

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Native, low-dose CT versus
kontrastverstärkte, „full-dose“ CT
in der PET/CT-Diagnostik maligner Melanome**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Vera Marina Schneider
aus
München
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Pfluger

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Thorsten Johnson
Priv. Doz. Dr. med. Robert Besch

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2009

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	6
2. GRUNDLAGEN DES MALIGNEN MELANOMS	8
2.1 DEFINITION.....	8
2.2 EPIDEMIOLOGIE	8
2.3 ÄTIOLOGIE.....	9
2.4 PATHOLOGIE.....	10
2.5 PROGNOSE UND STADIENEINTEILUNG.....	12
2.6 DIAGNOSTIK	17
2.7 THERAPIE.....	20
2.7.1 Operative Therapie.....	20
2.7.1.1 Operative Therapie des Primärtumors.....	20
2.7.1.2 Elektive Lymphknotendissektion	21
2.7.1.3 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie.....	21
2.7.1.4 Therapeutische Lymphknotendissektion	23
2.7.1.5 Therapie bei Haut- und Fernmetastasen	23
2.7.2 Strahlentherapie	24
2.7.3 Medikamentöse Therapie.....	25
2.7.3.1 Adjuvante medikamentöse Therapie	25
2.7.3.2 Primäre medikamentöse Therapie	25
2.8 NACHSORGE	26
3. RADIOLOGISCHE UND NUKLEARMEDIZINISCHE GRUNDLAGEN	28
3.1 POSITRONENEMISSIONSTOMOGRAPHIE (PET).....	28
3.1.1 Entwicklungsgeschichte der PET.....	28
3.1.2 Grundprinzipien der PET.....	29
3.1.3 ^{18}F und ^{18}F -Fluorodeoxyglukose (^{18}F -FDG).....	29
3.1.4 Bilderzeugung.....	31
3.1.5 Schwächungskorrektur.....	32
3.1.6 Quantifizierung des ^{18}F -FDG-Uptakes.....	33
3.1.7 Strahlenexposition.....	33
3.1.8 Mögliche Fehlerquellen	34
3.1.9 Stellenwert der ^{18}F -FDG-PET in der Melanomdiagnostik	36
3.2 COMPUTERTOMOGRAPHIE (CT).....	37
3.2.1 Entwicklungsgeschichte der CT.....	37
3.2.2 Grundprinzipien der CT	38
3.2.3 Gerätetechnik	38
3.2.4 Bildrekonstruktion	43
3.2.5 Kontrastmittel	44
3.2.6 Strahlenexposition.....	45
3.2.7 Stellenwert der CT in der Melanomdiagnostik	45

3.3 INTEGRIERTE PET/CT	46
3.3.1 Entwicklungsgeschichte der PET/CT	46
3.3.2 Grundprinzipien und Vorteile der PET/CT	47
3.3.3 PET/CT-Untersuchungsablauf und Akquisitionsprotokolle	48
3.3.4 Mögliche Fehlerquellen und deren Optimierung	50
3.3.6 Stellenwert der PET/CT in der Melanomdiagnostik	53
4. MATERIAL UND METHODEN.....	54
4.1 FRAGESTELLUNG	54
4.2 STUDIENAUFBAU	54
4.3 UNTERSUCHUNGSABLAUF	55
4.4 AUSWERTUNG.....	56
4.4.1 Läsionenbasierte Auswertung	56
4.4.1.1 Auswertung der Einzelmodalitäten	56
4.4.1.2 Auswertung der integrierten PET/CT-Bilder.....	57
4.4.2 Untersuchungsbasierte Auswertung.....	58
4.5 DIAGNOSESICHERUNG	58
5. ERGEBNISSE.....	59
5.1 ERGEBNISSE DER LÄSIONENBASIERTEN AUSWERTUNG.....	59
5.1.1 Überblick über die Ergebnisse der Einzelmodalitäten und der integrierten PET/CT-Bildanalyse	59
5.1.2 Ergebnisse der Einzelmodalitäten.....	60
5.1.2.1 Ergebnisse der nativen, low-dose CT (Nativ-CT)	60
5.1.2.2 Ergebnisse der kontrastverstärkten, „full-dose“ CT (KM-CT).....	62
5.1.2.3 Ergebnisse der ¹⁸ F-FDG-PET.....	64
5.1.3 Ergebnisse der integrierten PET/CT-Bildanalyse	66
5.1.3.1 Ergebnisse der integrierten PET/Nativ-CT.....	66
5.1.3.2 Ergebnisse der integrierten PET/KM-CT	70
5.1.3.2 Ergebnisse von PET/Nativ-CT versus PET/KM-CT	74
5.2 ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGSBASIERTEN AUSWERTUNG	76
6. DISKUSSION	77
6.1. LIMITATIONEN IM STUDIENDESIGN.....	77
6.2 LÄSIONENBASIERTE ANALYSE.....	78
6.2.1 Analyse der Einzelmodalitäten	78
6.2.1.1 Analyse der nativen, low-dose CT (Nativ-CT).....	78
6.2.1.2 Analyse der kontrastverstärkten, „full-dose“ CT (KM-CT)	83
6.2.1.3 Analyse der ¹⁸ F-FDG-PET	87
6.2.2 Analyse der integrierten PET/CT.....	92
6.2.2.1 Analyse der integrierten PET/Nativ-CT	92
6.2.2.2 Analyse der integrierten PET/KM-CT	99
6.2.2.3 Analyse von PET/Nativ-CT versus PET/KM-CT	102
6.3 UNTERSUCHUNGSBASIERTE ANALYSE.....	107

7. ZUSAMMENFASSUNG	108
8. LITERATURVERZEICHNIS	111
9. TABELLENVERZEICHNIS	129
10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	130
11. TABELLARISCHER LEBENSLAUF.....	131
12. DANKSAGUNG.....	132

1. Einleitung

Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt in der weißen Bevölkerung weltweit rasch an [78, 102, 108, 109, 111, 113, 184, 220]. Es gibt zahlreiche Faktoren, die die Prognose des Patienten beeinflussen: Tumordicke, Ulzeration des Tumors, Invasionslevel, histologischer Subtyp, Lokalisation des Primärtumors, Patientenalter und -geschlecht sowie die regionale und systemische Ausbreitung der Erkrankung [19, 105, 106, 108, 113, 221]. Eine frühe Diagnosestellung und ein korrektes Staging sind entscheidend für die Therapieplanung und damit auch für das Überleben des Patienten. Eine Ausbreitungsdiagnostik wird bei malignen Melanomen ab einer Tumordicke von > 1 mm empfohlen [106, 108]. Die wichtigsten Untersuchungen zur Detektion von Metastasen sind Sonographie der regionären Lymphknoten, Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, Röntgenuntersuchung des Thorax, Sonographie des Abdomens sowie zusätzlich, falls erforderlich, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Knochenszintigraphie, Positronenemissionstomographie (PET) und Laboruntersuchungen [105, 106, 108, 145, 260].

CT, MRT und Sonographie bieten hauptsächlich morphologische Bildinformation und sind beispielsweise nicht in der Lage, Metastasen in Lymphknoten oder kleine parenchymale Läsionen zu erkennen, wenn sichtbare morphologische Veränderungen fehlen [10, 45, 67, 83, 126, 176, 279, 280]. Außerdem ist die Differenzierung sichtbarer Läsionen bezüglich ihrer Dignität mit konventionellen bildgebenden Verfahren oft schwierig [10, 67]. Ohne zusätzliche funktionelle Information ist die Aussagekraft der morphologischen Bildgebungen bei der Tumordiagnostik deshalb häufig eingeschränkt [10, 279].

Seit Anfang der neunziger Jahre ist es möglich, die PET als Ganzkörperuntersuchung durchzuführen [215]. Seitdem findet diese Methode hauptsächlich Anwendung in der Onkologie [20, 29, 31, 32, 70, 88, 97, 138, 143, 169, 215, 236]. Durch Einsatz des Radiopharmazeutikums ^{18}F -Fluordeoxyglukose (^{18}F -FDG) kann der gesteigerte Glukosemetabolismus von Tumorzellen sichtbar gemacht werden [20, 32, 56, 88, 152, 236]. Beim Staging des fortgeschrittenen malignen Melanoms ergab sich in bisherigen Studien eine höhere Sensitivität und Spezifität der ^{18}F -FDG-PET verglichen mit den konventionellen bildgebenden Verfahren [30, 72, 83, 99, 100, 123, 133, 176, 179, 234, 253, 257]. Die ^{18}F -FDG-PET ist den anderen Methoden vor allem in der Detektion von Metastasen in Haut und subkutanem Gewebe, in Lymphknoten und im Abdomen überlegen [99, 100, 133, 176, 179, 234, 257]. Es existieren jedoch mehrere Limitationen für die Anwendung der ^{18}F -FDG-PET. Da ^{18}F -FDG kein tumorspezifischer Marker ist und lediglich die

Glukoseutilisation anzeigt, kann die ^{18}F -FDG-Aufnahme auch in gesundem Gewebe und in benignen Veränderungen wie Entzündungen erhöht sein [14, 24, 32, 41, 65, 66, 89, 192, 223, 238, 249]. Aufgrund des Fehlens hoch aufgelöster, kontrastreicher Bildinformation ist eine exakte Lokalisation von Läsionen oft nicht möglich und eine potenzielle Infiltration in angrenzendes Gewebe oft schwierig zu beurteilen [10, 29, 40, 45, 46, 88, 126, 244, 267, 279-281]. Außerdem ist die Erfassungsgenauigkeit der ^{18}F -FDG-PET bei kleinen Tumorumfängen mit niedrigem ^{18}F -FDG-Uptake eingeschränkt [29, 67, 96, 123, 280, 283]. Es konnte gezeigt werden, dass die ^{18}F -FDG-PET den konventionellen bildgebenden Verfahren, vor allem der CT und der MRT, in der Detektion von kleinen Melanommetastasen in Lunge, Leber und Gehirn unterlegen ist [99, 100, 122, 176, 177, 179, 234]. Die ^{18}F -FDG-PET ist auch kein geeignetes Verfahren zur Erfassung einer regionären Lymphknotenmetastasierung im Sentinel-Lymphknoten [1, 28-30, 84, 94, 128, 169, 187, 190, 236, 239].

Seit ihrer kommerziellen Einführung 2001 ermöglicht die integrierte PET/CT-Diagnostik die Aufnahme von morphologischen (CT) und funktionellen (^{18}F -FDG-PET) Daten in einer Untersuchung [40, 43, 46, 62, 76, 85, 152, 172, 191, 202, 242, 262-268, 281, 282]. Durch Kombination zweier komplementärer Verfahren konnte die diagnostische Genauigkeit verglichen mit jeder der beiden Einzelmodalitäten sowie mit einer side-by-side-Analyse von ^{18}F -FDG-PET und CT signifikant erhöht werden [10, 21, 32, 37, 43, 46, 62, 68, 69, 71, 85, 88, 126, 139, 140, 164, 170, 176, 188, 191, 198, 222, 237, 242, 243, 255, 272, 281, 282, 286, 290]. Bisherige Studien über das Staging von Melanompatienten mittels PET/CT zeigten einen höheren diagnostischen Wert der integrierten PET/CT im Vergleich zu ^{18}F -FDG-PET und CT allein [2, 206, 231, 254]. Es gibt verschiedene Protokolle für die Durchführung der PET/CT-Untersuchung [35, 42, 45, 46]. Derzeit wird diskutiert, ob eine diagnostische CT in „full-dose“-Technik mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung (KM-CT) als Teil der PET/CT-Untersuchung notwendig ist, oder ob eine low-dose CT ohne intravenöse Kontrastmittelverstärkung (Nativ-CT) für eine suffiziente Bildanalyse ausreicht [4, 5, 178, 256].

Ziel dieser Arbeit ist es, den diagnostischen Zugewinn der KM-CT verglichen mit der Nativ-CT bei der integrierten PET/CT-Diagnostik von Patienten mit malignem Melanom zu untersuchen.

2. Grundlagen des malignen Melanoms

2.1 Definition

Das maligne Melanom ist ein hochgradig maligner Tumor, der vom melanozytären Zellsystem ausgeht und sich überwiegend an der Haut manifestiert [106, 108, 113]. Seltener Manifestationsorte sind Auge (Konjunktiva und Uvea), Hirnhäute und Schleimhäute [106, 108, 113, 248].

2.2 Epidemiologie

Seit einigen Jahrzehnten nimmt die Inzidenz des Melanoms in der hellhäutigen Bevölkerung weltweit zu [78, 102, 106, 108, 109, 111, 113, 184, 220]. Der jährliche Anstieg der Inzidenzrate, der zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen variiert, liegt in den hellhäutigen Populationen bei etwa 3-7% [78, 109, 184]. Man geht davon aus, dass sich die Inzidenz des malignen Melanoms in dieser Bevölkerungsgruppe etwa alle 10-20 Jahre verdoppelt [78, 109, 111, 184]. In Mitteleuropa beträgt die Inzidenz derzeit 10-12 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr, in den USA 10-25 Fälle und in Australien sogar 50-60 Fälle pro 100.000 Einwohner [78, 102, 106, 108, 109, 113, 184]. In Bevölkerungen mit stärkerer Hautpigmentierung (Asiaten, Afrikaner) tritt das Melanom seltener auf [77, 78, 106, 108, 113, 184].

Die meisten Melanome werden zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr diagnostiziert, in etwa 22% der Fälle wird die Diagnose vor dem 40. Lebensjahr gestellt [102, 109, 111]. Das Geschlechterverhältnis variiert in den verschiedenen Populationen [109]. In Deutschland waren bislang Frauen häufiger betroffen als Männer, wobei sich das Geschlechterverhältnis zunehmend ausgleicht [78, 102, 109, 220].

Während das Melanom in der hellhäutigen Bevölkerung häufig am Stamm und an den Extremitäten lokalisiert ist, findet es sich bei Asiaten und Afrikanern nahezu ausschließlich im Schleimhautbereich oder palmoplantar [77, 78, 106, 108, 109, 111, 113].

2.3 Ätiologie

Die Ätiologie des malignen Melanoms ist multifaktoriell, ein Zusammenwirken von endogenen und exogenen Einflüssen bei der Pathogenese wird angenommen.

Unter den endogenen Einflussfaktoren spielt die Gesamtzahl der Pigmentnävi die größte Rolle: eine hohe Anzahl melanozytärer Nävi erhöht das Risiko für die Entwicklung eines Melanoms [103, 104, 106, 108, 109, 113, 151, 273]. Auch das Vorhandensein von dysplastischen und großen kongenitalen Nävi sowie von aktinischen Lentiginen stellt einen Risikofaktor für eine maligne Entartung dar [103, 104, 106, 108, 113, 151, 273]. Weitere konstitutionelle Risikofaktoren für die Melanomentwicklung sind eine helle Haarfarbe und ein heller Hauttyp [103, 273]. Etwa 5-10% der Melanome finden sich familiär gehäuft [106, 108, 113, 219]. Eine genetische Prädisposition für die Entstehung von Melanomen liegt beispielsweise beim hereditären Syndrom der dysplastischen Nävi vor [151, 219]. Des Weiteren entwickeln Patienten mit einer Xeroderma pigmentosum gehäuft maligne Melanome in sonnenlichtexponierten Hautarealen, da bei dieser genetischen Erkrankung Enzymdefekte der DNA-Reparaturmechanismen bestehen, so dass UV-induzierte DNA-Schäden (Thymin-Dimere) nicht effektiv repariert werden können [92, 141].

Eine starke UV-Belastung wird als wichtigster exogener Einflussfaktor für die Melanomentstehung angesehen [106, 108, 109, 113, 141, 273]. Dabei scheint insbesondere die UV-B-Exposition, möglicherweise auch die UV-A-Exposition, für die Entwicklung von malignen Melanomen bedeutsam zu sein [87, 141]. Es konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko für eine spätere Entwicklung von Melanomen mit dem Ausmaß der Sonnentextexposition, aber auch mit dem Auftreten von Sonnenbränden, besonders im Kindesalter, korreliert [109, 141, 157, 273]. Denn die UV-Exposition im Kindes- und Jugendalter beeinflusst die Gesamtzahl der Pigmentnävi [109, 287]. Der Einfluss toxischer, medikamentöser oder endokriner Faktoren (z.B. Gravidität, orale Kontrazeptiva) bei der Entwicklung von Melanomen ist umstritten [106, 108, 113, 153]. Immundefiziente Patienten (z.B. AIDS-Kranke) und transplantierte Patienten entwickeln häufiger Melanome als immunkompetente Personen, außerdem werden bei dieser Patientengruppe aggressivere Verläufe der Tumorprogression beobachtet [106, 108, 113, 121, 193].

2.4 Pathologie

Ende der sechziger Jahre wurden von Clark et al. Kriterien für die Unterscheidung klinisch-histologischer Subtypen des malignen Melanoms entwickelt [60]. Die vier Haupttypen sind das superfiziell-spreitende Melanom, das noduläre Melanom, das Lentigo-maligna-Melanom und das akrolentiginöse Melanom (Tabelle 1) [106, 108, 113, 219]. Außerdem gibt es einige nicht klassifizierbare Typen und Mischformen wie amelanotische Melanome und Schleimhautmelanome, die etwa 5% aller Melanome ausmachen [106, 108, 113, 219].

Das superfiziell-spreitende Melanom ist die häufigste Form und ist bevorzugt am Stamm lokalisiert. Es weist zunächst eine intraepidermale horizontale Wachstumsphase auf, die etwa zwei bis acht Jahre dauert. Bei invasiver Ausbreitung imponiert es als flach erhabener Tumor, der durch seine wechselnden Farben, hellen Regressionszonen und sekundär knotigen Anteile charakterisiert ist. Histopathologisch charakteristisch sind große, zytoplasmareiche, zum Teil in Nestern, zum Teil einzeln liegende pagetoide Melanomzellen [60, 106, 108, 109, 113, 219].

Auch das noduläre Melanom ist bevorzugt am Rumpf lokalisiert. Das noduläre Melanom kennt keine horizontale Wachstumsphase und zeigt von Anfang an ein vertikales Tumorwachstum. Zunächst bildet sich eine flache oder stärker prominente Papel aus, die in der weiteren Entwicklung in einen knotigen, meist schwarzbraunen, häufig erosiv blutenden Tumor übergeht. Histopathologisch kann sich das noduläre Melanom aus spindelförmigen, epitheloidzelligen und kleinen Melanomzellen oder aus einer Mischung der drei Zellformen zusammensetzen [60, 106, 108, 113, 219].

Das Lentigo-maligna-Melanom findet sich nahezu ausschließlich im Gesichtsbereich älterer Patienten. Es entsteht sehr oft auf dem Boden einer Lentigo-maligna. Die horizontale Wachstumsphase dauert sehr lange, unter Umständen zehn bis 20 Jahre. Bei Invasivität entwickeln sich auf der dunkelbraunen bis schwarzen Pigmentläsion papulöse oder auch ulzerierende Veränderungen. Histopathologisch ist das Lentigo-maligna-Melanom durch spindelförmige Melanomzellen mit pleomorphen, hyperchromatischen Kernen charakterisiert [60, 106, 108, 113, 219, 251].

Das akrolentiginöse Melanom ist die häufigste Melanomform bei der afrikanischen und asiatischen Bevölkerung und entsteht meist palmoplantar sowie sub- oder periungual. Die anfängliche horizontale Wachstumsphase dauert etwa ein bis fünf Jahre. Charakteristisch sind unscharf begrenzte, inkohärente Pigmentierungen. Bei invasiver Ausbreitung finden sich zunehmend auch knotige Anteile. Histopathologisch stellt das akrolentiginöse Melanom eine Mischform aus superfiziell-spreitendem Melanom und Lentigo-maligna-Melanom dar [106, 108, 113, 219].

Tabelle 1: Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum;

Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983-1995 (n=30.015) [106, 108]

Subtypen kutaner maligner Melanome	Anteil (in %)	Medianes Alter (in Jahren)
Superfiziell-spreitendes Melanom	57,4%	51
Noduläres Melanom	21,4%	56
Lentigo-maligna-Melanom	8,8%	68
Akrolentiginöses Melanom	4,0%	63
Nicht klassifizierbares Melanom	3,5%	54
Sonstige Melanome	4,9%	54

Das maligne Melanom kann sowohl lymphogen als auch hämatogen metastasieren [105, 106, 108, 113]. In etwa 2/3 aller Fälle erfolgt zunächst eine Metastasierung in das regionäre Lymphabflussgebiet [105, 106, 108, 183, 195]. Die regionäre Metastasierung kann sich manifestieren mit Satelliten-Metastasen, In-transit-Metastasen oder regionären Lymphknotenmetastasen [105, 106, 108, 113]. Satelliten-Metastasen sind Metastasen, die bis zu 2 cm vom Primärtumor entfernt sind [105, 106, 108, 113, 195, 230]. In-transit-Metastasen sind Metastasen der Haut oder der Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt sind, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen [105, 106, 108, 113, 195, 230]. Eine hämatogene Metastasierung kommt in abnehmender Häufigkeit in Haut, Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten, Lunge, Leber, Gehirn, Knochen, Gastrointestinaltrakt, Herz, Nebennieren, Nieren und Schilddrüse vor [108, 183].

2.5 Prognose und Stadieneinteilung

Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate (10-JÜR) beträgt im Gesamtkollektiv der Patienten mit malignen Melanomen derzeit circa 75-80% [105, 106, 108, 113]. Etwa 90% aller malignen Melanome werden als Primärtumor ohne erkennbare Metastasierung diagnostiziert, die Prognose ist in den frühen Stadien relativ gut [105, 106, 108, 113]. Patienten mit lymphogenen Metastasen haben deutlich schlechtere Überlebensraten. Bei Fernmetastasierung ist die Prognose meist infaust, die mittlere Überlebenszeit ohne Behandlung beträgt oft nur wenige Monate, wobei je nach Organbeteiligung erhebliche Unterschiede bestehen [106, 108]. Die stadienabhängigen 10-Jahres-Überlebensraten finden sich in Tabelle 7.

Die wichtigsten Prognosefaktoren bei primärem malignem Melanom ohne Metastasierung sind [17-19, 105, 106, 108, 113, 221]:

- die vertikale Tumordicke nach Breslow am histologischen Präparat (Tabelle 2)
- das Vorhandensein einer histologisch erkennbaren Ulzeration (ungünstigere Prognose bei vorhandener Ulzeration)
- das Invasionslevel nach Clark (Tabelle 3)
- die Lokalisation am Körper (ungünstigere Prognose bei Tumorlokalisation am Stamm und im Kopf-Hals-Bereich)
- das Geschlecht (ungünstigere Prognose bei Männern)
- das Alter (ungünstigere Prognose bei älteren Patienten)

Tabelle 2: Einteilung der vertikalen Tumordicke nach Breslow und korrespondierende 10-Jahres-Überlebensraten (10-JÜR); die Werte gelten für Tumoren ohne Ulzeration [108]

Tumordicke nach Breslow (in mm)	10-Jahres-Überlebensrate (in %)
≤ 1,00	88-95
1,01-2,00	79-84
2,01-4,00	64-73
> 4,00	52-54

Tabelle 3: Invasionslevel des malignen Melanoms nach Clark [60]

Clark-Level	Invasionsgrad des Tumors
I	Epidermis; Melanoma in situ
II	Tumor erreicht Stratum papillare
III	Tumor erreicht Grenzzone Stratum papillare/Stratum reticulare
IV	Tumor dringt in Stratum reticulare ein
V	Tumor dringt in Subkutis ein

Prognoserelevante Faktoren bei Befall von regionären Lymphknoten sind [17-19, 221]:

- die Anzahl der befallenen Lymphknoten
- das Tumolvolumen in den regionären Lymphknoten (mikroskopische, subklinische versus makroskopische, klinisch apparente Metastasierung)
- das Vorhandensein von Ulzerationen im Primärtumor
- das Auftreten von Satelliten- oder In-transit-Metastasen

Der wichtigste Prognosefaktor bei Vorhandensein von Fernmetastasen ist die Lokalisation der Metastasen (schlechtere Prognose bei Vorliegen von Lungen- oder viszeralen Metastasen) sowie das Vorhandensein von erhöhten Serum-Laktatdehydrogenase-Werten (LDH) [17-19].

Diese prognoserelevanten Kriterien sind die Grundlage der TNM-Klassifikation des malignen Melanoms. Basierend darauf erfolgt die klinische Stadieneinteilung des Melanoms in vier Tumorstadien. Diese Einteilung ermöglicht eine individuelle Prognoseeinschätzung und Durchführung einer stadiengerechten Therapie und Nachsorge. Für das maligne Melanom wurde vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2001 eine neue TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung vorgeschlagen, die inzwischen auch von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und vom World Health Organization (WHO) Melanoma Program akzeptiert wurde (Tabellen 4-7) [17, 18, 104-106, 108, 113].

Tabelle 4: T-Klassifikation des Primärtumors bei malignem Melanom [17, 18, 105, 106, 108, 113]

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis Tx	keine Angaben	Melanoma in situ, keine Tumorerinvasion Stadium nicht bestimmbar*
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Clark-Level II-III b: mit Ulzeration oder Clark-Level IV/V
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

*Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

Tabelle 5: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten bei malignem Melanom [17, 18, 105, 106, 108, 113]

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	A: Mikrometastasierung B: Makrometastasierung
N2	2-3 LK	A: Mikrometastasierung B: Makrometastasierung C: Satelliten- oder In-transit-Metastasen
N3	≥ 4 LK, Satelliten- oder In-transit-Metastasen plus Lymphknotenbeteiligung	

Tabelle 6: M-Klassifikation der Fernmetastasen bei malignem Melanom [17, 18, 105, 106, 108, 113]

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	Laktatdehydrogenase (LDH)
M1a	kutan, subkutan oder nicht regionäre Lymphknoten	normal
M1b	Lunge	normal
M1c	alle anderen Organmetastasen jede Art von Fernmetastasierung	normal erhöht

Tabelle 7: Stadieneinteilung und korrespondierende 10-Jahres-Überlebensraten (10-JÜR) bei malignem Melanom [17, 18, 105, 106, 108, 113]

Stadium	T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	10-JÜR (in %)
0	Tis	N0	M0	
IA	T1a	N0	M0	87,9 ± 1,0
IB	T1b	N0	M0	83,1 ± 1,5
	T2a	N0	M0	79,2 ± 1,1
IIA	T2b	N0	M0	64,4 ± 2,2
	T3a	N0	M0	63,8 ± 1,7
IIB	T3b	N0	M0	50,8 ± 1,7
	T4a	N0	M0	53,9 ± 3,3
IIC	T4b	N0	M0	32,3 ± 2,1
IIIA	T1-T4a	N1a	M0	63,0 ± 4,4
	T1-T4a	N2a	M0	56,9 ± 6,8
IIIB	T1-T4b	N1a	M0	37,8 ± 4,8
	T1-T4b	N2a	M0	35,9 ± 7,2
	T1-T4a	N1b	M0	47,7 ± 5,8
	T1-T4a	N2b	M0	39,2 ± 5,8
	T1-T4a	N2c	M0	
	T1-T4b	N2c	M0	
IIIC	T1-T4b	N1b	M0	24,4 ± 5,3
	T1-T4b	N2b	M0	15,0 ± 3,9
	jedes T	N3	M0	18,4 ± 2,5
IV	jedes T	jedes N	M1a	15,7 ± 2,9
	jedes T	jedes N	M1b	2,5 ± 1,5
	jedes T	jedes N	M1c	6,0 ± 0,9

2.6 Diagnostik

Die klinische Verdachtsdiagnose wird aufgrund der Anamnese (Neuaufreten bzw. Veränderungen von Pigmentmalen) und des klinischen Befundes (sogenannte A-B-C-D-E-Regel) beurteilt [105, 106, 108, 145, 219, 259, 260]:

- A= Asymmetrie
- B= Begrenzung unregelmäßig
- C= Colorit innerhalb der Läsion inhomogen
- D= Durchmesser > 6 mm
- E= Erhabenheit

Je mehr dieser Kriterien vorhanden sind, desto stärker ist der Verdacht auf Vorliegen eines malignen Melanoms.

Wichtige zusätzliche Informationen zur Diagnostik liefert die Auflichtmikroskopie (Dermatoskopie) der Pigmentläsion [44, 50, 104-106, 108, 113, 228, 260]. Die Dermatoskopie zeigte in Studien eine deutlich höhere Treffsicherheit bei der Erfassung von malignen Melanomen verglichen mit der klinischen Untersuchung [44, 50, 108, 167, 260]. Mehrere dermatoskopische Scores zur Melanomdiagnostik wurden entwickelt, zum Beispiel die ABCD-Regel der Dermatoskopie, die modifizierte Musteranalyse, die Bewertungsmethode nach Menzies und die 7-Punkte-Checkliste [44, 50, 106, 108, 228]. Ein sehr häufig eingesetzter dermatoskopischer Score ist die ABCD-Regel (Tabelle 8) [44, 50, 93].

Tabelle 8: ABCD-Kriterien der Dermatoskopie [44, 50, 93]

Kriterien	Anzahl der Punkte	Multiplikationsfaktor
Asymmetrie (in keiner, einer oder zwei Achsen)	0–2 Punkte	1,3
Begrenzung (abrupter Abbruch des Pigmentnetzes in 0–8 Segmenten)	0–8 Punkte	0,1
Colorit (weiß, rot, hellbraun, dunkelbraun, blaugrau, schwarz)	1–6 Punkte	0,5
Differenzialstruktur (Netz, strukturlose Areale, Punkte, Schollen, Streifen)	1–5 Punkte	0,5

Für die Ausprägung der vier dermatoskopischen Kriterien bei der Beurteilung einer Hautveränderung mittels ABCD-Regel werden jeweils Punkte vergeben. Mit einer Formel, durch die die Merkmale unterschiedlich gewichtet sind, lässt sich dann ein Gesamtpunktwert errechnen, der Aussagen über die Dignität der Hautveränderung zulässt [44, 50, 93]. Dabei errechnet sich der Gesamtpunktwert durch Multiplikation der für die ABCD-Kriterien ermittelten Einzelwerte mit dem jeweiligen Multiplikationsfaktor und anschließende Addition der Werte [44, 50, 93]. Bei einem Gesamtpunktwert von $> 5,45$ ist das Risiko für das Vorliegen eines malignen Melanoms deutlich erhöht [50, 93]. Hautveränderungen mit Werten zwischen 4,75 und 5,45 sind ebenfalls als verdächtig einzuordnen [50]. Pigmentläsionen mit Werten $< 4,75$ sind meist benigne [50].

Die computergestützte Dermatoskopie eignet sich besonders zur Verlaufsbeobachtung melanozytärer Pigmentläsionen. Änderungen der Pigmentmale können so leichter erkannt und bewertet, höher vergrößert und mit digitalen Bildanalyseprogrammen untersucht werden [25, 104, 106, 108, 166, 228].

Die klinische Verdachtsdiagnose eines Melanoms muss stets histologisch bestätigt werden [48, 105, 106, 108, 113, 145, 260]. Hierzu wird eine Exzisionsbiopsie durchgeführt [48, 104, 105, 107, 108, 113, 145, 260]. Der histologische Befund sollte folgende Merkmale enthalten: Melanomsubtyp, Tumordicke in mm nach Breslow, Invasionslevel nach Clark, Vorhandensein von Ulzeration, Regression, Einbruch in Lymphgefäße, Blutgefäße oder Perineuralscheiden sowie Mikrosatelliten [105, 106, 108, 113, 145, 260, 270]. Bei histologisch unklaren Tumoren, amelanotischen Tumoren oder vermuteten Melanommetastasen kann eine immunphänotypische Charakterisierung (Protein S-100, HMB-45, Melan A, MIB-1, NK1-C3) hilfreich sein [106, 108, 270].

Mittels hoch auflösender Sonographie (20 MHz) kann eine Tumordickenmessung erfolgen, die für den Sicherheitsabstand bei der Exzision oder für die Indikationsstellung einer Wächterlymphknotenbiopsie von Bedeutung ist [105, 106, 108, 171]. Es konnte gezeigt werden, dass die Ultraschalldiagnostik bei Tumordicken $> 0,76$ mm genauere Ergebnisse liefert als bei dünneren Melanomen [106, 247]. Bei Vorhandensein entzündlicher Infiltrate wird die Tumordicke oft zu hoch eingeschätzt [106, 108].

Der Wert des Stagings bei malignen Melanomen in Frühstadien ist umstritten [108, 125, 260]. Bei invasiven Melanomen ab 1 mm Tumordicke sollte, bei dünneren Melanomen mit zusätzlichen ungünstigen Prognosefaktoren kann eine Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden [106, 108, 113]. Das Staging umfasst die körperliche Untersuchung, die Lymphknotenultraschalluntersuchung des regionären Lymphabflussgebietes (7,5 MHz), die Sentinel- oder Wächterlymphknotenbiopsie, die Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen und die Sonographie des Abdomens einschließlich des Beckens und Retroperitoneums [104-106, 108, 113, 145]. Bei Risikopatienten können zusätzliche Maßnahmen durchgeführt werden wie beispielsweise die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie, die Positronenemissionstomographie, die Skelettszintigraphie sowie die Bestimmung von Laborparametern [104-106, 108, 113, 145, 260].

Es stehen mehrere Serumparameter für die Melanomdiagnostik zur Verfügung: Protein MIA (melanoma inhibitory activity), Protein S-100- β , alkalische Phosphatase und Laktatdehydrogenase [110, 113]. Molekulargenetisch kann mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Ketten-Reaktion (RT-PCR) Tyrosinase-mRNA von Melanomzellen im Blut nachgewiesen werden [110]. Studienergebnissen zufolge haben Protein MIA und Protein S-100- β den höchsten diagnostischen Wert; sie eignen sich vor allem zum Therapiemonitoring und zur Tumornachsorge, aber auch als prognostische Marker bei fortgeschrittener Erkrankung [49, 82, 110, 245]. Die RT-PCR kann zum Nachweis von Tyrosinase-mRNA der Melanomzellen im Blut sowie zur Aufarbeitung des Sentinel-Lymphknotens eingesetzt werden, der Nutzen dieses Verfahrens wird kontrovers diskutiert [91, 104, 108, 110, 194].

2.7 Therapie

2.7.1 Operative Therapie

2.7.1.1 Operative Therapie des Primärtumors

Bei einer durch Exzisionsbiopsie gesicherten Diagnose eines malignen Melanoms ist die vollständige chirurgische Tumorexzision die Therapiemethode der Wahl [48, 105, 107, 108, 113, 145, 260, 271]. Der Resektionsabstand richtet sich nach der Tumordicke nach Breslow: nicht invasive Melanome (in situ) werden mit einem Sicherheitsabstand von 0,5 cm exziiert, maligne Melanome mit einer Tumordicke bis 2 mm mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm und Melanome mit einer Tumordicke > 2 mm mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm [105, 107, 108, 113, 145, 260, 271]. Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren kann auch bei Melanomen mit einer Tumordicke bis 2 mm ein Sicherheitsabstand von 2 cm erwogen werden [108]. Die Wahl des Sicherheitsabstandes hat zwar keinen Einfluss auf das Risiko einer Fernmetastasierung und damit auf die Gesamtüberlebensrate, jedoch steigt bei zunehmender Tumordicke die Wahrscheinlichkeit für Satelliten-Metastasen, so dass ein größerer Resektionsabstand bei dickeren Tumoren sinnvoll zu sein scheint [105, 107, 108]. In der Regel werden die Eingriffe in Lokalanästhesie durchgeführt [105, 107, 108, 113]. Die entstandenen Defekte können in der Regel durch primäre Naht oder lokale Lappenplastiken verschlossen werden, nur selten sind Spalt- oder Vollhauttransplantationen erforderlich [105, 107, 108].

Bei Melanomen mit ungünstiger Lokalisation des Primärtumors, insbesondere bei Lentigo-maligna-Melanomen im Gesicht, akrolentiginösen Melanomen und Melanomen in anogenitaler Lokalisation, kann auch eine Exzision mit reduziertem Sicherheitsabstand durchgeführt werden [105, 107, 108, 113, 204]. Bei dieser histologisch kontrollierten Chirurgie - auch histographische Chirurgie oder 3D-Histologie genannt - wird die vollständige Exzision aller Tumoranteile durch histologische Aufarbeitung im Gefrierschnitt- oder Paraffinschnittverfahren sichergestellt [13, 105, 107, 108, 204].

Bei Schleimhautmelanomen im Kopf-Hals-Bereich, die hochmaligne sind und eine sehr schlechte Prognose haben, kann durch eine lokale radikale chirurgische Behandlung, eventuell in Kombination mit Strahlen- oder Chemotherapie, die Überlebenszeit verlängert werden [108, 233]. Jedoch muss der Nutzen destruktiver Eingriffe gegenüber der schlechten Gesamtprognose abgewogen werden [108, 233].

2.7.1.2 Elektive Lymphknotendisektion

Die elektive Ausräumung der regionären Lymphknotenstationen wurde früher gelegentlich bei Melanomen mittlerer Dicke durchgeführt [108]. Es konnte jedoch kein gesicherter Überlebensvorteil für die prophylaktisch behandelten Patienten nachgewiesen werden [48, 108]. Demgegenüber steht die hohe Komplikationsrate der Lymphadenektomie [48, 108]. Deshalb wird das Verfahren heute nicht mehr empfohlen, stattdessen wird die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mit eventuell anschließender Lymphadenektomie durchgeführt [48, 58, 107, 108, 145, 173, 260, 271].

2.7.1.3 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie stellt eine Staging-Untersuchung dar [105, 107, 108, 113]. Bei dieser minimal-invasiven Methode wird der Sentinel-Lymphknoten, d.h. der erste Lymphknoten im Lymphabflussgebiet des Primärtumors, nuklearmedizinisch dargestellt, intraoperativ mittels einer Gammasonde lokalisiert, exstirpiert und schließlich histopathologisch untersucht [48, 58, 107, 173, 214, 260].

Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sollte ab einer Tumordicke von 1 mm durchgeführt werden, bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren kann das Verfahren auch bei geringerer Tumordicke erfolgen [58, 105, 107, 108, 113, 145, 173, 260, 271]. Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie eignet sich besonders für Patienten, bei denen durch Palpation und Sonographie keine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen werden konnte [107, 108].

Zur Darstellung des Sentinel-Lymphknotens wird eine geringe Menge eines Radiopharmakons - meist Technetium-(^{99m}Tc)-markierte, denaturierte Albuminpartikel - in der Umgebung des Primärtumors intrakutan injiziert [58, 173, 214]. Das Radiopharmakon wird im ersten drainierenden Lymphknoten gespeichert, der mittels Lymphknotenszintigraphie detektiert werden kann und auf der Haut markiert wird [48, 58, 173, 214]. Kurz vor dem operativen Eingriff wird die Umgebung des Primärtumors erneut umspritzt, diesmal mit einem blauen Farbstoff [48, 58, 173, 214]. Intraoperativ ist der Sentinel-Lymphknoten sowohl an seiner Blaufärbung als auch an seiner Radioaktivität, die mittels einer Gamma-Sonde gemessen wird, erkennbar und wird exstirpiert [48, 58, 173, 214]. Durch die Kombination von Lymphknotenszintigraphie, Blaufärbung und intraoperativer Radiolokalisation werden die höchsten Identifikationsraten erreicht [173, 214]. In der Regel werden ein bis drei Lymphknoten entnommen [58, 173]. Durch die anschließende histopathologische Untersuchung des entnommenen Materials kann ein metastatischer

Befall des Sentinel-Lymphknotens nachgewiesen oder ausgeschlossen werden [48, 58, 173, 214]. Dabei werden neben den üblichen Hämatoxylin-Eosin-Schnitten auch immunhistologische und molekularbiologische Techniken zur Detektion von Tumorzellen eingesetzt [48, 58, 173, 214, 246, 271, 276]. In weniger als 5% der Fälle wird der Sentinel-Lymphknoten im Zuge der Metastasenbildung übersprungen [108].

Bei negativem Ergebnis der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie werden keine weiteren operativen Schritte im Bereich der regionären Lymphknoten durchgeführt [48, 105, 107, 108, 113]. Nur bei positivem histopathologischen Befund erfolgt eine radikale Lymphadenektomie, da in diesen Fällen die Wahrscheinlichkeit weiterer Lymphknotenmetastasen deutlich erhöht ist [48, 58, 105, 107, 108, 113, 145, 173].

Das Verfahren der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zeigte in Studien eine hohe Sensitivität bei der Detektion einer regionären Lymphknotenmetastasierung, wobei die Rate falschnegativer Ergebnisse zwischen 6% und 22% liegt [58, 80, 173, 276]. Die Treffsicherheit dieser Methode hängt wesentlich von der Untersuchungstechnik und von der Erfahrung des Operateurs ab [58, 108, 173]. Des Weiteren wird der Erfolg der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durch das Ausmaß der tumorbedingten Voroperationen beeinflusst [101]. Bei kleineren Tumorexzisionen sind keine nachteiligen Folgen für die Aussagekraft der Methode bekannt [101, 173]. Sind jedoch bei der Entfernung des Primärtumors Verschiebeplastiken oder freie Hauttransplantationen erfolgt, ist das Verfahren nur stark limitiert einsetzbar [58, 101, 173].

