

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Abteilung für Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation
des Universitätsklinikums Hamburg – Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. D.K. Hossfeld**

**Untersuchung zur Bedeutung der
Positronen-Emissions-Tomographie zur Stadieneinteilung
und Therapiekontrolle bei Keimzelltumoren**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

aus dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Karin Boldt

aus Oldenburg

Hamburg, 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuß, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuß: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuß: 3. Gutachter/in

Untersuchung zur Bedeutung der
Positronen-Emissions-Tomographie zur Stadieneinteilung
und Therapiekontrolle bei Keimzelltumoren

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Klassifikation	1
1.3 Tumormarker	1
1.4 Klinische Stadieneinteilung	3
1.5 Therapie	6
1.6 Rolle der PET	8
1.7 Ziel der Studie	9
2. Material und Methoden	11
2.1 Patientenauswahl	11
2.2 Histologie	12
2.3 Operation	12
2.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	13
2.5 Konventionelle diagnostische Methoden	15
2.6 Therapien	17
2.7 Definitionen	18
2.8 Datenverarbeitung und Statistik	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Gesamtanalyse	20
3.2 Seminome und nichtseminomatöse Keimzelltumoren (NSGCT)	21
3.3 Frühe und fortgeschrittene Erkrankungsstadien	23
3.4 Seminome in frühen und fortgeschrittenen Erkrankungsstadien	24
3.5 Teratome	26
3.6 Teratokarzinome	26
3.7 Embryonalzellkarzinome	27
3.8 Vergleich positiver PET-Befunde mit Rezidivlokalisationen	28

3.9	Ortsbezogene Auswertung der PET- und CT-Befunde	29
3.10	Rezidivfreie Zeit	34
3.11	Überlebenszeit	35
4.	Diskussion	36
4.1	Nichtseminomatöse Keimzelltumoren (NSGCT) und Seminome	36
4.2	Seminome in frühen und fortgeschrittenen Erkrankungsstadien	38
4.3	Teratome und Teratokarzinome	40
4.4	Embryonalzellkarzinome	41
4.5	Vergleich der PET-Befunde pro Metastasenort	42
4.6	Rezidivfreie Zeit und Überlebenszeit	43
4.7	Gesamtanalyse	43
5.	Zusammenfassung	45
6.	Literaturverzeichnis	46
7.	Anhang	52
7.1	Verzeichnis der Abbildungen	52
7.2	Verzeichnis der Tabellen	52

Verzeichnis der Abkürzungen

AFP	Alpha-Fetoprotein
β-HCG	β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
CR	complete remission
CT	Computertomographie
FDG	2-(¹⁸ F)-Fluoro-2-Deoxyglukose
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
LDH	Laktat-Dehydrogenase
NSGCT	nichtseminomatöse Keimzelltumoren
PD	progressive disease
PEB	Cisplatin, Etoposid, Bleomycin
PEI	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLAP	plazentaspezifische alkalische Phosphatase
PR	partial remission
pRLA	primäre retroperitoneale Lymphadenektomie
SD	stable disease
SUV	standardized uptake value
TEC	Paclitaxel (Taxol [®]), Etoposid, Carboplatin
TIP	Paclitaxel (Taxol [®]), Ifosfamid, Cisplatin
UICC	union internationale contre le cancer

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Hodentumoren machen ca. 0,5-1% der Malignome beim Mann aus. Sie können in jedem Lebensalter auftreten, der Gipfel liegt jedoch bei jungen Männern zwischen 18-35 Jahren. In dieser Altersgruppe sind Hodentumoren die häufigsten Malignome des Mannes (1). Ein weiterer, allerdings geringerer Häufigkeitsgipfel findet sich nach dem 65. Lebensjahr (2). Weltweit ist die Inzidenz von Keimzelltumoren ansteigend. In Deutschland muß mit ca. 3000 Neuerkrankungen pro Jahr gerechnet werden. In Skandinavien, Deutschland und Neuseeland ist die Inzidenz am höchsten, am geringsten ist sie in Asien und Afrika (3).

1.2 Klassifikation

Keimzelltumoren lassen sich histologisch in Seminome und nichtseminomatöse Tumoren unterteilen. Neben Tumoren mit reinem histologischen Typ gibt es Kombinationstumoren, d.h. Tumoren, bei denen mehr als ein histologischer Typ abgegrenzt werden kann. Tabelle 1 zeigt die WHO-Klassifikation für Hodentumoren (4), in Abschnitt 1.4 werden verschiedene Klassifikationen zur klinischen Stadieneinteilung erläutert.

1.3 Tumormarker

Seminome sind in 20% der Fälle mit einer Erhöhung des β -HCG (β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins) vergesellschaftet, in ca. 50% der Fälle ist eine Erhöhung der plazentaspezifischen alkalischen Phosphatase (PLAP) festzustellen (5).

Patienten mit nichtseminomatösen Keimzelltumoren zeigen in ca. 85% der Fälle eine Erhöhung von AFP (Alpha-Fetoprotein) (6) und β -HCG (7). Besonders Chorionkarzinome führen zu einer Erhöhung von β -HCG, Dottersacktumoren zeigen in 75% eine Erhöhung von AFP (8). Häufig findet sich auch ein unspezifischer Anstieg der LDH (Laktat-Dehydrogenase) in Korrelation zur Tumormasse (9).

Tabelle 1: WHO-Klassifikation von Hodentumoren (4)

A. Tumoren eines einheitlichen histologischen Typs

Seminomatöse Tumoren

- Seminom
- Spermatozytäres Seminom

Nichtseminomatöse Keimzelltumoren

- Teratom
 - Reifes Teratom
 - Unreifes Teratom
 - Mit maligner Transformation
- Embryonales Karzinom (Erwachsenentyp)
- Trophoblastische Tumoren
 - Chorionkarzinom
 - Plazentaassoziierter trophoblastischer Tumor
- Dottersacktumor
- Polyembryom

B. Tumoren mit mehr als einem histologischen Typ

Embryonales Karzinom und Teratom
(Teratokarzinom)

Chorionkarzinom mit einem anderen Keimzelltumor

Andere Kombinationen von Keimzelltumoren

1.4 Klinische Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung von Keimzelltumoren existieren verschiedene Klassifikationen, anhand derer Therapieempfehlungen ausgesprochen werden. Sie sollen eine risiko-adaptierte Diagnostik und Therapie ermöglichen. Die TNM-Klassifikation (10) spielte in Bezug auf die Therapie bei Keimzelltumoren eine untergeordnete Rolle. Die Lugano-Klassifikation (11), die in unserer Studie angewandt wurde, und die neuere IGCCCG-Klassifikation (12) für metastasierende Stadien werden in den folgenden Tabellen (2, 3) erläutert. Letztere unterscheidet nach Primärtumor- und Metastasenvolumen sowie prätherapeutischen Serumentumormarkern drei prognostische Gruppen.

Tabelle 2: Lugano-Klassifikation (11)

Stadium I: Keine Metastasen nachweisbar

- IA Tumor auf Hoden beschränkt
- IB Tumor mit Infiltration des Samenstranges oder in kryptorchem Hoden entstanden
- IC Tumor infiltrierte Skrotalhaut oder tritt nach skrotaler oder transskrotaler Operation auf
- IX Ausmaß des Primärtumors kann nicht bestimmt werden

Stadium II: Lymphknotenmetastasen unterhalb des Zwerchfells

- IIA Alle Metastasen <2cm
- IIB Mindestens eine Metastase 2-5cm
- IIC Metastasen >5cm
- IID Palpable abdominelle oder fixierte inguinale Lymphknoten

Stadium III: Mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen

- III0 Persistierende Tumormarker ohne sichtbare Metastasen
- IIIA Mediastinale und/oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen ohne Fernmetastasen
- IIIB Hämatogene Metastasen ausschließlich in der Lunge:
 - minimal: <5 Metastasen in jeder Lunge <2cm,
 - fortgeschritten: >5 Metastasen in jeder Lunge oder ein Herd >2cm oder Pleuraerguß
- IIIC Hämatogene Metastasen außerhalb der Lunge

Tabelle 3: IGCCCG-Klassifikation (12)

Gute Prognose (Überlebensrate >90%)

Nichtseminom testikulärer oder primär retroperitonealer Tumor und
niedrige Marker (AFP <1000 ng/ml und β -HCG <1000ng/ml
(<5000 IU/l) und LDH <1,5facher Normalwert) und
keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen (Leber, Skelett, ZNS)

Seminom jede Primärlokalisierung und
jede Markerhöhe und
keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen (Leber, Skelett, ZNS)

Intermediäre Prognose (Überlebensrate >75%)

Nichtseminom testikulärer oder primär retroperitonealer Tumor und
intermediäre Marker (AFP 1000-10000 ng/ml oder β HCG 1000-
10000 ng/ml (5000-50000 IU/l) oder LDH 1,5-10facher
Normalwert) und
keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen (Leber, Skelett, ZNS)

Seminom jede Primärlokalisierung und
jede Markerhöhe und
nicht-pulmonale viszerale Metastasen (Leber, Skelett, ZNS)

Schlechte Prognose (Überlebensrate <50%)

Nichtseminom primär mediastinaler Keimzelltumor oder testikulärer oder primär
retroperitonealer Tumor oder
hohe Marker (AFP >10000 ng/ml oder β HCG >10000 ng/ml
(>50000 IU/l) oder LDH >10facher Normalwert) oder
nicht-pulmonale viszerale Metastasen (Leber, Skelett, ZNS)

1.5 Therapie

Für Deutschland wurde der derzeitige Stand der Wissenschaft in einem interdisziplinären Konsens zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren zusammengefaßt (13). Im folgenden Abschnitt werden diese stadienabhängigen Therapieempfehlungen erläutert.

Stadium I

Für Seminome im Stadium I beträgt das Risiko einer okkulten Metastasierung in den regionären Lymphknoten ca. 20%, die Heilungsrate liegt dennoch bei nahezu 100%. Hinsichtlich des Therapieverfahrens konnte bislang kein Konsens erzielt werden. Seminome in diesem Stadium werden nach Ablatio testis entweder beobachtet („watch and wait“) oder mit einer Gesamtdosis von 20 Gy im Bereich der infradiaphragmalen paraaortalen Lymphknoten primär bestrahlt. Hierdurch kann das Rezidivrisiko auf 3-4% gesenkt werden, für ca. 80% der Patienten bedeutet die Bestrahlung jedoch eine Übertherapie, da diese auch ohne Radiotherapie rezidivfrei bleiben (13).

Für nichtseminomatöse Keimzelltumoren wurde ebenfalls ein Dissens formuliert. Im Anschluß an die Ablatio testis existieren 2 alternative Therapieverfahren mit gleicher Heilungsrate (99%) jedoch unterschiedlicher Morbidität (13).

1) Primäre nervschonende, retroperitoneale Lymphadenektomie (pRLA)	2) Risikoadaptiertes Vorgehen
--------------------------------------------------------------------	-------------------------------

Zu 1)

Das Risiko für die Entwicklung von retroperitonealen Metastasen kann durch pRLA auf 0-2% gesenkt werden (14), allerdings sind mit der Operation 70-83% der Patienten übertherapiert, da nur 17-30% in diesem Stadium okkulte Metastasen aufweisen (15). Die operative Morbidität der pRLA beträgt insgesamt ca. 9% (16) und umfaßt u. a. die retrograde Ejakulation, die an Zentren bei ca. 2% dieser Patienten aufgetreten ist (17).

Zu 2)

Ohne eine vaskuläre Invasion im Primärtumor gehören die Patienten zur „Low-Risk“-Gruppe, deren Rezidivrisiko bei 14-22% liegt (18), so daß eine Beobachtung des Krankheitsverlaufs empfohlen wird.

Zur „High-Risk“- Gruppe gehören Patienten mit Nachweis einer vaskulären Invasion im Primärtumor. Das Risiko eines Rezidivs beträgt bei ihnen 48% (19), weshalb sie mit 2 Zyklen adjuvanter Chemotherapie (2x PEB) behandelt werden sollten.

Stadium IIA/B

Standardtherapie beim Seminom in diesem Stadium ist die Bestrahlung der retroperitonealen, paraaortalen und ipsilateralen iliakalen Lymphknoten mit einer Gesamtdosis von 30 Gy im Stadium IIA bzw. 36 Gy im Stadium IIB. Das rezidivfreie Überleben nach 4 Jahren beträgt mit diesem Vorgehen 92,5% (20).

Für nichtseminomatöse Tumoren wurde auch in diesem Stadium ein Dissens mit folgenden alternativen Therapieverfahren formuliert:

1) pRLA und adjuvante Chemotherapie (2x PEB)	2) pRLA ohne adjuvante Chemotherapie	3) Primäre Chemotherapie (3x PEB) +/- Residualtumor-Resektion
----------------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------------------------------

Die Heilungsrate im Stadium IIA/B liegt bei 98% und kann mit allen drei Therapiestrategien erreicht werden (13). Von großer Bedeutung für die Behandlung der Patienten ist deshalb die therapieassoziierte Morbidität.

An Zentren weist die pRLA in diesem Stadium eine operative Morbidität von ca. 10% auf (21). Trotz nervschonender Intention haben 5-15% der Patienten, die an Zentren behandelt wurden, die Ejakulationsfähigkeit verloren. Werden diese Patienten nicht an Zentren operiert, tritt sogar bei 32% der Patienten ein Ejakulationsverlust auf (22).

Bei 12-13% der Patienten mit nichtseminomatösen Keimzelltumoren im Stadium IIA/B wird jedoch trotz computertomographisch auffälliger Lymphknoten histologisch keine Metastasierung nachgewiesen (23). Bei diesen Patienten liegt somit ein pathologisches Stadium I (PS I) vor, sie wären folglich mit einer primären Chemotherapie übertherapiert.

