

Technische Universität München



Fakultät für Medizin

## **Falsch positive Befunde in der PET/CT bei Patienten mit malignem Melanom – eine Patientenfallserie**

Christiane Maria Schmidt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer\*innen der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Rüdiger Hein

2. Priv.-Doz. Dr. Calogero D'Alessandria

Die Dissertation wurde am 09.12.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2022 angenommen.

# *Soli Deo Gloria*

*In Liebe meinem Mann und meinen Kindern gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Das maligne Melanom .....	7
1.2 Die Funktionsweise der PET/CT.....	12
1.2.1 Die Funktionsweise der PET .....	12
1.2.2 Die Funktionsweise der CT .....	16
1.2.3 Die Kombination zur PET/CT .....	18
1.3 Physiologische Traceranreicherung in der PET/CT .....	18
1.4 Erschwernisse in der PET/CT Befundung .....	19
1.5 Bedeutung der PET/CT in der Diagnostik des MM.....	20
1.6 Spezifität der PET/CT bei Patienten mit MM.....	21
1.7 Ziel der Arbeit .....	22
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
2.1 Erstellung der Patientenfallserie.....	23
2.2 Durchführung der PET/CT .....	23
<b>3 Patientenfallserie .....</b>	<b>25</b>
3.1 1. Patientenfallbericht.....	25
3.2 2. Patientenfallbericht.....	29
3.3 3. Patientenfallbericht.....	32
3.4 4. Patientenfallbericht.....	34
3.5 5. Patientenfallbericht.....	36
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>41</b>
4.1 Patientenfallserie .....	41
4.1.1 Sarkoidose: 1. und 5. Patientenfallbericht .....	41
4.1.2 Fibrosierende, teils granulomatöse Entzündung: 2. Patientenfallbericht ...	51
4.1.3 Reaktive Lymphadenopathie und Lymphadenitits: 3. Patientenfallbericht	52
4.1.4 Warthin Tumor: 4. Patientenfallbericht.....	55

---

4.1.5	Mammakarzinom und Zweittumor: 5. Patientenfallbericht .....	57
4.2	Weitere mögliche Ursachen für falsch positive Befunde in der PET/CT bei MM ...	61
4.2.1	Pseudoprogession .....	61
4.2.2	Immunvermittelte Nebenwirkungen.....	64
4.2.3	Ergänzung .....	65
4.3	Vermeidung falsch positiver Befunde in der PET/CT bei MM .....	68
4.4	Alternativen zur PET/CT .....	68
4.5	Ausblick .....	71
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>114</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>116</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

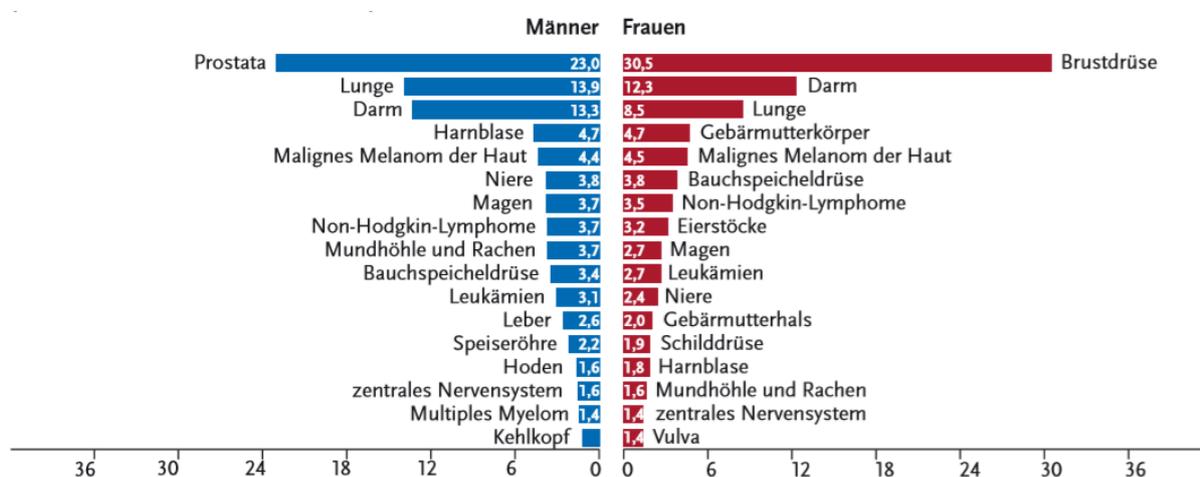
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ADO	<i>Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BRAF	<i>rat fibrosarcoma isoform B</i>
BW	<i>body weight</i>
BWK	<i>Brustwirbelkörper</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated Antigen-4</i>
DAS	<i>Drug Associated Sarcoidosis</i>
DDG	<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</i>
FDG	<i>2-[<sup>18</sup>F]Fluor-2-desoxy-D-glukose</i>
GK	<i>Ganzkörper</i>
GLUT	<i>Glukosetransporter</i>
HE	<i>Hounsfield Einheit</i>
I. E.	<i>Internationale Einheiten</i>
i. v.	<i>intravenös</i>
ICB	<i>Immun-Checkpoint-Blockade</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
irAE	<i>immune-related adverse events</i>
iRECIST	<i>immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
irRC	<i>immune-related Response Criteria</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
LBM	<i>lean body mass</i>
LDH	<i>Laktatdehydrogenase</i>
LK	<i>Lymphknoten</i>
MAPK	<i>Mitogen-aktivierte Proteinkinase</i>
MC1-R	<i>Melanocortin-1 Rezeptor</i>
MDCT	<i>multi-detector CT</i>
Mio.	<i>Millionen</i>
MM	<i>maligne Melanom</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MSH	<i>Melanozyten-stimulierendes Hormon</i>
NM	<i>Noduläres Melanom</i>
PD-1	<i>programmed cell death protein-1</i>
PD-L1	<i>programmed death-ligand 1</i>

PECRIT	<i>PET/CT Criteria for early prediction of Response to Immune checkpoint inhibitor Therapy</i>
PERCIMT	<i>PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy</i>
PET	<i>Positronenemissionstomographie</i>
PET/CT	<i>Positronenemissionstomographie/Computertomographie</i>
s. c.	<i>subcutan</i>
sIL2-R	<i>lösliche Interleukin-2-Rezeptor</i>
SSM	<i>Superfiziell Spreitendes Melanom</i>
SUV	<i>standardized uptake value</i>
TH1	<i>T-Helferzelle vom Typ 1</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumornekrosefaktor-<math>\alpha</math></i>
TNM	<i>Tumor-Node-Metastasis</i>
V.	<i>Vena</i>
ZNS	<i>Zentralnervensystem</i>

# 1 Einleitung

## 1.1 Das maligne Melanom

Das maligne Melanom (MM) ist eine bösartige Tumorerkrankung der Haut und der Schleimhäute, die aus den Pigmentzellen der Haut, den Melanozyten, entsteht. Im Jahr 2014 zählte das MM der Haut mit etwa 10.900 Neuerkrankungen bei Männern und fast ebenso vielen Frauen zum fünf häufigsten bösartigen Tumor in Deutschland bei beiden Geschlechtern (Robert Koch-Institut [RKI] & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [GEKID], 2017). Hier nicht mit einbezogen sind die rund 6000 in situ Melanome, Krebsvorstufen, pro Jahr (Abb. 1).



**Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebserkrankungen in Deutschland im Jahr 2014 (ohne nicht-melanozytären Hautkrebs) (RKI & GEKID, 2017).**

Umgerechnet beträgt die altersstandardisierte Erkrankungsrate etwa 19 pro 100.000. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen beträgt sechzig Jahre und bei Männern im Mittel sieben Jahre später (RKI & GEKID, 2017). Die Inzidenz des Melanoms ist in den letzten vier Dekaden in Deutschland um fast das Siebenfache (700 %) gestiegen. Als Hauptursache wird die steigende UV-Exposition durch Änderung von Freizeit- und Urlaubsverhalten in den letzten vier bis fünf Jahrzehnten angenommen. Bei keinem anderen soliden Tumor, mit Ausnahme epithelialer Hauttumore, ist eine vergleichbare Steigerung der Inzidenzrate zu sehen (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. [AWMF], Deutsche Krebsgesellschaft e.V. [DKG] & Deutsche Krebshilfe [DKH], 2020). Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen ein heller

Hauttyp, eine erhöhte Anzahl von Pigmentmalen sowie die natürliche oder künstliche UV-Exposition durch Sonne oder Solarien, insbesondere in der Kindheit und Jugend.

Die Grundlage für die weitere Diagnostik und Therapie eines MM bildet die Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation der American Joint Committee on Cancer (AJCC) aus dem Jahr 2016 (Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al., 2017). T steht für die Beschaffenheit des Primärtumors und beinhaltet die maximale Tumordicke nach Breslow, gemessen an der Oberseite des Stratum granulosum bis zur tiefsten Tumorzelle sowie das Vorhandensein einer Ulzeration. Die N-Klassifikation richtet sich nach der Zahl der regional befallenen Lymphknoten (LK) und dem Vorhandensein von Satelliten-, In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen. M steht für das Vorhandensein von Fernmetastasen und berücksichtigt die Art der Fernmetastasierung sowie eine Erhöhung der Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) (Tab. 1). Anhand dieser Klassifikation wird das MM in vier Stadien eingeteilt (Tab. 2 und 3), welche sich deutlich in ihrer Prognose unterscheiden (Gershenwald et al., 2017).

Das MM ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate. Das Risiko Metastasen zu entwickeln, korreliert mit der Dicke des Tumors (Balch et al., 1978; AWMF et al., 2020). Jedoch entwickeln selbst 16% der Patienten mit einer Tumordicke von weniger als 1 mm Metastasen über die Zeit (Kalady, White, Johnson, Tyler & Seigler, 2003). Sowohl eine lymphogene als auch eine hämatogene Tumoraussaat ist möglich. In 50 % treten regionäre Lymphknotenmetastasen auf, in 20 % kommt es primär zu Satellitenmetastasen (Metastasen innerhalb 2 cm um den Primärtumor) oder In-transit-Metastasen (Metastasen zwischen Primärtumor und erster Lymphknotenstation) und in 30 % liegt primär eine Fernmetastasierung vor (Leiter, Meier, Schitteck & Garbe, 2004). Die häufigsten betroffenen Organe für eine Fernmetastasierung in absteigender Reihenfolge sind: Haut, LK, Subkutangewebe, Lunge, Leber, Zentralnervensystem (ZNS) und Knochen (Leiter et al., 2004). Im Jahr 2012 verzeichnete das MM 2875 Todesfälle (RKI & GEKID, 2017). Das MM ist somit für mehr als 90 % aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich (AWMF et al., 2020).

Das Überleben von Melanompatienten hat sich in den letzten zehn Jahren vor allem in fortgeschrittenen Stadien drastisch verbessert. So lag bis vor zehn Jahren die 2-Jahresüberlebensrate bei nur 26 % (Balch et al., 2009), während sie heutzutage, dank neuer Therapiemöglichkeiten bei über 60 % liegt (Ugurel et al., 2016). Trotz neuer Therapieoptionen bleibt das metastasierte MM jedoch eine klinische Herausforderung (Sirokay-Kohlmeyer, 2018).

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Primärtumors beim MM nach der AJCC 2016, angepasst nach Gershenwald et al. (Gershenwald et al., 2017)**

<b>T (Primärtumor)</b>	
<b>Tx</b>	Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für einen Primärtumor
<b>Tis</b>	Melanoma in situ
<b>T1</b>	Tumordicke ≤ 1,0 mm, Ulzerationsstatus unbekannt oder nicht spezifiziert
<b>T1a</b>	Tumordicke < 0,8 mm ohne Ulzeration
<b>T1b</b>	Tumordicke < 0,8 mm mit Ulzeration und Tumordicke 0,8 mm – 1,0 mm mit/ohne Ulzeration
<b>T2</b>	Tumordicke > 1,0 – 2,0 mm, Ulzerationsstatus unbekannt oder nicht spezifiziert
<b>T2a</b>	Tumordicke > 1,0 – 2,0 mm ohne Ulzeration
<b>T2b</b>	Tumordicke > 1,0 – 2,0 mm mit Ulzeration
<b>T3</b>	Tumordicke > 2,0 – 4,0 mm, Ulzerationsstatus unbekannt oder nicht spezifiziert
<b>T3a</b>	Tumordicke > 2,0 – 4,0 mm ohne Ulzeration
<b>T3b</b>	Tumordicke > 2,0 – 4,0 mm mit Ulzeration
<b>T4</b>	Tumordicke > 4,0 mm, Ulzerationsstatus unbekannt oder nicht spezifiziert
<b>T4a</b>	Tumordicke > 4,0 mm ohne Ulzeration
<b>T4b</b>	Tumordicke > 4,0 mm mit Ulzeration
<b>N (regionäre Lymphknoten)</b>	
<b>Nx</b>	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt
<b>N0</b>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
<b>N1</b>	Ein metastatisch befallener Lymphknoten oder Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne einen metastatisch befallenen Lymphknoten
<b>N1a</b>	Ein klinisch „okkult“ metastatisch befallener Lymphknoten
<b>N1b</b>	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten
<b>N1c</b>	Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten, aber Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
<b>N2</b>	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten oder Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten
<b>N2a</b>	Zwei oder drei klinisch „okkulte“ metastatisch befallene Lymphknoten
<b>N2b</b>	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde
<b>N2c</b>	Ein metastatisch befallener Lymphknoten („okkult“ oder klinisch diagnostiziert) und Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
<b>N3</b>	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten oder Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat ohne Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
<b>N3a</b>	Vier oder mehr klinisch „okkult“ metastatisch befallene Lymphknoten
<b>N3b</b>	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde
<b>N3c</b>	Zwei oder mehr „okkulte“ oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat und Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen

<b>M (Fernmetastasen)</b>	
<b>M0</b>	Kein Hinweis auf Fernmetastasen
<b>M1</b>	Vorhandensein von Fernmetastasen
<b>M1a</b>	Fernmetastasen im Bereich der Haut, Weichteile inkl. Muskel und/oder nicht regionale Lymphknoten, LDH nicht bestimmt oder nicht dokumentiert - <b>M1a(0)</b> : LDH normal - <b>M1a(1)</b> : LDH erhöht
<b>M1b</b>	Fernmetastasen im Bereich der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a kodierten Lokalisationen, LDH nicht bestimmt oder nicht dokumentiert - <b>M1b(0)</b> : LDH normal - <b>M1b(1)</b> : LDH erhöht
<b>M1c</b>	Fernmetastasen im Bereich anderer viszeraler Lokalisationen ohne ZNS-Beteiligung; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a oder M1b kodierten Lokalisationen, LDH nicht bestimmt oder nicht dokumentiert - <b>M1c(0)</b> : LDH normal - <b>M1c(1)</b> : LDH erhöht
<b>M1d</b>	Fernmetastasen im Bereich des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c kodierten Lokalisationen, LDH nicht bestimmt oder nicht dokumentiert - <b>M1d(0)</b> : LDH normal - <b>M1d(1)</b> : LDH erhöht

**Tabelle 2: Klinische Stadieneinteilung des MM, angepasst nach Gershenwald et al. (Gershenwald et al., 2017)**

Stadium	<b>0</b>	Tis	N0	M0
Stadium	<b>IA</b>	T1a	N0	M0
	<b>IB</b>	T1b	N0	M0
		T2a	N0	M0
Stadium	<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
		T3a	N0	M0
	<b>IIB</b>	T3b	N0	M0
		T4a	N0	M0
	<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
Stadium	<b>III</b>	Jedes T, Tis	≥N1	M0
Stadium	<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle 3: Pathologische Stadieneinteilung des MM, angepasst nach Gershenwald et al. (Gershenwald et al., 2017)**

Stadium	<b>0</b>	Tis	N0	M0
Stadium	<b>IA</b>	T1a	N0	M0
		T1b	N0	M0
	<b>IB</b>	T2a	N0	M0
Stadium	<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
		T3a	N0	M0
	<b>IIB</b>	T3b	N0	M0
		T4a	N0	M0
	<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
Stadium	<b>IIIB</b>	T0	N1b, N1c	M0
	<b>IIIC</b>	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
	<b>IIIA</b>	T1a/b-T2a	N1a oder N2a	M0
	<b>IIIB</b>	T1a/b-T2a	N1b/c oder N2b	M0
		T2b/T3a	N1a-N2b	M0
	<b>IIIC</b>	T1a-T3a	N2c oder N3a/b/c	M0
		T3b/T4a	Jedes N $\geq$ N1	M0
		T4b	N1a-N2c	M0
	<b>IIID</b>	T4b	N3a/b/c	M0
Stadium	<b>IV</b>	Jedes T, Tis	Jedes N	M1

Fernmetastasen sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit MM (AWMF et al., 2020). Um potenzielle Fernmetastasen bei Melanompatienten zu erkennen, werden Ganzkörper (GK)-Schnittbildgebungen eingesetzt. Die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms empfiehlt eine GK-Schnittbildgebung in der initialen Ausbreitungsdiagnostik ab einem Stadium IIC. Außerdem wird eine GK-Schnittbildgebung während der ersten drei Nachsorgejahre ab einem Stadium IIC in halbjährlichem Abstand empfohlen (AWMF et al., 2020). Studien zeigen, dass eine GK-Schnittbildgebung in früheren Stadien keinen Vorteil mit sich bringt, da hier die Rate an unklaren oder falsch positiven Befunden zu hoch und die Wahrscheinlichkeit von einer in der Schnittbildgebung sichtbaren Fernmetastasierung zu gering ist (Veit-Haibach et al., 2009; Xing et al., 2011; Yancovitz et al., 2007). Im Falle von späteren Rezidiven vermutet man, dass in diesen Stadien zu diesem Zeitpunkt eine Mikrometastasierung und/oder zirkulierende Tumorzellen vorlagen (Veit-Haibach et al., 2009; Yancovitz et al., 2007). Bei Patienten im Stadium IV unter Therapie sollten GK-Schnittbildgebungen, angepasst an die klinischen Gegebenheiten und Therapien, alle sechs bis zwölf Wochen erfolgen (AWMF et al., 2020).

Es kommen hierbei die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Positronenemissionstomographie (PET) und das Kombinationsverfahren, die Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) in Frage. Alle diese Verfahren haben ihre Vorzüge, aber auch ihre Schwächen. Ein Vorteil der PET gegenüber der CT und der MRT, rein anatomischen Bildgebungsverfahren, ist die funktionelle Komponente. Stoffwechselaktive Areale, dazu zählen auch Melanometastasen, lassen sich mit Hilfe radioaktiv markierter Glukose und PET-Technik darstellen. Da biochemische und metabolische Veränderungen stets vor anatomischen Veränderungen ablaufen, besitzt die PET das Potential, Rezidive ab einer gewissen Größe früher zu erkennen als die CT oder die MRT (Gambhir et al., 2001). Die CT besitzt gegenüber der PET den Vorteil einer genauen Darstellung der Anatomie. In der Detektion von Lungenmetastasen ist die CT sensitiver als die PET. Dies wird auf die Atembewegungen und die kürzere Aufnahmezeit der CT zurückgeführt (Gritters, Francis, Zasadny & Wahl, 1993). Um die Vorteile der CT mit den Vorteilen der PET zu verbinden, wird das Kombinationsverfahren PET/CT eingesetzt. Die PET/CT ist derzeitiger Stand der PET-basierten Technik (AWMF et al., 2020) und erhöht die diagnostische Aussagekraft der alleinigen PET (Xing et al., 2011). Das Ergebnis ist ein Fusionsbild, welches Informationen aus beiden Untersuchungsverfahren enthält: Die genaue anatomische Befundlokalisation durch die CT und die stoffwechselbasierte Läsionsdetektion der PET.

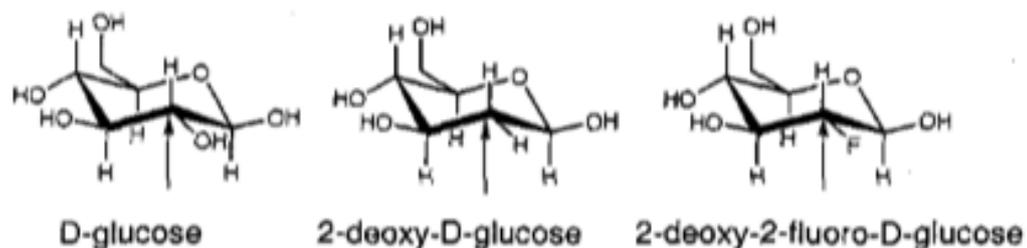
## 1.2 Die Funktionsweise der PET/CT

### 1.2.1 Die Funktionsweise der PET

Die PET ist ein molekulares Bildgebungsverfahren, das die Bioverteilung radioaktiver Substanzen untersucht, welche in nicht pharmakologischen Dosen in einen Organismus gebracht werden (Keu & Iagaru, 2014). Der erste erfolgreiche Positronen-Emissions-Tomograph wurde 1973 von Mike Phelps und Ed Hoffman entwickelt (Nutt, 2002). Über die letzten vierzig Jahre hat sich die PET, dank schnellen Fortschritts v. a. im Bereich der Elektronik und der Computertechnik, stetig weiterentwickelt (Karp, Surti, Daube-Witherspoon & Muehlehner, 2008; Keu & Iagaru, 2014). Als PET Radiopharmakon hat sich in onkologisch diagnostischen Fragestellungen die mit 18-Fluor markierte Desoxyglukose, 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-2-desoxy-D-glukose (FDG), durchgesetzt (s. Abb. 2). Die Vorteile der FDG sind eine routinemäßige Verfügbarkeit und die exzellenten Nuklideigenschaften, wie z.B. eine niedrige Positronenenergie, die sowohl eine hohe Ortsauflösung erlaubt als auch eine niedrige Strahlenbelastung bewirkt und die sehr günstige Halbwertszeit von 109,77 Minuten, welche

eine Herstellung mittels Zyklotron auch in weit entfernten Zentren ermöglicht (Mohnike, Hör, Hertel & Schelbert, 2016).

FDG wird intravenös (i. v.) injiziert und analog der Glukose über Glukosetransporter (GLUT) 1-7 mittels erleichterter Diffusion intrazellulär aufgenommen (Avril, 2004) und anschließend durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert. Im Gegensatz zur Glukose erfolgt jedoch bei der FDG nach der Phosphorylierung keine weitere Verstoffwechselung mehr. Das phosphorylierte FDG kann die Zelle jedoch auch nicht mehr verlassen, da in den meisten Zellen, mit Ausnahme der Leber, das Gegenenzym, die Glukose-6-Phosphatase, unterexprimiert ist. Somit akkumuliert FDG in der Zelle über die Zeit, genannt „trapping“ (Keu & Iagaru, 2014). Nur dieser Trapping-Mechanismus erlaubt es, stoffwechseläquivalente statische Bilder mit der PET anzufertigen. Die FDG-Anreicherung ist proportional dem Glukoseverbrauch der Zelle (Weber, Avril & Schwaiger, 1999). Nicht intrazellulär aufgenommene FDG wird im Gegensatz zur Glukose nicht renal rückresorbiert, sondern frei filtriert (Gallagher et al., 1978) und somit auf schnellstem Weg eliminiert.

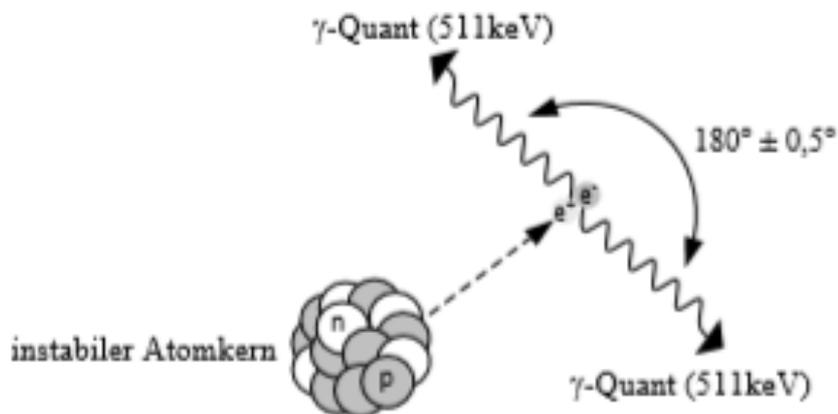


**Abbildung 2: Die Struktur von Glukose, 2-Desoxyglukose und FDG (Fowler & Ido, 2002).**

Dass Tumorzellen einen erhöhten Glukosemetabolismus besitzen, wurde schon vor knapp hundert Jahren von Otto Heinrich Warburg beschrieben (Warburg, 1924). Es gibt mehrere Faktoren, die eine FDG-Anreicherung in Tumorzellen bewirken. Dazu gehört unter anderem eine vermehrte Transkription von GLUT-1 und GLUT-3 (Pauwels et al., 1998; Yamamoto et al., 1990), das Vorkommen einer hochaktiven Hexokinase-Isoform (Monakhov, Neistadt, Shavlovskii, Shvartsman & Neifakh, 1978), eine niedrige Konzentration an Glukose-6-Phosphatase sowie ein erhöhter regionaler Blutfluss (Basu et al., 2011).

Der PET-Technik zugrunde liegt das physikalische Phänomen des  $\beta^+$ -Zerfalls. Im instabilen Kern des radioaktiven Tracers, im Falle der FDG-PET das radioaktive 18-Fluor Isotop, wandelt sich ein Proton in ein Neutron um. Darunter kommt es zur Emission eines Positrons und eines Neutrinos. Das Positron wird nach einer mittleren Reichweite von circa 1 mm durch Reaktionen

mit der umliegenden Materie abgebremst. Bei anschließender Verbindung mit einem Hüllelektron, kommt es zur Materie-Antimaterie-Reaktion (Annihilation) und es entstehen aufgrund der Energie- und Impulserhaltung zwei diametral auseinanderstrebende Gammaquanten zu je 511 keV (Vernichtungsstrahlung, s. Abb. 3) (Basu et al., 2011).



