

V. Müller-Mattheis¹ · M. Reinhardt² · C. D. Gerharz³ · G. Fürst⁴ · H. Vosberg² · H.-W. Müller-Gärtner^{2,5} · R. Ackermann¹ · ¹ Urologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf · ² Nuklearmedizinische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf · ³ Institut für Pathologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf · ⁴ Institut für Diagnostische Radiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf · ⁵ Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich GmbH

Die Positronenemissionstomographie mit [18 F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glukose (¹⁸FDG-PET) bei der Diagnostik retroperitonealer Lymphknotenmetastasen von Hodentumoren*

Zusammenfassung

Das Ziel dieser 1991 begonnenen prospektiven Studie war, die Bedeutung der Positronenemissionstomographie mit ¹⁸FDG bei der Diagnostik der Lymphknotenmetastasen von Hodentumoren zu untersuchen, da zu diesem Zeitpunkt keine Daten bezüglich dieser Fragestellung zur Verfügung standen. Es wird über 54 Patienten berichtet (27 Patienten mit reinem Seminom, 27 Patienten mit nichtseminomatösen Tumoren), bei denen die ¹⁸FDG-PET-Resultate mit den Befunden der abdominalen Computertomographie, den Werten für die Tumormarker (AFP, β -HCG) sowie den histopathologischen Befunden nach primärer oder post-chemotherapeutischer retroperitonealer Lymphknoten-dissektion verglichen wurden. Bei reinen Seminomen im klinischen Stadium I nach der Lugano-Klassifikation (N = 21) waren die ¹⁸FDG-PET-Ergebnisse identisch mit denen der Computertomographie, so daß das Verfahren bei dieser Patientengruppe keine zusätzlichen Informationen bringt. Bei Patienten mit nichtseminomatösen Tumoren im Stadium I (N = 7) wurden bei 4 Patienten die vorliegenden Mikrometastasen durch die PET nicht detektiert, bei 1/7 Patienten hat die PET-Messung einen suspekten Herd ergeben, es fanden sich 2 Mikrometastasen in einem zusätzlich entzündlich veränderten Lymphknoten. In 1/7 Fall hat die ¹⁸FDG-PET eindeutig Metastasen detektiert (Tumormarker und Computertomogramm waren unauffällig). Bei den reinen Seminomen der Stadien II B und II C (N = 6) hat ¹⁸FDG-PET

nach Chemotherapie das tumorfreie Lymphknotendissektat (pN0) von den 4 operierten Patienten 3 mal richtig präoperativ erkannt und im vierten Fall einer persistierenden großen Raumforderung die benigne Eigenschaft der Läsion (Ganglioneurom) identifiziert. Computertomographisch wurde dieser Befund als maligne (falsch-positiv) eingestuft, und bei 2/4 Patienten konnten computertomographisch residuale Lymphknoten nach Chemotherapie nicht eindeutig klassifiziert werden. Bei 20 Patienten mit nichtseminomatösen Tumoren (Stadien II und III) konnte mit ¹⁸FDG-PET der Einfluß der Chemotherapie durch Aktivitätsminderung in prätherapeutisch hypermetabolen Herden (Normalisierung bis auf Hintergrundniveau) dargestellt werden. Es gibt eine einzige maligne Ausprägung der Hodentumoren, das reife Teratom, welche keine vermehrte ¹⁸FDG-Aufnahme zeigt. Bei computertomographisch erkennbaren, in der PET aber unauffällig dargestellten Läsionen sind differentialdiagnostisch reifes Teratom, Narbengewebe und/oder Nekrose bzw. seltene andere Tumorarten ohne gesteigerten Glukosestoffwechsel in Erwägung zu ziehen, aber eindeutige Unterschiede der Traceraufnahme zur weiteren Differenzierung wurden nicht beobachtet. In 1/20 Fall lag in der PET postchemotherapeutisch ein hypermetaboler Herd, fälschlich als maligne eingestuft, vor, der entsprechende Lymphknoten zeigte histopathologisch entzündliche Veränderungen. ¹⁸FDG-PET ist nicht als Routine-Untersuchungsverfahren bei Hodentumoren anzusehen. Die sinnvollste Anwendung ist bei

der Bewertung von post-chemotherapeutischen Residualtumoren gegeben, um eine Entscheidungshilfe bei der Indikationsstellung zur RLA/weiteren Chemotherapie zu sein, jedoch ist die RLA zum Staging der Lymphknoten durch den Einsatz der ¹⁸FDG-PET nicht zu ersetzen.

Schlüsselwörter

Positronenemissionstomographie · Fluor-deoxyglukose · Hodentumoren · Lymphknotenmetastasen

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein relativ neues nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren, das durch intravenöse Verabreichung von radioaktiv markierten physiologischen Substanzen die In-vivo-Messung von Stoffwechselfvorgängen und ihre topographische Darstellung ermöglicht. Damit bietet die PET im Gegensatz zu anderen bildgebenden Untersuchungsverfahren, mit denen struk-

* Projektförderung durch: „Deutsche Krebshilfe“, Bonn; Projekt-Nr.: 70-00591, Kennziffer M 93/91/He I

Dr. V. Müller-Mattheis
Urologische Klinik, Medizinische Einrichtungen,
Heinrich-Heine-Universität, Moorenstraße 5,
D-40225 Düsseldorf

V. Müller-Mattheis · M. Reinhardt ·
C. D. Gerharz · G. Fürst · H. Vosberg ·
H.-W. Müller-Gärtner · R. Ackermann

Positron-emission tomography with ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}FDG -PET) in the diagnosis of retroperitoneal lymph-node metastases from testicular tumors

Summary

In 1991, this prospectively designed study was started to assess the potentials of positron emission tomography with ^{18}FDG in the diagnostic workup for the detection of lymph node metastases in testicular cancer, since there were no data available concerning this subject at this time. In 54 patients (27 patients with pure seminoma, 27 patients with non-seminomatous tumors) ^{18}FDG -PET results were compared with the findings obtained with abdominal computed tomography, serum level of tumor markers (AFP, β -HCG), and the histopathological findings after primary or post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. In 21 patients with pure seminoma (clinical stage I according to the Lugano classification) ^{18}FDG -PET results were identical with those of the abdominal computed tomography, so PET does not add relevant informations in this group of patients. In 7 patients presenting with non-seminomatous testicular cancer (stage I), PET was not able to detect the existing micrometastases in 4 patients. In 1/7 case PET examination showed a suspicious focal lesion, this lymph node had 2 micrometastases within inflammatory changes. In 1/7 patient ^{18}FDG -PET definitely revealed metastatic lesions, while the CT scans were judged to be unobtrusive and tumor marker levels were within the normal range. In the 4 patients with pure seminomas stage II B and II C (N = 6), that have undergone retroperitoneal lymph node dissection following chemotherapy, ^{18}FDG -PET correctly predicted absence of tumor in 3 out of these 4, and in 1/4 patient the benign nature of a persistent large tumor after two cycles of polychemotherapy was correctly identified which eventually turned out to be a ganglioneuroma. This lesion falsely was classified as malignant tumor with abdominal computed tomography, and in 2/4 patients post-chemotherapy residual retroperitoneal lesions in the CT scans could not be assessed exactly whether or not malignant tumor was present. In 20 patients presenting with non-seminomatous testicular cancer (stage II and

Zum Thema: Hodentumor

III) ^{18}FDG -PET was able to demonstrate therapeutic effects of chemotherapy by showing decreasing tracer activity in those regions, that had hypermetabolic foci prior to chemotherapy. It became evident in testicular cancer that there is a single entity which is not characterized by increased glucose metabolism, the mature teratoma. In lesions detected by abdominal computed tomography which do not present increased ^{18}FDG uptake, mature teratoma as well as scar/necrosis or rare other tumors with normal glucose metabolism can be supposed, but additional characteristics based on different ^{18}FDG uptake were not observed. In 1/20 case post-chemotherapy PET scan detected a hypermetabolic lesion, which was suspicious for metastatic spread, but in the histopathological examination this lesion was identified as inflammatory tissue reaction. Based on the data reported here in ^{18}FDG -PET cannot be considered a standard diagnostic tool in the staging examinations in testicular cancer. It is of clinical relevance in patients who present residual tumor after chemotherapy. In this situation ^{18}FDG -PET is helpful in deciding whether or not a residual mass post-chemotherapy contains active tumor. ^{18}FDG -PET can not replace retroperitoneal lymph node dissection for staging purposes.

Key words

Positron emission tomography · Fluorodeoxyglucose · Testicular cancer · Lymph node metastases

turelle und funktionelle Eigenschaften von Organen registriert werden, die einzigartige Möglichkeit, metabolische Vorgänge von Geweben zu erfassen, zu quantifizieren und in Schnittbildern zu dokumentieren.

Mit dem Glukoseanalogon 2-(^{18}F)-fluoro-2-deoxy-D-glukose (^{18}FDG) kann die intrazelluläre Glukoseaufnahme normaler und pathologisch veränderter Gewebe semiquantitativ bestimmt werden. Wegen der sehr niedrigen Dephosphorylierungsrate wird ^{18}FDG als (^{18}F)Fluorodeoxyglukose-6-phosphat in der Zelle gespeichert („metabolic trapping“). Die ^{18}F -Konzentration, also des „Positronen-Emitters“, ist deshalb repräsentativ für das akkumulierte FDG-6-phosphat und spiegelt somit die Glykolyserate wider.

