

Florian Schneider

Dr. med.

Quantitative volumetrische CT-Histogrammanalyse PET-positiver Lymphknoten im N-Staging von Prostatakarzinom, neuroendokrinen Tumoren, malignem Melanom, Bronchialkarzinom und Lymphom

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Frederik L. Giesel (apl.)

Ein sicheres Lymphknotenstaging ist für die optimale Therapie einer Tumorerkrankung von entscheidender Bedeutung. Patienten mit Bronchialkarzinom (BCa), Lymphom, malignem Melanom (MM), gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP NET) und Prostatakarzinom (PCa) werden häufig zum Ganzkörperstaging per ^{18}F -FDG PET/CT (BCa, Lymphom, MM), ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT (GEP NET) bzw. ^{68}Ga -PSMA PET/CT (PCa) untersucht. Um eine bessere Lymphknotenevaluation bezüglich tumoröser Infiltration zu ermöglichen, könnten zusätzliche Surrogatparameter, insbesondere bei unklaren PET-Befunden, hilfreich sein. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Lymphknotendichte mittels semiautomatisierter Lymphknotensegmentierung und dem Lymphknotenhistogramm hinsichtlich der Korrelation mit dem SUV_{max} der PET Untersuchung zu untersuchen.

Dazu wurden 1187 Lymphknoten (LK) von 160 Patienten retrospektiv analysiert (BCa: 349 LK, 40 Patienten; Lymphom: 149 LK, 14 Patienten; MM: 224 LK, 33 Patienten; GEP NET: 216 LK, 33 Patienten; PCa: 249 LK, 40 Patienten). Die kombinierte PET/CT Untersuchung musste vor Biopsie, chirurgischer Intervention oder Chemo- oder Radiotherapie angefertigt worden sein, oder ein Zeitraum von mindestens 12 Wochen seit der letzten Intervention vergangen sein. Die Identifikation der Lymphknotenpopulationen erfolgte durch bildweise Korrelation des CT- und PET-Datensatzes anhand der PET-Aktivität 60 Minuten nach Tracerapplikation. Lymphknotendichte und -histogramm sowie morphologische Parameter jedes LK wurden computergestützt aus dem nativen CT-Datensatz gewonnen. LK wurden auf Basis des SUV_{max} in Relation zum patientenspezifischen Blutpool (BP) in [PET+] ($\text{SUV}_{\text{max}} > 3$ fachen BP), [PET+/-] ($\text{SUV}_{\text{max}} = 1$ -3fachen BP) und [PET-] ($\text{SUV}_{\text{max}} < \text{BP}$) eingeteilt.

Bei allen untersuchten Tumorentitäten konnte ein statistisch signifikanter Dichteunterschied zwischen [PET+] und [PET-] LK festgestellt werden ($p < 0,001$). Dies gilt auch für die Gruppe der [PET+/-] LK (BCa, MM und Lymphom): der Dichteunterschied ist hoch signifikant ($p < 0,001$). In der Kohorte der 1190 untersuchten LK weisen über 90% der [PET+] LK eine mittlere Dichte größer 8HU auf, [PET-] LK dagegen zu über 90% eine mittlere Dichte kleiner

7HU. Die Verwendung eines Dichtegrenzwertes bei 7,5HU könnte als Kriterium zur Unterscheidung von [PET-] und [PET+] LK herangezogen werden: LK mit einer mittleren Dichte größer 7,5HU sind zu über 90% [PET+], LK kleiner 7,5HU zu über 90% [PET-]. LK intermediärer PET-Aktivität sind bei einer mittleren Dichte über 7,5HU zu 83% [PET+], ab einer mittleren Dichte über 20HU sind LK sogar zu 99% [PET+]. Diese Grenzwerte könnten von klinischer Relevanz sein, insbesondere bei indifferenter Lymphknotenaktivität im PET.

Die Analyse der Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Analyse) mit dem Kriterium der PET-Positivität als Referenzstandard zeigte deutlich höhere Flächenintegrale (AUC) für den Parameter *mittlere Dichte* verglichen mit dem Parameter *Kurzachsendurchmesser*, *KAD* (AUC, *mittlere Dichte* vs. *KAD*: 0,99 vs. 0,93 [BCa]; 0,97 vs. 0,98 [Lymphom]; 0,97 vs. 0,89 [MM]; 0,97 vs. 0,85 [NET]; 0,92 vs. 0,70 [PCa]). Dies ist erstaunlich, da der KAD der entscheidende Parameter zur Lymphknotenevaluation gemäß den RECIST 1.1 Kriterien im Tumorstaging ist. Eine Ausnahme bildet die Gruppe der Lymphome, in welcher der Langachsendurchmesser (LAD) zum Staging verwendet wird. Der LAD liegt in der ROC-Analyse gleichauf mit dem Kriterium der mittleren Dichte.

Das Lymphknotenhistogramm korreliert sehr gut mit der beobachteten Dichtezunahme. Physiologische Lymphknoten zeigen ein breites und flaches Lymphknotenhistogramm, im Dichtebereich von -100 bis +40 HU. Mit zunehmender Tumorzellinfiltration verschwindet das prominente Dichteintervall von -100 bis -40HU der physiologischen Lymphknoten. Dieses wird durch ein radiodenses Gewebe im Dichteintervall von +40 bis +100HU ersetzt. [PET+/-] LK verlieren einen beträchtlichen Teil der Dichteinheiten unter -40HU, bilden dafür ein neues Spektrum von +40HU bis +80HU aus. Dieses Spektrum entwickelt sich im Histogramm der [PET+] LK in Form eines ausgeprägten Dichtemaximums im Bereich von +20 bis +40HU aus. Diese Beobachtung lässt sich durch die Obliteration der Lymphknotenmedulla und des Lymphknotenhilus physiologischer LK durch immigrierende Tumorzellen erklären, die mit hohem Chromatingehalt für die Entstehung des dichten Anteils im Lymphknotenhistogramm verantwortlich sind.

Die semiautomatisierte volumetrische CT-Histogrammanalyse zeigt vielversprechendes Potential in der Lymphknotenanalyse zur Dignitätsbestimmung des Bronchialkarzinoms, Lymphoms, Melanoms, der neuroendokrinen Tumore und des Prostatakarzinoms, indem es wertvolle Zusatzinformationen zur Differenzierung von malignen und benignen Lymphknoten Zuständen gibt. Die Kombination aus funktioneller Bildgebung und CT-gestützter Dichteanalyse per semiautomatisierter Lymphknotensegmentierung mit anschließender Histogrammanalyse könnte in Zukunft die Sensitivität und Spezifität des bildgebenden Tumorstagings weiter verbessern. Dies könnte die Notwendigkeit der invasiven Maßnahmen für ein akkurates Lymphknotenstaging weiter verringern bzw. durch eine sicherere

Identifikation von geeigneten Lymphknoten den Ertrag an histopathologisch bedeutsamen Material verbessern.

Da in dieser Arbeit die PET-Positivität als Maß der malignen Lymphknoteninfiltration verwendet wurde, müssen die Ergebnisse noch in einer unabhängigen Arbeit mit dem histopathologischen Goldstandard als Referenz überprüft werden.