**Abbildung 3: Entstehung der Vernichtungsstrahlung (n=Neutron, p=Proton, e+=Positron, e-=Elektron) (Geworski L, 2003).**

Diese können nun mit zwei gegenüberliegenden Detektoren eines Ringsystems nachgewiesen werden. Die Idee der PET liegt in der sogenannten Koinzidenzmessung, der fast gleichzeitigen Registrierung der beiden Gammaquanten innerhalb eines extrem kleinen Zeitfensters (Standke, 2002). Führt man die beiden von den Detektoren registrierten Ereignisse auf einer Verbindungslinie (Line of Response, LOR) zurück, gelangt man zu dem ursprünglichen Zerfallsort (Geworski L, 2003). Besteht ein physikalischer Zusammenhang zwischen den beiden registrierten Gammaquanten, spricht man von einer „echten Koinzidenz“ (true coincidence). Ändert allerdings ein Gammaquant durch Wechselwirkung mit der umliegenden Materie seine Flugrichtung, spricht man von Streuung (scattered coincidence). Hierbei erleidet das Gammaquant durch die Compton-Streuung typischerweise einen Energieverlust und deponiert eine niedrigere Energie als 511 keV im Detektor. Ein kleines Energiefenster, in welchem die Detektoren Gammaquanten wahrnehmen, kann dieses Phänomen reduzieren und die Rate an Fehlortungen und die daraus resultierende Bildverschlechterung gering halten (Geworski L, 2003; Standke, 2002). Des Weiteren existieren singuläre Ereignisse. Hier werden Gammaquanten, die auch von außerhalb des Messsystems stammen können, von nur einem Detektor wahrgenommen. Diese Ereignisse werden zwar nicht gezählt, da sie die

Koinzidenzbedingungen nicht erfüllen, jedoch blockieren sie kurzzeitig den Detektor. Werden zwei singuläre Ereignisse unterschiedlicher Entstehungsorte zufällig zu einem ähnlichen Zeitpunkt registriert, spricht man von Zufallskoinzidenzen (random coincidences). Diese führen zu einer falschen LOR, lassen sich aber durch die Wahl eines möglichst kleinen Koinzidenzzeitfensters minimieren (Standke, 2002).

Als Detektoren werden meist Szintillatoren aus Cer-dotiertem Lutetiumoxyorthosilikat (LSO) oder Cer-dotiertem Gadoliniumoxyorthosilikat (GSO) verwendet. Diese Kristalle wandeln die Energie der Gammaquanten in sichtbares Licht oder UV-Licht um. Im nachgeschalteten Photomultiplier werden aus der Kathode durch die Szintillationslichtquanten Elektronen herausgelöst, deren Anzahl in der Dynodenstruktur vervielfacht wird. Das an der Anode abgegriffene elektrische Signal ist direkt proportional zu der im Kristall deponierten Energie. Es folgen eine Ausleseelektronik und ein Bildverarbeitungsrechner, welche aus dem gemessenen Datensatz mithilfe von iterativen Rekonstruktionsalgorithmen ein dreidimensionales Bild erstellen (Krause, Buck & Schwaiger, 2007; Weckesser, 2002). Das Auflösungsvermögen eines klinischen Ganzkörpertomographen wird hauptsächlich von der Größe der Kristalle bestimmt. Umso kleiner die Kristalle, desto besser die Auflösung. Zusätzlich gibt es jedoch auch physikalische Faktoren, die technisch nicht zu beeinflussen sind und das Auflösungsvermögen auf 1-2 mm begrenzen. Hierzu gehören die Strecke, die ein Positron vor seiner Annihilation zurücklegt und eine mögliche restliche kinetische Energie des Positrons, die zu einer Abweichung von  $0,5^\circ$  im diametralen Abstrahlungswinkel führen kann (s. Abb. 3) (Turkington & Coleman, 2002). Das endgültige Auflösungsvermögen liegt heutzutage etwa bei 4-6 mm (Karp et al., 2008; Kimoto et al., 2017).

Die PET bietet die Möglichkeit, jeden einzelnen Bildpunkt in absoluten Radioaktivitätseinheiten ( $1 \text{ Bq} = 1 \text{ Zerfall pro Sekunde}$ ) zu beschreiben (Weckesser, 2002). Vor dieser Quantifizierung der Aktivitätsverteilung ist jedoch eine Korrektur der Messdaten erforderlich. Physikalische Effekte müssen herausgerechnet werden, zudem ist ein Detektorabgleich und eine Systemkalibrierung von wichtiger Bedeutung (Krause, Buck et al., 2007).

Im klinischen Alltag hat sich die Bestimmung eines standardisierten Aufnahmewertes (standardized uptake value, SUV) etabliert. Der SUV auch unter dem Namen differential uptake ratio (DUR) oder differential absorption ratio (DAR) bekannt, ist ein semiquantitativer Wert, der die metabolische Aktivität einer Region des Interesses (Region of interest, ROI) zu einem bestimmten Zeitpunkt darstellt (Keyes, 1995). Er berechnet sich aus dem Verhältnis

einer regionalen Aktivitätskonzentration  $C$  (z.B. mit der Einheit KBq/ml) zu einem Zeitpunkt  $T$ , geteilt durch die gesamte injizierte Aktivität (z.B. mit der Einheit MBq). Um interindividuelle Vergleichbarkeit zu erlangen, wird der SUV entweder auf das Körpergewicht (body weight, BW [g]), auf die fettfreie Körpermasse (lean body mass, LBM [kg]) oder auf die Körperoberfläche (body surface area, BSA [m<sup>2</sup>]) normiert:

$$SUV_{BW} = C_{PET}(T) / (\text{Injected dose} / \text{Patient's weight})$$

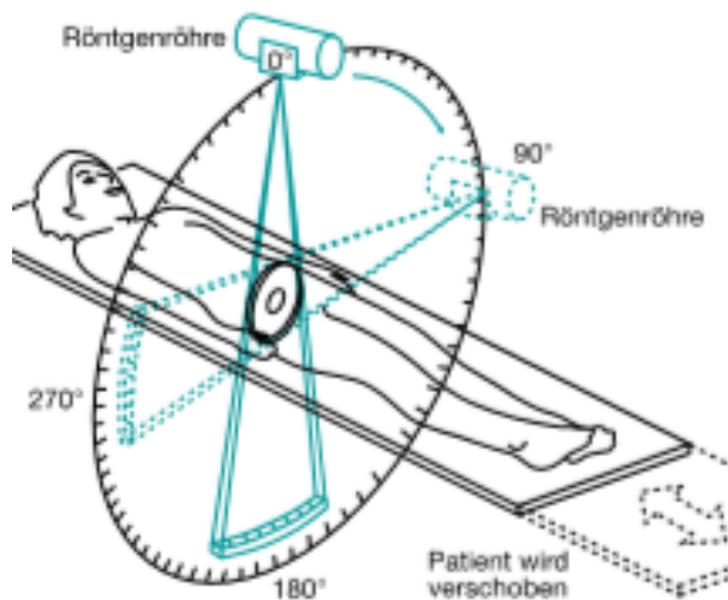
Der SUV kann als Unterscheidungshilfe bei der Differenzierung maligner Tumore von benignen Läsionen herangezogen werden, wobei der SUV kleinerer Tumore (Größenordnung 1 cm) nur grob angenähert bestimmt werden kann (Krause, Buck et al., 2007; Shreve, Anzai & Wahl, 1999). Vorteile des SUV sind die rechnerisch einfache Handhabung, die nicht invasive Bestimmung und die schnelle Ermittlung im Vergleich zu dynamischen Analysen (Weber, Ziegler, Thödtmann, Hanauske & Schwaiger, 1999).

Ein Nachteil der alleinigen PET ist die ungenaue anatomische Auflösung. So lässt sich beispielsweise eine Tumorinvasion in ein Nachbarorgan mit der alleinigen PET nicht darstellen. Genauso wenig können LK leveladäquat für den Chirurgen dargestellt werden. Des Weiteren können respiratorische Artefakte in der PET auftreten, die zu einer Fehllokalisation von Lebermetastasen in die Lunge reziproke führen. Auch ist eine Abgrenzung von Brustwandläsionen zur Pleura nicht möglich (Mohnike et al., 2016). Damit traceranreichernde Strukturen besser anatomischen Strukturen zugeordnet werden können, wird die PET heutzutage fast ausschließlich mit einem morphologischen Verfahren wie der CT oder der MRT kombiniert.

### 1.2.2 Die Funktionsweise der CT

Grundlage der CT ist im Gegensatz zur PET nicht die Gammastrahlung, sondern die Röntgenstrahlung. Diese entsteht nicht durch Prozesse im Atomkern, sondern durch hochenergetische Prozesse in der Elektronenhülle (Krieger & Petzold, 1992). Zur Auswertung der durch den Körper tretenden Röntgensignale ist ein Computer zwingend notwendig, daher der Name. Röntgenröhre und gegenüberliegende Detektoren bilden eine Einheit und kreisen während der Aufnahme um den Patienten (Abb. 4). Somit ist eine überlagerungsfreie Darstellung eines dreidimensionalen Objektes möglich. Die Detektoren messen die durch den Körper abgeschwächte Röntgenstrahlung und erstellen sogenannte Schwächungsprofile, Projektionen, insgesamt circa 1400 pro Umlauf. Aus jedem Umlauf kann ein Schnittbild erzeugt werden. Die konventionelle CT-Technik funktioniert mittels mehrerer

Schichtaufnahmen hintereinander mit dazwischenliegenden Pausen und festgelegtem Tischvorschub. Bei der Spiral-CT funktioniert die Abtastung des Patienten kontinuierlich, während die Liege in gleichmäßigem Tempo gefahren wird. Die Aufnahmezeit kann somit von mehreren Minuten auf unter eine Minute reduziert werden. Auch Bewegungsartefakte werden somit verringert. Erhöht sich die Geschwindigkeit des kontinuierlichen Tischvorschubs, erhält man eine gespreiztere Abtastbewegung (Hofer, 2016).



**Abbildung 4: Um den Patienten kreisende Röntgenröhre-Detektor-Einheiten (Hofer, 2016).**

Bei Mehrzeilenscannern (multi-detector CT, MDCT) erfassen mehrere Detektorreihen gleichzeitig die abgeschwächte Röntgenstrahlung. Hier liegt der Vorteil in einer Verkürzung der Aufnahmezeit und damit in einer Verringerung der Strahlendosis (Hofer, 2016).

Unterschiedliche Dichtewerte des Körpers werden auf dem Monitor in unterschiedlichen Grautönen dargestellt. Diese Grautöne entsprechen auch den sogenannten Hounsfield Einheiten (HE). Moderne Geräte verwenden bis zu 4096 unterschiedliche Grauwerte. Definitionsgemäß wurde Luft eine HE von -1000 und Wasser eine HE von 0 zugeordnet. Da das menschliche Auge je nach Helligkeit der Umgebung und Vigilanz des Betrachters jedoch nur zwischen zwanzig und fünfzig Grautöne unterscheiden kann, wurden zur besseren Gewebebeurteilung sogenannte „Fenster“, sprich Ausschnitte des gesamten Spektrums entwickelt. So gibt es nun

zur besseren Beurteilung des Gewebes ein Weichteil-, ein Lungen-, ein Knochen- und ein Hirnfenster (Hofer, 2016).

Die alleinige GK-CT ist in der Metastasendetektion weit verbreitet, da aufgrund der genauen anatomischen Darstellung bereits sehr kleine Metastasen ab 2-4 mm entdeckt werden können (Hausmann et al., 2011). Jedoch besitzt sie auch einige Nachteile: Normal konfigurierte, nicht vergrößerte Lymphknotenmetastasen kleiner 1 cm können leicht übersehen werden (Buzaid et al., 1993). Ebenso lassen sich Lungenrundherde kleiner 1 cm nur schlecht beurteilen. Des Weiteren bietet die CT keinen Hinweis auf die Tumorstabilität. Folglich ist eine Tumorbewertung nach einer Therapie mit der alleinigen CT nur unzureichend (Mohnike et al., 2016).

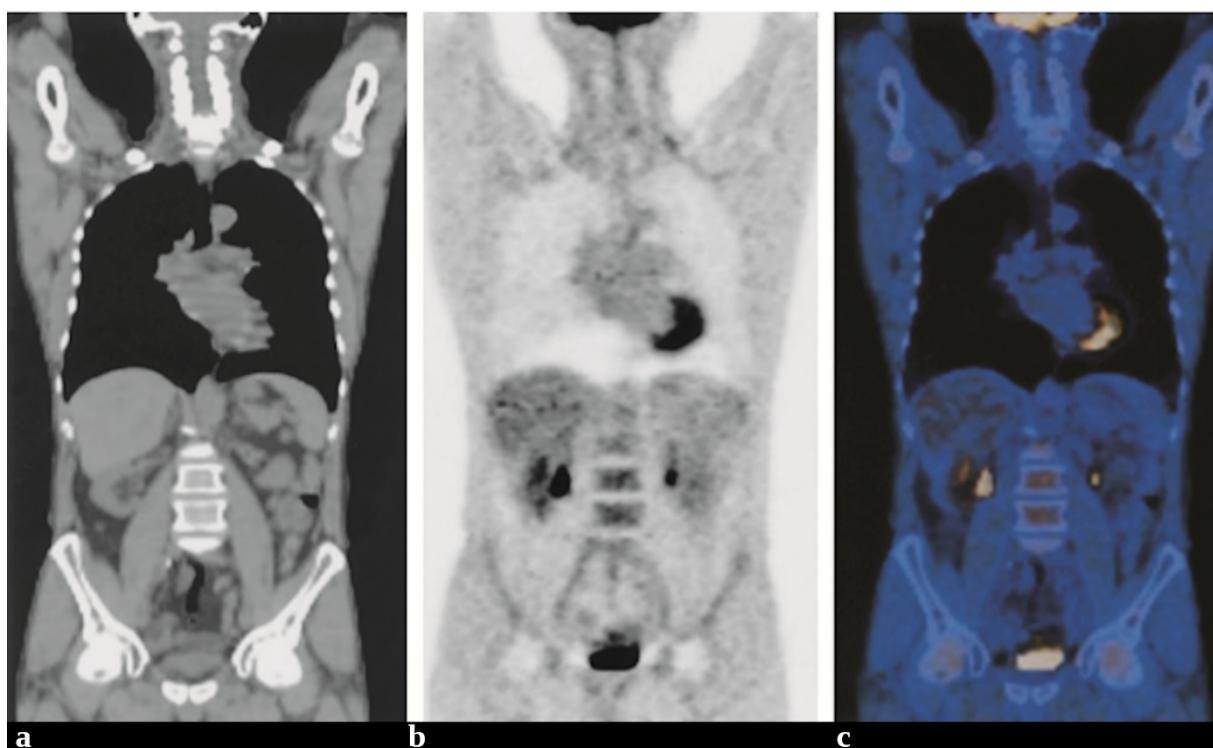
### 1.2.3 Die Kombination zur PET/CT

In einer Studie von Metser et al. verbesserte sich die Spezifität der PET in der Erkennung benigner FDG-avidere Strukturen bei einem onkologischen Patientenkollektiv von 40 % auf 73 % bei Verwendung eines fusionierten PET/CT Scanners (Metser, Miller, Lerman & Even-Sapir, 2007). Die Vereinigung von funktioneller und anatomischer Bildgebung wird als "multimodale Bildgebung" bezeichnet (James & Gambhir, 2012). Im Falle einer Kombination mit der CT handelt es sich meist um ein Hybridsystem aus Vollring-PET-Scanner und Mehrschicht-Spiral-CT-Scanner (Beyer et al., 2000), die axial versetzt sind. Durch korrekte anatomische Lokalisation einer Läsion kann viel leichter eingeschätzt werden, ob es sich um eine physiologische oder nicht physiologische Traceranreicherung handelt (Akcali et al., 2007). Zusätzlich zur morphologischen Bildgebung dient die CT-Komponente der PET/CT zur Schwächungs- und Streustrahlenkorrektur (attenuation correction) (Krause, Buck et al., 2007). Durch Wechselwirkung der Gammaquanten mit der Materie kommt es zur Schwächung durch Absorption und Streuung. Eine Korrektur dieser Schwächung ist mittels Transmissionsmessung möglich (Geworski L, 2003). Die Transmissionsmessung ermittelt Schwächungsfaktoren für jede LOR (Krause, Buck et al., 2007) und wird routinemäßig seit der Verfügbarkeit von kombinierten PET/CT Geräten aus den rekonstruierten CT-Daten und geeigneter Skalierung gewonnen. Dies ist die wichtigste Korrektur, wenn quantitative Daten erfasst werden sollen.

## 1.3 Physiologische Traceranreicherung in der PET/CT

FDG reichert sich in jeder Zelle mit gesteigertem Glukosemetabolismus an, unabhängig der zugrundeliegenden Ursache und ist demzufolge kein spezifischer Marker für maligne Prozesse (Lamki, 1996). Folglich findet sich stets eine physiologische FDG-Aufnahme in allen

glukoseumsetzenden Organen (s. Abb.5). Dazu gehören insbesondere das Gehirn, welches Glukose als seinen Hauptenergielieferanten nutzt und das Myokard, das abhängig vom Fastenzustand des Patienten mal mehr oder weniger Glukose verstoffwechselt. Des Weiteren findet sich eine etwas weniger intensive FDG-Aufnahme stets in der Leber, in der Milz, im Knochenmark, in Teilen des Gastrointestinaltrakts, im braunen Fettgewebe, im lymphatischen Gewebe, in der Schilddrüse, in den Speicheldrüsen, in den Stimmlippen (Krause, Beyer et al., 2007), in der laktierenden Mamma und in der Nierenrinde (Shreve et al., 1999). Zudem zeigt bei prämenopausalen Frauen das Ovar und das Endometrium (Lerman et al., 2004) zyklisch sowie bei jungen Männern das Testis eine FDG-Aufnahme (Kitajima et al., 2007). Da FDG frei filtriert wird, reichert sich zudem stets eine große Menge an FDG im Urogenitaltrakt an (Shreve et al., 1999).



**Abbildung 5: Physiologische Verteilung von FDG (Kostakoglu, Hardoff, Mirtcheva & Goldsmith, 2004). a-c: CT koronar (a), PET (b), PET/CT (c). Zu sehen ist eine FDG-Anreicherung in dem cerebralen und cerebellaren Kortex an der Schädelbasis, im Myokard, in der Leber, den Nieren, den Nierenbecken, der Harnblase und im Knochenmark. Eine geringe FDG-Anreicherung ist ebenfalls im Mediastinum und bilateral in der unteren Halsmuskulatur und im M. Psoas major zu sehen.**

#### 1.4 Erschwernisse in der PET/CT Befundung

Die Bioverteilung der FDG kann je nach Fastenzustand, Grad der muskulären Erregung, Medikamenteneinnahme und Bildaufnahmezeitpunkt variieren. Patienten beispielsweise, die

an einem Diabetes mellitus erkrankt sind, benötigen eine besonders vorsichtige Vorbereitung, mit dem Ziel, den Blutglukosespiegel möglichst im Normalbereich zu halten. Tritt eine Hyperinsulinämie auf, würde dies zur Umverteilung von Glukose und FDG bevorzugt in Fett- und Muskelgewebe führen. Eine ähnliche FDG-Verteilung zeigen Patienten, die vor der Bildaufnahme nicht gefastet haben (Corrigan, Schleyer & Cook, 2015).

Artefakte, technisch oder Fremdkörper bedingt, können ebenfalls zu einer Schwierigkeit in der Befundung führen (Corrigan et al., 2015).

Des Weiteren gibt es pathologische Ursachen für eine FDG-Anreicherung, die nicht tumorösen Ursprungs sind, die aber durch die Anamnese, körperliche Untersuchung oder durch ein typisches radiologisches Traceraufnahmemuster eindeutig zugeordnet werden können. Dazu gehören zum Beispiel postoperative oder postinterventionelle Läsionen, Frakturen und degenerative Gelenkserkrankungen (Rosenbaum, Lind, Antoch & Bockisch, 2006), entzündliche Prozesse nach Bestrahlung oder Chemotherapie, Stomata wie Tracheostoma oder Ileostoma und Drainageschläuche (Krause, Beyer et al., 2007). Auch ein Zentralvenenkatheter (ZVK), der durch einen Thrombus verlegt ist, kann nach Tracerinjektion in denselben, eine Tracermehranreicherung aufweisen. Ebenfalls können Paravasate von Tracerinjektionen zu lokalen FDG-Anreicherungen führen, oder aber es kommt durch den Lymphabfluss zur Anreicherung im ersten drainierenden LK (Rosenbaum et al., 2006).

Schwieriger wird es, wenn anamnestisch, klinisch oder radiologisch kein Anhalt für eine FDG-Anreicherung besteht und somit die Frage nach einer onkologischen Ursache für die Tracermehranreicherung gestellt werden muss. Aufgrund der relativ unspezifischen Anreicherung von FDG im Gewebe, beispielsweise bei rein erhöhtem regionalen Blutfluss, sind unklare Befunde oder sogar falsch positive Befunde, trotz optimaler Vorbereitung des Patienten, keine Seltenheit (Veit-Haibach et al., 2009; Xing et al., 2011). Die folgende Arbeit soll diesen Sachverhalt aufgreifen und speziell bei Patienten mit MM beleuchten.

## 1.5 Bedeutung der PET/CT in der Diagnostik des MM

Laut einer großen Metaanalyse der Arbeitsgruppe des MD Anderson Cancer Centers von Xing et al. aus dem Jahr 2011, die 74 Studien mit insgesamt 10.528 Patienten mit MM umfasst, zeigt die PET/CT eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität (80 % und 87 %) in der Erkennung von extrazerebralen Fernmetastasen als die konventionelle CT (51 % und 68 %) (Xing et al., 2011). Auch gegenüber der MRT überwiegt die PET/CT in der Diagnostik von extrazerebralen Fernmetastasen. Hier liegt nach einer Studie von Pfannenbergl et al. die Gesamtgenauigkeit der

PET/CT (86,7 %) signifikant höher als die der MRT (78,8 %) (Pfannenbergs et al., 2007). Für die Detektion von Hirnmetastasen wird standardmäßig eine MRT empfohlen, da hier die größte diagnostische Genauigkeit vorliegt (AWMF et al., 2020).

Die PET/CT als diagnostisches Mittel bei Patienten mit MM ist trotz oben genannter Studie allerdings nach wie vor umstritten und obwohl die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) als auch die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) die PET/CT als probate Bildgebung in der Diagnostik des MM ansehen, gehört die PET/CT nicht zur Kassenleistung und ist somit speziellen Fragestellungen vorbehalten.

## 1.6 Spezifität der PET/CT bei Patienten mit MM

In den letzten Jahren wurden mehr als sechs Metaanalysen und Reviews zur diagnostischen Wertigkeit der PET und der PET/CT bei Patienten mit MM veröffentlicht (Danielsen, Højgaard, Kjær & Fischer, 2013; Jiménez-Requena et al., 2010; Krug et al., 2008; Mijnhout, Hoekstra, van Tulder, Teule & Devillé, 2001; Schwimmer et al., 2000; Xing et al., 2011).

Die hohe Heterogenität der Einzelstudien in Studienaufbau, unterschiedlichen Studieneinschlusskriterien, Erkrankungsstadien und Goldstandards sowie eine unterschiedliche Qualität der technischen Geräte mit Verbesserung im Laufe der Zeit erschweren eine korrekte Auswertung aller Metaanalysen und erlauben zudem nur bedingt einen direkten Vergleich der einzelnen Studien untereinander. Teils wird in den Studien auch nicht zwischen der Verwendung von PET und PET/CT unterschieden. Nicht zu vernachlässigen ist außerdem, dass die Beurteilung der PET/CT Bilder auch stets von der Erfahrung des befundenen Arztes abhängig ist und somit kein objektives diagnostisches Verfahren darstellt.

Am qualitativ hochwertigsten ist wohl die Arbeit von Xing et al. aus dem Jahr 2011 zu bewerten, die auch schon weiter oben erwähnt wurde. Xing et al. betrachten in ihrer Auswertung nicht nur die Verwendung von PET/CT und PET und die Metastasenlokalisierung differenziert, sondern unterscheiden auch im Zeitpunkt der Durchführung, ob Primärstaging oder Nachsorge. So beträgt die Spezifität der PET/CT im Primärstaging regionaler LK 97 % (95 %-Konfidenzintervall (KI): 78 %-100 %) und in der Nachsorge 99 % (95 %-KI: 92 %-100 %) sowie im Primärstaging von Fernmetastasen 87 % (95 %-KI: 54 %-97 %) und in der Nachsorge 91 % (95 %-KI: 79 %-97 %).

Die Spezifität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, gesunde Patienten in einem Testverfahren auch tatsächlich als gesund zu erkennen. Die Spezifität errechnet sich aus dem Quotienten der

im Testverfahren als gesund erkannten sowie der Anzahl aller richtig und falsch positiven Befunde zusammen, sprich aller Gesunden. Je kleiner die Spezifität eines Testverfahrens ist, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass ein Gesunder fälschlicherweise als krank identifiziert wird. Die Falsch-Positiv-Rate ist durch den Quotienten aus der Anzahl aller falsch positiven Befunde und der Anzahl aller Gesunden definiert. Die Addition der Spezifität und der Falsch-Positiv-Rate ergibt 100 % oder 1. Folglich steigt mit geringerer Spezifität die Anzahl der falsch positiven Befunde (Gordis, 2001). Die zugrunde liegenden Ursachen der falsch positiven Befunde werden in den Studien zur diagnostischen Wertigkeit der PET/CT bei Patienten mit MM meist leider nicht erwähnt. Eine Schulung des Lesers zur Vermeidung falsch positiver Befunde ist anhand dieser Studien somit nicht möglich.