Der Einsatz von ^{18}FDG als Tracer bei onkologischen Untersuchungen geht auf Mitteilungen von O. Warburg zurück, der Anfang der 30er Jahre dieses Jahrhunderts die Beobachtung machte, daß maligne Zellen im Vergleich zu Zellen von normalem Gewebe durch eine gesteigerte Glykolyse charakterisiert sind. Er vermutete, hierin den Grund für ihr unkontrolliertes Wachstum gefunden zu haben [54–56]. Es konnte seit Anfang der 80er Jahre von mehreren Arbeitsgruppen nachgewiesen werden, daß verschiedene maligne Tumoren eine gesteigerte Aufnahmerate des ^{18}FDG aufweisen, was in zahlreichen Publikationen über ^{18}FDG -PET-Untersuchungen z. B. bei Hirntumoren, Malignomen des Gastrointestinaltraktes und aus dem Hals-Nasen-Ohren-Bereich oder bei malignen Lymphomen belegt ist [1, 5, 8, 9, 16, 19, 20, 28, 29, 46, 49, 50]. Die Erfassung von Primärtumoren und deren Metastasen sowie von Tumorrezidiven war möglich gewesen, außerdem konnte der Einfluß von Chemotherapie und Radiotherapie auf Tumoren gezeigt werden. Di Chiro zeigte als erster, daß ^{18}FDG -PET die Möglichkeit bot, bei Hirntumoren zwischen Tumorrezidiven und posttherapeutischen regressiven Veränderungen zu unterscheiden, eine Differenzierung, die mit anderen bildgebenden Verfahren nicht zu erzielen war [9]. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen steht fest, daß die ^{18}FDG -Aufnahmerate bei Tumoren in vivo von verschiedenen Faktoren abhängig ist, wie der Sauerstoffversorgung des Gewebes, den lokalen Kreislaufverhältnissen und möglichen peritumoralen entzündlichen Reaktionen [45]. ^{18}FDG -PET kann als sehr sensitive Untersuchungstechnik eingestuft werden, welche aber keine perfekte Spezifität bietet. Zur korrekten Befundinterpretation ist stets eine akribische Korrelation der ^{18}FDG -PET-Ergebnisse mit morphologischen Informationen der Computertomographie (CT)/Kernspintomographie (MRT) unerlässlich [45].

Bei malignen Hodentumoren ist unter Berücksichtigung der Histopathologie des Primärtumors die Tumorausdehnung für das weitere therapeutische Vorgehen entscheidend. Zur Beurteilung, ob die retroperitonealen Lymphknoten metastatischen Tumorbefall aufweisen, werden hauptsächlich die Befunde der abdominalen CT und

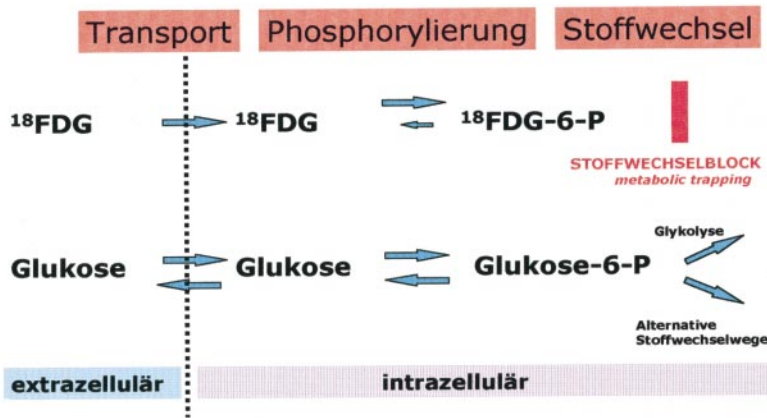


Abb. 1 ▲ Stoffwechselwege der Glukose und des Glukoseanalogons ¹⁸F-FDG

die gemessenen Serumkonzentrationen der Tumormarker (AFP/ β -HCG) zugrunde gelegt. Es hat sich gezeigt, daß die computertomographische Diagnostik im klinischen Stadium I (*Lugano*-Klassifikation) selbst mit CT-Scannern der dritten und vierten Generation falsch negative Ergebnisse in 30–40 % der Fälle liefert [12]. Weiterhin findet sich bei denjenigen Patienten, die aufgrund einer computertomographisch nachgewiesenen retroperitonealen Metastasierung einer Chemotherapie/Radiotherapie unterzogen wurden, häufig eine residuale Läsion, die mit Hilfe der üblichen bildgebenden Verfahren nicht weiter differenziert werden kann. „No change“ oder eine Größenzunahme der Läsion sind nicht zwingend mit einem Versagen der Therapie gleichzusetzen [25, 36]. Andererseits läßt sich computertomographisch bei Nachweis einer posttherapeutischen Größenreduktion einer Lymphknotenmetastase nicht entscheiden, ob noch vitales Resttumorgewebe darin enthalten ist oder nicht bzw. ob Anteile eines reifen Teratoms vorliegen. Wenn auch in den verschiedenen publizierten Serien die Befunde variieren, so kann generell davon ausgegangen werden, daß bei einer retroperitonealen Lymphknotendisektion nach erfolgter first-line Chemotherapie in ungefähr 40–45 % Narbengewebe und Nekrose, in ebenfalls 40–45 % reifes Teratom und in 10–15 % vitaler Resttumor gefunden wird. Diese Daten zeigen, daß 40–45 % der betroffenen Patienten, nämlich die Gruppe mit histopathologisch nachgewiesener Narbe/Nekrose, nicht von der Operation profitiert und zusätzlich einem nicht unerheblichen Morbiditätsrisiko

von bis zu 26 % ausgesetzt ist [2–4, 6, 14, 15, 22, 37–40]. Aus diesen Gründen ist ein nicht invasives Untersuchungsverfahren zur exakteren Beurteilung des retroperitonealen Lymphknotenstatus von großem Interesse.

Im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie zur Evaluierung der Bedeutung von ¹⁸F-FDG-PET-Untersuchungen bei urologischen Tumoren konzentrieren sich die Aktivitäten unserer Düsseldorfer Arbeitsgruppe besonders auf die Diagnostik der Lymphknotenmetastasen bei Hodentumoren (Projektförderung durch „Deutsche Krebshilfe“, Bonn; Projekt-Nr.: 70-00591, Kennziffer M 93/91/He I).

Patienten und Methodik

Patienten

Es wurden 54 Patienten mit histologisch nachgewiesenem Hodentumor untersucht, in einem Fall (1/54) lag ein primär extragonadal manifestiertes, durch Biopsie einer großen retroperitonealen Tumormasse in einer auswärtigen Institution gesichertes Chorionkarzinom vor. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnostik zwischen 16 und 51 Jahre alt (mittleres Alter 30,8 Jahre). Bei 27 Patienten lag ein reines Seminom (in 8 Fällen β -HCG positiv) vor, bei 6 ein Embryonalzellkarzinom, bei 1 Patienten ein Teratokarzinom und in 19 Fällen ein Misch tumor. Bei 28 Patienten handelte es sich um ein klinisches Stadium I (nach den Kriterien der *Lugano*-Klassifikation), bei 15 Patienten um das Stadium II und bei 11 Patienten um das Stadium III.

Reine Seminome

14/27 Patienten mit reinem Seminom im Stadium I erhielten nach erfolgter inguinaler Orchiektomie eine Radiotherapie der lumbalen Lymphabflußwege mit einer Zielvolumendosis von 26 Gy, bei 7/27 Patienten wurden 2 Zyklen einer Monochemotherapie mit Carboplatin verabreicht.

6/27 Patienten mit einem reinen Seminom wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung retroperitoneale Lymphknotenmetastasen auf, in 3 Fällen lag ein Stadium IIB, in den übrigen 3 Fällen ein Stadium IIC vor. 5/6 Patienten erhielten 2 Zyklen einer systemischen Polychemotherapie nach dem PEB-Schema. Bei 2/5 war nach Reevaluierung und computertomographisch fehlendem Nachweis von Tumoresiduen die Behandlung abgeschlossen, es erfolgten die üblichen Tumornachsorgeuntersuchungen. Bei 2 weiteren dieser 5 Patienten wurde nach computertomographisch nachgewiesener Rückbildung der Lymphknotenmetastasen eine postchemotherapeutische RLA durchgeführt. Bei 1/5 Patienten zeigte sich die vermutete retroperitoneale Lymphknotenmetastase bei der Reevaluierung von unveränderter Größe, es erfolgte daraufhin die operative Entfernung. Bei 1/6 Patienten, der zunächst dem Stadium IIC bzw. pT1 N3 M0 (*UICC*-Kurzklassifikation) zugeordnet war, hatte sich bei der Reevaluierung nach 2 Zyklen einer Polychemotherapie (PEB-Schema) im Thorax-CT eine im rechten Lungenunterlappen lokalisierte, 12 mm große metastasentypische Rundherdbildung gezeigt, so daß 2 weitere Zyklen Polychemotherapie nach dem PEB-Schema in normaler Dosierung verabreicht wurden, erst dann erfolgte die sekundäre RLA. Bei der initial durchgeführten Stagingdiagnostik war in diesem Fall nur eine Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen erfolgt, die keine Auffälligkeiten gezeigt hatte.

Nichtseminomatöse Tumoren/ Primäre retroperitoneale Lymphknotendisektion

Bei 7 Patienten mit nichtseminomatösen Hodentumoren erfolgte eine primäre retroperitoneale Lymphknotendisektion (modifizierte RLA). In 3 Fällen lag ein Stadium pT1 (*UICC*-Kurz-

klassifikation)/IA (*Lugano*) vor (jeweils Mischtumoren, bei einem Patienten mit Anteilen eines reifen Teratoms), bei den übrigen 4 Patienten lag ein Stadium pT2/IA vor (1 mal Embryonalzellkarzinom, 1 mal Teratokarzinom, 2 mal Mischtumoren, in einem Fall mit Anteilen eines reifen Teratoms). 2 Patienten hatten vor der Orchiectomie keine pathologisch erhöhten Werte für AFP und β -HCG, die übrigen 5 Patienten waren Marker-positiv. Bei allen Patienten lagen die vor der RLA bestimmten Werte der Tumormarker im Normbereich.

