Blasenkarzinomen entnommen werden [68].

Besser verwertbare Ergebnisse lieferten die Arbeiten von *Bachor* und *Reske*, vor allem in ihrer zweiten Publikation aus dem Jahr 1999. Sie berichteten 1995 über ihre ersten Erfahrungen mit dem Einsatz der ^{18}F FDG-PET zur Detektion von verschiedenen urologischen Tumoren, unter anderem auch bei invasiv wachsenden Harnblasenkarzinomen. Bei allen 26 Patienten mit einem Blasenkarzinom wurde eine Lymphknotendissektion zur histologischen Sicherung des Lymphknotenstatus durchgeführt. Die ^{18}F FDG-PET zeigte in dieser Studie eine gute Sensitivität bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen. Alle fünf Patienten mit einer Lymphknotenmetastasierung konnten identifiziert werden. Die Veröffentlichung enthält jedoch keinen Hinweis auf Größe und Anzahl der tatsächlich gefundenen Lymphknoten. Außerdem wird nicht erwähnt, inwieweit auch durch andere bildgebende Verfahren eine Metastasendetektion gelungen ist. Die Beurteilung eines Benefits der ^{18}F FDG-PET ist daher nicht möglich. Wie in einigen anderen Studien bleibt unklar, wie die metastasenverdächtigen ^{18}F FDG-Mehranreicherungen den tatsächlich gefundenen Lymphknotenmetastasen zugeordnet wurden. Dieses Detail ist insbesondere deshalb entscheidend, da die Spezifität der ^{18}F FDG-PET mit immerhin drei falsch positiven Befunden bei 86 % lag. Eine ^{18}F FDG-Anreicherung in anderen Strukturen als in

Metastasen, beispielsweise in den Harnleitern oder in entzündlich veränderten Lymphknoten, hätte demnach auch als Darstellung von Lymphknotenmetastasen fehlinterpretiert werden können. Die Folge wäre eine Überschätzung der Sensitivität des Verfahrens. Diese Fehlerquelle kann nur durch eine genaue Markierung und anatomische Zuordnung der Lymphknotendissektate bei der histopathologischen Aufbereitung ausgeschaltet werden [4].

Bachor und *Reske* hatten im Jahr 1999 bei einer größeren Patientenzahl (64 Patienten mit Harnblasenkarzinomen) eine Sensitivität von 67 % bei einer Spezifität von 86 % für die Detektion einer Tumorausbreitung in die regionären Lymphknoten durch die ^{18}F FDG-PET erzielt. Die Bildrekonstruktion der PET-Schichten erfolgte iterativ. Auch in dieser Studie wurden die Befunde der ^{18}F FDG-PET durch eine diagnostische Lymphknotendisektion bei allen Patienten abgesichert. Die Dissektate wurden als Block entnommen, es wird jedoch wiederum nicht dargestellt, wie die exakte Übereinstimmung der ^{18}F FDG-Anreicherungen mit der Lokalisation der gefunden Metastasen gewährleistet wurde. Es konnten keine Mikrometastasen detektiert werden. Erwähnenswert ist außerdem, dass die histopathologische Aufbereitung der sechs Lymphknoten, welche mit der ^{18}F FDG-PET falsch positiv als metastasenverdächtig gewertet wurden, keine Anzeichen einer Lymphadenitis aufwiesen. Auch in dieser zweiten Publikation von *Bachor* et al. wird auf einen Vergleich der ^{18}F FDG-PET mit anderen bildgebenden Verfahren verzichtet. Daher kann ein möglicher Nutzen der ^{18}F FDG-PET gegenüber CT- oder MRT-Untersuchungen nicht bestimmt werden. Dies ist eine erhebliche Schwäche der Studie, welche sich ansonsten durch ihre größere Anzahl von untersuchten Harnblasenkarzinompatienten von den anderen Veröffentlichungen abhebt [5].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die meisten der sechs Veröffentlichungen über Prostatakarzinome und der drei Studien über Harnblasenkarzinome, welche die Detektion von Lymphknotenmetastasen mit der ^{18}F FDG-PET behandeln, nicht die eingangs geforderten Kriterien für eine gezielt auf diese Fragestellung ausgerichtete Studiengestaltung erfüllen.

In der Untersuchung von *Bachor* et al. aus dem Jahr 1999 [5] liegen die erzielten Werte für Sensitivität und Spezifität für die Metastasendetektion bei Harnblasenkarzinompatienten durch die ^{18}F FDG-PET in der gleichen Größenordnung wie in der eigenen Studie. Die etwas schlechtere Sensitivität der ^{18}F FDG-PET bei unserem Patientengut lässt sich durch die relativ hohe Anzahl von Patienten erklären, die lediglich kleine Metastasen bis 5 mm aufwiesen.

Obwohl der Aufbau der Studie von *Chang* et al. dem unserer Untersuchung weitgehend gleicht, zeigt die ^{18}F FDG-PET bei unserem eigenen Patientengut eine deutlich schlechtere Sensitivität. Durch die Auswahl von solchen Patienten, bei denen ein fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom wahrscheinlich war, liegt in der Studie von *Chang* et al. die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen und wahrscheinlich auch deren Größe über derjenigen in unserer Untersuchung. Im Widerspruch dazu steht jedoch, dass die CT bei diesem relativ guten Ergebnis der ^{18}F FDG-PET bei keinem der Patienten Metastasen darstellen konnte.

Tabelle 14: Übersicht über ^{18}F FDG-PET-Studien zur Metastasendetektion von Prostata- und Harnblasenkarzinomen.

Autor	Patienten- zahl	Studienbeschreibung	Ergebnis
a) Prostatakarzinom			
Carlin et al. 1998 [20]	20	- ^{18}FFDG-PET bei 20 Patienten vor der Lymphknotendisektion - bei weiteren 30 Patienten zur Rezidivdiagnostik bei PSA-Anstieg - <u>keine</u> Angaben zu: ~ Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren ~ Größe der Lymphknotenmetastasen ~ Bildrekonstruktionsverfahren ~ Anzahl der Untersucher ~ der korrekten Korrelation von ^{18}FFDG-Mehranreicherungen und den tatsächl. Metastasen	- 100 % Übereinstimmung zwischen Histol. der LK-Disektion und ^{18}FFDG-PET - keine Angabe zur Anzahl der tatsächlich gefunden Metastasen - bei der Rezidivdiagnostik bei 67% der Patienten Regionen mit erhöhter ^{18}FFDG-PET-Anreicherungen
Chang et al. 2003 [24]	24	- Z.n. lokaler Therapie (Prostatektomie / Bestrahlung), jetzt PSA-Anstieg - ^{18}FFDG-PET vor der Lymphknoten-disektion - alle Patienten hatten eine negative CT-Untersuchung der Beckenregion - 16 / 24 Patienten mit LK-Metastasen - exakte Zuordnung von ^{18}FFDG-Anreicherungen / CT-Befunden durch Aufzeichnung anatom. Landmarken und Markierung der Dissektate - 3 verschiedene Untersucher - dynamische Betrachtung	- 12 von 16 Patienten mit Lymphknotenmetastasen detektiert - kleinste detektierte Metastase: Ø 0,5 cm - keine Detektion von kleineren Mikrometastasen
Sanz et al. 1999 [109]	11	- ^{18}FFDG-PET bei 11 Patienten vor der Lymphknotendisektion - bei weiteren 10 Patienten zur Rezidivdiagnostik - semiquantitative Beurteilung - Vergleich mit CT - keine Angaben zu: ~ Bildrekonstruktionsverfahren ~ Anzahl der Untersucher ~ der korrekten Korrelation von ^{18}FFDG-Mehranreicherungen und den tatsächl. Metastasen	- keine der 3 LK-Metastasen mit der ^{18}FFDG-PET detektiert - Durchmesser der Metastasen 5-8 mm - 2 Lokalrezidive mit der ^{18}FFDG-PET detektiert - 1 Knochenmetastase mit ^{18}FFDG-PET nicht detektiert
Seltzer et al. 1999 [113]	45	- Z.n. lokaler Therapie (chirurgisch / Bestrahlung) und LK-Disektion, jetzt PSA-Anstieg - ^{18}FFDG-PET bei allen Patienten erst nach der Lymphknotendisektion - histol. Absicherung durch Biopsie nur vereinzelt bei 12 Pat. mit im CT vergrößerten LK (Ø > 1 cm) - 2 verschiedene Untersucher - keine Angaben zu: ~ Größe der Lymphknoten metastasen ~ Bildrekonstruktionsverfahren	- 15 Patienten mit vergrößerten Lymphknoten im CT, bei 12 Absicherung durch Biopsie - bei 9 dieser 12 Patienten CT richtig positiv - ^{18}FFDG-PET bei 6 / 12 Patienten richtig positiv - 8 Patienten mit pelvinen CT-Veränderungen, hiervon 5 bioptisch gesichert - 7 Patienten mit pelvinen ^{18}FFDG-PET-Veränderungen, hiervon 4 bioptisch gesichert

Fortsetzung Tabelle 14:

Übersicht über ^{18}F FDG-PET-Studien zur Metastasendetektion von Prostata- und Harnblasenkarzinomen.