Fortgeschrittene Stadien

Standardtherapie für Patienten mit guter Prognose laut IGCCCG-Klassifikation besteht in der Gabe von 3 Zyklen PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin). Bei Kontraindikationen gegen Bleomycin (Alter >35 Jahre, starke Raucher, pulmonale Vorschädigung) können alternativ 4 Zyklen PEI (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) verabreicht werden.

Patienten mit intermediärer oder schlechter Prognose (IGCCCG-Klassifikation) erhalten üblicherweise 4 Zyklen PEB als Standardtherapie. Generell sollten Patienten mit schlechter Prognose im Rahmen von prospektiven Studien behandelt werden, in denen der Wert von Hochdosischemotherapien geprüft werden kann.

1.6 Rolle der PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nicht-invasives nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren, das unter Verwendung geeigneter Tracer die In-Vivo-Messung von Stoffwechselfvorgängen und ihre topographische Darstellung ermöglicht. Damit besitzt die PET gegenüber morphologisch bildgebenden Verfahren den Vorteil, metabolische Vorgänge von Geweben zu erfassen und zwischen stoffwechselaktivem und weniger aktivem Gewebe unterscheiden zu können. Somit besteht die Möglichkeit, nekrotisches und noch vitales Gewebe, z.B. persistierender Tumor oder Tumorzidive, voneinander abzugrenzen.

Von großer Bedeutung für die PET in der Onkologie ist die Beobachtung, daß maligne Tumoren eine erheblich gesteigerte Glykolyse aufweisen (24). Mit Hilfe von 2-(¹⁸F)-Fluoro-2-Deoxyglukose-PET (FDG-PET) konnte in verschiedenen Tumoren ein erhöhter Glukosestoffwechsel festgestellt werden (25). Erfahrungen mit FDG-PET bestehen u. a. bei der Identifikation von Rezidiven von Tumoren des zentralen Nervensystems (26), bei der Dignitätsbeurteilung von Brusttumoren (27) und peripheren Lungenrundherden (28) sowie bei der Stadieneinteilung der Bronchialkarzinome (29, 30). Sie spielt außerdem eine Rolle in der Therapiekontrolle kolorektaler Karzinome (31) und bei der Beurteilung von postchemotherapeutischem Residualgewebe bei Morbus Hodgkin (32).

Wie zuverlässig die PET ist und ob sie bezüglich der Vitalität und Lokalisierbarkeit einer Raumforderung die Sensitivität und Spezifität von CT, Kernspintomographie und Tumormarkern bei Keimzelltumoren erreichen oder übertreffen kann, ist in prospektiven Studien noch zu klären.

1.7 Ziel der Studie

Keimzelltumoren sind in ca. 90% heilbar. Sie werden meistens in frühen Stadien palpatorisch vom Patienten selbst entdeckt. Zur Sicherung des Ausbreitungsstadiums wird obligatorisch nach Ablatio testis neben der Erhebung des Tumormarkerstatus eine Computertomographie (CT) des Abdomens und Thorax durchgeführt. Konventionelle Untersuchungsmethoden führen jedoch bei bis zu 30% der Patienten im klinischen Stadium I zu falsch negativen und in 12-13% der Patienten im Stadium IIA/B zu falsch positiven Ergebnissen bei der Einschätzung des Lymphknotenbefalls im Retroperitonealraum (15, 22, 33). Da die Metastasenbestimmung in der CT ausschließlich auf der Größe der Lymphknoten beruht, hängt die Wertigkeit der Befunde somit entscheidend von der als pathologisch definierten Lymphknotengröße ab. Je kleiner diese Lymphknotengröße festgelegt wird, desto höher ist die Sensitivität der Untersuchungsmethode, wobei die Spezifität jedoch abnimmt (34). Eine valide diagnostische Methodik zur Differenzierung der Lymphknotendignität und somit zur korrekten Stadieneinteilung wäre deshalb bezüglich der individuellen Therapieplanung von großem Nutzen.

Auch in fortgeschrittenen Stadien hat die CT hinsichtlich der Dignitätsbeurteilung des Restgewebes nach Chemotherapie eingeschränkte Aussagekraft, da die Beurteilung zwischen „tumorfrei“ und „aktiver Tumor“ in der CT, wie oben erwähnt, letztendlich nur auf der Größe der Läsion basiert. Sie kann nicht zuverlässig Nekrosen von malignem Gewebe unterscheiden, weshalb die individuelle Therapieplanung bei Patienten mit Residualgewebe nach Chemotherapie schwierig bleibt. In ca. 10-20% der Patienten mit Restraumforderungen nach Chemotherapie handelt es sich um undifferenziertes Tumorgewebe, in 40-50% um Nekrosen und in 30-40% um reife Teratome (35, 36). Aufgrund des Risikos der malignen Transformation ist beim reifen Teratom die operative Entfernung des Gewebes indiziert (37). Fast die Hälfte (40-50%) aller Patienten mit Residualtumor und anschließender Operation werden somit jedoch übertherapiert, da histopathologisch nur nekrotisches Gewebe nachgewiesen werden kann. Dieses Patientenkollektiv könnte demzufolge ebenfalls von einem zuverlässigen diagnostischen Verfahren zur Beurteilung des Restgewebes nach Chemotherapie profitieren.

Insbesondere aufgrund der hohen Heilungsraten der Keimzelltumoren gewinnt die therapiebedingte Morbidität an Bedeutung (retrograde Ejakulation, Infertilität, chirurgische Komplikationen, Induktion von Zweitumoren), so daß nicht-invasive Untersuchungsverfahren zur exakten Beurteilung des retroperitonealen Lymphknotenstatus und des

Residualgewebes nach Chemotherapie von großem Interesse sind, um die Therapiestrategie individualisieren zu können.

In dieser Studie soll das diagnostische Potential der PET im Vergleich zur CT bei Patienten mit Keimzelltumoren in frühen und fortgeschrittenen Stadien untersucht werden. Im Speziellen soll ermittelt werden, ob die PET bei Keimzelltumoren in frühen Stadien hinsichtlich der Bestimmung der Lymphknotendignität gegenüber der CT eine höhere Aussagekraft hat und eine exakte Stadieneinteilung ermöglicht. Die hohe Morbidität einer operativen Evaluation könnte somit gemindert werden.

Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien und Restbefunden nach Chemotherapie soll erforscht werden, ob die PET der CT hinsichtlich der Differenzierung zwischen Nekrose/Fibrose, reifem Teratom und vitalem Tumor überlegen ist. Ein valides, nicht-invasives Untersuchungsverfahren wäre auch hier von großem Nutzen, um die perioperativen Risiken der chirurgischen Intervention zu vermeiden.

Diese Studie ist eine Pilotphase zur folgenden Multicenter-Studie und prüft diese auf ihre Durchführbarkeit („feasibility“). Sie stellt eine Voruntersuchung dar, deren Ergebnisse und Erkenntnisse der Umsetzung der nachfolgenden Studie nutzen sollen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

In dieser Pilot-Studie wurden Daten von 92 Patienten im Alter von 19 bis 75 Jahren (Mittelwert: 35 Jahre) ausgewertet, bei denen im Zeitraum von November 1993 bis Februar 1998 ein Keimzelltumor diagnostiziert und eine PET durchgeführt wurde.

Die verwendeten Daten wurden aus den Zentren Aachen, Bonn, Hamburg, München und Tübingen zusammengetragen. Soweit möglich wurden die weiterbehandelnden Ärzte kontaktiert, um Daten über den aktuellen Zustand der Patienten zu erhalten.

Bei 34 Patienten wurde das PET-Ergebnis mit dem pathologisch-anatomischen Resultat des operativ entfernten Gewebes korreliert, von 58 Patienten wurden die Untersuchungsbefunde im klinischen Verlauf zur Bewertung der PET-Befunde herangezogen.

18 Patienten wiesen nach der Lugano-Klassifikation frühe Erkrankungsstadien auf (I=9, IIA=5, IIB=4), 74 Patienten befanden sich in fortgeschrittenen Stadien (IIC=8, III=66) (Tabelle 9).

Alle Patienten erklärten ihr schriftliches Einverständnis zur Weitergabe und Speicherung ihrer Daten zur wissenschaftlichen Auswertung.

Sie wurden schriftlich und mündlich über die Risiken der Untersuchung aufgeklärt. Diese konnten in extrem seltenen Fällen aus Unverträglichkeits- und allergischen Reaktionen auf FDG und den allgemeinen Risiken einer intravenösen Injektion (Blutung, Entzündung, Nervenschädigung) bestehen. Die Strahlenbelastung für den Patienten während der PET-Untersuchung betrug etwa das 3-4fache der natürlichen jährlichen Strahlenexposition.

2.2 Histologie

Von 92 Patienten hatten 23 ein Seminom (25%) und 66 Patienten einen nicht-seminomatösen Keimzelltumor (72%). Bei 3 Patienten blieb der Keimzelltumor unklassifiziert (3%) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Histologie

Histologie	Anzahl [n]	[%]
Seminome	23	25
Reife Teratome	7	8
Teratokarzinome	8	9
Embryonalzellkarzinome	12	13
Mischtumoren	34	37
Chorionkarzinome	2	2
Synzytialer Riesenzelltumor	1	1
Dottersacktumoren	2	2
Sonstige	3	3

2.3 Operation

Im Anschluß an die PET wurde bei 34 Patienten eine Operation mit einer histologischen Verifizierung durchgeführt.

Zeitpunkt

2 Patienten im Stadium I mit nichtseminomatösen Keimzelltumoren wurden innerhalb von 2 Wochen nach den stadieneinteilenden Untersuchungen primär retroperitoneal lymphadenektomiert.

Bei 32 Patienten erfolgte die Operation im Anschluß an die Chemotherapiebehandlung nach der Diagnostik mittels PET und CT. 19 von diesen erhielten eine sekundäre retroperitoneale Lymphadenektomie (Stadium IIB=1, IIC=5, III=13), bei 13 Patienten (IIB=1, III=12) wurde eine Operation zur Entfernung von Fernmetastasen durchgeführt.

Histologische Auswertung

Das entnommene Gewebe wurde nach der histologischen Beurteilung gegliedert in avital und vital, wobei zwischen Karzinom, reifem Teratom, Fibrose, Nekrose und Entzündung differenziert wurde.

2.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Technik

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein Verfahren zur schichtweisen Darstellung von Radioaktivitätsverteilungen im Organismus. Das Prinzip beruht auf der Nutzung der unter Positronenzerfall entstehenden Photonen, die sich diametral in nahezu entgegengesetzter Richtung vom Entstehungsort entfernen (Vernichtungsstrahlung) und zeitgleich in dem Positronen-Tomographen registriert werden. Aus den Primärdaten kann anschließend eine Serie von Schnittbildern der Radionuklidverteilung in beliebigen Ebenen rekonstruiert werden.

In dieser Studie wurden, je nach Zentrum, verschiedene Scanner für die FDG-PET benutzt (Aachen: ECAT EXACT 953/15 und ECAT EXACT 922/47; Bonn: ECAT EXACT 922/47; Hamburg: ECAT EXACT 921/47; jeweils hergestellt von Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA; München: GE Quest, Tübingen: GE Advance; beide hergestellt von General Electric, Milwaukee, USA).

Prinzip der PET

Als Trägersubstanz wurde mit ¹⁸Fluor markierte Deoxyglukose (FDG) verwendet.

FDG wird nach intravenöser Injektion mit Hilfe gewebespezifischer Glukosetransporter in die Zelle aufgenommen, im Zytosol angereichert und durch Hexokinase phosphoryliert. Da eine Metabolisierung von FDG-6-Phosphat innerhalb des relevanten Untersuchungszeitraumes von 3 Stunden nicht stattfindet und die Substanz selbst kaum aus der Zelle ausgeschleust werden kann, kommt es zu einer zunehmenden Anreicherung von FDG-6-Phosphat im Gewebe („metabolic trapping“).

Patientenvorbereitung

Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag eine mindestens 6-stündige Nahrungskarenz vor, um eine Erhöhung des Plasmainsulinspiegels und eine dadurch erhöhte Verstoffwechslung von Glukose im gesunden Gewebe (wie u. a. Herz- und Skelettmuskel) zu vermeiden (38). Bei Diabetikern wurde darauf geachtet, daß sich ihr Blutzuckerspiegel im Normbereich befand, gegebenenfalls wurde dies durch eine Insulininjektion gesichert.

Zeitpunkt der Untersuchung

Patienten, die aufgrund ihres Krankheitsstadiums keine Chemotherapie erhalten haben, wurden vor der primären retroperitonealen Lymphadenektomie (n=2) bzw. im Anschluß an die stadieneinteilenden Untersuchungen (n=4) mit der PET untersucht.

Beim übrigen Patientenkollektiv wurde die Untersuchung nach Beendigung der Chemotherapie (n=83) bzw. Bestrahlung (n=3) vor der sekundären Operation durchgeführt. Der Zeitraum zwischen Therapieende und PET-Untersuchung betrug 33 Tage (Median) mit einem Minimum von 3 Tagen und einem Maximum von 278 Tagen. 19 Patienten wurden in einem Zeitrahmen von weniger als 21 Tagen, 51 Patienten nach 28 Tagen und mehr mit der PET untersucht. Die Operation erfolgte im Durchschnitt 34 Tage später (Median).

Die durchschnittliche Beobachtungszeit von der PET-Untersuchung bis zum letzten Datum der Nachbeobachtung betrug 253 Tage (Median) mit einem Minimum von 7 Tagen und einem Maximum von 1693 Tagen. Bei insgesamt 29 Patienten betrug die Nachbeobachtungszeit weniger als 6 Monate.

Durchführung

89 Patienten erhielten PET-Untersuchungen von Abdomen und Thorax, bei 3 Patienten wurde nur das Abdomen mit der PET untersucht. Zusätzlich wurde bei 44 Patienten eine Schädelaufnahme durchgeführt.

45 Minuten nach Injektion von 200-400 MBq FDG wurde die Emissionsmessung gestartet. Die Bildrekonstruktion erfolgte standardgemäß durch gefilterte Rückprojektion oder iterative Rekonstruktion (Aachen: iterativ, Hamburg, München, Tübingen: filtered back).