Seit der Einführung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie hat die elektive Lymphknoten-dissektion in der Therapie des malignen Melanoms zunehmend an Bedeutung verloren [48, 58, 107, 108, 145, 173, 260, 271]. Denn das Verfahren der Wächterlymphknotenbiopsie bietet einige wesentliche Vorteile gegenüber der elektiven Lymphknoten-ausräumung. Während die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ein risikoarmes, minimal-invasives Verfahren mit niedriger Komplikationsrate (< 10%) darstellt, ist die elektive Lymphknotendissektion ein Eingriff, der in etwa 40% der Fälle mit erheblichen Komplikationen wie Lymphödemen einhergeht [48, 58, 173, 174, 214, 276]. Bei kompletter Ausräumung der regionären Lymphknotenstationen müssen zwischen 15 und 50 Lymphknoten histopathologisch aufgearbeitet werden; beim Sentinel-Verfahren fallen dagegen nur ein bis drei Lymphknoten an, die dementsprechend gründlicher histopathologisch untersucht werden können [48, 58, 173]. Nur Patienten mit nachgewiesener regionärer Lymphknotenmetastasierung werden lymphadenektomiert, bei Patienten mit negativem Sentinel-Lymphknoten (70-80%) wird keine Lymphknotenausräumung durch-

geführt [48, 58, 105, 108, 173, 276]. Auch angesichts der Tatsache, dass nur bei etwa 20-30% der entnommenen Sentinel-Lymphknoten eine Metastasierung vorliegt und der Primärtumor außerdem in aberrante Lymphknotengebiete drainieren kann, scheint ein differenziertes Vorgehen in Abhängigkeit des Befundes der Sentinel-Lymphknoten-Analyse sinnvoller zu sein als eine prophylaktische Lymphknotendisektion [58, 80, 108, 173, 276].

2.7.1.4 Therapeutische Lymphknotendisektion

Bei positiver Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sowie bei klinisch manifester, regionärer Lymphknotenmetastasierung ist die regionäre Lymphknotendisektion das empfohlene Standardtherapieverfahren [48, 105, 107, 108, 113]. Während bisher ein prognostischer Vorteil durch die Ausräumung der regionären Lymphknotenstationen bei vorhandener Mikrometastasierung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, ist der Nutzen für die Gesamtprognose bei klinisch apparenter Lymphknotenmetastasierung belegt [48, 58, 80, 105, 108, 113, 145, 173, 260, 276].

2.7.1.5 Therapie bei Haut- und Fernmetastasen

Hautmetastasen des malignen Melanoms zeichnen sich durch ein rasch progressives Wachstum und eine hohe Rezidivneigung aus [230]. Auch wenn sie selten lebensbedrohlich sind, können sie dennoch ernste Komplikationen wie Infektionen, Blutungen, Ödeme, starke Schmerzen sowie eine erhebliche psychische Beeinträchtigung durch Stigmatisierung verursachen [230]. Lokalrezidive sowie Satelliten- und In-transit-Metastasen sollten deshalb nach Möglichkeit vollständig chirurgisch exzidiert werden [48, 105, 107, 108, 113, 145, 230, 260]. Bei Vorhandensein mehrerer, nahe nebeneinander liegender Hautmetastasen kann eine Entfernung en bloc mit anschließender Hauttransplantation durchgeführt werden [230]. Eine Amputation der betroffenen Extremität ist selten erforderlich [230]. Alternative Therapiemöglichkeiten bei Satelliten- und In-transit-Metastasen sind Kryotherapie, Lasertherapie, photodynamische Therapie sowie strahlentherapeutische und medikamentöse Maßnahmen [105, 107, 108, 145, 230].

Solitäre, operable Fernmetastasen, zum Beispiel Lungen- oder ZNS-Metastasen, können in kurativer Intention operiert werden [48, 81, 105, 107, 108, 113, 145, 260, 271]. Durch das Erreichen einer klinischen Tumorfreiheit kann in Einzelfällen ein Langzeitüberleben oder eine Heilung erreicht werden [81, 90, 107, 108, 185, 260]. Der Erfolg dieser Eingriffe hängt jedoch entscheidend von der Anzahl der Metastasen und der Anzahl der

betroffenen Organsysteme sowie von den zusätzlichen Risikofaktoren des Patienten ab [90, 185]. Auch unter palliativen Gesichtspunkten kann es sinnvoll sein, symptomatische Metastasen in verschiedenen Organsystemen zu entfernen, um die Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität zu steigern [81, 107, 108]. Ein chirurgischer Eingriff bei Fernmetastasierung im Sinne einer Tumormassenreduktion (Debulking-Operation) scheint hingegen nicht sinnvoll zu sein [107, 108].

2.7.2 Strahlentherapie

Es gibt zahlreiche Indikationen für den Einsatz der Strahlentherapie bei der Behandlung des malignen Melanoms. Entsprechend der jeweiligen Indikation müssen Zielvolumen, Zielvolumendosis und Bestrahlungstechnik individuell angepasst werden [107, 108].

Die primäre Strahlentherapie beim malignem Melanom bleibt Einzelfällen vorbehalten, in denen eine chirurgische Entfernung des Primärtumors nicht möglich oder nicht sinnvoll erscheint [105, 107, 108, 113]. Bei Lentigo-maligna-Melanomen, die fast ausschließlich im Gesichtsbereich älterer Patienten auftreten, kann beispielsweise durch alleinige Strahlentherapie ein kosmetisch und funktionell günstiges Ergebnis erreicht werden [13, 107, 108, 113].

Häufiger wird die Strahlentherapie jedoch zur Nachbehandlung von operativen Eingriffen und in fortgeschrittenen Tumorstadien eingesetzt. So werden zum Beispiel regionäre Lymphknotenmetastasen, die nicht operabel sind oder nicht vollständig reseziert werden konnten, strahlentherapeutisch behandelt, auch wenn sich bisher bei den behandelten Patienten keine Verbesserung der Lokalrezidiv- oder Gesamtüberlebensrate zeigte, verglichen mit den nicht strahlentherapeutisch behandelten Patienten [105, 107, 108, 113, 127]. Die Radiatio findet außerdem Anwendung bei kleineren, häufig rezidivierenden In-transit-Metastasen [105, 107, 108, 113, 230]. Auch bei Knochenmetastasen ist eine palliative strahlentherapeutische Behandlung indiziert, um Schmerzen zu lindern und das Frakturrisiko bei Statikgefährdung zu verringern [81, 105, 107, 108, 113, 145, 163]. Die palliative Bestrahlung von inoperablen Hirnmetastasen kann zu einer Besserung der Symptomatik und zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen [81, 105, 107, 108, 113, 145, 163].

Die Kombination von Bestrahlung und Hyperthermie (Thermoradiotherapie) scheint bisherigen Studienergebnissen zufolge der alleinigen Strahlentherapie überlegen zu sein, dieses Verfahren befindet sich jedoch noch in der Erprobung [105, 107, 108, 113].

2.7.3 Medikamentöse Therapie

2.7.3.1 Adjuvante medikamentöse Therapie

Bei Melanompatienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko (Tumordicke > 1,5 mm und/oder regionäre Lymphknotenmetastasierung) besteht - zusätzlich zur operativen Behandlung - die Möglichkeit einer adjuvanten medikamentösen Therapie mit dem Ziel, die Gesamtprognose zu verbessern [108, 260].

Die adjuvante Chemotherapie mit Zytostatika brachte für die behandelten Patienten weder bei systemischer noch bei lokoregionärer Anwendung einen signifikanten Vorteil hinsichtlich rezidivfreiem Intervall oder Gesamtüberlebenszeit, verglichen mit den unbehandelten Patienten [108, 127, 145]. Sie wird routinemäßig deshalb nicht mehr empfohlen [108, 127, 145].

Auch der Nutzen einer systemischen adjuvanten Immuntherapie konnte lange Zeit nicht nachgewiesen werden [108, 127]. Mittlerweile konnte jedoch gezeigt werden, dass die adjuvante Behandlung mit Interferon α einen signifikanten Vorteil für die behandelten Patienten brachte, was rezidivfreie Zeit und Gesamtüberlebenszeit angeht [105, 108, 113, 127, 145, 260, 271].

2.7.3.2 Primäre medikamentöse Therapie

Bei inoperablen Rezidivtumoren, inoperablen regionären Metastasen sowie bei multiplen Fernmetastasen ist - anstelle einer operativen Behandlung - eine Chemotherapie bzw. Chemoimmuntherapie indiziert [105, 108, 113]. Die medikamentöse Behandlung erfolgt hauptsächlich in palliativer Intention: Ziel der Therapie ist nicht die Heilung des Patienten, sondern eine Verlängerung der Überlebenszeit sowie eine Linderung der Beschwerdesymptomatik durch Rückbildung des Tumorgewebes [105, 108, 113]. Es besteht die Möglichkeit einer regionalen oder systemischen medikamentösen Therapie [81].

Für die systemische Monochemotherapie stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, deren klinische Wirksamkeit in etwa vergleichbar ist (z.B. Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin, Vindesin) [81, 104, 105, 108, 113, 145, 260, 269, 271]. Daneben besteht auch die Möglichkeit einer systemischen Therapie mit Zytokinen [81, 104, 108, 113, 269]. Es konnte gezeigt werden, dass Interferone und Interleukin 2 bei metastasiertem Melanom eine ähnliche Wirksamkeit wie die Zytostatika erreichen können [81, 108, 260, 269, 271]. Durch Kombination verschiedener Zytostatika (Polychemotherapie) oder verschiedener

Zytokine ebenso wie durch Kombination von Zytostatika mit Zytokinen (Chemoimmuntherapie) können die Ansprechraten gesteigert werden, hierdurch ergab sich jedoch bisher keine wesentliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [105, 108, 113, 260, 269, 271]. In der klinischen Erprobung befinden sich Therapieschemata, die anstelle von Zytostatika und Zytokinen sogenannte Kinaseinhibitoren zur medikamentösen Therapie des malignen Melanoms einsetzen [27].

Neben der systemischen medikamentösen Behandlung besteht auch die Möglichkeit einer lokoregionären Substanztherapie. So kann beispielsweise bei multiplen Hautmetastasen an einer Extremität eine hypertherme Gliedmaßenperfusion mit Zytostatika (meist Melphalan) durchgeführt werden, eventuell kombiniert mit Zytokinen [81, 105, 108, 145, 175, 230, 260]. Des Weiteren können Satelliten-Metastasen durch intra- oder peritumorale Injektion von Zytokinen oder Chemotherapeutika behandelt werden [229, 230]. Eine regionäre Chemotherapie kommt auch bei isolierten Lebermetastasen in Frage. Sie erfolgt meist intraarteriell und kombiniert mit einer passageren oder definitiven Chemoembolisation [81].

Zu beachten ist, dass die verwendeten Medikamente eine zum Teil erhebliche Toxizität aufweisen, die sich bei Kombination verschiedener Substanzen sowie bei Kombination einer medikamentösen und strahlentherapeutischen Behandlung noch deutlich steigern kann [63]. Die therapiebedingten Einschränkungen der Lebensqualität müssen deshalb stets gegenüber dem Nutzen einer Behandlung abgewogen werden [81, 105, 108].

2.8 Nachsorge

Etwa 85-90% der Melanommetastasen treten in den ersten fünf Jahren nach der Exzision des Primärtumors auf, jedoch sind auch Spätmetastasen und Zweitmelanome nicht ungewöhnlich [105, 106, 108, 112, 113]. Deshalb wird ein Nachsorgeprogramm von insgesamt zehn Jahren Dauer empfohlen, beginnend nach der ersten operativen Versorgung bzw. nach dem letzten Rezidiv [105, 106, 108, 112, 113].

Ziele der Nachuntersuchungen sind die Feststellung der Tumorfreiheit bzw. die Früherkennung einer Progression, die Überwachung des Pigmentsystems zur Früherkennung von Melanomvorläufern und Zweitmelanomen, die psychosoziale Betreuung des Patienten, die Dokumentation der Krankheitsverläufe sowie die Durchführung und Überwachung einer adjuvanten Therapie [105, 106, 108, 113, 158].

Das Nachsorgeprogramm umfasst Anamnese und körperliche Untersuchung sowie laborchemische und bildgebende Methoden, wobei sich Umfang und Frequenz der Nachsorgeuntersuchungen am Tumorstadium orientieren [108, 112, 158]. Es konnte nachgewiesen werden, dass Anamnese und körperliche Untersuchung die größte Bedeutung bei der Erfassung von Melanomrezidiven haben und den apparativen Methoden deutlich überlegen sind [112, 132, 158]. Demzufolge wurde der Umfang der Nachsorge in Frühstadien des Melanoms und bei einer Tumordicke < 1 mm im Vergleich zu früheren Empfehlungen reduziert [108, 112]. Die derzeitigen Nachsorgeempfehlungen für das kutane maligne Melanom zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Empfehlungen zur Nachsorge des kutanen Melanoms (Intervalle in Monaten) [105, 106, 108, 112, 113]

Stadium und Tumordicke	Körperliche Untersuchung		Lymphknoten- sonographie	Labor**	Bildgebung***
	1.-5. Jahr	6.-10. Jahr	1.-5. Jahr	1.-5. Jahr	1.-5. Jahr
I, ≤ 1 mm	6	12	-	-	-
I+II, > 1 mm	3	6-12	6	3-6	-****
III*	3	6	3-6	3-6	6
IV	individuell				

* das Stadium III umfasst alle Formen der lokoregionären Metastasierung; das neue AJCC-Stadium IIc sollte wie Stadium III behandelt werden, da die Prognose vergleichbar ist

** für die Rezidiverkennung ist nur Protein S100 geeignet

*** Abdomen-Sonographie, Röntgen-Thorax-Untersuchung; evtl. CT, MRT oder PET

**** unter adjuvanter Therapie Bildgebung in Abständen von sechs bis 12 Monaten empfohlen

3. Radiologische und nuklearmedizinische Grundlagen

3.1 Positronenemissionstomographie (PET)

3.1.1 Entwicklungsgeschichte der PET

Grundlage der nuklearmedizinischen Diagnostik ist die 1924 von George de Hevesy entwickelte Tracer-Methode, welche besagt, dass das biochemische Verhalten einer Substanz unverändert bleibt, wenn bestimmte Ionengruppen in einem Molekül durch radioaktive Isotope ersetzt werden [203, 232]. Positronen wurden erstmals 1951 am Massachusetts General Hospital zur Lokalisation von Gehirntumoren eingesetzt [32, 215]. In den frühen sechziger Jahren veröffentlichten Kuhl und Edwards Konzepte der Emissionscomputertomographie, etwa ein Jahrzehnt später präsentierte Chesler die Technik der gefalteten Rückprojektion [215]. Im Jahr 1973 wurden mehrere PET-Prototypen von verschiedenen Arbeitsgruppen entwickelt [215]. Ein Jahr später konstruierten Michael E. Phelps und Edward Hoffman den ersten PET-Tomographen für Studien am Menschen an der Washington University [215]. In der darauf folgenden Zeit wurde die Technik der PET kontinuierlich weiterentwickelt: Verbesserung der Detektoren, Einführung neuer Szintillationsmaterialien, Entwicklung des Zyklotrons, Entwicklung von Methoden zur Herstellung der Radioisotope sowie Produktion von ^{18}F -Fluorodeoxyglukose (^{18}F -FDG) [215]. Seit 1991 ist es möglich, PET-Ganzkörperuntersuchungen durchzuführen [215].

Während die PET initial vorwiegend im Forschungsbereich eingesetzt wurde, ist sie mittlerweile in der Klinik als wichtige diagnostische Methode etabliert [20, 46, 88]. Die PET findet heute vor allem Anwendung in der Onkologie, der Neurologie und in der Kardiologie [20, 31, 46, 56, 180]. Das Radiopharmakon ^{18}F -FDG wird in vielen malignen Tumoren vermehrt verstoffwechselt, so dass die ^{18}F -FDG-PET zur Diagnostik, Stadieneinteilung, Therapieplanung und Verlaufsbeobachtung von zahlreichen Tumorerkrankungen geeignet ist [20, 31, 70, 88, 97, 130, 138, 143, 154, 169, 232]. In der Neurologie wird die PET vor allem bei der Diagnostik von zerebrovaskulären Erkrankungen, Hirntumoren, Demenzen, Basalganglienerkrankungen und Epilepsien eingesetzt [56, 154, 180, 232]. In der Kardiologie dient die PET unter anderem dem Nachweis chronisch minderperfundierter Bereiche des Herzmuskels [56, 154, 168, 232].

3.1.2 Grundprinzipien der PET

Die PET ist ein funktionell-bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin [56, 154, 203, 232]. Ihre Grundlage ist die Visualisierung von Stoffwechselprozessen durch Darstellung der Verteilung eines Radiopharmazeutikums im menschlichen Körper [154, 203, 232].

Nach Applikation eines Radiopharmazeutikums, d.h. eines radioaktiven Isotops, welches an eine Trägersubstanz gekoppelt ist, reichert sich dieses in stoffwechselaktiven Geweben an [154, 232]. Unter Abgabe von Energie in Form radioaktiver Strahlung zerfällt das Radioisotop in ein stabileres Nuklid [154, 232]. Die abgegebene Strahlung kann mit Hilfe eines Detektorsystems aufgezeichnet und von einem Computer in Bildinformation umgewandelt werden [154, 232]. Auf diese Weise können Stoffwechselprozesse im Körper bildlich dargestellt werden [154, 232].

3.1.3 ^{18}F und ^{18}F -Fluordeoxyglukose (^{18}F -FDG)

Radiopharmazeutika, auch Tracer genannt, sind Substanzen, die durch Kopplung eines radioaktiven Isotops mit einem Trägermolekül entstanden sind [154, 203, 232]. Dabei werden bestimmte Ionengruppen des ursprünglichen Moleküls im Trägermolekül ausgetauscht und mit radioaktiven Isotopen oder Gruppen ersetzt [154, 203, 232]. Der Trägerstoff bestimmt die biochemischen Eigenschaften des Radiopharmazeutikums, diese werden durch die radioaktive Markierung nicht wesentlich verändert (Tracer-Prinzip) [154, 203, 232].

Die in der PET eingesetzten Radionuklide sind Positronenemitter (β^+ -Zerfall) [56, 152, 154, 203, 232, 236]. Verschiedene Radioisotope finden in der PET-Diagnostik Verwendung, zum Beispiel ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N oder ^{15}O [56, 88, 152, 154, 203, 232, 236, 261, 277]. Für die Tumordiagnostik hat sich das Radioisotop ^{18}F etabliert, das, an Deoxyglukose gekoppelt, das Radiopharmakon ^{18}F -Fluordeoxyglukose (^{18}F -FDG) ergibt (Abbildung 1) [20, 32, 154, 232, 261]. Dabei handelt es sich um α -D-Glukose, bei der eine Hydroxylgruppe durch das Radionuklid ^{18}F ersetzt wurde [20, 261, 277]. ^{18}F -FDG wird intravenös injiziert, die applizierte Aktivität beträgt etwa 6 MBq/kg Körpergewicht, so dass bei einem Erwachsenen zwischen 300 und 700 MBq verabreicht werden [35, 76, 154, 232].

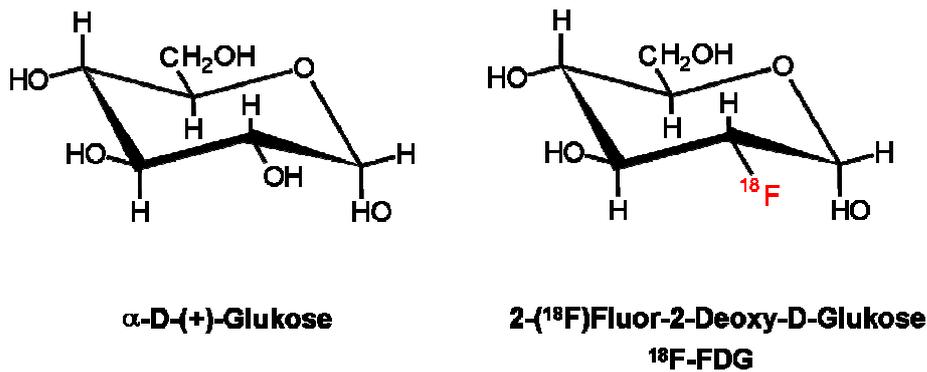


Abbildung 1: Strukturformeln von α -D-(+)-Glukose und 2-(^{18}F)Fluor-2-Deoxy-D-Glukose [20, 203, 261, 277]

Die Herstellung von ^{18}F erfolgt im Zyklotron [152, 154, 203, 232, 277]. Dabei wird Wasser, welches mit ^{18}O angereichert ist, mit hochenergetischen Protonen beschossen [152, 277]. Dadurch entsteht ein Gemisch von $\text{H}_2(^{18}\text{O})$ und $\text{H}_2(^{18}\text{F})$ [152]. In einem automatisierten, computergesteuerten Prozess wird ^{18}F -FDG aus diesem Gemisch synthetisiert [152, 277]. Die Halbwertszeit von ^{18}F beträgt etwa 110 Minuten [88, 152, 154, 203, 232, 236, 261]. Die Aufnahme von ^{18}F -FDG in stoffwechselaktive Zellen erfolgt über die Glukosetransporter der Zellmembran [20, 56, 88, 152, 236, 277]. Nach intrazellulärer Phosphorylierung wird ^{18}F -FDG nicht weiter metabolisiert, wodurch es zu einer Anreicherung des Tracers in den Zellen kommt [20, 32, 56, 88, 152, 154, 236, 277]. Anhand der radioaktiven Strahlung, die beim Zerfall von ^{18}F freigesetzt und von den Detektoren gemessen wird, können Gewebe mit erhöhter ^{18}F -FDG-Speicherung sichtbar gemacht und ihre Stoffwechselaktivität beurteilt werden [154, 232]. Dies ist insbesondere in der Tumordiagnostik von Nutzen, da Tumorzellen in der Regel einen gesteigerten Glukosemetabolismus aufweisen und folglich ^{18}F -FDG anreichern [20, 32, 56, 88, 152, 236, 277].

Nach Injektion von ^{18}F -FDG dauert es etwa 45-60 Minuten, bis die intrazelluläre Anreicherung ein Plateau erreicht hat [20, 47]. Daher beträgt das Zeitintervall zwischen der ^{18}F -FDG-Injektion und der Emissionsmessung mindestens 45 Minuten, in der Regel 60-90 Minuten [47, 76, 152].

^{18}F -FDG wird im Organismus praktisch nicht metabolisiert. Die Elimination erfolgt überwiegend renal: ^{18}F -FDG wird glomerulär filtriert, jedoch nicht wie unveränderte Glukose tubulär reabsorbiert, da die Glukosetransporter in den Nierentubuli ^{18}F -FDG nicht als Glukose erkennen können [20, 47].

3.1.4 Bilderzeugung

Bei einem PET-Scanner sind mehrere Gamma-Detektoren ringförmig um die Patientenliege angeordnet [47, 154, 203, 232, 236]. Diese Detektoren sind Szintillationsdetektoren, die überwiegend aus anorganischen Kristallen bestehen [154, 203, 232]. Die derzeit in PET-Tomographen verwendeten Kristallmaterialien sind Gadoliniumoxyorthosilikat (GSO), Bismutgermanat (BGO), Lutetiumyttriumorthosilikat (LYSO) und Lutetiumoxyorthosilikat (LSO) [20, 47, 152, 203].

Voraussetzung für die Emissionsmessung ist der β^+ -Zerfall der Radionuklide (Abbildung 2). Die applizierten Radioisotope senden beim Zerfall Positronen aus [56, 152, 154, 203, 232, 236, 261]. Nach seiner Emission verliert das Positron durch Interaktionen mit dem umgebenden Gewebe an kinetischer Energie und tritt schließlich in Wechselwirkung mit einem Elektron [56, 152, 154, 203, 232, 236, 261]. Dabei kommt es zur Vernichtung beider Teilchen (Annihilation) und zur Entstehung von zwei Photonen oder Gamma-Quanten (Gamma-Strahlung, Vernichtungsstrahlung), die sich in einem Winkel von $180^\circ \pm 0,5^\circ$ voneinander entfernen [56, 152, 154, 203, 232, 236, 261]. Diese Paare von Vernichtungsphotonen mit einer Energie von etwa 511 keV treffen annähernd gleichzeitig an zwei gegenüberliegenden Stellen des Detektorrings auf und ermöglichen so die Koinzidenzmessung: wenn zwei Photonen nahezu gleichzeitig, d.h. während eines Zeitfensters von 6-12 Nanosekunden detektiert werden, wird dies als Positron-Elektron-Vernichtung auf der gedachten Koinzidenzlinie zwischen den Detektoren gewertet [56, 152, 154, 203, 232, 236, 261]. Bei der Emissionsmessung werden zahlreiche solcher Ereignisse erfasst, woraus ein Schnittbild und ein dreidimensionales Modell rekonstruiert werden können [56, 203, 236, 261].

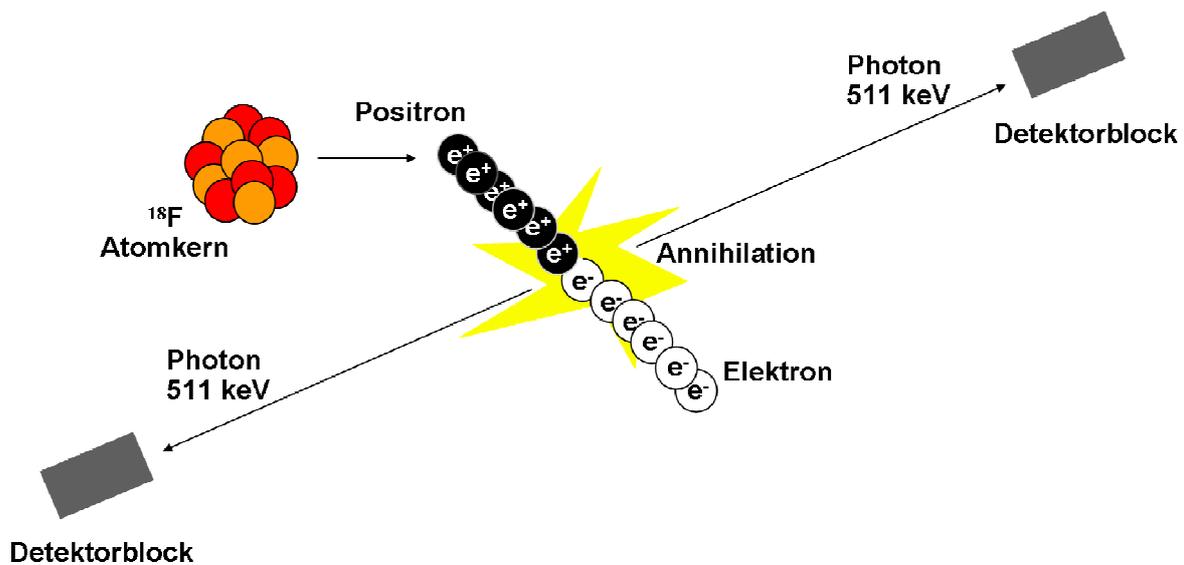


Abbildung 2: Funktionsprinzip der ^{18}F -FDG-PET (Positronenemission und Annihilation) [56, 152, 203, 261]

Durch die Anordnung von mehreren nebeneinander angebrachten Detektorringen überdecken PET-Tomographen eine axiale Untersuchungslänge von etwa 15 cm [47, 203]. Bei Ganzkörperuntersuchungen müssen die PET-Aufnahmen folglich durch mehrfach versetzte Bettpositionen akquiriert werden, indem der Patient diskontinuierlich durch den PET-Scanner bewegt wird.

3.1.5 Schwächungskorrektur

Die emittierten Photonen werden auf ihrem Weg durch das Gewebe zu den Detektoren unterschiedlich stark abgeschwächt: Photonen, die im Körperzentrum freigesetzt wurden, werden stärker abgeschwächt als solche, die durch Annihilationsereignisse nahe der Körperoberfläche entstanden sind [236, 261]. So zeigt sich in den unkorrigierten Aufnahmen beispielsweise ein stärkerer ^{18}F -FDG-Uptake in der Haut, da diese oberflächlich gelegen ist, sowie in der Lunge, da die Photonen in diesem Gewebe nur wenig abgeschwächt werden [236, 261]. In den unkorrigierten Emissionsaufnahmen beträgt der ^{18}F -FDG-Uptake nur etwa 5-20% des tatsächlichen Uptakes [236]. Die tatsächliche Aktivitätsverteilung kann jedoch durch Ermittlung der Schwächungsverhältnisse im Körper rekonstruiert werden [236]. Die Schwächungskorrektur erfordert eine Transmissionsmessung, die durch den PET-Tomographen vorgenommen wird [47, 203]. Mit Hilfe einer externen Strahlenquelle wird ein zu den Emissionsaufnahmen korrespondierender Bild Datensatz akquiriert [47, 203]. Dafür können Stabquellen gefüllt mit ^{137}Cs (^{137}Cs) oder ^{68}Ge (^{68}Ge) verwendet werden, die um den Patienten rotieren [47, 203, 236,

261]. Dabei lässt sich durch Vergleich des Transmissionsdatensatzes mit einer Leermessung, d.h. einer Transmissionsmessung ohne schwächendes Objekt, die relative Schwächung an jeder beliebigen Stelle des Körpers ermitteln [261]. Durch Verrechnung der während der Emissionsmessung gewonnenen Messdaten mit den Schwächungsdaten der Transmissionsmessung wird eine Abbildung der tatsächlichen Konzentrationsverhältnisse des Tracers im Körper möglich [261].

3.1.6 Quantifizierung des ^{18}F -FDG-Uptakes

Es besteht die Möglichkeit der Quantifizierung des ^{18}F -FDG-Uptakes (quantitativ oder semiquantitativ) [20, 47]. Dabei beschränkt sich die Quantifizierung auf einen bestimmten Bereich, die sogenannte Region of Interest (ROI) [47, 236]. Zur semiquantitativen Abschätzung des Tumorstoffwechsels hat sich die Methode des Standardized Uptake Value (SUV) etabliert [20, 32, 47, 56, 76, 135, 152, 154, 236]. Der SUV-Wert gibt die relative Radioaktivität in einer Läsion an, bezogen auf die injizierte ^{18}F -FDG-Aktivität und auf das Körpergewicht des Patienten [47, 56, 76, 135, 152, 236]. Der SUV wird anhand einer statischen Emissionsaufnahme ermittelt, die > 45, meist 60 Minuten nach der ^{18}F -FDG-Injektion erfolgt [76, 135]. Zahlreiche Faktoren, unter anderem das Zeitintervall zwischen ^{18}F -FDG-Injektion und Emissionsaufnahme, die injizierte Aktivität des Radiopharmazeutikums, der Blutglukosespiegel und die Körperoberfläche des Patienten, beeinflussen den SUV und sollten in die Kalkulation einbezogen werden [47, 76, 135, 152]. In der klinischen Praxis kann der SUV bei der Differenzierung von benignen und malignen Gewebeveränderungen helfen, seinen größten Wert hat er jedoch in der Beurteilung des Therapieerfolges [47, 56].

3.1.7 Strahlenexposition

Die Strahlenexposition einer Ganzkörper- ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung beträgt etwa 5,7-7,0 mSv, entspricht also in etwa der natürlichen Strahlenbelastung in zwei Jahren [52, 53, 172, 263]. Da ^{18}F -FDG renal ausgeschieden wird, ist die biologische Halbwertszeit geringer als die physikalische Halbwertszeit des Radionuklids. Durch Zufuhr von ausreichend Flüssigkeit, Gabe von Diuretika und Blasenentleerung unmittelbar vor der Untersuchung kann der Ausscheidungsprozess beschleunigt und die Strahlenbelastung für den Patienten verringert werden [47, 76, 272, 282].

3.1.8 Mögliche Fehlerquellen

Eine optimale ^{18}F -FDG-Aufnahme in Tumorzellen ist nur dann gewährleistet, wenn sich der Blutzuckerspiegel des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt im Normalbereich befindet. Die Patienten sollten deshalb mindestens vier bis sechs Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben [45, 47, 76, 152, 186, 272]. Eine Messung des Blutglukosespiegels unmittelbar vor der Untersuchung ist obligat, der Blutzuckerwert sollte unter 120 mg/dl liegen [47, 76, 152, 186]. Bei Hyperglykämie ist der ^{18}F -FDG-Uptake in Tumorzellen und damit die Aussagekraft der Untersuchung reduziert [29, 47, 76, 186].

Zur Erfassung pathologischer Befunde ist es nötig, das physiologische Uptake-Verhalten zu kennen. Intensive physiologische ^{18}F -FDG-Mehranreicherungen zeigt das Hirngewebe, da Glukose das Hauptsubstrat des Hirnstoffwechsels ist [32, 65, 66, 89, 238, 249, 291]. Ebenso ist im Leberparenchym und in geringerem Maße auch in Milz und Knochenmark ein homogener ^{18}F -FDG-Uptake nachweisbar, da diese Gewebe eine hohe Stoffwechselaktivität aufweisen [32, 65, 66, 89, 192, 238, 249, 291]. Das Speicherverhalten des Herzmuskels ist variabel und wird wesentlich durch die Substratverfügbarkeit beeinflusst: während bei nüchternen Patienten hauptsächlich Fettsäuren metabolisiert werden, nutzt das Myokard nach Kohlenhydratzufuhr auch Glukose als Substrat [32, 65, 66, 238, 249, 291]. Auch der ^{18}F -FDG-Uptake im Gastrointestinaltrakt zeigt eine hohe interindividuelle Variabilität [32, 65, 66, 89, 192, 227, 238, 249]. Da ^{18}F -FDG renal ausgeschieden wird, finden sich in Nieren und ableitenden Harnwegen zum Teil hohe ^{18}F -FDG-Akkumulationen [32, 65, 66, 89, 192, 208, 238, 249]. Auch im lymphatischen System wie dem Waldeyer'schen Rachenring sowie im Thymusgewebe können vor allem im Kindes- und Jugendalter erhöhte ^{18}F -FDG-Anreicherungen vorkommen [32, 47, 65, 66, 238]. Besonders in dieser Altersgruppe, jedoch auch bei Erwachsenen, meist Frauen und Personen mit niedrigem Body Mass Index, kann im braunen Fettgewebe ein gesteigerter ^{18}F -FDG-Uptake nachgewiesen werden [32, 61, 66, 238, 242, 272, 289]. Außerdem können Hodengewebe, Brustdrüsengewebe, Uterus und Ovarien Mehranreicherungen von ^{18}F -FDG zeigen [32, 65, 66, 159, 192, 238, 249]. Ein physiologischer ^{18}F -FDG-Uptake in der Skelettmuskulatur wird häufig beobachtet, er hängt wesentlich vom Ausmaß der Muskelaktivität vor der Untersuchung ab [32, 65, 66, 89, 142, 192, 238, 249]. Es wird versucht, diese physiologischen Mehranreicherungen zu reduzieren. So soll der Patient die Muskelaktivität vor der Untersuchung möglichst gering halten und nach der Injektion von ^{18}F -FDG entspannt liegen und nicht sprechen oder kauen, um die ^{18}F -FDG-Aufnahme in die Skelettmuskulatur zu minimieren [32, 47, 66, 76, 152]. Der ^{18}F -FDG-Uptake in der Muskulatur und im

braunen Fettgewebe kann außerdem durch Gabe von Benzodiazepinen oder β -Blockern gemindert werden [76]. Bei einer Nüchternperiode von mindestens vier bis sechs Stunden vor der Untersuchung ist der Insulinspiegel niedrig, wodurch ^{18}F -FDG-Akkumulationen in Muskelgewebe, Myokard und Fettgewebe reduziert werden [66, 76, 152]. Eine ausreichende Hydratation und die Gabe von Diuretika beschleunigen die renale Elimination von ^{18}F -FDG, was die Beurteilbarkeit des Urogenitaltraktes verbessert und die Strahlenexposition für den Patienten reduziert [66, 76]. Außerdem kann die Grundaktivität des Darms durch intravenöse Verabreichung von Butylscopolamin vor der ^{18}F -FDG-Injektion verringert werden [66].

Auch bei entzündlichen Veränderungen, bei Reparaturvorgängen nach Trauma, Operation oder interventionellen Eingriffen sowie bei benignen Tumoren ist mit einer vermehrten ^{18}F -FDG-Speicherung zu rechnen [14, 24, 32, 41, 65, 66, 192, 197, 223, 238, 249].

Meist ist es möglich die physiologischen und benignen ^{18}F -FDG-Mehranreicherungen von malignen, ^{18}F -FDG-positiven Läsionen abzugrenzen, da benigne Gewebeveränderungen in der Regel niedrigere SUV-Werte aufweisen als bösartige Tumoren [65, 238, 249, 285]. Hinzu kommt, dass nicht maligne Veränderungen aufgrund ihrer Lokalisation oder der Symmetrie der ^{18}F -FDG-Anreicherungen, zum Beispiel in der Muskulatur, in der Regel keine großen diagnostischen Probleme bereiten [65, 238, 249]. Dennoch kann die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen schwierig sein, vor allem bei hohen SUV-Werten, untypischer Lokalisation oder Asymmetrie der Mehranreicherungen [65, 238, 249].

Die PET ist ein funktionell-bildgebendes Verfahren, das der Darstellung von Stoffwechselprozessen im Körper und nicht der Erzeugung hoch aufgelöster morphologischer Bilder dient. Die geringe Ortsauflösung der PET ist im Wesentlichen durch zwei Faktoren bedingt: zum einen entfernt sich das emittierte Positron etwas vom Ort seiner Emission, bevor es in Wechselwirkung mit einem Elektron tritt und es zur messbaren Annihilation kommt; zum anderen beträgt der Winkel, in dem sich die entstandenen Photonen voneinander entfernen, nicht exakt 180° , sondern es besteht eine Variationsbreite von $\pm 0,5^\circ$, die bei der Bildrekonstruktion jedoch nicht berücksichtigt wird [96, 152, 261]. Zufällige Koinzidenzen (Randoms) und Streueignisse (Scatter) verursachen ein Hintergrundrauschen im PET-Bild und reduzieren so den Bildkontrast [152, 236, 261]. Die geringe Ortsauflösung und der geringe Bildkontrast sind verantwortlich für zwei wesentliche Limitationen der PET. So bestehen oft erhebliche Schwierigkeiten, ^{18}F -FDG-Anreicherungen im PET-Bild einer anatomischen Lokalisation zuzuordnen [10, 29, 40, 45, 46, 88, 126,

244, 267, 280, 281]. Außerdem wird die Erfassungsgenauigkeit der PET wesentlich durch das Tumolvolumen begrenzt: bei kleinen Tumorumfängen ist die Gesamtintensität des Glukosemetabolismus im Tumorgewebe niedrig; infolge der geringen Ortsauflösung und des geringen Bildkontrastes der PET können deshalb kleine Tumorumfänge nicht erfasst werden [29, 67, 96, 280].

3.1.9 Stellenwert der ^{18}F -FDG-PET in der Melanomdiagnostik

Die ^{18}F -FDG-PET kommt heute in der Ausbreitungsdiagnostik des malignen Melanoms bei Risikopatienten zum Einsatz [30, 105, 108, 145, 176, 260, 279]. Sie eignet sich besonders zur Detektion von Fernmetastasen in fortgeschrittenen Tumorstadien [29, 30, 43, 169, 176, 236, 279]. Hier zeigt sie gegenüber anderen bildgebenden Verfahren eine deutliche Überlegenheit in der Erfassung von Lymphknotenmetastasen, kutanen, subkutanen und abdominellen Metastasen [99, 100, 133, 176, 179, 234, 257]. Es wurde außerdem von der Möglichkeit des Einsatzes der ^{18}F -FDG-PET zur Kontrolle des Therapieerfolges bei Melanompatienten nach Chemotherapie berichtet [131].

Die Erfassungsgenauigkeit der ^{18}F -FDG-PET hängt wesentlich vom Tumolvolumen ab [169, 200, 236, 283]. Zahlreiche Studien konnten nachweisen, dass die ^{18}F -FDG-PET bei Melanompatienten kein geeignetes Verfahren zur Detektion einer regionären Lymphknotenmetastasierung im Sentinel-Lymphknoten ist [1, 28-30, 84, 94, 128, 169, 187, 190, 236, 239]. In Frühstadien des Melanoms hat die ^{18}F -FDG-PET-Diagnostik nur einen geringen Stellenwert, hier ist die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie die Staging-Methode der Wahl [1, 28-30, 43, 84, 94, 128, 169, 176, 187, 190, 236, 239, 279]. Die routinemäßige Durchführung einer PET- oder PET/CT-Untersuchung bei Melanompatienten mit nachgewiesener Metastasierung im Sentinel-Lymphknoten brachte einer aktuellen Studie zufolge ebenfalls keinen Nutzen für die Patienten [64]. Auch Lungenmetastasen, die selten eine Größe > 1 cm aufweisen, sowie kleine Lebermetastasen können mittels ^{18}F -FDG-PET oft nicht erfasst werden [29, 99, 100, 169, 176, 177, 179, 234]. Außerdem ist die ^{18}F -FDG-PET nicht zur Detektion von Melanommetastasen im Gehirn geeignet, da eine tumorbedingte ^{18}F -FDG-Akkumulation nur schwer von der starken Grundaktivität des Hirngewebes abzugrenzen ist [29, 89, 169, 176, 234, 252].