**Nichtseminomatöse Tumore/
Sekundäre postchemotherapeutische
retroperitoneale
Lymphknotendissektion**

Bei 18/20 Patienten mit nichtseminomatösen Hodentumoren der Stadien II (1 mal IIA, 7 mal IIB, 1 mal IIC) und III (2 mal IIIA, 4 mal IIIB, 2 mal IIIC, 3 mal IIIo) erfolgten zunächst 2–4 Zyklen einer Polychemotherapie nach dem PEB-Schema in Normaldosierung und nach Reevaluierung die sekundäre post-chemotherapeutische RLA. In 8/20 Fällen wurde eine bilaterale radikale retroperitoneale Lymphknotendissektion durchgeführt, bei den übrigen 12 Patienten erfolgte die modifizierte RLA. Bei 1/20 Patienten war extern eine systemische Polychemotherapie nach einem Studienprotokoll der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt worden (3 mal CEB-Schema + 1 mal CE-Schema). Bei 15 Patienten fand sich ein Mischtumor, wobei 2 mal im Primärtumor Anteile eines reifen Teratoms gefunden wurden. 4 mal wurde histopathologisch ein Embryonalzellkarzinom diagnostiziert und in 1 Fall dieser 20 Patienten lag ein primär extragonadal manifestiertes Chorionkarzinom mit multiplen Absiedlungen in Leber, Lunge, Gehirn und retroperitonealen Lymphknoten vor. Dieser Patient war zur RLA übernommen worden, nachdem in der Medizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf/Abteilung für Hämatologie und Onkologie bereits 10 Zyklen einer induktiven Polychemotherapie verabreicht worden waren (6 mal PEB-Schema, 4 mal PIV-Schema jeweils in Normaldosierung) und in der Klinik für Strahlentherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eine Ra-

diotherapie des Neurokraniums mit 40 Gy stattgefunden hatte.

18/20 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung pathologisch erhöhte Serumkonzentrationen des Tumormarkers AFP und 14/18 hatten gleichzeitig pathologische Werte für β -HCG. Bei einem Patienten war nur der Wert für β -HCG pathologisch, 1 Patient war Marker-negativ.

Positronenemissionstomographie (PET)

Die PET wurde mit einem Scanner vom Typ *Scanditronix PC 4096 WB-7* (bzw. WB-14, Forschungszentrum Jülich) durchgeführt, welcher über ein axiales Gesichtsfeld von 46 mm (92 mm), bestehend aus 7 (14) transversalen Schichten von je 6,5 mm Schichtdicke, verfügt. Die effektive Ortsauflösung dieser PET-Kamera beträgt 7 mm.

Die Untersuchung erfolgte bei allen Patienten im Nüchternzustand nach einer Nahrungskarenz von üblicherweise 12 h. Bei allen Patienten wurde vor der PET eine Bestimmung des Plasmaglukosespiegels vorgenommen, wobei die gemessenen Werte bei allen Untersuchungen im Normbereich zwischen 70 und 100 mg/dl lagen. 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glukose wurde nach der Methode von *Hamacher et al.* [17, 18] im Institut für Radiochemie des Forschungszentrums Jülich GmbH synthetisiert.

Die Patienten wurden im Scanner positioniert, die Lokalisation tastbarer Knochenpunkte (*Spina iliaca anterior superior*, Beckenkamm, Rippenbogen) in Bezug zur PET-Kamera wurde notiert. Die Patienten erhielten eine intravenöse Bolusinjektion von 180–500 MBq ¹⁸FDG (Mittelwert 362 MBq), danach erfolgte zuerst eine Messung der Strahlenabsorption des Patientenkörpers mit einer ⁶⁸Ge-Stabquelle (Transmissionsmessung). Diese Messung diente zur Absorptionskorrektur der PET-Daten, die Meßzeit betrug 15 min pro Position. 40–50 min nach Injektion des Tracers begann die Messung der ¹⁸FDG-Anreicherung im Abdomen. Das Abdomen wurde zu dieser Emissionsmessung in 2–6 Positionen entsprechend einem axialen Gesichtsfeld von 92–276 mm zur Erfassung der Lymphabflußwege untersucht. Bei den einzelnen Scannerpositionen erfolgte die Emissionsmessung zu mindestens 2

verschiedenen Zeitpunkten, um Aussagen über den Zeitverlauf der ¹⁸FDG-Anreicherung in suspekten Herden machen zu können. Durch diese Messtechnik ist es möglich, kontinuierlich ¹⁸FDG akkumulierende Tumorherde von einer passageren Erfassung und Darstellung der Ureteren infolge renaler Ausscheidung abzugrenzen.

Die Bildrekonstruktion erfolgte unter Berücksichtigung der gemessenen Absorption mittels iterativer Rekonstruktion mit einer Pixelgröße von 4 × 4 mm in einer Bildmatrix mit 128 × 128 Bildpunkten. Die Skalierung der Bilder wurde zur Korrektur von injizierter Tracermenge und Körpergewicht des Patienten in „SUV“ („standardized uptake value“) nach folgender Formel vorgenommen:

SUV = Gewebeaktivität (Bq/ml)/injizierte Aktivität (Bq) pro Körpergewicht (g).

Die Auswertung der PET-Messungen wurde durch 2 erfahrene Nuklearmediziner (MR, HV) in Unkenntnis des genauen Tumorstadiums (basierend auf histopathologischen, klinischen und radiologischen Befunden) durchgeführt. Diejenigen Herde, die eine im Vergleich zum umgebenden Gewebe gesteigerte ¹⁸FDG-Anreicherung aufwiesen und im Zeitverlauf eine kontinuierliche Zunahme der ¹⁸FDG-Anreicherung zeigten, wurden als metastatische Läsionen klassifiziert. Die tumorverdächtigen Läsionen wurden in einer Datenbank unter Angabe der genauen Herdlokalisierung, der Herdgröße und der maximalen ¹⁸FDG-Anreicherung erfaßt. Als Lokalisierungshilfe dienten die tastbaren Knochenpunkte, deren Position in Bezug zum Scanner notiert worden waren. Weitere Orientierungspunkte waren die Nieren, die sich infolge der ¹⁸FDG-Ausscheidung regelmäßig gut abgrenzen ließen, sowie die Leber, die durch eine geringe Traceranreicherung gut dargestellt war. Bei allen PET-Untersuchungen wurde die Hintergrundaktivität, die als maximale paraaortale ¹⁸FDG-Anreicherung in nicht tumorverdächtigen Arealen definiert wurde, bestimmt.

Die ¹⁸FDG-PET-Untersuchungen erfolgten – korrespondierend zur CT (s. unten) – zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und bei den Patienten, die einer Chemotherapie unterzogen wurden, 2–3 Wochen nach deren Abschluß. In

Einzelfällen erfolgten bis zu 4 ¹⁸FDG-PET-Messungen.

Computertomographie (CT)

Im Rahmen der Staginguntersuchung war bei jedem Patienten eine abdominelle CT durchgeführt worden, wobei diese in > 80 % der Fälle im Institut für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf stattfand. Die verwendeten Computertomographen waren das *Siemens Somatom DR G*, *Siemens Somatom AR SP* und *Siemens Somatom +*. Die in den externen Institutionen eingesetzten Geräte stammten von unterschiedlichen Herstellern. Die Schichtdicke der CT-Scans betrug 0,7–1,0 cm, die Untersuchungen wurden mit oral und intravenös verabreichtem Kontrastmittel durchgeführt.

Die Auswertung der computertomographischen Bilder einschließlich der Aufnahmen von externen Institutionen erfolgte zum Zwecke dieser Studie durch einen erfahrenen Radiologen (GF) in Unkenntnis des genauen Tumorstadiums. Der Befunder registrierte alle auffälligen retroperitonealen Lymphknotenstrukturen und trug deren dreidimensional gemessene Ausdehnungen in ein Datenblatt ein, wo die Lokalisation der erkannten Strukturen vorgegeben war (rechts, links, paraaortal, parakaval, hilär, interaortokaval, Abstand in mm vom Nierenhilus etc.). Somit war eine gute topographische Zuordnung des computertomographischen Befundes möglich. Außerdem mußte der Befunder eine Wertung der Läsionen vornehmen (unauffällig; maligne-benigne-nicht eindeutig bestimmbar). Lymphknoten, die > 1 cm waren, galten als metastasenverdächtig. Diese Daten wurden ebenfalls in einer Datenbank erfaßt. Bei allen Patienten wurde ein CT des Abdomens nach Vorliegen der histopathologischen Diagnose des Primärtumors durchgeführt. Bei den Patienten, die eine systemische Polychemotherapie erhielten, erfolgte eine computertomographische Kontrolluntersuchung nach 2 Zyklen. Wenn weitere 1–2 Behandlungen erforderlich waren, wurde danach eine erneute CT-Kontrolle vorgenommen.

Retroperitoneale Lymphknotendissektion (RLA)

Bei insgesamt 31 Patienten erfolgte eine RLA. Bei der Gruppe mit nicht-seminomatösen Tumoren im klinischen Stadium I (N = 7), den 4/6 Patienten mit reinen Seminomen im Stadium II und bei 12/20 Patienten mit nicht-seminomatösen Tumoren der Stadien II und III wurde jeweils die RLA in der Art der modifizierten, nervenerhaltenden ipsilateralen Operation vorgenommen. Die Dissektionsgrenzen bei der rechtsseitigen modifizierten RLA waren die A. renalis dextra, der rechte Ureter, der Abgang der A. iliaca interna dextra aus der A. iliaca communis dextra sowie der ventrale Aspekt der Aorta (12.00 Uhr) bis zum Abgang der A. mesenterica inferior. Bei der linksseitigen modifizierten Lymphknotendissektion wurden als Grenzen die A. renalis sinistra, das präaortale Gebiet bis zum ventralen Aspekt der V. cava (12.00 Uhr bis zum Abgang der A. mesenterica inferior), der linke Ureter und der Abgang der A. iliaca sinistra aus der A. iliaca communis sinistra eingehalten [10, 58].

Bei den insgesamt 8 durchgeführten bilateralen, radikalen retroperitonealen Lymphknotendissektionen in der Gruppe der Patienten mit nicht-seminomatösen Tumoren im Stadium II und III (N = 20) lag 1 mal das Stadium II B, 1 mal II C, 2 mal III A, 3 mal III B und 1 mal III C vor.