Die Dauer der Transmission betrug 15 bis 60 Minuten, die der Emission 30 bis 75 Minuten, für die Quantifizierung wurden 10 bis 30 Minuten benötigt. Aufgrund unterschiedlich großer Bildausschnitte der einzelnen Teilaufnahmen war der Zeitbedarf vom jeweiligen PET-Scanner abhängig. Außerdem sind neuere Scanner in Bezug auf die

Registrierung des Positronen-Zerfalls sensitiver als ältere Scanner und können dadurch die benötigte Untersuchungszeit verringern.

Auswertung

Die Auswertung der PET-Befunde erfolgte visuell und wurde wie folgt klassifiziert:

Eine komplette Remission (CR) des Tumorgewebes lag vor, wenn keine pathologische FDG-Akkumulation sichtbar war. Eine partielle Remission (PR) wurde angenommen, wenn weniger FDG im Vergleich zu vorherigen Untersuchungen aufgenommen wurde oder weniger Herde als in der CT nachweisbar waren. Ein Progredes des Tumors (PD) lag vor, wenn verstärkt FDG aufgenommen wurde oder neue Lokalisationen im Vergleich zur CT bzw. Voruntersuchung sichtbar waren.

2.5 Konventionelle diagnostische Methoden

Zeitpunkt der Untersuchung

Mit der CT erfolgte die Untersuchung zur Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und als Verlaufskontrolle nach Therapieende bzw. nach primärer retroperitonealer Lymphadenektomie.

Der durchschnittliche Zeitraum vom Therapieende bis zur CT-Untersuchung betrug 20 Tage (Median) mit einem Minimum von 3 Tagen und einem Maximum von 249 Tagen.

Durchführung

Zur Durchführung von Abdomen- und Thoraxaufnahmen wurden CT-Scanner der 3. und 4. Generation verwendet. Die Schichtdicken betragen 7-10 mm. Als zusätzliche Untersuchungsverfahren wurden die Ultraschall- und Röntgendiagnostik sowie die Kernspintomographie eingesetzt.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhielten 6 Patienten zusätzlich zur CT Röntgenuntersuchungen des Thorax, 6 Patienten ferner eine Kernspintomographie und 1 Patient eine Ultraschalluntersuchung. Nach Beendigung der Chemotherapie bekamen 2 Patienten zusätzlich zur CT eine Röntgen-Thoraxaufnahme, 5 Patienten erhielten zudem eine Kernspintomographie und 1 Patient eine Ultraschalluntersuchung.

In der klinischen Verlaufskontrolle wurde neben der CT ein Röntgen-Thorax bei 10 Patienten, die Kernspintomographie bei einem und die Ultraschalluntersuchung bei 7 Patienten durchgeführt.

Auswertung

Lymphknoten mit einem Durchmesser über 1 cm in der CT und Häufungen kleinerer Lymphknoten an typischer Stelle (paraaortal in Höhe der Nieren) wurden als pathologisch gewertet.

In den klinischen Verlaufskontrollen lag eine komplette Remission (CR) des Tumors vor, wenn die CT keine pathologischen Läsionen zeigte. Als Resttumorgewebe (PR) wurden Läsionen gewertet, die sich im Vergleich zu vorherigen Untersuchungen an Größe oder Anzahl verringerten. Ein Progreß (PD) konnte angenommen werden, wenn sich die pathologischen Läsionen vergrößerten oder neue Läsionen auftraten.

2.6 Therapien

83 Patienten erhielten eine Chemotherapie unter Verwendung unterschiedlicher Substanzen (PEB: 30, PEI: 31, TIP: 11, TEC: 1, Carboplatin: 2, Sonstige: 8) (Tabelle 5). 3 Patienten wurden ausschließlich bestrahlt (3 Seminome im Stadium I), 2 Patienten erhielten eine primäre retroperitoneale Lymphadenektomie (2 nichtseminomatöse Keimzelltumoren im Stadium I). 4 Patienten wurden aufgrund ihrer frühen Erkrankungsstadien weder chemotherapeutisch behandelt noch bestrahlt (3 Seminome im Stadium I, 1 Patient im Stadium IIA mit Teratom).

Tabelle 5: Chemotherapien

Chemotherapie	Anzahl [n]
PEB	30
PEI	31
TIP	11
TEC	1
Carboplatin	2
Sonstige	8
PEB : Cisplatin, Etoposid, Bleomycin ; PEI : Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid ; TIP : Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin ; TEC : Paclitaxel, Etoposid, Carboplatin	

2.7 Definitionen

Die Überlebenszeit wurde definiert als der Zeitraum von der letzten PET-Untersuchung bis zum letzten Datum des Kontaktes bzw. bis zum Sterbedatum, die rezidivfreie Zeit als der Zeitraum von der letzten PET-Untersuchung bis zum letzten Datum der Nachbeobachtung bzw. bis zum Auftreten eines Rezidives oder eines Krankheitsprogresses.

Zur Beurteilung der PET- und CT-Befunde wurden Karzinom- und reifes Teratomgewebe in der Histologie als „positiv“ definiert, Entzündung, Nekrose und Fibrose in der Histologie wurden als „negativ“ gewertet.

Histologisch nachgewiesene reife Teratome wurden als vitales Tumorgewebe betrachtet (positiv), da sie wegen der Gefahr der malignen Entartung eine Operationsindikation darstellen und es somit sinnvoll sein könnte zu untersuchen, ob dieses Gewebe in der PET durch erhöhte FDG-Anreicherung identifiziert werden kann.

In den Folgeuntersuchungen im klinischen Verlauf wurden neue Läsionen und/oder die Vergrößerung bestehender Metastasen als Residuen mit vitalem Tumorgewebe bewertet (positiver Verlauf). CR, PR oder SD (stable disease) in der CT wurden als unauffälliger (negativer) klinischer Verlauf gewertet.

In der statistischen Auswertung wurden die im folgenden Abschnitt erläuterten Begriffe Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (pVW) und negativer Vorhersagewert (nVW) sowie Testgenauigkeit angewandt.

Die Sensitivität als Maß der Empfindlichkeit eines Testes gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Test bei Vorliegen einer Krankheit tatsächlich anspricht. Bezogen auf unsere Studie bedeutet die Sensitivität, mit welcher Wahrscheinlichkeit die PET bzw. CT bei einer vitalen Histologie bzw. einem Krankheitsprogreß positive Befunde erhebt.

Die Spezifität ist ein Maß für die Eindeutigkeit eines Testes. Sie gibt an, wie sicher der Test (die PET/CT) das tatsächliche Vorliegen der Erkrankung anzeigt.

Der positive Vorhersagewert gibt die Wahrscheinlichkeit an, bei Vorliegen eines positiven PET/CT-Befundes tatsächlich erkrankt zu sein, d.h. histologisch vitales Gewebe aufzuweisen oder einen Krankheitsprogreß zu erleiden.

Der negative Vorhersagewert ist ein Maß dafür, welcher Anteil der in der PET/CT als negativ Diagnostizierten tatsächlich gesund ist.

Die Testgenauigkeit wird errechnet aus der Summe aller in der PET/CT richtig positiv und richtig negativ Diagnostizierten dividiert durch die Gesamtheit der untersuchten Patienten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Sensitivität, Spezifität, pVW, nVW, Testgenauigkeit

	Histologie oder Verlauf positiv	Histologie oder Verlauf negativ
PET/CT pos.	A	B
PET/CT neg	C	D

$$\text{Sensitivität} = A/A+C$$

$$\text{Spezifität} = D/B+D$$

$$\text{pos. Vorhersagewert (pVW)} = A/A+B$$

$$\text{neg. Vorhersagewert (nVW)} = D/C+D$$

$$\text{Testgenauigkeit} = A+D/A+B+C+D$$

2.8 Datenverarbeitung und Statistik

Für jede Untersuchungsmethode (PET, CT) wurden Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert und negativer Vorhersagewert sowie Testgenauigkeit ermittelt. Die statistische Signifikanz für die PET und CT wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes angegeben. Zur Darstellung der rezidivfreien Zeit und der Überlebenszeit wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtanalyse

Insgesamt wurden 92 im gleichen Zeitraum durchgeführte PET- und CT-Untersuchungen miteinander verglichen (Abstand zwischen PET- und CT-Untersuchung: Median: 16 Tage, Minimum: 1 Tag, Maximum: 196 Tage).

Tumorsuspekte Herde mit gesteigerter FDG-Aufnahme fanden sich bei insgesamt 37 Patienten. 22 dieser Patienten wiesen entweder vitalen Tumor in der Histologie auf (n=11) oder hatten einen Progreß im CT-Befund (n=11) (richtig positiv). Bei den übrigen 15 Patienten ergab die Histologie Nekrosen im Resektat (n=7) oder ihr Krankheitsverlauf blieb unauffällig (n=8) (falsch positiv). Der Beobachtungszeitraum bei diesen 8 Patienten lag im Durchschnitt bei 38 Tagen (Minimum: 16 Tage, Maximum: 4 Jahre).

Insgesamt 55 Patienten hatten eine unauffällige Traceraufnahme in der PET. In 11 Fällen ergab jedoch der histopathologische Befund das Vorliegen vitalen Tumorgewebes (n=5) oder Verlaufsuntersuchungen zeigten Tumorprogression (n=6) (falsch negativ). Die übrigen 44 Patienten mit unauffälliger Traceraufnahme wurden von der PET richtig identifiziert (richtig negativ). Entweder war die Histologie ohne Hinweis auf vitales Tumorgewebe (n=11) oder die Patienten blieben im weiteren Verlauf tumorfrei (n=33).

Die CT zeigte bei 71 Patienten auffällige Läsionen. In 40 Fällen konnten weder Folgeuntersuchungen noch die Histologie einen Progreß bzw. vitales Gewebe identifizieren (falsch positiv). Alle 22 Patienten, bei denen die PET Herdaktivitäten als richtig maligne einstufte, wurden auch in der CT identifiziert (richtig positiv). Bei 9 Patienten wurde das Rezidiv bzw. die Progression des Tumorleidens von der CT vorhergesagt, ohne daß die PET Hinweis auf tumorsuspekte Herde lieferte.

Von den insgesamt 33 Patienten mit vitalem Gewebe im Resektat oder Progreß erkannte die CT 31, die PET jedoch nur 22. Bei 11 Patienten wurde fälschlich keine pathologisch erhöhte FDG-Aufnahme des Gewebes registriert.

21 Patienten hatten eine unauffällige CT und nur 2 von diesen bekamen ein Rezidiv (falsch negativ). Die übrigen 19 Patienten blieben im weiteren Verlauf ohne Verdacht auf Tumorprogression (richtig negativ). Von den insgesamt 59 Patienten, die in der Nachbeobachtung ohne Rezidiv blieben oder im histopathologischen Befund Nekrosen

aufwiesen, hatten 44 Patienten unauffällige PET-Scans, während die CT in nur 19 Fällen keine metastasenverdächtigen Herde aufwies. Die Befunde der übrigen 40 Patienten wurden in der CT fälschlich als maligne eingestuft.

Diagnostische Parameter

Die CT zeigte eine höhere Sensitivität (94% vs. 67%) und einen besseren negativen Vorhersagewert (90% vs. 80%) als die PET. Hinsichtlich der Spezifität (75% vs. 32%) und des positiven Vorhersagewertes (59% vs. 44%) war die PET der CT überlegen. Auch die Testgenauigkeit lag für die PET mit 72% über der Testgenauigkeit der CT (54%) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Statistische Auswertung von PET und CT: Gesamtanalyse

	n	Anzahl				Ergebnisse [%]					
		RP	FP	RN	FN	Sens.	Spez.	pVW	nVW	Testg	
Gesamt	92	PET	22	15	44	11	67	75	59	80	72
		CT	31	40	19	2	94	32	44	90	54

RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, RN=richtig negativ, FN=falsch negativ, Sens.=Sensitivität, Spez.=Spezifität, pVW=positiver Vorhersagewert, nVW=negativer Vorhersagewert, Testg.=Testgenauigkeit

3.2 Seminome und nichtseminomatöse Keimzelltumoren (NSGCT)

In der PET wurden bei 4 Patienten mit Seminomen und bei 11 Patienten mit nicht-seminomatösen Keimzelltumoren hypermetabole Herde nachgewiesen, die weder in der Histologie (n=7) noch im klinischen Verlauf (n=8) Anzeichen auf vitales Gewebe ergaben (falsch positiv). Ein Patient mit Seminom und Tumorrezidiv und 10 Patienten mit NSGCT und Tumorrezidiven hatten unauffällige PET-Scans (falsch negativ). Gesteigerter Glukosemetabolismus in vitalem Gewebe zeigte sich in der PET bei einem Patienten mit Seminom und bei 21 Patienten mit NSGCT (richtig positiv). 17 Patienten mit Seminom und 27 mit NSGCT hatten PET-Befunde, die keine herdverdächtigen Akkumulationen des Tracers zeigten. Diese Patienten blieben alle tumorfrei (richtig negativ).

Die CT zeigte Raumforderungen bei 14 Patienten mit Seminomen und bei 26 nicht-seminomatösen Keimzelltumortumoren, die fälschlich als maligne eingestuft wurden (falsch positiv). Dagegen war die CT unauffällig bei 2 Patienten mit NSGCT, die ein

Tumorrezidiv bekamen. Falsch negative CT-Befunde bei Patienten mit Seminomen kamen nicht vor. Die beiden Seminompatienten mit Tumorprogression wurden von der CT identifiziert (richtig positiv), während die PET bei nur einem Patienten Läsionen zeigte. 29 Patienten mit Tumorprogression und NSGCT wurden ebenfalls von der CT erkannt. Unauffällig war die CT für 12 Patienten mit NSGCT und 7 Patienten mit Seminomen. Keiner dieser Patienten bekam ein Rezidiv (richtig negativ).