3.2 Computertomographie (CT)

3.2.1 Entwicklungsgeschichte der CT

Die CT basiert auf dem mathematischen Verfahren der Radontransformation, das im Jahr 1917 von dem österreichischen Mathematiker Johann Radon entwickelt wurde [148]. Dieses Rechenmodell, mit dem aus einer Serie von Projektionen eines Objektes, die aus unterschiedlichen Richtungen aufgenommen wurden, ein zweidimensionales Schnittbild berechnet werden kann, blieb damals ein rein mathematischer Erkenntnisgewinn ohne Anwendungsmöglichkeit [26]. Die ersten Experimente zum medizinischen Einsatz dieses Verfahrens wurden von dem südafrikanischen Physiker Allan M. Cormack durchgeführt [148]. Zwischen 1957 und 1963 entwickelte er eine Methode zur Ermittlung der Dichte einzelner Punkte eines Volumens durch Erfassung der Absorption von Röntgenstrahlung in diesen Punkten [148]. In dieser Zeit arbeiteten zahlreiche Arbeitsgruppen an der Entwicklung der CT: Oldenburg, Kuhl und Edwards, Bracewell und Riddle, Gordon, Herman, Bates und Peters sowie Shepp und Logan [148]. Der erste CT-Prototyp wurde 1968 von Godfrey N. Hounsfield, einem englischen Elektrotechniker, entwickelt, konnte jedoch aufgrund der langen Bildaufnahme- und Bildrekonstruktionsdauer nur zur Vermessung anatomischer Präparate eingesetzt werden [26]. Vier Jahre später führte Hounsfield den ersten CT-Tomographen für Schädelaufnahmen am Menschen ein, die erste Patientenuntersuchung erfolgte 1972 am Atkinson Morley Hospital in London [26, 148]. Nur drei Jahre später kam ein CT-Gerät für Ganzkörperaufnahmen in Washington zum Einsatz [26]. Cormack und Hounsfield erhielten 1979 für ihre Arbeiten gemeinsam den Nobelpreis der Medizin [26, 148].

Seitdem hat sich die CT-Technik rasch weiterentwickelt. Wichtige Meilensteine waren die Einführung der Elektronenstrahl-CT 1983, der Spiral-CT 1989 sowie der Mehrzeilen-Spiral-CT 1998 [26, 148, 149]. Die CT kommt heute nahezu in allen klinischen Disziplinen zum Einsatz. Die Zahl der CT-Tomographen, die 2006 in Betrieb waren, wurde auf etwa 45000 geschätzt [148].

3.2.2 Grundprinzipien der CT

Grundprinzip der CT ist die indirekte Messung der Schwächung von Röntgenstrahlen [154, 232]. Eine Röntgenröhre emittiert einen fächerförmigen Röntgenstrahl, welcher den Patienten durchdringt und durch die verschiedenen Strukturen innerhalb des Körpers unterschiedlich stark abgeschwächt wird [154, 232]. Gegenüber der Röntgenröhre befinden sich Detektoren, die die abgeschwächte Röntgenstrahlung aufnehmen [154, 232]. Durch Vergleich von ausgesandter und gemessener Strahlungsintensität kann die Schwächung der Strahlung durch das zu untersuchende Gewebe und damit die Dichte des Gewebes ermittelt werden [154, 232]. Die ermittelten Intensitätsunterschiede werden von den Detektoren in elektrische Signale umgewandelt, die an einem Bildprozessor zu Bildern rekonstruiert werden [154, 232].

3.2.3 Gerätetechnik

Das Kernstück der CT, die sogenannte Gantry, enthält den Hochspannungsgenerator, die Röntgenröhre, das Kollimationsblendensystem, die Detektoren und ein Kühlsystem [154, 232]. In der Gantry liegen Röntgenröhre und Detektoren auf einer Kreisbahn, die bei den meisten CT-Geräten in einem 90° -Winkel zur Längsachse des Patientenlagerungstisches orientiert ist, wodurch transversale Schnittbilder erzeugt werden [154, 232]. Während einer Rotation werden kontinuierlich Röntgenstrahlen emittiert und detektiert. Die Höhe von Röhrenspannung (in kV) und Röhrenstrom (in mAs) ist abhängig von dem zu untersuchenden Körperabschnitt und dem Körperdurchmesser des Patienten und beeinflusst Bildqualität und Strahlenbelastung. Das Kollimationsblendensystem dient der Festlegung der Schichtdicke: durch Eingrenzung des fächerförmigen Röntgenstrahles mit Hilfe der Kollimationsblenden wird nur eine definierte Schichtebene durchstrahlt [154, 232].

Es werden sowohl Gas- als auch Festkörperdetektoren (zum Beispiel Ionisationskammern, Szintillationsdetektoren) eingesetzt [232]. Beide Detektorarten messen die Intensitätsunterschiede der nach dem Durchtritt durch den Patienten abgeschwächten Röntgenstrahlung und wandeln diese in elektrische Signale um, die anschließend zu Bildern rekonstruiert werden [154, 232].

Die verschiedenen Entwicklungsstufen der CT-Technik werden in Generationen angegeben. Bei den CT-Geräten der 1. und 2. Generation waren Röntgenröhre und Detektor mechanisch miteinander verbunden, die einzelnen Aufnahmen entstanden durch eine Translations- und Rotationsbewegung der Röhre und des Detektors [114, 148, 232]. In der 1. Generation war die Röntgenröhre einem einzelnen Detektor gegenübergestellt und es wurde nur ein einzelner Röntgenstrahl verwendet (Abbildung 3a) [114, 148]. In der 2. Generation waren der Röntgenröhre zwischen zehn und hundert Detektoren gegenübergestellt, der einzelne Röntgenstrahl wurde zum Strich aufgeweitet (Abbildung 3b) [114, 148]. Dadurch konnte die Aufnahmezeit pro Schicht reduziert und die räumliche Auflösung erhöht werden [114, 148].

Bei den heute eingesetzten Geräten der 3. und 4. Generation rotiert die Röntgenröhre [114, 148, 154, 232]. Die Röhre emittiert dabei einen schmalen, fächerförmigen Röntgenstrahl, der den gesamten Patientenquerschnitt überdeckt, was die Transversalbewegung unnötig macht [114, 148, 154, 232]. Durch das Kollimationsblendensystem wird die Breite der Schichtdicke festgelegt [154, 232]. Bei den Geräten der 3. Generation führen die Röntgenröhre und die ihr gegenüber angeordneten Detektoren gemeinsam eine kreisförmige Bewegung um den Patienten aus (Abbildung 3c) [114, 148, 232]. Die Geräte der 4. Generation besitzen einen im Vollkreis angeordneten, stationären Detektorkranz, nur die Röntgenröhre rotiert um den Patienten (Abbildung 3d) [114, 148, 232].

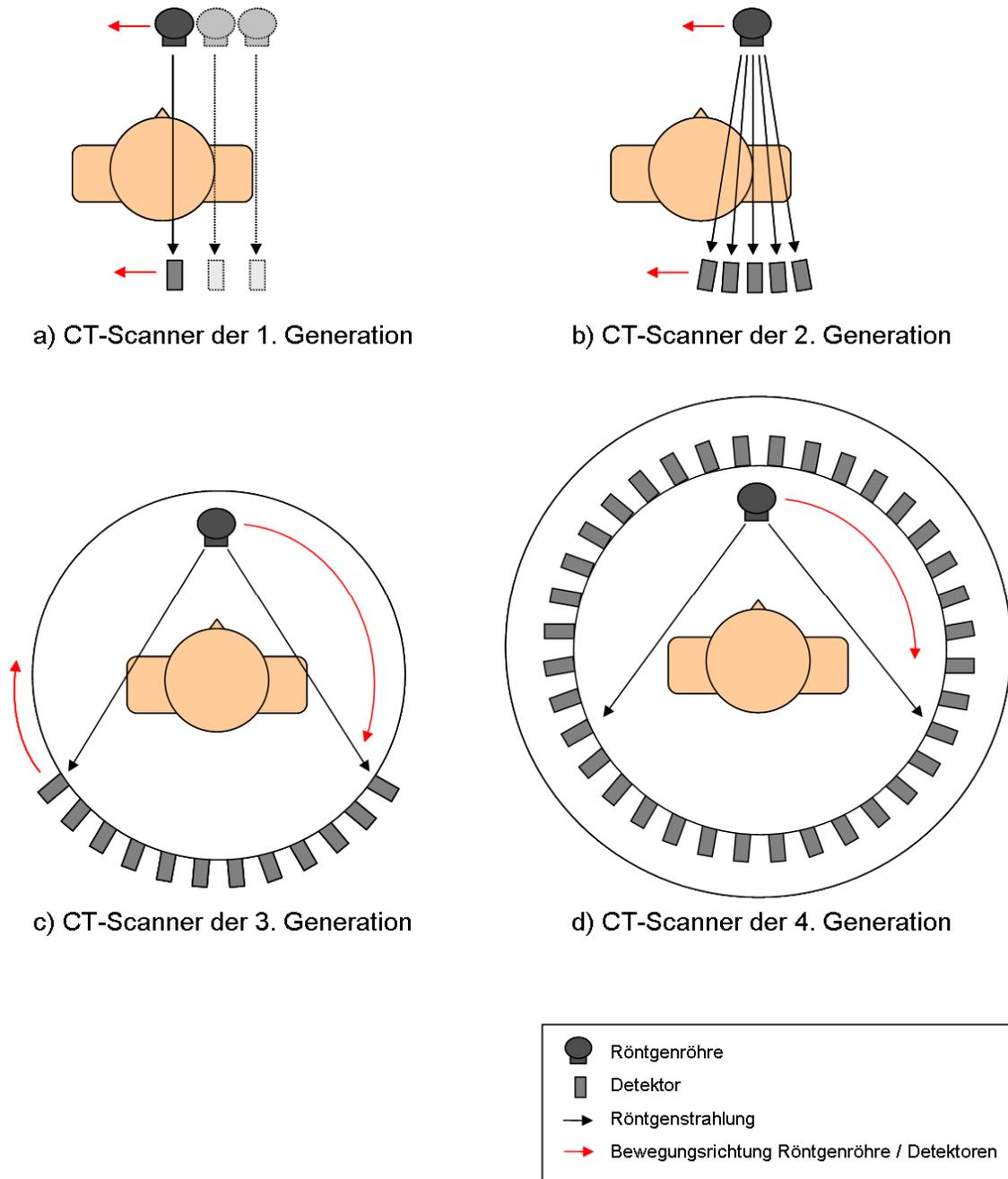
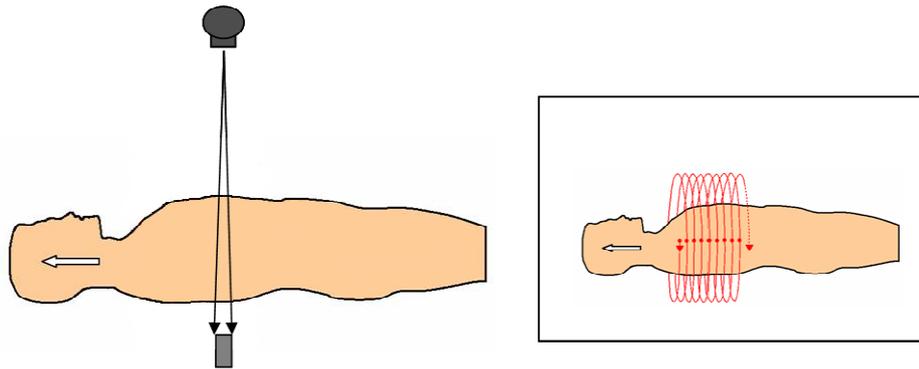


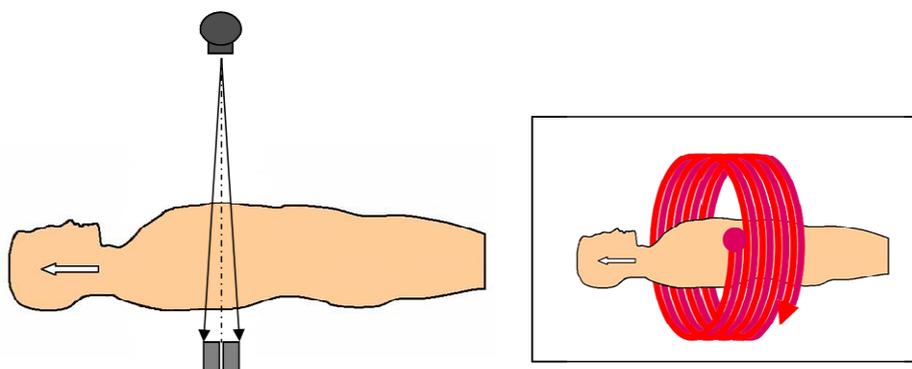
Abbildung 3: Die vier CT-Generationen [114, 148]

CT-Scanner der 3. und 4. Generation bieten verschiedene Möglichkeiten der Bildakquisition [147, 232]. Bei den konventionellen Computertomographen der 3. und 4. Generation erfolgen einzelne Schichtaufnahmen nacheinander (Einzelschicht-CT) [232]. Zwischen den Aufnahmen liegen kurze Pausen, in denen die Patientenliege jeweils um den Tischvorschub weiterbewegt wird, so dass eine neue Schichtaufnahme an anderer Stelle erfolgen kann [232]. Röhrenrotation und Tischvorschub sind also diskontinuierlich. Bei der Spiral-CT (Abbildung 4a) sind Röhrenrotation und Tischvorschub kontinuierlich [26, 147-149, 154, 232]. Die Röntgenröhre beschreibt eine spiralförmige Bahn um den Körper, die Aufnahmen erfolgen kontinuierlich, während die Patientenliege durch die Gantry gefahren wird [26, 147-149, 154, 232]. Dabei können Schichtendicke und Tischvorschub unabhängig voneinander variiert werden [147]. Der Pitch-Faktor (P) beschreibt das Verhältnis von Tischvorschub pro Röhrenrotation zur Schichtkollimation [147, 154]. Die Angabe des Pitch-Faktors ist wichtig, um die Bildqualität und die Patientendosis vergleichend abschätzen zu können [147]. Bei einem Pitch-Faktor > 1 reduziert sich die Patientendosis im Vergleich zur konventionellen CT mit lückenlos aufgenommenen Schichten um den Faktor $1/P$, gleichzeitig ergibt sich aber eine mögliche Verschlechterung der Bildqualität [147]. Aus dem Datensatz lassen sich Schichten beliebiger Dicke und in variablem Abstand zueinander rekonstruieren [147]. Die Anwendung der Spiral-CT-Technik bietet mehrere Vorteile gegenüber der konventionellen CT-Technik: kürzere Untersuchungszeiten, Reduktion von Bewegungsartefakten, lückenlose Erfassung von Volumendatensätzen in einer Atempause, Reduzierung von Partialvolumeneffekten durch Rekonstruktion überlappender Schichten, Möglichkeit der Rekonstruktion dreidimensionaler Bilder und Bilder beliebiger Schichtebenen sowie bessere Ausnutzung des Kontrastmittelbolus für Mehrphasenuntersuchungen und CT-Angiographie [26, 147-149, 232].

Die Weiterentwicklung der Einzeilen-Spiral-CT war die Einführung der Mehrzeilen-Spiral-CT, auch Mehrschicht- oder Multislice-CT genannt (Abbildung 4b) [26, 98, 147, 148, 154, 216]. Hier sind gegenüber der Röntgenröhre nicht nur eine Detektorreihe, sondern mehrere nebeneinander angeordnet, so dass mehrere Schichten gleichzeitig aufgenommen werden können [26, 98, 147, 148, 154, 216, 275]. Die Vorteile dieses Verfahrens sind im Wesentlichen eine größere Volumenabdeckung, kürzere Untersuchungszeiten und eine verbesserte räumliche Auflösung [98, 154, 216, 275]. Darüber hinaus erschließen sich durch die Mehrzeilen-CT neue klinische Applikationsmöglichkeiten wie zum Beispiel die Kardio-CT [98, 154, 216]. Derzeit stehen 64-Zeilen-Geräte zur Verfügung.



a) Einzeilige Spiral-CT



b) Zweizeilige Spiral-CT

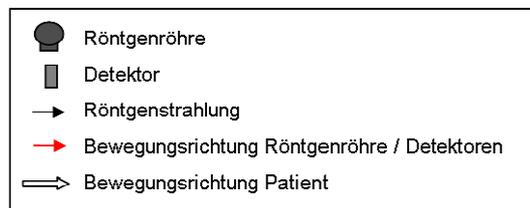


Abbildung 4: Einzeilen-Spiral-CT und Zweizeilen-Spiral-CT [147-149]

3.2.4 Bildrekonstruktion

Die an den Detektoren gemessenen Schwächungsprofile, auch Projektionen genannt, werden in elektrische Signale umgewandelt und zum Bildprozessor weitergeleitet [232]. Bei der hier stattfindenden Bildrekonstruktion wird durch Überlagerung der Schwächungswerte aller Projektionen ein Schichtbild erzeugt [232]. Diesen Prozess bezeichnet man auch als gefaltete Rückprojektion: der Begriff Faltung beschreibt im Wesentlichen den Gebrauch von negativen Korrekturwerten, um das Verschmieren von Objektgrenzen zu vermeiden; die Rückprojektion besteht aus der Rückübertragung der gefalteten Daten in eine zweidimensionale Bildmatrix, wobei diese Bildmatrix typischerweise 512 x 512 oder 1024 x 1024 Bildelemente umfasst [232]. Dabei repräsentiert jedes Element des zweidimensionalen Bildes (Pixel) ein Volumenelement (Voxel) entsprechend der Schichtdicke [154, 232]. Das Ausmaß der Schwächung der Röntgenstrahlung in einem Voxel und damit der Grauwert des Pixels ist abhängig von der Dichte des Gewebes im entsprechenden Volumenelement und von der Strahlungsenergie.

Um den Einfluss der Strahlungsenergie zu eliminieren und die Schwächung der Röntgenstrahlung in verschiedenen Gewebearten miteinander vergleichen zu können, wurden die Hounsfield-Einheiten (HE) eingeführt [232]. Diese Einheit errechnet sich aus dem linearen Schwächungskoeffizient μ und ist ein Maß für die Dichte eines Gewebes, wobei die Bezugsgröße Wasser ist (Abbildung 5).[154, 232].

$$HE = \frac{\mu (\text{Objekt}) - \mu (\text{Wasser})}{\mu (\text{Wasser})} \times 1000$$

Abbildung 5: Formel zur Berechnung der Hounsfield-Einheiten [154, 232]

Die gemessenen Intensitätswerte werden auf dem CT-Bild durch unterschiedliche Grauwerte dargestellt, welche unterschiedliche Dichtewerte der Gewebe in Hounsfield-Einheiten (HE) repräsentieren [154]. Dabei erhielt Wasser willkürlich den Dichtewert 0 HE und Luft den Wert -1000 HE [154, 232]. Das menschliche Auge kann nur etwa 20-50 Grautöne unterscheiden [154, 232]. Daher besteht die Möglichkeit, den Bereich der Grauwertdarstellung mit Hilfe der sogenannten Fenstertechnik am Bildschirm zu begrenzen [154, 232]. So werden nur die zu untersuchenden Organstrukturen als Graustufen dargestellt, Gewebe mit Dichtewerten ober- und unterhalb des jeweiligen Fensters stellen sich einheitlich weiß oder schwarz dar [154, 232].

3.2.5 Kontrastmittel

Kontrastmittel verstärken die Dichteunterschiede zwischen dem darzustellenden Organ und dem umgebenden Gewebe und führen so zu einer Erhöhung der Kontrastierung [232]. Die in der Röntgendiagnostik verwendeten Röntgenkontrastmittel absorbieren Röntgenstrahlen stärker (röntgenpositiv) oder schwächer (röntgennegativ) als das umliegende Gewebe [154, 232]. Röntgenpositive Kontrastmittel sind Bariumsulfat und Jodverbindungen, röntgennegative Kontrastmittel sind Luft und CO₂ [154, 232]. In der CT kommen hauptsächlich röntgenpositive, nichtionische Kontrastmittel zum Einsatz [154].

Bei CT-Untersuchungen des Abdomens und des kleinen Beckens kann die Dichte des Magen-Darm-Traktes durch ein orales Kontrastmittel angehoben werden [154, 232]. Den besten Schleimhautbelag erzielt man mit Bariumsulfat, das allerdings nicht wasserlöslich und folglich nicht resorbierbar ist und daher bei geplanten bauchchirurgischen Eingriffen oder bei Verdacht auf eine Perforation des Magen-Darm-Traktes nicht eingesetzt werden darf [154, 232]. In diesen Fällen wird ein wasserlösliches orales Kontrastmittel, z.B. Gastrografin, eingesetzt [154, 232]. Für eine optimale Bildqualität sollte der Patient vor der Kontrastmitteleinnahme nüchtern sein, und das Kontrastmittel sollte etwa 30-60 Minuten vor der Untersuchung getrunken werden. Die oralen Kontrastmittel werden hauptsächlich mit dem Stuhl, ein geringer Teil über das hepatobiliäre System ausgeschieden [154]. Mit relevanten Nebenwirkungen ist nicht zu rechnen.

Eine Kontrastierung von Blutgefäßen durch intravenöse Kontrastmittelapplikation verbessert die Abgrenzung gegenüber umgebenden Strukturen und ermöglicht die Darstellung vermehrter Kontrastmittelanreicherungen in pathologischen Gewebeveränderungen (sogenanntes Kontrastmittel-Enhancement) [154, 232]. Intravenöse Kontrastmittel werden überwiegend renal eliminiert, weniger als 1% werden über den Darm, das hepatobiliäre System und die Speicheldrüsen ausgeschieden [154, 205, 232]. Mögliche Nebenwirkungen bei der Verwendung intravenöser, jodhaltiger Kontrastmittel sind Überempfindlichkeitsreaktionen, thyreotoxische Krisen bei Patienten mit latenter oder manifester Hyperthyreose sowie Tubulotoxizität bei vorgeschädigter Niere [154, 205, 232, 278]. In der Regel können diese schwerwiegenden Komplikationen durch eine gründliche Anamnese, laborchemische Untersuchungen und gegebenenfalls eine entsprechende Prämedikation weitestgehend vermieden werden [154, 232].

3.2.6 Strahlenexposition

Die Strahlenexposition einer CT-Untersuchung ist nicht unerheblich, hängt jedoch wesentlich von dem untersuchten Bereich und dem eingesetzten Röhrenstrom ab. So beträgt die Strahlenexposition einer Ganzkörperuntersuchung 1-4 mSv in low-dose-Technik und 14-19 mSv in „full-dose“-Technik [52, 53, 172, 263].

3.2.7 Stellenwert der CT in der Melanomdiagnostik

Die CT wird als Staging-Methode bei Melanompatienten mit hohem Metastasierungsrisiko zur Detektion von Organmetastasen eingesetzt [105, 108, 145, 260, 279]. In Frühstadien des Melanoms hat die CT keinen nennenswerten Nutzen, ebenso wie die ^{18}F -FDG-PET eignet sie sich vor allem zur Detektion von Metastasen in fortgeschrittenen Tumorstadien [144, 201, 288]. Bei der Erfassung von Lungenmetastasen ist sie allen anderen bildgebenden Verfahren deutlich überlegen [99, 100, 177, 179, 207, 234].

Verglichen mit der ^{18}F -FDG-PET zeigt die CT jedoch geringere Sensitivitäts- und Spezifitätswerte bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen, kutanen und subkutanen Metastasen, abdominellen Metastasen sowie Knochenmetastasen; verglichen mit der MRT konnten Limitationen der CT bei der Erfassung von Hirn-, Leber- und Knochenmetastasen nachgewiesen werden [99, 100, 133, 179, 207, 234, 257].

3.3 Integrierte PET/CT

3.3.1 Entwicklungsgeschichte der PET/CT

In den 90er Jahren wurde begonnen, Daten verschiedener komplementärer Modalitäten wie CT und PET retrospektiv mittels einer geeigneten Software zu überlagern [40, 203, 265-267, 272, 284]. Trotz der Erfolge dieser retrospektiven Bildfusion in der neurologischen Forschung konnte sich dieses Verfahren für Anwendungen außerhalb des Gehirns nicht durchsetzen [40, 203, 261, 265, 266, 272]. Deshalb begann die Planung einer PET/CT-Hardwarefusion mit dem Ziel, ein diagnostisches Verfahren zu entwickeln, mit dem morphologische und funktionelle Aufnahmen in einer Untersuchung akquiriert werden können [203, 262]. Der erste Prototyp eines PET/CT-Tomographen wurde im Mai 1998 am University of Pittsburgh Medical Center in Betrieb genommen, seit 2001 sind PET/CT-Tomographen kommerziell erhältlich [40, 191, 203, 262-265, 267]. Seitdem ist eine rasante Verbreitung und Weiterentwicklung dieser Technik zu beobachten [42, 43, 46, 69, 191, 203, 262-267, 282].

Das Hauptanwendungsgebiet der PET/CT ist die Onkologie: die PET/CT wird sehr erfolgreich bei der Diagnostik, dem Staging und der Therapiekontrolle vieler maligner Tumoren eingesetzt und zeigt deutliche Überlegenheit gegenüber einer Analyse der Einzelmodalitäten ^{18}F -FDG-PET und CT [21, 23, 31, 32, 37, 43, 46, 62, 68, 69, 71, 75, 76, 85, 88, 126, 137, 139, 140, 160, 164, 170, 172, 181, 191, 198, 202, 209, 222, 237, 242, 243, 255, 264, 272, 281, 282, 286, 290]. Aus den bisher verfügbaren Daten lassen sich auch einige Indikationen der PET/CT zur Lokalisation des Fokus bei unklaren Entzündungsprozessen ableiten: Fieber unklarer Genese, großflächige Weichgewebsinfektionen, Verdacht auf chronische Osteomyelitis sowie Verdacht auf Infektion einer Gelenkprothese [22, 24, 76, 155, 172, 196, 202, 223, 282]. Weitere Indikationen, die eine hochpräzise Überlagerung von PET und CT erfordern, sind beispielsweise die selektive Feinnadelbiopsie vitaler Tumorareale sowie die Thermoablation kleinerer Metastasen oder Tumorrezidive [46, 62, 76, 172, 242, 267]. Die PET/CT kann außerdem zur Strahlentherapie-Planung eingesetzt werden [46, 51, 54, 75, 76, 85, 129, 172, 189, 217, 242, 264, 267, 272, 281, 282].

3.3.2 Grundprinzipien und Vorteile der PET/CT

Die integrierte PET/CT ist eine nichtinvasive bildgebende Methode zur Darstellung morphologischer und funktioneller Zusammenhänge in einem Untersuchungsgang durch Kopplung der zwei ausgereiften diagnostischen Verfahren ^{18}F -FDG-PET und CT [40, 43, 46, 62, 76, 85, 152, 172, 191, 203, 242, 263-268, 281, 282].

Im Grunde besteht ein PET/CT-Gerät aus jeweils separat entwickelten PET- und CT-Tomographen, die starr zusammengefügt sind [40, 46, 191, 203, 263]. Die PET/CT besitzt zwei Gantries, eine vordere CT-Gantry und eine hintere PET-Gantry, sowie einen gemeinsamen Patientenlagerungstisch (Abbildung 6) [40, 43, 172, 191, 203, 263, 272]. Die Bildakquisition und -rekonstruktion erfolgt für jede der beiden Modalitäten getrennt wie bei den Einzeluntersuchungen, allerdings wird die PET/CT von einer gemeinsamen Konsole aus bedient [203]. Die erhaltenen Bilder beider Modalitäten werden durch eine speziell entwickelte Software synchronisiert und fusioniert [40, 172, 191, 203, 263, 272].



Abbildung 6: Philips Gemini PET/CT-System; *CT-Gantry, **PET-Gantry [191, 203, 263]

Durch die PET/CT-Hardwarefusion ergeben sich eine Reihe von Vorteilen gegenüber den Einzelmodalitäten PET und CT sowie gegenüber einer retrospektiven Koregistrierung beider Verfahren. Der Untersuchungsumfang des PET- und CT-Teiles ist genau aufeinander abgestimmt [46]. Aufgrund der fast gleichzeitigen Untersuchung ist die Positionierung des Patienten einschließlich aller flexiblen (z.B. Wirbelsäule) und lageverschieblichen (z.B. Darm) Strukturen des Körpers in beiden Teiluntersuchungen annähernd gleich, was eine hochpräzise Überlagerung der PET- und CT-Bilder möglich macht und folglich die diagnostische Genauigkeit und damit Sensitivität und Spezifität der Untersuchung erhöht

[46, 261, 267, 282]. Die Koregistrierung ermöglicht es, die CT-Bilder für die Schwächungskorrektur der PET zu verwenden [40, 43, 46, 62, 152, 161, 162, 191, 203, 242, 244, 261, 263, 265-268, 272, 281, 282]. Durch die Verwendung der CT-Transmissionsdaten kann die PET-Untersuchungszeit um etwa ein Drittel verkürzt werden, die zeit- und kostenaufwendige Schwächungsmessung mit den ^{137}Cs - bzw. ^{68}Ge -Strahlenquellen der PET-Geräte wird überflüssig [43, 46, 62, 203, 242, 261, 266, 267, 272, 281, 282]. Es resultieren sehr gute schwächungskorrigierte PET-Bilder [46, 203, 261, 266, 267, 272]. Die PET/CT bringt außerdem einen logistischen Vorteil für Patienten und Kliniker, da PET- und CT-Aufnahmen in einer Untersuchung akquiriert werden können und nur ein einziger, integrierter Befund erstellt werden muss [35, 45, 203, 261, 267, 281].

3.3.3 PET/CT-Untersuchungsablauf und Akquisitionsprotokolle

Mindestens 45, meist 60-90 Minuten vor Beginn der PET/CT-Untersuchung erfolgt die Injektion von ^{18}F -FDG [35, 42, 43, 45, 76, 152, 172, 261, 263, 265, 268, 282]. Während der ^{18}F -FDG-Uptake-Phase soll der Patient etwa 1-1,5 Liter eines oralen Röntgenkontrastmittels trinken [35, 42, 45, 76, 152, 263, 282]. Für die Untersuchung wird der Patient auf der Untersuchungsliege positioniert [35, 42, 43, 45, 152, 172, 203, 261, 263, 265, 268, 272, 282]. Der Patient nimmt dabei Rückenlage ein, die Arme sind bei Ganzkörperuntersuchungen typischerweise über dem Kopf gelagert [35, 42, 76, 152, 172, 203, 263, 272, 282]. Zunächst wird das Planungstopogram aufgenommen [35, 40, 42, 43, 172, 203, 261, 263, 265, 266]. Mit Hilfe des Topograms kann der zu untersuchende Bereich genau definiert werden [35, 42, 43, 203, 263, 265, 266]. Das Topogram wird während einer kontinuierlichen Bettbewegung mit der in einer bestimmten Position fixierten Röntgenröhre aufgenommen und entspricht damit einer normalen Röntgenaufnahme eines ausgedehnten axialen Untersuchungsbereiches [35, 203]. Im Anschluss wird der Patient in den vorderen Teil der Gantry verschoben, es erfolgt ein Ganzkörper-CT-Scan mit oder ohne intravenöser Kontrastmittelverstärkung in kraniokaudaler Richtung, der etwa 1-5 Minuten dauert [35, 40, 42, 43, 152, 172, 203, 261, 263, 265, 266, 268, 272]. Nach dem CT-Scan wird der Patient in den hinteren Teil der Gantry verschoben, wo der PET-Emissions-Scan in kaudokranialer Richtung erfolgt [35, 40, 42, 43, 152, 172, 203, 261, 263, 265, 266, 268, 272]. Während den Emissionsaufnahmen werden die CT-Bilder zur Schwächungskorrektur der bereits akquirierten Bettpositionen verwendet, um die Gesamtrekonstruktionszeit nach Abschluss des PET-Scans zu reduzieren [35, 42, 43, 203, 261, 266]. Die Akquisitionszeit beträgt zwischen zwei und zehn Minuten pro Bettposition in Abhängigkeit der applizierten Aktivität, der

Patientengröße, des Patientengewichtes und der Sensitivität des PET-Scanners, so dass die Gesamtdauer der Emissionsaufnahmen bei 20-45 Minuten liegt [35, 76, 152, 172, 203, 265, 268].

Es werden unterschiedliche PET/CT-Untersuchungsprotokolle von den verschiedenen PET/CT-Institutionen angewendet, von denen drei nachfolgend genauer beschrieben werden [42, 46, 172]:

- Im Rahmen der PET/CT-Untersuchung wird lediglich eine low-dose CT ohne intravenöse Kontrastmittelverstärkung (Nativ-CT) angefertigt [35, 42, 46, 52]. Dieses Verfahren ermöglicht die Akquisition eines qualitativ hochwertigen PET-Datensatzes. Man erhält CT-Bilder mit limitierter Bildqualität [42]. Artefakte durch die Verwendung von Kontrastmittel sind bei diesem Protokoll nicht zu erwarten, und die Strahlenexposition ist geringer als bei der diagnostischen PET/CT [46, 52].
- Der CT-Teil der PET/CT wird als diagnostische CT-Untersuchung in üblicher „full-dose“-Technik mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung (KM-CT) betrieben [35, 42, 46, 52]. Bei diesem Verfahren erhält man zwei qualitativ hochwertige Untersuchungsergebnisse, es muss jedoch mit Artefakten bei der CT-basierten Schwächungskorrektur gerechnet werden [46].
- Zunächst werden eine native, low-dose CT (Nativ-CT) und eine PET angefertigt [42, 46, 52, 282]. Im Anschluss erfolgt eine diagnostische CT-Untersuchung in „full-dose“-Technik mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung (KM-CT) [42, 46, 52, 282]. Bei diesem Verfahren können die kontrastmittelbedingten Artefakte bei der CT-basierten Schwächungskorrektur vermieden werden, jedoch ist dieses Protokoll relativ aufwendig und führt zu einer höheren Strahlenexposition (Abbildung 7) [46, 52, 53].

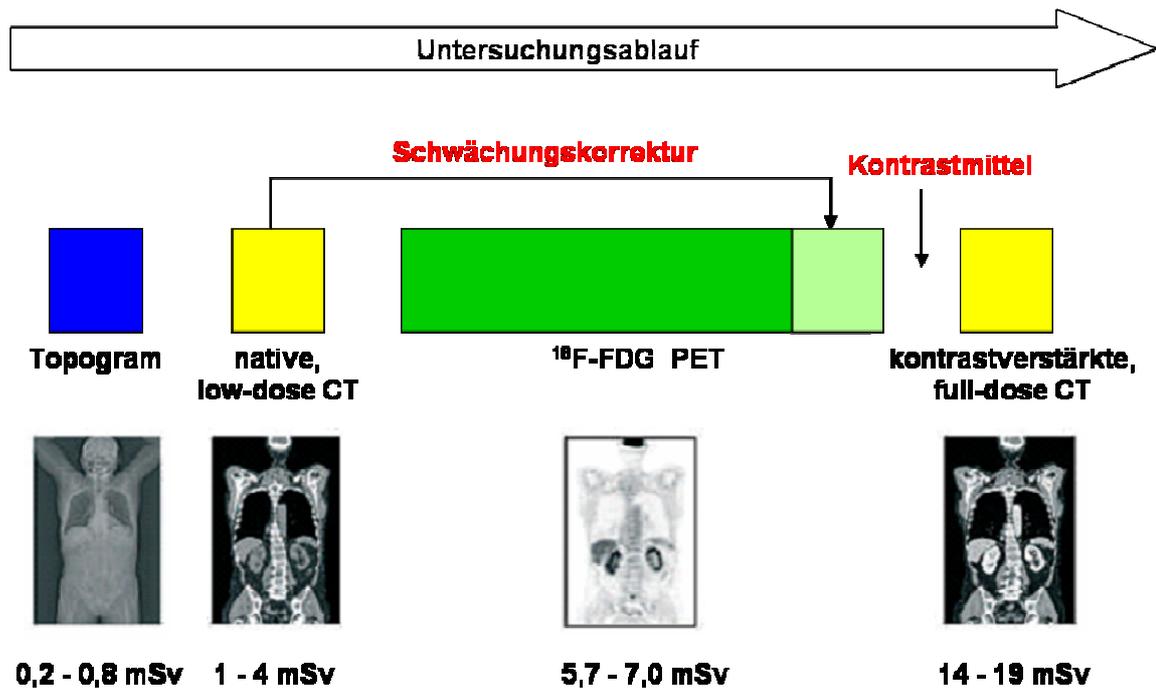


Abbildung 7: Möglicher Ablauf und Strahlenexposition einer PET/CT-Untersuchung [52, 53, 172, 203]

3.3.4 Mögliche Fehlerquellen und deren Optimierung

Bei Verwendung der CT zur Schwächungskorrektur der PET-Aufnahmen ergeben sich eine Reihe von methodischen Fehlerquellen, die bei Nichtbeachtung die PET/CT-Bildqualität und damit den diagnostischen Wert der integrierten Untersuchung beeinträchtigen können [35, 192, 203, 264, 266, 282]. Durch optimierte Akquisitionsprotokolle können diese Fehlerquellen weitgehend minimiert werden.

Bei Lagerung der Arme neben den Körper kommt es zu Strahlauhärtungsartefakten, die sich in der CT als Streifen entlang von Verbindungslinien mit besonders hoher Schwächung darstellen [42, 45, 161, 192, 203]. Diese Artefakte mindern die diagnostische Qualität der CT und können zu artifiziellen ^{18}F -FDG-Mehranreicherungen in den schwächungskorrigierten PET-Aufnahmen führen [45, 161, 192, 203, 282]. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, sollten die Arme aus dem Sichtfeld entfernt sein und bei den üblichen Ganzkörperuntersuchungen neben den Kopf gelagert werden [35, 42, 45, 46, 66, 161, 203]. Da die PET/CT-Untersuchung nur etwa 30 Minuten dauert, ist eine solche Armlagerung für die meisten Patienten akzeptabel [35, 45, 46]. Falls auch der Kopf-Hals-Bereich genau untersucht werden muss, ist ein geteiltes Untersuchungsprotokoll erforderlich, mit den Armen nach oben bzw. unten gelagert und einer Schnittstelle etwa im Schulterbereich [35, 45, 46].

Infolge des geringeren Diameters des CT-Gerätes verglichen mit dem des PET-Gerätes kann das CT-Gesichtsfeld bei übergewichtigen Patienten oder bei Patienten, die nur eine Armlagerung am Körper tolerieren, überschritten werden, so dass nicht der gesamte Patientenquerschnitt innerhalb des transversalen Messfeldes enthalten ist [35, 45, 66, 161, 203, 242, 266, 272]. Dann ergeben sich neben den visuellen Störungen der Aufnahmen Fehler in der Schwächungskorrektur, da die verwendeten CT-Transmissionsbilder das Objekt nur partiell abbilden [35, 36, 45, 161, 192, 203, 242, 266, 272]. Es kommt zu einer Unterschätzung der ^{18}F -FDG-Aktivität in den abgeschnittenen Arealen, die bis zu 90% des eigentlichen Wertes betragen kann [36, 45, 203]. Mit Hilfe eines einfachen Algorithmus kann das CT-Gesichtsfeld retrospektiv erweitert werden, so dass die Tracerverteilung im Rahmen von 5-10% des tatsächlichen Wertes rekonstruiert werden kann [35, 36, 45, 66, 161, 203, 272]. Außerdem können modifizierte Strategien zur optimierten Patientenpositionierung eingesetzt werden, um diese Artefakte prospektiv zu vermeiden [203, 242]. Metallimplantate können zum Teil gravierende Strahlauhärtungsartefakte im CT-Bild verursachen, die sich vom Metallkörper ausgehend als strahlförmige Streifen darstellen [46, 150, 203]. In den unkorrigierten PET-Emissionsbildern entsprechen Metallimplantate in der Regel kalten Arealen, sogenannten „white spots“ [35, 45, 117, 203]. Nach CT-basierter Schwächungskorrektur können Artefakte in den Emissionsaufnahmen im Bereich dieser Areale entstehen, es zeigt sich ein fokal erhöhter ^{18}F -FDG-Uptake [35, 62, 66, 117, 119, 150, 203, 242, 272, 282]. Durch Vergleich der PET- und CT-Bilder sowie durch Nutzung der unkorrigierten Emissionsaufnahmen können diese Artefakte jedoch meist als solche interpretiert werden [35, 45, 46, 62, 117, 203, 242, 272]. Derzeit werden Ansätze zur Korrektur von Metallartefakten in den CT-Aufnahmen evaluiert, bevor die CT zur Schwächungskorrektur verwendet wird [35, 203, 266, 267].