Autor	Patienten- zahl	Studienbeschreibung	Ergebnis
a) Prostatakarzinom			
Shreve et al. 1996 [117]	34	- Patienten mit histol. gesichertem Prostata-Ca und dem V.a. eine Metastasierung - Vergleich von PET / CT / Knochenszintigraphie zur Detektion von Weichteil- und Knochenmetastasen - semiquantitative Beurteilung - dynamische Betrachtung - 2 Untersucher - keine Lymphknotendisektion - als Referenz für die Detektion von LK-Metastasen wurde eine Größenzunahme im CT herangezogen - nur bei einem Patienten Absicherung durch Biopsie - keine Angabe zur Größe der Metastasen	- mit der ^{18}FFDG-PET gelang nur die Identifizierung von 4 Patienten mit einer LK-Metastasierung oberhalb der Harnblase - bei 2 Patienten wurden iliakale Metastasen nicht detektiert - Sensitivität der ^{18}FFDG-PET bei der Detektion von Knochenmetastasen mit 65 % schlechter als bei der Knochenszintigraphie
b) Prostata- und Blasenkarzinom			
Heicappel et al. 1999 [51]	8 Blasen-Ca 17 Prost.-Ca	- ^{18}FFDG-PET vor der Lymphknotendisektion - Blockentnahme des Dissektats - gefilterte Rückprojektion - semiquantitative Beurteilung - dynamische Betrachtung - 2 Untersucher - Vergleich zu CT - exakte Zuordnung von ^{18}FFDG-Anreicherungen / CT-Befunden durch Aufzeichnung anatom. Landmarken und Markierung der Dissektate	^{18}F FDG-PET: - 2/3 Pat. mit Blasenkarzinom-metastasen detektiert - 4/6 Pat. mit Prostatakarzinom-metastasen detektiert - keine falsch positiven Befunde - im CT jeweils nur ein Befund richtig positiv - kleinste detektierte Metastase: Ø 0,9 cm - keine Detektion von Mikrometast.
c) Blasenkarzinom			
Bachor et al. 1995 [4]	26	- Einsatz der ^{18}FFDG-PET zur Primärtumordarstellung und Metastasendetektion - außerdem Untersuchung von 11 Patienten mit Nierenzell-Ca und 1 Hoden-Ca-Patient - ^{18}FFDG-PET vor der Lymphknotendisektion - keine semiquantitative Beurteilung, visueller Vergleich der Herde zu Umgebung - keine Angaben zu: ~ Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren ~ Größe der Lymphknoten-metastasen ~ Bildrekonstruktionsverfahren ~ Anzahl der Untersucher ~ korrekter Korrelation von ^{18}FFDG-Mehranreicherungen und den tatsächl. Metastasen	- 5/5 LK-Metastasen mit ^{18}FFDG-PET detektiert - 3 falsch positive Befunde bei 21 Patienten ohne LK-Metastasen - Darstellung von 18 der insgesamt 21 Primärtumore

Fortsetzung Tabelle 14:

Übersicht über ^{18}F FDG-PET-Studien zur Metastasendetektion von Prostata- und Harnblasenkarzinomen.

Autor	Patienten- zahl	Studienbeschreibung	Ergebnis
c) Blasenkarzinom			
Bachor et al. 1999 [5]	64	- ^{18}FFDG-PET vor der Lymphknotendissektion - Blockentnahme des Dissektats - 21 der 64 Patienten mit Lymphknotenmetastasen - iterative Bildrekonstruktion - keine semiquantitative Beurteilung, visueller Vergleich der Herde zu Umgebung - 2 Untersucher - keine Angaben zu: ~ Größe der Lymphknotenmetastasen ~ Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren	- ^{18}FFDG-PET: Sensitivität 67 %, Spezifität 86 % - ^{18}FFDG-PET bei 14 / 21 Patienten richtig positiv - 6 / 43 ^{18}FFDG-PET-Untersuchungen falsch positiv - falsch positive Befunde <u>nicht</u> durch entzündlich veränderte Lymphknoten verursacht - keine Detektion von Mikrometast.
Kosuda et al. 1997 [68]	12	- Einsatz der ^{18}FFDG-PET zur Rezidivdiagnostik und Metastasendetektion - keine Lymphknotendissektion - histol. Sicherung nur bei 2 der 3 detektierten Metastasen - 2 Untersucher - semiquantitative Beurteilung - keine Angabe zu: ~ Größe der Lymphknotenmetastasen ~ Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren	- 2 von 3 Lymphknotenmetastasen durch ^{18}FFDG-PET detektiert - alle 17 Fernmetastasen detektiert - bei 6/10 Patienten Darstellung der Lokalrezidive, 4 falsch negative Befunde durch Harnaktivität

4.5 Ausblick

Das metabolische Imaging mit der Positronen-Emissionstomographie ermöglicht einen neuen Ansatz in der Tumordiagnostik. Mit dem Glukose-analogen ^{18}F -2-Fluoro-2-deoxy-D-Glukose als Tracer findet die PET bereits eine erfolgreiche Anwendung bei verschiedenen onkologischen Fragestellungen. Die gut untersuchten biochemischen Eigenschaften der ^{18}FDG in Verbindung mit einem praktikablen Herstellungsverfahren und einer ausreichend langen Halbwertszeit des Isotops haben ^{18}FDG zum Standardtracer der PET-Tumorbildgebung gemacht.

Ein erhöhter Glukosestoffwechsel ist jedoch nicht für Tumorgewebe spezifisch, sondern zeigt sich auch in entzündlichem Gewebe oder physiologisch z.B. in Zellen von Darm und Skelettmuskulatur. Die Genauigkeit der ^{18}FDG -PET ist daher für verschiedene Indikationen nicht ausreichend. Die metabolische Aktivität einiger Tumorformen ist im Vergleich zu gesundem Gewebe nicht so weit gesteigert, als dass eine sichere Darstellung und Abgrenzung des Tumorgewebes ermöglicht wird. Bedingt durch die Ausscheidung der ^{18}FDG gilt dies insbesondere für ^{18}FDG -PET-Untersuchungen der Beckenregion, also auch bei der Lymphknotendiagnostik für Prostata- und Harnblasenkarzinome, die Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist. Wegen dieser Schwierigkeiten des Tracers ^{18}FDG liegt zur Zeit ein Schwerpunkt der PET-Forschung in der Untersuchung neuer Tracer zur Tumordetektion, weiterhin wird eine technische Verbesserung der Positronen-Emissionstomographen selbst angestrebt.

Entwicklung neuer PET-Tracer

Neue PET-Tracer müssen sich an ^{18}FDG als Standardtracer der Onkologie messen lassen. Für manche Tracer zeigte sich bereits in Pilotstudien eine Nichteignung bei bestimmten Fragestellungen. So konnte in einer Untersuchung der PET-Arbeitsgruppe an der Heinrich-Heine-Universität gezeigt werden, dass die ^{18}F -markierte Aminosäure cis-4- ^{18}F -Fluoroprolin keine nennenswerte Anreicherung in verschiedenen urologischen Malignomen zeigt

und insbesondere auch nicht für die Lymphknotendiagnostik in der urologischen Onkologie geeignet scheint [74]. Andere Tracer, wie ^{11}C -Cholin und ^{11}C -Acetat, scheinen für die Darstellung maligner Gewebe besser geeignet. Die Tumordetektion mit diesen Tracern ist mit der ^{18}F FDG-PET zu vergleichen und für bestimmte Indikation sogar überlegen.

So konnten *Pieterman* et al. bei einer Gruppe von 17 Patienten mit Thoraxkarzinomen sowohl alle Primärtumore mit ^{18}F FDG und mit ^{11}C -Cholin detektieren, als auch alle 16 Patienten mit Lymphknotenmetastasen korrekt bestimmen. In Bezug auf die einzelnen Lymphknotenmetastasen liefert die ^{18}F FDG-PET jedoch eine bessere Sensitivität, mit ^{18}F FDG waren 41 der 43 Metastasen darzustellen, ^{11}C -Cholin detektierte nur 29 aller vorhandenen Lymphknotenmetastasen [101]. In einer weiteren Untersuchung von Lungenkarzinompatienten zeigte ^{18}F FDG bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen und Primärtumoren mit einer Größe unter 2 cm mit 85,7 % eine höhere Sensitivität als ^{11}C -Cholin (Sensitivität 57,1 %) [64].