Diagnostische Parameter

Bezogen auf die Seminome hatte die PET eine höhere Spezifität (81% vs. 33%), einen höheren positiven Vorhersagewert (20% vs. 13%) und eine bessere Testgenauigkeit von 78% vs. 39% gegenüber der CT. Sensitivität und negativer Vorhersagewert ergaben für die CT günstigere Werte (100% vs. 50%, 100% vs. 94%).

Auch bei den nichtseminomatösen Keimzelltumoren waren die Spezifität, der positive Vorhersagewert und die Testgenauigkeit für die PET besser als für die CT (71% vs. 32%, 66% vs. 53%, 70% vs. 59%), Sensitivität und negativer Vorhersagewert ergaben für die CT 94% bzw. 86%, für die PET 68% bzw. 73% (Tabelle 8).

Tabelle 8: Seminome und nichtseminomatöse Keimzelltumoren (NSGCT)

	n		Anzahl				Ergebnisse [%]				
			RP	FP	RN	FN	Sens.	Spez.	pVW	nVW	Testg
Seminome	23	PET	1	4	17	1	50	81	20	94	78
		CT	2	14	7	0	100	33	13	100	39
NSGCT*	69	PET	21	11	27	10	68	71	66	73	70
		CT	29	26	12	2	94	32	53	86	59

RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, RN=richtig negativ, FN=falsch negativ, Sens.=Sensitivität, Spez.=Spezifität, pVW=positiver Vorhersagewert, nVW=negativer Vorhersagewert, Testg.=Testgenauigkeit, *: inkl. 3 nicht-klassifizierte Tumoren

3.3 Frühe und fortgeschrittene Erkrankungsstadien

Frühe Stadien

Von 18 Patienten in frühen Stadien der Erkrankung (I-IIB) zeigte ein Patient in der PET vermehrte Traceranreicherungen, die fälschlich als maligne eingestuft wurden (falsch positiv). Ein Patient mit unauffälligem PET-Befund bekam ein Rezidiv (falsch negativ). 3 Patienten mit Tumorprogression wurden von der PET identifiziert (richtig positiv), 13 Patienten mit unauffälligem Krankheitsverlauf zeigten in der PET keinen pathologisch erhöhten Glukosestoffwechsel (richtig negativ).

In der CT zeigten 6 Patienten pathologische Raumforderungen, in 3 Fällen blieb der Krankheitsverlauf jedoch unauffällig (falsch positiv). Einen Patienten mit Rezidiv konnte die CT nicht identifizieren (falsch negativ). 11 Patienten in frühen Stadien, bei denen die CT keinen Hinweis auf Raumforderungen lieferte, blieben tumorfrei (richtig negativ).

Diagnostische Parameter

Die PET hatte für Patienten in frühen Erkrankungsstadien eine höhere Spezifität (93% vs. 79%), einen höheren positiven Vorhersagewert (75% vs. 50%) und eine bessere Testgenauigkeit als die CT (89% vs. 78%). Die Sensitivität betrug für die PET und CT 75%, der negative Vorhersagewert zeigte ebenfalls keinen Unterschied (PET 93%, CT 92%) (Tabelle 9).

Fortgeschrittene Stadien

74 Patienten in fortgeschrittenen Stadien (IIC-III) zeigten in 14 Fällen in der PET trotz nekrotischen Gewebes eine pathologisch gesteigerte FDG-Aufnahme (falsch positiv). Von 29 Patienten mit Rezidiv konnten 10 von der PET nicht identifiziert werden (falsch negativ), während 19 Patienten auffällige PET-Befunde aufwiesen (richtig positiv). Tumorfreies Gewebe wurde bei 31 Patienten in der PET erkannt (richtig negativ).

Von den 74 Patienten in fortgeschrittenen Stadien zeigte die CT 37 auffällige Befunde, obwohl die Patienten im weiteren Verlauf tumorfrei blieben (falsch positiv). Ein Patient mit Rezidiv hatte in der CT einen unauffälligen Befund (falsch negativ). Bei 28 Patienten mit späterer Tumorprogression zeigten auch die CT-Befunde metastasenverdächtige Läsionen (richtig positiv). 8 Patienten, deren Folgeuntersuchungen ohne Hinweis auf Tumorprogression blieben, wurden in der CT als unauffällig eingestuft (richtig negativ).

Diagnostische Parameter

Die Ergebnisse der Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien ergaben für die PET eine höhere Spezifität, einen höheren positiven Vorhersagewert und eine bessere Testgenauigkeit als für die CT (69% vs. 18%, 58% vs. 43%, 68% vs. 49%). Sensitivität und negativer Vorhersagewert ergaben für die CT bessere Ergebnisse (97% vs. 66%, 89% vs. 76%) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Frühe und fortgeschrittene Erkrankungsstadien

	n		Anzahl				Ergebnisse [%]				
			RP	FP	RN	FN	Sens.	Spez.	pVW	nVW	Testg
Frühe Stadien	18	PET	3	1	13	1	75	93	75	93	89
		CT	3	3	11	1	75	79	50	92	78
Fortgeschrittene Stadien	74	PET	19	14	31	10	66	69	58	76	68
		CT	28	37	8	1	97	18	43	89	49

RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, RN=richtig negativ, FN=falsch negativ, Sens.=Sensitivität, Spez.=Spezifität, pVW=positiver Vorhersagewert, nVW=negativer Vorhersagewert, Testg.=Testgenauigkeit, Frühe Stadien=I-IIIB, Fortgeschrittene Stadien=IIC-III

3.4 Seminome in frühen und fortgeschrittenen Erkrankungsstadien

Frühe Stadien

Seminompatienten in frühen Erkrankungsstadien (n=8) hatten in 7 Fällen richtig identifizierte unauffällige PET-Scans (richtig negativ). Ein Patient mit erhöhter FDG-Aufnahme in der PET bekam ein Rezidiv (richtig positiv).

Die CT war bei 5 der 7 Patienten ohne Tumorprogression unauffällig (richtig negativ), 2 Patienten zeigten irrtümlich Läsionen in der CT (falsch positiv). Der Patient mit Rezidiv wurde auch von der CT identifiziert (richtig positiv).

Diagnostische Parameter

Somit hatte die PET eine Sensitivität, Spezifität, positiven Vorhersagewert, negativen Vorhersagewert und Testgenauigkeit von jeweils 100%.

Spezifität, positiver Vorhersagewert und Testgenauigkeit ergaben für die CT 71%, 33% und 75%, Sensitivität und negativer Vorhersagewert ergaben jeweils 100% (Tabelle 10).

Fortgeschrittene Stadien

Von 15 Seminompatienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien identifizierte die PET in 10 Fällen tumorfreies Gewebe (richtig negativ), 4 Patienten zeigten in der PET hypermetabole Herde, blieben aber im weiteren Verlauf ohne Rezidiv (falsch positiv). Nur ein Patient bekam ein Rezidiv. Er war in der PET nicht identifiziert worden (falsch negativ), die CT zeigte jedoch einen pathologischen Befund (richtig positiv). Die 14 Patienten, die im weiteren Krankheitsverlauf tumorfrei blieben, zeigten in nur 2 Fällen eine unauffällige CT (richtig negativ). 12 Patienten hatten tumorsupekte Herde, die fälschlich als maligne eingestuft wurden (falsch positiv).

Diagnostische Parameter

Spezifität und Testgenauigkeit ergaben für die PET im Vergleich zur CT Werte von 71% vs. 14% und 67% vs. 20%. Der negative Vorhersagewert lag für die PET bei 91%, für die CT bei 100%. Sensitivität und positiver Vorhersagewert ergaben für die PET jeweils 0%, für die CT 100% bzw. 8% (Tabelle 10).

Tabelle 10: Seminome in frühen und fortgeschrittenen Erkrankungsstadien

	n		Anzahl				Ergebnisse [%]				
			RP	FP	RN	FN	Sens.	Spez.	pVW	nVW	Testg
Frühe Stadien	8	PET	1	0	7	0	100	100	100	100	100
		CT	1	2	5	0	100	71	33	100	75
Fortgeschrittene Stadien	15	PET	0	4	10	1	0	71	0	91	67
		CT	1	12	2	0	100	14	8	100	20

RP=richtig positiv, FP:=falsch positiv, RN=richtig negativ, FN=falsch negativ, Sens.=Sensitivität, Spez.=Spezifität, pVW=positiver Vorhersagewert, nVW=negativer Vorhersagewert, Testg.=Testgenauigkeit, Frühe Stadien=I-IIb, Fortgeschrittene Stadien=IIC-III

3.5 Teratome

Teratompatienten (n=7) zeigten in 5 Fällen pathologische FDG-Anreicherungen, die sich in der Histologie (n=4) bzw. im klinischen Verlauf (n=1) als richtig erwiesen (richtig positiv). Keine auffällige Anreicherung ergab die PET für einen Patienten, der in der weiteren Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten ohne Rezidiv blieb (richtig negativ). In einem Fall war die PET ohne Hinweis auf residuellen Tumor, obwohl der histopathologische Befund Anteile eines reifen Teratoms zeigte (falsch negativ).

Die CT identifizierte alle 6 Patienten mit Rezidiv (richtig positiv), ein Patient hatte Läsionen in der CT, obwohl der Krankheitsverlauf unauffällig blieb (falsch positiv).

Diagnostische Parameter

Für die PET ergaben sich eine Spezifität und ein positiver Vorhersagewert von 100%, eine Sensitivität von 83%, ein negativer Vorhersagewert von 50% und eine Testgenauigkeit von 86%. Die CT hatte eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 0%, einen positiven Vorhersagewert und eine Testgenauigkeit von jeweils 86%. Der negative Vorhersagewert konnte nicht ermittelt werden (Tabelle 11).

3.6 Teratokarzinome

Teratokarzinompatienten (n=8) hatten in 3 Fällen in der PET richtig identifizierte metastasenverdächtige Läsionen, in der CT wurden alle 5 Patienten mit Rezidiv erkannt (richtig positiv). Zusätzlich hatten 2 Patienten auffällige CT-Befunde, obwohl sie in der Nachbeobachtung tumorfrei blieben (falsch positiv). Alle Patienten mit Nekrosen im Resektat (n=3) hatten PET-Scans, die keine erhöhten FDG-Anreicherungen aufwiesen (richtig negativ), die CT war nur für einen dieser Patienten unauffällig.

Diagnostische Parameter

Die PET hatte damit eine höhere Spezifität (100% vs. 33%) und einen höheren positiven Vorhersagewert (100% vs. 71%). Die CT zeigte eine bessere Sensitivität und negativen Vorhersagewert als die PET (je 100% vs. 60%). Die Testgenauigkeit ergab für beide Untersuchungsmethoden 75% (Tabelle 11).

3.7 Embryonalzellkarzinome

Von allen Patienten mit Embryonalzellkarzinomen (n=12) identifizierte die PET 2 von 3 Patienten mit Rezidiv (richtig positiv). 1 Patient hatte keine auffällige Akkumulation des Tracers in der PET, obwohl er im Krankheitsverlauf eine Progression des Tumors zeigte (falsch negativ). Von 9 Patienten, die ohne Rezidiv blieben, wurde in der PET in 4 Fällen ein auffälliger Glukosestoffwechsel festgestellt (falsch positiv), 5 Patienten wiesen keine metastasenverdächtigen Herde auf (richtig negativ).

In der CT wurden alle 3 Patienten mit Rezidiv erkannt (richtig positiv), allerdings ergab sie irrtümlich bei 6 weiteren Patienten pathologische Befunde (falsch positiv). Nur 3 der 9 Patienten ohne Tumorprogression hatten eine unauffällige CT (richtig negativ).

Diagnostische Parameter

Spezifität und Testgenauigkeit waren für die PET höher (56% vs. 33%, 58% vs. 50%), Sensitivität und negativer Vorhersagewert ergaben für die CT bessere Ergebnisse (100% vs. 67%, 100% vs. 83%), der positive Vorhersagewert lag für beide Methoden bei 33% (Tabelle 11).

Tabelle 11: Differenzierung nichtseminomatöser Keimzelltumoren

	n		Anzahl				Ergebnisse [%]				
			RP	FP	RN	FN	Sens.	Spez.	pVW	nVW	Testg.
Reife Teratome	7	PET	5	0	1	1	83	100	100	50	86
		CT	6	1	0	0	100	0	86	/	86
Teratokarz.	8	PET	3	0	3	2	60	100	100	60	75
		CT	5	2	1	0	100	33	71	100	75
Embryonalzellk.	12	PET	2	4	5	1	67	56	33	83	58
		CT	3	6	3	0	100	33	33	100	50
Mischtumoren	34	PET	9	5	16	4	69	76	64	80	74
		CT	13	15	6	0	100	29	46	100	56
Sonstige	8	PET	2	2	2	2	50	50	50	50	50
		CT	2	2	2	2	50	50	50	50	50
Gesamt	69	PET	21	11	27	10	68	71	66	73	70
		CT	29	26	12	2	94	32	53	86	59

RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, RN=richtig negativ, FN=falsch negativ, Sens.=Sensitivität, Spez.=Spezifität, pVW=positiver Vorhersagewert, nVW=negativer Vorhersagewert, Testg.=Testgenauigkeit

3.8 Vergleich positiver PET-Befunde mit Rezidivlokalisationen

Bei insgesamt 13 Patienten, die erhöhte Traceranreicherungen in der PET aufwiesen und ein Rezidiv bekamen, wurden die jeweiligen Lokalisationen der metastasenverdächtigen Herde in der PET mit den Rezidivlokalisationen verglichen.