Die Anwendung intravenöser und oraler Kontrastmittel bei der CT-Untersuchung kann zu Artefakten im PET-Bild führen, wenn das CT-Bild zur Schwächungskorrektur verwendet wird [5, 6, 8, 9, 15, 32, 34, 35, 46, 62, 66, 161, 203, 242, 244, 261, 266, 267, 272, 282]. In den schwächungskorrigierten PET-Aufnahmen ergeben sich fokale Mehranreicherungen in Arealen, die in den CT-Bildern erhöhte Kontrastmittelkonzentrationen aufweisen [5, 6, 8, 9, 15, 32, 34, 35, 62, 66, 161, 203, 242, 266, 267, 282]. Um kontrastmittelinduzierte Artefakte zu vermeiden, können die kontrastmittelverstärkten CT-Aufnahmen retrospektiv korrigiert werden, bevor sie zur Schwächungskorrektur verwendet werden [34, 203, 211, 261, 266, 267]. Alternativ kann die intravenöse Kontrastmittelapplikation so modifiziert werden, dass fokale Kontrastmittelanreicherungen, die bei genügend hoher Dichte zu entsprechenden

artifiziellen Mehranreicherungen im schwächungskorrigierten PET-Bild führen, vermieden werden [7, 34, 35, 45, 46, 146, 203, 244]. Des Weiteren kann zusätzlich zur diagnostischen CT-Untersuchung ein zweiter CT-Datensatz in low-dose-Technik und ohne intravenöse Kontrastmittelverstärkung (Nativ-CT) akquiriert werden, dessen Daten zur Schwächungskorrektur verwendet werden [62, 66, 244, 266, 267]. Artefakte durch Verwendung oraler Kontrastmittel können prospektiv vermieden werden, wenn ein röntgenpositives Kontrastmittel mit geringerer Dichte oder ein röntgennegatives, wasserbasiertes Kontrastmittel eingesetzt wird [9, 34, 35, 46, 62, 66, 203].

Während die CT in der Regel in Atemstillstand und in maximaler Inspiration erfolgt, erfordert die PET aufgrund der längeren Akquisitionszeit ein kontinuierliches, flaches Atmen [32, 33, 35, 42, 45, 46, 66, 161, 192, 203, 242, 266, 267, 272, 282]. Die unterschiedlichen Atemlagen können zu einer erheblichen Verschiebung des Zwerchfells und der angrenzenden Organe zwischen PET- und CT-Scan führen und so Fehler in den schwächungskorrigierten PET-Aufnahmen verursachen und die Koregistrierung beeinträchtigen [32, 33, 42, 46, 66, 161, 192, 203, 242, 266, 267, 272, 282]. Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Reduzierung dieser Artefakte. So werden in der Literatur unterschiedliche Atemprotokolle beschrieben, mit denen atmungsinduzierte Artefakte reduziert werden können [33, 35, 42, 45, 46, 59, 62, 66, 74, 115, 116, 118, 192, 203, 218, 242, 266, 267, 272, 282]. Einige Autoren propagieren CT-Aufnahmen in Atemstillstand bei normaler Expiration oder bei freier flacher Atmung [35, 62, 66, 115, 116, 118, 161, 203, 242, 266, 267, 272, 282]. Andere bevorzugen ein adaptiertes Atemprotokoll: dabei atmet der Patient zu Beginn der CT-Akquisition flach und wird, sobald das CT-Messfeld den oberen Thorax erreicht, aufgefordert auszuatmen und nicht mehr zu atmen; wenn die CT das obere Abdomen überschritten hat, darf der Patient flach weiteratmen; die CT wird also im Bereich des Diaphragmas in normaler Expiration aufgenommen, was der Atemmittellage im PET entspricht [33, 35, 42, 45, 74, 203]. Des Weiteren kann das Auftreten respiratorischer Artefakte durch Einsatz mehrzeiliger Spiral-CT-Geräte reduziert werden [35, 38, 42, 203, 266, 267]. Außerdem besteht die Möglichkeit einer nachträglichen Korrektur der Bilder [46]. Bei den oben genannten alternativen Atemprotokollen muss auf die Durchführung einer CT in maximaler Inspiration verzichtet werden, um die Koregistrierung zu optimieren, was den diagnostischen Wert der CT im Thoraxbereich nachteilig beeinflussen kann [3, 12]. Um dies zu vermeiden, kann die CT auch in tiefer Inspiration und der anschließende PET-Scan in mehreren Phasen tiefer Inspiration akquiriert werden, um bestmögliche Bildqualität ohne Fehler in den schwächungskorrigierten PET-Bildern zu erlangen [212].

Bei Ganzkörperuntersuchungen wird die CT in kraniokaudaler Richtung akquiriert, die PET dagegen in kaudokranieler Richtung. Daraus resultiert eine Zeitdifferenz zwischen beiden Untersuchungen im Kopf-Hals-Bereich von etwa 20-30 Minuten [35, 39, 62, 203]. Bei nicht adäquater Patientenlagerung kann es durch Muskelrelaxation oder Muskelbewegung zu Verschiebungen kommen [35, 39, 192, 203, 242]. Die Folge sind fehlerhafte Registrierungen zwischen CT- und PET-Aufnahmen und damit fehlerhafte Tracerverteilungen im schwächungskorrigierten PET-Bild [39, 203, 242]. Durch Verwendung zusätzlicher Lagerungshilfen können diese Bewegungsartefakte minimiert werden [39, 203]. Außerdem kann ein zweigeteiltes Akquisitionsprotokoll eingesetzt werden, das eine Aufnahme des HNO-Bereichs und des Torsos mit spezieller Lagerung ermöglicht [35, 203].

3.3.6 Stellenwert der PET/CT in der Melanomdiagnostik

Bisherige Studien über den Einsatz der PET/CT beim Staging von Melanompatienten in fortgeschrittenen Tumorstadien berichten von einer Erhöhung der Sensitivität und Spezifität gegenüber den Einzelmodalitäten ^{18}F -FDG-PET und CT sowie gegenüber einer side-by-side-Analyse beider Verfahren [30, 43, 136, 188, 206, 213, 231, 243, 254, 279].

Da beide Komponenten der PET/CT, ^{18}F -FDG-PET und CT, in Frühstadien des Melanoms keinen routinemäßigen Einsatz finden, ist es nicht verwunderlich, dass bisher verfügbare Daten keinen wesentlichen Stellenwert der integrierten PET/CT-Diagnostik in den Melanomstadien AJCC I und II nachweisen konnten [43, 84, 156, 213, 250, 279, 288].

4. Material und Methoden

4.1 Fragestellung

Die vorliegende Studie bewertete zunächst die einzelnen Modalitäten der PET/CT, low-dose CT ohne intravenöse Kontrastmittelgabe (Nativ-CT), diagnostische „full-dose“ CT mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung (KM-CT) und Positronenemissionstomographie mit ^{18}F -Fluorodeoxyglukose (^{18}F -FDG-PET) bezüglich ihres Potenzials in der Diagnostik von Melanompatienten. Anschließend wurde in gleicher Weise der Wert der kombinierten und synchronisierten Bildanalyse von Nativ-CT und ^{18}F -FDG-PET sowie von KM-CT und ^{18}F -FDG-PET untersucht. Dadurch sollte geklärt werden, ob die KM-CT für eine suffiziente PET/CT-Diagnostik notwendig ist, oder ob hierzu auch die bisher nur zur Schwächungskorrektur verwendete Nativ-CT ausreicht.

4.2 Studienaufbau

Die retrospektive Studie umfasste 50 PET/CT-Untersuchungen, die zwischen Januar 2004 und Oktober 2007 bei 50 Melanompatienten (36 Männer, 14 Frauen, mittleres Alter 57 Jahre, Altersverteilung von 29 bis 85 Jahren) erfolgten. Die Untersuchungen fanden in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin im Klinikum Großhadern (Ludwig-Maximilians-Universität, LMU) statt, in Kooperation mit dem Institut für Klinische Radiologie (LMU). Bei allen Patienten war die Diagnose eines malignen Melanoms zum Untersuchungszeitpunkt histologisch gesichert, die Untersuchungen erfolgten im Rahmen der Primärtumor-suche, des Stagings oder der Verlaufskontrolle unter oder nach Therapie.

Die Auswertung der Untersuchungen erfolgte zunächst läsionenbasiert, d.h. es wurden alle metastasenverdächtigen Herde einzeln beurteilt. Suspekte Läsionen wurden nur dann in die Studie aufgenommen, wenn sie in allen drei Modalitäten im Untersuchungsfeld lagen.

Anschließend wurde eine untersuchungsbezogene Analyse durchgeführt. Hierzu wurde jede der 50 Untersuchungen für die kombinierten und synchronisierten PET/Nativ-CT- und PET/KM-CT-Aufnahmen entweder als positiv oder negativ bezüglich einer Melanom-manifestation gewertet.

4.3 Untersuchungsablauf

Die PET/CT-Untersuchungen wurden als Ganzkörperaufnahmen an einem Philips Gemini PET/CT-System (Philips, Hamburg) vorgenommen. Dieses besteht aus einem GSO-Vollring-PET-Scanner und einem zweizeiligen Spiral-CT-Scanner. Alle PET/CT-Untersuchungen wurden in Normoglykämie bei einem Blutglukosespiegel < 120 mg/dl durchgeführt. Die Nüchternperiode vor der Untersuchung betrug mindestens sechs Stunden.

Zunächst wurde die Nativ-CT in low-dose-Technik nach Gabe von röntgennegativem oralem Kontrastmittel, aber ohne intravenöse Kontrastmittelverstärkung aufgenommen (Röhrenstrom 20 mAs, Röhrenspannung 140 kV, Bildmatrix 512 x 512 Bildpunkte).

Anschließend erfolgte die PET-Untersuchung. Neben der intravenösen Injektion von 200 MBq ^{18}F -FDG erhielten die Patienten 20 mg Furosemid, um die renale Elimination von ^{18}F -FDG zu beschleunigen, sowie 20 mg Butylscopolaminbromid, um die intestinale Speicherung von ^{18}F -FDG zu reduzieren. 60 Minuten nach der ^{18}F -FDG-Injektion und nach Blasenentleerung wurden die Emissionsaufnahmen in kaudokranieler Richtung akquiriert. Die Bildmatrix betrug 144 x 144 Bildpunkte. Die Bettpositionen (field of view (FOV) 155 mm) wurden mit einer Akquisitionszeit von drei Minuten pro Bettposition aufgenommen. Die Schwächungskorrektur erfolgte CT-basiert anhand der Transmissionsdaten der zuerst akquirierten Nativ-CT.

Zuletzt erfolgte die diagnostische CT-Untersuchung in „full-dose“-Technik mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung (KM-CT; Röhrenstrom 145 mAs, Röhrenspannung 120 kV, Bildmatrix 512 x 512 Bildpunkte, Schichtdicke 5,0 mm, Tischvorschub 2,5 mm/s, Rotationszeit 0,5 s, Pitch-Faktor 1, axiales Blickfeld 600 mm). Die Bilder wurden nach automatischer intravenöser Injektion von 120 ml (2,5 ml/s) jodhaltigem Kontrastmittel (Ultravist 300, Schering, Berlin) aufgenommen. Eine zeitliche Verzögerung zwischen der Injektion und der Bildaufnahme von 50 Sekunden ermöglichte die Darstellung der Organe in der venösen Phase.

Sowohl die Nativ-CT- als auch die KM-CT-Aufnahmen wurden in Expiration durchgeführt, damit eine möglichst exakte Überlagerung mit den PET-Bildern, die aufgrund der längeren Akquisitionszeit bei flacher, freier Atmung erfolgten, erreicht werden konnte.

Die CT-Aufnahmen wurden zur Auswertung auf einem PC unter Verwendung von eFilm Workstation 1.5.3 Software (eFilm Medical, Toronto, Ontario, Kanada) wiedergegeben. Die PET-Aufnahmen sowie die kombinierten und synchronisierten PET/CT-Bilder wurden zur Analyse auf einer HERMES Workstation (Nuclear Diagnostics AB, Hägersten, Schweden) dargestellt.

4.4 Auswertung

Die Aufnahmen wurden von zwei Untersuchern mit Erfahrung in der PET- und CT-Diagnostik ausgewertet, die bezüglich der Ergebnisse der Untersuchungen geblindet waren. Sie kannten lediglich die klinischen Angaben zur entsprechenden Untersuchung, zum Beispiel die Lokalisation des Primärtumors oder bisherige therapeutische Maßnahmen.

Nativ-CT, KM-CT, ^{18}F -FDG-PET und die jeweils kombinierten und synchronisierten PET/CT-Aufnahmen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten von den gleichen Untersuchern beurteilt. Dabei wurde zunächst die Nativ-CT ausgewertet, als nächstes die KM-CT, dann die ^{18}F -FDG-PET und schließlich die kombinierten und synchronisierten PET/CT-Bilder.

4.4.1 Läsionenbasierte Auswertung

4.4.1.1 Auswertung der Einzelmodalitäten

Bezüglich einer möglichen Manifestation eines malignen Melanoms wurde eine Läsion in jeder der drei Einzelmodalitäten Nativ-CT, KM-CT und ^{18}F -FDG-PET als „positiv“ oder „negativ“ eingestuft.

Eine Läsion wurde als solche gewertet und in die Analyse aufgenommen, wenn sie zumindest in einer der Modalitäten grenzwertig oder positiv beurteilt wurde. In der Nativ-CT wurde eine Läsion als positiv eingestuft, wenn morphologische Veränderungen (z.B. Osteolysen, Weichteilvermehrungen) oder vergrößerte Lymphknoten (Grenze: 1 cm) nachweisbar waren. In der KM-CT wurde ein Herd als positiv bewertet, wenn morphologische Veränderungen (z.B. Osteolysen, Weichteilvermehrungen), vergrößerte Lymphknoten (Grenze: 1 cm) oder eine pathologisch verstärkte Kontrastmittelaufnahme nachweisbar waren. In der ^{18}F -FDG-PET wurde eine Herdläsion als positiv beurteilt, wenn sie einen pathologisch vermehrten ^{18}F -FDG-Uptake (Grenzwert: $\text{SUV}_{\text{max}} 2,5$) zeigte.

Negativ wurde ein Befund bewertet, wenn er die Kriterien für eine vitale Melanommanifestation nicht erfüllte.

Ferner wurde jeder Läsion in jeder Modalität eine Bewertung der diagnostischen Sicherheit zugewiesen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Definition eines Wertes für die diagnostische Sicherheit (DS-Wert)

DS-Wert	Definition
1	beide Untersucher sind unsicher, ob eine Läsion als positiv bzw. negativ zu beurteilen ist
2	ein Untersucher ist unsicher, der andere ist sich sicher
3	beide Untersucher sind sich sicher

Insgesamt wurden 232 Läsionen in die Auswertung aufgenommen, 151 davon waren gesicherte Melanometastasen. Dabei erhob die Nativ-CT 213 tumor- bzw. metastasenverdächtige Befunde, die KM-CT 208 und die ^{18}F -FDG-PET 169. Läsionen, die mit einer Modalität nicht erfasst werden konnten, erhielten nach der Bildanalyse der Einzelmodalitäten den DS-Wert „-3“. Nur so konnten die Ergebnisse von Nativ-CT, KM-CT und ^{18}F -FDG-PET in der Einzelanalyse sowie in der kombinierten und synchronisierten PET/CT-Analyse hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität miteinander verglichen werden. Nach Erhebung aller Befunde wurden Sensitivität und Spezifität berechnet und alle falschen Ergebnisse hinsichtlich möglicher Ursachen für die fehlerhafte Beurteilung analysiert.

4.4.1.2 Auswertung der integrierten PET/CT-Bilder

Nach Auswertung der einzelnen Modalitäten wurden die kombinierten und synchronisierten PET/CT-Bilder von den gleichen Untersuchern analysiert.

Dabei erfolgte die synchronisierte Bildanalyse an einer Workstation anhand von örtlich synchronisierten Bilddaten. Primäres Ziel dieser Bildsynchronisation war die Gewährleistung, dass in beiden Modalitäten die identische Läsion beurteilt werden konnte.

Die Bewertung der Einzelläsionen in der kombinierten Bildanalyse basierte primär auf den Werten der diagnostischen Sicherheit der 232 Läsionen in den Einzelmodalitäten. Bei übereinstimmenden Ergebnissen in der CT und ^{18}F -FDG-PET (positiv/positiv bzw. negativ/negativ) wurde die Läsion in der Kombination gleichermaßen als positiv oder negativ gewertet. Bei diskrepanten Befunden (positiv/negativ bzw. negativ/positiv) erfolgte die Bewertung anhand der Modalität mit der höheren diagnostischen Sicherheit (höherer

DS-Wert). Bei diskrepanten Befunden und gleichen DS-Werten wurde die Läsion in der kombinierten Analyse als positiv gewertet.

Nach der integrierten Befundbewertung wurden ebenfalls Sensitivität und Spezifität berechnet und falsche Ergebnisse bezüglich ihrer möglichen Ursachen analysiert.

4.4.2 Untersuchungsbasierte Auswertung

In der untersuchungsbezogenen Analyse wurde jede der 50 Untersuchungen für die integrierten PET/Nativ-CT- und PET/KM-CT-Aufnahmen als positiv oder negativ gewertet. Eine komplette Untersuchung wurde positiv gewertet, wenn mindestens ein richtig-positiver oder falsch-positiver Befund erhoben wurde. Umgekehrt wurde eine Untersuchung als negativ gewertet, wenn die Auswertung nur richtig-negative oder falsch-negative Befunde erbrachte.

4.5 Diagnosesicherung

Jede untersuchte Läsion wurde in den drei Einzelmodalitäten Nativ-CT, KM-CT und ¹⁸F-FDG-PET sowie in der integrierten PET/CT-Analyse als positiv oder negativ - bezogen auf einen möglichen Melanombefall - bewertet. Als Goldstandard zur Diagnosesicherung diente der histopathologische Befund (n=41). 191 Läsionen wurden mittels einer Verlaufskontrolle über einen minimalen Zeitraum von mindestens sechs Monaten verifiziert.

Als richtig-positiv wurde eine Läsion bei histopathologischem Nachweis einer Melanommanifestation gewertet oder wenn sich die Läsion im Verlauf progredient oder unter spezifischer Tumorthherapie deutlich regredient zeigte. Eine Läsion war falsch-negativ, wenn sie sich histopathologisch als Melanommanifestation verifizieren ließ, oder wenn im Verlauf eine Progredienz nachzuweisen war. Bei richtig-negativen Läsionen erfolgte die Verifizierung durch histopathologischen Ausschluss eines Melanombefalls oder durch gleichbleibend negative oder regrediente Befunde (z. B. durch Umbau in Narbengewebe) nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes. Als falsch-positiv wurde eine Läsion gewertet, wenn sich histopathologisch keine Melanommanifestation zeigte oder wenn die Läsion ohne spezifische Therapie im Verlauf regredient oder nicht mehr nachzuweisen war.

5. Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der läsionenbasierten Auswertung

5.1.1 Überblick über die Ergebnisse der Einzelmodalitäten und der integrierten PET/CT-Bildanalyse

Einen Überblick über die Ergebnisse der Auswertung der Einzelmodalitäten, low-dose CT ohne intravenöse Kontrastmittelverstärkung (Nativ-CT), diagnostische „full-dose“ CT mit intravenöser Kontrastmittelgabe (KM-CT) und ^{18}F -FDG Positronenemissionstomographie (^{18}F -FDG PET), sowie der integrierten PET/Nativ-CT und PET/KM-CT zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Überblick über die Ergebnisse der Einzelmodalitäten und der integrierten PET/CT-Daten

Befunde	Nativ-CT	KM-CT	^{18}F-FDG-PET	PET/Nativ-CT	PET/KM-CT
richtig-positiv	93	129	136	146	151
richtig-negativ	42	51	71	75	75
falsch-positiv	39	30	10	6	6
falsch-negativ	58	22	15	5	0
Summe	232	232	232	232	232
Sensitivität	62%	85%	90%	97%	100%
Spezifität	52%	63%	88%	93%	93%

5.1.2 Ergebnisse der Einzelmodalitäten

5.1.2.1 Ergebnisse der nativen, low-dose CT (Nativ-CT)

Die low-dose CT ohne intravenöse Kontrastmittelverstärkung (Nativ-CT) zeigte 132/232 positive und 100/232 negative Befunde. Es ergaben sich ein mittlerer DS-Wert von 1,6, eine Sensitivität von 62% und eine Spezifität von 52%. Einzelheiten finden sich in Tabelle 12.

Tabelle 12: Ergebnisse der Nativ-CT

Befunde	Anzahl	mittlerer DS-Wert
richtig-positiv	93	2,2
richtig-negativ	42	1,7
falsch-positiv	39	1,1
falsch-negativ	58	1,5
Summe	232	1,6
Sensitivität	62%	
Spezifität	52%	

In 93 von 232 Fällen zeigte die Nativ-CT **richtig-positive Befunde**, der mittlere DS-Wert betrug 2,2. Im Einzelnen handelte es sich um:

- Lymphknotenmetastasen (n=50)
- Lungenmetastasen (n=20)
- kutane und subkutane Metastasen (n=11)
- Knochen- und Knochenmarkmetastasen (n=8)
- Nebennierenmetastasen (n=3)
- Lebermetastase (n=1)

In 42 von 232 Fällen traten **richtig-negative Befunde** bei einem mittleren DS-Wert von 1,7 auf. Es wurden folgende Diagnosen gestellt:

- nicht-pathologische Lymphknoten (n=22)
- Leberzysten und postinterventionelle Veränderung des Leberparenchyms (n=7)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderungen der Lunge (n=5)
- Sinusitis maxillaris (n=3)
- physiologische Veränderungen im Bereich der Thoraxapertur und des Magen-ausganges (n=2)
- postinjektionelle Veränderung des glutealen Fettgewebes bei Zustand nach Grippe-schutzimpfung (n=1)
- aktivierte Arthrose des Großzehengrundgelenks (n=1)
- benigner Knochentumor (n=1)

Zu **falsch-positiven Befunden** der Nativ-CT kam es in 39 von 232 Fällen, hier betrug der mittlere DS-Wert 1,1. Dabei handelte es sich um:

- entzündliche bzw. reaktive Lymphknotenvergrößerungen sowie als pathologische Lymphknoten fehlinterpretierte Strukturen (meist Blutgefäße) (n=31)
- Leberzysten (n=3)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderungen der Lunge (n=2)
- postoperative Veränderung des Orbitatrichters (n=1)
- Basaliom der Glandula parotis (n=1)
- Vergrößerung des Ovars (n=1)

In den verbliebenen 58 Fällen wurden **falsch-negative Befunde** erhoben (mittlerer DS-Wert 1,5). Die gesicherten Diagnosen waren:

- Lymphknotenmetastasen (n=22)
- Lebermetastasen (n=9)
- kutane und subkutane Metastasen (n=9)
- Knochen- und Knochenmarkmetastasen (n=5)
- muskuläre Metastasen (n=4)
- Milzmetastasen (n=3)
- Pankreasmetastasen (n=2)
- Darmmetastase (n=1)
- Schilddrüsenmetastase (n=1)

- Lungenmetastase (n=1)
- pleurale Metastase (n=1)

5.1.2.2 Ergebnisse der kontrastverstärkten, „full-dose“ CT (KM-CT)

Von den 232 Einzelläsionen stellten sich in der diagnostischen „full-dose“ CT mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung (KM-CT) 159 als positiv und 73 als negativ dar. Hieraus ergaben sich für die diagnostische CT eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 63%. Der mittlere DS-Wert betrug 1,9. Einzelheiten zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13: Ergebnisse der KM-CT

Befund	Anzahl	mittlerer DS-Wert
richtig- positiv	129	2,6
richtig-negativ	51	1,9
falsch-positiv	30	1,2
falsch-negativ	22	1,8
Summe	232	1,9
Sensitivität	85%	
Spezifität	63%	

In 129 von 232 Fällen zeigte die KM-CT **richtig-positive Befunde**, der mittlere DS-Wert betrug 2,6. Im Einzelnen handelte es sich um:

- Lymphknotenmetastasen (n=68)
- Lungenmetastasen (n=21)
- kutane und subkutane Metastasen (n=14)
- Knochen- und Knochenmarkmetastasen (n=8)
- Lebermetastasen (n=7)
- Milzmetastasen (n=3)
- Nebennierenmetastasen (n=3)
- Pankreasmetastasen (n=2)
- Darmmetastase (n=1)
- pleurale Metastase (n=1)
- Schilddrüsenmetastase (n=1)

In 51 von 232 Fällen traten **richtig-negative Befunde** bei einem mittleren DS-Wert von 1,9 auf. Es wurden folgende Diagnosen gestellt:

- nicht-pathologische Lymphknoten sowie in der Nativ-CT als pathologische Lymphknoten fehlinterpretierte Strukturen (meist Blutgefäße) (n=30)
- Leberzysten (n=8)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderungen der Lunge (n=4)
- Sinusitis maxillaris (n=3)
- physiologische Veränderungen im Bereich der Thoraxapertur und des Magen-ausganges (n=2)
- postinjektionelle Veränderung des glutealen Fettgewebe bei Zustand nach Grippe-schutzimpfung (n=1)
- aktivierte Arthrose des Großzehengrundgelenks (n=1)
- Basaliom der Glandula parotis (n=1)
- benigner Knochentumor (n=1)

Zu **falsch-positiven Befunden** der KM-CT kam es in 30 von 232 Fällen, hier betrug der DS-Wert 1,2. Dabei handelte es sich um:

- entzündliche bzw. reaktive Lymphknotenvergrößerungen (n=23)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderungen der Lunge (n=3)
- Leberzyste und postinterventionelle Veränderung des Leberparenchyms (n=2)
- postoperative Veränderung des Orbitatrichters (n=1)
- Vergrößerung des Ovars (n=1)

In den verbliebenen 22 Fällen wurden **falsch-negative Befunde** erhoben (mittlerer DS-Wert 1,8). Die gesicherten Diagnosen waren:

- kutane und subkutane Metastasen (n=6)
- Knochen- und Knochenmarkmetastasen (n=5)
- muskuläre Metastasen (n=4)
- Lymphknotenmetastasen (n=4)
- Lebermetastasen (n=3)

5.1.2.3 Ergebnisse der ^{18}F -FDG-PET

Die Positronenemissionstomographie mit ^{18}F -Fluorodeoxyglukose (^{18}F -FDG-PET) zeigte 146/232 positive und 86/232 negative Befunde. Es ergaben sich ein mittlerer DS-Wert von 2,2, eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 88%. Einzelheiten finden sich in Tabelle 14.

Tabelle 14: Ergebnisse der ^{18}F -FDG-PET

Befunde	Anzahl	mittlerer DS-Wert
richtig-positiv	136	2,8
richtig-negativ	71	2,7
falsch-positiv	10	1,0
falsch-negativ	15	2,1
Summe	232	2,2
Sensitivität	90%	
Spezifität	88%	

In 136 von 232 Fällen zeigte die ^{18}F -FDG-PET **richtig-positive Befunde**. Der mittlere DS-Wert betrug 2,8, der mittlere SUV_{max} -Wert 12,2. Im Einzelnen handelte es sich um:

- Lymphknotenmetastasen (n=69)
- kutane und subkutane Metastasen (n=20)
- Lungenmetastasen (n=13)
- Knochen- und Knochenmarkmetastasen (n=12)
- Lebermetastasen (n=8)
- muskuläre Metastasen (n=4)
- Nebennierenmetastasen (n=3)
- Milzmetastasen (n=2)
- Pankreasmetastasen (n=2)
- Darmmetastase (n=1)
- Schilddrüsenmetastase (n=1)
- pleurale Metastase (n=1)

In 71 von 232 Fällen traten **richtig-negative Befunde** auf bei einem mittleren DS-Wert von 2,7. Es wurden folgende Diagnosen gestellt:

- nicht-pathologische Lymphknoten, entzündliche bzw. reaktive Lymphknotenvergrößerungen sowie in der Nativ-CT als pathologische Lymphknoten fehlinterpretierte Strukturen (meist Blutgefäße) (n=50)
- Leberzysten und postinterventionelle Veränderung des Leberparenchyms (n=10)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderungen der Lunge (n=6)
- Sinusitis maxillaris (n=2)
- postoperative Veränderung des Orbitatrichters (n=1)
- postinjektionelle Veränderung des glutealen Fettgewebes bei Zustand nach Gripeschutzimpfung (n=1)
- Vergrößerung des Ovars (n=1)

Bei der Analyse wurde auf die Erhebung von SUV_{max} -Werten der richtig-negativen Befunde verzichtet.

Zu **falsch-positiven Befunden** der ^{18}F -FDG-PET kam es in 10 von 232 Fällen, hier betrug der mittlere DS-Wert 1,0 und der mittlere SUV_{max} -Wert 2,8. Dabei handelte es sich um:

- entzündlich bzw. reaktiv veränderte Lymphknoten (n=3)
- physiologische ^{18}F -FDG-Speicherungen im Bereich der Thoraxapertur und des Magenausganges (n=2)
- Sinusitis maxillaris (n=1)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge (n=1)
- aktivierte Arthrose des Großzehengrundgelenks (n=1)
- Basaliom der Glandula parotis (n=1)
- benigner Knochentumor (n=1)

In den verbliebenen 15 Fällen wurden **falsch-negative Befunde** erhoben (mittlerer DS-Wert 2,1, nachträglich ermittelter mittlerer SUV_{max} -Wert 1,2). Die gesicherten Diagnosen waren:

- Lungenmetastasen (n=8)
- Lymphknotenmetastasen (n=3)
- Lebermetastasen (n=2)
- Milzmetastase (n=1)
- Knochen- bzw. Knochenmarkmetastase (n=1)

5.1.3 Ergebnisse der integrierten PET/CT-Bildanalyse

5.1.3.1 Ergebnisse der integrierten PET/Nativ-CT

Bei der kombinierten und synchronisierten Analyse von Nativ-CT und ^{18}F -FDG-PET (PET/Nativ-CT) wurden 152/232 Läsionen als positiv und 80/232 Läsionen als negativ gewertet. Die Sensitivität betrug 97%, die Spezifität 93%. Einzelheiten sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Ergebnisse der integrierten PET/Nativ-CT

Befunde	Anzahl
richtig-positiv	146
richtig-negativ	75
falsch-positiv	6
falsch-negativ	5
Summe	232
Sensitivität	97%
Spezifität	93%

In 120/232 Fällen ergaben Nativ-CT und ^{18}F -FDG-PET übereinstimmende Befunde, 112 von 232 Fällen zeigten Diskrepanzen zwischen beiden Modalitäten. Eine zusammenfassende Darstellung der 112 Fälle mit diskrepanten Untersuchungsbefunden ist in Tabelle 16 zu finden.

Tabelle 16: Befunde und mittlere DS-Werte der diskrepanten Ergebnisse in Nativ-CT und ^{18}F -FDG-PET

Konstellationen	Fallzahl	DS-Wert Nativ-CT	DS-Wert ^{18}F-FDG-PET
Nativ-CT richtig-positiv und ^{18}F -FDG-PET falsch-negativ	13	2,1	2,2
Nativ-CT richtig-negativ und ^{18}F -FDG-PET falsch-positiv	7	2,3	1,0
Nativ-CT falsch-negativ und ^{18}F -FDG-PET richtig-positiv	56	1,5	2,9
Nativ-CT falsch-positiv und ^{18}F -FDG-PET richtig-negativ	36	1,1	2,9
Summe	112		

Die kombinierte und synchronisierte Bildauswertung von Nativ-CT und ^{18}F -FDG-PET ergab 146/232 **richtig-positiv Befunde**.

Dabei wurden 80 Läsionen in beiden Modalitäten übereinstimmend als positiv gewertet. Im Einzelnen handelte es sich um:

- Lymphknotenmetastasen (n=47)
- Lungenmetastasen (n=12)
- kutane und subkutane Metastasen (n=11)
- Knochen- und Knochenmarkmetastasen (n=7)
- Nebennierenmetastasen (n=3)

Bei den übrigen 66 der 146 richtig-positiven Läsionen unterschieden sich die Bewertungen in beiden Modalitäten. Hierbei lieferte die Nativ-CT in elf Fällen die richtige Diagnose, die ^{18}F -FDG-PET in 55 Fällen. Die 55 falsch-negativen Befunde der Nativ-CT setzten sich zusammen aus:

- Lymphknotenmetastasen (n=22)
- kutane und subkutane Metastasen (n=9)
- Lebermetastasen (n=7)
- Knochen- und Knochenmarkmetastasen (n=5)

- muskuläre Metastasen (n=4)
- Milzmetastasen (n=2)
- Pankreasmetastasen (n=2)
- Darmmetastase (n=1)
- Schilddrüsenmetastase (n=1)
- Lungenmetastase (n=1)
- pleurale Metastase (n=1)

In dieser Untergruppe wurden 45/55 Läsionen (21 Lymphknotenmetastasen, neun kutane und subkutane Metastasen, vier Knochen- und Knochenmarkmetastasen, zwei Lebermetastasen, zwei Milzmetastasen, zwei Pankreasmetastasen, eine Darmmetastase, eine Schilddrüsenmetastase, eine Lungenmetastase, eine pleurale Metastase und eine muskuläre Metastase) aufgrund ihres höheren DS-Werts in der ^{18}F -FDG-PET positiv gewertet, die restlichen zehn Läsionen (fünf Lebermetastasen, drei muskuläre Metastasen, eine Lymphknotenmetastase und eine Knochen- bzw. Knochenmarkmetastase) wurden bei gleichen DS-Werten als positiv beurteilt.

Bei den elf in der ^{18}F -FDG-PET falsch-negativen Läsionen handelte es sich um:

- Lungenmetastasen (n=8)
- Lymphknotenmetastasen (n=2)
- Knochen- bzw. Knochenmarkmetastase (n=1)

In drei dieser elf Fälle (drei Lungenmetastasen) wurde die Entscheidung für die richtig-positive Modalität aufgrund des höheren DS-Wertes gefällt, in acht von elf Fällen (fünf Lungenmetastasen, zwei Lymphknotenmetastasen und eine Knochen- bzw. Knochenmarkmetastase) erfolgte eine positive Beurteilung bei gleichen DS-Werten.

In 75 von 232 Fällen traten **richtig-negative Befunde** auf. Diese 75 Befunde setzten sich aus 35 konkordant und 40 diskrepant bewerteten Läsionen in den beiden Modalitäten zusammen.

Bei den 35 übereinstimmenden Läsionen wurden folgende Diagnosen gestellt:

- nicht-pathologische Lymphknoten (n=21)
- Leberzysten und postinterventionelle Veränderung des Leberparenchyms (n=7)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderungen der Lunge (n=4)
- Sinusitis maxillaris (n=2)
- postinjektionelle Veränderung des glutealen Fettgewebes bei Zustand nach Gripeschutzimpfung (n=1)

Bei 40 der 74 richtig-negativen Befunde unterschieden sich Nativ-CT und ^{18}F -FDG-PET. Hierbei ergab die Nativ-CT in sechs Fällen und die ^{18}F -FDG-PET in 34 Fällen den richtigen Befund.

Bei den 34 falsch-positiven Befunden der Nativ-CT handelte es sich um:

- entzündliche bzw. reaktive Lymphknotenvergrößerungen sowie in der Nativ-CT als pathologische Lymphknoten fehlinterpretierte Strukturen (meist Blutgefäße) (n=28)
- Leberzysten (n=3)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge (n=1)
- postoperative Veränderung des Orbitatrichters (n=1)
- Vergrößerung des Ovars (n=1)

In allen dieser 34 Fälle mit diskrepanten Untersuchungsergebnissen wurde die Entscheidung für die richtig-negative Modalität aufgrund des höheren DS-Wertes getroffen.

Die sechs falsch-positiven Befunde der ^{18}F -FDG-PET setzten sich zusammen aus:

- physiologische Veränderungen im Bereich der Thoraxapertur und des Magen-ausganges (n=2)
- entzündlich bzw. reaktiv veränderter Lymphknoten (n=1)
- Sinusitis maxillaris (n=1)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge (n=1)
- aktivierte Arthrose des Großzehengrundgelenks (n=1)

Auch diese sechs diskrepanten Fälle wurden aufgrund des höheren DS-Wertes als richtig-negativ gewertet.

Zu **falsch-positiven Befunden** in der kombinierten und synchronisierten PET/Nativ-CT-Bildanalyse kam es in sechs von 232 Fällen. Dabei handelte es sich um:

- entzündlich bzw. reaktiv veränderte Lymphknoten (n=2; DS-Werte: Nativ-CT= 1fp/1fp, PET=1fp/1fp)
- ein als Lymphknoten fehlinterpretiertes Blutgefäß (n=1; DS-Werte: Nativ-CT=1fp, PET=1rn)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge (n=1; DS-Werte: Nativ-CT=3fp, PET=2rn)
- Basaliom der Glandula parotis (n=1; DS-Werte: Nativ-CT=1fp, PET=1fp)
- benigner Knochentumor (n=1; DS-Werte: Nativ-CT=1rn, PET=1fp)

Außerdem ergaben sich in fünf von 232 Fällen **falsch-negative Ergebnisse**. Die gesicherten Diagnosen waren:

- Lebermetastasen (n=3; DS-Werte: Nativ-CT=3fn/1rp/2fn, PET=2rp/3fn/3fn)
- Milzmetastase (n=1; DS-Werte: Nativ-CT=2fn, PET=1fn)
- Lymphknotenmetastase (n=1; DS-Werte: Nativ-CT=1rp, PET=3fn)

5.1.3.2 Ergebnisse der integrierten PET/KM-CT

Bei der kombinierten und synchronisierten Analyse von KM-CT und ^{18}F -FDG-PET (PET/KM-CT) wurden 157/232 Läsionen als positiv und 75/232 Läsionen als negativ gewertet. Die Sensitivität betrug 100%, die Spezifität 93%. Einzelheiten sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Ergebnisse der integrierten PET/KM-CT

Befunde	Anzahl
richtig-positiv	151
richtig-negativ	75
falsch-positiv	6
falsch-negativ	0
Summe	232
Sensitivität	100%
Spezifität	93%

In 159/232 Fällen ergaben KM-CT und ^{18}F -FDG-PET übereinstimmende Befunde, 73 von 232 Fällen zeigten Diskrepanzen zwischen beiden Modalitäten. Eine zusammenfassende Darstellung der 73 Fälle mit diskrepanten Untersuchungsbefunden ist in Tabelle 18 zu finden.

Tabelle 18: Befunde und mittlere DS-Werte der diskrepanten Ergebnisse in KM-CT und ^{18}F -FDG-PET

Konstellationen	Fallzahl	DS-Wert KM-CT	DS-Wert ^{18}F-FDG-PET
KM-CT richtig-positiv und ^{18}F -FDG-PET falsch-negativ	15	2,6	2,1
KM-CT richtig-negativ und ^{18}F -FDG-PET falsch-positiv	8	2,1	1,0
KM-CT falsch-negativ und ^{18}F -FDG-PET richtig-positiv	22	1,8	2,9
KM-CT falsch-positiv und ^{18}F -FDG-PET richtig-negativ	28	1,2	2,7
Summe	73		

Die kombinierte und synchronisierte Bildauswertung von KM-CT und ^{18}F -FDG-PET ergab 151/232 **richtig-positive Befunde**. Dabei wurden 114 dieser 151 Läsionen in beiden Modalitäten übereinstimmend als positiv gewertet. Im Einzelnen handelte es sich um:

- Lymphknotenmetastasen (n=65)
- kutane und subkutane Metastasen (n=14)
- Lungenmetastasen (n=13)
- Knochen- und Knochenmarkmetastasen (n=7)
- Lebermetastasen (n=5)
- Nebennierenmetastasen (n=3)
- Milzmetastasen (n=2)
- Pankreasmetastasen (n=2)
- Darmmetastase (n=1)
- Schilddrüsenmetastase (n=1)
- pleurale Metastase (n=1)

Bei den übrigen 37 der 151 richtig-positiv gewerteten Befunde unterschieden sich KM-CT und ^{18}F -FDG-PET. Hier lieferte die KM-CT in 15 Fällen, die ^{18}F -FDG-PET in 22 Fällen den richtigen Befund.

Die 22 falsch-negativen Befunde der KM-CT setzten sich zusammen aus:

- kutane und subkutane Metastasen (n=6)
- Knochen- und Knochenmarkmetastasen (n=5)
- muskuläre Metastasen (n=4)
- Lymphknotenmetastasen (n=4)
- Lebermetastasen (n=3)

In dieser Untergruppe wurden 14/22 Läsionen (sechs kutane und subkutane Metastasen, vier Knochen- und Knochenmarkmetastasen, zwei muskuläre Metastasen und zwei Lymphknotenmetastasen) aufgrund ihres höheren DS-Werts in der ^{18}F -FDG-PET als positiv gewertet, die restlichen acht Läsionen (drei Lebermetastasen, zwei muskuläre Metastasen, zwei Lymphknotenmetastasen und eine Knochen- bzw. Knochenmarkmetastase) wurden bei gleichen DS-Werten als positiv beurteilt.

Bei den 15 in der ^{18}F -FDG-PET falsch-negativen Befunden handelte es sich um:

- Lungenmetastasen (n=8)
- Lymphknotenmetastasen (n=3)
- Lebermetastasen (n=2)
- Milzmetastase (n=1)
- Knochen- bzw. Knochenmarkmetastase (n=1)

In fünf dieser 15 Fälle (drei Lungenmetastasen, eine Milzmetastase und eine Knochen- bzw. Knochenmarkmetastase) wurde die Entscheidung für die richtig-positive Modalität aufgrund des höheren DS-Wertes gefällt, in zehn von 15 Fällen (fünf Lungenmetastasen, drei Lymphknotenmetastasen und zwei Lebermetastasen) erfolgte eine positive Beurteilung bei gleichen DS-Werten.