Die Lymphknotendissektate wurden auf einer zu Beginn der Operation vorbereiteten Korkplatte, auf der die anatomischen Strukturen im Verhältnis von ungefähr 1:1 aufgezeichnet waren (Aorta, V. cava, Nierenhilusgefäße, Ureteren, Höhe des Abganges der A. mesenterica inferior etc.) topographisch korrekt aufgespannt und so in das Institut für Pathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gebracht. Die histopathologische Beurteilung erfolgte durch einen erfahrenen Pathologen (CDG), der bei Vorliegen eines metastatischen Befalls die exakte Größe dieser Läsion und deren Topographie dokumentierte. Gewebeproben, die zu einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung eingesandt wurden, waren ebenfalls topographisch exakt (Distanzangaben zu benachbarten anatomischen Strukturen und Registrierung) dokumentiert.

Auch diese Daten wurden in der Datenbank erfaßt.

Auswertung

Bei der Auswertung der vorliegenden Daten wurden die zeitlich korrelierenden Befunde von CT, PET und Tumormarkern miteinander verglichen. Im Falle einer primären oder postchemotherapeutischen sekundären RLA erfolgte zusätzlich der Vergleich dieser Befunde mit dem histopathologischen Ergebnis. Nach der oben beschriebenen Befundung der PET-Scans wurde bei der Patientengruppe, die nicht einer RLA unterzogen worden waren, das nach Therapie bestehende tumorfreie Intervall (Follow-up) registriert.

Die im Mai 1991 an der Urologischen und Nuklearmedizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität begonnene prospektive Studie war von der Ethikkommission der Klinik genehmigt worden. Alle untersuchten Patienten hatten nach vorheriger Aufklärung durch Unterschrift ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erteilt.

Ergebnisse

Bei der Patientengruppe mit **reinen Seminomen** (N = 21) im klinischen Stadium I (*Lugano*) wurde bei den ¹⁸FDG-PET-Untersuchungen (N = 21) bei keinem Patienten eine herdverdächtige Akkumulation des Tracers beobachtet. Die gemessenen background-Aktivitäten lagen zwischen 1,1 und 2,4 SUV (Mittelwert 1,6 SUV). Da bei dieser Patientengruppe in der Computertomographie des Abdomens ebenfalls keine metastasenverdächtigen Lymphknoten beobachtet wurden, ist hier eine vollständige Übereinstimmung zwischen den Resultaten von CT und PET festzustellen. Bei allen Patienten war nach erfolgter inguinaler Orchiektomie eine adjuvante Therapie erfolgt (14 mal Radiotherapie mit 26 Gy; 7 mal 2 Zyklen einer systemischen Monochemotherapie mit Carboplatin). Bei keinem Patienten ist während des Nachbeobachtungszeitraumes (2 bis 74 Monate) ein Tumorrezidiv aufgetreten.

Von den 6 Patienten mit **reinen Seminomen** im klinischen Stadium II erhielten alle eine Polychemotherapie nach dem PEB-Schema. 2/6 Patienten im Stadium II B hatten korrespondie-

Tabelle 1

Patienten mit nichtseminomatösen Hodentumoren im klinischen Stadium I. Vergleich der Ergebnisse von CT-PET-Histopathologie (Pat. 3/HK – Metastasen lagen möglicherweise nicht im PET-Untersuchungsbereich)

N	Patient	Histologie Primärtumor	CT	PET	Histologie RLA
1	WE	Teratokarzinom	unauffällig	unauffällig	2 Mikromet. 2 u. 4 mm
2	RG	Mischtumor	unauffällig	unauffällig	1 Mikromet. 3 mm
3	HK	Embryonalzellkarzinom	unauffällig	unauffällig	2 Mikromet. je 5 mm
4	BK	Mischtumor	unauffällig	unauffällig	tumorfrei
5	MM	Mischtumor + reifes Teratom	fraglich	unauffällig	in 1 Lkn. 5 mm reifes Teratom + 9 mm unreifer Teratomanteil
6	PR	Mischtumor + reifes Teratom	unauffällig	positiv	2 Mikromet. je 2 mm, zusätzlich Entzündung
7	HW	Mischtumor	unauffällig	positiv	2 Mikromet. 6 u. 8 mm, 3 Mikromet. je 1 mm

rend zu den im CT nachgewiesenen Läsionen vor Therapie deutliche hypermetabole Herdaktivitäten in der ¹⁸FDG-PET-Untersuchung. Nach jeweils 2 Zyklen Chemotherapie waren bei unauffälliger CT-Darstellung keine tumorsuspekten Herde in der PET mehr nachweisbar. Eine RLA erfolgte nicht, das tumorfreie Follow-up-Intervall beträgt 67 bzw. 65 Monate.

In einem Fall war in einer externen Institution die inguinale Orchiektomie erfolgt und bereits mit einer Chemotherapie begonnen worden (Stadium IIC). Die vor postchemotherapeutischer RLA durchgeführte Computertomographie zeigte kleine residuale, nicht mehr tumorsuspekte Lymphknoten, die PET-Untersuchung war ebenfalls ohne Hinweis auf residuale Tumor. Histopathologisch fanden sich Nekrose und tumorfreie Lymphknoten (pN0). 2 Patienten (klinische Stadien IIB und IIC) hatten bei der initialen PET-Untersuchung eindeutige Glukosestoffwechselsteigerungen in der Region der computertomographisch dargestellten Lymphknotenmetastasen (6,5 bzw. 6,6 SUV), bei der Kontrolle vor RLA waren bei beiden die PET-Scans unauffällig, im Operationspräparat fanden sich narbige Veränderungen, Tumorresiduen lagen nicht vor (pN0). In beiden Fällen war computertomographisch nach Chemotherapie eine deutliche Größenminderung der Metastasen festzustellen, die Läsionen waren aber jeweils größer als 1,5 cm im maximalen Durchmesser, so daß sie vom Befunder als „nicht eindeutig bestimmbar“ eingestuft wurden.

Bei einem Patienten (1,8 cm großes Seminom, pT1) lag eine retroperito-

neale Läsion vor, die nach erfolgter Computertomographie das klinische Stadium IIC (6,5 × 5,5 × 6,0 cm in den maximalen Durchmesser) vermuten ließ. Der initiale PET-Untersuchungsbefund war unauffällig. Da nach 2 Zyklen PEB-Therapie computertomographisch keine Veränderung dieser Läsion erkennbar war, erfolgte die RLA, wobei sich die „Metastase“ als synchroner benigner Zweitumor herausstellte (Ganglioneurom).

Bei den 7 Patienten mit **nichtseminomatösen** Tumoren im klinischen Stadium I, die einer primären RLA (modifiziert) unterzogen worden waren, fand sich nur in 1 Fall tumorfreies Lymphknotengewebe (pN0), alle anderen hatten histopathologische Nachweise von Mikrometastasen. Bei diesem einen Patienten waren sowohl das Abdomen-CT als auch die PET-Untersuchung unauffällig. Von 4 weiteren Patienten mit unauffälliger Traceraufnahme bei der PET waren die entsprechenden CT ebenfalls ohne eindeutigen Hinweis auf eine vorliegende Lymphknotenmetastasierung beurteilt worden. Bei 1 dieser 4 Patien-

ten waren 2–3 Lymphknoten von ihrer Größe her computertomographisch fraglich suspekt („nicht eindeutig bestimmbar“). Histopathologisch fanden sich 1mal eine Mikrometastase von 3 mm Durchmesser (pN1), 1mal zwei Mikrometastasen von 2 und 4 mm Durchmesser (pN2) und bei dem Patienten mit fraglich suspekten Lymphknoten 1 Metastase in *einem* Lymphknoten mit einem reifen Teratomanteil von 5 mm Ausdehnung und einem unreifen Teratomanteil von 9 mm Ausdehnung. Bei dem vierten dieser Patienten mit 2 paraaortalen Mikrometastasen von je 5 mm (pN2) ist allerdings nicht genau sichergestellt, ob die Metastasen tatsächlich im PET-Untersuchungsbereich lagen. Bei den restlichen 2 Patienten, die einen unauffälligen CT-Befund aufwiesen, war in einem Fall links infrahilär/paraaortal bei der PET-Untersuchung ein hypermetaboler Herd mit 4,6 SUV (171% über dem Background-Niveau von 1,7 SUV) aufgefallen. Histopathologisch fanden sich in diesem Bereich 2 unmittelbar nebeneinander gelegene Metastasen von 6 und 8 mm

Tabelle 2

Patienten mit reinen Seminomen im klinischen Stadium II. Vergleich der Ergebnisse von CT/PET nach Chemotherapie mit der Histopathologie

N	Patient	klin. Stadium (Lugano)	CT nach Chemo./ vor RLA	PET nach Chemo./ vor RLA	Histologie RLA
1	TK	IIB	fraglich	unauffällig	tumorfrei
2	FJMA	IIC	maligne	unauffällig	Ganglioneurom
3	TT	IIC	fraglich	unauffällig	tumorfrei
4	OZ	IIC	benigne	unauffällig	tumorfrei

Tabelle 3

Patienten mit nichtseminomatösen Hodentumoren im klinischen Stadium II und III. Vergleich der Ergebnisse von CT/PET nach Chemotherapie mit der Histopathologie

N	Patient	klin. Stadium	Primärtumor	CT nach Chth./ vor RLA	PET nach Chth./ vor RLA	Histologie RLA
1	RF	III O	Embryonalzellkarz.	unauffällig	unauffällig	tumorfrei
2	KK	III O	Mischtumor	unauffällig	unauffällig	tumorfrei
3	MN	III O	Mischtumor	unauffällig	unauffällig	tumorfrei
4	OH	II B	Mischtumor	fraglich	unauffällig	Narbe/Nekrose
5	TJ	II A	Mischtumor	fraglich	unauffällig	Narbe/Nekrose
6	MN	III B	Mischtumor	benigne	unauffällig	Narbe/Nekrose
7	RvO	II B	Embryonalzellkarz.	fraglich	unauffällig	Narbe/Nekrose
8	PP	III B	Mischtumor ^a	unauffällig	unauffällig	Narbe/Nekrose
9	PR	III A	Mischtumor	fraglich	unauffällig	Narbe/Nekrose
10	HJS	II B	Mischtumor	unauffällig	unauffällig	Narbe/Nekrose
11	VJ	III C	Chorionkarz.	maligne	unauffällig	Nekrose

^a Mit reifem Teratom

Durchmesser sowie 3 Mikrofiliae von je 1 mm. Bei dem anderen Patienten wurde ein Herd mit gegenüber dem Normalgewebe gering gesteigertem Glukosemetabolismus von 2,1 SUV identifiziert (17% über Background-Niveau). Histopathologisch fanden sich 2 Mikrometastasen von je 2 mm Ausdehnung (pN 2), aber in den gleichen Lymphknoten lagen zusätzlich ebenso große entzündlich-granulomatöse Infiltrate mit einzelnen Riesenzellen vor.