### 1.7 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer exemplarischen Patientenfallserie auf mögliche falsch positive FDG-avide Befunde in der PET/CT bei Patienten mit MM hinzuweisen und den Leser im Hinblick auf diese Thematik zu sensibilisieren.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Erstellung der Patientenfallserie

Die Auswahl der Patientenfallserie erfolgte durch systematische Analyse aller sich von Januar 2015 bis Januar 2017 in Behandlung befindenden Melanompatienten der Tumorambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München, die in diesem Zeitraum ein PET/CT erhielten. Alle PET/CT-Untersuchungen, die retrospektiv entweder aufgrund des klinischen Verlaufs oder des histologischen Befundes den Hinweis auf einen falsch positiven Befund lieferten, wurden genauer analysiert. Als falsch positiv wurden alle Befunde bezeichnet, die erstmalig den Verdacht auf einen malignen Befund erweckten, sich aber im weiteren Verlauf als benigne oder nicht Melanom-assoziiert herausstellten. In diesem Fall wurde die Akte des Patienten gesichtet und der Patientenfall retrospektiv aufgearbeitet. Von diesen Patientenfällen wurde dann eine exemplarische Patientenfallserie mit insgesamt fünf Patientenfallberichten zusammengestellt. Die Schnitthöhe der PET/CT-Abbildungen wurde anhand der intensivst erscheinenden Traceraufnahme ausgewählt.

### 2.2 Durchführung der PET/CT

Die ausgewählten PET/CT-Aufnahmen der Patientenfallserie erfolgten bis auf eine Ausnahme (PET/CT-Aufnahme im Dezember 2011; Abbildung 12) mit einem SIEMENS Biograph 128. Die Aufnahme im Dezember 2011 wurde mit einem SIEMENS Biograph 64 durchgeführt. Zur Durchführung der PET/CT-Aufnahmen wurde ein hausinternes Untersuchungsprotokoll herangezogen. Alle Patienten sollten nüchtern zur Untersuchung erscheinen, d. h. für mindestens sechs Stunden vor Tracerapplikation auf Nahrung und Getränke, Wasser ausgenommen, verzichtet haben. Von sportlicher Betätigung sollte vor der Untersuchung abgesehen werden. Vor Applikation des Tracers erfolgte eine Blutzuckerkontrolle. Der Blutzucker durfte einen Grenzwert von 150 mg/dl nicht überschreiten. Die intravenöse FDG-Applikation erfolgte mit einer Dosis von circa 370 MBq, orientierend an der Körperoberfläche, die aus dem Gewicht und der Größe des Patienten errechnet wurde. Anschließend wurden dem Patienten 20 mg Furosemid i. v. appliziert. 60 Minuten nach Injektion des Radiopharmakons erfolgte die Bildaufnahme in liegender Position. Der PET-Ganzkörperscan wurde in Abhängigkeit der Körpergröße des Patienten in 12 bis 15 Bettpositionen gemessen. In jeder Bettposition betrug die Scanzeit 1,5 bis 3 Minuten. Ab 10/2016 wurden die Aufnahmen in der

Continuous Bed Motion Technik mit einer Geschwindigkeit von 1,5 - 2.0 mm/s angefertigt. Die CT-Aufnahme erfolgte entweder in Low-dose-Technik zur alleinigen Schwächungskorrektur oder nach Ausschluss von Kontraindikationen als diagnostisches CT mit oder ohne Kontrastmittel. Die orale Kontrastierung erfolgte mit einem Liter Wasser oder Telebrix® Gastro (15 ml/l). Intravenös wurden entweder 1,5 ml/kg Imeron® 300 (maximal 120 ml) oder 1,5 ml/kg Ultravist® 300 (maximal 120 ml) verabreicht.

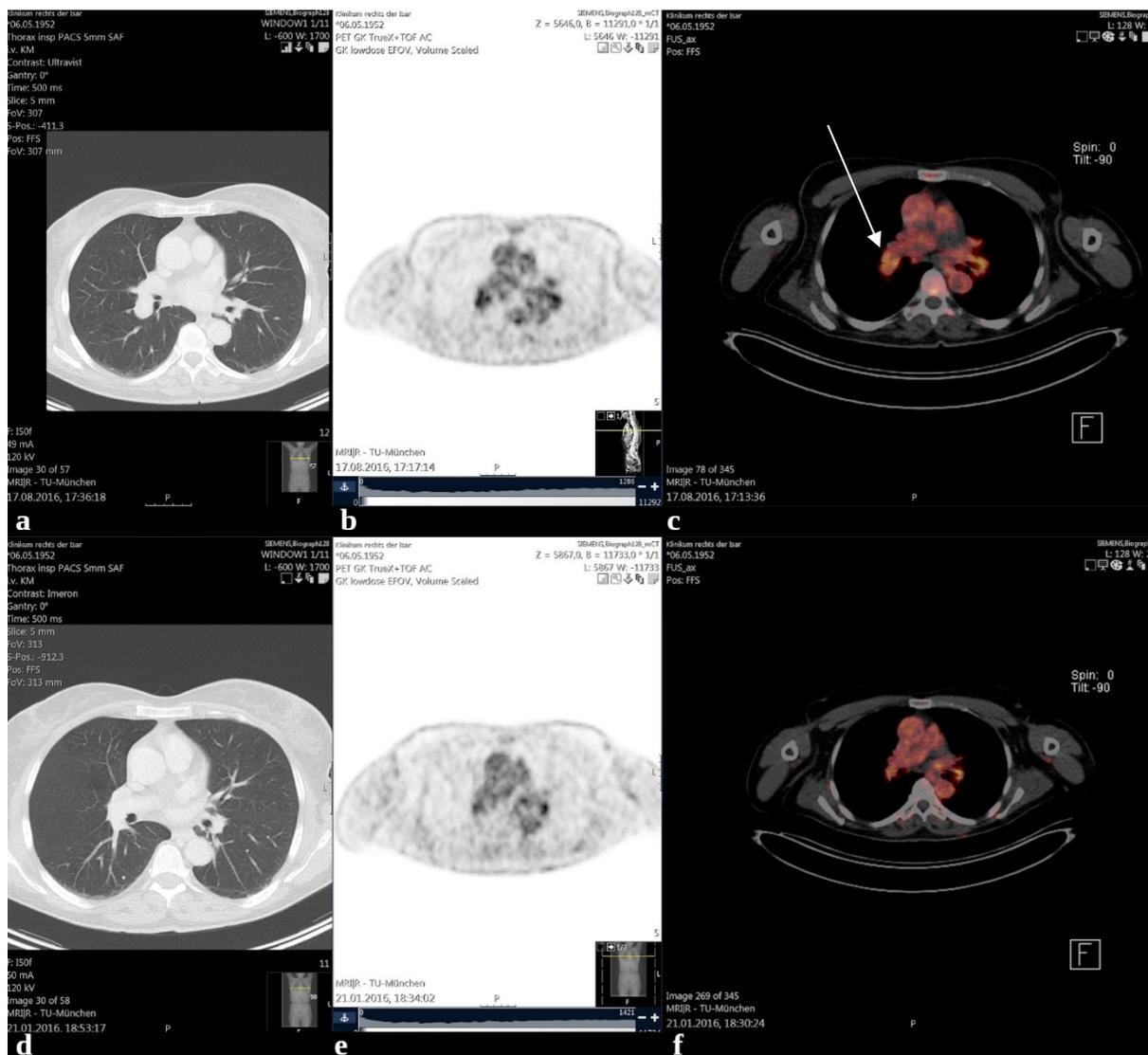
## 3 Patientenfallserie

### 3.1 1. Patientenfallbericht

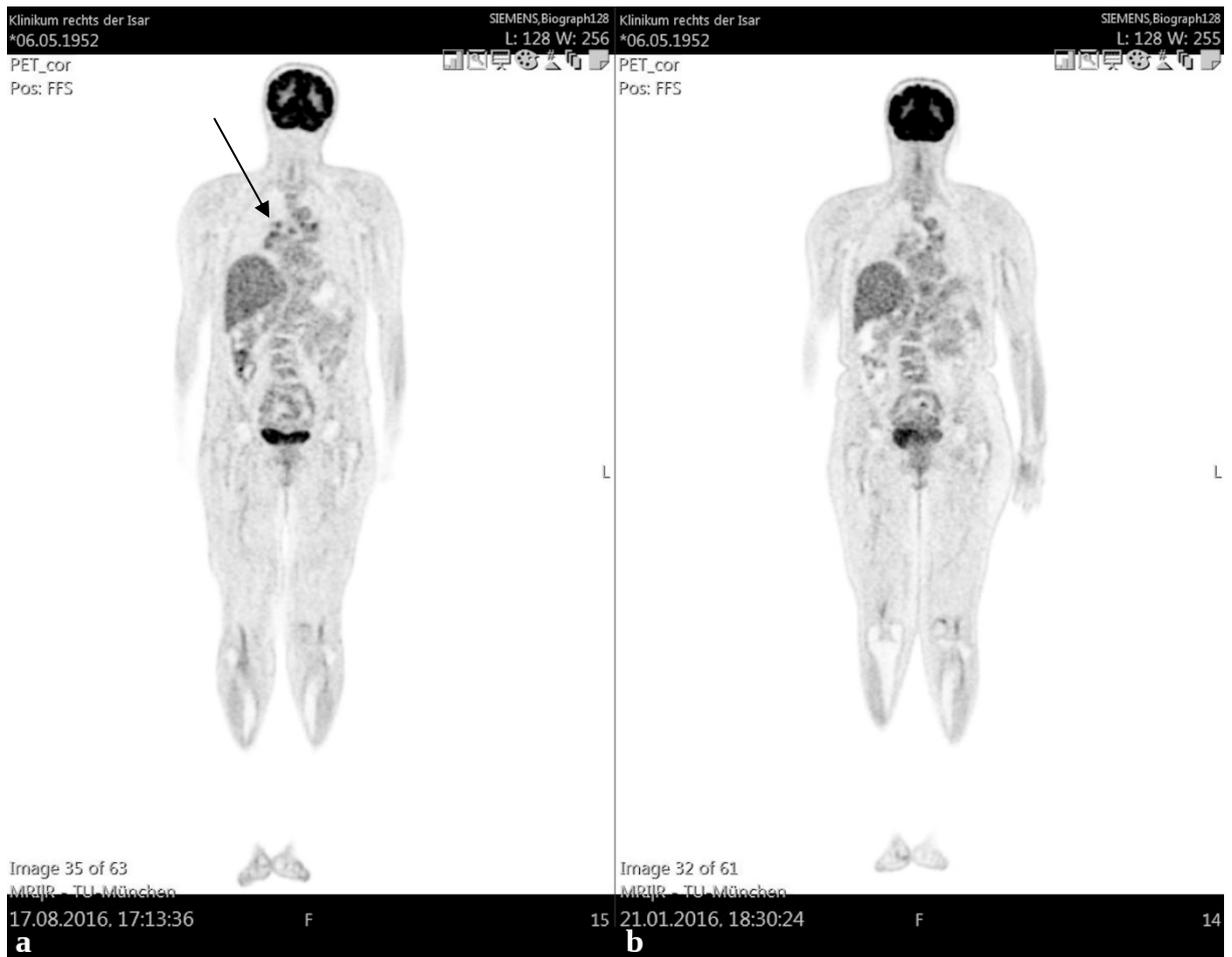
Eine 62-jährige Patientin in normalem Allgemein- und Ernährungszustand stellt sich im Februar 2015 zur weiteren Diagnostik und Therapie eines beim niedergelassenen Hautfacharzt diagnostizierten und primär exzidierten nodulären Melanoms (NM) von submammär links mit einer Tumordicke nach Breslow von 6,4 mm ohne Ulzeration in unserer Tumorambulanz vor. Die Sentinel-Lymphknotendisektion (SLND) der linken Axilla zeigt insgesamt einen von vier LK in einer maximalen Ausdehnung von 0,4 cm metastatisch befallen (1/4). Die molekulargenetische Untersuchung ergibt einen BRAF (rat fibrosarcoma isoform B) Wildtyp. Im Primärstaging, welches ein PET/CT und ein cMRT umfasst, zeigt sich kein Hinweis auf eine Fernmetastasierung. Bei einem Stadium IIIA nach der AJCC 2009 (pT4a, N1a, M0) wird im Mai 2015 eine adjuvante Hochdosisinterferontherapie mit initial 18 Mio. I. E. Interferon (IFN)- $\alpha$ -2b i. v. an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit anschließender Erhaltungsdosis von 10 Mio. I. E. 3x/Woche s. c. für insgesamt 18 Monate eingeleitet. Aufgrund starker Nebenwirkungen erfolgt eine kurzzeitige, etwa dreiwöchige Dosishalbierung. Im August 2016, 15 Monate nach Interferontherapieeinleitung, fallen in der PET/CT im Rahmen einer Verlaufskontrolle, zwei neu aufgetretene FDG-avide Läsionen hilär beidseits auf, rechts 24 mm und links 15 mm messend, beide den starken Verdacht auf Lymphknotenmetastasen weckend (s. Abb. 6 und 7). Des Weiteren fallen links paravertebral auf Höhe BWK 7 eine neu aufgetretene moderat stoffwechselaktive noduläre 5 mm große pleurale Verdichtung sowie kleinere, am ehestens größtenbedingt nicht-stoffwechselaktive noduläre Lungenherde beidseits auf, die ebenfalls höchst metastasensuspекt erscheinen. Der Tumormarker S100, zu diesem Zeitpunkt im Normalbereich, zeigt sich nur einmal, ein Jahr zuvor, erhöht, während der unspezifischere Tumormarker LDH sich während des gesamten Verlaufs leicht erhöht zeigt. Zum Ausschluss einer Sarkoidose und Tuberkulose, welche aufgrund der Bildmorphologie neben dem V. a. Metastasen ebenfalls in Betracht gezogen werden, wird eine weitergehende serologische Diagnostik veranlasst. Der lösliche Interleukin-2-Rezeptor (sIL2-R) erweist sich zu diesem Zeitpunkt leicht über den Grenzwert erhöht (811 U/ml, Normalbereich 223-710 U/ml), das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) im Normalbereich (49 U/l, Normalbereich 16-85 U/l, einzelne Fälle von Sarkoidose ab 45 U/l beschrieben), das Kalzium minimal erniedrigt (2,18 mmol/l, Normalbereich 2,20-2,65 mmol/l). Ein durchgeführter Tuberkulose-ELISpot (Enzyme-linked-immuno-Spot) erweist sich als positiv. Anamnestisch

sei keine Tuberkulose erinnerlich, Husten, blutiges Sputum oder erhöhte Temperaturen werden verneint. Auch ein Tuberkulosekontakt sei nicht erinnerlich. Das Gewicht sei aktuell stabil, insgesamt habe die Patientin seit Einleitung der Interferontherapie 18 kg verloren. Nachtschweiß sei in den letzten vier Wochen zweimalig aufgetreten.

Zur weiteren diagnostischen Einordnung der in der PET/CT auffälligen FDG-aviden metastasensuspekten LK erfolgt eine endobronchiale Lymphknotenpunktion. Eine molekulargenetische Untersuchung auf Mykobakterium Tuberkulosiskomplex des entnommenen Materials sowie des Bronchialsekrets erweist sich als negativ. Auch mikroskopisch zeigt sich keinerlei Anhalt für säurefeste Stäbchen. Die histopathologische Untersuchung des entnommenen Materials aus den Lymphknotenstationen von rechts hilär zeigt ebenfalls keinen Anhalt für Malignität, sondern stattdessen ein epitheloidzelliges Granulom ohne Nekrosen, welches am ehestens einer Sarkoidose zuzuordnen ist. Die Interferontherapie wird folglich nach 17 Monaten Therapiedauer beendet. Eine Therapie der Sarkoidose in diesem Stadium ist bei der Patientin nicht erforderlich.



**Abbildung 6:** 62-jährige Patientin mit Erstdiagnose NM Februar 2015, Stadium IIIA nach AJCC 2009 (pT4a, N1a, M0). Adjuvante Interferontherapie ab Mai 2015. Indikation PET/CT August 2016: Verlaufskontrolle. Befund: Zwei neu aufgetretene metastasenverdächtige FDG-avide LK hilär, rechts 24 mm, links 15 mm. Neu aufgetretene moderat stoffwechselaktive noduläre 5 mm große metastasensuspekte pleurale Verdichtung links paravertebral auf Höhe BWK 7 sowie kleinere metastasensuspekte nicht stoffwechselaktive noduläre Lungenherde beidseits. Histologie: Sarkoidose. a-c: CT (a), PET (b), PET/CT (c) mit Fokus auf rechten Hilus (s. Pfeil). d-f: CT (d), PET (e), PET/CT (f) mit Fokus auf rechten Hilus, Vergleichsaufnahmen 6 Monate zuvor.

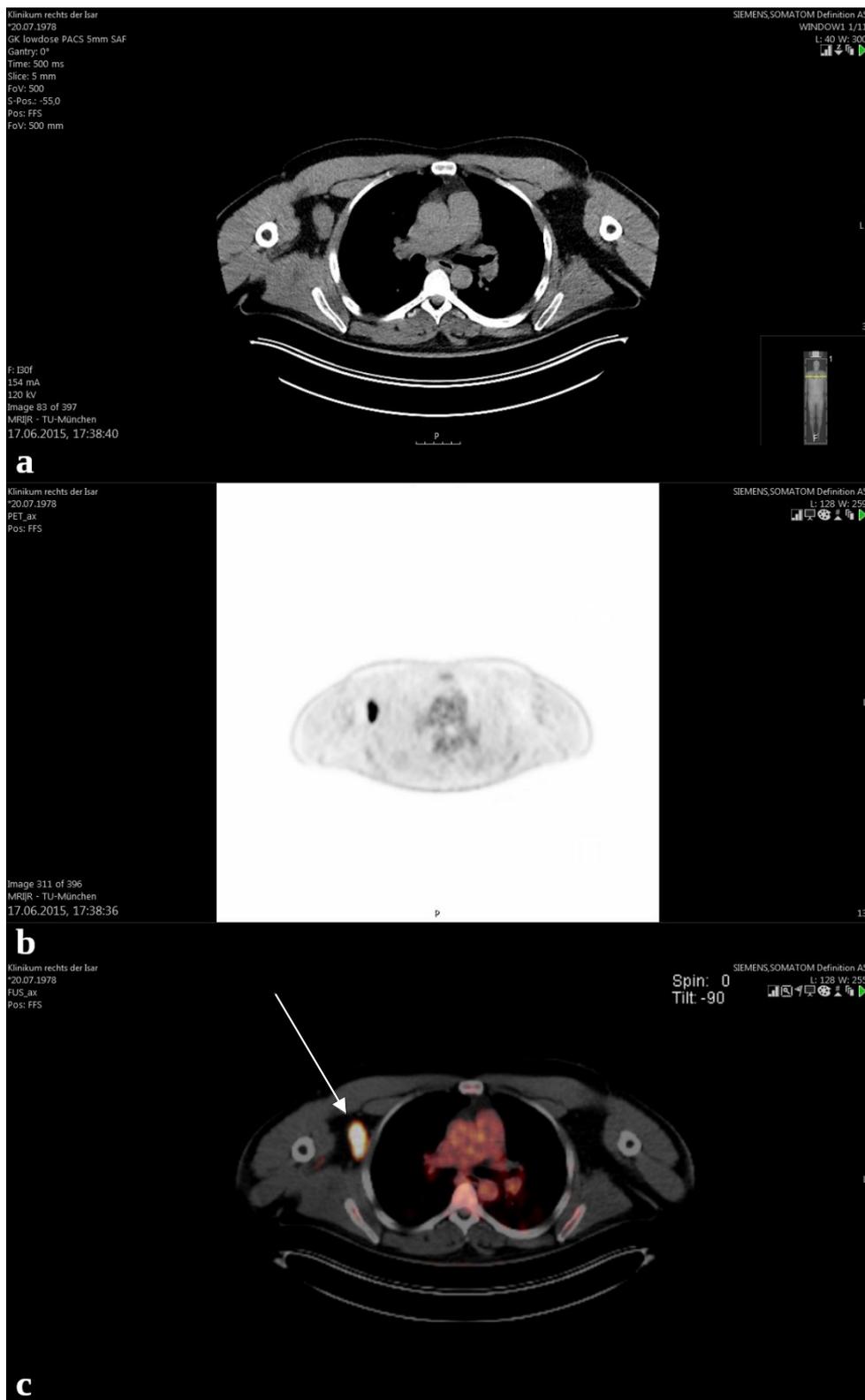


**Abbildung 7:** PET coronar. a: FDG-avide hiläre LK (s. Pfeil). b: Vergleichsaufnahme 6 Monate zuvor.

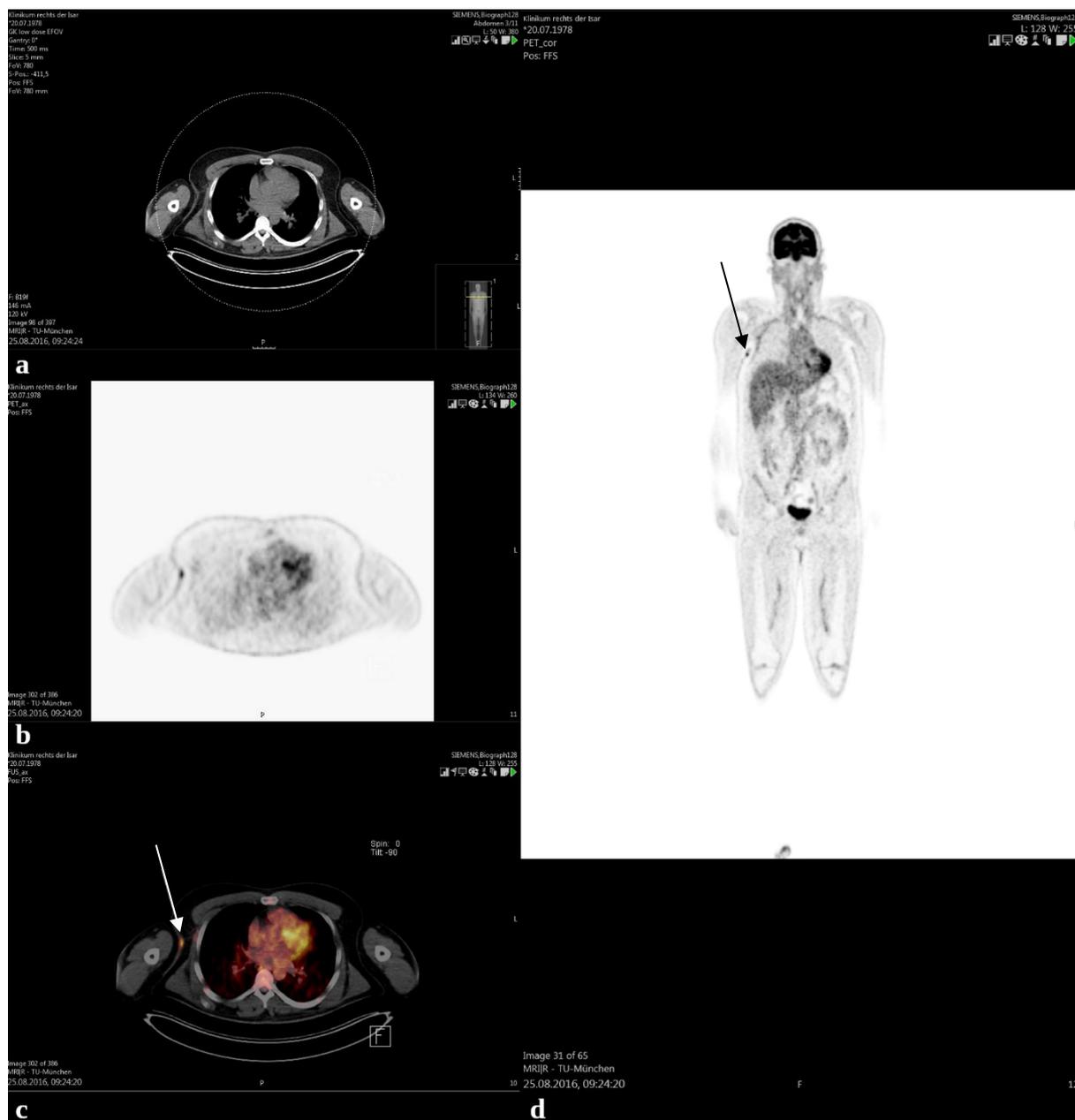
### 3.2 2. Patientenfallbericht

Bei einem 34-jährigen Patienten in normalem Allgemein- und Ernährungszustand wird im August 2012 ein superfiziell spreitendes Melanom (SSM) vom rechten Schulterblatt mit einer Tumordicke nach Breslow von 0,8 mm exzidiert. Im Juni 2015 werden im Rahmen der Nachsorge sonographisch in der rechten Axilla zwei rundlich oval konfigurierte, circa 31 x 22 mm und 23 x 15 mm messende, solide Level I LK ohne Hilus nachgewiesen. In der anschließenden PET/CT stellt sich in der rechten Axilla ein metastasensuspektes Lymphknotenpaket mit einer maximalen Größe von circa 4 cm dar (s. Abb. 8). Eine Lymphknotendisektion des betroffenen Gebietes zeigt 1 von 29 entnommenen LK metastatisch befallen (1/29). Eine komplettierendes MRT des Kopfes zeigt keinen Hinweis auf Hirnmetastasen. Bei einem Stadium IIIB nach der AJCC 2009 wird eine adjuvante Hochdosisinterferontherapie mit IFN- $\alpha$ -2b 18 Mio. I. E. i. v. für fünf Tage mit anschließender Erhaltungsdosis von 10 Mio. I. E. s. c. 3x/Woche eingeleitet. Im weiteren Therapieverlauf wird die Dosis halbiert und schließlich auf 3 Mio. I.E. s. c. 3x/Woche (Niedrigdosisschema) reduziert.