In 75 von 232 Fällen traten **richtig-negative Befunde** auf. Diese 75 Befunde setzten sich aus 43 konkordant und 32 diskrepant bewerteten Läsionen in den beiden Modalitäten zusammen.

Bei den 43 übereinstimmenden Läsionen wurden folgende Diagnosen gestellt:

- nicht-pathologische Lymphknoten sowie in der Nativ-CT als pathologische Lymphknoten fehlinterpretierte Strukturen (meist Blutgefäße) (n=29)
- Leberzysten (n=8)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderungen der Lunge (n=3)
- Sinusitis maxillaris (n=2)
- postinjektionelle Veränderung des glutealen Fettgewebes bei Zustand nach Gripeschutzimpfung (n=1)

Bei 32 der 75 richtig-negativen Befunde unterschieden sich KM-CT und ^{18}F -FDG-PET. Dabei ergab die KM-CT in sechs Fällen und die ^{18}F -FDG-PET in 26 Fällen den richtigen Befund.

Bei den 26 falsch-positiven Befunden der KM-CT handelte es sich um:

- entzündliche bzw. reaktive Lymphknotenvergrößerungen (n=20)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderungen der Lunge (n=2)
- Leberzyste und postinterventionelle Veränderung des Leberparenchyms (n=2)
- postoperative Veränderung des Orbitatrichters (n=1)
- Vergrößerung des Ovars (n=1)

In allen dieser 26 Fälle mit diskrepanten Untersuchungsergebnissen wurde die Entscheidung für die richtig-negative Modalität aufgrund des höheren DS-Wertes getroffen.

Die sechs falsch-positiven Befunde der ^{18}F -FDG-PET setzten sich zusammen aus:

- physiologische Veränderungen im Bereich der Thoraxapertur und des Magenausganges (n=2)
- entzündlich bzw. reaktiv veränderter Lymphknoten (n=1)
- Sinusitis maxillaris (n=1)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge (n=1)
- aktivierte Arthrose des Großzehengrundgelenks (n=1)

Auch diese sechs diskrepanten Fälle wurden aufgrund des höheren DS-Wertes als richtig-negativ gewertet.

Zu **falsch-positiven Befunden** in der kombinierten und synchronisierten Auswertung von KM-CT und ^{18}F -FDG-PET kam es in sechs von 232 Fällen. Dabei handelte es sich um:

- entzündlich bzw. reaktiv veränderte Lymphknoten (n=3; DS-Werte: KM-CT=2fp/1fp/1fp, PET=1rn/1fp/1fp)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge (n=1; DS-Werte: KM-CT=3fp, PET=2rn)
- Basaliom der Glandula parotis (n=1; DS-Werte: KM-CT=1rn, PET=1fp)
- benigner Knochentumor (n=1; DS-Werte: KM-CT=1rn, PET=1fp)

Es ergaben sich keine **falsch-negativen Ergebnisse** in der PET/KM-CT-Bildanalyse.

5.1.3.2 Ergebnisse von PET/Nativ-CT versus PET/KM-CT

In 225/232 Fällen ergaben PET/Nativ-CT und PET/KM-CT übereinstimmende Befunde, 7/232 Fällen zeigten Diskrepanzen zwischen beiden Modalitäten. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse von PET/Nativ-CT und PET/KM-CT findet sich in Tabelle 19.

Tabelle 19: Ergebnisse PET/Nativ-CT und PET/KM-CT

Befunde	PET/Nativ-CT	PET/KM-CT
richtig-positiv	146	151
richtig-negativ	75	75
falsch-positiv	6	6
falsch-negativ	5	0
Summe	232	232
Sensitivität	97%	100%
Spezifität	93%	93%

Beide Modalitäten zeigten in 146/232 Fällen übereinstimmend **richtig-positive Befunde**.

Dabei handelte es sich um:

- Lymphknotenmetastasen (n=71)
- Lungenmetastasen (n=21)
- kutane und subkutane Metastasen (n=20)
- Knochen- und Knochenmarkmetastasen (n=13)
- Lebermetastasen (n=7)
- muskuläre Metastasen (n=4)
- Metastasen der Nebennieren (n=3)
- Milzmetastasen (n=2)
- Pankreasmetastasen (n=2)
- Darmmetastase (n=1)
- Schilddrüsenmetastase (n=1)
- pleurale Metastase (n=1)

Zu übereinstimmenden **richtig-negativen Befunden** kam es in 74 Fällen. Diese setzten sich zusammen aus:

- nicht-pathologische Lymphknoten, entzündliche bzw. reaktive Lymphknotenvergrößerungen (n=49)
- Leberzysten und postinterventionelle Veränderung des Leberparenchyms (n=10)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderungen der Lunge (n=6)
- Sinusitis maxillaris (n=3)
- physiologische Veränderungen im Bereich der Thoraxapertur und des Magenausganges (n=2)
- postinjektionelle Veränderung des glutealen Fettgewebes bei Zustand nach Gripeschutzimpfung (n=1)
- postoperative Veränderung des Orbitatrichters (n=1)
- Vergrößerung des Ovars (n=1)
- aktivierte Arthrose des Großzehengrundgelenks (n=1)

Es ergaben sich 5 übereinstimmende **falsch-positive Befunde** in PET/Nativ-CT und PET/KM-CT. Dabei wurden folgende Diagnosen gestellt:

- entzündlich bzw. reaktiv veränderte Lymphknoten (n=2)
- entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge (n=1)
- Basaliom der Glandula parotis (n=1)
- benigner Knochentumor (n=1)

Bei den sieben übrigen Läsionen unterschieden sich die Bewertungen von PET/Nativ-CT und PET/KM-CT.

Es ergab sich in jeder der beiden Modalitäten eine **falsch-positive Läsion**, die in der anderen Modalität als richtig-negativ bewertet wurde. So wurde in der PET/Nativ-CT ein Blutgefäß als pathologischer Lymphknoten fehlinterpretiert, die Struktur konnte in der PET/KM-CT jedoch richtig beurteilt werden. Umgekehrt wurde in der PET/KM-CT ein entzündlich veränderter Lymphknoten falsch-positiv bewertet, der sich in der PET/Nativ-CT nicht als pathologisch darstellte.

Die restlichen fünf diskrepanten Befunde sind in der PET/Nativ-CT **falsch-negative Läsionen**, drei Lebermetastasen, eine Lymphknotenmetastase und eine Milzmetastase.

5.2 Ergebnisse der untersuchungsbasierten Auswertung

Die Ergebnisse der untersuchungsbasierten Auswertung der kombinierten und synchronisierten PET/Nativ-CT und PET/KM-CT sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Ergebnisse der untersuchungsbasierten Auswertung

Untersuchungen (US)	PET/Nativ-CT	PET/KM-CT
US richtig-positiv	36	36
US richtig-negativ	11	10
US falsch-positiv	3	4
US falsch-negativ	0	0
US insgesamt positiv	39	40
US insgesamt negativ	11	10
Summe (US insgesamt)	50	50
Sensitivität	100%	100%
Spezifität	79%	71%

6. Diskussion

6.1. Limitationen im Studiendesign

Ein grundlegendes Problem läsionenbasierter Studien ist die Tatsache, dass ein Goldstandard nicht allein auf der histologischen Befundsicherung beruhen kann. Insbesondere im Stadium IV einer Melanomerkrankung ist eine Biopsie aller suspekten Läsionen nicht durchführbar, so dass in diesen Fällen Verlaufsbeobachtungen zur Diagnosesicherung herangezogen werden müssen. Eine Befundverifikation auf der Basis von Verlaufskontrollen kann allerdings zu einer Überschätzung der Sensitivität führen, z.B. für den Fall, dass ein initial falsch-negativer Befund in der Verlaufskontrolle nach tumorspezifischer Therapie nicht mehr nachweisbar ist. Ebenso kann es zu einer Überbewertung der Spezifität kommen für den Fall, dass ein initial falsch-positiver Befund nach Therapie in der Verlaufskontrolle nicht erkennbar ist und somit als richtig-positiv bewertet wurde.

So weist die Sensitivität der kombinierten und synchronisierten PET/CT in der läsionenbasierten Auswertung für die PET/KM-CT und in der untersuchungsbasierten Auswertung für PET/KM-CT und PET/Nativ-CT Werte von 100% auf. Eine Sensitivität von 100% bedeutet aber, dass alle Melanommanifestationen erfasst worden sind, oder umgekehrt keine malignen Befunde übersehen worden sind. Die Diagnosesicherung durch histopathologische Analyse oder Verlaufskontrolle verifiziert jedoch nur Läsionen, die bereits zum Untersuchungszeitpunkt sichtbar waren. So bleibt z.B. unklar, ob eine bei einer Verlaufskontrolle neu aufgetretene Läsion in der Initialuntersuchung nicht schon tumorbefallen war. Dieses Problem tritt in allen Studien auf, die sich mit der Erfassungsgenauigkeit bildgebender Verfahren bei der Tumordiagnostik beschäftigen, und soll anhand des Beispiels der Lymphknotenmetastasen weiter verdeutlicht werden. Mehrfach wurde in der Literatur beschrieben, dass die CT Tumormanifestationen nur bei morphologisch sichtbaren Veränderungen erfassen kann, und dass Lymphknotenmetastasen folglich bei normaler Größe und Morphologie mit der CT nicht detektiert werden können [10, 45, 126, 280]. Auch die Erfassungsgenauigkeit der ^{18}F -FDG-PET bei kleinen Lymphknotenmetastasen ist limitiert: kleine Tumorumfänge weisen einen niedrigen ^{18}F -FDG-Uptake auf und können infolge der begrenzten Ortsauflösung mit der ^{18}F -FDG-PET häufig nicht detektiert werden [67, 124, 280, 283]. Folglich darf die PET/CT - auch bei Sensitivitätswerten von 100% - nicht zum Goldstandard in der Melanomdiagnostik erhoben werden, da sich diese hohen Werte auf Tumormanifestationen beziehen, bei denen sichtbare morphologische Veränderungen bzw. ein pathologischer ^{18}F -FDG-Glukosemetabolismus in der

Initialuntersuchung vorhanden waren.

6.2 Läsionenbasierte Analyse

6.2.1 Analyse der Einzelmodalitäten

6.2.1.1 Analyse der nativen, low-dose CT (Nativ-CT)

Eine CT-Untersuchung kann mit oder ohne Kontrastmittelverstärkung akquiriert werden. In der Literatur wird von einer deutlichen Überlegenheit des kontrastverstärkten CT-Protokolls berichtet [5]. Die wesentlichen Vorteile der kontrastverstärkten CT gegenüber der nativen CT lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: verbesserte Darstellung morphologischer Strukturen, erhöhte Sensitivität in der Detektion pathologischer Läsionen sowie verbesserte Lokalisation und Charakterisierung der Läsionen [4, 5, 178]. Die Limitationen der nativen CT beruhen hauptsächlich auf dem reduzierten Gewebekontrast im muskuloskelettalen System und in parenchymalen Organen [4]. Die Dichtewerte von parenchymalen Organen, Darmwand, Lymphknoten sowie von vielen malignen Veränderungen liegen in einem engen Bereich von 10-80 HE [4]. Folglich ergeben sich bei Nativ-CT-Bildanalysen ohne Kontrastmittelverstärkung aufgrund des geringeren Weichteilkontrastes Schwierigkeiten bei der Differenzierung von Geweben und Strukturen ähnlicher Dichte [4, 5, 178]. Gerade im Bereich des Halses und des Abdomens ist eine Differenzierung vaskulärer und parenchymatöser Strukturen von angrenzenden Lymphknoten oft erst nach Gabe von intravenösem Kontrastmittel möglich [4]. Gollub et al. analysierten die Limitationen der Nativ-CT als Komponente der integrierten PET/CT-Diagnostik im Vergleich zu einer separat akquirierten CT mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung bei 100 Tumorpatienten [120]. Sie berichteten, dass bei 194 Befunden, die mit der Nativ-CT nicht erfasst wurden, in 128 Fällen (66%) die fehlende intravenöse Kontrastierung verantwortlich für das falsche Ergebnis war.

Diese Aussagen stimmen mit den vorliegenden Studienergebnissen überein: 31 der 39 falsch-positiven Befunde in der low-dose CT ohne intravenöse Kontrastmittelverstärkung betrafen Lymphknoten. 14 dieser Lymphknoten waren entzündlich bzw. reaktiv vergrößert, in den restlichen 17 Fällen wurden Blutgefäße aufgrund der fehlenden intravenösen Kontrastmittelverstärkung als vergrößerte Lymphknoten fehlinterpretiert und führten zu einem falsch-positiven Befund (Abbildung 8).

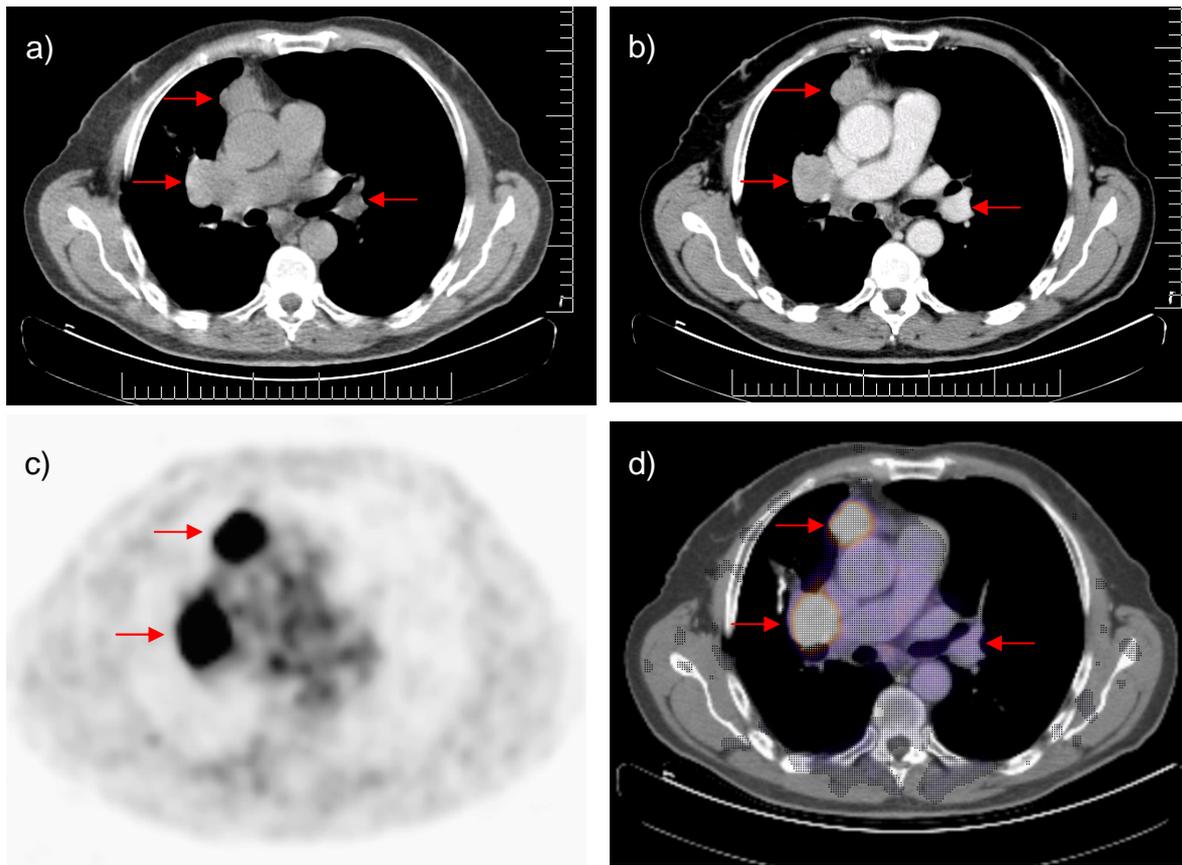


Abbildung 8: Falsch-positiver Lymphknotenbefund in der Nativ-CT, 70-jähriger Patient

In der Nativ-CT (Bild a) fallen drei metastasenverdächtige Lymphknoten auf, hilär rechts zwei und hilär links einer. In der KM-CT (Bild b) lässt sich der Befund hilär links infolge Kontrastmittelaufnahme als Gefäß verifizieren, die zwei Befunde hilär rechts bleiben metastasensuspекt. Die ^{18}F -FDG-PET (Bild c) zeigt zwei Regionen mit einem massiv erhöhten fokalen ^{18}F -FDG-Uptake rechts hilär, während sich links hilär keine erhöhte ^{18}F -FDG-Speicherung nachweisen lässt. Die beiden ^{18}F -FDG akkumulierenden Regionen projizieren sich nach Überlagerung (Bild d) auf die beiden Lymphknoten rechts hilär.

Zusätzliche falsch-positive Ergebnisse resultierten in Leberzysten, Veränderungen der Lunge nach Radiofrequenzablation bzw. Entzündung, einer postoperativen Veränderung der Orbita, einem Basaliom der Glandula parotis und in einer nicht pathologischen Vergrößerung des Ovars. Der durchschnittliche Wert der diagnostischen Sicherheit (DS-Wert) in diesen Fällen war, wie aus Tabelle 12 ersichtlich ist, niedrig, was die Unsicherheit in der Beurteilung dieser Läsionen unterstreicht. Außerdem traten die meisten dieser falsch-positiven Befunde auch in der kontrastverstärkten CT auf, da melanomverdächtige morphologische Veränderungen sichtbar waren, die aber aufgrund der ausschließlich morphologischen Bildinformation der CT bezüglich ihrer Dignität nicht richtig beurteilt werden konnten.

In 22 von 58 falsch-negativen Befunden in der Nativ-CT konnten Lymphknotenmetastasen nicht erkannt werden, drei von ihnen hatten einen Durchmesser < 1 cm, die restlichen 19 Lymphknoten konnten aufgrund der fehlenden Kontrastmittelverstärkung nicht von umgebenden vaskulären, muskulären oder parenchymalen Strukturen abgegrenzt werden (Abbildung 9).

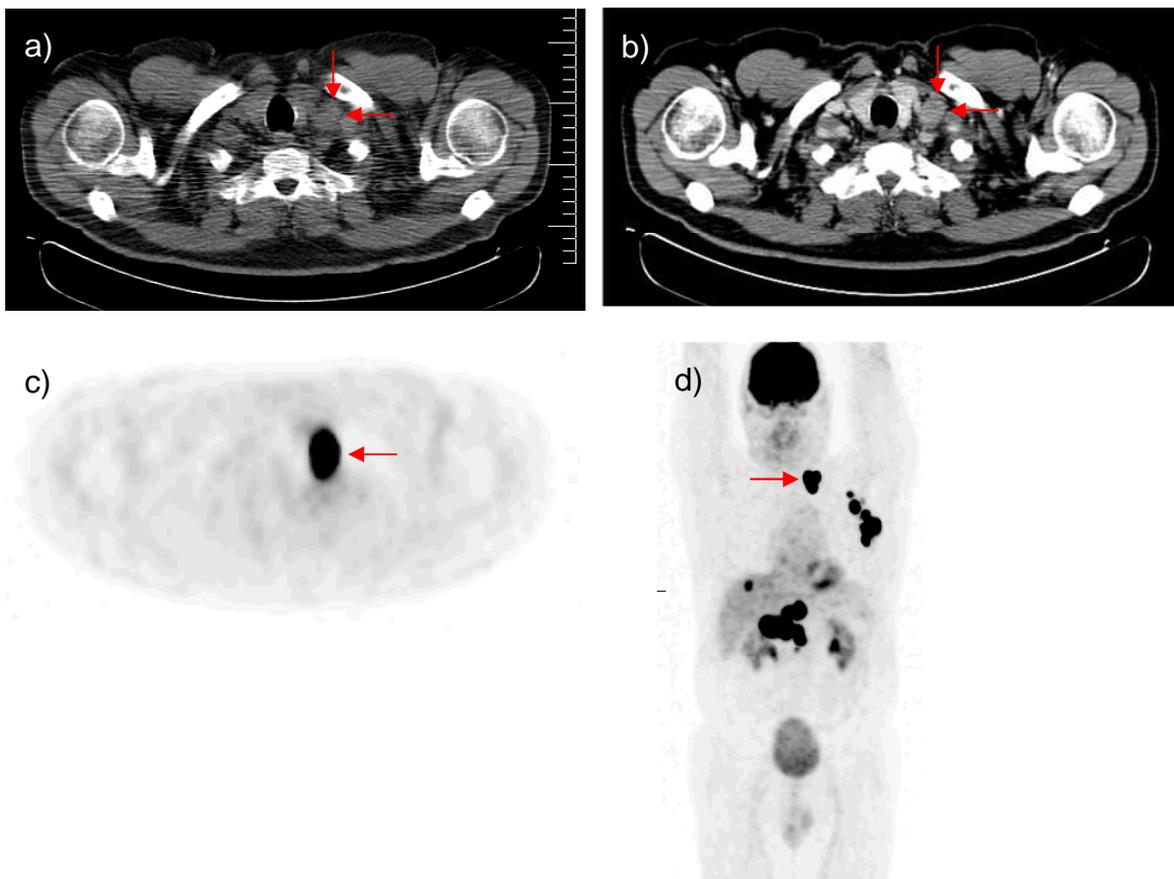


Abbildung 9: Falsch-negativer Lymphknotenbefund in der Nativ-CT, 65-jähriger Patient

Die Lymphknotenmetastase lateral des linken Schilddrüsenlappens lässt sich in der Nativ-CT (Bild a) nicht eindeutig abgrenzen. In der KM-CT (Bild b) stellt sich die Metastase infolge der Kontrastmittelaufnahme des umgebenden Gewebes als hypodense Läsion dar. Die ^{18}F -FDG-PET (Bild c: transversale Schicht, Bild d: dreidimensionale „maximum-intensity-projection“, frontale Ebene) zeigt intensive, fokale Traceranreicherungen in dieser Region.

Zusätzlich konnten 12 von 13 Leber- und Milzmetastasen nicht mit der Nativ-CT detektiert werden. Drei von ihnen wurden weder in der Nativ-CT noch in der KM-CT erkannt, in den zusätzlichen neun Fällen mit falsch-negativen Leber- und Milzmetastasen beruhte das falsche Ergebnis der Nativ-CT auf der unzureichenden Kontrastierung des Leber- und Milzparenchyms. Diese Ergebnisse stimmen mit den Aussagen von Badiee et al. überein [16]. In ihrer retrospektiven Studie analysierten Badiee et al. die PET/CT-Untersuchungen von 39 Patienten mit vermuteten Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms hinsichtlich des diagnostischen Zugewinns der kontrastverstärkten CT im Vergleich zur nativen CT. 114 (83%) von 137 Lebermetastasen wurden mit der PET/KM-CT detektiert, nur 92 (67%) mit der PET/Nativ-CT. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass die intravenöse Kontrastmittelverstärkung die Erfassung von Lebermetastasen und die Charakterisierung fokaler Leberläsionen in der PET/CT-Diagnostik verbessert. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die Studie von Cantwell et al., in der retrospektiv die PET/CT-Untersuchungen von 33 Patienten mit kolorektalem Karzinom ausgewertet wurden [57]. Dabei betrug die Detektionsrate von Leberläsionen 73,6% für die PET/Nativ-CT, 90,9% für die PET/KM-CT und 95,4% für die MRT.

Der geringe Weichteilkontrast war außerdem verantwortlich für weitere falsch-negative Befunde der Nativ-CT in kutanen und subkutanen Metastasen, Pankreasmetastasen, einer Darmmetastase, einer Schilddrüsenmetastase und einer pleuralen Metastase. Eine Lungenmetastase wurde aufgrund der fehlenden intravenösen Kontrastmittelverstärkung als Gefäß fehlinterpretiert. Die restlichen falsch-negativen kutanen und subkutanen Metastasen, Knochen- und Knochenmarkmetastasen sowie Muskelmetastasen traten auch in der KM-CT auf. Aufgrund der geringen anatomisch-morphologischen Veränderungen konnten diese Läsionen in der CT nicht richtig beurteilt werden.

In der Nativ-CT wurden in elf von 232 Fällen richtig-negative Befunde erhoben, die in der KM-CT als falsch-positiv gewertet wurden. Diese elf Läsionen waren in der Nativ-CT aufgrund der schlechteren Bildqualität und des geringeren Weichteilkontrastes nicht zu sehen, erhöhten jedoch die Anzahl der richtig-negativen Ergebnisse und damit die Spezifität der Nativ-CT in eigentlich ungerechtfertigter Weise, da diese Läsionen eindeutig morphologischen Veränderungen entsprachen. Im Einzelnen handelte es sich um neun entzündliche bzw. reaktive Lymphknotenvergrößerungen, eine hypodense Veränderung des Leberparenchyms bei Zustand nach Radiofrequenzablation (Abbildung 10) sowie eine dem Perikard anliegende benigne Lungenläsion.

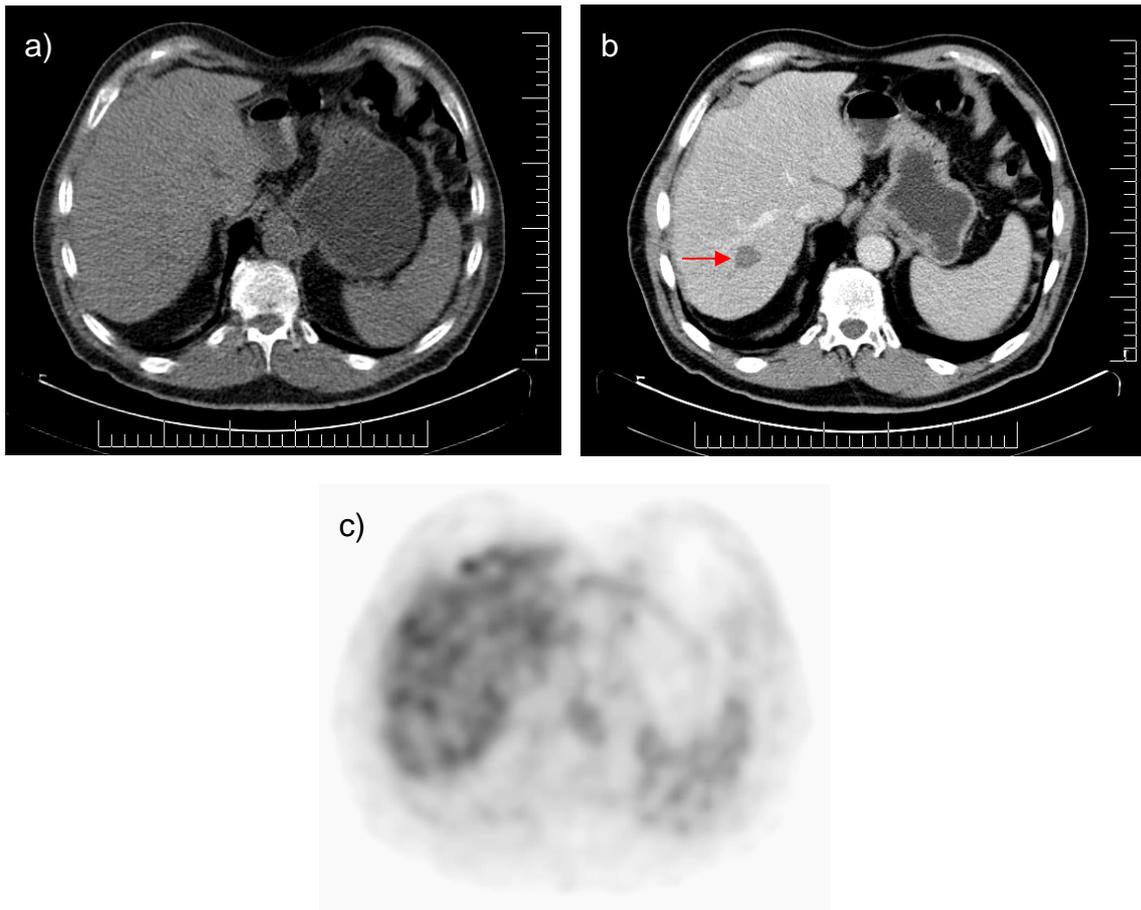


Abbildung 10: Falsch-positiver Leberbefund in der KM-CT, 70-jähriger Patient

Das Leberparenchym stellt sich in der Nativ-CT (Bild a) homogen dar. Die KM-CT (Bild b) zeigt eine hypodense Läsion im Lebersegment 7, die als Residuum nach Radiofrequenzablation einzuordnen ist. In der ^{18}F -FDG-PET (Bild c) sind keine tumorverdächtigen Mehranreicherungen im gesamten Leberparenchym nachweisbar.

6.2.1.2 Analyse der kontrastverstärkten, „full-dose“ CT (KM-CT)

Die Computertomographie gilt als wichtiges diagnostisches Verfahren beim Staging und der Verlaufskontrolle von Melanompatienten, vor allem in der Detektion von kleineren Lungenmetastasen zeigt die CT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren Vorteile [99, 100, 177, 179, 207, 234]. Die Aussagekraft der CT als morphologisches bildgebendes Verfahren basiert jedoch auf sichtbaren Strukturveränderungen: so kann die CT Tumormanifestationen erst erkennen, wenn sie sich in Größe, Struktur oder Kontrastmittel-Enhancement vom normalen Gewebe unterscheiden; ohne erkennbare morphologische Veränderungen können Tumorkläsionen mit der CT somit nicht nachgewiesen werden [10, 45, 83, 126, 280]. Umgekehrt bestehen Schwierigkeiten, in der CT erkennbare Kläsionen bezüglich ihrer Dignität richtig einzuordnen [10, 67]. Eine deutliche Limitation der CT ist die Differenzierung von benignen und malignen Lymphknoten anhand deren Größe [45, 124, 231, 279]. Die Größe tumoröser und nicht tumoröser Lymphknoten kann erheblich variieren [10, 67, 124, 231]. So konnte gezeigt werden, dass bis zu 21% der Lymphknoten < 1 cm maligne waren, wohingegen 40% der Lymphknoten > 1 cm benigne waren [10, 45, 280].

Auch in der vorliegenden Studie betrafen 23 der 30 falsch-positiven Befunde der CT mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung Lymphknoten, die infolge entzündlicher bzw. reaktiver Veränderungen auf über 1 cm vergrößert waren, jedoch keine Tumordinfiltration aufwiesen (Abbildung 11).

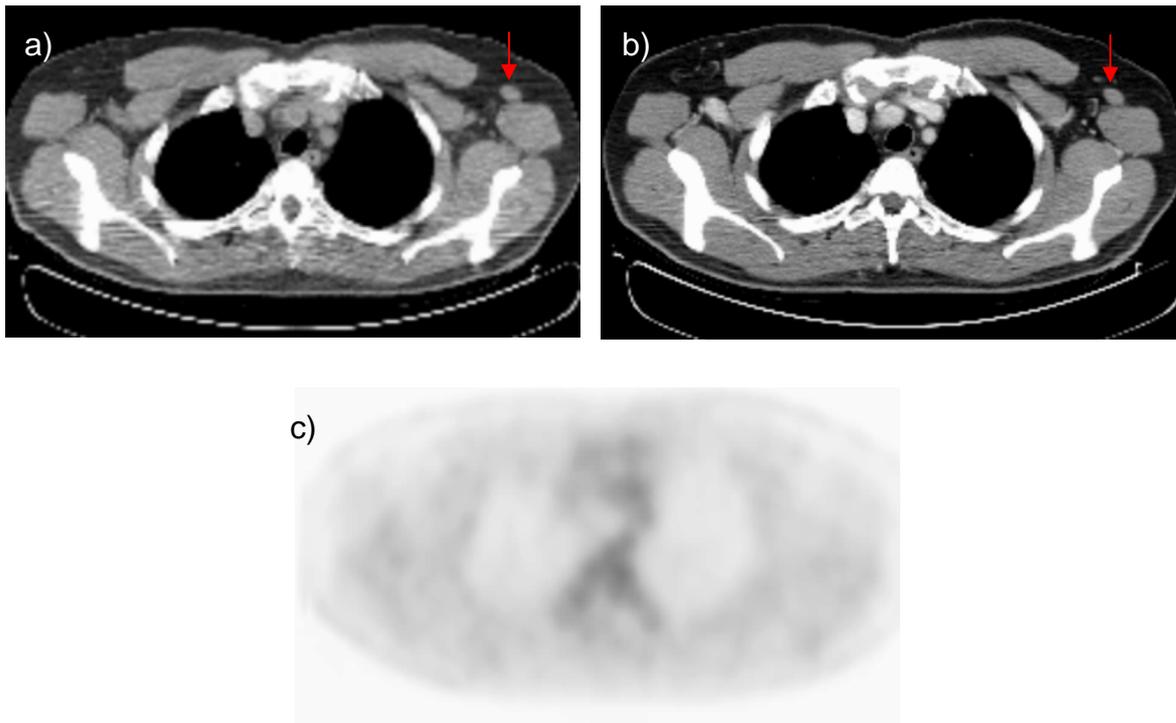


Abbildung 11: Falsch-positiver Lymphknotenbefund in der CT, 55-jähriger Patient

Die CT-Aufnahmen (Bild a: Nativ-CT, Bild b: KM-CT) zeigen links axillär einen vergrößerten, metastasensuspekten Lymphknoten. In der korrespondierenden ^{18}F -FDG-PET-Aufnahme (Bild c) lässt sich jedoch keine vermehrte ^{18}F -FDG-Speicherung in dieser Region nachweisen.

Die zusätzlichen falsch-positiven Befunde der KM-CT fanden sich in einer Leberzyste sowie einer strukturellen Veränderung des Leberparenchyms nach Radiofrequenzablation, Veränderungen der Lunge nach Radiofrequenzablation bzw. Entzündung, einer postoperativen Veränderung der Orbita und in einer nicht tumorbedingten Vergrößerung des Ovars. Die Unsicherheit in der Beurteilung dieser Befunde äußert sich in einem niedrigen mittleren Wert der diagnostischen Sicherheit (DS-Wert; Tabelle 13) und verdeutlicht die Schwierigkeiten der CT, existente morphologische Veränderungen ohne zusätzliche funktionelle Bildinformation bezüglich der Dignität richtig zu bewerten [10]. Buzaid et al. untersuchten den Wert der CT beim Staging von 89 Melanompatienten mit lokoregionärer Metastasierung. Sie berichteten von einer hohen Rate falsch-positiver Ergebnisse und nannten als häufigste falsch-positive Befunde hypodense Leberläsionen und nicht verkalkte Lungenrundherde [55].

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, die das diagnostische Potenzial der konventionellen bildgebenden Verfahren, vor allem der CT, mit dem der ^{18}F -FDG-PET in der Melanomdiagnostik verglichen haben [72, 79, 83, 95, 99, 100, 122, 123, 133, 134, 177, 179, 199, 234, 252, 253, 257, 274]. Die Aufarbeitung dieser Publikationen ergab Lymphknotenmetastasen, kutane und subkutane Metastasen, abdominelle Metastasen sowie Knochenmetastasen als Hauptursachen für falsch-negative Befunde der CT [100, 133, 179, 234, 257]. Fuster et al. berichteten von einer Sensitivität und Spezifität von 56% und 81% für die CT in der Detektion von Lymphknotenmetastasen verglichen mit 88% und 95% für die ^{18}F -FDG-PET [100]. Eine Metaanalyse von Kumar et al. zeigte die Überlegenheit der ^{18}F -FDG-PET gegenüber der CT in der Detektion von Melanommetastasen in Lymphknoten, Haut und Abdomen [179].

Diese Aussagen bestätigten sich in der vorliegenden Studie: falsch-negative Befunde der kontrastverstärkten, diagnostischen CT traten hauptsächlich in Lymphknotenmetastasen auf, die aufgrund ihrer normalen Größe nicht als solche gewertet werden konnten, sowie in kutanen, subkutanen und Muskelmetastasen, da in diesen Fällen der Weichteilkontrastunterschied zwischen Metastase und angrenzendem Gewebe zu gering war (Abbildung 12). Einer der in der KM-CT aufgrund der Größe von unter 1 cm falsch-negativ gewerteten Lymphknoten wurde in der Nativ-CT bezüglich seiner Größe überschätzt, da er nicht deutlich von umgebenden Strukturen abzugrenzen war, und folglich ungerechtfertigter Weise richtig-positiv bewertet.

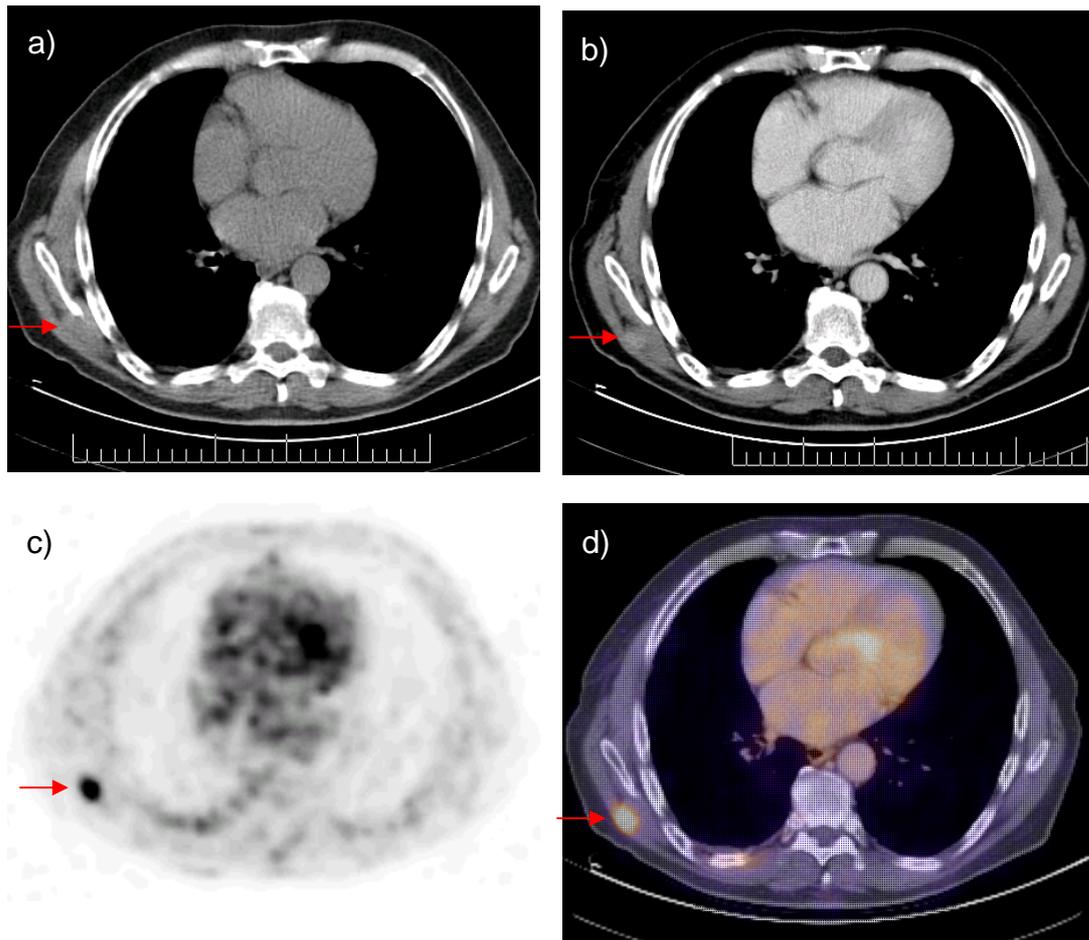


Abbildung 12: Falsch-negative Muskelmetastase in der CT, 70-jähriger Patient

Nativ-CT (Bild a) und KM-CT (Bild b) ergeben zunächst keinen auffälligen Befund. Der starke ^{18}F -FDG-Uptake in der korrespondierenden PET-Aufnahme (Bild c) projiziert sich nach Überlagerung (Bild d) auf den Musculus latissimus dorsi rechts. In Kenntnis des ^{18}F -FDG-PET-Befundes lässt sich die Muskelmetastase retrospektiv besonders in der KM-CT erahnen.

Zusätzliche falsch-negative Befunde der KM-CT fanden sich in Lebermetastasen, die eine zu geringe Hypodensität aufwiesen, um erfasst zu werden. Eine weitere Limitation der CT betraf osseäre Läsionen: fünf von insgesamt 13 Knochen- und Knochenmarkmetastasen konnte mit der CT (Nativ-CT und KM-CT) nicht detektiert werden. Andere bildgebende Verfahren wie die ^{18}F -FDG-PET und vor allem die MRT zeigen hier eine zum Teil deutliche Überlegenheit [100, 207, 210, 234]. Eine Studie von Fuster et al. ergab für die ^{18}F -FDG-PET eine Sensitivität von 100% in der Erfassung von Knochenmetastasen verglichen mit 12% in der CT [100]. Müller-Horvat et al. berichteten von Schwierigkeiten der CT bei der Detektion von Melanommetastasen im Knochenmark: von 132 mit der MRT erfassten Läsionen konnten nur 23 mit der CT detektiert werden [207].