3/20 Patienten mit **nichtseminomatösen Tumoren** der klinischen **Stadien II und III** erhielten 2 Zyklen Chemotherapie wegen persistierender pathologischer Werte der Tumormarker (III o). Die CTs waren alle unauffällig

(einschließlich der Thorax-CT). 2 Patienten hatten initial unauffällige PET-Befunde, bei einem Patienten wurden linksseitig 3 hypermetabole Herde im Bereich von 7,5 bis 9,2 SUV detektiert, die bei der Kontrolluntersuchung nach erfolgter Chemotherapie nicht mehr nachweisbar waren. Das histopathologische Ergebnis war bei allen 3 Patienten gleich: tumorfreie Lymphknoten ohne Anhalt für Metastasen (pN o).

7/20 Patienten mit computertomographisch nachgewiesenen retroperitonealen Metastasen hatten bei der Erstuntersuchung alle entsprechende eindeutig tumorsuspekte Herde mit einer gesteigerten FDG-Aufnahmerate. Bei allen diesen Patienten war der PET-

Befund nach erfolgter Chemotherapie/ vor RLA unauffällig, alle Patienten wiesen vor RLA Normwerte für die Tumormarker auf. 4/7 hatten noch residuale Läsionen zwischen 5 und 15 mm in der CT vor RLA, welche aber alle als „nicht eindeutig bestimmbar“ eingestuft wurden. Das histopathologische Ergebnis war in allen Fällen Narbengewebe, teils vergesellschaftet mit Nekrose, ohne Vorliegen von vitalem Tumorgewebe.

1 Patient mit einem primär extragonadal manifestierten Keimzelltumor (Chorionkarzinom) mit pulmonalen/hepatischen/zerebralen und ausgedehnten retroperitonealen Herden hatte in einer anderen Klinik bereits 10 Zyklen einer Polychemotherapie verab-

Tabelle 4

Patienten mit nichtseminomatösen Hodentumoren im klinischen Stadium II und III. Vergleich der Ergebnisse von CT/PET nach Chemotherapie mit der Histopathologie

N	Patient	klin. Stadium	Primärtumor	CT nach Chth./ vor RLA	PET nach Chth./ vor RLA	Histologie RLA
12	UA	III B	Mischtumor	fraglich	unauffällig	6 Mikrom. 2–4 mm
13	RK	II B	Mischtumor ^a	unauffällig	unauffällig	5 LK mit rT, bis 14 mm
14	AR	II B	Mischtumor	benigne	unauffällig	1 LK mit rT 9 mm
15	FR	III C	Embryonalzellkarz.	unauffällig	unauffällig	2 LK mit rT je 2 mm
16	FGS	II B	Mischtumor	maligne	unauffällig	6 LK mit rT, < 10 mm
17	JE	II C	Embryonalzellkarz.	fraglich	unauffällig	1 LK < 20 mm diss. rT
18	UB	III A	Mischtumor	maligne	unauffällig	rT 150 × 110 × 110 mm
19	HB	III B	Mischtumor	fraglich	positiv	tumorfrei, Entzündung

^a Mit reifem Teratom; rT = reifes Teratom

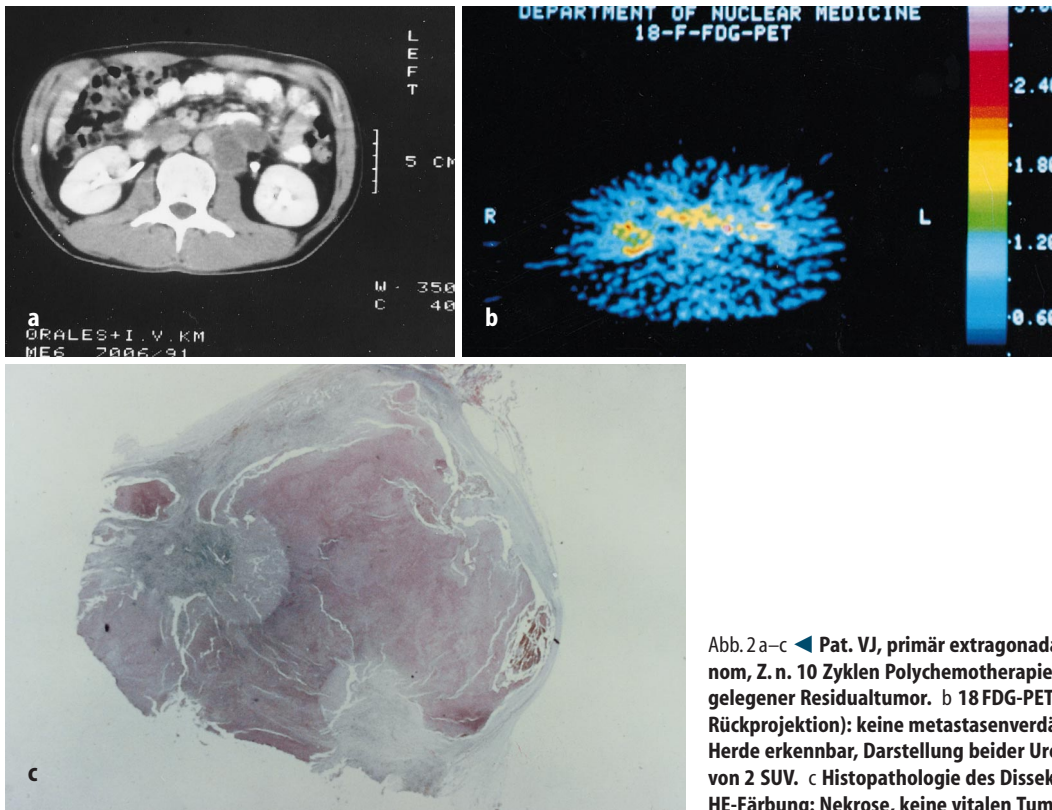


Abb. 2a-c ◀ Pat. VJ, primär extragonadal manifestiertes Chorionkarzinom, Z. n. 10 Zyklen Polychemotherapie. a Abdomen-CT: paraaortal gelegener Residualtumor. b 18 FDG-PET (Abbildung in gefilterter Rückprojektion): keine metastasenverdächtigen hypermetabolen Herde erkennbar, Darstellung beider Ureteren mit Aktivitätsmaxima von 2 SUV. c Histopathologie des Dissektates, Vergrößerung 10 ×, HE-Färbung: Nekrose, keine vitalen Tumorreste

reicht bekommen (6mal PEB, 4mal PIV) und wurde nach kurzfristiger Normalisierung der Tumormarkerwerte, welche langsam wieder anstiegen, zur postchemotherapeutischen RLA übernommen. Im Abdomen-CT war eine als maligne eingestufte Läsion von 40 × 40 × 90 mm infrahilar erkennbar, die bei der PET-Untersuchung kein tumorverdächtiges ¹⁸FDG-Aufnahmeverhalten zeigte. Der histopathologische Befund ergab das Vorliegen einer reinen Nekrose.

In 1/20 Fall hatte sich eine retroperitoneale Läsion (pT₃ N₂ M_{1pul}/IIIB) nach 3 Zyklen Chemotherapie bis auf 10 residuale Lymphknoten (alle < 1 cm) zurückgebildet, der initial bis 781% über Background-Niveau gesteigerte SUV von 14,1 war nach erfolgter Chemotherapie/vor RLA nicht mehr meßbar, es wurde eine unauffällige ¹⁸FDG-Aufnahme des Gewebes registriert. Histopathologisch fanden sich 6 Mikrometastasen von 2–4 mm Ausdehnung, außerdem Nekrosen und regressive Veränderungen (pN₂).

Bei 5/20 Patienten lagen vor der sekundären RLA Normwerte für die Tumormarker sowie unauffällige PET-Befunde vor. Bei 1 Patienten war das

im CT erkennbare Residuum als maligne eingestuft worden, bei einem anderen als nicht eindeutig bestimmbar, 3 wiesen unauffällige CT-Befunde auf. Alle Patienten hatten histopathologisch reifes Teratom im Dissektat (9 mm in einem Lymphknoten; Befall von 6 Lymphknoten < 1 cm; 1 Lymphknoten < 2 cm disseminierter Befall; 5 Lymphknoten bis 1,4 cm mit reifem Teratom und Nekrosen; 2 Lymphknoten mit jeweils 2 mm betragendem reifem Teratom). Die Patienten mit der 9 mm großen Teratommetastase sowie den 5 befallenen Lymphknoten hatten vor RLA einen unauffälligen CT-Befund.

Bei 1 Patienten mit einem Misch-tumor (Teratokarzinom/Seminom/Embryonalzellkarzinom) hatte sich nach 3 Zyklen Chemotherapie eine retroperitoneale Lymphknotenmetastase (100 × 100 × 120 mm) bei der computertomographischen Kontrolle vergrößert (150 × 110 × 110 mm), die Tumormarker lagen im Normbereich. Vor der Chemotherapie war bei der PET-Untersuchung ein auf 792% über Background-Niveau gesteigerter SUV im korrespondierenden Areal gemessen worden, nach der Chemotherapie wurde ein un-

auffälliger Glukosemetabolismus festgestellt. Das Operationspräparat ergab ein reifes Teratom.