Im August 2016 zeigt sich in der PET/CT kutan an der rechten Axilla eine fokale Mehrbelegung (s. Abb. 9). Bei unveränderter Darstellung der kutanen Läsion rechts axillär in der PET/CT ein halbes Jahr später, wird zum Ausschluss einer Metastase eine Exzision durchgeführt. Die histopathologische Untersuchung des 0,5 cm messenden Knotens zeigt neben einem unauffälligen subkutanen Fettgewebe im Randbereich eines Bindegewebsseptums, eine ausgeprägte fibrosierende, teils granulomatöse Entzündung ohne Anhalt für Tumorzellen oder Vorliegen einer Metastasierung. Die Interferontherapie wird gestoppt. Die Tumormarker S100 und LDH erweisen sich zu jedem Abnahmezeitpunkt im Normalbereich.



**Abbildung 8:** 34-jähriger Patient mit Erstdiagnose SSM August 2012. Indikation PET/CT: Sonographisch auffällige LK axillär rechts im Juni 2015. Befund: Metastasensuspektes Lymphknotenpaket axillär rechts. Histologie: Lymphknotenmetastase (1/29). a-c: Darstellung der Metastase in der CT (a), PET (b), PET/CT (c, s. Pfeil).

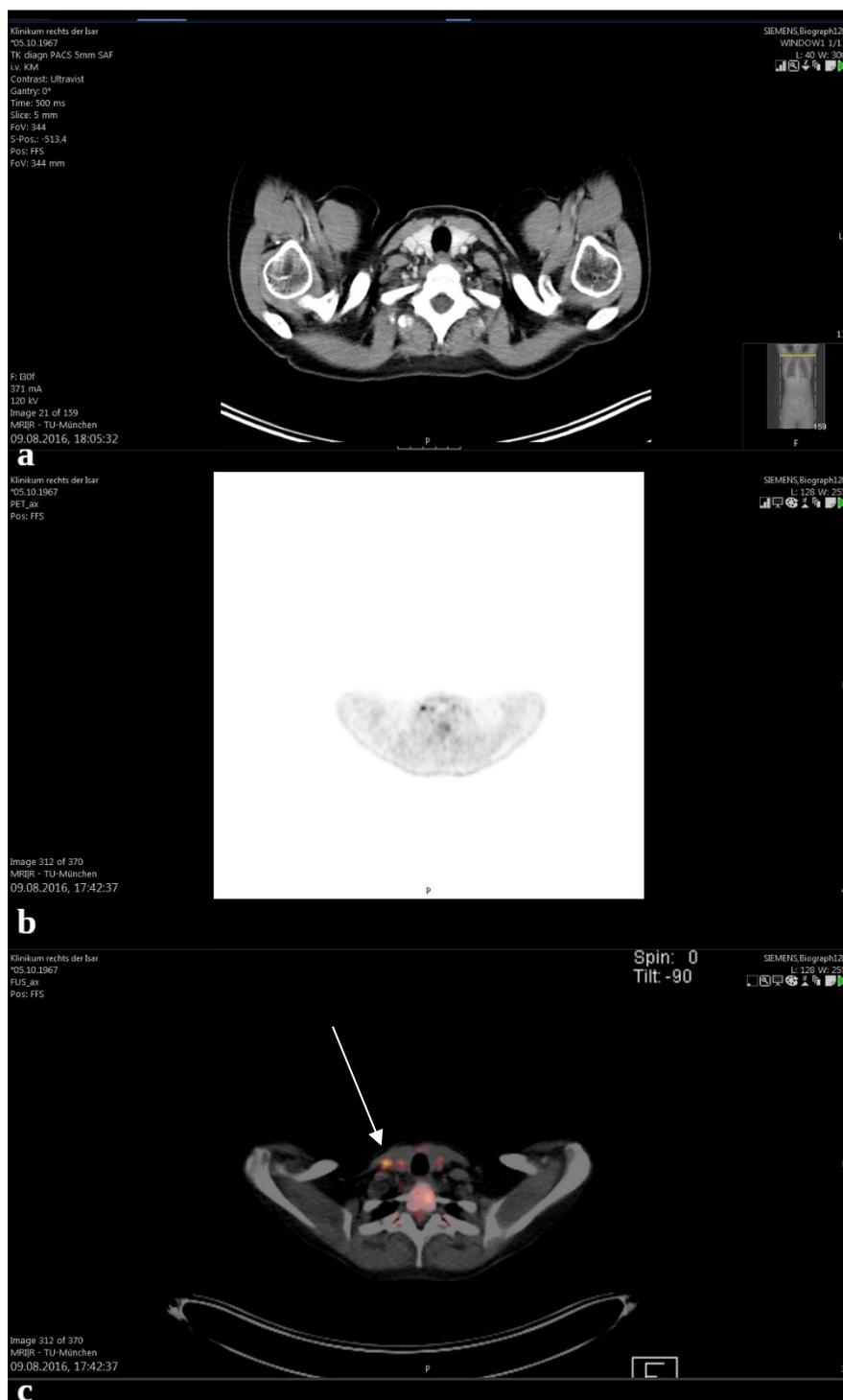


**Abbildung 9:** 34-jähriger Patient mit Erstdiagnose SSM August 2012. Z. n. Lymphknotenmetastase axillär rechts Juni 2015 mit anschließender Lymphknotendissektion. Indikation PET/CT August 2016: Verlaufskontrolle. Befund: Neu aufgetretene kontrollbedürftige kutane traceranreichernde fokale Läsion axillär rechts. Unveränderte Darstellung PET/CT halbes Jahr später. Histologie: Fibrosierende, teils granulomatöse Entzündungsreaktion. a-d: Darstellung der kutanen traceraufnehmenden Läsion axillär rechts August 2016 in der CT (a), PET (b), PET/CT (c, s. Pfeil), PET coronar (d, s. Pfeil).

### 3.3 3. Patientenfallbericht

Bei einer 41-jährigen Patientin in normalem Allgemein- und Ernährungszustand wird im Juni 2009 am rechten Hals ein SSM mit einer Tumordicke von 1,5 mm nach Breslow (pT2a, AJCC 2002) diagnostiziert. In Absprache mit den Kollegen aus der HNO-Abteilung erfolgt eine funktionelle Neck-Dissektion rechts Level II und III sowie eine Parotidektomie rechts. Diese zeigen eine Mikrometastasierung im Randsinus eines intraparotideal gelegenen LK (1/32). Eine weitere Ausbreitungsdiagnostik ergibt keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung. Bei einem Stadium IIIA nach der damaligen AJCC Klassifikation 2002 (pT2a pN1a M0) erfolgt eine adjuvante Interferontherapie mit pegyliertem IFN- $\alpha$ -2b (PegIntron®) in einer Dosierung von 150  $\mu$ g für 18 Monate. Aufgrund von Nebenwirkungen wird die Dosis nach zwei Monaten auf 100  $\mu$ g wöchentlich und nach erneuten drei Monaten auf 80  $\mu$ g reduziert. Im Juli 2015 wird ein Zweitmelanom (ulzeriertes SSM unterhalb der rechten Scapula mit einer Tumordicke von 1,15 mm) exzidiert. Der Wächterlymphknoten in der rechten Axilla erweist sich als positiv mit dem Nachweis einer Mikrometastase. Eine komplettierende Lymphknotendissektion der rechten Axilla wird von der Patientin abgelehnt. Bei einem Stadium IIIB nach AJCC 2009 (pT2b N1a M0) erfolgt die erneute Einleitung einer adjuvanten Interferontherapie, diesmal mit IFN- $\alpha$ -2b (IntronA®) im Niedrigdosisschema mit 3 Mio. I. E. s. c. 3x/Woche für 18 Monate. Nach neun Monaten wird die Interferongabe bei reduziertem Allgemeinzustand für eine Woche pausiert. Die Weitergabe erfolgt bis zum Therapieende in halbiertes Dosis.

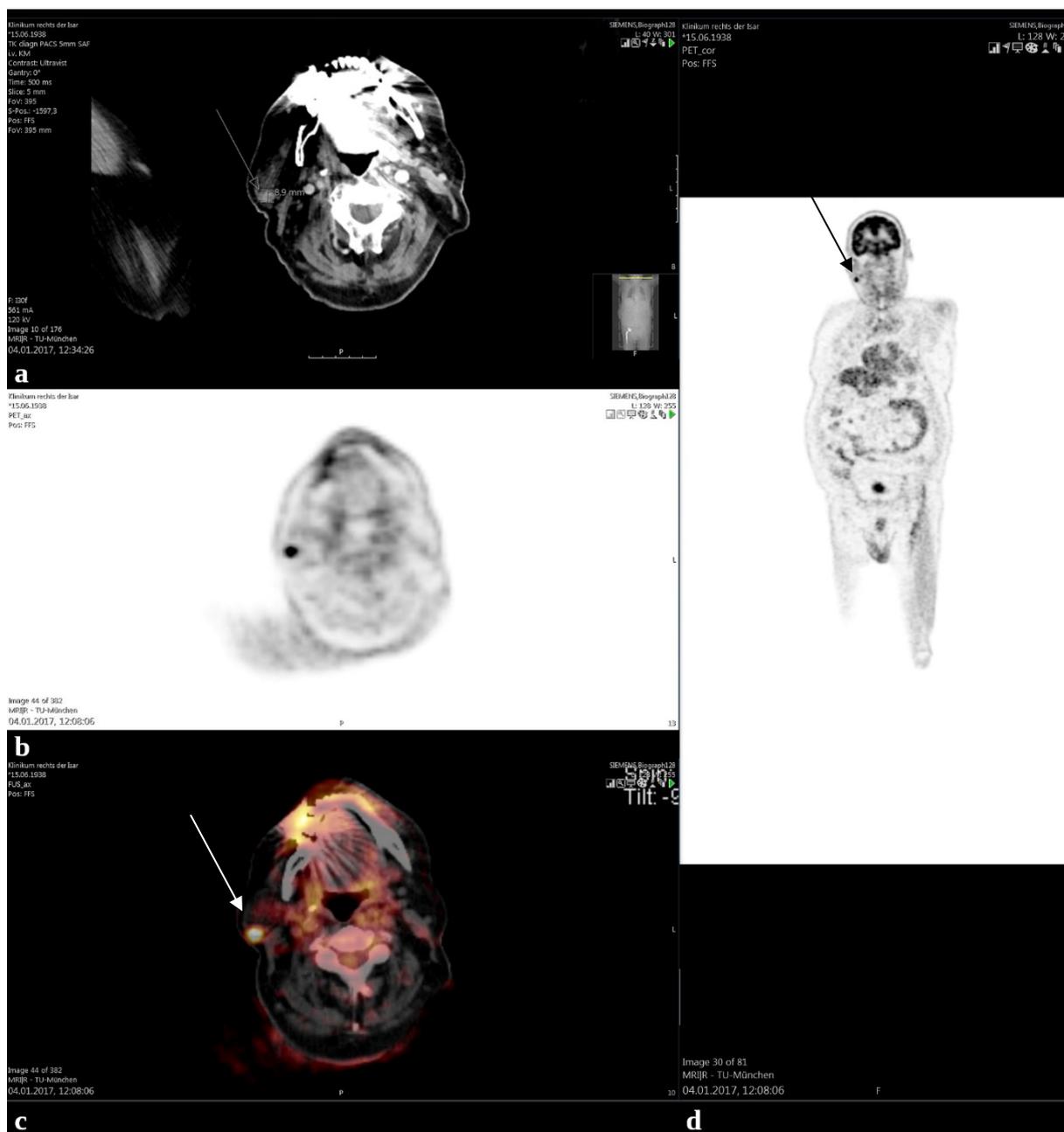
Im August 2016 fallen in der PET/CT im Rahmen einer Verlaufskontrolle zervikal, lateral der rechten V. jugularis communis, ein intensiv traceranreichernder LK auf, sowie daran angrenzend ein weiterer kleinerer FDG-avid LK (s. Abb. 10). Der radiologische Befundbericht spricht von einem dringlichen Verdacht auf neu aufgetretene Lymphknotenmetastasen. Der Tumormarker MIA ist mit 17,88 ng/ml zu diesem Zeitpunkt erhöht (Normbereich < 12 ng/ml), LDH und S100 erweisen sich im Normalbereich. Es wird der Entschluss zur Exstirpation der beiden in der PET/CT auffälligen LK gefasst. Die histopathologische Untersuchung zeigt zwei LK mit ausgeprägter follikulärer Hyperplasie, Sternhimmelmakrophagen in den Keimzentren sowie apoptotische als auch proliferierende Lymphozyten. Die Keimzentren erweisen sich teils unscharf begrenzt. Die Färbung gegen S-100 ergibt keinen Hinweis auf Melanomzellinfiltrate. Eine infektiologische Abklärung ergibt keinen Anhalt für ein infektiologisches Geschehen bei der Patientin. Es wird somit die Diagnose einer reaktiven Lymphadenopathie ohne Anhalt für Malignität oder Nachweis von Metastasen des klinisch bekannten MM gestellt.



**Abbildung 10:** 41-jährige Patientin mit Erstdiagnose SSM am rechten Hals im Juni 2009 Stadium IIIA nach AJCC 2002 (pT2a pN1a M0). Z. n. funktionaler Neck-Dissektion rechts Level II und III sowie Parotidektomie rechts. Interferontherapie von Juli 2009 bis Februar 2011. Im Juli 2015 Diagnose eines ulzerierten SSM von subskapulär rechts mit positiver Sentinellymphknotenbiopsie, Stadium IIIB nach AJCC 2009 (pT2b N1a M0). Erneute adjuvante Interferontherapie für 18 Monate. Indikation PET/CT August 2016: Verlaufskontrolle. Befund: Zervikal, lateral der rechten V. jugularis communis, intensiv traceranreichernder LK, daran angrenzend ein weiterer kleinerer FDG-avidere LK. Dringlicher Verdacht auf Lymphknotenmetastasen. Histologie: Reaktive Lymphadenopathie. a-c: Darstellung der zwei FDG-aidere LK zervikal rechts in der CT (a), PET (b), PET/CT (c, s. Pfeil).

### 3.4 4. Patientenfallbericht

Ein 78-jähriger Patient in normalem Allgemein- und adipösem Ernährungszustand stellt sich im Dezember 2016 zur weiteren Diagnostik und Therapie eines beim niedergelassenen Hautfacharzt diagnostizierten, R1 exzidierten MM von paravertebral links auf thorakaler Höhe vor. Anamnestisch sei vor etwa drei Monaten erstmals ein blutender, teils juckender Tumor am Rücken aufgefallen. Der histopathologische Befund zeigt ein ulzeriertes, knotiges, überwiegend amelanotisches MM mit einer Tumordicke von 5,10 mm nach Breslow mit bis zu 8 Mitosen/mm<sup>2</sup>. Eine Nachexzision im Primärtumorgebiet sowie eine Sentinellymphknotenbiopsie erweisen sich als tumorfrei. Eine anschließende PET/CT-Untersuchung zeigt einen suspekten kontrastmittelaufnehmenden LK rechts zervikal mit einem Durchmesser von 8 mm und fokaler intensiver FDG-Aufnahme (s. Abb. 11). Im radiologischen Befundbericht wird der Verdacht auf eine Lymphknotenmetastase geäußert. In der körperlichen Untersuchung ist der Knoten unterhalb der rechten Glandula Parotis druckdolent tastbar. Es erfolgt die chirurgische Entnahme des in der PET/CT auffälligen LK am rechten Hals. Die Histopathologie zeigt kaudal und dorsal der rechten Glandula Parotis einen LK mit lipomatös atrophischen Parotisgewebe sowie einem scharf demarkierten eingelagerten Knoten, bestehend aus einem papillär gestalteten zweischichtigen eosinophilen Epithel mit angrenzendem lymphoretikulären Stroma, entsprechend einem papillären Zystadenolymphom beziehungsweise Warthin Tumor. Es zeigt sich keinerlei Anhalt für Malignität. Die Tumormarker S100 und LDH erweisen sich zu jeder Abnahmezeit im Normalbereich.



**Abbildung 11:** 78-jähriger Patient mit Erstdiagnose MM Dezember 2016, Tumordicke 5,10 mm und negativer Wächterlymphknotenbiopsie. Indikation PET/CT: Staging. Befund: Suspekter kontrastmittelaufnehmender LK zervikal rechts mit einem Durchmesser von 8 mm und fokaler intensiver FDG-Aufnahme, metastasenverdächtig. Histologie: Warthin Tumor. a-d: Darstellung des suspekten LK rechts zervikal in der CT (a), PET (b), PET/CT (c, s. Pfeil), PET coronar (d, s. Pfeil).

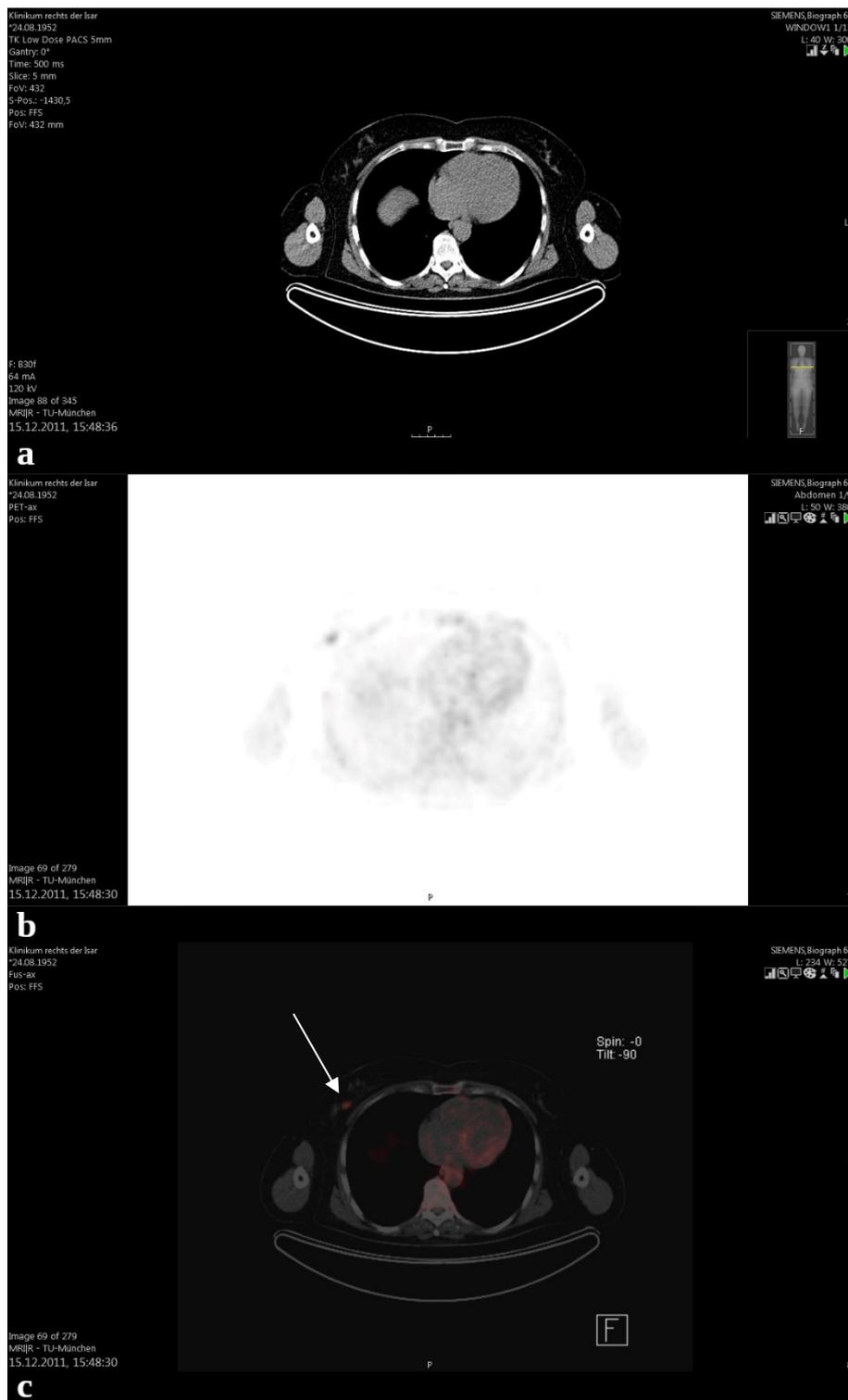
### 3.5 5. Patientenfallbericht

Bei einer 59-jährigen Patientin in normalem Allgemein- und Ernährungszustand wird im November 2011 an der rechten Schulter ein ulzeriertes NM exzidiert. Die Histologie zeigt einen Tumor mit einer Tumordicke nach Breslow von 6,0 mm (pT4b nach AJCC 2009) und Nachweis einer BRAF V600E Mutation. Im Rahmen des Stagings fällt in der PET/CT eine fokale Traceraufnahme im Bereich des oberen äußeren Quadranten der rechten Mamma auf (s. Abb. 12). Das morphologische Korrelat in der Low-Dose-CT zeigt ein inhomogenes Brustdrüsengewebe der Mamma rechts. Die weitere Abklärung mittels Mammografie und Biopsie ergibt die Diagnose eines gut differenzierten invasiven lobulären Mammakarzinoms. Das Nachexzidat der beiden Primärtumore sowie der für beide Tumore identische Sentinel-LK zeigt kein weiteres Tumordinfiltrat. Bei einem Stadium IIC nach der AJCC 2009 (pT4b N0 M0) erfolgt Anfang März 2012 die Einleitung einer adjuvanten Hochdosistherapie mit IFN- $\alpha$ -2b in einer Dosierung von 18 Mio. I. E. i. v. für fünf Tage mit nachfolgender Erhaltungsdosis von 10 Mio. I. E. s. c. 3x/Woche für 18 Monate. Aufgrund starker Nebenwirkungen wird drei Monate nach Interferoneinleitung die Dosis halbiert. Die LDH zeigt sich zu diesem Zeitpunkt zweimalig erhöht (266 U/l und 317 U/l; Normbereich < 244 U/l). Im Verlauf der Therapie wird die Interferongabe für insgesamt drei Wochen pausiert. Im Januar 2016 fallen in einer PET/CT im Rahmen der Verlaufskontrolle multiple teils neu aufgetretene, teils größenprogrediente bis deutlich pathologisch vergrößerte, intensiv FDG-avide LK retroklavikulär, hilär und mediastinal beidseits auf (s. Abb. 13). Links paraösophageal, kranial des gastroösophagealen Übergangs, als auch links retrokrural zeigt sich ein kontrastmittellaffiner fokal traceranreichernder LK. Des Weiteren fallen in der Low-Dose-CT akzentuierte retroperitoneale LK auf. Der Glutealmuskulatur anliegend, findet sich eine kleine kontrastmittellaffine und intensiv traceraufnehmende Raumforderung. Die Befundbeurteilung spricht von einer ausgedehnten lymphogenen Metastasierung mit metastasensuspekten LK retroklavikulär, mediastinal, hilär, links paraösophageal, kranial des gastroösophagealen Übergangs als auch links retrokrural. Außerdem wird von einer Weichteilmetastase links gluteal ausgegangen. Aufgrund des Verteilungsmusters und der Konfiguration sei die Metastasierung am ehesten auf das MM zurückzuführen. Eine histologische Sicherung wird empfohlen.

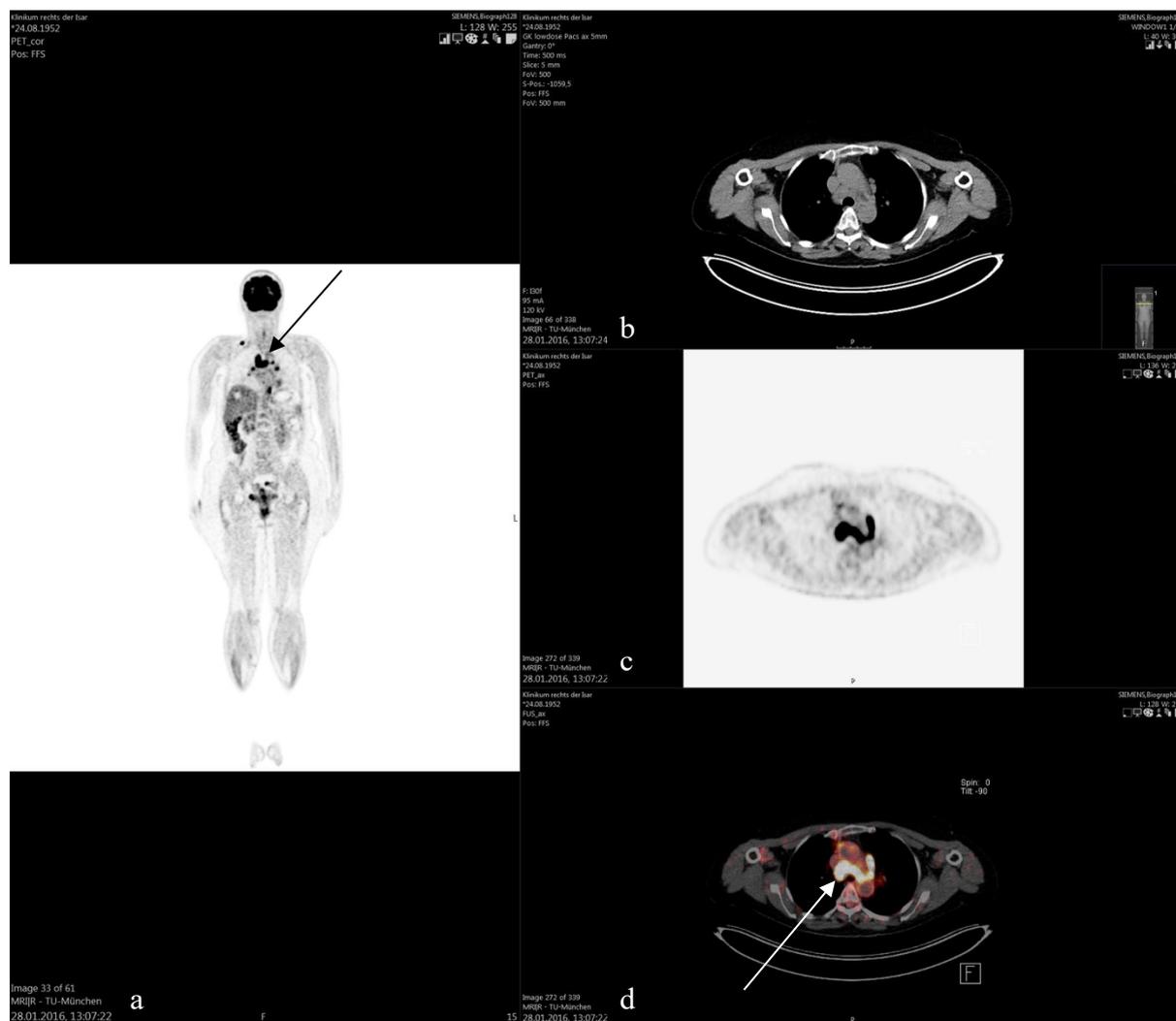
Nach erstmalig frustanem transbronchialen Biopsieversuch und anschließender Mediastinoskopie mit Entnahme von Lymphknotenfragmenten wird zur Diagnosesicherung die Exstirpation eines zervikalen LK Level V (s. Abb. 14) durchgeführt. Sowohl die Histologie der mediastinalen Lymphknotenfragmente als auch die des zervikalen LK zeigen keinen Anhalt für

Malignität. Stattdessen fallen in den mediastinalen Lymphknotenfragmenten epitheloidzellige Granulome mit einzelnen mehrkernigen Riesenzellen und umgebenden Fibrosezügen sowie eine vereinzelte Anthrakose auf. Im entnommenen zervikalen LK zeigen sich unterschiedlich große, teils konfluierende Granulome mit Epitheloidzellen und wenig geordneten Riesenzellen. Dazwischen ist eine deutliche Sklerose sichtbar mit nur wenig residualem lymphatischem Gewebe und einzelnen Primär- und Sekundärfollikeln im Randbereich.