6.2.1.3 Analyse der ^{18}F -FDG-PET

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die ^{18}F -FDG-PET in der Erfassung von Melanometastasen ein sensitives und spezifisches Verfahren ist und zusätzliche Informationen gegenüber den konventionellen bildgebenden Verfahren liefert [72, 83, 99, 100, 123, 133, 134, 176, 179, 234, 253, 257]. Die Vorteile der ^{18}F -FDG-PET sind besonders die Detektion von subklinischen Metastasen und von Metastasen mit untypischer Lokalisation, vor allem in Lymphknoten, Haut und Abdomen [83, 99, 100, 133, 176, 179, 234, 257]. Jedoch sind mehrere Limitationen der ^{18}F -FDG-PET bekannt, die zu falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen führen können. Obwohl die ^{18}F -FDG-PET ein sensitives Verfahren für die Detektion von malignen Läsionen ist, ist die ^{18}F -FDG-Speicherung nicht tumorspezifisch: der ^{18}F -FDG-Uptake kann auch in gesundem Gewebe oder in benignen Veränderungen erhöht sein und als Malignität fehlinterpretiert werden [14, 32, 41, 65, 66, 89, 192, 197, 238, 249]. Physiologische ^{18}F -FDG-Anreicherungen können vorkommen in Gehirn, Myokard, Leber- und Milzparenchym, Gastrointestinaltrakt, Niere und ableitenden Harnwegen, Knochenmark, lymphatischem Gewebe, Thymus, braunem Fettgewebe, Skelettmuskulatur, Hoden, Brustdrüse, Uterus und Ovarien [32, 65, 66, 89, 159, 192, 238, 249, 289, 291]. Ebenso zeigen entzündliche Veränderungen, Reparaturvorgänge nach Trauma, Operation oder interventionellen Eingriffen sowie benigne Tumoren eine vermehrte ^{18}F -FDG-Speicherung [14, 24, 32, 41, 65, 66, 89, 192, 197, 223, 238, 249]. Eine Differenzierung physiologischer und benigner ^{18}F -FDG-Mehranreicherungen von malignen ^{18}F -FDG-positiven Läsionen ist meist möglich, da die SUV-Werte in benignen Gewebeveränderungen in der Regel niedriger sind als in bösartigen Tumoren [65, 238, 249, 285]. Außerdem können nicht maligne Veränderungen aufgrund ihrer Lokalisation oder der Symmetrie der ^{18}F -FDG-Speicherungen z.B. in der Muskulatur in der Regel richtig beurteilt werden [65, 238, 249]. Bei Vorliegen hoher SUV-Werte, untypischer Lokalisation oder Asymmetrie der Mehranreicherungen kann die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen jedoch schwierig sein [65, 238, 249].

Diese Aussagen konnten in der vorliegenden Studie bestätigt werden: falsch-positive Befunde der ^{18}F -FDG-PET traten in entzündlichen bzw. reaktiven Veränderungen von Lymphknoten, der Lunge, des Sinus maxillaris und des Großzehengrundgelenkes, in physiologischen ^{18}F -FDG-Speicherungen in der Muskulatur und dem Gastrointestinaltrakt sowie in anderen Tumoren, einem benignen Knochentumor und einem Basaliom der Glandula parotis, auf (Abbildung 13). Der mittlere SUV_{max} dieser falsch-positiven ^{18}F -FDG-PET-Befunde lag mit 2,8 oberhalb des in der Studie festgelegten SUV-Grenzwertes von 2,5. Zwar zeigten die richtig-positiven Befunde einen deutlich höheren mittleren SUV_{max} von 12,2, die Lokalisation bzw. die Asymmetrie der Befunde ließen jedoch keine eindeutige Dignitätsbestimmung zu.

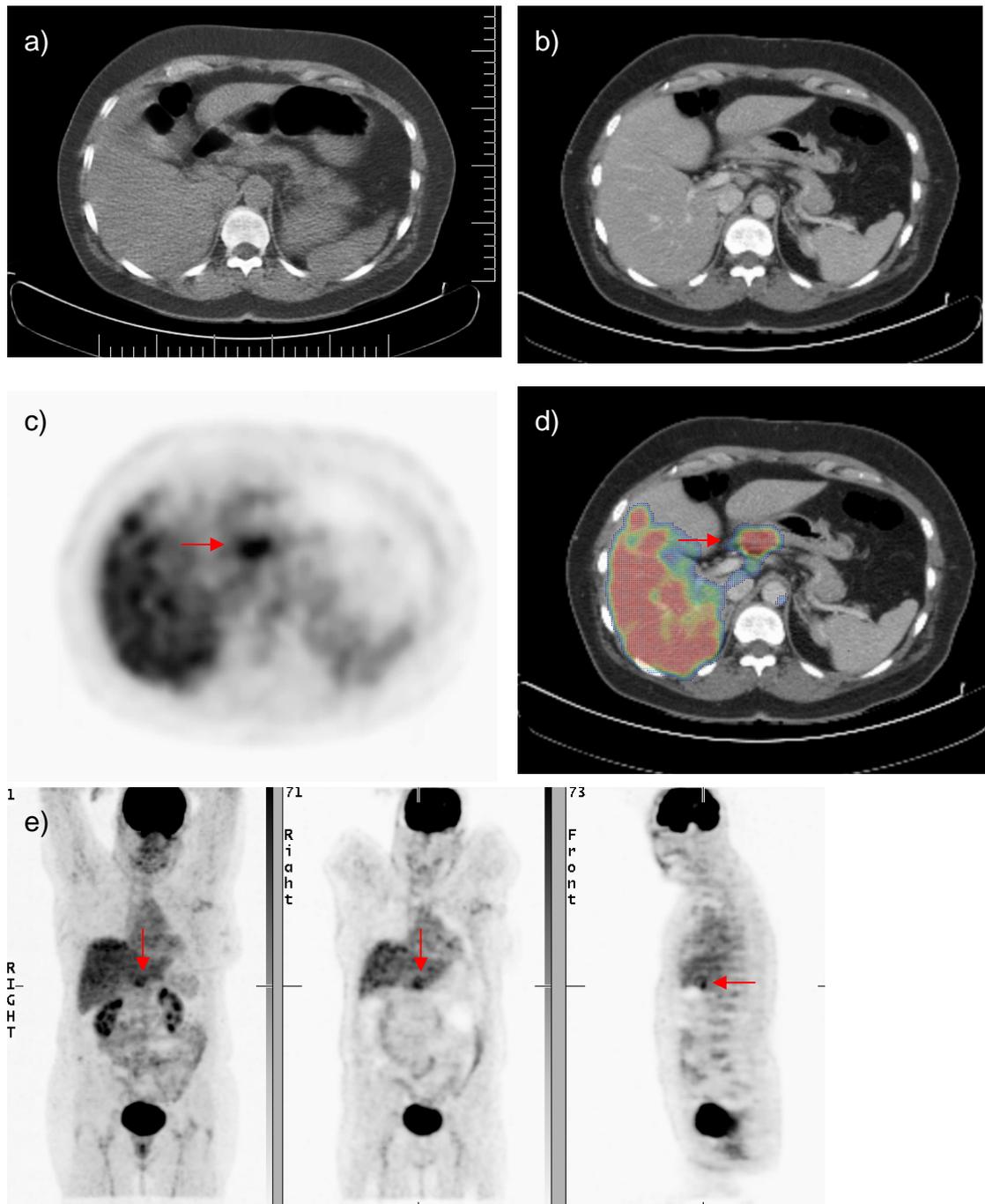


Abbildung 13: Falsch-positiver Befund in der ^{18}F -FDG-PET, 56-jährige Patientin

In den CT-Aufnahmen (Bild a: Nativ-CT, Bild b: KM-CT) sind keine pathologischen Veränderungen nachweisbar. Die PET (Bild c: transversale Ebene; Bild e: dreidimensionale „maximum-intensity-projection“, frontale und sagittale Ebene) zeigt einen fokalen, erhöhten ^{18}F -FDG-Uptake, der nicht exakt lokalisiert werden kann. In der fusionierten PET/CT-Aufnahme (Bild d) projiziert sich diese ^{18}F -FDG-Mehranreicherung auf den Magenausgang.

Eine weitere Limitation der ^{18}F -FDG-PET betrifft die Erfassung kleiner Metastasen: bei geringem Tumolvolumen ist die Gesamtintensität des Glukosemetabolismus im Tumorgewebe sehr niedrig; aufgrund der geringen Ortsauflösung und des geringen Kontrastes im PET-Bild können kleine Läsionen mit entsprechend niedrigem ^{18}F -FDG-Uptake daher nicht dargestellt werden [29, 67, 96, 123, 279, 280, 283]. Gulec et al. konnten zeigen, dass die Sensitivität und Spezifität der ^{18}F -FDG-PET bei der Detektion von Melanometastasen von der Tumorgröße abhängig sind: bei Metastasen mit einer Größe von über 1 cm ergab sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 75%, bei Melanometastasen mit einer Größe von unter 1 cm sanken die Werte auf 13% bzw. 33% [123]. Besonders Lungenmetastasen, die häufig kleiner als 1 cm sind, und kleinere Lebermetastasen, bei denen sich die ^{18}F -FDG-Aktivität im Tumorgewebe mit dem physiologischen ^{18}F -FDG-Uptake des Leberparenchyms überlagert, werden in der Literatur als Hauptquellen falsch-negativer ^{18}F -FDG-PET-Befunde genannt [99, 100, 176, 177, 179, 234]. Krug et al. konnten die Überlegenheit von CT und MRT gegenüber der ^{18}F -FDG-PET bei der Erfassung von Melanometastasen in Lunge und Leber nachweisen [177]. In einer Studie von Rinne et al. ergab sich in der CT eine höhere Sensitivität bei der Detektion von Lungenmetastasen des malignen Melanoms als in der ^{18}F -FDG-PET (87% vs. 69,6%) [234]. Gritters et al. berichteten, dass die ^{18}F -FDG-PET in ihrer Studie nur vier von 27 Lungenmetastasen detektieren konnte, wobei 22 der 23 falsch-negativen Lungenherde eine Größe von unter 1 cm aufwiesen [122].

Diese Aussagen stimmen mit den vorliegenden Studienergebnissen überein: die meisten falsch-negativen Befunde der ^{18}F -FDG-PET betrafen Lungenmetastasen, deren ^{18}F -FDG-Uptake aufgrund des kleinen Tumolvolumens zu gering war, um erfasst zu werden (Abbildung 14).

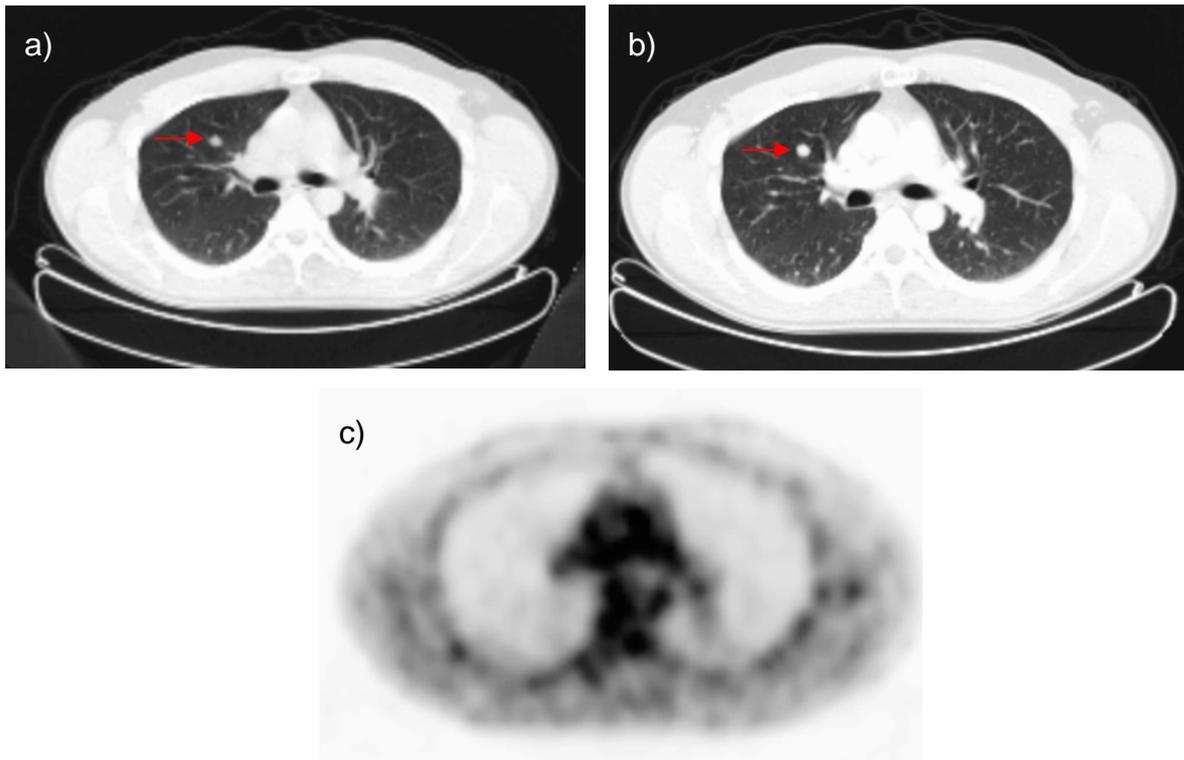


Abbildung 14: Falsch-negative Lungenmetastase in der ^{18}F -FDG-PET, 45-jähriger Patient

In beiden CT Aufnahmen (a: Nativ-CT, b: KM-CT; Lungenfenster) ist die Lungenmetastase im rechten Oberlappen deutlich sichtbar. In der ^{18}F -FDG-PET (Bild c) zeigen sich intrapulmonal keine ^{18}F -FDG-Mehranreicherungen.

Der geringe ^{18}F -FDG-Uptake war außerdem verantwortlich für andere falsch-negative ^{18}F -FDG-PET-Befunde in Leber- und Milzmetastasen, Lymphknotenmetastasen (mittlerer SUV_{max} 1,3) sowie in einer Knochen- bzw. Knochenmarkmetastase.

6.2.2 Analyse der integrierten PET/CT

6.2.2.1 Analyse der integrierten PET/Nativ-CT

Die exakte Zuordnung eines Hypermetabolismus in der ^{18}F -FDG-PET zu morphologischen Strukturen ist bekanntlich schwierig, da die PET als funktionell bildgebendes Verfahren keine detaillierte, hoch aufgelöste Anatomie darstellen kann [10, 29, 40, 45, 46, 88, 126, 244, 267, 280, 281]. Primäres Ziel der Entwicklung eines integrierten PET/CT-Scanners war es, den funktionellen Informationen der ^{18}F -FDG-PET die morphologischen Informationen der Computertomographie zuzuordnen [46, 191, 262, 264].

Seit ihrer Einführung ermöglicht die integrierte PET/CT die Aufnahme von präzise koregistrierten morphologischen und funktionellen Daten in einer Untersuchung [40, 43, 46, 62, 76, 85, 152, 191, 242, 262, 264-268, 281, 282]. Die Kombination der beiden etablierten, komplementären Verfahren ^{18}F -FDG-PET und CT zeigte in bisherigen Studien eine zum Teil deutliche Überlegenheit verglichen mit den Einzelmodalitäten sowie mit einer side-by-side-Analyse beider Verfahren bei der Diagnostik diverser Tumorentitäten [10, 21, 32, 43, 46, 62, 68, 69, 71, 85, 88, 126, 139, 140, 160, 164, 188, 198, 222, 237, 242, 243, 255, 264, 272, 281, 282, 286, 290].

Metaanalysen von Macapinlac et al. sowie von Schöder et al. beschrieben die möglichen Vorteile einer integrierten PET/CT-Bildgebung gegenüber den Einzelmodalitäten ^{18}F -FDG-PET und CT in der Melanomdiagnostik: sie erwarteten sich eine Verbesserung in der Erfassungsgenauigkeit von Melanommetastasen durch die synergistische Bildinformation der beiden komplementären Verfahren sowie durch die exakte Lokalisierbarkeit der Mehranreicherungen der ^{18}F -FDG-PET mit Hilfe der koregistrierten CT-Daten [188, 243]. In der Literatur finden sich bereits einige Arbeiten, die das Potenzial der PET/CT mit dem der Einzelmodalitäten PET und CT bei der Diagnostik von Melanompatienten verglichen haben [2, 206, 231, 254, 279]. Reinhardt et al. untersuchten die Erfassungsgenauigkeit der ^{18}F -FDG-PET/CT beim N- und M-Staging von 250 Melanompatienten, wobei die CT-Komponente der PET/CT in „full-dose“-Technik mit oraler, jedoch nicht mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung akquiriert wurde. Sie fanden heraus, dass die PET/CT signifikant mehr Melanommetastasen detektierte (98,7%) als die ^{18}F -FDG-PET (88,8%) und die CT (69,7%) [231]. In einer prospektiven Studie analysierten Strobel et al. den Nutzen der integrierten PET/CT beim Staging von 124 Patienten mit „high-risk“-Melanom. Zunächst beurteilten sie die ^{18}F -FDG-PET-Daten, die koregistrierten Nativ-CT-Bilder dienten nur der anatomischen Lokalisation der Regionen mit erhöhtem ^{18}F -FDG-Uptake. Anschließend wurden die CT-Daten auf weitere, PET-negative Läsionen untersucht. Die Autoren berich-

teten, dass bei 13% der Patienten mit metastasiertem Melanom Metastasen nur mit der Nativ-CT detektiert werden konnten. Bei Berücksichtigung beider Modalitäten konnten Sensitivität, Spezifität und Erfassungsgenauigkeit deutlich erhöht werden [254].

Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich die Überlegenheit der integrierten PET/CT-Bildgebung: es ergab sich ein deutlicher Anstieg von Sensitivität und Spezifität der PET/Nativ-CT verglichen mit der Analyse der beiden Einzelmodalitäten (Tabelle 11). Dieser Anstieg lässt sich damit begründen, dass die verschiedenen Stärken der beiden Modalitäten ^{18}F -FDG-PET und Nativ-CT additiv genutzt werden konnten, und Limitationen der einen Modalität in den meisten Fällen durch die andere Modalität ausgeglichen wurden. So detektierte die Nativ-CT beispielsweise alle Lungenmetastasen ($n=8$), die mit der ^{18}F -FDG-PET aufgrund des geringen Glukosemetabolismus nicht erfasst werden konnten. Umgekehrt ließen sich die Probleme der Nativ-CT bei der Bewertung von Lymphknoten mit Hilfe der ^{18}F -FDG-PET-Ergebnisse in den meisten Fällen lösen: bei 28 der 31 in der Nativ-CT falsch-positiv befundeten Lymphknoten konnte ein Melanombefall anhand der ^{18}F -FDG-PET-Daten ausgeschlossen werden; alle 22 falsch-negativen Nativ-CT-Befunde in Lymphknotenmetastasen wurden in der kombinierten und synchronisierten PET/CT-Analyse richtig-positiv erfasst. Außerdem konnte die ^{18}F -FDG-PET alle fünf in der Nativ-CT falsch-negativ beurteilten Knochen- bzw. Knochenmarkmetastasen detektieren (Abbildung 15).

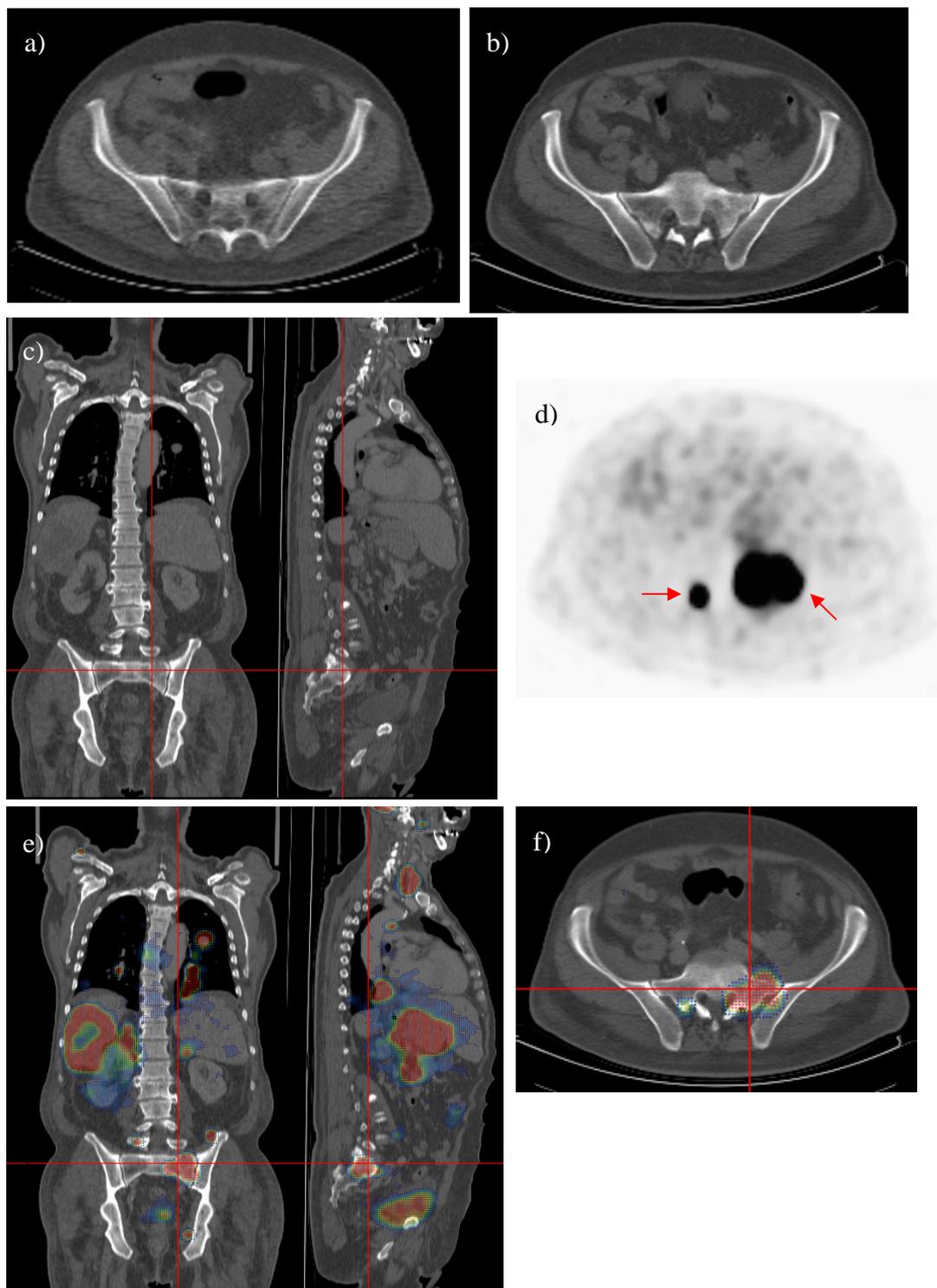


Abbildung 15: Falsch-negative Knochenmetastasen in der CT, 66-jähriger Patient

Die CT-Aufnahmen (Bild a: Nativ-CT, Bild b und c: KM-CT transversal, frontal und sagittal; Knochenfenster) zeigen keine Veränderungen der Knochenstruktur. In der ^{18}F -FDG-PET (Bild d) lassen sich zwei Läsionen mit fokalem erhöhtem ^{18}F -FDG-Uptake nachweisen, die sich in der Fusion (Bild e und f: frontal, sagittal und transversal) auf die Massa lateralis beidseits projizieren.

Von besonderer Bedeutung, um die Vorteile der kombinierten und synchronisierten Bildanalyse der PET/Nativ-CT gegenüber der alleinigen Betrachtung der Einzelmodalitäten aufzuzeigen, waren die 112 Fälle mit diskrepanten Ergebnissen von ^{18}F -FDG-PET und Nativ-CT (Tabelle 16). Es zeigte sich, dass die durchschnittlich ermittelten Werte der diagnostischen Sicherheit (DS-Werte) der falsch-positiven und der falsch-negativen Befunde sowohl in der Nativ-CT als auch in der ^{18}F -FDG-PET - mit Ausnahme der falsch-negativen Resultate in der ^{18}F -FDG-PET - erwartungsgemäß niedriger waren als die richtig-positiven und die richtig-negativen Ergebnisse. So ergab sich für die falsch-negativen Befunde der Nativ-CT ein mittlerer DS-Wert von 1,5. Die korrespondierenden ^{18}F -FDG-PET-Befunde waren meist eindeutig positiv mit einem mittleren DS-Wert von 2,9. Die niedrigsten DS-Werte fanden sich in falsch-positiven Befunden, was sich folgendermaßen erklären lässt: bei negativen Befunden treten im Allgemeinen weniger fragliche Befunde auf als bei positiven; wenn ein Befund als negativ eingeordnet wird, ist sich der Untersucher in seiner Beurteilung meist sicherer und der DS-Wert ist höher, sonst wäre der Befund nicht negativ bewertet worden; bei fraglich positiven Befunden hingegen besteht eine höhere Tendenz zu Fehl- oder Überinterpretationen, diese Interpretationsunsicherheiten spiegeln sich in einem niedrigeren DS-Wert wider. So ergab sich für die falsch-positiven Nativ-CT-Befunde mit Diskrepanz zur ^{18}F -FDG-PET ein mittlerer DS-Wert von nur 1,1, für die korrespondierenden richtig-negativen ^{18}F -FDG-PET-Befunde allerdings ein solcher von 2,9.

In der Analyse der PET/Nativ-CT blieben sechs falsch-positive Befunde (zwei entzündlich bzw. reaktiv veränderte Lymphknoten, ein Blutgefäß, das als pathologischer Lymphknoten fehlinterpretiert wurde, eine entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge, ein Basaliom der Glandula parotis und ein benigner Knochentumor) bestehen (Abbildung 16). Die beiden falsch-positiv gewerteten mediastinalen Lymphknoten wurden sowohl in der Nativ-CT als auch in der ^{18}F -FDG-PET als pathologisch eingestuft (DS-Wert jeweils 1). Aufgrund der fehlenden intravenösen Kontrastmittelverstärkung wurde ein Gefäß als pathologisch vergrößerter, tief zervikaler Lymphknoten fehlinterpretiert und erhielt im Nativ-CT den DS-Wert 1, der richtig-negative Befund in der ^{18}F -FDG-PET (DS-Wert 1) konnte das falsch-positive Ergebnis nicht beeinflussen. In der Nativ-CT war im Fall des falsch-positiven Lungenbefundes eine tumorverdächtige Läsion abzugrenzen (DS-Wert 3), die in der ^{18}F -FDG-PET keinen sicher pathologischen ^{18}F -FDG-Uptake zeigte (DS-Wert 2). Das Basaliom wurde in beiden Einzelmodalitäten als positiv gewertet (DS-Wert jeweils 1), so dass sich in der kombinierten und synchronisierten PET/Nativ-CT ein falsch-positives Ergebnis ergab. Der benigne Knochentumor wurde in der Nativ-CT negativ gewertet (DS-Wert 1), ein erhöhter Uptake in der ^{18}F -FDG-PET (DS-Wert 1) führte zu dem falsch-positiven Befund. Mit Ausnahme des Blutgefäßes, das als pathologischer Lymphknoten gewertet wurde, traten alle falsch-positiven Ergebnisse der PET/Nativ-CT auch in der PET/KM-CT auf.

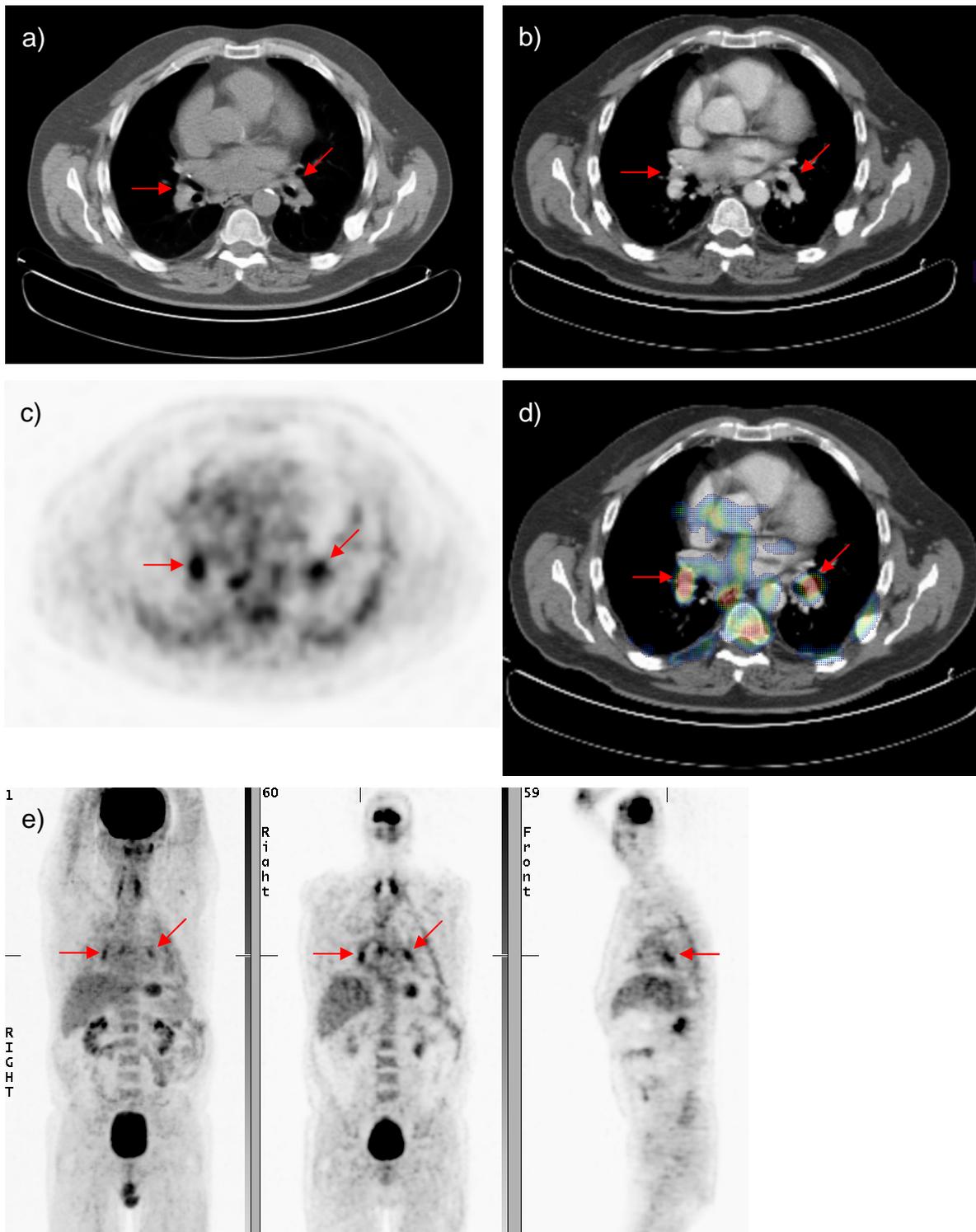


Abbildung 16: Falsch-positiver Befund in der PET/CT, 57-jähriger Patient

In Nativ-CT und KM-CT zeigen sich rechts und links hilär zwei grenzwertig vergrößerte Lymphknoten. In der ^{18}F -FDG-PET (Bild c: transversal, Bild e: dreidimensionale „maximum-intensity-projection“, frontale und sagittale Ebene) lassen sich fokale ^{18}F -FDG-Akkumulationen hilär beidseits nachweisen, die sich in der Überlagerung (Bild d) auf die beiden hilären Lymphknoten projizieren, so dass sich ein metastasensuspекter Befund ergibt.

Außerdem blieben in der PET/Nativ-CT fünf falsch-negative Befunde (drei Lebermetastasen, eine Lymphknotenmetastase und eine Milzmetastase) bestehen (Abbildung 17). Eine der drei Lebermetastasen und die Milzmetastase konnten weder in der Nativ-CT (DS-Wert jeweils 2) noch in der ^{18}F -FDG-PET (DS-Wert 3 bzw. 1) detektiert werden. In den beiden anderen Fällen wurden die Lebermetastasen zwar in einer der beiden Modalitäten richtig-positiv erfasst, aufgrund des höheren DS-Wertes des falsch-negativen Befundes wurden die Läsionen jedoch als negativ gewertet. Die falsch-negative Lymphknotenmetastase erhielt in der Nativ-CT einen positiven Befund (DS-Wert 1), zeigte jedoch keinen erhöhten ^{18}F -FDG-Uptake in der PET (DS-Wert 3) und wurde deshalb insgesamt negativ beurteilt.

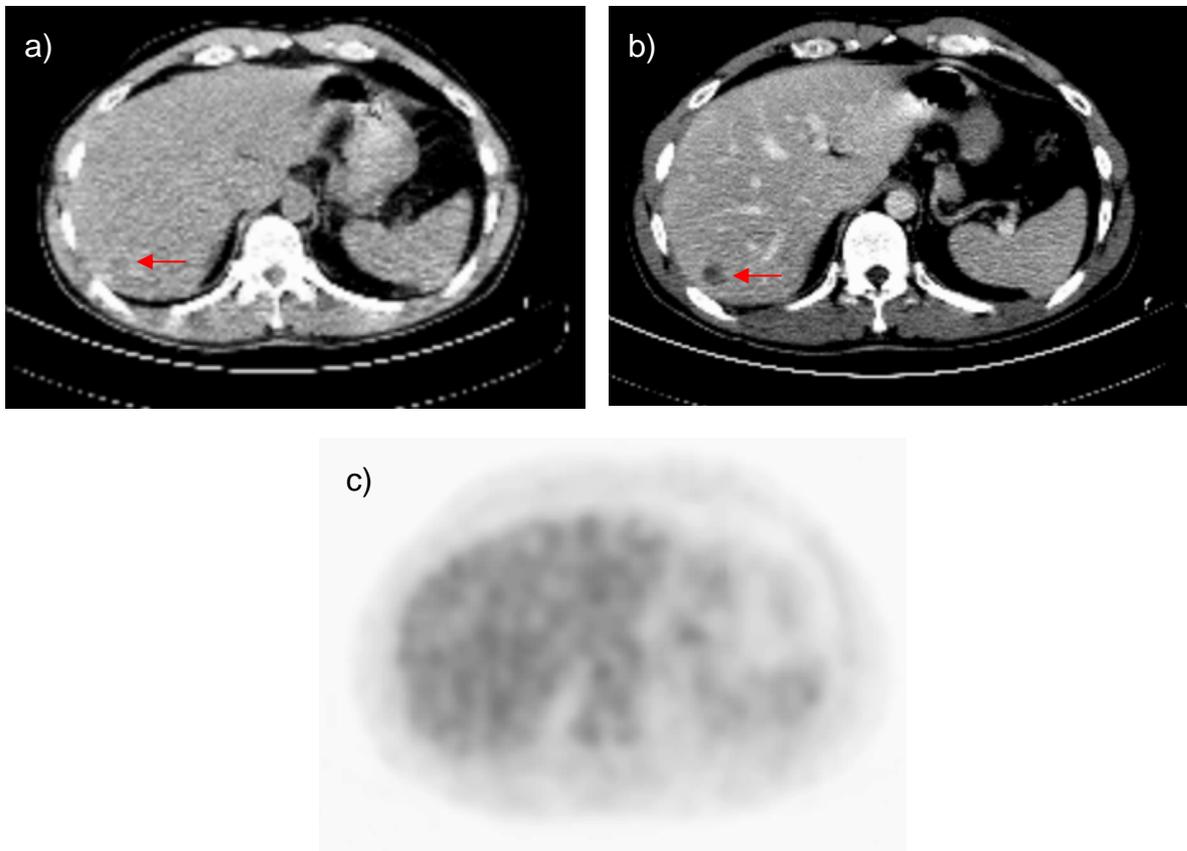


Abbildung 17: Falsch-negative Lebermetastase in der PET/Nativ-CT, 70-jähriger Patient

Das Leberparenchym stellt sich in der Nativ-CT (Bild a) homogen dar. In der KM-CT (Bild b) ist eine metastasensuspekte, hypodense Läsion im Lebersegment 7 sichtbar. Die korrespondierende PET-Aufnahme (Bild c) zeigt lediglich den physiologischen ^{18}F -FDG-Metabolismus des Leberparenchyms, ein fokaler erhöhter Uptake ist nicht nachweisbar.

6.2.2.2 Analyse der integrierten PET/KM-CT

Wie auch bei der Analyse der integrierten PET/Nativ-CT ergab sich ein deutlicher Anstieg der Sensitivität und Spezifität der PET/KM-CT verglichen mit der Einzelanalyse der beiden Modalitäten (Tabelle 11). In der kombinierten und synchronisierten Bildanalyse der PET/KM-CT konnten Limitationen der einen Modalität durch die Stärken der anderen Modalität weitestgehend ausgeglichen werden. So blieb von den falsch-negativen Ergebnissen der KM-CT (n=22) und der ^{18}F -FDG-PET (n=15) nach der kombinierten und synchronisierten Bildanalyse kein falsch-negativer Befund bestehen (Abbildung 18).

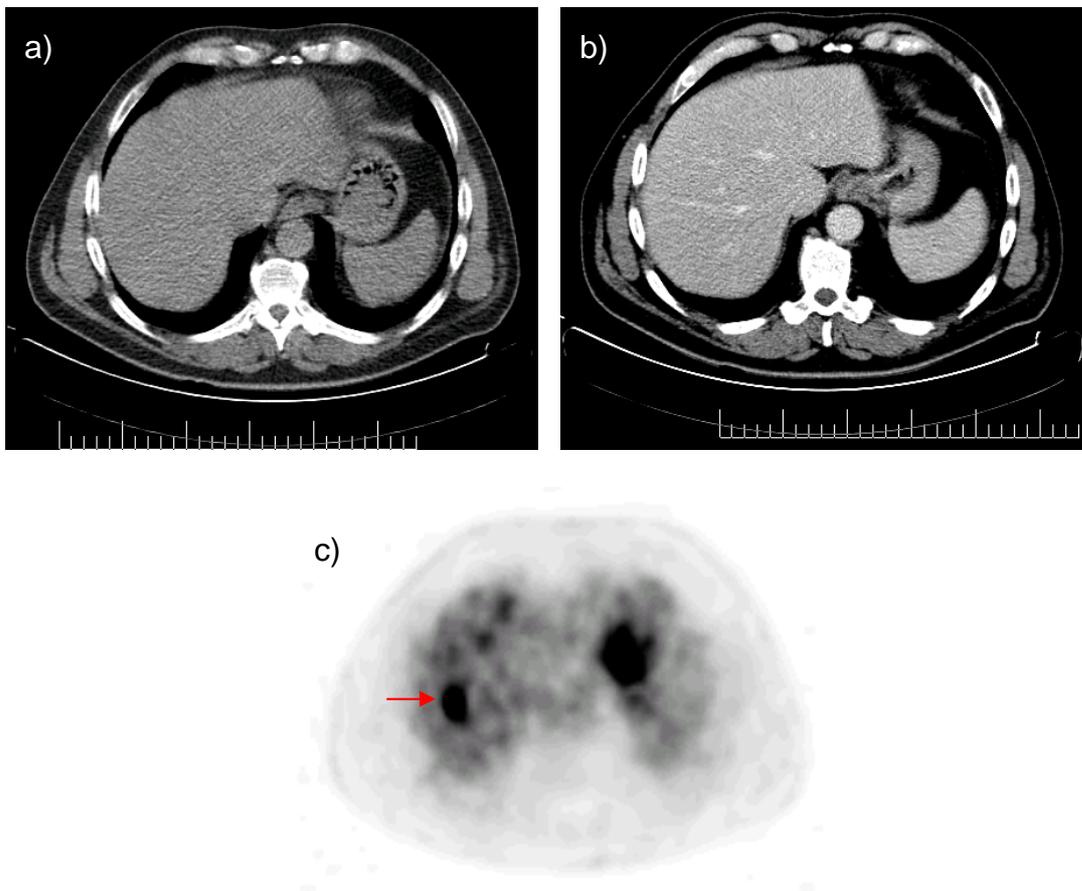


Abbildung 18: Falsch-negative Lebermetastase in der CT, 65-jähriger Patient

In den CT-Aufnahmen (Bild a: Nativ-CT, Bild b: KM-CT) lassen sich keine Leberläsionen nachweisen, das Leberparenchym stellt sich homogen dar. Der korrespondierende ^{18}F -FDG-PET-Befund (Bild c) zeigt einen deutlich erhöhten, fokalen ^{18}F -FDG-Uptake im Lebersegment 8 mit metastasentypischem SUV_{max} .

In der Analyse der 73 Befunde mit diskrepanten Ergebnissen in der KM-CT und der ^{18}F -FDG-PET konnten die gleichen Schlüsse gezogen werden wie in der Analyse der Diskrepanzen zwischen Nativ-CT und ^{18}F -FDG-PET (Tabelle 18). Auch in diesen Fällen waren die mittleren Werte der diagnostischen Sicherheit (DS-Werte) der falsch-positiven und der falsch-negativen Ergebnisse sowohl in der KM-CT als auch in der ^{18}F -FDG-PET - mit Ausnahme der falsch-negativen Resultate in der ^{18}F -FDG-PET - niedriger als die richtig-positiven und die richtig-negativen Ergebnisse. Ebenso fanden sich die niedrigsten DS-Werte bei falsch-positiven Befunden.