Bei einem Patienten mit Misch-tumor (pT₁ N₃ M_{1pul}/IIIB) war vor Chemotherapie ein herdförmig gesteigerter Glukosemetabolismus von 5,5 bis 12,3 SUV (maximal 737% über Background-Niveau) gemessen worden, die computertomographische Kontrolle nach 3 Zyklen PEB-Therapie ergab den Nachweis von Lymphknoten ≤ 1 cm, welche bezüglich noch fortbestehender Malignität nicht eindeutig klassifizierbar waren. Die 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie durchgeführte PET-Kontrolluntersuchung ergab den Nachweis eines kleinen, abgrenzbaren, paraaortal gelegenen Herdes von 3,3 SUV (= 51% über Background-Niveau), der als maligne angesehen wurde. Histopathologisch wurden im entsprechenden Dissektionsgebiet 2 entzündlich-hyperplastisch veränderte Lymphknoten mit einem maximalen Durchmesser von je 1 cm gefunden.

Bei einem Patienten mit Misch-tumor wurden die computertomographisch dargestellten retroperitonealen Metastasen ebenfalls bei der PET-Untersuchung als hypermetabole Herde mit

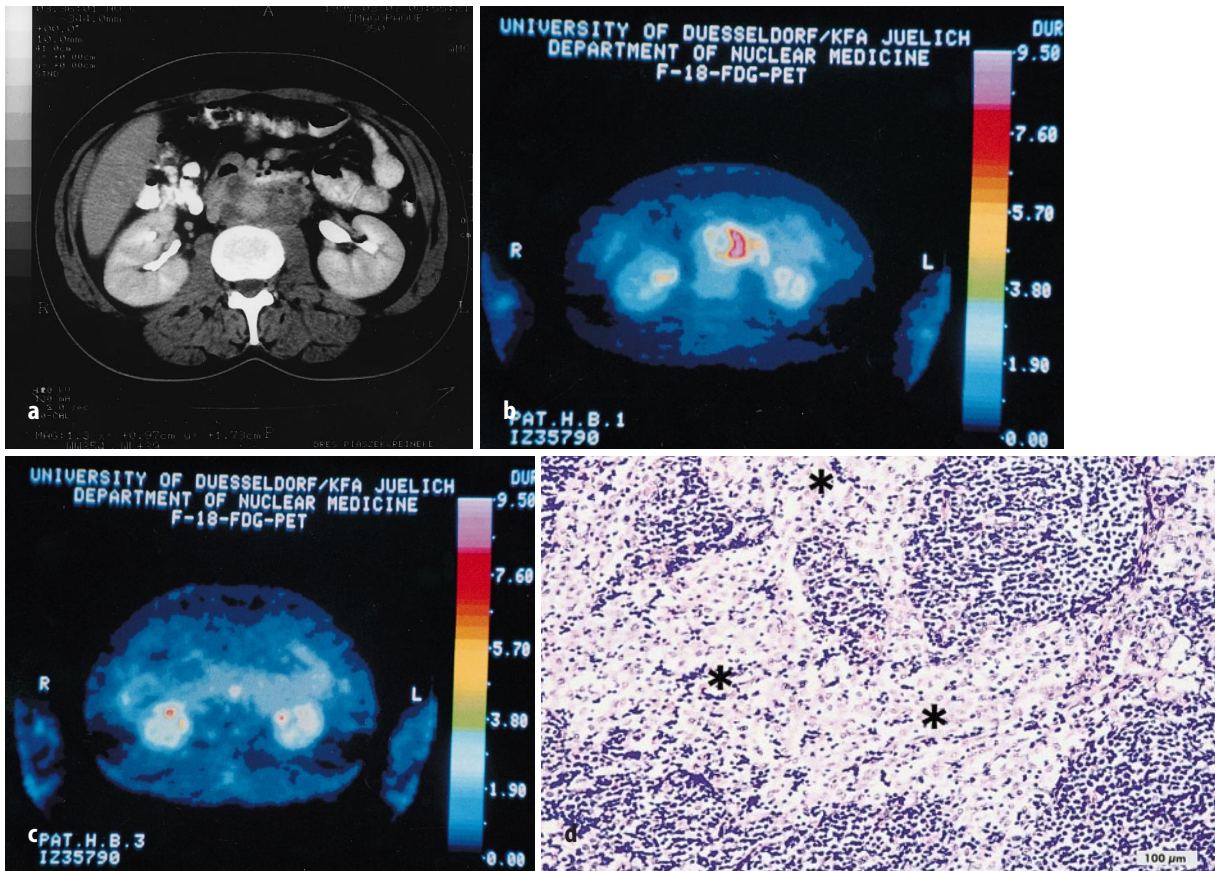


Abb. 3 a–d ▲ Pat. HB, Misch tumor, klin. Stadium III B. a Abdomen-CT: retroperitoneale Lymphknotenmetastase. b 18 FDG-PET (Abbildung als iterative Bildrekonstruktion): deutlicher Glukosehypermotabolismus in der retroperitonealen Läsion. c 18 FDG-PET (Abbildung als iterative Bildrekonstruktion): nach Chemotherapie/vor RLA noch erkennbarer hypermetaboler metastasenverdächtiger Herd von 3,3 SUV. d Histopathologie: Ausschnittsvergrößerung aus dem tumorfreien, entzündlich-hyperplastischen Lymphknoten mit deutlicher Sinushistiozytose (Sterne). H. E.-Färbung

Aktivitätssteigerungen bis 12,7 SUV (406 % über Background-Niveau) identifiziert. Eine post-chemotherapeutische PET-Kontrolle war in diesem Fall nicht erfolgt (Pathohistologie: 2 Herde eines reifen Teratoms von je 0,4 mm).

Diskussion

Es ist bekannt, daß das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bzw. von tumorfreien regionären Lymphknoten bei den malignen Hodentumoren von entscheidender Bedeutung für die Wahl der Therapie ist. Bei der Diagnostik der retroperitonealen Lymphknotenmetastasen hat die abdominelle Computertomographie zum gegenwärtigen Zeitpunkt einen hohen Stellenwert, zudem haben sich die Tumormarker (an erster Stelle AFP und β -HCG) für die Stadienzuordnung, das therapeutische Monito-

ring und vor allem die Verlaufskontrolle der Tumorerkrankung als wertvoll erwiesen, wobei deren Sensitivität vom vorhandenen Tumor-/Metastasenvolumen und der Aktivität der Tumorzellen abhängt. Unauffällige Serumkonzentrationen der Marker schließen eine Tumoraktivität nicht aus.

Ein generelles Problem der CT als bildgebendes Verfahren besteht darin, daß Lymphknoten zwar erfaßt werden können, aber die Beurteilung „tumorbefallen“ bzw. „tumorfrei“ praktisch ausschließlich auf Größenkriterien basiert. Dies trifft auch für Kontrolluntersuchungen nach Chemotherapie zu. Eindeutige Kriterien der lymphonodulären Binnentextur, weiche für metastatischen Befall oder lediglich noch vorhandene posttherapeutische Narbenbildung/Nekrosen sprechen werden, gibt es nicht. In verschiedenen Publikationen werden

bei einer aufsteigenden Lymphknotengröße von 5 mm bis 20 mm Zunahmen des prädiktiven Wertes von ca. 60 % bis 85 %, Steigerungen der Spezifität von ca. 45 % bis 90 % und Abnahmen der Sensitivität von ca. 90 % auf 45 % berichtet [24, 30, 48]. In einer 70 Patienten mit nicht-seminomatösen Tumoren im klinischen Stadium I umfassenden Studie von Hilton et al. [23] wurden die im CT beurteilten Lymphknoten mit dem histopathologischen Ergebnis des Lymphknotendissektates nach primärer RLA verglichen, es wurde bei einer aufsteigenden Lymphknotenlänge von 4 mm bis 10 mm eine Abnahme der Sensitivität von 93 % auf 37 % und eine Steigerung der Spezifität von 58 % auf 100 % ermittelt. Obwohl die Daten beeindruckend sind, liegt der Schwachpunkt dieser Studie darin, daß die Korrelationen nicht auf einer tatsächlichen Zuordnung von

im CT suspekten Lymphknoten zu den im Dissektat wirklich gefundenen metastasenbefallenen Lymphknoten beruhen, sondern daß die „richtig-positive“ Bewertung allein darauf beruhte, ob der Pathologe überhaupt irgendwo im Operationspräparat eine Metastase entdeckt hatte.

Selbst bei erfahrenen Operateuren sind die in der Literatur mitgeteilten Morbiditätsraten insbesondere bei der sekundären, postchemotherapeutischen RLA (bis 30 %) zu beachten. Wenn man davon ausgeht, daß bei nichtseminomatösen Tumoren im klinischen Stadium I 30 % der Betroffenen okkulte Metastasen haben, so sind 70 % der Patienten mit einer primären RLA bzw. auch primären Chemotherapie „übertherapiert“. Bei Patienten mit sekundärer RLA wird in ca. 40 % der Fälle im Operationspräparat nur Nekrose/Narbengewebe gefunden [2–4, 6, 14, 15, 22, 58]. Unter Berücksichtigung der Operationsmorbidität wäre es wünschenswert, wenn ein diagnostisches Instrument zur Verfügung stünde, das in der Lage ist, diese Patientengruppen eindeutig zu identifizieren um damit eine Operation zu vermeiden. Auf der anderen Seite wäre eine eindeutige Identifizierung der Patientengruppe, die reifes Teratom aufweist und nicht weiter chemotherapiert werden darf sondern der Operation zugeführt werden muß, ebenfalls von großem Vorteil.

Mit Hilfe der bekannten bildgebenden Verfahren und den Meßwerten der Tumormarker lassen sich diese Probleme zum gegenwärtigen Zeitpunkt, wie hinreichend in der Literatur belegt ist, nicht vollständig lösen. Die Düsseldorfer Arbeitsgruppe, welche die Bedeutung der ¹⁸FDG-PET bei urologisch-onkologischen Fragestellungen untersucht, hat im Rahmen dieses Projektes 1991 vor allem mit einer prospektiv angelegten Studie zur Beurteilung des diagnostischen Potentials der PET bei Patienten mit Hodentumoren begonnen [21]. Zu diesem Zeitpunkt fehlten zu dieser speziellen Thematik Daten in der Literatur. Die bisher veröffentlichten Studien über verschiedene andere Tumoren gaben aber Anlaß zu der Vermutung, daß mit ¹⁸FDG-PET eine Differenzierung zwischen malignem und nicht-malignem Gewebe auch bei Hodentumoren bzw. deren Metastasen möglich sei und daß eine Differenzierung zwi-

schen vitalem und posttherapeutisch avitalem (Narbe, Nekrose) Tumorgewebe gelingt [1, 5, 7–9, 19, 20, 28, 29, 46, 49, 52]. Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren bietet die PET die einzigartige Möglichkeit, Stoffwechsellvorgänge zu messen und diese Ergebnisse in Schnittbildern darzustellen. In der Onkologie wird zur Erfassung des gesteigerten Glukosestoffwechsels, der bei zahlreichen malignen Tumoren vorliegt, ¹⁸FDG als Tracer verwandt.