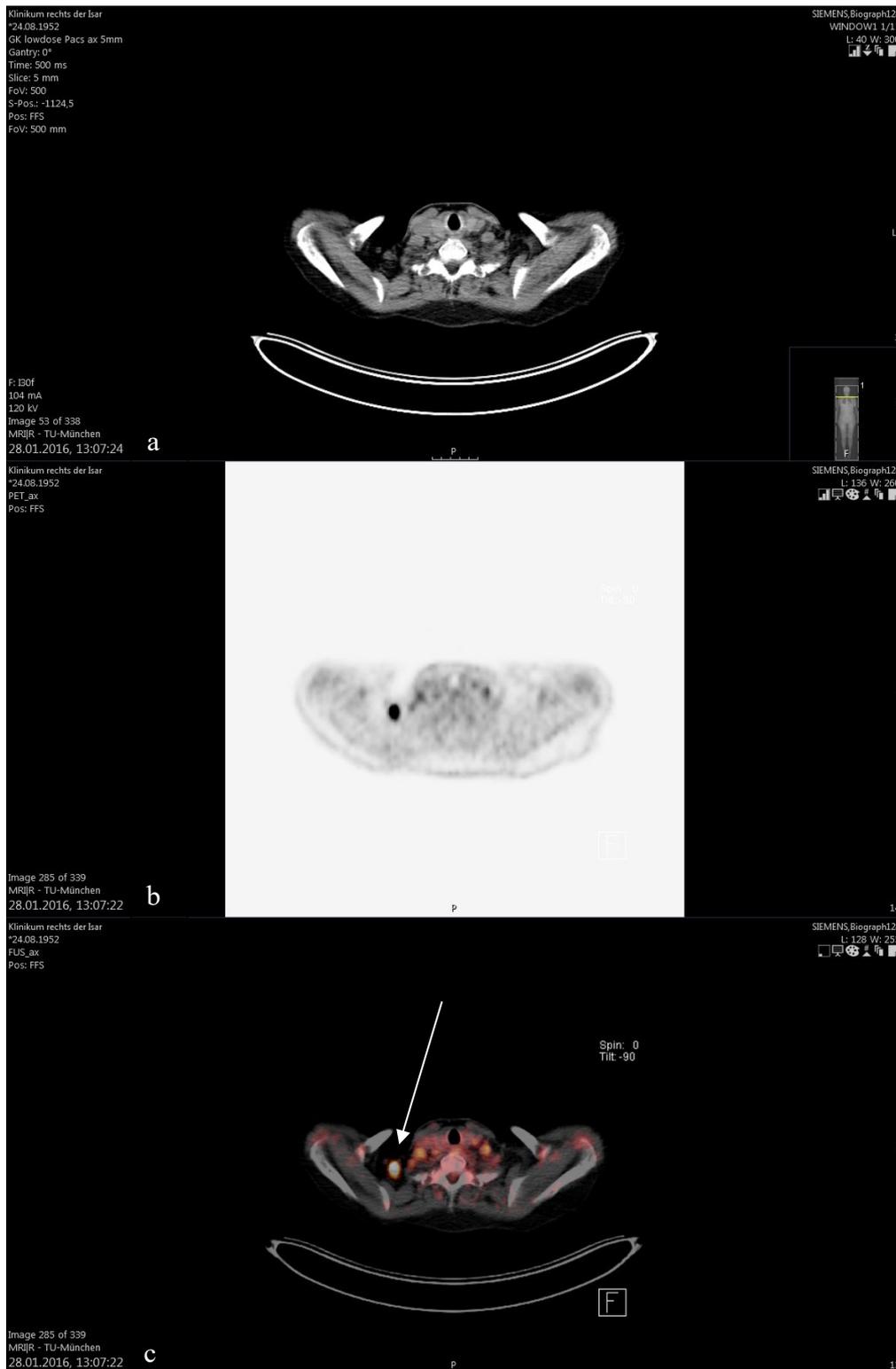
In beiden Fällen wird die Diagnose einer granulomatösen Lymphadenitis ohne Nekrose gestellt, die im Rahmen mehrerer Erkrankungen auftreten kann, wie zum Beispiel bei einer Sarkoidose, infektassoziiert bei beispielsweise einer Infektion mit Mykobakterien oder Pilzen oder im Rahmen einer Anthrakose. Eine molekularpathologische Untersuchung des gewonnenen Materials bezüglich einer mykobakteriellen Infektion verläuft negativ. Am rechten Unterschenkel fällt im weiteren Verlauf eine randbetonte erythematös schuppige Hautveränderung auf, die gut mit einer Sarkoidose zu vereinbaren ist. Eine Biopsie mit histopathologischer Untersuchung erfolgt hier jedoch nicht. Der Tumormarker S100 erweist sich zu jedem Zeitpunkt im Normalbereich.



**Abbildung 12:** 59-jährige Patientin mit Erstdiagnose NM November 2011, Tumordicke 6,0 mm. Indikation PET/CT: Staging. Befund: Fokale Traceraufnahme im oberen äußeren Quadranten der Mamma rechts. Inhomogenes Brustdrüsengewebe in der Low-Dose-CT der rechten Mamma. Histologie: Gut differenziertes invasives lobuläres Mammakarzinom. a-c: Darstellung der fokalen Traceraufnahme in der Mamma rechts in der CT (a), PET (b), PET/CT (c, s. Pfeil).



**Abbildung 13:** 59-jährige Patientin mit Erstdiagnose MM November 2011 und Erstdiagnose Mammakarzinom Dezember 2011. Adjuvante Interferontherapie bei MM Stadium IIC nach AJCC 2009 (pT4b N0 M0). Indikation PET/CT Januar 2016: Verlaufskontrolle. Befund: Multiple neu aufgetretene, teils größenprogrediente, teils stark vergrößerte intensiv traceraufnehmende LK retroklavikulär, hilär und mediastinal beidseits sowie ein kontrastmittelaffiner fokaler traceranreichernder LK links paraösophageal, kranial des gastroösophagealen Übergangs und links retrokrural. In der Low-Dose-CT akzentuierte retroperitoneale LK. Der Glutealmuskulatur anliegend eine kleine kontrastmittelaffine und intensiv traceraufnehmende Raumforderung. Ausgedehnte lymphogene Metastasierung mit Weichteilmetastase links gluteal, aufgrund des Verteilungsmusters am ehesten auf das MM zurückzuführen. Histologie: Granulomatöse Lymphadenitis. a: Darstellung der intensiv FDG-aviden LK retroklavikulär, hilär und mediastinal in der PET coronar (s. Pfeil). b-d: Darstellung der intensiv FDG-aviden mediastinalen LK in der CT (b), PET (c) und PET/CT (d, s. Pfeil).



**Abbildung 14 a-c:** Darstellung des FDG-aviden zervikalen LK vor Exstirpation in der CT (a), PET (b) und PET/CT (c, s. Pfeil).

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenfallserie

#### 4.1.1 Sarkoidose: 1. und 5. Patientenfallbericht

Die zugrunde liegende Ursache für die im ersten Moment falsch positive Einschätzung der oben erwähnten PET/CTs des ersten und fünften Patientenfallberichts war eine Sarkoidose. Die Sarkoidose ist eine Multisystemerkrankung unbekannter Ursache mit einer Prävalenz von 40/100.000 Einwohner in Westeuropa und einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die Erkrankung ist durch die Ausbildung nichtverkäsender epitheloidzelliger Granulome mit Langhans-Riesenzellen gekennzeichnet. Beide der vorgestellten Patientinnen zeigten in der Histologie des entnommenen Materials dieses Bild. Jedes Organ kann betroffen sein, wobei am häufigsten die Lunge befallen ist. Wie im ersten vorgestellten Patientenfallbericht tritt dabei meist eine bilaterale Lymphadenopathie mit pulmonaler Infiltration auf. Auch die Patientin des fünften vorgestellten Patientenfalls entwickelte eine bilaterale Lymphadenopathie, wobei sich bei dieser Patientin sämtliche weitere LK ebenfalls vergrößert und FDG-avid in der PET/CT darstellten. Eine extrapulmonale Beteiligung ist bei der Sarkoidose aber ebenfalls häufig (Herold, 2016). Die Haut ist in 25 % der Fälle betroffen (Newman, Rose & Maier, 1997). Bei der Patientin des fünften Fallberichts fiel im weiteren Verlauf am rechten Unterschenkel eine gut mit Sarkoidose zu vereinbarende Hautveränderung auf. Eine Histologie wurde hier jedoch nicht entnommen, so dass eine kutane Beteiligung der Sarkoidose nur vermutet werden kann. Die Diagnosestellung einer Sarkoidose erfordert das Vorhandensein klinischer Symptome und/oder einen entsprechenden radiologischen Befund sowie den Nachweis einer granulomatösen Entzündung (Anderson, James, Peters & Thomson 1962), die nicht durch eine andere Ursache hervorgerufen wird (Prasse, 2016). Die Erkrankung verläuft meist gutartig, eine spontane Heilung wird in zwei Drittel aller Fälle beobachtet (Lynch, Ma, Koss & White, 2007). Man geht von einer multifaktoriellen Krankheitsätiologie mit einem komplexen Wechselspiel zwischen genetischen und immunologischen Faktoren sowie Umweltfaktoren aus. Vermutlich führt eine übersteigerte zelluläre Immunantwort bei prädisponierten Personen auf ein noch unbekanntes Antigen zur Ausbildung von Granulomen. Die genaue Ursache für die Entstehung der Sarkoidose ist allerdings noch nicht geklärt (Iannuzzi, Rybicki & Teirstein, 2007; Iannuzzi & Fontana, 2011; Noor & Knox, 2007; Wanat & Rosenbach, 2014). Die Granulome sind durch eine Prädominanz an CD4+ T-Helfer-Typ-1-

Zellen (TH1) gekennzeichnet, welche charakteristischerweise TH1-typische Zytokine ausschütten wie IFN- $\gamma$  und Interleukin (IL)-2 (Newman et al., 1997). Aktivierte Makrophagen produzieren entzündungsfördernde Zytokine wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-12 und IL-18. TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-18 und IFN- $\gamma$  verstärken wiederum eine immunologische TH1-Antwort (Iannuzzi & Fontana, 2011; Wanat & Rosenbach, 2014; Zissel, Prasse & Müller-Quernheim, 2007). Auch TH17 scheint bei der Entstehung der Sarkoidose eine Rolle zu spielen (Berge et al., 2012; Wanat & Rosenbach, 2014). Betroffene LK haben laut Literatur einen mittleren Durchmesser von 2,6 cm, in seltenen Fällen bis zu 7 cm (Layer, van Kaick & Delorme, 2006).

In der FDG-PET erscheint die Sarkoidose wie in den weiter oben beschriebenen Fällen intensiv hypermetabolisch. Die Höhe der FDG-Aufnahme soll laut einer Studie die Erkrankungsaktivität quantitativ widerspiegeln (Brudin et al., 1994). Der durchschnittliche SUV sarkoidaler Läsionen liegt ähnlich hoch wie der durchschnittliche SUV maligner Läsionen (Hübner et al., 1996). Eine Unterscheidung von Sarkoidose und malignen Läsionen scheint deshalb mit alleiniger Hilfe des SUV nicht möglich. Conrad et al. schreiben, dass eine Unterscheidung zwischen Malignom und Sarkoidose mittels PET/CT nicht möglich ist und die Diagnose histopathologisch verifiziert werden muss (Conrad, Winkens, Kaatz, Goetze & Freesmeyer, 2016). Auch in den beiden oben vorgestellten Patientenfallberichten zur Sarkoidose wurde eine histologische Probeentnahme zur Diagnosestellung veranlasst.

Aufgrund der hohen Lungenbeteiligung in über 90 % aller Patienten und des einfachen Zugangsweges über die Bronchoskopie, erfolgt die bioptische Sicherung der Sarkoidose meist mittels endobronchialer ultraschallgesteuerter transbronchialer Nadelaspiration (EBUS-TBNA) mediastinaler oder hilärer LK oder mittels transbronchialer Biopsie (TBB) des Lungenparenchyms. Die Kombination beider Methoden erzielt die höchste diagnostische Trefferquote mit über 90 %. Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) kann helfen, eine Sarkoidose zu identifizieren und ermöglicht mikrobiologische Untersuchungen zum Ausschluss einer Infektion (Prasse, 2016). Der Prozentsatz der Lymphozyten (20 % bis 80 %, mit einem Mittelwert von 40 %) und ein erhöhtes CD4/CD8-Verhältnis ( $\geq 3,5$ ) können wichtige Befunde darstellen, jedoch können auch etwa 10-15 % der Patienten ein normales oder sogar verringertes CD4/CD8-Verhältnis aufweisen (Rossi, Cavazza & Colby, 2015). Das ACE erweist sich in 40 % der Fälle im Normalbereich und ist daher kein sensitives diagnostisches Mittel (Herold, 2016). Ein Fehlen von erhöhtem ACE, wie in unserem Fall, schließt jedoch nicht aus, dass diese Veränderungen sich erst noch im weiteren Verlauf entwickeln. Das ACE ist, genauso wie der sIL-2R und die FDG-PET, als Aktivitätsparameter anerkannt (Herold, 2016). Hyperkalzämien

treten, aufgrund einer Produktion von 1- $\alpha$ -Hydroxylase in den Makrophagen, welche in den Granulomen sitzen, und der damit verstärkten Produktion von Calcitriol, häufig auf (Baughman, Janovcik, Ray, Sweiss & Lower, 2013). In unserem Fall war das Kalzium zum Zeitpunkt des auffälligen PET/CTs sogar etwas erniedrigt, ansonsten im Normalbereich.

Eine Therapieindikation besteht bei ZNS- oder Herzmuskelbeteiligung sowie bei einer symptomatischen Organbeteiligung, die potenziell in einer chronischen Schädigung des Organs münden könnte (Prasse, 2016; Valeyre et al., 2014). Keiner dieser Punkte trat bei unserer Patientin auf.

#### **4.1.1.1 Sarkoidose und Malignität**

Mehrere Studien befürworten einen kausalen Zusammenhang zwischen Sarkoidose und Malignität (Askling, Grunewald, Eklund, Hillerdal & Ekblom, 1999; Brincker, 1989; Reich, Mullooly & Johnson, 1995), jedoch existieren auch Daten, die keinen Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsentitäten zeigen (Rømer, Hommelgaard & Schou, 1998). Ob nun Sarkoidose die Entwicklung maligner Neoplasien begünstigt (Brincker, 1972, 1995) oder eine bestehende Neoplasie zur Entstehung der Sarkoidose beiträgt (Reich et al., 1995), beide Hypothesen bestehen (Cohen & Kurzrock, 2007). Insbesondere hämatologische Tumorentitäten treten gehäuft nach Sarkoidose auf (Brincker, 1989), weshalb der Begriff „sarcoidosis-lymphoma-syndrom“ eingeführt wurde (Brincker, 1986b). Eine relative Risikoerhöhung für die Entwicklung maligner Tumore bei Sarkoidosepatienten scheint außerdem in der Cervix, der Leber, der Lunge, dem Hoden, dem Uterus und der Haut, sowohl melanozytären Ursprungs als auch nicht-melanozytären Ursprungs, zu bestehen (Cohen & Kurzrock, 2007). Mutmaßliche Begründung für eine begünstigte Entwicklung maligner Neoplasien bei bestehender Sarkoidose ist eine chronische Entzündung des betroffenen Organs (Askling et al., 1999). Eine Kopplungsanalyse von Malignom- und Sarkoidosepatienten zeigt, dass mindestens 25 % der Patienten von beiden Krankheitsentitäten betroffen sind (Reich et al., 1995).

Eine Risikoanalyse einer schwedischen Patientenkohorte mit Sarkoidose stellt dar, dass das relative Gesamtrisiko für viele maligne Tumore erhöht ist. Speziell beim MM liegt es bei 1,6 (95 %-KI: 1,0-2,3) (Askling et al., 1999). Eine Studie aus Frankreich untersucht das Auftreten von Sarkoidose bei insgesamt 1199 Melanompatienten über einen Zeitraum von zehn Jahren. Die Autoren errechneten eine Prävalenz von 0,58 % beziehungsweise 0,42 % nach Ausschluss von zwei Patienten unter Immuntherapie. Leider liegen keine Vergleichsprävalenzen aus

Frankreich vor, die eine Größeneinordnung der Zahlen erlauben (Seve et al., 2009). Ein Vergleich mit der oben erwähnten Zahl zur Prävalenz der Sarkoidose in Westeuropa zeigt jedoch, dass diese mit 0,04 % weit unterhalb der Ergebnisse dieser Studie liegt.

Malli et al. stellen die Hypothese auf, dass UV-Licht für den Zusammenhang der beiden Krankheitsentitäten verantwortlich ist (Malli, Gourgoulianis & Daniil, 2010), da UV-Strahlung nicht nur den größten Risikofaktor für Hauttumoren darstellt, sondern auch die Konzentration an TNF- $\alpha$  erhöht (Bazzoni, Kruys, Shakhov, Jongeneel & Beutler, 1994), welches nachweislich die Granulombildung fördert (Baughman et al., 2013). Bis zum Jahr 2015 wurde von insgesamt achtzig Sarkoidosefällen bei Melanompatienten berichtet (Beutler & Cohen, 2015). Beutler und Cohen unterscheiden in ihrem Review zwei Arten von Patientengruppen mit MM, die im Verlauf eine Sarkoidose entwickelten. Einmal Patienten ohne systemische antineoplastische Therapie (Melanoma Associated Sarcoidosis, MAS) und einmal Patienten mit systemischer antineoplastischer Therapie (Drug Associated Sarcoidosis, DAS). Etwa 60 % der DAS waren auf IFN zurückzuführen, dazu weiter unten im Text noch mehr. Auch existieren ein paar Patientenfallberichte in denen eine Sarkoidose einen malignen Befund in der PET/CT vortäuscht (Ludwig, Fordice, Lamar, Martin & Delbeke, 2003; Sonet et al., 2007; Takanami et al., 2008). Eine muskuloskeletale Beteiligung der Sarkoidose mit erhöhter fokaler FDG-Aufnahme im gesamten Skelett kann ebenfalls eine diffuse metastatische Erkrankung imitieren (Aberg et al., 2004; Ludwig et al., 2003).

#### **4.1.1.2 Sarkoid-ähnliche Reaktionen bei Malignität**

Die Sarkoidose muss von sarkoid-ähnlichen Reaktionen abgegrenzt werden. Dies erweist sich nicht immer als einfach (Gorton & Linell, 1957) und ist auch teilweise gar nicht möglich (Tchernev et al., 2014), da sich das histologische Bild mit dicht gepackten nicht verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen mit Langhans-Riesenzellen und schmalen Lymphozytensaum, umgeben von lamellärer hyaliner Fibrose, als identisch erweist (Brincker, 1986a; Gorton & Linell, 1957; Herold, 2016). Oftmals findet in der Literatur auch keine klare Abgrenzung statt (Gorton & Linell, 1957). Erschwerend kommt hinzu, dass zahlreiche Synonyme existieren (Brincker, 1986a) wie zum Beispiel sarkoidale Reaktionen (Gorton & Linell, 1957), Pseudotuberkulose oder Pseudotuberkulöse Reaktion (Kadin, Glatstein & Dorfman, 1971), Pseudotuberkel (Schiller, 1934), sarkoidale Läsion (Freiman, 1948), Sarkoidale Gewebereaktion (Anderson et al., 1962), sarkoid-ähnliches Granulom (Williams & Williams, 1967) oder sarkoid-ähnliche Reaktion (Llombart & Escudero, 1970).

Erstmals wurden sarkoid-ähnliche Reaktionen von Wolbach im Jahr 1911 beschrieben (Wolbach, 1911). Sie treten medikamenten- oder infektassoziiert oder im Rahmen von malignen Erkrankungen oder Immundefekten auf (Prasse, 2016; Tchernev et al., 2014). Typischerweise sind sarkoid-ähnliche Reaktionen bei Malignität auf den drainierenden LK, das umliegende Tumorstroma, die Milz, das Knochenmark oder die Haut beschränkt (Brincker, 1986a; Cohen & Kurzrock, 2007; Gorton & Linell, 1957). Die Patienten sind asymptomatisch und es handelt sich nicht wie bei der Sarkoidose um eine Multisystemerkrankung. Die Kriterien einer Sarkoidose werden somit laut Definition nicht erfüllt. Sarkoid-ähnliche Reaktionen deuten auch nicht auf eine Sarkoidose hin (Brincker, 1986a). Anderson et al. untersuchte 36 Patienten mit dem Befund einer lokal isolierten sarkoid-ähnlichen Reaktion auf eine Sarkoidose. Keiner dieser Patienten zeigte in der klinischen oder radiologischen Untersuchung oder dem Kveim-Test einen Hinweis auf eine Sarkoidose. Alle granulomatösen Reaktionen seien auf eine Vielzahl von Bedingungen einschließlich Karzinome, Traumen und Infektionen zurückzuführen (Anderson et al., 1962). Laut Anderson et al. sind sarkoid-ähnliche Reaktionen, verglichen mit der Sarkoidose, mit einem niedrigeren Anteil an Epitheloidzellen und einem höheren Anteil an Lymphozyteninfiltraten im histologischen Bild gekennzeichnet (Anderson et al., 1962). Chowdhury et al. vermuten außerdem, dass sarkoid-ähnliche Reaktionen in der FDG-PET/CT ein anderes Muster aufweisen als die klassische Sarkoidose. Eine Unterscheidung sarkoid-ähnlicher Reaktionen von Tumorgewebe in der FDG-PET mittels  $SUV_{max}$  sei allerdings aufgrund der weiten Spanne der  $SUV_{max}$ -Werte nicht sinnvoll (Chowdhury, Sheerin, Bradley & Gleeson, 2009).

Sarkoid-ähnliche Läsionen wurden in einer Vielzahl von Primärtumoren gefunden (Brincker, 1986a), treten aber vorwiegend bei Morbus Hodgkin und in geringerem Maße bei anderen hämatologischen malignen Erkrankungen wie Non-Hodgkin-Lymphomen und soliden Tumoren auf (Cohen & Kurzrock, 2007). Brincker errechnete eine Gesamtinzidenz sarkoid-ähnlicher Reaktionen von 4,4 % bei insgesamt 3370 Patienten mit soliden Tumoren (Brincker, 1986a). Die Ätiologie krebsbezogener sarkoid-ähnlicher Reaktionen beruht höchstwahrscheinlich auf einer T-Zell vermittelten Immunantwort auf lösliche Tumorantigene, die entweder vom Tumor selbst oder während des Tumorzerfalls freigesetzt werden. Diese löslichen Antigene werden von lymphatischen Gefäßen zum nächstgelegenen LK transportiert. Dort findet eine Immunantwort statt, die einer Hypersensitivitätsreaktion ähnelt und zu einer Formation von nicht verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen führt (Bässler & Birke, 1988; Brincker, 1986a; Gorton & Linell, 1957).

Chowdhury et al. versuchten in einer Studie das Auftreten von sarkoid-ähnlichen Reaktionen in der PET/CT bei Krebspatienten zu quantifizieren. Von insgesamt 2048 Patienten wurden in 1,1 % aller Fälle eine sarkoid-ähnliche Reaktionen vermutet und die Diagnose in 0,6 % histologisch oder in Follow-Up Untersuchungen bestätigt (Chowdhury et al., 2009). Auffällig erwies sich, dass sarkoid-ähnliche Läsionen häufiger beim Restaging als beim Primärstaging (77 % gegenüber 23 %) gefunden wurden. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die Entwicklung der granulomatösen Entzündung mit einer Antitumor-Immun-Reaktion zusammenhängt. Diese Theorie wird außerdem von der Tatsache unterstützt, dass sarkoid-ähnliche Reaktionen bei Hodgkin-Lymphomen und Magenkarzinomen mit einer besseren Prognose einhergehen (Cohen & Kurzrock, 2007). In Verbindung mit MM wurden sarkoid-ähnliche Reaktionen unter anderem von Echigo et al. und Tsunoda et al. beschrieben (Echigo, Saito, Takehara, Takata & Hatta, 2003; Tsunoda, Onodera & Akasaka, 2011). Manche der publizierten Sarkoidosefälle lassen jedoch daran zweifeln, ob es sich tatsächlich um eine Sarkoidose handelt oder nicht eher um eine sarkoid-ähnliche Reaktion (Tchernev et al., 2014).