In der PET/KM-CT ergaben sich sechs falsch-positive Ergebnisse: drei entzündlich bzw. reaktiv veränderte Lymphknoten, eine entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge, ein Basaliom der Glandula parotis und ein benigner Knochentumor. Zwei mediastinale Lymphknoten wurden sowohl in der KM-CT aufgrund einer Vergrößerung auf > 1 cm als auch in der ^{18}F -FDG-PET infolge erhöhter ^{18}F -FDG-Anreicherungen als falsch-positiv gewertet (DS-Wert jeweils 1). Trotz richtig-negativer Beurteilung in der ^{18}F -FDG-PET (DS-Wert 1) wurde ein tief zervikaler Lymphknoten aufgrund des falsch-positiven KM-CT-Befundes (DS-Wert 2) als pathologisch eingestuft. Der falsch-positive Lungenbefund (Abbildung 19) resultierte aus einer in der KM-CT deutlich sichtbaren, metastasensuspekten Läsion (DS-Wert 3) bei richtig-negativem Ergebnis in der ^{18}F -FDG-PET (DS-Wert 2). Das Basaliom und der benigne Knochentumor wurden in der KM-CT als nicht-pathologisch gewertet (DS-Wert jeweils 1), zeigten jedoch in der ^{18}F -FDG-PET einen erhöhten ^{18}F -FDG-Uptake (DS-Wert jeweils 1), so dass beide Tumoren in der kombinierten und synchronisierten PET/KM-CT-Analyse als positiv eingestuft wurden. In allen Fällen mit falsch-positiven Befunden wurde die therapeutische Strategie durch das falsche Ergebnis beeinflusst, da keiner dieser Patienten zum Untersuchungszeitpunkt Zeichen einer Melanommanifestation aufwies.

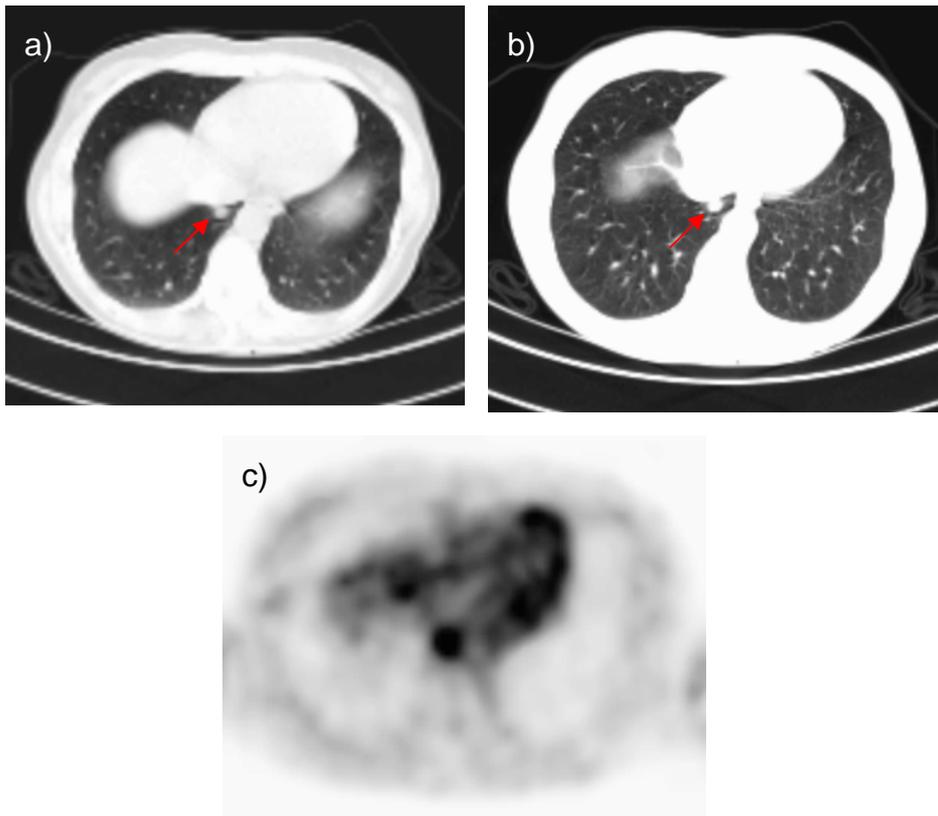


Abbildung 19: Falsch-positiver PET/CT-Befund, 49-jährige Patientin

In den CT-Aufnahmen (Bild a: Nativ-CT, Bild b: KM-CT; Lungenfenster) zeigt sich paramedian rechts eine metastasenverdächtige, intrapulmonale Läsion. In der korrespondierenden PET-Aufnahme (Bild c) lassen sich in diesem Bereich keine abnormen ^{18}F -FDG-Mehranreicherungen nachweisen.

Die falsch-positiven Ergebnisse machen deutlich, dass auch bei der kombinierten und synchronisierten PET/CT-Diagnostik Schwierigkeiten in der Differenzierung von benignen und malignen Läsionen bestehen, vor allem wenn entzündliche Veränderungen oder andere Tumoren vorhanden sind, die in der ^{18}F -FDG-PET mit einem erhöhten ^{18}F -FDG-Uptake und in der CT mit sichtbaren morphologischen Veränderungen einhergehen.

6.2.2.3 Analyse von PET/Nativ-CT versus PET/KM-CT

Im Rahmen der PET/CT-Diagnostik gibt es verschiedene CT-Akquisitionsprotokolle. So kann die CT-Komponente der PET/CT als diagnostische CT, d.h. „full-dose“ CT mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung (KM-CT), erfolgen [35, 42, 46, 52]. Nachteile dieses Protokolls ergeben sich aus den möglichen Rekonstruktionsartefakten in den PET-Bildern, wenn die KM-CT zur Schwächungskorrektur verwendet wird [5, 6, 8, 9, 15, 32, 34, 35, 46, 62, 66, 161, 242, 244, 261, 266, 267, 272, 282]. Des Weiteren kann lediglich eine low-dose CT ohne intravenöse Kontrastmittelapplikation (Nativ-CT) akquiriert werden [35, 42, 46, 52]. Dieses Protokoll liefert CT-Bilder von schlechterer Bildqualität als das erste Protokoll, verursacht jedoch keine kontrastmittelinduzierten Artefakte in den schwächungskorrigierten PET-Bildern [62, 66, 244, 266, 267]. Um die Defizite durch schlechtere Bildqualität oder Fehlern in der Schwächungskorrektur zu vermeiden, besteht außerdem die Möglichkeit, zwei CT-Untersuchungen durchzuführen, zuerst eine Nativ-CT und nach der PET-Akquisition zusätzlich eine KM-CT [42, 46, 52, 282]. Die Nachteile dieses Protokolls ergeben sich aus dem höheren Untersuchungsaufwand und der höheren Strahlenexposition für den Patienten [46, 52, 53].

Seit einiger Zeit wird darüber diskutiert, ob die PET/CT-Diagnostik eine kontrastverstärkte CT-Komponente benötigt, oder ob auch eine native CT-Untersuchung für eine suffiziente Bildanalyse ausreicht [4, 5, 178]. Unter diagnostischen Gesichtspunkten propagieren einige Autoren, dass eine diagnostische CT in „full-dose“-Technik mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung für die PET/CT-Untersuchung erforderlich ist [4, 5, 7, 178]. Es wurden bereits einige Studien veröffentlicht, die diese Aussagen an einem Patientenkollektiv überprüft haben [86, 182, 224, 225, 235, 258].

In einer retrospektiven Studie untersuchten Elstrom et al., ob die 30 in der Studie untersuchten Lymphompatienten, bei denen im Rahmen des Stagings oder Restagings eine PET/Nativ-CT-Untersuchung durchgeführt wurde, von einer zusätzlichen, kontrastverstärkten CT-Untersuchung profitierten [86]. Sie berichteten, dass sich, das Staging und Restaging der Patienten betreffend, kein diagnostischer Zugewinn durch die zusätzliche, diagnostische CT-Untersuchung ergab. Rodriguez et al. untersuchten prospektiv die Erfassungsgenauigkeit von PET/KM-CT und PET/Nativ-CT beim initialen Staging von 47 Patienten mit malignen Lymphomen. Sie konnten in der regionenbasierten Analyse kein signifikanten Unterschied zwischen PET/Nativ-CT und PET/KM-CT nachweisen und schlussfolgerten, dass eine gute Korrelation zwischen den beiden PET/CT-Protokollen für die Erfassung von nodalen und extranodalen Lymphommanifestationen bestehe, so dass die

PET/Nativ-CT als einziges bildgebendes Verfahren für das initiale Staging von Lymphompatienten meist ausreiche, und die diagnostische CT speziellen Fällen vorbehalten bleibe [235]. Ähnliche Ergebnisse ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden PET/CT-Protokollen werden von La Fougère et al. berichtet, die PET/Nativ-CT und PET/KM-CT beim Restaging von 45 Lymphompatienten verglichen haben [182]. Diese Aussagen stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie weitgehend überein: es ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede von PET/KM-CT und PET/Nativ-CT bezüglich Sensitivität (100% vs. 97%) und Spezifität (jeweils 93%) beim Staging und Restaging des malignen Melanoms (Tabelle 19).

Pfannenberget al. verglichen Nativ-CT und KM-CT als Komponenten der integrierten PET/CT-Diagnostik im Rahmen des Stagings und der Therapieplanung von 50 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. Sie berichteten, dass die PET/KM-CT das TNM-Stadium bei vier Patienten (8%) genauer erfasste als die PET/Nativ-CT, wodurch sich jedoch nur bei einem Patienten das klinische Stadium (AJCC) und damit die therapeutische Strategie änderte [224]. In der vorliegenden Studie hätte keiner der fünf falsch-negativen Befunde, welche in der PET/Nativ-CT, nicht jedoch in der PET/KM-CT auftraten, das Staging oder die weitere Therapie der Patienten beeinflusst, da weitere Tumorerläsionen im gleichen Organsystem oder in vergleichbarer Lokalisation vorhanden waren, die mit der PET/Nativ-CT detektiert werden konnten, so dass der jeweilige Patient korrekt als krank eingestuft worden wäre. Auch der falsch-positive Lymphknotenbefund, welcher in der PET/Nativ-CT-Analyse zusätzlich - verglichen mit der PET/KM-CT-Analyse - erhoben wurde, hätte weder das Staging noch die weitere Therapie geändert, da beim zugehörigen Patienten tatsächliche Melanommanifestationen korrekt erfasst werden konnten. In fünf von jeweils sechs Fällen mit falsch-positiven Befunden in der PET/Nativ-CT und PET/KM-CT sowie im Falle des falsch-positiven Lymphknotenbefundes, der in der PET/KM-CT zusätzlich erhoben wurde, in der PET/Nativ-CT jedoch aufgrund der schlechteren CT-Bildqualität nicht aufgefallen war, hätte sich jedoch das Staging und die weitere Therapie durch das falsche Ergebnis geändert, da die betroffenen Patienten zum Untersuchungszeitpunkt keine Zeichen weiterer Melanommanifestationen aufwiesen, also fälschlicherweise als krank eingestuft worden wären.

Tateishi et al. analysierten retrospektiv die Erfassungsgenauigkeit von PET/KM-CT und PET/Nativ-CT bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen im Rahmen des präoperativen Stagings von 53 Patienten mit rektalem Karzinom. Es ergaben sich eine Sensitivität, Spezifität und Erfassungsgenauigkeit von 85%, 68% und 79% für die PET/KM-CT sowie von 85%, 42% und 70% für die PET/Nativ-CT [258]. Die Werte für Sensitivität und Spezifität lagen in der vorliegenden Studie für beide Protokolle deutlich höher (Tabelle 19). Diese Unterschiede sind am ehesten durch das unterschiedliche „Metastasenkollektiv“ bedingt. Denn die Analyse von Lymphknoten führt aufgrund der bereits beschriebenen Schwierigkeiten, die Dignität anhand von Größenkriterien in der CT bzw. anhand von SUV_{max} -Werten in der ^{18}F -FDG-PET zu bewerten, oft zu falsch-positiven bzw. falsch-negativen Ergebnissen mit Auswirkung auf Sensitivität und Spezifität. Zudem ergeben sich insbesondere im Abdomen Schwierigkeiten bei der Differenzierung von Lymphknoten und umgebenden Strukturen (z.B. Ureter, Darm, Blutgefäße), wie von Tateishi et al. vor allem im Bezug auf die PET/Nativ-CT beschrieben. Die Tatsache, dass sich die in der vorliegenden Studie beurteilten 232 Läsionen aus 118 nodalen und 114 extranodalen Herden zusammensetzten und nur 33 der nodalen Befunde im Abdomen lokalisiert waren, kann eine mögliche Erklärung für die höheren Sensitivitäts- und Spezifitätswerte in der vorliegenden Studie sein.

In einer weiteren Studie von Pfannenbergl et al. wurden PET/KM-CT und PET/Nativ-CT hinsichtlich ihrer Unterschiede im diagnostischen Potenzial und im Einfluss auf das Patientenmanagement bei 100 Tumorpazienten verglichen. Besonders im Bezug auf eine verbesserte Lokalisation von Regionen mit pathologisch erhöhtem ^{18}F -FDG-Uptake sowie auf eine verbesserte Tumorabgrenzbarkeit wurde von einem zusätzlichen Nutzen der PET/KM-CT gegenüber der PET/Nativ-CT berichtet. Insgesamt ergab sich ein diagnostischer Zugewinn bei 52 von 100 Patienten, was zu einer Änderung im diagnostischen oder therapeutischen Management bei 21 Patienten führte [225]. Die erheblichen Abweichungen der Ergebnisse verglichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie beruhen auf den unterschiedlichen Auswertekriterien in beiden Arbeiten: während in der vorliegenden Studie die Detektion von Läsionen im Sinne einer „ja/nein“-Entscheidung vorrangiges Auswertekriterium war, bewerteten Pfannenbergl et al. den zusätzlichen Wert der integrierten PET/KM-CT basierend auf subjektiven Auswertekriterien wie „verbesserte“ Tumorabgrenzbarkeit, „präzise“ Tumorlokalisierung und „erhöhte“ Sensitivität in PET-negativen Läsionen. Beim malignen Melanom sind jedoch die Existenz, die Anzahl und die Verteilung der Metastasen von maximaler Bedeutung für das Staging und die Therapieplanung

des Patienten, die exakte Darstellung von Primärtumor und Metastasen im Bezug auf eine bestmögliche Bildqualität ist bei der PET/CT-Diagnostik von Melanompatienten - vor allem bei Vorliegen multipler Metastasen - weniger entscheidend. Umgekehrt spielt eine möglichst präzise Tumordarstellung bei anderen Tumorentitäten, insbesondere bei der Beurteilung des Primärtumors, eine wesentliche Rolle für das weitere Patientenmanagement, so dass andere Auswertekriterien, die die Bildqualität stärker gewichten, sinnvoll sind. Deshalb fällt der zusätzliche diagnostische Nutzen der PET/KM-CT verglichen mit der PET/Nativ-CT in der vorliegenden Studie deutlich geringer aus als in der von Pfannenberget al. veröffentlichten Studie.

Ein wichtiger Vorteil der PET/Nativ-CT gegenüber der PET/KM-CT ist die Reduktion der Strahlenbelastung. Die Strahlenexposition einer PET/CT-Untersuchung mit low-dose und „full-dose“ CT-Komponente beträgt etwa 24 mSv [52, 53, 172, 263, 264]. Davon entfallen circa 5,7-7,0 mSv auf die ^{18}F -FDG-PET und 1-4 mSv auf die zur Schwächungskorrektur verwendete low-dose CT, der größte Teil (14-19 mSv) entfällt jedoch auf die diagnostische CT [52, 53, 172, 263]. Folglich kann die Strahlenbelastung für den Patienten bei einer PET/Nativ-CT-Untersuchung um mehr als 60% gesenkt werden.

Die Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel bringt ferner das Risiko von Nebenwirkungen und Kontrastmittelzwischenfällen wie anaphylaktische Reaktionen, Nierenschädigungen und thyreotoxischen Krisen mit sich [205, 278]. In der PET/Nativ-CT-Untersuchung wird kein intravenöses, jodhaltiges Kontrastmittel benötigt, so dass kein zusätzliches Risiko für den Patienten besteht. Eine PET/Nativ-CT-Untersuchung ist außerdem kostengünstiger.

Der Vergleich von PET/Nativ-CT und PET/KM-CT beim Staging und Restaging des malignen Melanoms ergab bezüglich der Spezifität keinen Unterschied zwischen beiden Protokollen und bezüglich der Sensitivität eine Differenz von 3% (97% vs. 100%), wodurch das Patientenmanagement jedoch nicht beeinflusst wurde. Zusätzlich bestehen Vorteile der PET/Nativ-CT gegenüber der PET/KM-CT, was die Strahlenbelastung und die Gefahren der intravenösen Kontrastmittelapplikation anbelangt. Damit rechtfertigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Akquisition der PET/CT in low-dose-Technik ohne intravenöse Kontrastmittelverstärkung bei der Diagnostik von Melanompatienten. Bei unsicheren und unklaren Befunden in der PET/Nativ-CT sollte auch an andere bildgebende Verfahren gedacht werden, da diese vor allem bei Knochen-, Leber- und ZNS-Metastasen höhere Detektionsraten als die PET/CT erreichen können [11, 226, 240, 241]. Schmidt et al. untersuchten die Erfassungsgenauigkeit von PET/CT und MRT in der Detektion von Knochen-

markmetastasen und konnten die Überlegenheit der MRT, die signifikant mehr Metastasen erfassen konnte als die ^{18}F -FDG-PET (96/102 versus 79/102), nachweisen [241]. Auch bei der Detektion von Hirnmetastasen, die vor allem bei malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich keine Seltenheit sind, zeigt die PET/CT Limitationen: zum einen können zerebrale Metastasen aufgrund der physiologischen ^{18}F -FDG-Aufnahme des Hirngewebes mit der ^{18}F -FDG-PET nur eingeschränkt beurteilt werden, zum anderen weist auch die CT deutliche Limitationen gegenüber der MRT in der Detektion von zerebralen Läsionen auf [29, 73, 89, 165, 207, 234, 252, 291]. Die MRT wird derzeit als Verfahren der Wahl zur Erfassung von Lebermetastasen, die mit der PET/CT oftmals nicht detektiert werden können, angesehen [11, 226, 240].

Die Anwendung der PET/CT in low-dose-Technik ohne intravenöse Kontrastmittelverstärkung mit der Möglichkeit, andere bildgebende Verfahren wie MRT oder Sonographie zusätzlich einzusetzen, scheint bei Melanompatienten sinnvoller zu sein, als primär eine PET/CT-Untersuchung in „full-dose“-Technik mit intravenöser Kontrastmittelapplikation zu akquirieren.

6.3 Untersuchungsbasierte Analyse

Bei 36 der 50 PET/CT-Untersuchungen konnte ein Melanombefall durch Histologie oder Verlaufskontrolle nachgewiesen werden. Sowohl PET/Nativ-CT als auch PET/KM-CT konnten alle positiven Untersuchungen richtig erfassen, die Sensitivität der untersuchungsbezogenen Auswertung ergab in beiden Verfahren Werte von 100% (Tabelle 20). Die Spezifität der PET/KM-CT war niedriger als die der PET/Nativ-CT (71% vs. 79%). Die Spezifitätswerte in beiden Modalitäten waren in der untersuchungsbezogenen Analyse deutlich niedriger als in der läsionenbasierten Auswertung (PET/KM-CT 71% vs. 93%, PET/Nativ-CT 79% vs. 93%).

Der Vergleich der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der untersuchungsbasierten Analyse von PET/KM-CT und PET/Nativ-CT mit denen der läsionenbasierten Auswertung zeigte zum Teil große Unterschiede, die im Studiendesign begründet sind: in einer untersuchungsbezogenen Analyse wird die Untersuchung als positiv gewertet, wenn mindestens ein positiver Herd auftritt, gleichgültig ob richtig-positiv oder falsch-positiv. Die eventuell daneben im gleichen Patienten erfassten falsch-negativen Läsionen - mit ihrem Einfluss auf die Sensitivität - fallen für die Gesamtauswertung nicht ins Gewicht. Daraus resultiert eine höhere Sensitivität. Umgekehrt wird eine Untersuchung mit nur einem falsch-positiven Befund insgesamt als falsch-positiv gewertet. Eventuell in der gleichen Untersuchung auftretende richtig-negative Befunde werden in der Gesamtauswertung aber nicht berücksichtigt, wodurch die Spezifität sinkt. Dies verdeutlicht, dass eine alleinige untersuchungsbezogene Analyse für die Untersuchung des diagnostischen Potenzials eines bildgebenden Verfahrens nicht ausreichend ist. Zwar ist eine untersuchungsbasierte Auswertung für den klinischen Gebrauch relevanter als eine läsionenbezogene Analyse, dennoch ist die Kenntnis der Erfassungsgenauigkeit verschiedener bildgebender Verfahren für einzelne Läsionen die Grundlage für eine präzise klinische Stadieneinteilung.

7. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war die Bewertung des Potenzials der einzelnen Komponenten der PET/CT, low-dose CT ohne intravenöse Kontrastmittelverstärkung (Nativ-CT), diagnostische „full-dose“ CT mit intravenöser Kontrastmittelgabe (KM-CT) und Positronenemissionstomographie mit ^{18}F -Fluorodeoxyglukose (^{18}F -FDG-PET), sowie der kombinierten und synchronisierten PET/Nativ-CT und PET/KM-CT in der Detektion von Läsionen bei Patienten mit malignem Melanom.

Hierzu wurden 232 melanomverdächtige Läsionen in PET/CT-Untersuchungen von 50 Melanompatienten retrospektiv von zwei Untersuchern zunächst in den Einzelmodalitäten beurteilt, anschließend einer kombinierten und synchronisierten Bildanalyse unterzogen. Neben der läsionenbasierten Auswertung erfolgte auch eine untersuchungsbezogene Analyse der 50 PET/CT-Untersuchungen. Die Diagnosesicherung erfolgte anhand von histopathologischen Befunden und Verlaufskontrollen von mindestens sechs Monaten.

Die unter diesen Voraussetzungen ermittelte läsionenbezogene Sensitivität betrug in der Nativ-CT 62%, in der KM-CT 85%, in der ^{18}F -FDG-PET 90%, in der PET/Nativ-CT 97% und in der PET/KM-CT 100%. Es ergab sich eine Spezifität von 52% in der Nativ-CT, von 63% in der KM-CT, von 88% in der ^{18}F -FDG-PET, von 93% in der PET/Nativ-CT und von 93% in der PET/KM-CT.

Die 39 falsch-positiven Befunde der Nativ-CT setzten sich aus 31 entzündlichen bzw. reaktiven Lymphknotenvergrößerungen sowie in der Nativ-CT als Lymphknoten fehlinterpretierten Strukturen (vor allem Blutgefäßen), drei Leberzysten, zwei entzündlichen bzw. reaktiven Veränderungen der Lunge, einer postoperativen Veränderung des Orbita-trichters, einem Basaliom der Glandula parotis und einer nicht-pathologischen Vergrößerung des Ovars zusammen. Bezüglich der Sensitivität zeigt die Nativ-CT Limitationen bei Lymphknotenmetastasen, die für 22 von 58 falsch-negative Befunden verantwortlich waren. Weitere falsch-negative Befunde ergaben sich bei neun Lebermetastasen, neun kutanen und subkutanen Metastasen, fünf Knochen- und Knochenmarkmetastasen, vier muskulären Metastasen, drei Milzmetastasen, zwei Pankreasmetastasen, einer Darmmetastase, einer Schilddrüsenmetastase, einer Lungenmetastase und einer pleuralen Metastase.

In der KM-CT ergaben sich 30 falsch-positive Befunde, die 23 entzündliche bzw. reaktive Lymphknotenvergrößerungen, drei entzündliche bzw. reaktive Veränderungen der Lunge, eine Leberzyste und eine postinterventionelle Veränderung des Leberparenchyms nach Radiofrequenzablation, eine postoperative Veränderung des Orbitatrichters und eine nicht-pathologische Vergrößerung des Ovars umfassten. Einschränkungen der Sensitivität der KM-CT äußerten sich in 22 falsch-negativen Befunden, die sich aus sechs nicht erfassten kutanen und subkutanen Metastasen, fünf Knochen- und Knochenmarkmetastasen, vier muskulären Metastasen, vier Lymphknotenmetastasen und drei Lebermetastasen zusammensetzten.

Die zehn falsch-positiven Befunde der ^{18}F -FDG-PET betrafen drei entzündlich bzw. reaktiv veränderte Lymphknoten, zwei physiologische ^{18}F -FDG-Anreicherungen im Bereich der Thoraxapertur und des Magenausganges, eine Sinusitis maxillaris, eine entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge, eine aktivierte Arthrose des Großzehengrundgelenks, ein Basaliom der Glandula parotis und einen benignen Knochentumor. Limitationen in der Sensitivität der ^{18}F -FDG-PET waren 15 falsch-negative Befunde, nämlich acht Lungenmetastasen, drei Lymphknotenmetastasen, zwei Lebermetastasen, eine Milzmetastase und eine Knochen- bzw. Knochenmarkmetastase.

In der kombinierten und synchronisierten Analyse von ^{18}F -FDG-PET und Nativ-CT blieben sechs falsch-positive (zwei entzündlich bzw. reaktiv veränderte Lymphknoten, ein als pathologischer Lymphknoten fehlinterpretiertes Blutgefäß, eine entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge, ein Basaliom der Glandula parotis und ein benigner Knochentumor) und fünf falsch-negative Befunde (drei Lebermetastasen, eine Milzmetastase und eine Lymphknotenmetastase) bestehen.

Die kombinierte und synchronisierte Analyse von ^{18}F -FDG-PET und KM-CT ergab sechs falsch-positive (drei entzündlich bzw. reaktiv veränderte Lymphknoten, eine entzündliche bzw. reaktive Veränderung der Lunge, ein Basaliom der Glandula parotis und ein benigner Knochentumor) und keine falsch-negativen Befunde.

Durch die kombinierte und synchronisierte Analyse von ^{18}F -FDG-PET und Nativ-CT einerseits sowie von ^{18}F -FDG-PET und KM-CT andererseits konnte meist eine Klärung der diskrepanten Ergebnisse der Einzelmodalitäten erreicht werden. Fragliche Befunde einer Einzelmodalität konnten durch Heranziehen der anderen Modalität bestätigt oder widerlegt werden, so dass die Limitationen beider Modalitäten verringert werden konnten. Dies spiegelte sich in einem deutlichen Anstieg der Sensitivität und Spezifität der integrierten Bildanalyse gegenüber den Einzelverfahren wider.

Die Analyse der PET/Nativ-CT ergab fünf falsch-negative Befunde, die in der PET/KM-CT nicht aufgetreten sind, sowie einen zusätzlichen falsch-positiven Befund. In diesen sechs Fällen hätte das falsche Ergebnis jedoch keinen Einfluss auf das weitere Patientenmanagement gehabt, da die betroffenen Patienten im gleichen Organsystem oder in vergleichbarer Lokalisation Metastasen aufwiesen, die mit der PET/Nativ-CT detektiert werden konnten, so dass sich das Tumorstadium bei den betroffenen Patienten durch den falschen Befund nicht geändert hätte. Hingegen hätten die fünf falsch-positiven Befunde, die sowohl in der PET/Nativ-CT als auch in der PET/KM-CT erhoben wurden, sowie der zusätzliche falsch-positive Befund der PET/KM-CT das Staging und die therapeutische Strategie beeinflusst, da keiner der betroffenen Patienten zum Untersuchungszeitpunkt tatsächliche Melanommanifestationen aufwies und somit fälschlicherweise als krank eingestuft worden wäre.

Der Vergleich von PET/KM-CT und PET/Nativ-CT zeigte in der vorliegenden Arbeit keine wesentlichen Unterschiede in der Erfassungsgenauigkeit von Tumormanifestationen beim Staging und der Verlaufskontrolle des malignen Melanoms: bezüglich Sensitivität ergab sich ein Unterschied von 3% ohne Auswirkungen auf das Patientenmanagement bei gleicher Spezifität. Bei annähernd gleichem diagnostischen Wert beider PET/CT-Protokolle und beschriebenen zusätzlichen Vorteilen der PET/Nativ-CT gegenüber der PET/KM-CT (niedrigere Strahlenexposition, Fehlen von Kontrastmittelnebenwirkungen und geringere Kosten) ist den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge bei Melanompatienten eine PET/CT-Diagnostik in low-dose-Technik ohne intravenöse Kontrastmittelverstärkung anstelle eines PET/CT-Protokolls mit kontrastverstärkter „full-dose“ CT oder eines Protokolls mit beiden CT-Komponenten gerechtfertigt. Es erscheint sinnvoller zu sein, bei unklaren Befunden in der PET/Nativ-CT zusätzlich alternative bildgebende Verfahren wie MRT und Sonographie einzusetzen, deren diagnostische Überlegenheit vor allem bei der Erfassung von Knochen-, Leber- und ZNS-Metastasen nachgewiesen werden konnte.

8. Literaturverzeichnis

1. Acland KM, Healy C, Calonje E, O'Doherty M, Nunan T, Page C, Higgins E, Russell-Jones R. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19:2674-2678.
2. Akcali C, Zincirkeser S, Erbagcy Z, Akcali A, Halac M, Durak G, Sager S, Sahin E. Detection of metastases in patients with cutaneous melanoma using FDG-PET/CT. *J Int Med Res.* 2007; 35:547-553.
3. Allen-Auerbach M, Yeom K, Park J, Phelps M, Czernin J. Standard PET/CT of the chest during shallow breathing is inadequate for comprehensive staging of lung cancer. *J Nucl Med.* 2006; 47:298-301.
4. Antoch G, Forsting M. [How much CT does PET/CT need?]. *Nuklearmedizin.* 2004; 43:141-142.
5. Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. To enhance or not to enhance? 18F-FDG and CT contrast agents in dual-modality 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004; 45:56S-65S.
6. Antoch G, Freudenberg LS, Egelhof T, Stattaus J, Jentzen W, Debatin JF, Bockisch A. Focal tracer uptake: a potential artifact in contrast-enhanced dual-modality PET/CT scans. *J Nucl Med.* 2002; 43:1339-1342.
7. Antoch G, Freudenberg LS, Stattaus J, Jentzen W, Mueller SP, Debatin JF, Bockisch A. Whole-body positron emission tomography-CT: optimized CT using oral and IV contrast materials. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 179:1555-1560.
8. Antoch G, Jentzen W, Freudenberg LS, Stattaus J, Mueller SP, Debatin JF, Bockisch A. Effect of oral contrast agents on computed tomography-based positron emission tomography attenuation correction in dual-modality positron emission tomography/computed tomography imaging. *Invest Radiol.* 2003; 38:784-789.
9. Antoch G, Kuehl H, Kanja J, Lauenstein TC, Schneemann H, Hauth E, Jentzen W, Beyer T, Goehde SC, Debatin JF. Dual-modality PET/CT scanning with negative oral contrast agent to avoid artifacts: introduction and evaluation. *Radiology.* 2004; 230:879-885. Epub 2004 Feb 2005.
10. Antoch G, Saudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol.* 2004; 22:4357-4368.
11. Antoch G, Vogt FM, Bockisch A, Ruehm SG. [Whole-body tumor staging: MRI or FDG-PET/CT?]. *Radiologe.* 2004; 44:882-888.
12. Aquino SL, Kuester LB, Muse VV, Halpern EF, Fischman AJ. Accuracy of transmission CT and FDG-PET in the detection of small pulmonary nodules with integrated PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33:692-696. Epub 2006 Mar 2003.
13. Arlette JP, Trotter MJ, Trotter T, Temple CL. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: seminars in surgical oncology. *J Surg Oncol.* 2004; 86:179-186.
14. Ataergin S, Arslan N, Ozet A, Ozguven MA. Abnormal FDG uptake on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with cancer diagnosis: case reports of tuberculous lymphadenitis. *Intern Med.* 2009; 48:115-119. Epub 2009 Jan 2015.

15. Ay MR, Zaidi H. Assessment of errors caused by X-ray scatter and use of contrast medium when using CT-based attenuation correction in PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33:1301-1313. Epub 2006 Apr 1319.
16. Badiee S, Franc BL, Webb EM, Chu B, Hawkins RA, Coakley F. Role of IV iodinated contrast material in 18F-FDG PET/CT of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191:1436-1439.
17. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Jr., Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3635-3648.
18. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Jr., Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54:131-149; quiz 182-134.
19. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3622-3634.
20. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med*. 2000; 30:150-185.
21. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, Altman H, Keidar Z, Israel O. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med*. 2003; 44:1200-1209.
22. Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S, Zhuang H, Torigian DA, Alavi A. Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection: present role and future possibilities. *Semin Nucl Med*. 2009; 39:36-51.
23. Basu S, Mohandas KM, Peshwe H, Asopa R, Vyawahare M. FDG-PET and PET/CT in the clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *Nucl Med Commun*. 2008; 29:1026-1039.
24. Basu S, Zhuang H, Torigian DA, Rosenbaum J, Chen W, Alavi A. Functional imaging of inflammatory diseases using nuclear medicine techniques. *Semin Nucl Med*. 2009; 39:124-145.
25. Bauer J, Blum A, Strohacker U, Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol*. 2005; 152:87-92.
26. Bautz W, Kalender W. [Godfrey N. Hounsfield and his influence on radiology]. *Radiologe*. 2005; 45:350-355.
27. Becker JC, Schrama D, Brocker EB, Houben R. [Kinase inhibitors for the therapy of malignant melanoma]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005; 3:762-767.
28. Belhocine T, Pierard G, De Labrassinne M, Lahaye T, Rigo P. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: 18FDG PET imaging versus sentinel node detection. *Oncologist*. 2002; 7:271-278.
29. Belhocine T, Spaepen K, Dusart M, Castaigne C, Muyllle K, Bourgeois P, Bourgeois D, Dierickx L, Flamen P. 18FDG PET in oncology: the best and the worst (Review). *Int J Oncol*. 2006; 28:1249-1261.

30. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med.* 2006; 47:957-967.
31. Ben-Haim S, Ell P. 18F-FDG PET and PET/CT in the Evaluation of Cancer Treatment Response. *J Nucl Med.* 2009; 50:88-99.
32. Berry JD, Cook GJ. Positron emission tomography in oncology. *Br Med Bull* 2006; 14:14.
33. Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberg LF, Akhurst T, Mueller S. Dual-modality PET/CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30:588-596. Epub 2003 Feb 2012.
34. Beyer T, Antoch G, Bockisch A, Stattaus J. Optimized intravenous contrast administration for diagnostic whole-body 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2005; 46:429-435.
35. Beyer T, Antoch G, Muller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, Bockisch A. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med.* 2004; 45:25S-35S.
36. Beyer T, Bockisch A, Kuhl H, Martinez MJ. Whole-body 18F-FDG PET/CT in the presence of truncation artifacts. *J Nucl Med.* 2006; 47:91-99.
37. Beyer T, Pichler B. A decade of combined imaging: from a PET attached to a CT to a PET inside an MR. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 23:23.
38. Beyer T, Rosenbaum S, Veit P, Stattaus J, Muller SP, Difilippo FP, Schoder H, Mawlawi O, Roberts F, Bockisch A, Kuhl H. Respiration artifacts in whole-body (18)F-FDG PET/CT studies with combined PET/CT tomographs employing spiral CT technology with 1 to 16 detector rows. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32:1429-1439. Epub 2005 Aug 1426.
39. Beyer T, Tellmann L, Nickel I, Pietrzyk U. On the use of positioning aids to reduce misregistration in the head and neck in whole-body PET/CT studies. *J Nucl Med.* 2005; 46:596-602.
40. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med.* 2000; 41:1369-1379.
41. Bhargava P, Zhuang H, Kumar R, Charron M, Alavi A. Iatrogenic artifacts on whole-body F-18 FDG PET imaging. *Clin Nucl Med.* 2004; 29:429-439.
42. Blodgett TM, McCook BM, Federle MP. Positron emission tomography/computed tomography: protocol issues and options. *Semin Nucl Med.* 2006; 36:157-168.
43. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology.* 2007; 242:360-385.
44. Blum A. [Diagnostic dermoscopic algorithms]. *Hautarzt.* 2005; 56:81-93; quiz 94-85.
45. Bockisch A, Beyer T, Antoch G, Freudenberg LS, Kuhl H, Debatin JF, Muller SP. Positron emission tomography/computed tomography--imaging protocols, artifacts, and pitfalls. *Mol Imaging Biol.* 2004; 6:188-199.
46. Bockisch A, Beyer T, Antoch G, Veit P, Muller S, Pink R, Rosenbaum S, Kuhl H. [Principles of PET/CT and clinical application.]. *Radiologe.* 2004; 44:1045-1054.
47. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Reske SN. FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30:BP115-124.
48. Bosch U, Banic A. [Surgical treatment of malignant melanoma]. *Ther Umsch.* 1999; 56:318-323.

49. Bosserhoff AK, Golob M, Buettner R, Landthaler M, Hein R. [MIA ("melanoma inhibitory activity"). Biological functions and clinical relevance in malignant melanoma]. *Hautarzt*. 1998; 49:762-769.
50. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52:109-121.
51. Brianzoni E, Rossi G, Ancidei S, Berbellini A, Capocchetti F, Cidda C, D'Avenia P, Fattori S, Montini GC, Valentini G, Proietti A, Algranati C. Radiotherapy planning: PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32:1392-1399. Epub 2005 Aug 1326.
52. Brix G, Beyer T. PET/CT: dose-escalated image fusion? *Nuklearmedizin*. 2005; 44:S51-57.
53. Brix G, Lechel U, Glatting G, Ziegler SI, Munzing W, Muller SP, Beyer T. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med*. 2005; 46:608-613.
54. Brunetti J, Caggiano A, Rosenbluth B, Vialotti C. Technical aspects of positron emission tomography/computed tomography fusion planning. *Semin Nucl Med*. 2008; 38:129-136.
55. Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI, Legha SS, Benjamin RS. Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma. *J Clin Oncol*. 1995; 13:2104-2108.
56. Bybel B, Brunken RC, Shah SN, Wu G, Turbiner E, Neumann DR. PET and PET/CT imaging: what clinicians need to know. *Cleve Clin J Med*. 2006; 73:1075-1087.
57. Cantwell CP, Setty BN, Holalkere N, Sahani DV, Fischman AJ, Blake MA. Liver lesion detection and characterization in patients with colorectal cancer: a comparison of low radiation dose non-enhanced PET/CT, contrast-enhanced PET/CT, and liver MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 2008; 32:738-744.
58. Chen SL, Iddings DM, Scheri RP, Bilchik AJ. Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56:292-309; quiz 316-297.
59. Chi PC, Mawlawi O, Nehmeh SA, Erdi YE, Balter PA, Luo D, Mohan R, Pan T. Design of respiration averaged CT for attenuation correction of the PET data from PET/CT. *Med Phys*. 2007; 34:2039-2047.
60. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969; 29:705-727.
61. Clarke JR, Brglevska S, Lau EW, Ramdave S, Hicks RJ. Atypical brown fat distribution in young males demonstrated on PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2007; 32:679-682.
62. Cohade C, Wahl RL. Applications of positron emission tomography/computed tomography image fusion in clinical positron emission tomography-clinical use, interpretation methods, diagnostic improvements. *Semin Nucl Med*. 2003; 33:228-237.
63. Conill C, Jorcano S, Domingo-Domenech J, Marruecos J, Vilella R, Malveyh J, Puig S, Sanchez M, Gallego R, Castel T. Toxicity of combined treatment of adjuvant irradiation and interferon alpha2b in high-risk melanoma patients. *Melanoma Res*. 2007; 17:304-309.

64. Constantinidou A, Hofman M, O'Doherty M, Acland KM, Healy C, Harries M. Routine positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in melanoma staging with positive sentinel node biopsy is of limited benefit. *Melanoma Res.* 2008; 18:56-60.
65. Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med.* 1996; 26:308-314.
66. Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med.* 2004; 34:122-133.
67. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S, Cascinelli N, Bombardieri E. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med.* 2000; 41:1491-1494.
68. Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR. Improvements in Cancer Staging with PET/CT: Literature-Based Evidence as of September 2006. *J Nucl Med.* 2007; 48:78S-88S.
69. Czernin J, Auerbach MA. Clinical PET/CT imaging: promises and misconceptions. *Nuklearmedizin.* 2005; 44:S18-23.
70. Czernin J, Phelps ME. Positron emission tomography scanning: current and future applications. *Annu Rev Med.* 2002; 53:89-112.
71. D'Souza M M, Sharma R, Mondal A, Jaimini A, Tripathi M, Saw SK, Singh D, Mishra A, Tripathi RP. Prospective evaluation of CECT and 18F-FDG-PET/CT in detection of hepatic metastases. *Nucl Med Commun.* 2009; 30:117-125.
72. Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 1996; 6:325-329.
73. Daryanani D, Plukker JT, de Jong MA, Haaxma-Reiche H, Nap R, Kuiper H, Hoekstra HJ. Increased incidence of brain metastases in cutaneous head and neck melanoma. *Melanoma Res.* 2005; 15:119-124.
74. de Juan R, Seifert B, Berthold T, von Schulthess GK, Goerres GW. Clinical evaluation of a breathing protocol for PET/CT. *Eur Radiol.* 2004; 14:1118-1123. Epub 2003 Dec 11 16.
75. Deantonio L, Beldi D, Gambaro G, Loi G, Brambilla M, Inglese E, Krenkli M. FDG-PET/CT imaging for staging and radiotherapy treatment planning of head and neck carcinoma. *Radiat Oncol.* 2008; 3:29.
76. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, Townsend DW, Berland LL, Parker JA, Hubner K, Stabin MG, Zubal G, Kachelriess M, Cronin V, Holbrook S. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med.* 2006; 47:885-895.
77. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003; 83:1-29.
78. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002; 146:1-6.
79. Dietlein M, Krug B, Groth W, Smolarz K, Scheidhauer K, Psaras T, Stutzer H, Lackner K, Schicha H. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Commun.* 1999; 20:255-261.
80. Doting MH, Hoekstra HJ, Plukker JT, Piers DA, Jager PL, Tiebosch AT, Vermey A, Schraffordt Koops H. Is sentinel node biopsy beneficial in melanoma patients? A report on 200 patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2002; 28:673-678.