^{11}C -Cholin als Tracer bietet jedoch in der urologischen Tumordiagnostik den Vorteil, dass es nicht über den Harn ausgeschieden wird [31]. In einem ersten Erfahrungsbericht aus dem Jahr 2002 zeigten *de Jong* et al. bei einem Blasenkarzinompatienten die Darstellung einer Metastase mit einem Durchmesser unter 5 mm [31]. Die gleiche Arbeitsgruppe stellte einen Unterschied bei der ^{11}C -Cholin-Aufnahme zwischen normalem Prostatagewebe und Prostatakarzinomen fest, Lymphknotenmetastasen konnten mit einem Durchmesser von 5 mm und größer visualisiert werden [32]. Die Fähigkeit zur Detektion von Metastasen wird mit einer Sensitivität von 80 %, einer Spezifität von 96 % und einer Genauigkeit von 93 % angegeben [33].

In einer Untersuchung von *Kotzerke* und Mitarbeitern wurden mit ^{11}C -Cholin alle bekannten Knochen- und Lymphknotenmetastasen bei 23 Prostatakarzinompatienten erfasst [69]. Die gleiche Gruppe zeigte bei 31 Patienten mit dem Verdacht auf ein Prostatakarzinomrezidiv für ^{11}C -Acetat vielversprechende Ergebnisse, 15 von 18 Rezidiven und fünf Knochen- und Lymphknoten-

metastasen wurden dargestellt [71]. Im direkten Vergleich zwischen ^{11}C -Cholin und ^{11}C -Acetat zeigte keiner der beiden Tracer eine deutliche Überlegenheit, mit beiden Verfahren konnten zwei Tumorrezidive und eine Metastase nicht detektiert werden [70].

In einer Untersuchung von *Fricke* und Mitarbeitern an 25 Prostatakarzinompatienten zeigte sich, dass ^{11}C -Acetat für die Erfassung von Lokalrezidiven und Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 83 % aufweist. Bei 15 dieser Patienten wurde zusätzlich ein PET-Scan mit ^{18}F FDG durchgeführt. ^{18}F FDG zeigte im Vergleich höhere SUV-Werte, die Sensitivität lag jedoch mit 75 % etwas niedriger [42]. Bei 22 Prostatakarzinompatienten zeigten *Oyama* et al. eine Sensitivität der ^{11}C -Acetat-PET zur Detektion des Primärtumors von 100 %, für die ^{18}F FDG-PET von 83,3 %. In der gleichen Studie wurden mit ^{11}C -Acetat alle fünf Patienten mit Lymphknotenmetastasen erfasst, mit ^{18}F FDG-PET konnten lediglich zwei Patienten bestimmt werden [95]. Auch bei der Diagnostik des Prostatarezidivs zeigte sich eine höhere Sensitivität der ^{11}C -Acetat-PET im Vergleich zur ^{18}F FDG-PET [96].

Aktuell wird versucht, maligne Tumoren über ihre gesteigerte Zellproliferation darzustellen, um eine tumorspezifischere PET-Untersuchung zu ermöglichen. Zu diesem Zweck werden markierte Thymidin-Nukleotide eingesetzt. Thymidin wird als einziges der vier Nukleoside nicht bei der RNA-Synthese eingefügt. Daher ermöglicht der Einsatz von Thymidin-Tracern die ausschließliche Messung der DNA-Syntheserate und damit der Zellproliferation.

Die direkte Markierung von Thymidin mit ^{11}C -Kohlenstoff bietet den Vorteil, dass im Vergleich zum normalen Nukleosid keine chemischen Veränderungen des Moleküls hervorgerufen wird und damit Unterschiede im Metabolismus und in der Akkumulation vermieden werden. Für die klinische Anwendung bringt der Tracer ^{11}C -Thymidin einige Einschränkungen mit sich, vor allem bedingt durch die kurze Halbwertszeit des Isotops ^{11}C , die schnelle Abbaurate und den zügigen Abtransport des Thymidins über den Blutkreislauf. Erste Tierversuche und

präklinische Anwendungen von Thymidinanalogen, wie z.B. dem ^{18}F -3-Fluorothymidin lassen jedoch eine Lösung dieser Problematik erwarten [86].

Kombinierte PET- / CT- Aufzeichnung in einer Untersuchungseinheit

Für eine möglichst korrekte Interpretation von PET-Untersuchungen ist offensichtlich die zusätzliche anatomischen Information aus korrespondierenden CT-Bildern wertvoll. Untersuchungen von *Reinartz* und *Buell* haben gezeigt, dass bei etwa der Hälfte aller onkologischen ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen nur durch einen Vergleich mit einer aktuellen CT-Untersuchung die richtige Diagnose gefunden werden konnte [17][103].

Für besondere Indikation, z.B. präoperativ bzw. vor Biopsien oder zur Planung des exakten Bestrahlungsfeldes vor einer Radiotherapie, ist die Darstellung der metabolischen und der morphologischen Information in einem Fusionsbild hilfreich. Von verschiedenen Arbeitsgruppen, unter anderem auch an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, wurde schon in einer frühen Phase der PET-Forschung in Ermangelung von kombinierten Tomographen eine Überlagerung von PET- und CT-Bildern mit Software-basierenden Verfahren eingeführt [136].

Um die Möglichkeiten dieses Verfahrens zu visualisieren, ist in Abbildung 22 neben den Einzeluntersuchungen eines Prostatakarzinompatienten mit PET und CT eine computerunterstützt generierte Überlagerung dargestellt. Diese Fusionsbilder (vierte Bildreihe) zeigen eine herdförmige ^{11}C -Acetat-Mehranreicherung in einer pelvinen Lymphknotenmetastase über den entsprechenden, als unauffällig gewerteten CT-Schichten. Durch diese Kombination von struktureller und funktioneller Bildgebung wird eine deutliche Erleichterung bei der Interpretation von Tracerakkumulationen erreicht.

In jüngerer Zeit erfolgte folgerichtig die Entwicklung von kombinierten PET-/CT-Scannern. Diese bieten eine praktikable und zeitsparende Lösung zur Generierung von genauen Fusionsbildern durch die gleichzeitige Registrierung

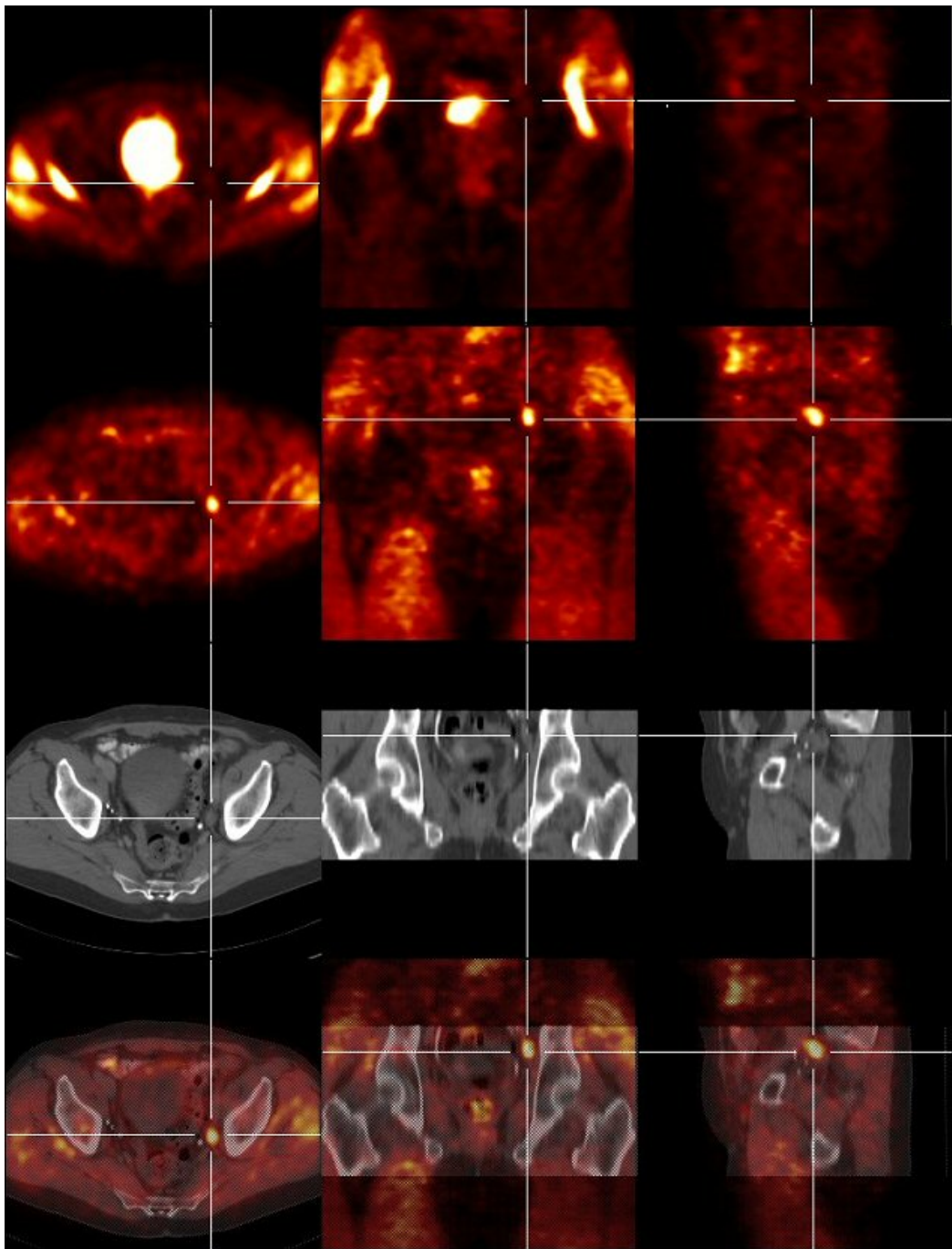


Abbildung 22:

Untersuchungen eines Prostatakarzinompatienten mit ^{18}F FDG-PET (1.Bildreihe), ^{11}C -Acetat-PET (2.Bildreihe) und CT (3.Bildreihe) in den verschiedenen Ebenen. Sowohl die ^{18}F FDG-PET als auch die CT-Untersuchung wurden als nicht metastasenverdächtig gewertet, die ^{11}C -Acetat-PET zeigt eine deutliche iliakale Mehranreicherung, welche durch histologische Sicherung als Lymphknotenmetastase identifiziert wurde. Das computerunterstützt generierte Fusionsbild von ^{11}C -Acetat-PET und CT (4.Bildreihe) macht die Vereinfachung der anatomischen Zuordnung detektierter Mehranreicherungen deutlich.

von morphologischen und funktionellen Aspekten in einem einzigen Tomographen. Neben der bloßen Zeitersparnis und Erleichterung für den Patienten durch die Vermeidung einer getrennten Zweituntersuchung bietet die integrierte PET- / CT-Aufzeichnung weitere Vorteile. Erstens können die Daten aus der Computertomographie hervorragend zur Abschwächungskorrektur der PET-Messung herangezogen werden. Hierdurch wird dieser zeitaufwendige Schritt, der bei einer alleinigen PET-Untersuchung anfällt, eingespart. Zweitens können Ungenauigkeiten, welche durch die unterschiedliche Lagerung und die Verschiebung der Eingeweide bei getrennten Untersuchungsschritten entstehen, weitgehend vermieden werden.

Die Simplifizierung und erleichterte Interpretation der Befunde, v.a. auch für Nicht-Nuklearmediziner und -Radiologen, wird in der Zukunft zu einer verstärkten Ausstattung von PET-Einrichtungen mit kombinierten Tomographen führen. Die Veröffentlichungen von *Reinartz* und *Buell* zeigen jedoch an einer großen Fallzahl mit unterschiedlichen onkologischen Krankheitsbildern (328 bzw. 733 Patienten), dass bereits mit einer visuellen Korrelation von PET und CT-Bildern eine hohe Genauigkeit zu erzielen ist. Lediglich etwa 6,5 % der Patienten können durch eine Fusion von PET- und CT-Bildern einen zusätzlichen Nutzen erwarten, eine Überlegenheit einer integrierten Aufzeichnung für die diagnostische Genauigkeit im Vergleich zur digitalen Fusion bleibt ungeklärt. Bei vielen Patienten, bei denen eine PET-Untersuchung wegen des Verdachts auf eine maligne Erkrankung oder zur Stadienbestimmung geplant ist, liegt bereits zum Zeitpunkt der Zuweisung eine CT-Untersuchung vor. In diesen Fällen erbringt eine erneute CT innerhalb der PET-Untersuchung meist keinen zusätzlichen Nutzen und muss aus Strahlenschutzaspekten unterbleiben [17][103]. Dies gilt umso mehr, als dass kombinierte Geräte häufig aus Kostengründen nicht mit CT-Einheiten der neuesten Generation ausgerüstet werden.

Lymphknotenmetastasendetektion mit morphologischen Schnittbildverfahren

Auch bei konventionellen Schnittbilduntersuchungen wird durch Modifikationen des Verfahrens versucht, die Sensitivität für die Lymphknotendiagnostik in der Onkologie zu verbessern. In einer neueren Studie mit 80 Prostatakarzinompatienten geben *Harisinghani* et al. die Sensitivität für die Detektion von Lymphknotenmetastasen bei konventionellen MRT-Untersuchungen mit 35,4 % an, bezogen auf die einzelnen Lymphknotenmetastasen. 71,4 % der histologisch gesicherten Metastasen in dieser Untersuchung wiesen keine ausreichende Größe für übliche Malignitätskriterien auf. Durch den Einsatz von hoch lymphotropen supramagnetischen Nanopartikeln wurden in dieser Untersuchung alle Patienten mit tumorbefallenen Lymphknoten erfasst, die lymphknotenbasierende Sensitivität betrug 90,5 %. Die supramagnetischen Nanopartikel werden nach intravenöser Applikation von Makrophagen aufgenommen. Die resultierende Änderung der magnetischen Eigenschaften von lymphatischen Geweben ist im MRT detektierbar, die Unterscheidung gesunder Lymphknoten von Metastasen wird dadurch erleichtert [48]. Diese und ähnliche Weiterentwicklungen der morphologischen bildgebenden Verfahren könnten in Zukunft die prätherapeutische Diagnostik bei urologischen Malignomen verbessern.

5 Zusammenfassung

Die Positronen-Emissionstomographie bietet die Möglichkeit einer metabolischen Bildgebung. Für den Tracer ^{18}F -2-Fluoro-2-deoxy-D-Glukose konnte eine grundsätzliche Eignung des Verfahrens zur Tumordetektion über einen Glukosehypermetabolismus der malignen Gewebe gezeigt werden. Eine Übertragbarkeit des Verfahrens und die Relevanz der ^{18}F FDG-PET für unterschiedliche maligne Veränderungen, unter anderem für die urologische Onkologie, musste daher in klinischen Studien überprüft werden. Bei Prostata- und Harnblasenkarzinomen ist insbesondere die Feststellung einer möglichen Lymphknotenmetastasierung entscheidend für die Prognosestellung und Planung der Therapie. Mit morphologischen bildgebenden Verfahren ist jedoch keine hinreichend genaue Bestimmung eines möglichen Tumorbefalls der Lymphknoten möglich. Daher schien der Einsatz der ^{18}F FDG-PET besonders in dieser Indikation sinnvoll.

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden insgesamt 57 Untersuchungen mit der ^{18}F FDG-PET bei Prostata- und Harnblasenkarzinompatienten durchgeführt und mit der CT verglichen. Bei allen Patienten erfolgte eine pelvine Lymphknotendisektion, wodurch eine Überprüfung der PET und CT-Ergebnisse ermöglicht wurde. Durch eine zusätzliche dynamische Betrachtung der ^{18}F FDG-Akkumulation konnte eine falsch positive Bewertung der Traceranreicherung in den ableitenden Harnwegen und in Blutgefäßen verhindert werden. Dagegen erbrachte die Vermeidung von Artefakten durch eine iterative Bildrekonstruktion im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion nicht die erhofften Verbesserungen für die Sensitivität.

Die Aussagekraft der ^{18}F FDG-PET wurde insbesondere dadurch eingeschränkt, dass kleine Metastasen mit einer Größe unter 6 mm nicht erfasst werden konnten und entzündlich veränderte Lymphknoten in einigen Fällen eine metastasenverdächtige ^{18}F FDG-Mehranreicherung aufwiesen. Entsprechend liegt die Genauigkeit der ^{18}F FDG-PET in der vorliegenden Studie nur unwesent-

lich über der für die Computertomographie. Damit bleibt die Lymphknoten-dissektion zur Feststellung eines möglichen Tumorbefalls weiterhin unumgänglich.