#### 4.1.1.3 IFN und Sarkoidose

Auch eine antineoplastische Therapie kann das Auftreten einer Sarkoidose triggern oder zu einer Exazerbation einer bereits bestehenden Sarkoidose führen. Das häufigste Medikament, bei dem dies beobachtet wurde, ist das IFN- $\alpha$  (Cohen & Kurzrock, 2007).

Es gibt zwei Hauptgruppen von IFN, Typ I ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\tau$  und  $\omega$ ) und Typ II ( $\gamma$ ). Sowohl das IFN- $\alpha$ -2b, als auch das IFN- $\alpha$ -2a können in der adjuvanten Melanomtherapie ab einem Stadium IIB nach der AJCC-Klassifikation eingesetzt werden (AWMF et al., 2020). Sowohl die Patientin aus dem ersten vorgestellten Fall als auch die Patientin des fünften vorgestellten Patientenfallberichts, erhielten im Rahmen der Melanomtherapie IFN- $\alpha$ -2b. IFN- $\alpha$  führt über die Januskinase 1 (JAK 1) und Tyrosinkinase 2 (Tyk 2) zu einer Aktivierung des Immunsystems mit antiviraler und antiproliferativer Wirkung (Pestka, Langer, Zoon & Samuel, 1987).

Das Auftreten einer Sarkoidose nach Interferongabe kann pathogenetisch möglicherweise durch eine Induktion der körpereigenen IFN- $\gamma$  Produktion erklärt werden. Es konnte gezeigt werden, dass in humanen Zellkulturen der Anteil an IFN- $\gamma$  produzierenden Lymphozyten durch die Gabe von IFN- $\alpha$  erhöht wird und die Konzentration an mRNA (messenger Ribonukleinsäure) für IFN- $\gamma$  ansteigt. Zusätzlich wird eine IL-4 bedingte Suppression der IFN- $\gamma$  Produktion durch IFN- $\alpha$  entgegengewirkt (Brinkmann, Geiger, Alkan & Heusser, 1993). Des

Weiteren ist bekannt, dass INF- $\gamma$  eine immunologische TH1 Antwort fördert und eine TH2 Antwort unterdrückt (O'Garra & Murphy, 1994).

Das Auftreten einer Sarkoidose im Zusammenhang mit IFN wurde erstmals von Abdi et al. im Jahr 1987 beschrieben (Abdi, Nguyen, Ludwig & Dickout, 1987). Bis zum Jahr 2009 wurden bereits mehr als achtzig Fälle mit diesem Sachverhalt publiziert (Seve et al., 2009), die überwiegende Mehrheit der Patienten mit chronischer Hepatitis C sowie chronisch myeloischer Leukämie, aber auch einige Fälle mit MM (Heinzerling, Anliker, Müller, Schlaeppli & Moos, 2010; Otte, Hartig & Stadler, 1997; Suárez-García et al., 2009; Toulemonde, Quereux & Dréno, 2004).

Eine retrospektive Studie über zwei Jahre untersuchte Melanompatienten, die IFN- $\alpha$  erhielten, auf das Auftreten von Sarkoidose. In dieser Studie entwickelten 3 von 16 Patienten ein auffälliges PET/CT mit einer nachfolgenden histologisch bestätigten Sarkoidose (Heinzerling et al., 2010).

Ein ähnlicher Fall, wie oben dargestellt, mit einem falsch positiven Befund in der PET/CT bei einem Melanompatienten aufgrund Sarkoidose oder sarkoid-ähnlichen Reaktion, wurde von North und Mully publiziert (North & Mully, 2011).

Die IFN-induzierte Sarkoidose bei Melanompatienten äußert sich, ähnlich dem Bild einer IFN-induzierten Sarkoidose bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, vorwiegend in einer pulmonalen sowie kutanen Form (Seve et al., 2009). Eine Sarkoidose mit Hautmanifestation war unter Interferontherapie doppelt so häufig wie bei Patienten ohne Therapie (Buss, Cattin, Spring, Malinverni & Gilliet, 2013). In der Regel entwickelt sich eine Sarkoidose einige Monate nach Beginn der Behandlung, wobei das Zeitfenster der publizierten Fälle von zwei Wochen bis zu 48 Monaten nach Therapiebeginn reicht (Suárez-García et al., 2009), was annehmen lässt, dass die Granulombildung somit nicht dosisabhängig ist (Leclerc et al., 2003). Der Median liegt bei 15 Monaten, zehn Monate später, als die IFN-induzierte Sarkoidose bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (Seve et al., 2009). Rückblickend wurde die Sarkoidose im 1. Patientenfallbericht 15 Monate und im 5. vorgestellten Patientenfallbericht knapp vier Jahre nach Interferontherapieeinleitung in der PET/CT auffällig. Nur einer dieser Zeitpunkte befindet sich demnach in dem oben genannten Fenster. Meist zeigt sich ein gutartiger und unkomplizierter Verlauf der Erkrankung (Seve et al., 2009). Selten ist eine Therapie mit Kortikosteroiden notwendig. Die Sarkoidose klingt in der Regel nach Dosisreduktion oder einem Sistieren der Interferontherapie ab, wobei es aber auch schon zu einem Abklingen der

Symptomatik unter Weiterführung der Therapie gekommen ist (Suárez-García et al., 2009). Eine Besserung der Sarkoidose nach Absetzen der Interferontherapie bekräftigt die Vermutung eines kausalen Zusammenhangs oder zumindest einer zeitlichen Assoziation der beiden Krankheitsentitäten (Leclerc et al., 2003). Man nimmt an, dass eine Sarkoidose unter Interferontherapie häufig gar nicht bemerkt wird, da die Symptome einer Sarkoidose die Nebenwirkungen der Interferontherapie nachahmen können und sich mit Therapieende oftmals spontan lösen (Nawras, Alsolaiman, Mehboob, Bartholomew & Maliakkal, 2002). Nawras et al. schlagen deshalb vor, stets eine Basis-Röntgenthoraxaufnahme vor Therapiebeginn zu erstellen und je nach klinischer Symptomatik weitere Aufnahmen im Verlauf anzufertigen (Nawras et al., 2002).

#### **4.1.1.4 IFN und PET**

Eine Hochdosisinterferontherapie kann zu einer generalisierten Lymphadenopathie führen und demnach falsch positive Befunde bei Tumorpatienten vortäuschen. Yune et al. gehen dabei von einem dosisabhängigen Phänomen aus, da in ihrem Fall die Lymphadenopathie sechs Wochen nach Pausierung der Hochdosisinterferontherapie verschwand und das Wiedereinsetzen einer niedrig dosierten Erhaltungstherapie für fünf Monate zu keiner erneuten Lymphadenopathie führte (Yune, Jang, Jung, Kim & Lee, 2013). Weitere Fälle einer reaktiven generalisierten Lymphadenopathie und FDG-Aufnahme in der PET nach adjuvanter Hochdosisinterferontherapie bei Melanompatienten wurden von Ridolfi et al. (Ridolfi et al., 2008) und Kalkanis et al. (Kalkanis, Kalkanis, Gomaa, Paes & Sfakianakis, 2011) publiziert. Des Weiteren existieren viele Berichte zu Fällen mit reversibler Lymphadenopathie unter Gabe von pegylierten IFN- $\alpha$  in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (Hayat, Shaikh & Masood, 2011).

Ein weiteres bekanntes Phänomen in der PET/CT bei Patienten unter Interferontherapie, welches zu einem falsch positiven Befund führen kann, ist das "Hyperstimulations"-Muster im Knochenmark und in der Milz (Cone et al., 2007).

Die Bedeutung von Interferon in der Melanomtherapie hat jedoch zugunsten der neuen, unten folgenden Therapieoptionen abgenommen und ist in der heutigen klinischen Praxis kaum mehr von Bedeutung (AWMF et al., 2020).

#### **4.1.1.5 Immuncheckpointinhibitoren und Sarkoidose**

Auch Immuncheckpointinhibitoren können zum Auftreten einer Sarkoidose oder sarkoid-ähnlicher Reaktionen oder zu einer Exazerbation einer bereits bestehenden Sarkoidose führen

(Wilgenhof et al., 2012). Immuncheckpointinhibitoren haben neben den sogenannten zielgerichteten Substanzen in den letzten zehn Jahren zum Durchbruch in der Melanomtherapie geführt. Sie brachten eine deutliche Verlängerung in der Überlebenszeit mit sich (Ugurel et al., 2016) und verdrängten damit die nur wenig wirksame Chemotherapie (AWMF et al., 2020). Durch Interaktion zwischen Antigenpräsentation beziehungsweise Tumorzelle und T-Lymphozyt führt die Immuncheckpointinhibition zu einer stärkeren körpereigenen Tumorabwehrreaktion. Zu den am besten untersuchten Immuncheckpointinhibitoren beim MM zählt das seit 2011 zugelassene Ipilimumab, ein humaner monoklonaler IgG Antikörper gegen das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen-4 (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen-4, CTLA-4), sowie das Nivolumab und das Pembrolizumab, beides Antikörper gegen das programmed cell death protein-1 (PD-1) (AWMF et al., 2020).

Die Blockade durch Ipilimumab an CTLA-4 auf der T-Zelle, führt zu einer erhöhten Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten und damit zu einer gesteigerten Immunantwort, die sich gegen Tumorzellen aber auch gegen körpereigene Zellen richtet (Hodi et al., 2010; AWMF et al., 2020). Autoimmunkrankheiten können somit induziert oder verstärkt werden (AWMF et al., 2020).

Fälle von Sarkoidose oder sarkoid-ähnliche Reaktionen unter Ipilimumabtherapie bei MM wurden bereits zahlreich publiziert (Andersen, Nørgaard, Al-Jailawi & Svane, 2014; Arellano, Mosley & Moore, 2018; Berthod et al., 2012; Eckert et al., 2009; Gilardi, Colandrea, Vassallo, Travaini & Paganelli, 2014; Meinhof, Harkin & Braman, 2016; Murphy, Kennedy, Barry, O'Regan & Power, 2014; Reule & North, 2013; Tissot, Carsin, Freymond, Pacheco & Devouassoux, 2013; Vogel et al., 2012; Wilgenhof et al., 2012), darunter beispielsweise das Auftreten von sarkoid-ähnlichen Läsionen in der Milz 20 Monate nach Ipilimumabtherapie (Andersen et al., 2014). Seve et al. vermuten, dass die verstärkte T-Zell Antwort durch die CTLA-4 Antikörper bei der Bildung von Granulomen eine Rolle spielt (Seve et al., 2009). Um falsch positive Befunde in der PET/CT zu vermeiden, sollten die Sarkoidose oder sarkoid-ähnliche Reaktionen als Differentialdiagnosen zum Progress unter Ipilimumab insbesondere bei einer mediastinalen Lymphadenopathie oder Splenomegalie bedacht werden (Wilgenhof et al., 2012).

Die Häufigkeit einer sarkoid-ähnlichen Lymphadenopathie unter Ipilimumab, die mittels Bildgebung diagnostiziert wurde, lag in der Studie von Tirumani et al. bei 5 % (8 von 147 Patienten) (Tirumani et al., 2015) und in einer Studie von Bronstein et al. bei 6,7 % (8 von 119 Patienten) (Bronstein, Ng, Hwu & Hwu, 2011). Oftmals zeigten sich zusätzlich zur

Lymphadenopathie auch Lungenparenchymveränderungen (Tirumani et al., 2015). Meist waren die Fälle symptomlos und nur durch eine Bildgebung auffällig. In allen Fällen löste sich die sarkoid-ähnliche Lymphadenopathie entweder unter Steroidtherapie oder ohne Therapie im weiteren Verlauf wieder auf.

Auch die Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab können durch eine gesteigerte Immunität Autoimmunkrankheiten auslösen. Hier ist die gemeinsame Zielstruktur der PD-1 Rezeptor, der normalerweise durch Interaktion mit seinem Liganden, programmed death-ligand 1 (PD-L1), die Funktion von aktivierten T-Zellen herunterreguliert. Eine Blockade des Rezeptors durch Anti-PD-1-Antikörper führt demzufolge zu einer verminderten Dämpfung der T-Zellen und somit zu einer gesteigerten Immunantwort insbesondere gegenüber Tumorzellen, da diese oftmals PD-L1 exprimieren (Buchbinder & Desai, 2016).

Auch unter Anti-PD-1-Antikörpertherapie wurden Fälle von Sarkoidose und sarkoid-ähnlichen Reaktionen berichtet (Danlos et al., 2016; Montaudié, Pradelli, Passeron, Lacour & Leroy, 2017). Ein Sarkoidosefall unter der Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab wurde unter anderem von Heppt et al. veröffentlicht (Heppt, Niesert, Flaig & Berking, 2018).

Interessanterweise wurde in den sarkoidalen Granulomen eine starke PD-L1 Expression nachgewiesen (Braun et al., 2014; Heppt et al., 2018; Reuss et al., 2016). Braun et al. wiesen in einer in vitro Studie eine verminderte Proliferation von CD4+-T-Zellen unter PD-1-Blockade nach (Braun et al., 2014). Diese Beobachtungen scheinen paradox und man kann nur annehmen, dass dem PD1/PD-L1 Weg in der Entwicklung der Sarkoidose wohl eine wichtige Rolle zukommt (Heppt et al., 2018). Ebenfalls noch unklar ist, ob die Entwicklung einer Sarkoidose eine Immunreaktion gegen das MM darstellt (Heppt et al., 2018).

#### **4.1.1.6 Zielgerichtete Therapie und Sarkoidose**

Neue Erkenntnisse auf molekularpathologischer und immunbiologischer Ebene führten nicht nur zur Entwicklung von Immuncheckpointinhibitoren, sondern auch zu den sogenannten zielgerichteten Substanzen. Diese, ebenfalls nun fest in den klinischen Alltag etabliert (AWMF et al., 2020), greifen in den Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Signalweg ein, der für die Melanomentwicklung und -progression eine wichtige Rolle spielt. Der MAPK-Signalweg wird in 40-60 % aller MM über eine BRAF Mutation (Davies et al., 2002) und in circa 20 % über eine darüber gelegene NRAS (neuroblastoma rat sarcoma) Mutation (Colombino et al., 2012) aktiviert. Mittels zielgerichteter Substanzen kann nun das BRAF sowie das unterhalb

davon gelegene MEK und somit der MAPK-Signalweg blockiert werden (Davies et al., 2002; Flaherty et al., 2012; AWMF et al., 2020; Long et al., 2014).

Auch unter BRAF/MEK Inhibition wurde von Sarkoidosefällen berichtet. Darunter sechs Fälle unter Vemurafenib, einem BRAF-Inhibitor (Adam et al., 2013; Lheure et al., 2015), zwei Fälle mit der Entwicklung kutaner sarkoidaler Granulome unter Dabrafenib und Tranetinib, einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor (Green, Norris & Wisell, 2013) und von Park et al, ebenfalls zwei Patienten mit einer granulomatösen kutanen Eruption unter BRAF-Inhibition, einmal unter Vemurafenib und einmal unter der Kombination Dabrafenib und Tranetinib (Park, Hawryluk, Tahan, Flaherty & Kim, 2014).

#### 4.1.2 Fibrosierende, teils granulomatöse Entzündung: 2. Patientenfallbericht

Der Ursache für einen falsch positiven Befund in der PET/CT im zweiten vorgestellten Patientenfallbericht lag eine ausgeprägte fibrosierende, teils granulomatöse subkutane Entzündungsreaktion in der rechten Axilla zugrunde. Erschwerend in der Beurteilung dieses Befundes waren der Nachweis einer positiven Lymphknotenmetastase (1/29) nach Lymphknotendisektion an derselben Stelle ein Jahr zuvor und die unveränderte FDG-avide Darstellung der Läsion in der PET/CT über ein halbes Jahr hinweg. Im vorgestellten Patientenfall wird am ehesten von einem Fremdkörpergranulom nach OP ausgegangen, dies stellt aber nur eine Verdachtsdiagnose dar, da das histologische Präparat nicht weiter untersucht wurde. Differentialdiagnostisch muss neben vielen weiteren Diagnosen eine sarkoid-ähnliche Reaktion in Erwägung gezogen werden, wobei diese meist im LK auftritt und es sich hier um subkutanes Fettgewebe handelt. Auch ein kutaner Morbus Crohn, der zeitlich unabhängig zur Manifestation eines gastrointestinalen Crohns auftreten kann, muss bedacht werden, ist aber sehr selten (Busam, 2016; Lebwohl, Fleischmajer, Janowitz, Present & Prioleau, 1984).

Die ausgeprägte fibrosierende Komponente der Entzündungsreaktion spricht für einen bereits länger andauernden Prozess, was retrospektiv durch die unveränderte FDG-avide Darstellung in der PET/CT bestätigt werden kann. Insgesamt ist es sehr schwierig und teils auch unmöglich ein Entzündungsgeschehen von einem tumorösen Prozess abgrenzen zu können, da aktivierte Entzündungszellen, wie beispielsweise Lymphozyten, Makrophagen oder Neutrophile Granulozyten einen sieben- bis achtfach höheren Glukoseumsatz als im Ruhezustand besitzen (Newsholme & Newsholme, 1989). Eine Aktivierung der Entzündungszellen führt zu einer Steigerung der Anzahl an Glukosetransportern an der Zelle (Chakrabarti, Jung, Lee, Liu & Mookerjee, 1994; Gamelli, Liu, He & Hofmann, 1996; Sorbara et al., 1996) sowie zu einer

erhöhten Affinität der Glukosetransporter für 2-Deoxyglukose durch die Wirkung zahlreicher Zytokine und Wachstumsfaktoren (Ahmed, Kansara & Berridge, 1997; Alavi et al., 2002). Selbst in Tumorerkrankungen tragen aktivierte Entzündungszellen maßgeblich zur FDG-Aufnahme bei. So konnten Kubota et al. mittels Mikroautoradiographie zeigen, dass neu geformtes Granulationsgewebe um den Tumor herum sowie Makrophagen, die in die Tumornekrosezone infiltrieren, eine höhere FDG-Aufnahme aufweisen als die Tumorzellen selbst und dies einen Anteil von etwa 24 % der FDG-Aufnahme ausmacht (Kubota et al., 1992). Dieser Anteil kann nach antineoplastischer Therapie sogar noch steigen, da eine Zerstörung von Tumorzellen eine Ansammlung von Makrophagen bedingt (Kaczmarek et al., 1992), die laut Kubota et al. einen zwei- bis viermal so hohen Glukoseumsatz wie Tumorzellen aufweisen (Kubota et al., 1994). Dies mag unter anderem an der hohen Proteinsekretion und dem dadurch erhöhten Energiebedarf liegen (Newsholme & Newsholme, 1989). Es ist also nicht verwunderlich, dass eine Makrophageninfiltration zu falsch positiven Befunden in der Therapiebeurteilung posttherapeutischer PET/CT führen kann (Kubota et al., 1994). Laut einer Studie von Bröcker et al. zeigen 44 % (87/199) der untersuchten Primärmelanome und 42 % (45/107) der Melanommetastasen eine Infiltration mit Makrophagen (Bröcker, Zwadlo, Suter, Brune & Sorg, 1987). Ebenfalls nicht verwunderlich ist es, dass akute und chronische Entzündungsreaktionen, aufgrund der hohen Anzahl an Entzündungszellen, falsch positive Befunde in der PET/CT vortäuschen können. Aufgrund des hohen Glukoseumsatzes sowohl von Entzündungszellen als auch von Tumorzellen, ist der SUV bei der Unterscheidung von entzündlichen Läsionen und tumorösem Gewebe nicht hilfreich (Strauss, 1996).

#### 4.1.3 Reaktive Lymphadenopathie und Lymphadenitis: 3. Patientenfallbericht

Im 3. vorgestellten Patientenfallbericht liegt für die falsch positive Beurteilung zweier in der PET/CT FDG-avid erscheinender LK eine reaktive Lymphadenopathie zugrunde. Histologisch äußert sich eine reaktive Lymphadenopathie wie auch in unserem Fall meist durch eine folliculäre Hyperplasie mit Zunahme an Anzahl und Größe der Sekundärfollikel sowie einer möglichen Ausweitung der Parakortex und dem Mark, jedoch ohne Zerstörung der normalen Lymphknotenstruktur (Slack, 2016). Externe Reize durch beispielsweise Viren, Bakterien oder partikuläre Substanzen gelangen über die afferente Lymphe in den LK und können zu einer adaptiven Immunantwort im LK mit Aktivierung von B- und T-Zellen oder spezialisierten Histiozyten führen. Die konkret aktivierten Zellpopulationen und das folglich morphologische Bild des LK sind von der Erkrankungsursache abhängig. Was genau bei dem oben erwähnten Patientenfall zu einer reaktiven Lymphadenopathie geführt hat, ist unklar. Wie oben bereits

erwähnt weisen aktivierte Entzündungszellen einen stark erhöhten Glukoseumsatz auf. Neben dieser physiologischen Hyperplasie gibt es noch Reaktionen, bei denen der LK selbst Angriffspunkt der Erreger ist und sich die eigentliche Effektorphase der Entzündungsreaktion im LK selbst abspielt. Eine Lymphadenitis mit temporärer Schwellung und Schmerzen ist die Folge (Rüdiger & Geissinger, 2011). Eine Unterscheidung zwischen reaktiv veränderten LK, Lymphadenitis und tumorösem Gewebe ist mittels SUV, wie weiter oben bereits erwähnt, nicht möglich. Hilfreich können dagegen Informationen aus der CT sein, wie beispielsweise eine normale Lymphknotenmorphologie, ein fettiges Hilum und eine schmale Kortex. Diese Zeichen sprechen eher für einen entzündlichen oder benignen LK als für einen malignen Prozess (Corrigan et al., 2015).

Im Folgenden werden einige Patientenfälle, die aufgrund einer reaktiven Lymphadenopathie oder Lymphadenitis und einer demzufolge erhöhten FDG-Aufnahme in einem oder mehreren LK in der PET/CT die Diagnose Melanomprogress erhielten, vorgestellt:

In einem Fall von Park et al. täuschte eine Infektion mit Mykobakterium Tuberkulosis einen Progress vier Jahre nach Erstdiagnose MM vor. Die von Park et al. vorgestellte Patientin wies in der PET/CT eine ausgeprägte FDG-Aufnahme in nuchalen, hilären, mediastinalen, parasternalen und abdominalen LK (Park, Kim & Park, 2013) auf. Aufgrund der hohen Verstoffwechslung von Glukose in granulomatösem Gewebe kann eine Tuberkulose ebenso wie die Sarkoidose leicht zu falsch positiven Befunden in der PET führen (Alavi et al., 2002; Bakheet, Powe, Ezzat & Rostom, 1998; Knopp & Bischoff, 1994). Der SUV tuberkuloider Prozesse liegt ähnlich hoch wie der SUV maligner Prozesse, während er bei atypischen Mykobakterien eher niedrigere Werte aufweist (Hara, Kosaka, Suzuki, Kudo & Niino, 2003). Besonders in Ländern mit einer hohen Tuberkuloseprävalenz oder bei Patienten mit Immigrationshintergrund aus Hochinzidenzländern sollte eine Tuberkuloseinfektion stets als Differentialdiagnose zum Progress bedacht werden (Goo et al., 2000). Auch bei immunsupprimierten Patienten sollte an eine Tuberkulose gedacht werden. Die Tuberkuloseinzidenz an sich ist bei Krebspatienten erhöht (Kamboj & Sepkowitz, 2006).

Neben den typischen Mykobakterien wie dem *Mycobacterium tuberculosis*, dem *Mycobacterium bovis*, dem *Mycobacterium africanum* sowie dem *Mycobacterium leprae* können selbstverständlich auch Infektionen mit atypischen Mykobakterien zu einer gesteigerten FDG-Aufnahme führen und somit Ursache für einen falsch positiven Befund sein (Culverwell, Scarsbrook & Chowdhury, 2011).

Zwei weitere falsch positive Befunde in der PET/CT bei Melanompatienten wurden durch eine Infektion mit *Toxoplasma gondii* verursacht (Ivanova, Glatz, Zippelius, Nicolas & Itin, 2012; Spieth, Risse, Kaufmann & Gille, 2002). Hier täuschten einmal eine zervikale und axilläre Lymphadenitis (Spieth et al., 2002) sowie eine generalisierte Lymphadenitis (Ivanova et al., 2012) Lymphknotenmetastasen in der PET/CT vor. *Toxoplasma gondii* ist ein ubiquitär vorkommender intrazellulärer Parasit. Eine Lymphadenitis tritt in 10-20 % aller akuten Infektionen bei immunkompetenten Patienten auf, vorwiegend in der zervikonuchalen Region, seltener in anderen Regionen des lymphatischen Systems. Obwohl Fieber, Myalgien, Schüttelfrost und Halsschmerzen als Begleiterscheinungen auftreten können, verläuft die Infektion meist symptomlos. Die Diagnosestellung erfolgt serologisch oder über einen direkten Erregernachweis (Röse, 1997). Eine Toxoplasmose muss als mögliche, wenn auch seltene Ursache für eine FDG-Aufnahme in LK im Rahmen einer PET/CT Untersuchung bedacht werden (Spieth et al., 2002). Weitere parasitäre Erkrankungen wie beispielsweise die Paragonimiasis können ebenfalls zu falsch positiven Befunden führen (Chang et al., 2006).

Des Weiteren können Virusinfektionen wie beispielsweise die HIV-Infektion (Scharko et al., 2003), die Hepatitis-C-Virus-Infektion (Culverwell et al., 2011) oder eine infektiöse Mononukleose (Krause, Beyer et al., 2007) mit einer erhöhten FDG-Aufnahme einhergehen. Die infektiöse Mononukleose habe ebenfalls schon zu einer falsch positiven Befunderhebung in der PET/CT geführt (Jacene, Stearns & Wahl, 2006).