81. Dummer R, Nestle FO, Hofbauer G, Burg G. [Systemic therapy of metastatic melanoma]. *Ther Umsch.* 1999; 56:330-333.
82. Egberts F, Hitschler WN, Weichenthal M, Hauschild A. Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients: lactate dehydrogenase and protein S-100B as indicators of relapse. *Melanoma Res* 2008; 19:19.
83. Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, Rabol A, Jensen M, Holm S, Sorensen SS, Drzewiecki KT, Hojgaard L, Friberg L. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27:70-75.
84. El-Maraghi RH, Kielar AZ. PET vs sentinel lymph node biopsy for staging melanoma: a patient intervention, comparison, outcome analysis. *J Am Coll Radiol.* 2008; 5:924-931.
85. Ell PJ. The contribution of PET/CT to improved patient management. *Br J Radiol.* 2006; 79:32-36.
86. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol.* 2008; 19:1770-1773. Epub 2008 Jun 1710.
87. Emri G, Wenczl E, Van Erp P, Jans J, Roza L, Horkay I, Schothorst AA. Low doses of UVB or UVA induce chromosomal aberrations in cultured human skin cells. *J Invest Dermatol.* 2000; 115:435-440.
88. Endo K, Oriuchi N, Higuchi T, Iida Y, Hanaoka H, Miyakubo M, Ishikita T, Koyama K. PET and PET/CT using 18F-FDG in the diagnosis and management of cancer patients. *Int J Clin Oncol.* 2006; 11:286-296.
89. Engel H, Steinert H, Buck A, Berthold T, Huch Boni RA, von Schulthess GK. Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med.* 1996; 37:441-446.
90. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg.* 2004; 139:961-966; discussion 966-967.
91. Farthmann B, Eberle J, Krasagakis K, Gstottner M, Wang N, Bisson S, Orfanos CE. RT-PCR for tyrosinase-mRNA-positive cells in peripheral blood: evaluation strategy and correlation with known prognostic markers in 123 melanoma patients. *J Invest Dermatol.* 1998; 110:263-267.
92. Fazaa B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, Kharfi M, Ezzine N, Kamoun MR. [Melanoma in xeroderma pigmentosum: 12 cases]. *Ann Dermatol Venereol.* 2001; 128:503-506.
93. Feldmann R, Fellenz C, Gschnait F. [The ABCD rule in dermatoscopy: analysis of 500 melanocytic lesions]. *Hautarzt.* 1998; 49:473-476.
94. Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, Mirzaei S, Rappersberger K, Lilgenau N, Jurecka W, Steiner A. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res.* 2004; 14:141-145.
95. Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM, Galen B, Choyke P, White DE, Rosenberg SA, Sherry RM. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11:731-738. Epub 2004 Jul 2012.

96. Fischer BM, Olsen MW, Ley CD, Klausen TL, Mortensen J, Hojgaard L, Kristjansen PE. How few cancer cells can be detected by positron emission tomography? A frequent question addressed by an in vitro study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33:697-702. Epub 2006 Apr 2013.
97. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008; 49:480-508. Epub 2008 Feb 2020.
98. Flohr T, Ohnesorge B, Schaller S. [Current status and future potentials of multislice computed tomography]. *Radiologe*. 2004; 44:113-120.
99. Friedman KP, Wahl RL. Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. *Semin Nucl Med*. 2004; 34:242-253.
100. Fuster D, Chiang S, Johnson G, Schuchter LM, Zhuang H, Alavi A. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med*. 2004; 45:1323-1327.
101. Gannon CJ, Rousseau DL, Jr., Ross MI, Johnson MM, Lee JE, Mansfield PF, Cormier JN, Prieto VG, Gershenwald JE. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer*. 2006; 107:2647-2652.
102. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001; 14:280-290.
103. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*. 1994; 102:695-699.
104. Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res*. 2007; 17:117-127.
105. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. [Brief guidelines: malignant melanoma of the skin]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006; 4:344-349.
106. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res*. 2007; 17:393-399.
107. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res*. 2008; 18:61-67.
108. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann R, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. *Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom*. 2005: Deutsche Krebsgesellschaft.
109. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. 2009; 27:3-9.

110. Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, Blaheta HJ, Meier F, Rassner G, Schittek B. Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100beta, melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Cancer*. 2003; 97:1737-1745.
111. Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer*. 2000; 89:1269-1278.
112. Garbe C, Schadendorf D. Surveillance and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Onkologie*. 2003; 26:241-246.
113. Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R, Hauschild A. Short German guidelines: malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008; 6:S9-S14.
114. Gerhardt P. [Bases, technic and expressiveness of computer tomography. Indications and efficiency]. *Langenbecks Arch Chir*. 1982; 358:287-293.
115. Goerres GW, Burger C, Kamel E, Seifert B, Kaim AH, Buck A, Buehler TC, Von Schulthess GK. Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations. *Radiology*. 2003; 226:906-910.
116. Goerres GW, Burger C, Schwitter MR, Heidelberg TN, Seifert B, von Schulthess GK. PET/CT of the abdomen: optimizing the patient breathing pattern. *Eur Radiol*. 2003; 13:734-739. Epub 2002 Jun 22.
117. Goerres GW, Hany TF, Kamel E, von Schulthess GK, Buck A. Head and neck imaging with PET and PET/CT: artefacts from dental metallic implants. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29:367-370.
118. Goerres GW, Kamel E, Heidelberg TN, Schwitter MR, Burger C, von Schulthess GK. PET-CT image co-registration in the thorax: influence of respiration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29:351-360.
119. Goerres GW, Ziegler SI, Burger C, Berthold T, Von Schulthess GK, Buck A. Artifacts at PET and PET/CT caused by metallic hip prosthetic material. *Radiology*. 2003; 226:577-584.
120. Gollub MJ, Hong R, Sarasohn DM, Akhurst T. Limitations of CT during PET/CT. *J Nucl Med*. 2007; 48:1583-1591. Epub 2007 Sep 15.
121. Greene MH, Young TI, Clark WH, Jr. Malignant melanoma in renal-transplant recipients. *Lancet*. 1981; 1:1196-1199.
122. Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR, Wahl RL. Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med*. 1993; 34:1420-1427.
123. Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D, Glass C, Morton DL, Essner R. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med*. 2003; 28:961-965.
124. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest*. 2000; 117:773-778.
125. Hafner J, Schmid MH, Kempf W, Burg G, Kunzi W, Meuli-Simmen C, Neff P, Meyer V, Mihic D, Garzoli E, Jungius KP, Seifert B, Dummer R, Steinert H. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2004; 150:677-686.
126. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology*. 2002; 225:575-581.

127. Hauschild A, Volkenandt M. [Adjuvant therapy of malignant melanoma]. *Ther Umsch.* 1999; 56:324-329.
128. Havenga K, Cobben DC, Oyen WJ, Nienhuijs S, Hoekstra HJ, Ruers TJ, Wobbes T. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29:662-664.
129. Heron DE, Andrade RS, Beriwal S, Smith RP. PET-CT in radiation oncology: the impact on diagnosis, treatment planning, and assessment of treatment response. *Am J Clin Oncol.* 2008; 31:352-362.
130. Hillner BE, Siegel BA, Liu D, Shields AF, Gareen IF, Hanna L, Stine SH, Coleman RE. Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol.* 2008; 26:2155-2161. Epub 2008 Mar 2124.
131. Hofman MS, Constantinidou A, Acland K, Healy C, Harries M, O'Doherty M. Assessing response to chemotherapy in metastatic melanoma with FDG PET: Early experience. *Nucl Med Commun.* 2007; 28:902-906.
132. Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma patients--monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer.* 2002; 87:151-157.
133. Holder WD, Jr., White RL, Jr., Zuger JH, Easton EJ, Jr., Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg.* 1998; 227:764-769; discussion 769-771.
134. Horn J, Lock-Andersen J, Sjostrand H, Loft A. Routine use of FDG-PET scans in melanoma patients with positive sentinel node biopsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33:887-892. Epub 2006 Apr 2004.
135. Hunter GJ, Hamberg LM, Alpert NM, Choi NC, Fischman AJ. Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. *J Nucl Med.* 1996; 37:950-955.
136. Iagaru A, Quon A, Johnson D, Gambhir SS, McDougall IR. 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D: -glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Management of Melanoma. *Mol Imaging Biol* 2006; 19:19.
137. Iagaru AH, Mitra ES, McDougall IR, Quon A, Gambhir SS. 18F-FDG PET/CT evaluation of patients with ovarian carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2008; 29:1046-1051.
138. Isohashi K, Tatsumi M, Higuchi I, Inoue A, Nakajo K, Ishikawa J, Shimosegawa E, Kanakura Y, Nakamura H, Hatazawa J. 18F-FDG-PET in patients with malignant lymphoma having long-term follow-up: staging and restaging, and evaluation of treatment response and recurrence. *Ann Nucl Med.* 2008; 22:795-802. Epub 2008 Nov 2028.
139. Israel O, Kuten A. Early Detection of Cancer Recurrence: 18F-FDG PET/CT Can Make a Difference in Diagnosis and Patient Care. *J Nucl Med.* 2007; 48:28S-35S.
140. Israel O, Mor M, Gaitini D, Keidar Z, Guralnik L, Engel A, Frenkel A, Bar-Shalom R, Kuten A. Combined functional and structural evaluation of cancer patients with a hybrid camera-based PET/CT system using (18)F-FDG. *J Nucl Med.* 2002; 43:1129-1136.
141. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg.* 2006; 32:481-492.
142. Jacene HA, Goudarzi B, Wahl RL. Scalene muscle uptake: a potential pitfall in head and neck PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35:89-94. Epub 2007 Oct 2002.
143. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. PET scan imaging in oncology. *Eur J Cancer.* 2003; 39:1525-1534.

144. Johnson TM, Fader DJ, Chang AE, Yahanda A, Smith JW, 2nd, Hamlet KR, Sondak VK. Computed tomography in staging of patients with melanoma metastatic to the regional nodes. *Ann Surg Oncol*. 1997; 4:396-402.
145. Jost LM, Jelic S, Purkalne G. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Ann Oncol*. 2005; 16:i66-68.
146. Juergens KU, Oei ML, Weckesser M, Franzius C, Wormanns D, Schober O, Heindel W. Whole-body imaging of oncologic patients using 16-channel PET-CT. Evaluation of an IV contrast enhanced MDCT protocol. *Nuklearmedizin*. 2008; 47:30-36.
147. Kalender WA. [Basics and techniques of spiral CT]. *Radiologe*. 1999; 39:809-819; quiz 819.
148. Kalender WA. X-ray computed tomography. *Phys Med Biol*. 2006; 51:R29-43. Epub 2006 Jun 2020.
149. Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology*. 1990; 176:181-183.
150. Kamel EM, Burger C, Buck A, von Schulthess GK, Goerres GW. Impact of metallic dental implants on CT-based attenuation correction in a combined PET/CT scanner. *Eur Radiol*. 2003; 13:724-728. Epub 2002 Aug 2023.
151. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45:260-276.
152. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics*. 2004; 24:523-543.
153. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M, Armstrong B, Elwood JM, Gallagher RP, Green A, Holly EA, Kirkpatrick CS, Mack T, Osterlind A, Rosso S, Swerdlow AJ. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer*. 2002; 86:1085-1092.
154. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. München: Elsevier-Verlag, 2006.
155. Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2008; 49:1980-1985. Epub 2008 Nov 1987.
156. Kell MR, Ridge JA, Joseph N, Sigurdson ER. PET CT imaging in patients undergoing sentinel node biopsy for melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33:911-913. Epub 2007 Jan 2004.
157. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2003; 120:1087-1093.
158. Kettelhack C. [Follow-up for cutaneous melanoma]. *Ther Umsch*. 2008; 65:335-340.
159. Khademi S, Westphalen AC, Webb EM, Joe BN, Badiee S, Hawkins RA, Coakley FV. Frequency and etiology of solitary hot spots in the pelvis at whole-body positron emission tomography/computed tomography imaging. *Clin Imaging*. 2009; 33:44-48.
160. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, Czernin J, Schiepers C. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med*. 2007; 48:214-220.
161. Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med*. 2003; 33:166-179.

162. Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys.* 1998; 25:2046-2053.
163. Kirova YM, Chen J, Rabarijaona LI, Piedbois Y, Le Bourgeois JP. Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 1999; 9:611-613.
164. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Kaji Y, Morita S, Suganuma N, Sugimura K. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent uterine cancer: comparison with PET and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 18:18.
165. Kitajima K, Nakamoto Y, Okizuka H, Onishi Y, Senda M, Suganuma N, Sugimura K. Accuracy of whole-body FDG-PET/CT for detecting brain metastases from non-central nervous system tumors. *Ann Nucl Med.* 2008; 22:595-602. Epub 2008 Aug 2029.
166. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43:467-476.
167. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002; 3:159-165.
168. Knuuti J, Bengel FM. Positron emission tomography and molecular imaging. *Heart.* 2008; 94:360-367.
169. Kostakoglu L, Agress H, Jr., Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics.* 2003; 23:315-340; quiz 533.
170. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics.* 2004; 24:1411-1431.
171. Krahn G, Gottlober P, Sander C, Peter RU. Dermatoscopy and high frequency sonography: two useful non-invasive methods to increase preoperative diagnostic accuracy in pigmented skin lesions. *Pigment Cell Res.* 1998; 11:151-154.
172. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N. [FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]. *Nuklearmedizin.* 2007; 46:291-301.
173. Kretschmer L, Bertsch HP, Meller J. [Sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma--an update]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003; 1:777-784.
174. Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S, Haenssle H, Bertsch HP, Emmert S. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res.* 2008; 18:16-21.
175. Kroon BB, Noorda EM, Vrouwenraets BC, van Slooten GW, Nieweg OE. Isolated limb perfusion for melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2008; 17:785-794, viii-ix.
176. Krug B, Crott R, Lonneux M, Baurain JF, Pirson AS, Vander Borgh T. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. *Radiology.* 2008; 249:836-844.
177. Krug B, Dietlein M, Groth W, Stutzer H, Psaras T, Gossmann A, Scheidhauer K, Schicha H, Lackner K. Fluor-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in malignant melanoma. Diagnostic comparison with conventional imaging methods. *Acta Radiol.* 2000; 41:446-452.
178. Kuehl H, Antoch G. How much CT do we need for PET/CT? A radiologist's perspective. *Nuklearmedizin.* 2005; 44:S24-31.
179. Kumar R, Alavi A. Clinical applications of fluorodeoxyglucose--positron emission tomography in the management of malignant melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2005; 17:154-159.

180. Kuwert T, Bartenstein P, Grunwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O, Biersack HJ, Moser E, Muller-Gartner HW, Schober O, Schwaiger M, Bull U, Heiss WD. [Clinical value of positron emission tomography in neuromedicine. Position paper on results of an interdisciplinary consensus conference]. *Nervenarzt*. 1998; 69:1045-1060.
181. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009; 19:731-744. Epub 2008 Oct 2017.
182. la Fougere C, Pfluger T, Schneider V, Hacker M, Brockel N, Morhard D, Hundt W, Bartenstein P, Becker C, Tiling R. Restaging of patients with lymphoma. Comparison of low dose CT (20 mAs) with contrast enhanced diagnostic CT in combined [(18F)-FDG PET/CT. *Nuklearmedizin*. 2008; 47:37-42.
183. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol*. 2004; 86:172-178.
184. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2004; 150:179-185.
185. Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, Goldstraw P, Pastorino U. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer*. 2000; 83:569-572.
186. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study. *J Nucl Med*. 1993; 34:1-6.
187. Longo MI, Lazaro P, Bueno C, Carreras JL, Montz R. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging versus sentinel node biopsy in the primary staging of melanoma patients. *Dermatol Surg*. 2003; 29:245-248.
188. Macapinlac HA. The utility of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose-positron emission tomography and combined positron emission tomography and computed tomography in lymphoma and melanoma. *Mol Imaging Biol*. 2004; 6:200-207.
189. Macapinlac HA. Clinical applications of positron emission tomography/computed tomography treatment planning. *Semin Nucl Med*. 2008; 38:137-140.
190. Maubec E, Lumbroso J, Masson F, Suci V, Kolb F, Mamelle G, Cavalcanti A, Boitier F, Spatz A, Auperin A, Leboulleux S, Avril MF. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res*. 2007; 17:147-154.
191. Mawlawi O, Townsend DW. Multimodality imaging: an update on PET/CT technology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 23:23.
192. McDermott S, Skehan SJ. Whole body imaging in the abdominal cancer patient: pitfalls of PET-CT. *Abdom Imaging* 2009; 7:7.
193. McGregor JM, Newell M, Ross J, Kirkham N, McGibbon DH, Darley C. Cutaneous malignant melanoma and human immunodeficiency virus (HIV) infection: a report of three cases. *Br J Dermatol*. 1992; 126:516-519.
194. McMasters KM, Sondak VK, Lotze MT, Ross MI. Recent advances in melanoma staging and therapy. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6:467-475.
195. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, Garbe C. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002; 147:62-70.
196. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med*. 2007; 48:35-45.

197. Metser U, Even-Sapir E. Increased (18)F-fluorodeoxyglucose uptake in benign, nonphysiologic lesions found on whole-body positron emission tomography/computed tomography (PET/CT): accumulated data from four years of experience with PET/CT. *Semin Nucl Med.* 2007; 37:206-222.
198. Metser U, Golan O, Levine CD, Even-Sapir E. Tumor lesion detection: when is integrated positron emission tomography/computed tomography more accurate than side-by-side interpretation of positron emission tomography and computed tomography? *J Comput Assist Tomogr.* 2005; 29:554-559.
199. Mijnhout GS, Comans EF, Raijmakers P, Hoekstra OS, Teule GJ, Boers M, De Gast GC, Ader HJ. Reproducibility and clinical value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent melanoma. *Nucl Med Commun.* 2002; 23:475-481.
200. Mijnhout GS, Hoekstra OS, van Lingen A, van Diest PJ, Ader HJ, Lammertsma AA, Pijpers R, Meijer S, Teule GJ. How morphometric analysis of metastatic load predicts the (un)usefulness of PET scanning: the case of lymph node staging in melanoma. *J Clin Pathol.* 2003; 56:283-286.
201. Miranda EP, Gertner M, Wall J, Grace E, Kashani-Sabet M, Allen R, Leong SP. Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. *Arch Surg.* 2004; 139:831-836; discussion 836-837.
202. Mittra E, Quon A. Positron emission tomography/computed tomography: the current technology and applications. *Radiol Clin North Am.* 2009; 47:147-160.
203. Mohnike W, Hör G. *PET/CT-Atlas.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.
204. Mohrle M. [Micrographic controlled surgery (3D-histology) in cutaneous melanoma]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003; 1:869-875.
205. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol.* 2001; 11:1267-1275.
206. Mottaghy FM, Sunderkotter C, Schubert R, Wohlfart P, Blumstein NM, Neumaier B, Glatting G, Ozdemir C, Buck AK, Scharfetter-Kochanek K, Reske SN. Direct comparison of [(18)F]FDG PET/CT with PET alone and with side-by-side PET and CT in patients with malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 13:13.
207. Muller-Horvat C, Radny P, Eigentler TK, Schafer J, Pfannenbergl C, Horger M, Khorchidi S, Nagele T, Garbe C, Claussen CD, Schlemmer HP. Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2006; 42:342-350. Epub 2005 Dec 2020.
208. Murata Y, Watanabe H, Kubota K, Toda K, Nakamura S, Okouchi K, Shibuya H. PET/CT evaluation of the physiologic accumulation of 18F-FDG within the gallbladder vesicle. *Nucl Med Biol.* 2007; 34:961-966. Epub 2007 Sep 2021.
209. Murphy JJ, Tawfeeq M, Chang B, Nadel H. Early experience with PET/CT scan in the evaluation of pediatric abdominal neoplasms. *J Pediatr Surg.* 2008; 43:2186-2192.
210. Nakamoto Y, Cohade C, Tatsumi M, Hammoud D, Wahl RL. CT appearance of bone metastases detected with FDG PET as part of the same PET/CT examination. *Radiology.* 2005; 237:627-634.
211. Nehmeh SA, Erdi YE, Kalaigian H, Kolbert KS, Pan T, Yeung H, Squire O, Sinha A, Larson SM, Humm JL. Correction for oral contrast artifacts in CT attenuation-corrected PET images obtained by combined PET/CT. *J Nucl Med.* 2003; 44:1940-1944.

212. Nehmeh SA, Erdi YE, Meirelles GS, Squire O, Larson SM, Humm JL, Schoder H. Deep-inspiration breath-hold PET/CT of the thorax. *J Nucl Med.* 2007; 48:22-26.
213. Nicol I, Chuto G, Gaudy-Marqueste C, Brenot-Rossi I, Grob JJ, Richard MA. [Role of FDG PET-CT in cutaneous melanoma]. *Bull Cancer.* 2008; 95:1089-1101.
214. Nieweg OE, Jansen L, Kroon BB. Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 1998; 24:520-524.
215. Nutt R. 1999 ICP Distinguished Scientist Award. The history of positron emission tomography. *Mol Imaging Biol.* 2002; 4:11-26.
216. Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, Klingenbeck-Regn K, Becker C, Schopf UJ, Bruning R, Reiser MF. [The technical bases and uses of multi-slice CT]. *Radiologe.* 1999; 39:923-931.
217. Pan T, Mawlawi O. PET/CT in radiation oncology. *Med Phys.* 2008; 35:4955-4966.
218. Pan T, Mawlawi O, Nehmeh SA, Erdi YE, Luo D, Liu HH, Castillo R, Mohan R, Liao Z, Macapinlac HA. Attenuation correction of PET images with respiration-averaged CT images in PET/CT. *J Nucl Med.* 2005; 46:1481-1487.
219. Panizzon RG, Guggisberg D. [Clinical aspects and pathology of melanoma]. *Ther Umsch.* 1999; 56:302-308.
220. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55:74-108.
221. Payette MJ, Katz M, 3rd, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol.* 2009; 27:53-74.
222. Pelosi E, Messa C, Sironi S, Picchio M, Landoni C, Bettinardi V, Gianolli L, Del Maschio A, Gilardi MC, Fazio F. Value of integrated PET/CT for lesion localisation in cancer patients: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31:932-939. Epub 2004 Feb 2027.
223. Petruzzi N, Shanthly N, Thakur M. Recent trends in soft-tissue infection imaging. *Semin Nucl Med.* 2009; 39:115-123.
224. Pfannenbergs AC, Aschoff P, Brechtel K, Muller M, Bares R, Paulsen F, Scheiderbauer J, Friedel G, Claussen CD, Eschmann SM. Low dose non-enhanced CT versus standard dose contrast-enhanced CT in combined PET/CT protocols for staging and therapy planning in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34:36-44. Epub 2006 Aug 2001.
225. Pfannenbergs AC, Aschoff P, Brechtel K, Muller M, Klein M, Bares R, Claussen CD, Eschmann SM. Value of contrast-enhanced multiphase CT in combined PET/CT protocols for oncological imaging. *Br J Radiol.* 2007; 80:437-445. Epub 2007 Feb 2028.
226. Pfannenbergs C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK, Garbe C, Brechtel K, Vonthein R, Bares R, Claussen CD, Schlemmer HP. Prospective comparison of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2007; 43:557-564. Epub 2007 Jan 2016.
227. Prabhakar HB, Sahani DV, Fischman AJ, Mueller PR, Blake MA. Bowel hot spots at PET-CT. *Radiographics.* 2007; 27:145-159.
228. Psaty EL, Halpern AC. Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: the state of the art. *Clin Dermatol.* 2009; 27:35-45.
229. Rapprich H, Hagedorn M. Intralesional therapy of metastatic spreading melanoma with beta-interferon. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4:743-746.
230. Rehberger P, Eppinger S, Stein A, Schmitt J. [Therapy of cutaneous metastases of malignant melanoma.]. *Hautarzt.* 2006; 57:1143-1153.

231. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, Huber A, Matthies A, Bucerius J, Roedel R, Strunk H, Bieber T, Biersack HJ, Tuting T. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24:1178-1187.
232. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Radiologie.* Stuttgart: Thieme-Verlag, 2004.
233. Richtig E, Regauer S, Jakse R, Anderhuber W, Smolle J. [Primary sinu-nasal melanomas. Clinical aspects, therapy and follow-up]. *Hautarzt.* 2002; 53:106-113.
234. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer.* 1998; 82:1664-1671.
235. Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, Hernandez-Maraver D, Coya J, Martin-Curto L, Madero R. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med.* 2006; 47:1643-1648.
236. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology.* 2004; 231:305-332. Epub 2004 Mar 2004.
237. Roman CD, Martin WH, Delbeke D. Incremental value of fusion imaging with integrated PET-CT in oncology. *Clin Nucl Med.* 2005; 30:470-477.
238. Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. False-positive FDG PET uptake--the role of PET/CT. *Eur Radiol.* 2006; 16:1054-1065. Epub 2005 Dec 1017.
239. Schafer A, Herbst RA, Beiteke U, Lange-Ionescu S, Treckmann H, Lohlein D, Thiemann G, Theophil B, Schwarze EW, Bartels HJ, Frosch PJ. [Sentinel lymph node excision (SLNE) and positron emission tomography in the staging of stage I-II melanoma patients]. *Hautarzt.* 2003; 54:440-447. Epub 2003 Jan 2015.
240. Schmidt GP, Kramer H, Reiser MF, Glaser C. Whole-body magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography in oncology. *Top Magn Reson Imaging.* 2007; 18:193-202.
241. Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, Stahl R, Tiling R, Becker CR, Reiser MF, Baur-Melnik A. Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol* 2006; 2:2.
242. Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30:1419-1437. Epub 2003 Sep 1415.
243. Schoder H, Larson SM, Yeung HW. PET/CT in oncology: integration into clinical management of lymphoma, melanoma, and gastrointestinal malignancies. *J Nucl Med.* 2004; 45:72S-81S.
244. Schoder H, Yeung HW, Larson SM. CT in PET/CT: essential features of interpretation. *J Nucl Med.* 2005; 46:1249-1251.
245. Schultz ES, Diepgen TL, Von Den Driesch P. Clinical and prognostic relevance of serum S-100 beta protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 1998; 138:426-430.
246. Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Thompson JF. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Semin Diagn Pathol.* 2008; 25:100-111.
247. Serrone L, Solivetti FM, Thorel MF, Eibenschutz L, Donati P, Catricala C. High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. *Melanoma Res.* 2002; 12:287-290.
248. Shields CL, Shields JA. Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect. *Clin Dermatol.* 2009; 27:122-133.

249. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics*. 1999; 19:61-77; quiz 150-151.
250. Singh B, Ezziddin S, Palmedo H, Reinhardt M, Strunk H, Tuting T, Biersack HJ, Ahmadzadehfar H. Preoperative 18F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2008; 18:346-352.
251. Smalberger GJ, Siegel DM, Khachemoune A. Lentigo maligna. *Dermatol Ther*. 2008; 21:439-446.
252. Stas M, Stroobants S, Dupont P, Gysen M, Hoe LV, Garmyn M, Mortelmans L, Wever ID. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res*. 2002; 12:479-490.
253. Steinert HC, Huch Boni RA, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B, Burg G, von Schulthess GK. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. 1995; 195:705-709.
254. Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Perez Lago M, Hany TF, Steinert HC. High-risk melanoma: accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. *Radiology*. 2007; 244:566-574.
255. Strobel K, Exner UE, Stumpe KD, Hany TF, Bode B, Mende K, Veit-Haibach P, von Schulthess GK, Hodler J. The additional value of CT images interpretation in the differential diagnosis of benign vs. malignant primary bone lesions with 18F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35:2000-2008. Epub 2008 Aug 2020.
256. Strobel K, Thuerl CM, Hany TF. How much intravenous contrast is needed in FDG-PET/CT? *Nuklearmedizin*. 2005; 44:S32-37.
257. Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9:646-653.
258. Tateishi U, Maeda T, Morimoto T, Miyake M, Arai Y, Kim EE. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34:1627-1634. Epub 2007 May 1626.
259. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology*. 1998; 197:11-17.
260. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005; 365:687-701.
261. Townsend DW. Physical principles and technology of clinical PET imaging. *Ann Acad Med Singapore*. 2004; 33:133-145.
262. Townsend DW. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008; 29:232-235.
263. Townsend DW. Dual-modality imaging: combining anatomy and function. *J Nucl Med*. 2008; 49:938-955. Epub 2008 May 2015.
264. Townsend DW. Multimodality imaging of structure and function. *Phys Med Biol*. 2008; 53:R1-R39. Epub 2008 Jan 2028.
265. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol*. 2002; 75:S24-30.
266. Townsend DW, Beyer T, Blodgett TM. PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion. *Semin Nucl Med*. 2003; 33:193-204.

267. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med.* 2004; 45:4S-14S.
268. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol.* 2001; 11:1968-1974.
269. Trinh VA. Current management of metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65:S3-8.
270. Tronnier M, Garbe C, Brocker EB, Stadler R, Steinkraus V, Soyer HP, Wolff HH. [Standards in histopathologic diagnosis of malignant melanomas. Recommendations of the Working Group of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatologic Society]. *Hautarzt.* 1997; 48:720-729.
271. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 2004; 351:998-1012.
272. Tsukamoto E, Ochi S. PET/CT today: system and its impact on cancer diagnosis. *Ann Nucl Med.* 2006; 20:255-267.
273. Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene.* 2003; 22:3042-3052.
274. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M, Fisher S, Coleman E, Seigler HF. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer.* 2000; 89:1019-1025.
275. Ueda T, Mori K, Minami M, Motoori K, Ito H. Trends in oncological CT imaging: clinical application of multidetector-row CT and 3D-CT imaging. *Int J Clin Oncol.* 2006; 11:268-277.
276. Uren RF. Sentinel lymph node biopsy in melanoma. *J Nucl Med.* 2006; 47:191-195.
277. Vallabhajosula S. (18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Semin Nucl Med.* 2007; 37:400-419.
278. van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol.* 2004; 14:902-907. Epub 2004 Feb 28.
279. Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, Kuehl H, Bockisch A, Beyer T, Dahmen G, Rosenbaum S, Antoch G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 21:21.
280. Veit P, Ruehm S, Kuehl H, Stergar H, Mueller S, Bockisch A, Antoch G. Lymph node staging with dual-modality PET/CT: enhancing the diagnostic accuracy in oncology. *Eur J Radiol.* 2006; 58:383-389. Epub 2006 Feb 14.
281. von Schulthess GK. Positron emission tomography versus positron emission tomography/computed tomography: from "unclear" to "new-clear" medicine. *Mol Imaging Biol.* 2004; 6:183-187.
282. von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology.* 2006; 238:405-422.
283. Wagner JD, Schauwecker DS, Davidson D, Wenck S, Jung SH, Hutchins G. FDG-PET sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. *J Surg Oncol.* 2001; 77:237-242.
284. Wahl RL, Quint LE, Cieslak RD, Aisen AM, Koeppe RA, Meyer CR. "Anatomometabolic" tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity. *J Nucl Med.* 1993; 34:1190-1197.
285. Wang Y, Chiu E, Rosenberg J, Gambhir SS. Standardized Uptake Value Atlas: Characterization of Physiological 2-Deoxy-2-[(18)F]fluoro-D: -glucose Uptake in Normal Tissues. *Mol Imaging Biol.* 2007; 9:83-90.
286. Weber WA, Figlin R. Monitoring Cancer Treatment with PET/CT: Does It Make a Difference? *J Nucl Med.* 2007; 48:36S-44S.

287. Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer*. 2003; 97:628-638.
288. Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Shapiro RL, Pavlick AC, Osman I, Polsky D, Berman RS. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer*. 2007; 110:1107-1114.
289. Yeung HW, Grewal RK, Gonen M, Schoder H, Larson SM. Patterns of (18)F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. *J Nucl Med*. 2003; 44:1789-1796.
290. Yeung HW, Schoder H, Smith A, Gonen M, Larson SM. Clinical value of combined positron emission tomography/computed tomography imaging in the interpretation of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography studies in cancer patients. *Mol Imaging Biol*. 2005; 7:229-235.
291. Zincirkeser S, Sahin E, Halac M, Sager S. Standardized uptake values of normal organs on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography imaging. *J Int Med Res*. 2007; 35:231-236.

9. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: SUBTYPEN KUTANER MALIGNER MELANOME IM DEUTSCHSPRACHIGEN RAUM	11
TABELLE 2: EINTEILUNG DER VERTIKALEN TUMORDICKE NACH BRESLOW UND KORRESPONDIERENDE 10-JAHRES-ÜBERLEBENS RATEN (10-JÜR)	12
TABELLE 3: INVASIONSLEVEL DES MALIGNEN MELANOMS NACH CLARK.....	13
TABELLE 4: T-KLASSIFIKATION DES PRIMÄRTUMORS BEI MALIGNEM MELANOM	14
TABELLE 5: N-KLASSIFIKATION DER REGIONÄREN LYMPHKNOTEN BEI MALIGNEM MELANOM	14
TABELLE 6: M-KLASSIFIKATION DER FERNMETASTASEN BEI MALIGNEM MELANOM	15
TABELLE 7: STADIENEINTEILUNG UND KORRESPONDIERENDE 10-JAHRES-ÜBERLEBENS RATEN (10-JÜR) BEI MALIGNEM	16
TABELLE 8: ABCD-KRITERIEN DER DERMATOSKOPIE	17
TABELLE 9: EMPFEHLUNGEN ZUR NACHSORGE DES KUTANEN MELANOMS.....	27
TABELLE 10: DEFINITION EINES WERTES FÜR DIE DIAGNOSTISCHE SICHERHEIT (DS-WERT)	57
TABELLE 11: ÜBERBLICK ÜBER DIE ERGEBNISSE DER EINZELMODALITÄTEN UND DER INTEGRIERTEN PET/CT-DATEN	59
TABELLE 12: ERGEBNISSE DER NATIV-CT	60
TABELLE 13: ERGEBNISSE DER KM-CT	62
TABELLE 14: ERGEBNISSE DER ¹⁸ F-FDG-PET	64
TABELLE 15: ERGEBNISSE DER INTEGRIERTEN PET/NATIV-CT.....	66
TABELLE 16: BEFUNDE UND MITTLERE DS-WERTE DER DISKREPANTEN ERGEBNISSE IN NATIV-CT UND ¹⁸ F-FDG-PET	67
TABELLE 17: ERGEBNISSE DER INTEGRIERTEN PET/KM-CT	70
TABELLE 18: BEFUNDE UND MITTLERE DS-WERTE DER DISKREPANTEN ERGEBNISSE IN KM-CT UND ¹⁸ F-FDG-PET	71
TABELLE 19: ERGEBNISSE PET/NATIV-CT UND PET/KM-CT	74
TABELLE 20: ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGSBASierten AUSWERTUNG.....	76

10. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: STRUKTURFORMELN VON A-D-(+)-GLUKOSE UND 2-(¹⁸ F)FLUOR-2-DEOXY-D-GLUKOSE.....	30
ABBILDUNG 2: FUNKTIONSPRINZIP DER ¹⁸ F-FDG-PET (POSITRONENEMISSION UND ANNIHILATION).....	32
ABBILDUNG 3: DIE VIER CT-GENERATIONEN.....	40
ABBILDUNG 4: EINZEILEN-SPIRAL-CT UND ZWEIZEILEN-SPIRAL-CT.....	42
ABBILDUNG 5: FORMEL ZUR BERECHNUNG DER HOUNSFIELD-EINHEITEN.....	43
ABBILDUNG 6: PHILIPS GEMINI PET/CT-SYSTEM.....	47
ABBILDUNG 7: MÖGLICHER ABLAUF UND STRAHLENEXPOSITION EINER PET/CT-UNTERSUCHUNG.....	50
ABBILDUNG 8: FALSCH-POSITIVER LYMPHKNOTENBEFUND IN DER NATIV-CT, 70-JÄHRIGER PATIENT.....	79
ABBILDUNG 9: FALSCH-NEGATIVER LYMPHKNOTENBEFUND IN DER NATIV-CT, 65-JÄHRIGER PATIENT.....	80
ABBILDUNG 10: FALSCH-POSITIVER LEBERBEFUND IN DER KM-CT, 70-JÄHRIGER PATIENT.....	82
ABBILDUNG 11: FALSCH-POSITIVER LYMPHKNOTENBEFUND IN DER CT, 55-JÄHRIGER PATIENT.....	84
ABBILDUNG 12: FALSCH-NEGATIVE MUSKELMETASTASE IN DER CT, 70-JÄHRIGER PATIENT.....	86
ABBILDUNG 13: FALSCH-POSITIVER BEFUND IN DER ¹⁸ F-FDG-PET, 56-JÄHRIGE PATIENTIN.....	89
ABBILDUNG 14: FALSCH-NEGATIVE LUNGENMETASTASE IN DER ¹⁸ F-FDG-PET, 45-JÄHRIGER PATIENT.....	91
ABBILDUNG 15: FALSCH-NEGATIVE KNOCHENMETASTASE IN DER CT, 66-JÄHRIGER PATIENT.....	94
ABBILDUNG 16: FALSCH-POSITIVER BEFUND IN DER PET/CT, 57-JÄHRIGER PATIENT.....	97
ABBILDUNG 17: FALSCH-NEGATIVE LEBERMETASTASE IN DER PET/NATIV-CT, 70-JÄHRIGER PATIENT.....	98
ABBILDUNG 18: FALSCH-NEGATIVE LEBERMETASTASE IN DER CT, 65-JÄHRIGER PATIENT.....	99
ABBILDUNG 19: FALSCH-POSITIVER PET/CT-BEFUND, 49-JÄHRIGE PATIENTIN.....	101

11. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Vera Marina Schneider
Geburtsdatum und -ort: 19.02.1982, München
Eltern: Bettina Weichselbaumer, Edmund Schneider
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Aktuelle Anschrift: Landshuter Allee 31, 80637 München

Facharztausbildung:

seit Januar 2009: Weiterbildungsassistentin zur Fachärztin für
Humangenetik, Pränatal-Medizin München

Studium der Humanmedizin:

Dezember 2008: Approbation als Ärztin
Oktober/November 2008: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2004: Ärztliche Vorprüfung
April 2002: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München

Schulische Ausbildung:

Juni 2001: Allgemeine Hochschulreife
1992-2001: Ludwigsgymnasium, München
1988-1992: Grundschule, München

12. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München, Herrn Prof. Dr. med. Klaus Hahn, ehemaligem Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München, sowie Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, Direktor des Instituts für Klinische Radiologie der LMU München, für die Ermöglichung des Zugriffs auf die PET/CT-Daten danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn PD Dr. med. Thomas Pfluger. Er ermöglichte mir eine rasche Datensammlung und -auswertung, gab gedankliche Hilfestellungen beim Verfassen der Dissertation und stand mir bei Rückfragen stets zur Verfügung. Während der gesamten Arbeit konnte ich mich auf seine intensive Betreuung und Förderung verlassen. Die Zusammenarbeit mit ihm war sehr lehrreich und hat viel Spaß gemacht.

Außerdem danke ich dem gesamten Team der ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, LMU München. Namentlich nennen möchte ich hier insbesondere Herrn PD Dr. med. Mayo Weiss und Dr. med. Christian la Fougère, die mich bei meiner Arbeit stets unterstützten. An dieser Stelle danke ich auch Herrn Dr. rer. nat. Christian Zach, der mir den Zugriff auf zurückliegende Dateien im Bildarchiv möglich machte, sowie Herrn PD Dr. med. Marcus Hacker für die Hilfe bei Softwareproblemen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Carola Berking und bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias Volkenandt aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der LMU München dafür bedanken, dass mir die Einsichtnahme in Patientendaten ermöglicht wurde.

Ein besonderer Dank gilt Philipp Gloning für die Hilfe beim Erstellen der Abbildungen und bei der Formatierung der Doktorarbeit. Zudem möchte ich mich bei Sibylle Steinkohl-Gloning für das Korrekturlesen meiner Dissertation bedanken.

Schließlich danke ich meiner Familie für den Zuspruch, die Geduld und die permanente Unterstützung während des gesamten Arbeitsprozesses.