Dennoch ist die Positronen-Emissionstomographie in der Onkologie eine zukunftsweisende Technologie. Durch die Darstellung von Stoffwechselprozessen kann die Diagnose einer Erkrankung bereits vor dem Auftreten von morphologischen Veränderungen erfolgen. Der Tracer ^{18}F FDG ist jedoch unter anderem wegen seiner fehlenden Tumorspezifität für die onkologische PET nicht ideal. Ein Schwerpunkt der nuklearmedizinischen Forschung muss daher in der Umsetzung neuer tumorbiologischer Erkenntnisse zur Entwicklung geeigneter Tracer liegen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Adams S, Baum RP, Stuckensen T, et al. (1998) Prospective comparison of ^{18}F -FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 25: 1255-1260
- [2] Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (2004) Krebs in Deutschland: 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken
- [3] Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, et al. (1980) Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 16: 142-144
- [4] Bachor R, Kocher F, Gropengießer F, et al. (1995) Positronenemissionstomographie. Einführung eines neuen Verfahrens in die Diagnostik urologischer Tumoren und erste klinische Ergebnisse. *Urologe [A]* 34: 138-142
- [5] Bachor R, Kotzerke J, Reske SN, et al. (1999) Das Lymphknotenstaging des Harnblasenkarzinoms mit der Positronenemissionstomographie. *Urologe [A]* 38: 46-50
- [6] Barranger E, Grahek D, Antoine M, et al. (2003) Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 10: 622-627
- [7] Beer M, Schmidt H, Riedl R (1998) Klinische Wertigkeit des präoperativen Stagings von Blasen- und Prostatakarzinomen mit NMR und Computertomographie. *Urologe [A]* 28: 65-69
- [8] Belhocine T, Thille A, Fridman V, et al. (2002) Contribution of whole-body ^{18}F FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 87: 90-97
- [9] Bender H, Schomburg A, Albers P, et al. (1997) Possible role of FDG-PET in the evaluation of urologic malignancies. *Anticancer Res* 17:1655-1660
- [10] Bergström M, Bohm C, Ericson K, et al. (1980) Corrections for attenuation, scattered radiation, and random coincidences in a ring detector positron emission transaxial tomograph. *IEEE Trans Nucl Sci* NS-27: 549-554
- [11] Bergström M, Eriksson L, Bohm C, et al. (1983) Correction for scattered radiation in a ring detector positron camera by integral transformation of the projections. *J Comput Assist Tomogr* 7: 42-50
- [12] Boerner AR, Weckesser M, Herzog H, et al. (1999) Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 26: 226-230

-
- [13] Borley N, Fabrin K, Sriprasad S, et al. (2003) Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT. *Scand J Urol Nephrol* 37: 382-386
- [14] Brush JP (2001) Positron emission tomography in urological malignancy. *Curr Opin Urol* 11: 175-179
- [15] Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. (2000) Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 31: 578-583
- [16] Budinger TF, Gullberg GT, Huesman RH (1979) Emission computed tomography. *In*: Herman GT (ed.) *Image reconstruction from projections*. Springer, Berlin
- [17] Buell U, Wieres FJ, Schneider W, et al. (2004) ^{18}F FDG-PET in 733 consecutive patients with or without side-by-side CT evaluation. *Nuklearmedizin* 43: 210-216
- [18] Buszello H, Müller-Mattheis V, Ackermann R (1994) Die Bedeutung des Computertomogramms zur Erfassung von Lymphknotenmetastasen beim Harnblasenkarzinom. *Urologe [A]* 33: 243-246
- [19] Buy JN, Moss AA, Guinet C, et al. (1988) MR staging of bladder carcinoma: Correlation with pathologic findings. *Radiology* 169: 695-700
- [20] Carlin BI, Resnick MI, Faulhaber PF, et al. (1998) Alteration in PET scanning technique increases accuracy in detecting lymphatic spread of prostate cancer. *J Urol* 159 [Suppl.]: S.239
- [21] Carson RE, Daube-Witherspoon ME, Green MV (1988) A method for postinjection PET transmission measurements with a rotating source. *J Nucl Med* 29: 1558-1567
- [22] Carter HB, Partin AW (1998) Diagnosis and staging of prostate cancer. *In*: Walsh PC, Reitik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (Eds.): *Campbell's Urology* 7th ed., Volume 3, W.B. Saunders Company
- [23] Catalona WJ, Smith DS (1994) 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 152: 1837-1842
- [24] Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, et al. (2003) Detecting metastatic pelvic lymph nodes by ^{18}F -2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int* 70: 311-315
- [25] Chen YK, Shen YY, Kao CH (2004) Abnormal FDG PET imaging in tuberculosis appearing like lymphoma. *Clin Nucl Med* 29: 124
- [26] Cheng L, Zincke H, Blute ML, et al. (2001) Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 91: 66-73
- [27] Coleman RE (1997) Camera-based PET: The best is yet to come. *J Nucl Med* 38: 1796-1797
- [28] Council on Scientific Affairs (1988) Cyclotrons and radiopharmaceuticals in positron emission tomography. *JAMA* 259: 1854-1860

-
- [29] Crippa F, Gerali A, Alessi A, et al. (2004) FDG-PET for axillary lymph node staging in primary breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 31 [Suppl. 1]: 97-102
- [30] Crippa F, Leutner M, Belli F, et al. (2000) Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 41: 1491-1494
- [31] de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. (2002) Visualisation of bladder cancer using ^{11}C -choline PET: first clinical experience. *Eur J Nucl Med* 29: 1283-1288
- [32] de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. (2002) Visualization of prostate cancer with ^{11}C -choline positron emission tomography. *Eur Urol* 42: 18-23
- [33] de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. (2003) Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ^{11}C -choline PET. *J Nucl Med* 44: 331-335
- [34] Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, et al. (1982) Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [^{18}F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 32: 1323-1329
- [35] Effert PJ, Bares R, Handt S, et al. (1996) Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with ^{18}F -labeled deoxyglucose. *J Urol* 155: 994-998
- [36] Epstein JI (1998) Pathology of adenocarcinoma of the prostate. *In* Walsh PC, Reitik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (Eds.): *Campbell's Urology* 7th ed., Volume 3, W.B. Saunders Company
- [37] Epstein JI, Pizov G, Walsh PC (1993) Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 71: 3582-3593
- [38] Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. (2002) FDG PET for staging of advanced non-small cell lung cancer prior to neoadjuvant radio-chemotherapy. *Eur J Nucl Med* 29: 804-808
- [39] Fehr MK, Hornung R, Varga Z, et al. (2004) Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 10: 89-93
- [40] Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, et al. (1986): Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): The importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol* 135: 920-922
- [41] Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al. (1995) Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 76: 833-839
- [42] Fricke E, Machtens S, Hofmann M, et al. (2003) Positron emission tomography with ^{11}C -acetate and ^{18}F -FDG in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 30: 607-611

-
- [43] Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. (1978) Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the biodistribution of [^{18}F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 19: 1154-1161
- [44] Grossman HB, Konnak JW (1988) Is radical cystectomy indicated in patients with regional lymphatic metastases? *Urology* 31: 214-216
- [45] Gutman F, Gardin I, Delahaye N, et al. (2003) Optimisation of the OS-EM algorithm and comparison with FBP for image reconstruction on a dual-head camera: a phantom and a clinical ^{18}F -FDG study. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 30: 1510-1519
- [46] Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G (1986) Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 27: 235-238
- [47] Hamkens W, Rösch F (2000) FDG: Biochemical concept and radiochemical synthesis. *In: Wieler HJ, Coleman RE (Eds.) PET in clinical oncology.* Steinkopff Verlag, Darmstadt
- [48] Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. (2003) Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 348: 2491-2499
- [49] Harney JV, Wahl RL, Liebert M, et al. (1991) Uptake of 2-Deoxy, 2-(^{18}F) Fluoro-D-Glucose in bladder cancer: Animal localization and initial patient positron emission tomography. *J Urol* 145: 279-283
- [50] Heicappell R, Müller-Mattheis V, Buszello H, et al. (1992) Detection of lymph node metastases of urological neoplasms by positron emission tomography (PET) – first clinical results. Posterpräsentation am 24.Juli 1992, X. Congress of the European Association of Urology, Genua / Italien
- [51] Heicappell R, Müller-Mattheis V, Reinhardt M, et al. (1999) Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[^{18}F]-2-deoxy-D-glucose. *Eur Urol* 36: 582-587
- [52] Held K, Rota Kops E, Krause BJ, et al. (1997) Markov random field segmentation of brain MR images. *IEEE Trans Med Imag* 16: 878-886
- [53] Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. (1983) Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J Urol* 130: 1083-1086
- [54] Herzog H, Hichwa RD (2000) Image reconstruction, quantification and standard uptake value. *In: Wieler HJ, Coleman RE (Eds.) PET in clinical oncology.* Steinkopff Verlag, Darmstadt
- [55] Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME, et al. (1981) Quantitation in positron emission computed tomography: 4. Effect of accidental coincidences. *J Comput Assist Tomogr* 5: 391-400