Einem weiteren Fall einer falsch positiven Lymphknotenbeurteilung bei einer Patientin mit MM lag eine Kikuchi-Fujimoto Lymphadenitis zugrunde (Urbanellis, Chin-Lenn, Teman & McKinnon, 2015). Die Kikuchi-Fujimoto Lymphadenitis oder histiozytäre nekrotisierende Lymphadenitis ist eine äußerst seltene, gutartige selbstlimitierende Erkrankung unbekannter Genese, die sich meist durch eine zervikale Lymphadenopathie, subfebrilen Temperaturen und Nachtschweiß äußert. Die Erkrankung tritt häufiger in der asiatischen Bevölkerung auf, das Erkrankungsalter liegt meist unter dreißig Jahren und Frauen sind in etwa dreimal so häufig betroffen wie Männer. Die Therapie erfolgt symptombezogen (Jamal, 2012).

Ein weiterer Fall mit mediastinaler und zervikaler Lymphknotenrauceraufnahme in der PET/CT bei einer Melanompatientin, der zunächst falsch positiv eingeordnet wurde, war durch eine Histoplasmose bedingt (Mackie & Pohlen, 2005). Die Histoplasmose ist eine systemische Mykose, die durch Histoplasma-Arten, meist dem Pilz *Histoplasma capsulatum*, verursacht wird. Fast ausschließlich ist nach Inhalation der Sporen die Lunge befallen. Über den Blutkreislauf können die Histoplasmen jedoch auch sekundär die LK, die Milz, die Leber sowie

weitere Organe befallen. Je nach Zustand des Patienten unterscheidet sich der klinische Verlauf erheblich und reicht von einer klinisch stummen und selbstlimitierenden Erkrankung bis zu einer disseminierten Infektion mit letalem Ausgang (Conces, 1996).

Ein weiterer Fall zeigt, dass auch postoperative Flüssigkeitsansammlungen zu einem reaktiven Lymphknotengeschehen führen und Ursache für einen falsch positiven PET/CT Befund sein können. Eine 36-jährige Melanompantin, die aufgrund einer operativ entfernten M. Rectus abdominis Metastase mit einem präperitonealen Polypropylenetz versorgt wurde, entwickelte im Verlauf ein periprothetisches Serom mit einem Volumen von 1 Liter, welches sich spontan auflöste. Zwei Monate später zeigten sich in der PET/CT eine hohe periprothetische FDG-Aufnahme mit zahlreichen FDG-aviden omentalen LK sowie ein hilärer mediastinaler FDG-avid Herd. Die Patientin wurde bei Verdacht auf Progress mit Nivolumab therapiert. Aufgrund starker gastrointestinaler Nebenwirkungen wurde die Therapie abgesetzt. Eine Laparoskopie, mit dem Ziel der Resektion aller verbliebenen malignen Herde, konnte jedoch keinerlei metastatisches Geschehen nachweisen, es zeigten sich lediglich reaktive LK. Die Autoren vermuten ein reaktives Entzündungsgeschehen aufgrund des Seroms (Gomez Portilla, Onaindia, Larrañaga, López de Heredia & Echenagusía, 2017).

Die obige Ausführung und dargestellten Patientenfälle verdeutlichen, dass Entzündungsgeschehen vor allem in LK Ursache für falsch positive Befunde in der PET/CT sein können. Umgekehrt kann jedoch aber auch die PET/CT zur Fokussuche bei Fieber mit unklarer Ursache (Fever of unknown origin, FUO) eingesetzt werden (Blockmans et al., 2001).

#### 4.1.4 Warthin Tumor: 4. Patientenfallbericht

Der Warthin Tumor, auch Zystadenolymphom genannt, ist der zweithäufigste gutartige Tumor der Glandula Parotis. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von über sechzig Jahren. Insgesamt macht er etwa 14 % aller Parotistumore aus (Eveson & Cawson, 1986). Meist tritt der Tumor unilateral und unifokal auf, nur in 7-12 % der Fälle kommt er beidseitig und in 2-6 % multifokal vor (Hilton, Phillips, Hellquist & Premachandra, 2008). Anatomisch imponiert er rund und besitzt aufgrund der zystischen Komponente eine weiche Oberfläche (Fantozzi, Bone & Fox, 1985). Häufig ist der Tumor am unteren Pol der Parotis lokalisiert (Seifert, 1997). Die Diagnostik eines Warthin Tumors erfolgt mittels Anamnese, Klinik, Sonographie und wahlweise CT oder MRT. Reicht das nicht aus, lässt sich eine definitive Diagnose meist mittels Feinnadelbiopsie stellen (Veder, Kerrebijn, Smedts & den Bakker, 2010). In unserem Fall kam es bei Verdacht auf Malignität nicht zu einer

Feinnadelbiopsie im Vorfeld, da eine Punktion stets die Gefahr der Verteilung von Metastasen mit sich bringt. Nicht mehr zeitgemäß ist die Szintigraphie, die die Eigenschaft von Warthin Tumoren nutzt, Technetium<sup>99m</sup>-Pertechnetat stärker anzureichern als das umliegende Gewebe (Canbay, Knorz, Heimann, Hildmann & Tiedjen, 2002). In der PET stellt sich der Warthin Tumor, wie auch in unserem Fall gezeigt, sehr FDG-avid dar. Mikroskopisch setzt er sich aus einer tubulär zystischen Struktur mit doppelreihigem Epithel und einem lymphoiden Stroma zusammen. Die innere Schicht des Epithels besteht aus Onkozyten, deren Zytoplasma reich an Mitochondrien ist (Seifert, 1996). Man nimmt an, dass dieser Mitochondrienreichtum für die starke Glukoseanreicherung mitverantwortlich ist. Eine weitere Theorie besagt, dass das lymphoide Stroma Grund für die starke FDG-Anreicherung ist (Horiuchi, Yasuda, Shohtsu & Ide, 1998). Lee et al. stellten fest, dass der SUV von Warthin Tumoren signifikant höher ist, als der von anderen Tumoren und chronischen Entzündungen der Glandula Parotis und sich mit dem SUV maligner Läsionen überschneidet (Lee, Rho & Won, 2009). Auch das pleomorphe Adenom der Glandula Parotis, die häufigste benigne Neoplasie der Ohrspeicheldrüse, reichert FDG in der PET an, allerdings nicht so stark wie der Warthin Tumor. Eine Dignitätsbeurteilung parotidealer Läsionen mittels SUV scheint daher schwierig. Inflammatorische Prozesse können dagegen jedoch von malignen Prozessen in der Parotis mittels SUV abgegrenzt werden (Okamura et al., 1998).

Der Warthin Tumor als Stolperfalle bei Patienten mit MM wurde in der Literatur bereits von Fogarty et al. berichtet (Fogarty, Mok, Taranto & Murray, 2005). Das Auftreten eines Warthin Tumors in LK der Halsregion stellt sich als besonders schwierig in der Unterscheidung zu Metastasen da (Schwarz, Hürlimann, Soyka, Bortoluzzi & Strobel, 2009). Man nimmt an, dass sich der Tumor von heterotopen, in den LK gelegenen Speicheldrüsenausführungsgängen herleitet (Thompson & Bryant, 1950), die nicht nur in der Markregion der Parotis, sondern eben auch in der Halsregion auftreten (Seifert, 1996). Abgesehen von den Warthin Tumoren sind primäre Speicheldrüsentumore in den LK der Parotis oder der Halsregion selten (Seifert, 1997).

Die Standardtherapie des Warthin Tumors ist eine vollständige chirurgische Entfernung. Da der Tumor aber nur langsam wächst und nur sehr selten entartet (Thangarajah, Reddy, Castellanos-Arango & Panarese, 2009) und zudem auch meist asymptomatisch ist, kann nach Diagnosesicherung bei multimorbiden Patienten mit hohem Narkoserisiko oder aber auch bei Patienten, die wie im oben vorgestellten Fall keinen operativen Eingriff wünschen, von einem Eingriff abgesehen werden (Reddy, Thangarajah, Castellanos-Arango & Panarese, 2008). Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei FDG-aiden asymptomatischen Strukturen, die erstmalig

im PET/CT auffällig sind, um Warthin Tumore handelt, ist groß (Lee et al., 2009). Dies sollte stets bei der Beurteilung von FDG-aviden Läsionen der Glandula Parotis bedacht werden.

#### 4.1.5 Mammakarzinom und Zweittumor: 5. Patientenfallbericht

Der 5. Patientenfall ist in zweifacher Hinsicht interessant. Zum einen entwickelte die Patientin ein Mammakarzinom, welches erstmalig in der PET/CT im Rahmen des Primärstaging auffiel und zum anderen zeigten sich mehr als vier Jahre später im Rahmen einer Verlaufskontrolle FDG-avide LK und Raumforderungen in der PET/CT, die erstmalig den Anschein eines Progresses erweckten. Da die Sarkoidose als Ursache für falsch positive Befunde in der PET/CT bei Patienten mit MM schon weiter oben besprochen wurde, wird folglich lediglich auf den Befund des Mammakarzinoms im Speziellen und die Entdeckung von Zweittumoren im Rahmen einer PET/CT-Untersuchung im Allgemeinen eingegangen. Der dargestellte Patientenfall soll das mögliche Auftreten eines primären Zweittumors als Zufallsbefund in der PET/CT im Rahmen des Stagings in den Fokus rücken. Obwohl es sich bei der Entdeckung eines Zweittumors nur indirekt um einen falsch positiven Befund handelt, da die traceranreichernde Struktur malignen und nicht benignen Ursprungs ist, ist der Fall dennoch von großer Bedeutung und wurde in die Fallserie mit aufgenommen, da eine Fehlinterpretation dieser FDG-aviden Läsion fatale Folgen hätte mit sich bringen können.

Aufgrund massiver Verbesserungen in der Überlebenszeit von Patienten mit MM in den letzten Jahren, ist auch die Erkennung und Behandlung von potenziellen Langzeitkomplikationen von steigender Wichtigkeit. Zu diesen Langzeitkomplikationen zählen auch Zweittumore. Diese werden oft, wahrscheinlich aufgrund des Stagings und der regelmäßigen Nachsorge bei Tumorpatienten, in einem noch sehr frühen Stadium entdeckt und besitzen deshalb bei sofortiger Therapie eine ausgezeichnete Prognose (Ishimori, Patel & Wahl, 2005).

Auch wenn bei der Patientin letztendlich nicht eruierbar ist, welche Tumorart zuerst aufgetreten ist, wird das Mammakarzinom hier als Zweittumor bezeichnet, da seine Entdeckung nach der Diagnosestellung des MM erfolgte.

##### 4.1.5.1 Entdeckung primärer Zweittumore als Zufallsbefund in der PET/CT

Die Häufigkeit der Entdeckung primärer Zweittumore als Zufallsbefund in der PET/CT bei onkologischen Patienten liegt laut einer Studie von Ishimori et al. bei mindestens 1,2 %. Von insgesamt 1912 Patienten erweckten 4,1 % den Verdacht auf einen Zweittumor, davon konnte jedoch nur die Hälfte weiterverfolgt werden, die Hälfte hier wiederum, erwies sich als benigne

(Ishimori et al., 2005). Ein ähnliches Ergebnis erzielten Wang et al. in ihrer Studie mit gesamt 1727 Patienten (Wang et al., 2007). Die in der PET/CT entdeckten Zweittumore befanden sich am häufigsten in absteigender Reihenfolge in der Lunge, in der Mamma und im Darm (Beatty et al., 2009).

#### **4.1.5.2 Zweittumorrisiko bei Melanompatienten**

Mittels großer Datenanalyse aus der Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) Datenbank des National Cancer Instituts aus den USA wurde gezeigt, dass 12,1 % von insgesamt 89.515 Melanompatienten mit einem Überleben von mindestens zwei Monaten nach Diagnosestellung mindestens einen weiteren malignen Tumor entwickelten. Das Gesamtrisiko war demnach um 28 % erhöht. In einem Viertel der Fälle kam es zur Ausbildung eines weiteren Melanoms. Laut dieser Datenanalyse besteht somit ein neunfach erhöhtes Risiko für Patienten mit MM ein weiteres Melanom zu entwickeln. Die häufigsten Krebsarten neben einem weiteren Melanom waren das Prostatakarzinom, das weibliche Mammakarzinom und das Non Hodgkin Lymphom. Des Weiteren konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung maligner Tumore der Speicheldrüsen, des Dünndarms, der Niere, der Schilddrüse aber auch für okuläre Melanome, Weichteilsarkome und der chronisch lymphatischen Leukämie nachgewiesen werden (Bradford, Freedman, Goldstein & Tucker, 2010). Auch kleinere Studien konnten eine Assoziation zwischen MM und diversen Tumorentitäten nachweisen (Jung, Dover & Salopek, 2014; Spanogle, Clarke, Aroner & Swetter, 2010; Swerdlow, Storm & Sasieni, 1995; Teppo, Pukkala & Saxén, 1985; Wassberg, Thörn, Yuen, Ringborg & Hakulinen, 1999). Je nach geographischer Lage der Studie variierte diese Auswahl, welches einen Einfluss der unterschiedlichen Umgebungsfaktoren vermuten lässt (Jung et al., 2014). So zeigte sich in Asien ein anderes Tumorprofil als beispielsweise in Amerika oder Finnland (Hwang et al., 2010; Spanogle et al., 2010; Teppo et al., 1985).

Die Ätiologie eines primären Zweittumors ist höchstwahrscheinlich multifaktoriell bedingt und von Genetik, diversen immunologischen Abläufen, hormonellen und geschlechtsspezifischen Faktoren, exogenen Einflüssen und von weiteren noch unbekanntem Faktoren abhängig (Bhatia, Estrada-Batres, Maryon, Bogue & Chu, 1999). Einige Krebsarten zeigen einen Zusammenhang aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren: So stellt beispielsweise das Rauchen einen Risikofaktor sowohl für das Lungenkarzinom als auch für Tumore im Kopf-Hals Bereich dar, diätetische und endokrine Faktoren spielen eine Rolle bei der Entwicklung gynäkologischer Krebserkrankungen, das UV-Licht ist für die Entstehung melanozytärer als auch nicht

melanozytärer Hautkrebsarten hauptverantwortlich und virale Erreger spielen eine Rolle bei der Entstehung von Zervixkarzinom und Tumoren im Anogenitalbereich (Ishimori et al., 2005).

Die Entwicklung von Zweittumoren kann auch mit einer potentiell kanzerogenen Diagnostik (Bradford et al., 2010) und Behandlung des anfänglichen Krebses verbunden sein, wie etwa Chemotherapie, Strahlentherapie oder beidem (Ishimori et al., 2005). Gutman et al. konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen Chemotherapie oder Bestrahlung in der Vorgeschichte bei Patienten mit MM und der Entwicklung von Zweittumoren nachweisen (Gutman et al., 1991; Swerdlow et al., 1995). Auch unsere Patientin hat noch keine Therapie für ihr Melanom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des malignen Zweittumors erhalten.

Das relative Risiko für Melanompatienten einen weiteren Krebs zu entwickeln, abgesehen von einem weiteren Hautkrebs, verglichen mit der Vergleichsaltersklasse, ist nur bei Patienten unter fünfzig Jahren (Swerdlow et al., 1995) erhöht, beziehungsweise steigt mit sinkendem Alter (Bradford et al., 2010). Patienten unter dreißig weisen das höchste relative Risiko auf, einen Zweittumor zu entwickeln. Das absolute Risiko ist bei männlichen Patienten mit fünfzig Jahren und darüber am höchsten (Bradford et al., 2010). Das ist auch nicht verwunderlich, denn das Risiko Krebs zu entwickeln, steigt mit zunehmendem Alter. Patienten mit MM, unabhängig der Altersgruppe, sollten daher unter stetiger Überwachung sein, nicht nur neue Melanome zu entwickeln, sondern auch mögliche andere Zweittumore.

#### **4.1.5.3 FDG-avide Läsionen in der Mamma**

Die geschätzte Prävalenz einer in der PET oder PET/CT zufällig entdeckten FDG-aviden Läsion in der Mamma beträgt laut einer Metaanalyse von Bertagna et al. 0,40 (Bertagna et al., 2014). Diese hat ein 50 %-iges Risiko maligne zu sein und soll bis zum Ausschluss des Gegenteils als potenzieller Brustkrebs bewertet werden (Bertagna et al., 2014). Die radiologische und nuklearmedizinische Beurteilung einer FDG-aviden Struktur in der Mamma erweist sich insbesondere in sehr fettreichem Brustgewebe als schwierig, da eine traceranreichernde Struktur hier stets auch verbliebenes Brustdrüsengewebe mit physiologischer FDG-Aufnahme repräsentieren kann (Corrigan et al., 2015). Avril und Kollegen zeigen in ihrer Studie, dass der SUV benigner Tumoren der Mamma signifikant niedriger liegt, als der SUV maligner Tumoren der Mamma (Avril et al., 1996). Benigne FDG-avide Läsionen können zum Beispiel eine akute oder chronische Entzündung, eine physiologische Laktation, Fettnekrosen, benigne Tumoren, wie zum Beispiel das Fibroadenom oder postchirurgische Veränderungen darstellen. Eine genauere Einordnung der FDG-aviden

Struktur, kann wie in unseren Fall durch eine Mammographie erfolgen. Auch die Sonographie oder die MRT können dazu beitragen, die Läsion genauer zu charakterisieren (Adejolu, Huo, Rohren, Santiago & Yang, 2012).

#### 4.1.5.4 Zusammenhang MM und Mammakarzinom

Das relative Risiko für Melanompatientinnen ein Mammakarzinom zu entwickeln, liegt laut einer Studie von Bradford und Kollegen bei 1.10 und damit signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe ohne Melanom (Bradford et al., 2010). Laut einer Studie von Spanogle und Kollegen liegt die Standardized Incidence Ratio (SIR) bei 1.07 und damit ebenfalls signifikant erhöht (Spanogle et al., 2010). Gutman et al. fanden ein relatives Risiko von 6.4 und somit ein sechsfach erhöhtes Risiko für Melanompatientinnen an einem Mammakarzinom zu erkranken. Diese Zahl sei nicht allein durch eine intensivere medizinische Überwachung begründet (Gutman et al., 1991). In einer Studie von Schallreuter und Kollegen erweist sich das Mammakarzinom unter den weiblichen Patienten mit MM als die häufigste Zweitumorart (18/39) (Schallreuter, Levenig & Berger, 1993). Goggins et al. untersuchten den statistischen Zusammenhang beider Krebsarten und fanden ein niedriges aber dennoch signifikant erhöhtes Risiko für Melanompatientinnen an Brustkebs zu erkranken und umgekehrt (Goggins, Gao & Tsao, 2004). Zahlreiche kleinere Studien konnten jedoch dagegen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang der beiden Krebsarten nachweisen (Bhatia et al., 1999; Schmid-Wendtner, Baumert, Wendtner, Plewig & Volkenandt, 2001; Swerdlow et al., 1995; Wassberg, Thörn, Yuen, Ringborg & Hakulinen, 1996).

Genetische Untersuchungen zeigen, dass Familien mit einer CDKN2A Mutation nicht nur ein gehäuftes Vorkommen an MM aufweisen, sondern auch ein erhöhtes Vorkommen an Brustkrebs und Pankreaskarzinom (Borg et al., 2000). Ebenso konnte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko an MM bei positiver BRCA2 Mutation festgestellt werden (Easton, 1999).

In vitro Experimente lassen einen hormonellen Zusammenhang von Brustkrebs und MM vermuten. So zeigte Östrogen eine proliferative Wirkung auf Melanozyten und Melanomzellen, während sich Progesteron antiproliferativ und proapoptotisch darstellte (Fang, Zhang, Zhou & Li, 2010; Leder, Brown & Ramaraj, 2015; Ramaraj & Cox, 2014; Wiedemann, Nägele, Schramm & Berking, 2009). Demzufolge wurde Progesteron bereits als neues potentiell Antikrebsmittel in der Melanomtherapie vorgeschlagen (Leder et al., 2015). Eine große Studie aus Norwegen zeigt, dass eine Hormontherapie mit Östrogen während der Menopause ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines MM mit sich bringt, eine Kombinationstherapie mit

Östrogen und Progesteron dagegen nicht. So erhöhte jedes Milligramm orales Östrogen das Risiko an einem Melanom zu erkranken um 24 %. Progesteron zeigte den gegenteiligen Effekt mit einer Risikoabnahme um 29 % für jede 10 Milligramm monatlich mehr in der Dosis (Botteri et al., 2017). Ein ähnliches Ergebnis wurde von einer niederländischen Studie festgestellt (Koomen et al., 2009). Des Weiteren konnte ein Zusammenhang von Schwangerschaft und verstärktem Melanomwachstum festgestellt werden (Slingluff & Seigler, 1992). Eine große französische Studie kam zu dem Ergebnis, dass Frauen mit spät einsetzender Menarche, unregelmäßigen Zyklen, kürzerer Fertilitätszeit und frühem Beginn der Menopause ein erniedrigtes Risiko haben, an einem Melanom zu erkranken (Kvaskoff, Bijon, Mesrine, Boutron-Ruault & Clavel-Chapelon, 2011). Auffällig ist auch ein Wechsel in der Führung der Erkrankungsraten von weiblich auf männlich in der Altersklasse 50/54 (RKI & GEKID, 2017), welche durch die menopausale Hormonumstellung verursacht sein könnte (Goggins et al., 2004). Trotzdem bleibt der Einfluss exogener weiblicher Sexualhormone auf die Entwicklung MM kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2011 konnte keine Assoziation zwischen Hormontherapie während der Menopause oder Einnahme oraler Kontrazeptiva und Melanomentwicklung nachweisen (Gandini et al., 2011). Somit bleibt ein hormoneller Zusammenhang dieser beiden Tumorentitäten weiterhin spekulativ (Goggins et al., 2004).

## 4.2 Weitere mögliche Ursachen für falsch positive Befunde in der PET/CT bei MM

### 4.2.1 Pseudoprogression

Mit der Einführung der Immuntherapie ist eine neue Ära in der Krebstherapie angebrochen. Immunmodulatoren führen zu einer Immun- und T-Zell Aktivierung und damit zu einer möglichen Erkennung und Bekämpfung des Tumors durch das eigene Immunsystem selbst. Sie zählen damit zu der wichtigsten Klasse an neuen Krebstherapeutika (Couzin-Frankel, 2013). Im Gegensatz zu den bislang eingesetzten Chemo- und Strahlentherapien zeigen diese in ihrem Ansprechverhalten jedoch Besonderheiten, die ganz neue Herausforderungen an den befundenden Radiologen und klinisch behandelnden Arzt stellen (Schiller & Hassel, 2015).

Radiologisch kann es bei Therapieansprechen zu einer Tumorgrößenzunahme oder zur Detektion neuer Tumorläsionen vormals okkulten Metastasen kommen, ehe es im weiteren Verlauf zu einer Reduktion des Tumors kommt (Chiou & Burotto, 2015). In frühen Studien zur Immuntherapie bei Melanompatienten wurde dieses einzigartige Phänomen Pseudoprogression

genannt (Seymour et al., 2017). Diesem Phänomen, welches erstmals einem auflodernden Tumor ähnelt, liegt immunologisch eine Tumordinvasion von T-Zellen zugrunde (Wolchok et al., 2009). Immunhistologisch zeigt sich eine Anfärbung auf CD8<sup>+</sup>-T-Zellen, TIA-1 und Granzym B (Di Giacomo et al., 2009). Die Zunahme an Entzündungszellen im Tumor führt nicht nur zu einer vermehrten Traceraufnahme in der PET mit Zunahme des SUV, sondern auch zu einer sichtbaren Tumorgößenzunahme, messbar in der alleinigen CT (Cho et al., 2017). Anti-CTLA-4 Antikörper erhöhen des Weiteren die Aktivität von T-Zellen in den drainierenden LK (Wong, McArthur, Hofman & Hicks, 2017).

Um dieses besondere Antwortmuster nicht als Therapieversager zu verkennen, wurden in den vergangenen Jahren speziell für die Immuntherapie neue Therapiebeurteilungskriterien entwickelt. So erschienen im Jahr 2017 für die PET die „PET/CT Criteria for early prediction of Response to Immune checkpoint inhibitor Therapy“ (PECRIT) (Cho et al., 2017) und im Jahr 2018 die „PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy“ (PERCIMT) (Anwar et al., 2018). Diese neuen Kriterien müssen allerdings erst noch in größeren Fallzahlen erprobt und die Fallzahlen auf die PD-1 Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab ausgebaut werden. Auch für die CT und die MRT wurden neue Kriterien zur Beurteilung von Immuntherapeutika entworfen wie die „immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (iRECIST) aus dem Jahr 2017 (Seymour et al., 2017) oder die „immune-related Response Criteria“ (irRC) aus dem Jahr 2009 (Wolchok et al., 2009). Um mit diesen Kriterien eine Pseudoprogression leichter identifizieren zu können, fordern sowohl iRECIST als auch irCR beispielsweise eine erneute Schnittbildgebung im Abstand von vier bis acht Wochen nach erstmaligem Verdacht auf Progress. Bis dahin handelt es sich definitionsgemäß um eine unconfirmed progressive disease (iUPD) (Seymour et al., 2017).

Herkömmliche Therapiebeurteilungskriterien wie die „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1“ (RECIST 1.1) für die CT und MRT (Therasse et al., 2000) oder die „PET Response Criteria in Solid Tumors“ (PERCIST) (Wahl, Jacene, Kasamon & Lodge, 2009) beziehungsweise die „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) Kriterien (Young et al., 1999) für die PET reichen bei Therapie mit Immuntherapeutika nicht aus, um einen Pseudoprogress von einem richtigen Progress zu unterscheiden, falsch positive Befunde wären die Folge.