12 Patienten entwickelten an der Stelle mit erhöhter FDG-Anreicherung ein Rezidiv. Ein Patient zeigte in der PET einen gesteigerten Glukosemetabolismus der mediastinalen Lymphknoten, entwickelte aber ein Rezidiv in der Lunge. 9 Patienten hatten außerdem zusätzliche Läsionen, die in der PET eine unauffällige Traceraufnahme zeigten. Ihre Verteilung, die keine Bevorzugung eines bestimmten Ortes erkennen ließ, ist in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Verteilung der Rezidivlokalisationen ohne FDG-Anreicherung in der PET

Ort	Anzahl [n]
Lunge links	4
Lunge rechts	5
Leber	3
LK mediastinal	3

3.9 Ortsbezogene Auswertung der PET- und CT-Befunde

In den folgenden Diagrammen (Abb. 1) ist die jeweilige prozentuale Verteilung der PET- und CT-Befunde bezogen auf die einzelnen Metastasenorte veranschaulicht und in Tabelle 13 detailliert aufgeführt.

Aufgrund der geringen Anzahl der ZNS-Metastasen (n=2) wurden diese in den Diagrammen und zur Berechnung der Mittelwerte nicht berücksichtigt.

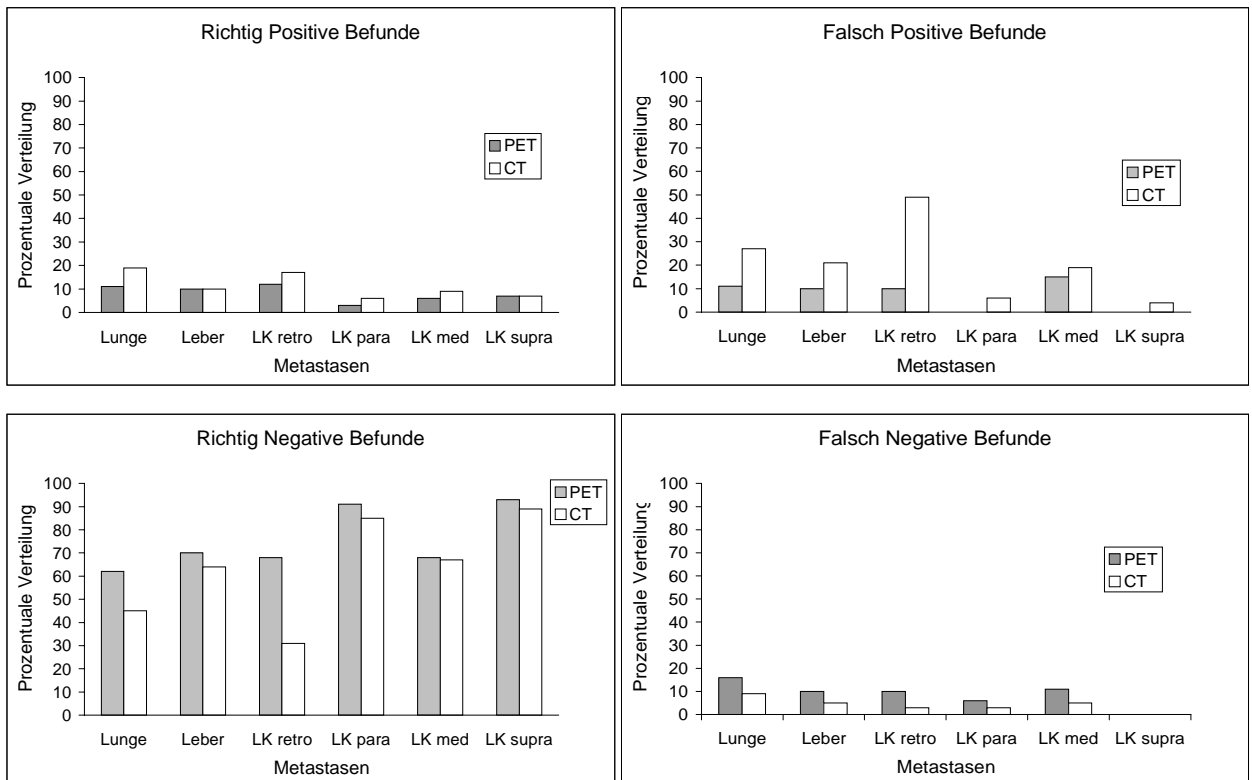


Abb. 1: Prozentuale Verteilung der ortsbezogenen PET- und CT-Befunde

Parailiakale Lymphknoten

Bei der Betrachtung der falsch negativen Ergebnisse wird deutlich, daß nur 6% aller PET-Befunde im parailiakalen Lymphknotenbereich falsch negativ waren, während im Durchschnitt häufiger falsch negativ befundet wurden (Mittelwert: 8,8%, Maximum: 16%, Minimum: 0%). Die CT konnte nur 3% aller Metastasen im parailiakalen Lymphknotenbereich nicht identifizieren (falsch negativ), der Mittelwert der falsch negativen CT-Befunde bezogen auf die Metastasenorte insgesamt lag bei 7,5% mit einem Maximum von 9% und einem Minimum von 0%.

Falsch positive Befunde für die parailiakalen Lymphknoten gab es in der PET nicht. Im Durchschnitt wurden die Metastasenorte in der PET zu 7,7% falsch positiv befundet (Maximum: 15%, Minimum: 0%). Im Vergleich zur PET ergab die CT für 6% aller parailiakalen Lymphknotenmetastasen falsch positive Befunde. Der Anteil falsch positiver Befunde bezogen auf die Metastasenorte insgesamt lag für die CT im Durchschnitt sehr viel höher (Mittelwert: 21%, Maximum: 49%, Minimum: 4%).

Auffällig ist außerdem, daß die PET den parailiakalen Lymphknotenbereich zu 91% richtig negativ befundete (CT: 85%), während der Anteil richtig negativer Befunde aller untersuchten Lokalisationen im Durchschnitt 75,3% betrug (CT: 63,5%) mit einem Maximum von 93% (CT: 89%) und einem Minimum von 62% (CT: 31%) (Tabelle 13).

Diagnostische Parameter

Somit hatte die PET im Bereich der parailiakalen Lymphknoten eine Spezifität und einen positiven Vorhersagewert von 100%. Die Sensitivität lag bei 33%, der negative Vorhersagewert und die Testgenauigkeit betrugen 94% in diesem Bereich.

Die Spezifität der CT bezogen auf die parailiakalen Lymphknoten betrug 93%. Der positive Vorhersagewert lag für die CT bei 50%, die Sensitivität bei 67%. Negativer Vorhersagewert und Testgenauigkeit ergaben für die CT Werte von 97% und 91% (Tabelle 14).

Supraklavikuläre Lymphknoten

Im supraklavikulären Lymphknotenbereich führte die PET ebenso wie im parailiakalen Lymphknotenbereich zu auffällig guten Ergebnissen. Sie befundete in diesem Bereich keine Läsion falsch negativ, durchschnittlich wurden die Metastasenorte in der PET zu 8,8% falsch negativ bewertet.

Auch die CT stufte im supraklavikulären Lymphknotenbereich keine Läsion als falsch negativ ein, während die Metastasenorte insgesamt in der CT zu durchschnittlich 7,5% falsch negativ befundet wurden.

In der PET wurde ebenfalls keine Läsion supraklavikulär als falsch positiv bewertet, dagegen lag der Durchschnitt der falsch positiven Ergebnisse aller Lokalisationen bei 7,7%. Die CT-Diagnostik führte in 4% zu falsch positiven Bewertungen des supraklavikulären Lymphknotenbereichs, im Mittel wurden in der CT die Metastasenorte zu 21% falsch positiv befundet.

Auch der Anteil aller richtig negativen Befunde war in der PET im Bereich der supraklavikulären Lymphknoten mit 93% auffällig hoch (im Mittel 75,3%). Die CT diagnostizierte ebenfalls einen hohen Anteil in diesem Bereich richtig negativ (89%, im Mittel 63,5%) (Tabelle 13).

Diagnostische Parameter

Die Spezifität lag für die PET bezogen auf den supraklavikulären Lymphknotenbereich bei 100%, auch die Sensitivität, der positive Vorhersagewert und negative Vorhersagewert sowie die Testgenauigkeit ergaben für die PET jeweils 100%. Die CT hatte in diesem Bereich eine Spezifität von 96%. Sensitivität und negativer Vorhersagewert ergaben für die CT ebenfalls 100%, der positive Vorhersagewert betrug 67%, die Testgenauigkeit 96% (Tabelle 14).

Retroperitoneale Lymphknoten

Bei der Betrachtung der retroperitonealen Lymphknoten wurde deutlich, daß die CT auffällig viele falsch positive (49%) und sehr wenig richtig negative (31%) Befunde erbrachte. Im Durchschnitt wurden die einzelnen Metastasenorte nur zu 16,5% falsch positiv und zu 63,5% richtig negativ befundet. Diese Diskrepanz traf auf die PET-Untersuchungen nicht zu. Retroperitoneale Lymphknoten wurden nur zu 10% in der PET falsch positiv diagnostiziert (Mittelwert: 7,6%, Maximum: 15%, Minimum: 0%). Richtig negative Befunde ergaben 68% aller PET-Scans im retroperitonealen Lymphknotenbereich, der durchschnittliche Wert richtig negativer Ergebnisse betrug 75% (Maximum: 93%, Minimum: 62%) (Tabelle 13).

Diagnostische Parameter

Bezogen auf die retroperitonealen Lymphknoten erreichte die CT eine Spezifität von nur 38%, die PET hatte im retroperitonealen Lymphknotenbereich eine Spezifität von 87%. Die Sensitivität und der positive Vorhersagewert ergaben für die PET im Gegensatz zur CT 54% vs. 83% und 54% vs. 26%. Der negative Vorhersagewert betrug 87% für die PET und 90% für die CT, die Testgenauigkeit 79% für die PET und 48% für die CT (Tabelle 14).

Tabelle 13: PET- und CT-Ergebnisse pro Metastase

		n	Prozent [%]			
			RP	FP	RN	FN
Lunge	PET	99	11	11	62	16
	CT	96	19	27	45	9
Leber	PET	40	10	10	70	10
	CT	39	10	21	64	5
ZNS	PET	2	50	0	0	50
	CT	2	50	50	0	0
LK retro.	PET	58	12	10	68	10
	CT	59	17	49	31	3
LK para.	PET	33	3	0	91	6
	CT	33	6	6	85	3
LK med.	PET	47	6	15	68	11
	CT	42	9	19	67	5
LK supra.	PET	27	7	0	93	0
	CT	28	7	4	89	0

RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, RN=richtig negativ, FN=falsch negativ, LK=Lymphknoten, retro.=retroperitoneal, para.=parailiakal, med.=mediastinal, supra.=supraklavikulär

Tabelle 14: PET- und CT-Ergebnisse pro Metastase – Diagnostische Parameter

		Ergebnisse [%]				
		Sens.	Spez.	pVW	nVW	Testg.
LK para.	PET	33	100	100	94	94
	CT	67	93	50	97	91
LK supra.	PET	100	100	100	100	100
	CT	100	96	67	100	96
LK retro.	PET	54	87	54	87	79
	CT	83	38	26	90	48

LK=Lymphknoten, retro.=retroperitoneal, para.=parailiakal, supra.=supraklavikulär, Sens.=Sensitivität, Spez.=Spezifität, pVW=positiver Vorhersagewert, nVW=negativer Vorhersagewert, Testg.=Testgenauigkeit

3.10 Rezidivfreie Zeit

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidives betrug 7 Monate (Median) in der Gruppe aller Patienten (Mittelwert: 12 Monate). Patienten mit FDG-Anreicherung in der PET bekamen im Durchschnitt 9,6 Monate früher ein Rezidiv als Patienten mit unauffälligen PET-Scans. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,0000117$). Im Gegensatz dazu war der Zeitunterschied bis zum Auftreten eines Rezidives für Patienten mit Restbefunden in der CT im Vergleich zu denen ohne Restbefund nicht signifikant ($p=0,0957$) (Abb. 2).

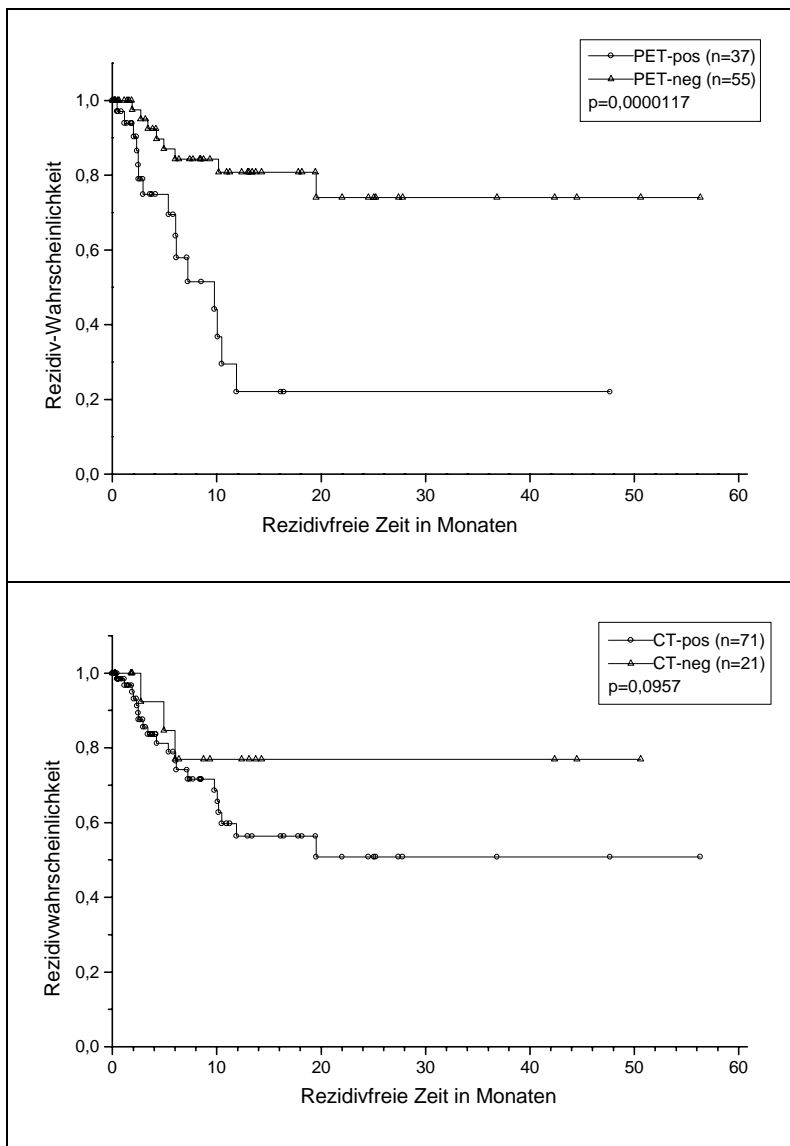


Abb. 2: Rezidivfreie Zeit der Patienten mit/ohne FDG-Anreicherung in der PET (positiv/negativ) (oben) und mit/ohne Restbefunden in der CT (positiv/negativ) (unten)

3.11 Überlebenszeit

Für alle Patienten, aufgeteilt in zwei Gruppen mit PET-positiven und PET-negativen Befunden, wurde die Überlebenszeit berechnet und die statistische Signifikanz ermittelt. Die mediane Überlebenszeit betrug 8 Monate (Mittelwert: 12,4). In der Gruppe der Patienten mit FDG-Anreicherungen in der PET betrug sie im Mittel 7,3 Monate, Patienten mit unauffälligen PET Befunden hatten im Durchschnitt eine Überlebenszeit von 15,8 Monaten. Dieser Unterschied der Überlebenszeiten war signifikant ($p=0,0001$). Für Patienten mit pathologischen bzw. nicht-pathologischen Befunden in der CT konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf ihre Überlebenszeiten ermittelt werden ($p=0,606$) (Abb. 3).