Die von unserer Gruppe gewonnenen Daten zeigen, daß eine globale Bewertung der PET bei Hodentumoren zu undifferenziert ist, so daß die Betrachtung nur stadienadaptiert und getrennt für die reinen Seminome und die nicht-seminomatösen Tumoren sinnvoll ist [26, 27, 31–34, 41–43]. Bei den 21 Patienten mit reinen Seminomen im klinischen Stadium I waren übereinstimmend bei allen Patienten sowohl im CT als auch in der PET unauffällige Befunde erhoben worden. Bei der hier vorgestellten Studie wurden während des Nachbeobachtungszeitraumes keine weiteren PET-Kontrollen durchgeführt, die tumorfreien Follow-up-Intervalle von 2 bis 74 Monate basieren auf den Ergebnissen der üblichen Nachsorgeuntersuchungen. Es zeigt sich, daß bei dieser Patientengruppe durch die PET keine zusätzlichen Informationen, die therapeutische Konsequenzen gebracht hätten, gewonnen wurden, so daß keine Indikation bei der initialen Bestimmung der Tumorausdehnung für ¹⁸FDG-PET gesehen werden kann.

Bei den 6 Patienten mit reinem Seminom (alle β -HCG negativ) der klinischen Stadien IIB (N = 3) und IIC (N = 3) wurden 2 (IIB) nach 2 Zyklen Chemotherapie nachbeobachtet. Die Devitalisierung der retroperitonealen Metastase konnte durch ¹⁸FDG-PET klar gezeigt werden, aber auch computertomographisch war nach der Chemotherapie kein suspektes Residuum zur Darstellung gekommen. Bei 3 der 4 postchemotherapeutisch operierten Patienten (pNo), bei denen ebenfalls durch die PET die Devitalisierung der Metastasen korrekt erfasst wurde, war in 2 Fällen wegen residualer retroperitonealer Tumoren von > 1,5 cm das CT als „nicht eindeutig bestimmbar“ beurteilt.

In einem Fall eines reinen Seminars fand sich eine große retroperitoneale Raumforderung (II C), welche kei-

nen gesteigerten Glukosestoffwechsel aufwies. Aufgrund unserer eigenen Erfahrungen und in Übereinstimmung mit bisher publizierten Daten gibt es keine vermehrte Aufnahme des Tracers in Narbengewebe und Nekrosen [9, 11, 13, 32–34, 41, 43, 45, 46, 50]. Es hat sich bei Messungen der Primärtumoren zeigen lassen, daß alle malignen Hodentumoren einen gesteigerten Glukosemetabolismus aufweisen mit Ausnahme des reifen Teratoms, was zum ersten Mal bereits 1994 von unserer Gruppe berichtet wurde [31–34, 41, 42, 44]. Da bei den Patienten in der Studie die Therapieentscheidung nicht nach den PET-Befunden erfolgte, wurde bei diesem Patienten nach 2 Zyklen einer Polychemotherapie und nahezu unveränderter Größe der retroperitonealen Läsion die sekundäre Lymphknotendissektion vorgenommen, der Tumor entsprach histopathologisch einem benignen Ganglioneurom. ¹⁸FDG-PET hat durch Nachweis eines unauffälligen Glukosemetabolismus in der betroffenen Region richtig vorhergesagt, daß keine maligne Hodentumorkomponente anzutreffen sein wird, welche hätte chemotherapeutisch behandelt werden müssen. Bei Vorliegen eines reifen Teratoms, was bei der vorliegenden Konstellation ebenfalls unwahrscheinlich war, wäre ebenfalls die primäre Operation indiziert gewesen. Eine Indikation zur Chemotherapie dieses synchronen benignen Zweitumors hat ebenfalls nicht bestanden. Wegen der kleinen Fallzahl ist bei der hier diskutierten Patientengruppe noch keine endgültige Beurteilung über eine generelle Empfehlung zum Einsatz der PET vorzunehmen, möglicherweise wird die Größe der Residualtumoren hierbei von Bedeutung sein.

Bei den nichtseminomatösen Tumoren im klinischen Stadium I (N = 7) wurden bei 4 Patienten weder durch CT und die Tumormarker noch durch PET die vorliegenden Metastasen bis zu einer Größe von 9 mm angezeigt. Auch ein reifer Teratomanteil hatte, wie zu erwarten, keinen auffälligen Glukosemetabolismus gezeigt. Nur in 1 Fall waren mehrere kleine Metastasen durch PET eindeutig identifiziert worden. Bei dem zweiten Patienten, der einen auffälligen PET-Befund hatte, waren die Mikrometastasen in einem entzündlich veränderten Lymphknoten gesehen worden. Es

ist bekannt, daß auch Entzündungen durch eine gesteigerte ¹⁸FDG-Aufnahme in der PET detektiert werden [51], eine Differenzierungsmöglichkeit zwischen tumoröser und entzündlicher Läsion gibt es nicht. Ob der hier gefundene Hypermetabolismus durch hochaktive Mikrometastasen, durch die entzündliche Veränderung oder kombiniert durch beides hervorgerufen wurde, kann nicht eindeutig beantwortet werden. Nach unseren Ergebnissen hat sich in diesem Tumorstadium bei den nichtseminomatösen Tumoren kein Informationsgewinn durch die PET in einer solchen Häufigkeit erzielen lassen, daß sie als Ersatz für die RLA angesehen werden kann, und die RLA aufgegeben werden könnte.

In der Patientengruppe mit nichtseminomatösen Tumoren der klinischen Stadien II und III (N = 20) befinden sich 7 Patienten, welche sowohl von der PET aber auch aufgrund normalisierter Tumormarkerwerte korrekt als tumorfrei eingestuft worden waren. 5 Patienten hatten reifes Teratom im Lymphknotendissektat. PET und Tumormarker waren jeweils „falsch-negativ“, das CT hatte in 1 Fall das Residuum als richtig maligne gewertet. In einem weiteren Fall waren die noch vorhandenen Mikrometastasen auch durch PET nicht erkannt worden. ¹⁸FDG-PET konnte bei allen Patienten unter der Chemotherapie die abnehmende hypermetabole Aktivität der Metastasen zeigen.

FDC-PET liefert keine Information zur Klärung der Frage, ob eine sekundäre RLA durchgeführt werden muß oder ob darauf verzichtet werden kann, da die Akkumulation des Tracers bei reifem Teratom, Narbengewebe und Nekrose keine Unterschiede aufweist, wenn man von möglichen cold lesions bei großen Nekrosearealen einmal absieht. Mit ¹⁸FDG-PET ist es nicht möglich, bei Tumorresiduen mit unauffälligem Aufnahmeverhalten des Tracers die Gruppe von Patienten mit reiner Narbe/Nekrose exakt von der Gruppe mit reifem Teratom abzugrenzen und dadurch eine operative Maßnahme mit nicht geringer Morbidität zu vermeiden.

Das Problem der falsch-positiven PET-Resultate zeigte sich an 1/20 Fall (entzündlich veränderte Lymphknoten). Auf dieses Problem wird auch in ei-

ner kleinen Serie von Nuutinen et al. [35] eingegangen, wo von 15 Patienten 9 histopathologisch kontrolliert worden waren und bei 4 Patienten entzündliche Läsionen gefunden wurden, welche sich in der PET „positiv“ darstellen.

Wie von unserer Arbeitsgruppe bereits berichtet und in ähnlicher Weise von anderen [47, 57] bestätigt, ist der größte Nutzen der PET-Untersuchung bei den Patienten mit nichtseminomatösen Tumoren in der Kontrolle des chemotherapeutischen Erfolges zu sehen, um den optimalen Zeitpunkt für eine sekundäre RLA festzulegen.

Weitere Einsatzmöglichkeiten von ¹⁸FDG-PET bieten sich bei Follow-up-Untersuchungen an, wobei Ganzkörpermessungen von Interesse sind, mit denen pulmonale Läsionen, mediastinal befallene Lymphknoten und zerebrale Metastasen auf das Vorliegen von vitalem Tumor hin geprüft werden können.