-
- [56] Hoffmann EJ, Huang SC, Phelps ME (1979) Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *J Comput Assist Tomogr* 3: 299-308
- [57] Hoh CK, Seltzer MA, Franklin J, et al. (1998) Positron emission tomography in urological oncology. *J Urol* 159: 347-56
- [58] Holte S, Schmidlin P, Lindén A, et al. (1990) Iterative image reconstruction for positron emission tomography: a study of convergence and quantitation problems. *IEEE Trans Nucl Sci* 37: 629-635
- [59] Hör G (1993) Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Von der Forschung zur Klinik. *Dtsch Ärztebl* 90 A1-1883-1889
- [60] Husband JE, Olliff JF, Williams MP, et al. (1989) Bladder cancer: Staging with CT and MR imaging. *Radiology* 173: 435-440
- [61] Karp JS, Muehllehner G, Mankoff DA, et al. (1990) Continuous-slice PENN-PET: A positron tomograph with volume imaging capability. *J Nucl Med* 31: 617-627
- [62] Kato H, Kuwano H, Nakajima M, et al. (2002) Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 94: 921-928
- [63] Kessler RM, Ellis Jr. JR, Eden M (1984) Analysis of emission tomographic scan data: Limitations imposed by resolution and background. *J Comput Assist Tomogr* 3: 514-522
- [64] Khan N, Oriuchi N, Zhang H, et al. (2003) A comparative study of ^{11}C -choline PET and [^{18}F]fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of lung cancer. *Nucl Med Commun*. 24: 359-366.
- [65] Kim CK, Gupta NC (1996) Dependency of standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose on body size: Comparison of body surface area correction and lean body mass correction. *Nucl Med Commun* 17: 890-894
- [66] Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, et al. (2003) Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: Analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration* 70: 500-506.
- [67] Kontaxakis G, Strauss LG, van Kaick G, et al. (1998) Ordered-subsets acceleration of the ISRA, WLS and SAGE image reconstruction methods for emission tomography. *Eur J Nucl Med* 25: 948
- [68] Kosuda S, Kison PV, Greenough R, et al. (1997) Preliminary assessment of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with bladder cancer. *Eur J Nucl Med* 24: 615-620.
- [69] Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, et al. (2000) Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med* 27: 1415-1419

-
- [70] Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, et al. (2003) Intraindividual comparison of [^{11}C]acetate and [^{11}C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin* 42: 25-30
- [71] Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, et al. (2002) Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 29: 1380-1384
- [72] Kuhl DE, Wagner HN, Alavi A, et al. (1988) Positron emission tomography (PET): Clinical status in the United states in 1987. *J Nucl Med* 29: 1136-1143
- [73] Lange K, Carson R (1984) EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography. *J Comp Assist Tomogr* 8: 306-316
- [74] Langen KJ, Börner AR, Müller-Mattheis V, et al. (2001) Uptake of cis-4-[^{18}F]fluoro-L-proline in urologic tumors. *J Nucl Med* 42: 752-754
- [75] Langen KJ, Braun U, Rota Kops E, et al. (1993) The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *J Nucl Med* 34: 355-359
- [76] Lantz EJ, Hattery RR (1984) Diagnostic imaging of urothelial cancer. *Urol Clin North Am* 11: 567-583
- [77] Lerner SP, Skinner DG, Lieskovski G, et al. (1993) The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: Long-term results. *J Urol* 149: 758-765
- [78] Levin CS, Hoffman EJ (1999) Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. *Phys Med Biol* 44: 781-799
- [79] Levitan E, Herman GT (1987) A maximum a posteriori probability expectation maximization algorithm for image reconstruction in emission tomography. *IEEE Trans Med Imag* MI-6: 185-192
- [80] Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, et al. (1993) Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer – A PET study. *J Nucl Med* 34: 1-6
- [81] Lipinski B, Herzog H, Rota Kops E, et al. (1997) Expectation maximization reconstruction of positron emission tomography images using anatomical magnetic resonance information. *IEEE Trans Med Imag* 16: 129-136
- [82] Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al. (1992) A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxyrubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 10: 1066-1073

-
- [83] Lonneux M, Borbath I, Bol A, et al. (1999) Attenuation correction in whole-body FDG oncological studies: The role of statistical reconstruction. *Eur J Nucl Med* 26: 591-598
- [84] Ma SY, See LC, Lai CH, et al. (2003) Delayed ^{18}F -FDG PET for detection of paraaortic lymph node metastases in cervical cancer patients. *J Nucl Med* 44: 1775-1783
- [85] Madgar I, Goldwasser B, Nativ O, et al. (1988) Long-term followup of patients less than 30 years old with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 139: 933-934
- [86] Mankoff DA, Shields AF, Krohn KA (2005) PET imaging of cellular proliferation. *Radiol Clin N Am* 43: 153-167
- [87] Mecklenbeck W, Heicappell R, Reinhardt M, et al. (1993) Detection of lymph node metastases of urologic tumors by 18-FDG PET. *Eur J Nucl Med* 20: 829
- [88] Mecklenbeck W, Reinhardt M, Müller-Mattheis V, et al. (1993) Messung des 18F-FDG Uptakes zur verbesserten Identifikation und Abgrenzung urologischer Tumoren und Metastasen. *Nuklearmedizin* 32: A 39
- [89] Messing EM, Catalona W (1998) Bladder Cancer. In Walsh PC, Reiter AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (Eds.): *Campbell's Urology* 7th ed., Volume 3, W.B. Saunders Company
- [90] Minn H, Leskinen-Kallio S, Lindholm P, et al. (1993) [^{18}F]Fluorodeoxyglucose uptake in tumors: Kinetic vs. steady-state methods with reference to plasma insulin. *J Comput Assist Tomogr* 17: 115-123
- [91] Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Gerharz CD, et al. (1998) Die Positronenemissionstomographie mit [^{18}F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glukose (^{18}F FDG-PET) bei der Diagnostik retroperitonealer Lymphknotenmetastasen von Hodentumoren. *Urologe [A]* 37: 609-620
- [92] Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Müller-Gärtner HW, et al. (1994) Erfassung von Lymphknotenmetastasen urologischer Malignome durch die Positronenemissionstomographie (PET) mit Fluorodeoxyglukose (18F-FDG). *Urologe [A]* 33 [Suppl]: 29
- [93] Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, et al. (2001) A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: Potential impact on treatment. *Int J Gynecol Cancer* 11: 263-271
- [94] Nurmi M, Katevuo K, Puntala P (1988) Reliability of CT in preoperative evaluation of bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 22: 125-128
- [95] Oyama N, Akino H, Kanamaru H, et al. (2002) ^{11}C -acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 43: 181-186
- [96] Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, et al. (2003) ^{11}C -acetate PET imaging of prostate cancer: Detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med* 44: 549-555

-
- [97] Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. (1993) Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: The John Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* 20: 713-725
- [98] Paul AK, Tatsumi M, Yutani K, et al. (2002) Effects of iterative reconstruction on image contrast and lesion detection in gamma camera coincidence imaging in lung and breast cancers. *Nucl Med Commun* 23: 103-110
- [99] Paulus P, Sambon A, Vivegnis D, et al. (1998) 18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope* 108:1578-1583
- [100] Persad R, Kabala J, Gillatt D, et al. (1993) Magnetic resonance imaging in the staging of bladder cancer. *Br J Urol* 71: 566-573
- [101] Pieterman RM, Que TH, Elsinga PH, et al. (2002) Comparison of ^{11}C -choline and ^{18}F -FDG PET in primary diagnosis and staging of patients with thoracic cancer. *J Nucl Med* 43: 167-172
- [102] Ramachandran GN, Lakshminaraynan AV (1971) Three-dimensional reconstruction from radiographs and electron micrographs: Application of convolutions instead of Fourier transforms. *Proc Nat Acad Sci* 68: 2236-2240
- [103] Reinartz P, Wieres FJ, Schneider W, et al. (2004) Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: Which patients might profit from integrated PET/CT? *Eur J Nucl Med Mol Imag* 31: 1456-1461
- [104] Riddell C, Carson RE, Carrasquillo JA, et al. (2001) Noise reduction in oncology FDG PET images by iterative reconstruction: A quantitative assessment. *J Nucl Med* 42: 1316-1323
- [105] Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, et al. (1990) Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer : Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 323: 621-626
- [106] Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, et al. (1999) Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: A surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 17: 41-45
- [107] Rota Kops E, Herzog H, Schmid A, et al. (1990) Performance characteristics of an eight-ring whole body PET scanner. *J Comput Assist Tomogr* 14: 437-445
- [108] Rota Kops E, Krause BJ (2000) Partial volume effects / corrections. *In: Wieler HJ, Coleman RE (Eds.) PET in Clinical Oncology. Steinkopff Verlag, Darmstadt*
- [109] Sanz G, Robles JE, Gimenez M, et al. (1999) Positron emission tomography with ^{18}F fluorine-labelled deoxyglucose: Utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 84:1028-1031