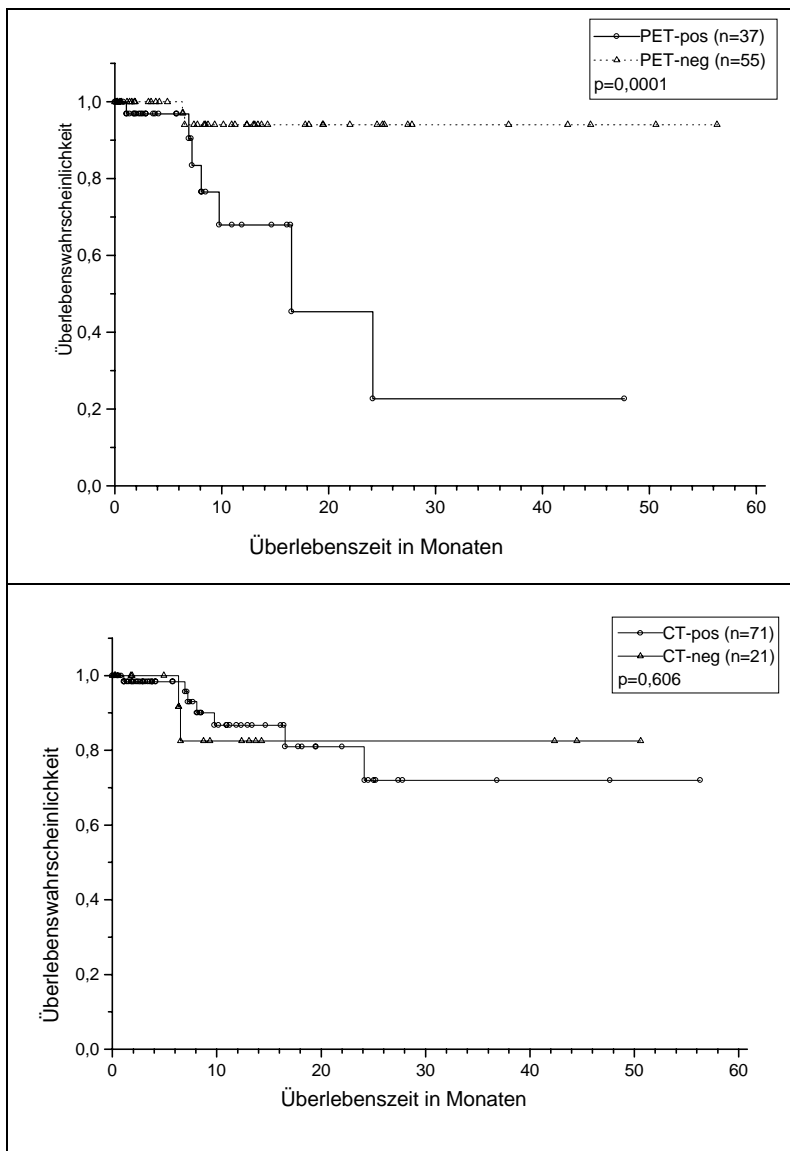


Abb. 3: Überlebenszeitkurven für Patienten mit/ohne FDG-Anreicherung in der PET (positiv/negativ) (oben) und mit/ohne Restbefunden in der CT (positiv/negativ) (unten)

4. Diskussion

4.1 Nichtseminomatöse Keimzelltumoren (NSGCT) und Seminome

Frühe Stadien

In unserem Patientenkollektiv waren 8 von 9 Patienten im Stadium I sowohl in der PET als auch in der CT richtig negativ. Ein Patient zeigte in einer CT-Kontrolluntersuchung nach Bestrahlungstherapie eine Läsion in der rechten Lunge, die im klinischen Verlauf jedoch unauffällig blieb. In der PET zeigte diese Raumforderung keine erhöhte FDG-Aufnahme und diese führte somit zur Verbesserung der Diagnostik. Im klinischen Stadium IIA/B wurde in der PET 1 Patient mehr als in der CT als richtig negativ eingestuft. Demnach hatte die PET in den Stadien I und IIA/B bei gleicher Sensitivität eine höhere Spezifität und einen höheren positiven Vorhersagewert als die CT (93% vs. 79% bzw. 75% vs. 50%). Sie könnte für dieses Patientenkollektiv von Vorteil sein und die Diagnostik mit konventionellen Untersuchungsverfahren ergänzen.

Im Vergleich mit unseren 18 Patienten in frühen Stadien untersuchten Albers et al 37 Patienten mit NSGCT (n=24) und Seminomen (n=13) im Stadium I und IIA/B und sahen in der PET-Diagnostik kein Benefit gegenüber der CT im klinischen Stadium I (39). Das Staging konnte nach ihren Studienergebnissen durch die PET für Patienten im Stadium I nicht verbessert werden. Malignome von Patienten im klinischen Stadium IIA/B konnten mit der PET identifiziert werden. Insgesamt führten in ihrer Studie die PET-Untersuchungen bei 34 von 37 Patienten zu einem korrekten Staging, während die CT-Befunde in nur 29 von 37 Fällen die Erkrankungsstadien richtig einstuft. Für die PET ergaben sich demnach eine höhere Sensitivität und Spezifität sowie eine höhere Testgenauigkeit als für die CT (70% vs. 40%, 100% vs. 78%, 92% vs. 68%), während bei uns die Spezifität, der positive Vorhersagewert und geringfügig auch die Testgenauigkeit (89% vs. 78%) für die PET bessere Ergebnisse erbrachten. Wie Albers et al richtig hinwies, müssen wegen der geringen Fallzahl ihrer und unserer Studie die Ergebnisse größerer Untersuchungen abgewartet werden, bevor definitive Aussagen über einen Nutzen der PET-Diagnostik für Patienten mit Keimzelltumoren in frühen Erkrankungsstadien getroffen werden können.

Fortgeschrittene Stadien

Bei Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (IIC-III) schnitt die PET in unserer Studie hinsichtlich der Spezifität und Testgenauigkeit deutlich besser ab als die CT (69% vs. 18%, 68% vs. 49%).

Mit ähnlichen Ergebnissen untersuchten Stephens et al 1996 30 Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit nichtseminomatösen Keimzelltumoren und postchemotherapeutischen Restbefunden, die histologisch evaluiert wurden (40). Bei 11 Patienten wies das untersuchte Material Nekrosen bzw. Fibrosen auf, 15 Patienten hatten Teratomgewebe und 4 Patienten vitales Gewebe im Resektat. In ihrer Studie wurden die PET-Bilder ebenso wie in der Arbeit von Albers et al quantitativ mittels standardized uptake value (SUV) analysiert, während hier visuell befundet wurde. Der SUV-Wert ist definiert als der Quotient aus der FDG-Gewebekonzentration und injizierter Tracermenge pro Körpergewicht des Patienten. Er soll ein Maß zur Differenzierung zwischen malignem und benignem Gewebe darstellen. War der standardized uptake value (SUV) >5 in der PET, so hatten diese Patienten eine 3,66 höhere Wahrscheinlichkeit, maligne Zellen im Residualtumor aufzuweisen als Patienten mit einem SUV-uptake <5 . Für den SUV von nekrotischem/fibrotischem Gewebe ermittelten Stephens et al einen Median von 2,86, für Teratome einen SUV von 3,07 und für vitales Gewebe einen SUV von 8,82. Diese Ergebnisse hinsichtlich der Unterscheidung von vitalem und nekrotischem/fibrotischem Gewebe sowie Teratomen waren in ihrer Studie signifikant. Sie beurteilten die PET-Diagnostik deshalb als sinnvolle Methode zur Evaluation postchemotherapeutischen Residualgewebes bei Patienten mit nichtseminomatösen Keimzelltumoren.

Die alleinige Auswertung der PET-Untersuchungen mittels SUV stellt jedoch ein Problem dar. Für die Bestimmung des SUV gelten keine standardisierten Bedingungen. Er ist abhängig von den unterschiedlichsten Untersuchungsbedingungen wie der Zeitspanne zwischen Tracerinjektion und PET-Messung, dem Plasmaglukosespiegel und dem Körperhabitus (41). Hinzu kommt, daß der Grenzwert-SUV („cutpoint“), ab dem eine Läsion als maligne gilt, nicht definiert ist und von jeder Studiengruppe beliebig festgelegt wird. In der Arbeit von Albers et al lag dieser Grenzwert bei 2,0, Stephens et al legten diesen Wert auf 5,0 fest. Bei der Beurteilung dieser Studienergebnisse müssen also die technischen Untersuchungsbedingungen und Auswertverfahren berücksichtigt werden.

In einer Arbeit von Di Chiro und Brooks wurde schon 1988 darauf hingewiesen, daß eine subjektive Interpretation der PET-Bilder der quantitativen Auswertung häufig überlegen ist (42). Aus diesen Gründen wurden in unserer Arbeit die PET-Aufnahmen visuell ausgewertet.

4.2 Seminome in frühen und fortgeschrittenen Erkrankungsstadien

Frühe Stadien

Von 23 Patienten mit Seminomen hatten 8 Patienten frühe und 15 Patienten fortgeschrittene Erkrankungsstadien.

In der PET wurden alle 8 Patienten in frühen Stadien richtig eingestuft, während die CT 2 falsch positive Ergebnisse zeigte. Ein klinisch wichtiger Vorteil der PET-Diagnostik für dieses Patientenkollektiv ist jedoch fraglich, da die Heilungsrate im klinischen Stadium I nach üblichem Therapiestandard (Bestrahlung oder „surveillance“) nahezu 100% und in den klinischen Stadien IIA/B nach Bestrahlungstherapie 92,5% beträgt (13). Sie ist somit auch durch weitere Diagnostik kaum zu verbessern.

Fortgeschrittene Stadien

Nur ein Patient mit Seminom im fortgeschrittenen Stadium bekam ein Rezidiv im Mediastinum, welches von der CT, nicht jedoch von der PET erkannt wurde. Demnach ergab sich für die PET eine Sensitivität von 0% (CT 100%), ein positiver Vorhersagewert von 0% (CT 8%) und eine Spezifität von 71% (CT 14%). In einer Studie von Ganjoo et al wurden 29 Patienten mit Seminomen in fortgeschrittenen Stadien untersucht (43). Bei insgesamt 10 rezidivierten Tumoren nach Chemotherapie wurden 5 Rezidive in der PET nicht erkannt, zusätzlich gab es einen falsch positiven Befund im Mediastinum, der in der histologischen Begutachtung nekrotisches Gewebe aufwies. Die Nachbeobachtungszeit betrug in ihrer Studie allerdings im Durchschnitt nur 12 Monate mit einem Minimum von 2 Monaten und einem Maximum von 26 Monaten, was bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden muß. Sie schlußfolgerten, daß eine PET-Untersuchung zur Beurteilung residueller Raumforderungen beim metastasierten Seminom kein zuverlässiges Verfahren ist, um Nekrosen von vitalem Gewebe zu unterscheiden und daher in der Routinediagnostik bei diesem Patientenkollektiv nicht zur Anwendung kommen sollte. Auch unsere Ergebnisse lassen Zweifel am Nutzen der PET für diese Untergruppe