Literatur

- Adler LP, Blair HF, Makley JT, Williams RP, Joyce MJ, Leisure G, Al-Kaisi N, Miraldi F (1991) **Non-invasive grading of musculoskeletal tumors using PET.** JNM 32: 1508–1512
- Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, Bosl GJ (1994) **Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors.** Cancer 74: 1329–1334
- Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R, Donohue JP (1994) **Complications for primary retroperitoneal lymph node dissection.** J Urol 152: 424–427
- Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R, Donohue JP (1995) **Complications of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection.** J Urol 153: 976–980
- Beaney RP (1984) **Positron emission tomography in the study of human tumors.** Semin Nucl Med 14: 324–341
- Bihrl R, Donohue JP, Foster RS (1988) **Complications of retroperitoneal lymph node dissection.** Urol Clin North Am 15: 237–242
- Daghighian F, Sumida R, Phelps ME (1990) **PET imaging: an overview and instrumentation.** J Nucl Med Technol 18: 5–13
- DiChiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH, Patronas NJ, Kufta CV, Kessler RM, Johnston GS, Manning RG, Wolf AP (1982) **Glucose utilisation of cerebral gliomas measured by [¹⁸F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography.** Neurology 32: 1323–1329
- DiChiro G (1986) **Positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool.** Invest Radiol 22: 360–371
- Donohue JP, Foster RG, Rowland RG, Bihrl R, Jones J, Geier G (1990) **Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation.** J Urol 144: 287–292
- Effert P, Cremerius U, Adam G, Wolff J, Thill R, Büll U, Jakse G (1997) **Positron-Emissions-Tomographie (PET) zur Therapiekontrolle metastasierter Hodentumoren nach Chemotherapie.** Urologe [A] 36 [Suppl]: 67
- Fernandez EB, Moul JW, Foley JP, Colon E, McLeod DG (1994) **Retroperitoneal imaging with third and fourth generation computed axial tomography in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors.** Urology 44: 548–552
- Fischman AJ, Alpert NM (1993) **FDG-PET in oncology. There's more to it than looking at pictures.** J Nucl Med 34: 6–11
- Fossa SD, Ous S, Lien HH, Stenwig AE (1989) **Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer.** J Urol 141: 557–559
- Fossa SD, Qvist H, Stenwig AE (1992) **Is post-chemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor mass?** J Clin Oncol 10: 569–573
- Haberkmorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Seiffert E, Oberdorfer F, Ziegler S, Reisser C, Doll J, Helus F, van Kaick G (1993) **Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy.** J Nucl Med 34: 12–17
- Hamacher K, Coenen HH, Stoecklin G (1986) **Efficient stereospecific synthesis of no-carrier added 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether-supported nucleophilic substitution.** JNM 27: 235–238
- Hamacher K, Blessing G, Nebeling B (1990) **Computer-aided synthesis (CAS) of no-carrier added 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxyglucose: an efficient automated system for the aminopolyether-supported nucleophilic fluorination.** Appl J Radiat Isot 41: 49–65
- Hawkins RA, Hoh C, Gaspy J, Choi Y, Dahlbom M, Rege S, Messa C, Nietsche E, Hoffman E, Seeger L, Maddahi J, Phelps ME (1989) **The role of positron emission tomography in oncology and other whole-body applications.** Semin Nucl Med 22: 268–284
- Hawkins RA, Choi Y, Huang S-C, Messa C, Hoh CK, Phelps ME (1992) **Quantitating tumor glucose metabolism with FDG and PET.** J Nucl Med 33: 339–344
- Heicappell R, Müller-Mattheis V, Buszello H, Mecklenbeck W, Feinendegen L, Ackermann R (1992) **Detection of lymph node metastases of urological neoplasms by positron emission tomography (PET).** Posterpräsentation am 24. Juli 1992, X. Congress of the European Association of Urology, 21.–25. 7. 1992, Genua/Italien (prize for the best contribution on Urological Oncology)
- Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, Heelan R, Bajorin DF, Mencil P, Bosl GJ, Motzer RJ (1997) **Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma.** J Urol 157: 860–862

23. Hilton S, Herr HW, Teitcher JB, Begg CB, Castellino RA (1997) **CT detection of retroperitoneal lymph node metastases in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell cancer: assessment of size and distribution criteria.** *AJR* 169: 521–525
24. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP (1995) **Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes.** *J Urol* 154: 1759–1763
25. Logothetis CJ, Samuels ML, Trinade A, Johnson DE (1982) **The growing teratoma syndrome.** *Cancer* 50: 1629–1635
26. Mecklenbeck W, Reinhardt M, Müller-Mattheis V, Heicappell R, Wirrwar A, Vosberg H (1993) **Messung des 18 F-FDG Uptakes zur verbesserten Identifikation und Abgrenzung urologischer Tumoren und Metastasen.** *Nuklearmedizin* 32: A 39
27. Mecklenbeck W, Heicappell R, Reinhardt M, Müller-Mattheis V, Vosberg H, Ackermann R, Müller-Gärtner H-W (1993) **Detection of lymph node metastases of urologic tumors by 18 F-FDG PET.** *Eur J Nucl Med* 20: 829
28. Minn H, Paul X, Ahonen A (1988) **Evaluation of treatment response to radiotherapy in head and neck cancer with fluorine-18-fluorodeoxyglucose.** *JNM* 29: 1521–1525
29. Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Kleini P (1988) **Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo.** *Cancer* 61: 1776–1781
30. Munechika H, Cohan RH, Dunnick NR (1988) **Non-seminomatous testicular tumors: effect of lesion side on CT detection of lymph node metastasis.** *Comp Med Im Graph* 12: 343–348
31. Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Müller-Gärtner H-W, Ackermann R (1994) **Erfassung von Lymphknotenmetastasen urologischer Malignome durch die Positron-Emissionstomographie (PET) mit Fluorodeoxyglukose (18 F-FDG).** *Urologe [A]* 33 [Suppl]: 29
32. Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Müller-Gärtner H-W, Ackermann R (1995) **Metabolisches Imaging von Lymphknotenmetastasen urologischer Karzinome durch die Positronen-Emissionstomographie (18 F-FDG-PET).** *Endoskopie Heute* 8: 78–79
33. Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Müller-Gärtner H-W, Ackermann R (1996) **Untersuchung von retroperitonealen Lymphknotenmetastasen bei Hodentumoren mit der Positronen-Emissionstomographie (18 F-FDG-PET).** *Urologe [A]* 35 [Suppl]: 106
34. Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Müller-Gärtner H-W, Ackermann R (1997) **Be-deutung der Positronen-Emissionstomographie (18 F-FDG-PET) bei der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen maligner Hodentumoren.** *Urologe [A]* 36 [Suppl]: 68
35. Nuutinen JM, Leskinen S, Elomaa I, Minn H, Varpula M, Solin O, Söderström K-O, Joensuu H, Salminen E (1997) **Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET.** *Eur J Cancer* 33: 1234–1241
36. Panicek DM, Toner GC, Eelan RT, Bosl GJ (1990) **Nonseminomatous germ cell tumors: enlarging mass despite chemotherapy.** *Radiology* 175: 499–502
37. Pizzocaro G, Zannoni F, Salvioni R, Milani A, Piva L (1985) **Surveillance or lymph node dissection in clinical stage I nonseminomatous germinal testis cancer?** *Br J Urol* 5: 759–762
38. Pizzocaro G, Zannoni F, Salvioni R, Milani A, Piva L, Pilotti S (1987) **Difficulties of surveillance study omitting retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis.** *J Urol* 138: 1393–1396
39. Pizzocaro G (1987) **Retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage II A and II B nonseminomatous germ cell tumors of the testis.** *Int J Androl* 10: 269–272
40. Qvist HL, Fossa SD, Ous S, Hoie J, Stenwig AE, Giercksky K-E (1991) **Postchemotherapy tumor residuals in patients with advanced nonseminomatous testicular cancer. Is it necessary to resect all residual masses?** *J Urol* 145: 300–303
41. Reinhardt M, Müller-Mattheis V, Vosberg H, Ackermann R, Müller-Gärtner H-W (1995) **Staging of lymph nodes in testicular cancer by FDG-PET.** *Eur J Nucl Med* 22: 804
42. Reinhardt M, Müller-Mattheis V, Larisch R, Vosberg H, Ackermann R, Müller-Gärtner H-W (1995) **Time activity analysis improves specificity of FDG-PET in staging of pelvic lymph node metastases.** *Eur J Nucl Med* 22: 803
43. Reinhardt M, Müller-Mattheis V, Vosberg H, Ackermann R, Müller-Gärtner H-W (1997) **Staging retroperitonealer Lymphknoten bei Hodenkrebs mit FDG-PET.** *Nuklearmedizin* 36: A 33
44. Reinhardt MJ, Müller-Mattheis VGO, Gerharz CD, Vosberg H, Ackermann R, Müller-Gärtner H-W (1997) **FDG-PET evaluation of retroperitoneal metastases of testicular cancer before and after chemotherapy.** *JNM* 38: 99–101
45. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, Benoit T, Foidart-Willems J (1996) **Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluoro-deoxyglucose.** *Eur J Nucl Med* 23: 1641–1674
46. Rozenthal JM, Levine RL, Nickles RJ, Dobkin JA (1989) **Glucose uptake by gliomas after treatment. A positron emission tomographic study.** *Arch Neurol* 46: 1302–1307
47. Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, Einhorn LH (1996) **Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients.** *J Clin Oncol* 14: 1637–1641
48. Stomper PC, Fung CY, Socinsky MA, Jochelson MS, Garnick MB, Richie JP (1987) **Detection of retroperitoneal metastases in early-stage nonseminomatous testicular cancer: analysis of different CT criteria.** *AJR* 149: 1187–1190
49. Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, Lehner B, Kimmig B, Engenhart R, Marin-Grez M, Helus F, Oberdorfer F, Schmidlin P, van Kaick G (1989) **Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation.** *Radiology* 170: 329–332
50. Strauss LG, Conti PS (1991) **The applications of PET in clinical oncology.** *JNM* 32: 623–648
51. Strauss LG (1996) **Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients.** *Eur J Nucl Med* 23: 1409–1415
52. Wahl RL, Kaminski RS, Ethier SP, Hutchins GD (1990) **The potential of 2-deoxy-2-[18 F]fluoro-D-glucose (FDG) for the detection of tumor involvement in lymph nodes.** *J Nucl Med* 31: 1831–1835
53. Wahl RL, Greenough R, Clark MF, Grossman HB (1993) **Initial evaluation of FDG/PET imaging of metastatic testicular neoplasms.** *JNM* 34: 6 P
54. Warburg O, Wind F, Neglers E (1930) **On the metabolism of tumors in the body.** In: Warburg O (ed) *Metabolism of tumors.* Constable, London, pp 254–270
55. Warburg O (1931) **The metabolism of tumors.** Smith, New York, NY, pp 129–169
56. Weinhouse S (1976) **The Warburg hypothesis fifty years later.** *Z Krebsforsch* 87: 115–126
57. Wilson CB, Young HE, Ott RJ, Flower MA, Cronin BF, Pratt BE, McCready VR, Horwich A (1995) **Imaging metastatic germ cell tumours with ¹⁸F-FDG positron emission tomography: prospects for detection and management.** *Eur J Nucl Med* 22: 508–513
58. Wood DP, Herr HW, Heller G, Vlamis V, Sogani PC, Motzer RJ, Fair WR, Bosl GJ (1992) **Distribution of retroperitoneal metastases in patients with nonseminomatous germ cell tumors.** *J Urol* 148: 1812–1816