-
- [110] Schäfer A, Herbst RA, Beiteke U, et al. (2003) Schildwächterlymphknotenexzision (SLKE) und Positronemissionstomographie (PET) *Hautarzt* 54:440-447
- [111] Schauwecker DS, Siddiqui AR, Wagner JD, et al. (2003) Melanoma patients evaluated by four different positron emission tomography reconstruction techniques. *Nucl Med Commun* 24: 281-289
- [112] Schelbert HR, Henze E, Phelps ME (1980) Emission tomography of the heart. *Sem Nucl Med* 10: 355-373
- [113] Seltzer MA, Barbaric Z, Beldegrun A, et al. (1999) Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol* 162: 1322-1328
- [114] Shepp LA, Logan BF (1974) The Fourier reconstruction of a head section. *IEEE Trans Nucl Sci NS-21*: 21-43
- [115] Shepp LA, Vardi Y (1982) Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans Med Imag MI-1*: 113-122
- [116] Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL (1999) Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: Physiologic and benign variants. *Radiographics*. 19: 61-77
- [117] Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, et al. (1996) Metastatic prostate cancer: Initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose. *Radiology* 199: 751-756
- [118] Skinner DG (1982) Management of invasive bladder cancer: A meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol* 128: 34-36
- [119] Skinner DG, Lieskovsky G (1984) Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. *J Urol* 131: 1069-1072
- [120] Smith JA, Whitmore Jr. WF (1981) Regional lymph node metastases from bladder cancer. *J Urol* 126: 591-593
- [121] Sobin LH, Wittekind C (Eds.) (1997) UICC TNM classification of malignant tumors. 5th ed. John Wiley & Sons, New York
- [122] Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. (1977) The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 28: 897-916
- [123] Som P, Atkins HL, Bandopadhyay D, et al. (1980) A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): Nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 21: 670-675
- [124] Statistisches Bundesamt, Amtliche Todesursachenstatistik, Wiesbaden, 2000
- [125] Stearns CW (1995) Scatter correction method for 3D PET using 2D fitted Gaussian functions. *J Nucl Med* 36: 105P

-
- [126] Strauss LG (1996) Fluorine-18 deoxyglucose and false-positiv results: A major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 23: 1409-1415
- [127] Strauss LG, Conti PS (1991) The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 32: 623-648
- [128] Tavares NJ, Demas BE, Hricak H (1990) MR imaging of bladder neoplasms: Correlation with pathologic staging. *Urol Radiol* 12: 27-33
- [129] Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, et al. (1994) Staging of prostate cancer: Results of Radiology Diagnostic Oncology Group Project comparison of three MR imaging techniques. *Radiology* 192: 47-54
- [130] Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, et al. (1975) A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology* 14: 89-98
- [131] The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (1991) Assessment: Positron emission tomography. *Neurology* 41: 163-167
- [132] Turlakow A, Larson SM, Coakley F, et al. (2001) Local detection of prostate cancer by positron emission tomography with 2-fluorodeoxyglucose: Comparison of filtered back projection and iterative reconstruction with segmented attenuation correction. *Q J Nucl Med* 45: 235-244.
- [133] Voges GE, Tauschke E, Stöckle M, et al. (1989) Computerized tomography: An unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. *J Urol* 142: 972-974
- [134] Wahl RL, Harney J, Hutchins G, et al. (1991) Imaging of renal cancer using positron emission tomography with 2-deoxy-2-(18F)-fluoro-D-glucose: Pilot animal and human studies. *J Urol* 146: 1470-1474
- [135] Wahl RL, Kaminski MS, Ethier SP, et al. (1990) The Potential of 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (FDG) for the detection of tumor involvment in lymph nodes. *J Nucl Med* 31: 1831-1835
- [136] Wahl RL, Quint LE, Cieslak RD, et al. (1993) "Anatometabolic" tumor imaging: Fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activitiy. *J Nucl Med* 34: 1190-1197
- [137] Warburg O (1926) *Über den Stoffwechsel von Tumoren*. Springer-Verlag, Berlin
- [138] Wienhard K, Wagner R, Heiss WD (Eds.) (1989) *PET – Grundlagen und Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie*. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo
- [139] Williams AD, Cousins C, Soutter WP, et al. (2001) Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: A comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. *AJR* 177: 343-348

-
- [140] Wolf H, Hojgaard K (1983) Urothelial dysplasia concomitant with bladder tumors as a determinant factor for future new occurrences. *Lancet* 2: 134-136
 - [141] Wolf Jr. JS, Cher M, Dall'era M, et al. (1995) The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 153: 993-999
 - [142] Wood Jr. DP, Lorig R, Pontes JE, et al. (1988) The role of magnetic resonance imaging in the staging of bladder carcinoma. *J Urol* 140: 741-744
 - [143] Zasadny KR, Wahl RL (1993) Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 189: 847-850
 - [144] Zhuang H, Yu JQ, Alavi A (2005) Applications for fluorodeoxyglucose-PET imaging in the detection of infection and inflammation and other benign disorders. *Radiol Clin N Am* 43: 121-134
 - [145] Ziegler SI (2000) Physics, quality control. *In*: Wieler HJ, Coleman RE (Eds.) *PET in Clinical Oncology*. Steinkopff Verlag, Darmstadt

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Aufzeichnung des Vernichtungsereignisses eines ^{18}F -markierten Tracers.....	5
Abbildung 2:	Koinzidenzen und Fehler [10][54].	8
Abbildung 3:	Darstellung der Harnblase eines Prostatakarzinompatienten mit ^{18}F FDG-PET: Vergleich der Bildrekonstruktion durch gefilterte Rückprojektion (oben) und iterative Rekonstruktion (unten) in der gleichen Ebene. Die radialen Artefakte in der Rückprojektion erschweren die Interpretation dieser ansonsten unauffälligen Schicht.....	11
Abbildung 4:	2-Kompartimenten-Modell; Vergleich der Stoffwechselkinetik von Glukose und ^{18}F FDG (modifiziert nach [47][122]).	14
Abbildung 5:	Messanlage <i>Scanditronix PC 4096 WB-7</i>	16
Abbildung 6:	Schnittbildserie eines Patienten mit einem Harnblasenkarzinom (Nr.19, F.S.). In den unteren acht Schichten kommt die Harnblase zur Darstellung. In der achten bis zehnten Schicht ist auf der rechten Seite eine rundliche Mehranreicherung mit grenzwertig erhöhtem SUV dargestellt, die entweder einer Metastase oder einem Anteil des rechten Harnleiters entsprechen kann. Weiteren Aufschluss gewährt der Seitenvergleich sowie die dynamische Betrachtung (Abbildung 7).	19
Abbildung 7:	Die Darstellung von zwei herdförmigen Mehranreicherungen zeigt eine Abnahme der Aktivität im Verlauf von vier Messzeitpunkten (derselbe Patient wie in Abbildung 6). Damit wird eine Metastasierung als Ursache der ^{18}F FDG-Akkumulation unwahrscheinlich.	21

Abbildung 8:	Übersicht über die Zusammensetzung der Patientengruppe mit einem Prostatakarzinom und die durchgeführten Therapie- maßnahmen.....	24
Abbildung 9:	Einstufung der Patienten mit Prostatakarzinom nach Tumor- stadium und Malignitätsgrad.....	25
Abbildung 10:	Übersicht über die Zusammensetzung der Gruppe der Blasen- karzinompatienten und die durchgeführten Therapie- maßnahmen.....	27
Abbildung 11:	Einstufung der Patienten mit Blasenkarzinom nach Tumor- stadium und Malignitätsgrad.....	28
Abbildung 12:	¹⁸ FDG-PET des Patienten Nr. 3 (E.B.) mit iterativer Bild- rekonstruktion (oben) und gefilterter Rückprojektion (unten). In der Rückprojektion zeigt die histologisch gesicherte Lymph- knotenmetastase medial des linken Ureters mit 4,2 SUV eine deutliche Mehranreicherung. In der iterativen Rekonstruktion stellt sich die Lymphknotenmetastase mit 2,8 SUV etwas abgeschwächt dar.....	34
Abbildung 13:	PET und CT des Patienten Nr. 19 (K.-H.M). Bei laufender antiandrogener Therapie werden die Regionen der Lymph- knotenmetastasen zwar in der PET dargestellt, bei SUV-Werten bis maximal 1,7 jedoch nur als fraglich metastasenverdächtig gewertet. In der korrespondierenden CT zeigen sich vergrößerte, tumorsuspekte Lymphknoten.	36
Abbildung 14:	Im computerunterstützt erzeugten Fusionsbild wird die gute Übereinstimmung der herdförmigen ¹⁸ FDG-Anreicherung mit dem anatomischen Korrelat der Lymphknotenmetastase ersichtlich.....	37