aufkommen. Allerdings existieren gegensätzliche Daten einer Studie von de Santis et al aus dem Jahr 2001 (44). In ihrer prospektiven Multicenter-Studie wurden 33 Patienten mit Seminomen in fortgeschrittenen Stadien und postchemotherapeutischem Residualgewebe mit der PET untersucht und diese Befunde visuell ausgewertet. Sie ergaben eine Spezifität und einen positiven Vorhersagewert von jeweils 100%, eine Sensitivität von 89% und einen negativen Vorhersagewert von 97%. De Santis et al sahen daher in der Diagnostik mit PET einen Benefit für das beschriebene Patientenkollektiv, insbesondere für Patienten mit Residualgewebe >3cm, bei denen es bislang keinen Konsens bezüglich des weiteren Therapieverfahrens (Operation vs. Beobachtung) gibt. Für die Diskrepanz ihrer Ergebnisse verglichen mit denen von Ganjoo et al, die in ihrer Studie ebenfalls nur Seminompatienten in fortgeschrittenen Stadien untersuchten, sind verschiedene Ursachen möglich. Zum einen wurde die Verbesserung der PET-Scanner mit deutlich reduzierter Artefaktbildung in den letzten Jahren als mögliche Begründung für unterschiedliche Ergebnisse betrachtet, zum anderen wiesen de Santis et al auch auf die Art der PET-Auswertung (visuell vs. SUV-Bestimmung) und deren Bedeutung bei der Interpretation der Befunde hin. In der Studie von Ganjoo et al erfolgte die Auswertung der PET-Bilder quantitativ mittels SUV, wobei sie den Grenzwert-SUV aufgrund früherer Erfahrungen mit nichtseminomatösen Keimzelltumoren auf 4,0 festlegten. In der Arbeit von de Santis et al wurden die PET-Bilder, ebenso wie in unserer Studie, rein visuell ausgewertet. Trotz gleichartiger Auswertung der PET-Befunde kamen wir jedoch zu anderen Ergebnissen als de Santis et al. Ein weiterer Faktor, der die Studienergebnisse beeinflussen kann, ist das Zeitintervall zwischen Chemotherapie und PET-Untersuchung. Aufgrund der Annahme, daß eine vorübergehende Suppression des Glukosemetabolismus direkt im Anschluß an die Chemotherapie zu falsch negativen Ergebnissen und eine durch die Absorption nekrotischen Gewebes bedingte erhöhte Makrophagenaktivität zu falsch positiven Ergebnissen in der PET führen kann, wird ein Zeitraum von nicht weniger als 14 Tagen nach Beendigung der Therapie empfohlen. Bei de Santis et al lag der Median dieses Intervalls bei 44 Tagen, Ganjoo et al machten darüber keine Angaben. In unserer Studie betrug dieser Zeitraum 33 Tage (Median). Letztendlich kamen de Santis et al wegen der geringen Fallzahlen und der widersprüchlichen Ergebnisse der bislang vorliegenden Studien zu dem Schluß, daß weitere Forschung notwendig sei, um die Frage nach einem klinischen Nutzen der PET für Seminompatienten mit postchemotherapeutischem Residualgewebe hinreichend klären zu können. Unsere Ergebnisse unterstützen diese Forderung nach der Notwendigkeit weiterer Daten.

Neuere Ergebnisse eines 2004 erschienenen Update's von de Santis et al mit 51 Patienten (45) bestätigten erneut ihre bisherige Schlussfolgerung, daß FDG-PET ein zuverlässiges Untersuchungsverfahren mit einem negativen Vorhersagewert von 96% ist, um vitales Gewebe sicher von nekrotischem/fibrösem Gewebe abgrenzen zu können. Bei Patienten mit Residualgewebe >3cm und unauffälligem PET-Befund könnte demzufolge auf eine operative Evaluation des Restgewebes verzichtet werden. Ein positives PET-Ergebnis bei Läsionen >3cm sollte aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit für vitales Tumorgewebe (pVW=100%) histologisch abgeklärt werden.

4.3 Teratome und Teratokarzinome

Auf das Problem, reifes Teratomgewebe in der PET sicher von Nekrosen/Fibrosen unterscheiden zu können, wiesen schon mehrere Autoren hin. Albers et al (39) und Stephens et al (40) sahen begrenzte Möglichkeiten für den Einsatz der PET in der Beurteilung von Teratomen und Nekrosen/Fibrosen. Albers et al berichteten über einen Patienten im klinischen Stadium IIB, dessen 4,8 cm große teratomatöse Läsion im Bereich der retroperitonealen Lymphknoten von der CT detektiert wurde, nicht aber von der PET. Auch Stephens et al kamen zu dem Ergebnis, daß die FDG Akkumulation von den 15 Patienten mit Teratomen nicht signifikant höher war als die von nekrotischem Gewebe, so daß sie von dem Einsatz der PET bei Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit Teratomgewebe im Residualtumor aufweisen (Patienten mit Teratomanteilen im Primärtumor), abgeraten haben.

Unsere Ergebnisse von 7 Patienten mit reifem Teratom, von denen die PET nur einen Patienten als falsch negativ einstuft und die übrigen 6 als richtig positiv (n=5) und richtig negativ (n=1) erkannte, ließen jedoch die Annahme zu, daß Teratomgewebe, ebenso wie Teratokarzinome, durch vermehrte FDG-Speicherung in der PET zu diagnostizieren sind.

Weitere Daten zu Teratomen lieferte eine Studie von Sugawara et al. Sie verglichen die PET-Ergebnisse von 21 Patienten jeweils mit visueller und kinetischer Analyse und kamen zu dem Schluß, daß die kinetische Analyse eine vielversprechende Methodik sein könnte, Teratomgewebe gegen Nekrosen abzugrenzen (46). Bei diesem Analyseverfahren werden Konstanten ermittelt, die den FDG-Transport vom Blut zum Gewebe (K1), vom Gewebe zurück zum Blut (K2) und die Phosphorylierung von FDG zu FDG-6-Phosphat (K3)

quantitativ erfassen. K1 war bei ihren Untersuchungen sowohl bei den Teratomen als auch bei vitalen Tumoren im Vergleich zu nekrotischem Gewebe signifikant erhöht.

Allerdings ist die Fallzahl in ihrer Studie, ebenso wie in unserer Studie, zu gering, als daß eine definitive Aussage über das Verhalten von teratomatösem Gewebe und FDG-Anreicherung gemacht werden könnte. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen bleiben also abzuwarten.

4.4 Embryonalzellkarzinome

Für die Patienten mit Embryonalzellkarzinomen (n=12) fielen die Ergebnisse der PET im Hinblick auf die Beurteilung postchemotherapeutischen Residualgewebes erstaunlicherweise deutlich schlechter aus als bei den Patienten mit Teratokarzinomen.

Es konnte zwar in 2 von 3 Fällen vitales Gewebe detektiert werden, jedoch wurden die PET-Befunde von 4 von insgesamt 9 Patienten ohne Progreß bzw. Rezidiv fälschlich als maligne eingestuft. Dies ergab eine Spezifität von nur 56%. Damit stehen diese Ergebnisse im Gegensatz zur verbreiteten Meinung, daß Embryonalzellkarzinome durch hohe FDG-Speicherung in der PET besser zu diagnostizieren sind als Teratokarzinome. Der dokumentierte Beobachtungszeitraum lag allerdings bei 3 Patienten unter 4 Monaten, beim vierten Patienten betrug er 3 Jahre. Die schlechten Ergebnisse für die Spezifität der PET sind also aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit vorsichtig zu interpretieren. Andere Autoren berichteten jedoch, daß Embryonalzellkarzinome z.T. zu falsch negativen Befunden in der PET führen können. Albers et al (39) untersuchten einen Patienten mit Embryonalzelltumor im frühen Stadium, dessen retroperitoneale Metastase (<0,5 cm) weder in der PET noch in der CT sichtbar wurde. Bei der Interpretation dieses falsch negativen PET-Befundes muß jedoch die geringe Größe der Läsion berücksichtigt werden. Umfangreichere Daten zur Aussagekraft von PET-Ergebnisse bei Embryonalzellkarzinomen sind auch hier notwendig.

4.5 Vergleich der PET-Befunde pro Metastasenort

Da die bisherigen Ergebnisse nur prüfen, ob in einem Fall mit FDG-Anreicherung in der PET eine vitale Histologie vorliegt, dieses Dissektat aber nicht zwangsläufig dem Ort des positiven PET-Befundes entsprechen muß, untersuchten wir in Ergänzung dazu die jeweiligen Ergebnisse pro Metastasenort.

Auffällig war, daß die PET besonders im Bereich der parailiakalen und supraklavikulären Lymphknoten eine hohe Spezifität aufwies (100%). Dies galt auch für die CT, die bei der Befundung oben genannter Metastasenorte mit einer Spezifität von 93% für die parailiakalen und 96% für die supraklavikulären Lymphknoten bessere Ergebnisse erzielte als für die übrigen Metastasenorte. Diese Beobachtungen können damit erklärt werden, daß weder im parailiakalen noch im supraklavikulären Lymphknotenbereich Überlagerungsstrukturen die Befundung der PET- und CT-Bilder beeinflussen und folglich weniger falsch positive und mehr richtig negative Ergebnisse erzielt werden. Allerdings gab es einen deutlichen Unterschied hinsichtlich der PET- und CT-Ergebnisse im Bereich der retroperitonealen Lymphknoten. Die PET wies hier eine Spezifität von 87% auf, während die CT mit 38% auffällig schlecht abschnitt, was mit den Beurteilungskriterien für Lymphknoten >1cm erklärt werden kann. Diese werden definitionsgemäß als maligne angesehen, also auch die Läsionen, die nach Chemotherapie an Größe deutlich reduziert sind, allerdings noch immer einen Durchmesser größer als 1 cm aufweisen. Insgesamt waren von 39 pathologischen CT-Befunden an diesem Ort 29 Befunde falsch positiv. In der PET wurden 6 von insgesamt 13 Befunden mit FDG-Anreicherung fälschlich als maligne eingestuft. Diese falsch positiven Ergebnisse im retroperitonealen Lymphknotenbereich sind möglicherweise durch Überlagerung mit Darmstrukturen verursacht.

Leider lagen uns keine vergleichbaren Ergebnisse vor, da die bisher existierenden Studien nicht die einzelnen PET-Befunde pro Metastasenort untersuchten, sondern sich nur auf die Ergebnisse in der PET allgemein bezogen, unabhängig vom Ort des Resektats und der in der PET fraglichen Metastase.

4.6 Rezidivfreie Zeit und Überlebenszeit

Patienten mit positiven PET-Ergebnissen hatten jeweils eine signifikant kürzere Überlebens- und rezidivfreie Zeit als Patienten, die keine FDG-Speicherung in der PET aufwiesen. Im Gegensatz dazu zeigte die CT keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Patienten mit bzw. ohne Restbefunden in der CT und ihrer Prognose für Überlebens- und rezidivfreie Zeit. Diese Ergebnisse zeigen, daß durch den Einsatz der PET dem Patienten eine zuverlässigere prognostische Aussage ermöglicht werden könnte als mit bisherigen konventionellen Untersuchungsverfahren.

Über die Bedeutung positiver bzw. negativer PET-Befunde für die Überlebens- und rezidivfreie Zeit wurden in vergleichbaren Studien leider keine Angaben gemacht.

4.7 Gesamtanalyse

In Übereinstimmung mit anderen Autoren zeigten unsere Ergebnisse in der Gesamtanalyse, daß die PET zur Beurteilung postchemotherapeutischen Restgewebes eine zuverlässige diagnostische Methode darstellt. Insbesondere hinsichtlich der Spezifität und des positiven Vorhersagewertes war die PET den konventionellen Untersuchungsmethoden überlegen.

Aus verschiedenen Gründen müssen unsere Studienergebnisse jedoch zurückhaltend bewertet werden. Ein großes Problem unserer Studie lag darin, daß verschiedene Zentren mit unterschiedlichen standardisierten Methoden involviert waren und die jeweiligen Ergebnisse damit abhängig waren von Untersuchungsbedingungen und –methoden dieser einzelnen Zentren. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist also nur nach einer im Voraus vorgenommenen Standardisierung der Methoden, die eine Kalibrierung der PET-Scanner beinhaltet, möglich.

In unserer Pilotstudie, die in erster Linie der Hypothesenbildung für die 1999 in Deutschland begonnene prospektive Multicenter-Studie diente, wurde diese Problematik offenkundig und in der nachfolgenden Multicenter-Studie durch die Kalibrierung aller PET-Scanner berücksichtigt, so daß in dieser laufenden Studie gleiche technische Voraussetzungen geschaffen wurden.

Zudem muß auf eine sorgfältige Wahl der Stichproben geachtet werden, da sich die Patientenkollektive der unterschiedlichen Fachärzte und Zentren deutlich unterscheiden können. So sind bei Urologen, die die Patienten bereits zur Erstdiagnose sehen, häufiger

Patienten in frühen Stadien ihrer Erkrankung vorstellig als in onkologischen Zentren, in denen meistens Patienten mit fortgeschrittenem Tumorwachstum behandelt werden. Kooperation mit Urologen führt zu mehr negativen Ergebnissen, einem höheren negativen Vorhersagewert und einem niedrigeren positiven Vorhersagewert, während bei Kooperation mit Onkologen häufiger positive Ergebnisse erzielt werden, was zu einem höheren positiven Vorhersagewert führt. Dieses Problem der Stichproben muß berücksichtigt werden. Besonders in monozentrischen Studien kann diese Selektion die Ergebnisse beeinflussen, während sich der Stichprobenfehler bei multizentrischen Studien verringert. Die meisten bisher veröffentlichten Arbeiten sind jedoch Monocenter-Studien, weshalb ihre Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten. Eine prospektive multizentrische Studie zur Gewinnung vergleichbarer und standardisierter Daten ist daher dringend erforderlich. Die Daten unserer Pilotstudie zeigten jedoch insgesamt vielversprechende Ergebnisse, insbesondere wiesen sie daraufhin, daß die PET eine hohe Aussagekraft in Bezug auf Überlebenszeit und rezidivfreie Zeit hat.

5. Zusammenfassung

Maligne Keimzelltumoren sind die häufigsten Tumoren in der Altersgruppe der 18-35jährigen. Pro Jahr muß in Deutschland mit ca. 3000 Neuerkrankungen gerechnet werden. Keimzelltumoren sind zu ca. 90% heilbar, von großer Bedeutung ist deshalb die therapieassoziierte Morbidität. Morphologisch bildgebende Verfahren führen in 30% der Patienten im Stadium I zu falsch negativen und in 12-13% der Patienten im Stadium IIA/B zu falsch positiven Einschätzungen des Lymphknotenbefalls im Retroperitonealraum. Bei Residualgewebe nach Chemotherapie kann die CT zudem nicht zwischen nekrotischem und vitalem Gewebe unterscheiden. Mit Hilfe von 2-(¹⁸F)-Fluoro-2-Deoxyglukose-PET (FDG-PET) kann stoffwechselaktives von nicht aktivem Gewebe unterschieden werden. In dieser 1997 begonnenen multizentrischen Pilotstudie soll die Wertigkeit der PET bei Keimzelltumoren in frühen und fortgeschrittenen Stadien untersucht und mit der Aussagekraft der CT verglichen werden. 92 Patienten in frühen (n=18) und fortgeschrittenen Stadien (n=74) mit Seminomen (n=23) und nichtseminomatösen Keimzelltumoren (n=66) erhielten konkordante PET- und CT-Untersuchungen. Die Befunde wurden entweder histologisch evaluiert (n=34) oder mit den Untersuchungsbefunden im klinischen Verlauf korreliert (n=58). Die PET-Befunde wurden visuell ausgewertet. Von insgesamt 33 Patienten mit Rezidiv oder Krankheitsprogreß zeigten 22 Patienten FDG-Anreicherungen in der PET, die CT stuft 31 Patienten als richtig positiv ein. 44 von insgesamt 59 Patienten, die im Verlauf rezidivfrei blieben oder die im histologischen Resektat nekrotisches Gewebe aufwiesen, wurden von der PET identifiziert, während mit der CT in nur 19 Fällen richtig negative Befunde erhoben wurden. Für die PET ergaben sich daraus eine höhere Spezifität und ein höherer positiver Vorhersagewert sowie eine höhere Testgenauigkeit als für die CT. Die CT hatte ein höhere Sensitivität und negativen Vorhersagewert als die PET. Patienten mit FDG-Anreicherungen in der PET hatten eine signifikant kürzere rezidivfreie Zeit ($p < 0,001$) und Überlebenszeit ($p < 0,001$) als Patienten ohne FDG-Akkumulation in der PET. Für die CT ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten insgesamt, daß die PET eine höhere Spezifität und einen höheren positiven Vorhersagewert erreichen kann als die CT, außerdem ermöglicht die PET eine zuverlässigere Aussage hinsichtlich der Überlebens- und rezidivfreien Zeit.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Einhorn LH, Richie JP, Shipley WV. Cancer of the testis. DeVita VTJ, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. Cancer principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa, Lippincott, 1993; 1126-1151.
- 2) Schweikert H. Erkrankungen der männlichen Gonaden, in: Baenkler HW, Clement U. Lehrbuch Innere Medizin. Hippokrates-Verl. im Thieme-Verl. 1999; 897-927.
- 3) Richie J. Neoplasms of the testis, in: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A. Campbell's Urology. W.B. Saunders Company 1998; Vol III: 2411-2452.
- 4) Mostofi FK, Sesterhenn IA. International histological classification of tumors. Histological typing of testes tumors. Geneva: World Health Organization 1998.
- 5) Koshida K, Uchibayasi T, Yamamoto H, Hirano K. Significance of placental alkaline phosphatase (PLAP) in the monitoring of patients with seminoma. Br J Urol 1996; 77: 138-142.
- 6) Johnson PJ, Ho S, Cheng P, Chan A, Leung T, Yuen J. Germ cell tumors express a specific alphafetoprotein variant detectable by isoelectric focusing. Cancer 1995; 75: 1663-1668.
- 7) Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ cell tumor. New Engl J Med 1997; 337: 242-253.
- 8) Mikuz G. Männliche Geschlechtsorgane, in: Böcker W, Denk H, Heitz U. Lehrbuch Pathologie. Urban und Schwarzenberg, 1997; 773-796.
- 9) Munro AJ, Nielsen OS, Duncan W, Sturgeon J, Gospodarowicz MK, Malkin A, Thomas GM, Jewett MA. An assessment of combined tumor markers in patients with seminoma: placental alkaline phosphatase (PLAP), lactate dehydrogenase (LDH) and β -human chorionic gonadotropin (β HCG). Br J Cancer 1991; 63: 537-542.

- 10) UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. (Wittekind C, Wagner G, Hrsg.). 5. Auflage Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1997.
- 11) Cavalli F, Monfardini S, Pizzocaro G. Report on the international workshop on staging and treatment of testicular cancer. *Eur J Cancer* 1980; 16: 1367-1372.
- 12) Mead GM. on behalf of the IGCCCG. International consensus prognostic classification for metastatic germ cell tumors treated with platinum-based chemotherapy; final report of the International Germ Cell Cancer Cooperative Group (IGCCCG). *Proc. ASCO* 1995; 14: 235.
- 13) Souchon R, Krege S, Schmoll HJ, Albers P, Beyer J, Bokemeyer C, Claßen J, Dieckmann KP, Hartmann M, Heidenreich A, Höltl W, Kliesch S, Köhrmann KW, Kuczyk M, Schmidberger H, Weinknecht S, Winter E, Wittekind C, Bamberg M für die German Testicular Cancer Study Group. Interdisziplinärer Konsensus zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 388-405.
- 14) Weissbach L, Boedefeld EA, Horstmann-Dubral B, for testicular tumor study group Bonn. Surgical treatment of stage I nonseminomatous germ cell testis tumor. *Eur Urol* 1990; 17: 97-106.
- 15) Fernandez EB, Moul JW, Foley JP, Colon E, McLeod DG. Retroperitoneal imaging with third and fourth generation computed axial tomography in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 1994; 44: 548-552.
- 16) Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R, Donohue JP. Complications of primary retroperitoneal lymphnode dissection. *J Urol* 1994; 152: 424-427.
- 17) Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965-1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993; 149: 237-243.

- 18) Klepp O, Dahl O, Flodgren P, Stierner U, Olsson AM, Oldbring J, Nilsson S, Daehlin L, Tornblom M, Smaland R, Strakhammer H, Abramsson L, Wist E, Raabe N, Edekling T, Cavallin-Stahl E. Risk-adapted treatment of CS I non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1038-1044.
- 19) Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB, Cook PA. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1762-1768.
- 20) Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, Classen J, Souchon R, Weinknecht S, Schorcht J, Walter F, Engenhardt-Cabillic R, Schulz U, Born H, Flink M. Radiotherapy for stage I, IIA/B testicular seminoma. *Int J Cancer* 1999; 83: 823-827.
- 21) Jewett MAS, Sturgeon JFG, Gospodarowicz MK, Warde P, Catton C, Moore M. Comparison of the natural history of stage I nonseminoma and seminoma testis using the results of expectant management. *J Urol* 1993; 149: 308A.
- 22) Weißbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in CS IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000; 37: 582-594.
- 23) Horwich A, Huddart R, Dearnaley D. Markers and management of germ-cell tumours of the testis. *Lancet* 1998; 352: 1535-1538.
- 24) Warburg O. *The metabolism of tumors*. Richard R Smith Inc., New York 1931, 129-169.
- 25) Hoh CK, Seltzer M, Franklin J, deKernion J, Phelps M, Belldgrun A. Positron emission tomography in urological oncology. *J Urol* 1998; 159: 347-356.

- 26) Glantz M, Hoffmann J, Coleman R, Friedmann A, Hanson M, Burger P, Herndon J, Meisler W, Schold S. Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; 29: 347-355.
- 27) Adler L, Crowe J, Al-Kaisi N, Sunshine J. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with (¹⁸F)-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose PET. *Radiology* 1993; 187: 743-750.
- 28) Dewan N, Gupta N, Redepenning L, Phalen J, Frick M. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. Potential role in evaluation and management. *Chest* 1993; 104: 997-1002.
- 29) Hauber HP, Bohuslavizki K, Lund C, Fritscher-Ravens A, Meyer A, Pforte A. Positron emission tomography in the staging of small-cell lung cancer. *Chest* 2001; 119: 950-954.
- 30) Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL, Mortelmans LA. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112: 1480-1486.
- 31) Schiepers C, Pennickx F, De Vadder N, Merckx E, Mortelmans L, Bormans G, Marchal G, Filez G, Aerts R. Contribution of PET in the diagnostic of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 517-522.
- 32) de Wit M, Bohuslavizki K, Buchert R, Buchmann D, Clausen M, Hossfeld D. ¹⁸F-FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 29-37.
- 33) Carlsson-Farrelly E, Boquist L, Ljungberg B. Accuracy of clinical staging in non-seminomatous testicular cancer—a single center experience of retroperitoneal lymph node dissection. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 501-506.

- 34) Weißbach L, Bussar-Maatz R. Pathogenese, Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. *Der Urologe (A)* 1996; 35: 163-172.
- 35) Bajorin DF, Herr H, Motzer RJ, Bosl GJ. Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. *Semin Oncol* 1992; 19: 148-158.
- 36) Steyerberg EW, Kelzer HJ, Stoter G, Habbema JD. Predictors of residual mass histology following chemotherapy for metastatic nonseminomatous testicular cancer: a quantitative overview of 996 resections. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1231-1239.
- 37) Borchers H, Sohn M, Müller-Leisse C, Fischer N, Jakse G. Growing teratoma syndrome (abstr.). *Onkologie* 1991; 14 (suppl 4): 13.
- 38) Minn H, Leskinen-Kallio S, Lindholm P, Bergman J, Ruotsalainen U, Teräs M, Haaparanta M. (¹⁸F)-Fluorodeoxyglucose uptake in tumors: kinetic vs. steady-state methods with reference to plasma insulin. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 115-123.
- 39) Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller S. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology* 1999; 53: 808-810.
- 40) Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, Einhorn LH. Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1637-1641.
- 41) Keyes J. SUV: Standard Uptake or Silly Useless Value?. *J Nucl Med* 1995; 36: 1836-1839.
- 42) Di Chiro G, Brooks RA. PET quantitation: blessing and curse. *J Nucl Med* 1988; 29: 1603-1604.

- 43) Ganjoo KN, Chan RJ, Sharma M, Einhorn LH. Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. *J Clin Oncol* 1999, 11: 3457-3460.
- 44) De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, Stoiber F, Oechsle K, Kletter K, Dohmen B, Dittrich C, Pont J. Predictive impact of 2-¹⁸F FDG-PET for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 2001; 17: 3740-3744.
- 45) De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, Lang A, Kletter K, Dohmen BM, Dittrich C, Pont J. 2-¹⁸F-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1034-1039.
- 46) Sugawara Y, Zasadny K, Grossmann H, Francis I, Clarke M, Wahl R. Differentiation of viable tumor, mature teratoma and necrotic tissue with FDG PET and kinetic modeling. *Radiology* 1999; 211: 249-256.

7. Anhang

7.1 Verzeichnis der Abbildungen

Seite	Abbildung	Titel
29	Abb. 1	Prozentuale Verteilung der ortsbezogenen PET- und CT-Befunde
34	Abb. 2	Rezidivfreie Zeit der Patienten mit/ohne FDG-Anreicherung in der PET (positiv/negativ) und mit/ohne Restbefunden in der CT (positiv/negativ) (unten)
35	Abb. 3	Überlebenszeitkurven für Patienten mit/ohne FDG-Anreicherung in der PET (positiv/negativ) und mit/ohne Restbefunden in der CT (positiv/negativ) (unten)

7.2. Verzeichnis der Tabellen

Seite	Tabelle	Titel
2	Tabelle 1	WHO-Klassifikation von Hodentumoren
4	Tabelle 2	Lugano-Klassifikation
5	Tabelle 3	IGCCCG-Klassifikation
12	Tabelle 4	Histologie
17	Tabelle 5	Chemotherapien
19	Tabelle 6	Sensitivität, Spezifität, pVW, nVW, Testgenauigkeit
21	Tabelle 7	Statistische Auswertung von PET und CT: Gesamtanalyse
22	Tabelle 8	Seminome und nichtseminomatöse Keimzelltumoren (NSGCT)
24	Tabelle 9	Frühe und fortgeschrittene Erkrankungsstadien
25	Tabelle 10	Seminome in frühen und fortgeschrittenen Erkrankungsstadien
27	Tabelle 11	Differenzierung nichtseminomatöser Keimzelltumoren
28	Tabelle 12	Verteilung der Rezidivlokalisationen ohne FDG-Anreicherung in der PET
33	Tabelle 13	PET- und CT-Ergebnisse pro Metastase
33	Tabelle 14	PET- und CT-Ergebnisse pro Metastase – Diagnostische Parameter

Danksagung

Frau PD Dr. med. M. de Wit danke ich für die Überlassung des Themas, die intensive und freundliche Betreuung sowie für ihre wertvolle Kritik und Geduld. Herrn Professor Dr. med. D.K. Hossfeld danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der Studie in seiner Abteilung. Herrn C. Kösters danke ich für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen. Meinen Eltern danke ich für ihre ausdauernde Hilfe; meinem Freund T. Bosecke für seine unersetzliche Unterstützung.

Lebenslauf

Name: Boldt
Vorname: Karin
Geburtsdatum: 11. August 1973
Geburtsort: Oldenburg

Beruf:

04/03 - 11/03 Ärztin im Praktikum, Innere Medizin, Krankenhaus Winsen/Luhe
05/02 - 04/03 Ärztin im Praktikum, Innere Medizin, Klinikum Itzehoe

Studium:

01/04 Erteilung der Approbation
12/01 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
07/01 – 10/01 3. Tertial des Praktischen Jahres, Gynäkologie, Amalie-Sieveking Krankenhaus,
Hamburg
04/01 – 07/01 2. Tertial des Praktischen Jahres, Innere Medizin, Israelitisches Krankenhaus,
Hamburg
12/00 – 03/01 1. Tertial des Praktischen Jahres, Chirurgie, Kapstadt, Südafrika
08/00 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/98 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/97 Ärztliche Vorprüfung
04/95 Beginn des Medizinstudiums, Universität Hamburg

Schulbildung:

07/94 Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife
1991 – 1994 Gymnasium Eversten, Oldenburg
1990 – 1991 High School, Springfield/Illinois, USA
1985 – 1990 Gymnasium Eversten, Oldenburg
1983 – 1985 Orientierungsstufe Eversten, Oldenburg
1979 – 1983 Grundschule, Oldenburg

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, August 2004

Karin Boldt