Abbildung 15: Graphische Darstellung der Ergebnisse von iterativer ^{18}F FDG-PET und CT bei der Detektion von Prostatakarzinom-Metastasen.	39
Abbildung 16: PET und CT der Patientin Nr.10, E.K. (Harnblasenkarzinom). Das PET zeigt einen falsch metastasenverdächtigen Herd (Lymphadenitis), die korrespondierende CT-Schicht ist unauffällig.	41
Abbildung 17: PET und CT des Patienten Nr. 4, F.D. (Harnblasenkarzinom). Die Darstellung der Lymphknotenmetastase sowie der Metastase an der Peniswurzel gelingt sowohl in der PET (3,4 SUV) als auch mit der Computertomographie.	45
Abbildung 18: Graphische Darstellung der Ergebnisse von iterativer ^{18}F FDG-PET und CT bei der Detektion von Metastasen des Harnblasenkarzinoms.	46
Abbildung 19: Vergleich von iterativer ^{18}F FDG-PET und CT bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen der Prostatakarzinompatienten.	48
Abbildung 20: Vergleich von iterativer ^{18}F FDG-PET und CT bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen der Blasenkarzinompatienten.	49
Abbildung 21: Prozentualer Anteil von Harnblasen- und Prostatakarzinomen, jeweils farbig hervorgehoben, an Krebsneuerkrankungen und tumorbedingten Sterbefällen (modifiziert nach [2]).	56

Abbildung 22: Untersuchungen eines Prostatakarzinompatienten mit ^{18}F FDG-PET (1.Bildreihe), ^{11}C -Acetat-PET (2.Bildreihe) und CT (3.Bildreihe) in den verschiedenen Ebenen. Sowohl die ^{18}F FDG-PET als auch die CT-Untersuchung wurden als nicht metastasenverdächtig gewertet, die ^{11}C -Acetat-PET zeigt eine deutliche iliakale Mehranreicherung, welche durch histologische Sicherung als Lymphknotenmetastase identifiziert wurde. Das computerunterstützt generierte Fusionsbild von ^{11}C -Acetat-PET und CT (4.Bildreihe) macht die Vereinfachung der anatomischen Zuordnung detektierter Mehranreicherungen deutlich. 89

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Positronenemittierende Nuklide und ihre Eigenschaften [78]....	6
Tabelle 2:	Klinische Daten der Patienten mit einem Prostatakarzinom. ..	29
Tabelle 3:	Klinische Daten der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom.	30
Tabelle 4:	Vergleich des histologischen Lymphknotenstatus mit der PET und korrespondierender CT bei Prostatakarzinompatienten ohne Tumorbefall der Lymphknoten (falsche Befunde sind rot hervorgehoben).	32
Tabelle 5:	Vergleich des Lymphknotenstatus mit PET und korrespondierender CT bei den Prostatakarzinompatienten mit Lymphknotenmetastasen. Falsche und fragliche Befunde sind rot hervorgehoben.	38
Tabelle 6:	Vergleich des Lymphknotenstatus mit der PET und entsprechender CT bei den Harnblasenkarzinompatienten ohne Lymphknotenmetastasen. Falsche Befunde sind rot hervorgehoben.....	42
Tabelle 7:	Vergleich des Lymphknotenstatus mit PET und korrespondierender CT bei den Patienten mit einem metastasierten Harnblasenkarzinom. Falsche bzw. unsichere Befunde sind rot hervorgehoben.....	44
Tabelle 8:	Zusammenfassung der Ergebnisse. Gegenüberstellung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert (pVW bzw. nVW).	50
Tabelle 9:	TNM-System der <i>UICC</i> von 1997 für das Prostatakarzinom (<i>modifiziert nach</i> [121]).	57

Tabelle 10:	Ausgewählte Studien über den Zusammenhang zwischen der lokalen Ausdehnung von Prostatakarzinomen, der Metastasierungswahrscheinlichkeit und rezidivfreier Überlebensrate.	59
Tabelle 11:	TNM-System der UICC von 1997 für das Harnblasenkarzinom (modifiziert nach [121]).	61
Tabelle 12:	Ausgewählte Studien über den Zusammenhang zwischen der lokalen Ausdehnung von Harnblasenkarzinomen, der Metastasierungswahrscheinlichkeit und rezidivfreier Überlebensrate.	62
Tabelle 13:	Ausgewählte Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen durch CT und MRT bei Harnblasen- und Prostatakarzinomen.	66
Tabelle 14:	Übersicht über ¹⁸ F-DG-PET-Studien zur Metastasendetektion von Prostata- und Harnblasenkarzinomen.	82

Danksagung

Den Herren Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Müller und Univ.-Prof. Dr. med. H. Vosberg danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie das Interesse am stetigen Fortgang meiner Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med Martin Reinhardt, welcher mich zu allen möglichen Tages- und Nachtzeiten und noch weit nach Abschluss seiner universitären Laufbahn bei der Arbeit unterstützt hat. Außerdem Herrn Dr. med Volker Müller-Mattheis, welcher mich bis zum Ende motiviert hat. Beide haben mich an die wissenschaftliche Arbeitsweise herangeführt und mir stets mit menschlicher Unterstützung zur Seite gestanden, beiden fühle ich mich in freundschaftlicher Weise verbunden.

Lebenslauf	• Geburtsdatum: 21. August 1973 • Geburtsort: Hilden / Nordrhein-Westfalen • Familienstand: Verheiratet, Ehefrau Stefanie Greven, geb. Stumpf Ärztin Bundeswehr, Weiterbildung Augenheilkunde Eine Tochter, geboren 18. Februar 2005 • Eltern: Vater Walter Greven, Polizeioberkommissar a.D. Mutter Tove Greven, geb. Kildegard Rasmussen Chemielaborantin
Ausbildung	• 1979 – 1992 Schulische Ausbildung, Abitur • 1992 - 1993 Eintritt in die Bundeswehr Ausbildung zum Marinesanitätsoffizier • 1993 - 1999 Studium der Zahnheilkunde an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Gesamtnote: Sehr gut • Juni 1999 Approbation, Ernennung zum Stabsarzt • später Studium der Humanmedizin in Düsseldorf, Kiel und Hamburg • März 2003 Physikum
Weiterer beruflicher Werdegang	• 1999 – 2001 Verwendung an den Marinestandorten Wilhelmshaven, Olpenitz, Tarp • seit 2001 Verwendung am BwKrHaus Hamburg Fachzahnärztliches Zentrum (Parodontologie) • zwischenzeitl. Auslandseinsätze: - Standing Naval Force Mediterranean - Standing Naval Force Atlantic - Operation Enduring Freedom, Horn von Afrika Ernennung zum Oberstabsarzt

Die Positronen-Emissionstomographie mit ^{18}F -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose in der Diagnostik des metastatischen Lymphknotenbefalls von Prostata- und Harnblasenkarzinomen: Vergleich zweier Rekonstruktionsmethoden mit der Computertomographie

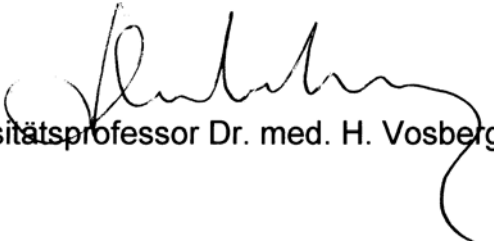
Björn Greven

Prostata- und Harnblasenkarzinome gehören zu den häufigen malignen Tumorerkrankungen. Entscheidend für ihre Prognose ist neben der lokalen Tumorausdehnung und dem Malignitätsgrad insbesondere ein möglicher Lymphknotenbefall. Mit konventionellen bildgebenden Verfahren, wie der Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT), ist jedoch bislang keine hinreichend genaue Bestimmung einer Lymphknotenmetastasierung möglich.

Ziel der vorliegenden Untersuchung an der Nuklearmedizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf war es daher, die Fähigkeit der Positronen-Emissionstomographie (PET) zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Prostata- und Harnblasenkarzinomen mit dem Tracer ^{18}F -2-Fluoro-2-deoxy-D-Glukose (^{18}FDG) zu bewerten und mit der CT zu vergleichen. Bei anderen Tumorformen war bereits eine Eignung des Verfahrens zur Darstellung maligner Gewebe durch ihren erhöhten Glukosestoffwechsel gezeigt worden.

Die Studie umfasste insgesamt 57 ^{18}FDG -PET-Untersuchungen bei 31 Patienten mit einem Prostatakarzinom und 23 Harnblasenkarzinompatienten. Bei allen Patienten erfolgte eine pelvine Lymphknotendisektion, wodurch eine Überprüfung der PET- und CT-Ergebnisse ermöglicht wurde.

Trotz aufwendiger iterativer Rekonstruktion und zusätzlicher dynamischer Aufarbeitung der ^{18}FDG -PET-Messungen konnte kein deutlicher Vorteil gegenüber der Computertomographie nachgewiesen werden. Vor allem die fehlende Darstellung kleiner Metastasen und die Fehlinterpretation entzündlicher Läsionen verhindert eine höhere Genauigkeit der ^{18}FDG -PET. Daher bleibt diese Methode speziellen Fragestellungen der Uroonkologie vorbehalten.


Universitätsprofessor Dr. med. H. Vosberg