Ein Pseudoprogress tritt bei circa 10 % aller Melanompatienten unter Immun-Checkpoint-Blockade (ICB), meist unter CTLA-4-Inhibition, weniger unter Anti-PD1-Blockade, kongruent mit der häufigeren Inzidenz an autoimmunen Nebenwirkungen (Wong et al., 2017), auf (Chiou

& Burotto, 2015; Wolchok et al., 2009). Bei anderen Tumorarten ist dieses Phänomen mit einem Vorkommen von weniger als 3 % seltener (Aide et al., 2019). Häufig entwickelt sich ein Pseudoprogess bereits wenige Wochen nach Therapiebeginn, mit einem späten Pseudoprogess von mehr als zwölf Monaten nach Behandlungsstart muss aber gerechnet werden (Hodi et al., 2016; Kong et al., 2016). In einer Studie von Hodi wiesen 5 % der Patienten einen frühen Pseudoprogess und 3 % der Patienten einen späten Pseudoprogess von insgesamt 655 Patienten mit MM unter Therapie mit Pembrolizumab auf (Hodi et al., 2016). Ein Pseudoprogess äußert sich oftmals an den LK. Häufiger jedoch ist bei Melanompatienten die Beteiligung nicht nodaler Lokalisationen, wie beispielsweise den Nieren, der Leber, der Lunge, dem Peritoneum oder den Nebennieren (Hodi et al., 2016). Noch ist nicht klar, ob ein klinischer Benefit mit einem erhöhten Langzeitüberleben durch das Phänomen Pseudoprogess resultiert (Chiou & Burotto, 2015).

Das mögliche Auftreten falsch positiver Befunde in der PET/CT aufgrund Pseudoprogession wird von Daten an 27 Patienten mit metastasiertem Melanom unter Erhaltungstherapie mit Anti-PD-1-Antikörpern verdeutlicht. Bei 15 von 27 Patienten waren in einem Medianintervall von 15 Monaten nach Therapiebeginn noch PET-positive Herde zu sehen, von denen acht dieser Patienten biopsiert wurden. Davon wiesen 5 von 8 Patienten (62 %) vitales Tumorgewebe auf, während 3 von 8 Patienten (38 %) nur Immunzellinfiltrate zeigten. Die malignen Läsionen hatten hier einen höheren medianen  $SUV_{max}$  im Vergleich zu den entzündlichen Läsionen ( $SUV_{max}$ : 18 versus 7,1) (Kong et al., 2016).

Zur Differenzierung einer Pseudoprogession versus echtem Krankheitsprogress kann die Symptomatik des Patienten weiterhelfen. Kommt es zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, des Performance-Status oder zu einem Neuauftreten starker Schmerzen, spricht das eher für einen wahren Progress. Kommt es dagegen zu einem Gleichbleiben oder gar einer Verbesserung der Symptomatik, spricht das eher für einen Pseudoprogess (Foller, Oppel-Heuchel & Grimm, 2018). Zudem sind Läsionen, die vor und nach Therapie einen ähnlichen SUV aufweisen für eine Pseudoprogession verdächtiger, als Läsionen deren SUV sich im Verlauf verändert, es sei denn, es kommt aufgrund der Behandlung zu einem Partialvolumeneffekt, bedingt durch einen sehr kleinen Resttumor oder einer ausgeprägten Nekrose im Tumor. Eine symmetrische Tracermehranreicherung in hilären und mediastinalen LK in einem sarkoidoseähnlichem Muster, FDG-avide LK im Metastatenabstromgebiet oder eine diffuse Traceraufnahme in der Milz sind ebenfalls Hinweise für eine Pseudoprogession. Hier sollte auf jeden Fall zuerst eine weitere Schnittbildgebung durchgeführt werden, bevor die

endgültige Diagnosestellung „Progress“ erfolgt (Wong et al., 2017). Perng et al. empfehlen bei einer milden FDG-Aufnahme mehrerer LK unter Immuntherapie eine erneute PET/CT nach ein bis zwei Monaten durchzuführen, um eine entzündliche Reaktion zu verifizieren (Perng, Marcus & Subramaniam, 2015). Zur Unterscheidung der beiden Entitäten kann als Ultima Ratio eine Biopsie durchgeführt werden (Foller et al., 2018).

Das Phänomen Pseudoprogression muss nicht nur zum normalen Progress, sondern auch zum sogenannten Hyperprogress abgegrenzt werden, welcher bei bis zu 10 % aller Fälle unter PD-1 Blockade beschrieben wurde. Dieser äußert sich durch eine rapide Tumorgrößenzunahme mit schnellem Krankheitsprogress und Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Auch das Gesamtüberleben wird negativ beeinflusst. Prädiktive Faktoren sowie eine genaue Krankheitsentstehung sind noch unklar (Champiat et al., 2017; Ledford, 2017).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einsatz dieser neuen Krebstherapeutika ein Umdenken in der radiologisch-onkologischen Beurteilung erfordert. So ist eine Zunahme in der Tumorgröße, Anzahl der verdächtigen Läsionen oder des SUV unter Immuntherapie nicht sofort gleichzusetzen mit einem Tumorprogress. Die Kenntnis über dieses Phänomen ist für eine korrekte radiologische Befundung und für eine daraus folgende gute Therapieentscheidung essenziell. Bei falsch positiver Beurteilung würde es bei einer eigentlich sonst wirksamen Therapie zu einem Behandlungsabbruch oder zumindest zu einer Therapiemodifikation kommen, die sich bei einigen Patienten negativ auswirken könnte. Die neu entwickelten Kriterien, einen Pseudoprogress zu erkennen, müssen sich erst noch in der klinischen Routine beweisen und etablieren. Bis dahin und selbst nach Etablierung heißt es aber weiterhin Vorsicht in der Beurteilung von Patienten unter Immuntherapie. Allein die Notwendigkeit für neue Kriterien unterstreicht die Komplexität in der Therapiebeurteilung bei Gabe von Immuntherapeutika und die Gefahr falsch positive Befunde nicht nur in der PET/CT zu erheben.

#### 4.2.2 Immunvermittelte Nebenwirkungen

Durch Reaktivierung des Immunsystems führen Immuntherapeutika zu einem neuen Toxizitätsprofil. Immunvermittelte Nebenwirkungen oder sogenannte immune-related adverse events (irAE) können so gut wie alle Organsysteme betreffen. Zu den irAE, die häufig in der PET/CT zu erkennen sind, gehören beispielsweise die Thyreoiditis, Hypophysitis, Kolitis, Adrenalitis, Hepatitis, Pankreatitis und Pneumonitis (Wong et al., 2017). Fallstricke in der Responsebeurteilung können sich insbesondere bei einer nicht Unterscheidung gegenüber Metastasen ergeben. Einzelfallberichte verdeutlichen dies. So lies sich eine bilaterale

Adrenalitis, welche drei Monate nach Beginn einer Ipilimumabtherapie auftrat, nicht sicher von einer bilateralen Nebennierenmetastase differenzieren (Bacanovic, Burger, Stolzmann, Hafner & Huellner, 2015). Gleichermaßen konnte eine fokale Hepatitis unter Ipilimumabtherapie nicht sicher von einer Lebermetastase abgegrenzt werden (Raad, Pavlick, Kannan & Friedman, 2015). Wie weiter oben bereits erwähnt, können ebenso eine Sarkoidose oder sarkoidose-ähnliche Reaktionen nach ICB manchmal nur schwer von Metastasen differenziert werden oder diese sogar vortäuschen. Hinzu kommt, dass irAE genau wie der Therapieeffekt mit unkalkulierbarer zeitlicher Latenz, oft erst Monate nach Therapiebeginn, auftreten (AWMF et al., 2020; Weber, Kähler & Hauschild, 2012).

### 4.2.3 Ergänzung

Die folgende Auflistung stellt eine Ergänzung zu den oben genannten möglichen Ursachen für eine falsch positive Beurteilung der PET/CT bei Patienten mit MM dar.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, kann durch stoffwechselunabhängige Faktoren, wie die Organperfusion, einen erleichterten Glukosetransport, aber auch eine erhöhte Kapillarpermeabilität, welche zu einer vermehrten Extravasation führt, die FDG-Aufnahme verstärkt werden (Weckesser, 2002).

Neben einer infektiös bedingten reaktiven Lymphadenitis können auch postoperative Veränderungen zu einer unspezifischen Entzündungsreaktion im drainierenden LK führen und somit Grund für eine FDG-Aufnahme und falsch positive Befunde in der PET/CT sein. Zwei Fälle bei Melanompatienten wurden hierzu von Redondo und Boán veröffentlicht (Redondo & Boán, 2004).

Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Kollagenosen und Vaskulitiden können durch die einhergehende Entzündungsreaktion ebenfalls zu einer vermehrten Traceraufnahme und damit zu falsch positiven Befunden in der PET/CT führen (Culverwell et al., 2011). Auch in Abszessen kann es durch einen gesteigerten Glukoseumsatz der Leukozyten zu einer vermehrten FDG-Aufnahme und damit zur falsch positiven Beurteilung kommen (Chang et al., 2006).

Zu den weiteren Gründen für eine FDG-Aufnahme im Thorax, die zu falsch positiven Beurteilungen in der PET/CT führen können, zählen neben der bereits weiter oben beschriebenen Sarkoidose und den bereits erwähnten typischen und atypischen

Mykobakteriosen, Pneumonien jeglicher Ursache, die Lungenfibrose sowie Pneumokoniosen (Alavi et al., 2002).

Falsch positive Traceraufnahmen in der Schilddrüse können durch Schilddrüsenadenome oder eine Autoimmunthyreopathie wie dem Morbus Basedow verursacht werden (Krause, Beyer et al., 2007). Eine diffuse Aufnahme beider Schilddrüsenlappen ist meist ein gutartiger Befund mit einer zugrunde liegenden Thyreoiditis (Yasuda et al., 1997).

Diffuse Tracermehranreicherungen in der gastroösophagealen Region sind meist physiologisch oder durch eine Ösophagitis oder Gastritis verursacht. Diese können jedoch auch Ursache für eine falsch positive Befunderhebung sein (Krause, Beyer et al., 2007).

Des Weiteren können adenomatöse Polypen und villöse Adenome des Kolons sowie entzündliche Darmerkrankungen zu falsch positiven Befunden führen (Krause, Beyer et al., 2007). Hinweisend für eine Entzündungsreaktion, wie beispielsweise bei einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, einer neutropenen Kolitits oder aber auch einer Tuberkulose, sind eine diffuse oder segmentale FDG-Aufnahme mit assoziierter Darmwandverdickung oder perikolischer Fettaufnahme (McDermott & Skehan, 2010). In 60-80 % handelt es sich bei fokalen traceranreichernden Läsionen im Kolon um einen prämaligen Polyp oder um ein Adenom. Eine weitere Abklärung beispielsweise in Form einer Koloskopie ist somit stets angezeigt (Kei, Vikram, Yeung, Stroehlein & Macapinlac, 2010).

Im Analkanal können entzündete Hämorrhoiden zu einer verstärkten FDG-Aufnahme führen. Ohne CT-Korrelat sind diese FDG-anreichernden Läsionen wie in der gastroösophagealen Region fast immer benignen Herkunft (Heusner et al., 2009).

Die physiologische FDG-Aufnahme in der Leber erscheint oftmals aufgrund unterschiedlich hoher Glukose-6-Phosphatase Aktivität inhomogen, allerdings stets ohne CT-Korrelat. Falsch positive Befunde können durch Leberabszesse, Gallenstau, Cholangitis, Leberinfarkt oder granulomatöse Erkrankungen verursacht werden (Culverwell et al., 2011). Darüber hinaus kann es an der Stelle der Leberresektion oder nach Hochfrequenzablation zu einer erhöhten FDG-Aufnahme von bis zu zwei bis sechs Monate nach Therapie kommen, insbesondere wenn eine postoperative Komplikation vorlag oder es zum Einsatz eines Fibrin-Klebers kam, der zu einer lokalisierten granulomatösen Entzündungsreaktion geführt hat (Donadon, Bona, Montorsi & Torzilli, 2010). Eine akute oder chronische Cholezystitis sowie eine akute oder chronische Pankreatitis können ebenfalls zu falsch positiven Befunden führen (Krause, Beyer et al., 2007).

Diffuse Traceraufnahmen in der Milz können bei Lymphomen, reaktiven myeloischen Veränderungen, beispielsweise nach Chemotherapie oder Therapie mit kolonialstimulierendem Faktor (G-CSF), beobachtet werden (Lustberg, Aras & Meisenberg, 2008; Sugawara, Zasadny, Kison, Baker & Wahl, 1999).

Falsch positive FDG-Befunde der Nebenniere können beispielsweise durch Angiomyolipome, Nebennierenhyperplasien und Nebennierenadenome verursacht werden (Boland, Blake, Holalkere & Hahn, 2009). Weitere benigne Neoplasien die einen falsch positiven Befund vortäuschen können, sind das Hypophysenadenom, das Zystadenom des Ovars (Thekom) sowie das Leiomyom (Krause, Beyer et al., 2007).

Benigne Prozesse im Knochen, die mit einer Ansammlung von Entzündungszellen einhergehen und demzufolge eine FDG-Aufnahme aufweisen, wie beispielsweise die Osteodystrophia dysformans (Morbus Paget), die fibröse Dysplasie, Osteomyelitiden oder ein Knocheninfarkt können Knochenmetastasen vortäuschen (Culverwell et al., 2011; Krause, Beyer et al., 2007). Hier kann meist die MRT für eine weitere Charakterisierung von Nutzen sein. Eine diffuse einheitliche FDG-Aufnahme des Knochenmarks wird oftmals nach Chemotherapie (Culverwell et al., 2011) oder aber auch bei Knochenmarkshyperplasie aufgrund einer zugrunde liegenden Anämie beobachtet (Krause, Beyer et al., 2007). Der meist gutartige Riesenzelltumor sowie eine aneurysmatische Knochenzyste können ebenfalls falsch positive Befunde in der PET/CT vortäuschen (Krause, Beyer et al., 2007).

Metser et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit und die Ursache benigner nicht physiologischer FDG-avider Strukturen in der PET und PET/CT in einem onkologischen Patientenkollektiv. Benigne nicht physiologische FDG-avide Läsionen traten bei mehr als 25 % aller Untersuchungen auf. Die Ursachen waren in fast drei Viertel aller Fälle auf eine Entzündung zurückzuführen, entweder infektiös bedingt, wie beispielsweise bei einer Infektion mit Mykobakterien oder nicht infektiös bedingt, wie beispielsweise bei einem postoperativen Granulom oder einer Osteoarthritis. Eine genauere Auswertung der entzündlichen Läsionen erfolgte in dieser Studie nicht. Benigne Tumoren machten einen Anteil von 11 % aus, Hämatome oder Serome einen Anteil von 8,1 %, Frakturen 3,3 %, Fettnekrosen 1,4 % und weitere nicht näher beschriebene andere Ursachen 2,9 %. Diese Läsionen wurden jedoch von Anfang an als benigne eingestuft. Die meisten dieser Läsionen konnten durch eine Auswertung der CT-Aufnahme, dem typischen Anreicherungsmuster und der Klinik weiter charakterisiert werden. Nur in 27,4 % der Fälle war eine histologische Probeentnahme nötig (Metser et al., 2007).

### 4.3 Vermeidung falsch positiver Befunde in der PET/CT bei MM

Selbstverständlich verlangt eine korrekte Interpretation der FDG-PET/CT ein umfassendes Verständnis der physiologischen Verteilung der FDG (Rosenbaum et al., 2006). Auch ein großer Erfahrungswert des Befunders tragen zur Minimierung falsch positiver Befunde bei. So sind oftmals typische radiologische Anreicherungsmuster wegweisend für eine richtige Diagnosestellung (Bakheet & Powe, 1998). Auch durch eine korrekte Patientenvorbereitung können falsch positive Befunde vermieden werden. So sollte beispielsweise der Zugang für die Tracerinjektion, wann immer möglich, kontralateral zur Tumorseite gelegt werden, um bei einem möglichen Paravasat die Traceranreicherung im drainierenden LK von einer regionalen Lymphknotenmetastasierung unterscheiden zu können (Gorospe et al., 2005). Des Weiteren können die Informationen einer ausführlichen Anamnese, einer umfassenden körperlichen Untersuchung sowie die Informationen aller vorhandenen Laborwerte und bis dato durchgeführten Untersuchungen essentiell für eine richtige Bildbeurteilung sein. Somit kommt der engen Zusammenarbeit der klinisch tätigen Ärzte und den befundenden Radiologen und Nuklearmedizinern eine bedeutsame Rolle zu. Eine interdisziplinäre Tumorkonferenz stellt den idealen Ort dar, fragliche Läsionen in Anwesenheit aller Fachabteilungen zu diskutieren. Existieren Voraufnahmen, sollten diese ebenfalls zum Vergleich herangezogen werden. Auch Tumormarker können wegweisend für eine korrekte Diagnosestellung sein und sollten aus diesem Grunde mitbestimmt werden, auch wenn sie allein nicht für eine Diagnosestellung ausreichen. Eine weiterführende Diagnostik sollte bei fraglichen Läsionen vor Diagnosestellung „Progress“ stets erfolgen. Eine Gewebeprobeuntersuchung bleibt nach wie vor der Goldstandard in der Diagnosefindung. Alternativ kann bei etwaiger Kontraindikation eine kurzfristige Verlaufskontrolle mittels PET/CT durchgeführt werden. Hier sollte allerdings stets die kumulative Strahlenbelastung im Auge behalten werden. Auch der Abstand klinischer Kontrolluntersuchungen kann verkürzt werden. Letztendlich kommt aber dem Bewusstsein über das Auftreten möglicher falsch positiver Befunde und dem Wissen der zugrunde liegenden Ursachen die wichtigste Rolle in der Vermeidung falsch positiver Befunde in der PET/CT zu.

### 4.4 Alternativen zur PET/CT

Die Auswahl des GK-Schnittbildgebungsverfahren hängt von mehreren Faktoren ab, unter anderen von der praktischen und ökonomischen Verfügbarkeit und wird somit von der Leitlinie nicht standardmäßig vorgegeben.

Klarer Vorteil der PET/CT gegenüber anderen diagnostischen Mitteln ist die gleichzeitige Entdeckung mehrerer metabolisch aktiver Metastasen in unterschiedlichen Lokalisationen im Rahmen nur einer Untersuchung, was, wenn vorhanden, eine chirurgische Intervention hinfällig macht und die Indikation zur Systemtherapie stellen würde. Zudem kann die PET/CT heiße Tumoren von kalten Tumoren unterscheiden, was für eine Therapieentscheidung mit Nebenwirkungen höchst relevant sein kann (Tietze et al., 2017). Weiterer Vorteil der PET gegenüber den anderen Bildgebungsmodalitäten ist die oftmals frühzeitige Erkennung und genaue Lokalisierbarkeit möglicher lebensbedrohlicher irAE wie beispielsweise einer Kolitis, Pneumonitis oder Pankreatitis (Wong et al., 2017). Die PET/CT ist außerdem in der Lage, Patienten mit einem heterogenen Ansprechen auf eine zielgerichtete Therapie zu identifizieren, ein Zustand, der mit einem schlechteren klinischen Outcome verbunden ist (Baudy et al., 2012; Yancovitz et al., 2012). So wurde in der Phase-I Studie zu Dabrafenib gezeigt, dass Patienten mit einer heterogenen Tumorantwort in der PET ein signifikant verkürztes progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) hatten als Patienten mit einer homogenen FDG-PET Antwort (3.0 versus 7.4 Monate), auch wenn kein Unterschied im Gesamtüberleben (overall survival, OS) festgestellt werden konnte (Carlino et al., 2013).

Die Kehrseite der PET/CT neben dem Vorkommen falsch positiver Befunde ist die hohe Strahlenbelastung, welche vor allem bei jungen Patienten nicht außer Acht gelassen werden darf, da ionisierende Strahlung nachgewiesenermaßen kanzerogene Eigenschaften aufweist (Huang, Law & Khong, 2009). Die Strahlenexposition einer PET/CT Untersuchung setzt sich aus der Strahlenexposition des PET-Radiopharmazeutikums und der Strahlenexposition durch die CT zusammen. Üblicherweise werden in Deutschland um die 350 MBq FDG verwendet, welches einer effektiven Dosis von etwa 6,7 mSv entspricht (Krause, Beyer et al., 2007). Die Strahlenexposition der CT im Rahmen der PET/CT variiert erheblich. Wird eine Low-Dose CT mit geringem Röhrenstrom und niedriger Röhrenspannung zur alleinigen Schwächungskorrektur und groben anatomischen Orientierung eingesetzt, beträgt die effektive Dosis etwa 1-3 mSv. Ein diagnostisches CT mit oder ohne Kontrastmittel für eine umfassendere Diagnostik liegt bei etwa 14-18 mSv. Somit liegt die effektive Strahlendosis einer PET/CT-Untersuchung mit FDG bei etwa 8-25 mSv. Zum Vergleich beträgt die durchschnittliche jährliche Hintergrundstrahlung für einen deutschen Bürger etwa 4 mSv und die effektive Strahlendosis eines Fluges von Hamburg nach London etwa 0,001 mSv (Alkadhi, 2011). Die PET/CT führt somit insbesondere bei Verwendung einer diagnostischen CT-Untersuchung bei häufigen Verlaufskontrollen zu einer signifikant hohen Strahlenexposition.

Weitere Nachteile der PET/CT sind die geringe Verfügbarkeit aufgrund nur weniger Standorte und die relativ hohen Kosten einer Untersuchung, verglichen mit den anderen GK-Schnittbildgebungen (Plathow et al., 2008).

Die CT, an vielen Standorten verfügbar, ist ein kostengünstiges Schnittbildgebungsverfahren und wird deshalb häufig in der Diagnostik beim MM eingesetzt. Wie oben bereits erwähnt, unterliegt jedoch die CT der PET/CT in der Spezifität der Metastasendiagnostik, so dass die CT keine Alternative zur PET/CT in der Vermeidung falsch positiver Befunde darstellt.

Die LK-Sonographie besitzt nach wie vor die höchste Treffsicherheit und höchste diagnostische Aussagekraft für das initiale Staging und die Rezidivdiagnostik der regionalen LK (AWMF et al., 2020), stellt aber keinen Ersatz oder Alternative für die GK-Schnittbildgebungen, insbesondere der PET/CT dar. Der häufige Multiorganbefall und die nicht vorhersehbaren Metastasierungswege beim MM prädestinieren für eine GK-Schnittbildgebung, da bei chirurgischer Resektion aller Metastasen im metastasierten Stadium ein günstigerer Verlauf erzielt werden kann. Die früher häufig eingesetzten multimodalen sequenziellen Methoden sind zeitaufwändig, teuer und für den Patienten belastend. Mit Hilfe der „GK-Methoden ist ein komplettes Staging in einem Untersuchungsgang in vertretbarem zeitlichen Rahmen möglich“ (Pfannenbergs & Schwenzer, 2015).

Die MRT-Untersuchung verläuft strahlenunabhängig und erlaubt deshalb einen Einsatz selbst bei Kindern und Schwangeren. Sie stellt somit insbesondere bei jüngeren Patienten mit engmaschigen Verlaufskontrollen eine strahlungsfreie Alternative zur PET/CT dar. Ihr hoher Weichteilkontrast sowie die hohe Bildauflösung, insbesondere der 3-Tesla Geräte, sorgen für eine gute Sensitivität in der Metastasendiagnostik. Studien zeigen, dass unter Einbeziehung der Diffusionswichtung vergleichbare, teils sogar der PET/CT-Diagnostik überlegene Ergebnisse in der Metastasendiagnostik beim MM erzielt werden können (Dellestable et al., 2011; Jovet et al., 2014; Laurent et al., 2010). Ältere Studien ohne Diffusionswichtung teilen diese Ergebnisse jedoch nicht (Antoch, Vogt, Bockisch & Ruehm, 2004; Pfannenbergs et al., 2007; Schmidt et al., 2005). Insgesamt existieren auch nur wenige Studien zu dieser Thematik, die sich hinsichtlich Patientenkohorten und Studienprotokollen noch dazu stark unterscheiden. Alle Studien zeigen organabhängige Unterschiede in der Genauigkeit der beiden Verfahren. So schneidet die MRT in der Diagnostik von ZNS-, Leber-, und Knochen(mark)metastasen besser ab als die PET/CT, unterliegt der PET/CT allerdings in der Erkennung von LK-, Haut-, Weichteil- und viszerale Metastasen (Pfannenbergs & Schwenzer, 2015). Des Weiteren ist die diagnostische Wertigkeit der MRT sehr untersucherabhängig (Hausmann et al., 2011) und es

existieren ebenso wie bei der PET/CT falsch positive Befunde, da auch bei der MRT die Spezifität nicht 100% beträgt. Jedoch ist die MRT auf größerem Raum verfügbar und benötigt keine Infrastruktur für Radiochemie. Aufgrund technischer Entwicklungen ist es heutzutage möglich, Aufnahmen in hoher Auflösung und akzeptabler Untersuchungszeit von etwa 1 Stunde zu erstellen. Die MRT stellt somit eine konkurrenzfähige Alternative zur PET/CT dar, insbesondere dann, wenn das Diffusionsverhalten zur Tumordetektion in die MRT-Untersuchung miteingeschlossen wird. Geringstenfalls kann sie bei fraglichen Befunden in ZNS-, Leber- und Knochenmark als weiterführendes diagnostisches Mittel dienen (Pffannenbergr & Schwenzer, 2015).

Die PET/MRT beinhaltet eine recht neue anatomisch-funktionelle Bildgebungsmodalität mit den Vorteilen der PET-Diagnostik und den Vorteilen der MRT. Insofern geht die PET/MRT, insbesondere bei Verwendung einer diffusionsgewichteten MRT, mit einer verringerten Strahlendosis und einem verbesserten Weichteilkontrasts im Vergleich zur PET/CT einher. Weiterer Vorteil der PET/MRT ist der Wegfall der zusätzlich benötigten MRT-Untersuchung des Kopfes. Dem Patienten bleibt somit eine weitere Untersuchung „erspart“. Leider existieren noch keine prospektiven Studien zum Stellenwert der PET/MRT beim Melanomstaging (Buchbender, Heusner, Lauenstein, Bockisch & Antoch, 2012). Die guten Ergebnisse der diffusionsgewichteten MRT lassen aber hoffen, dass die Rate an falsch positiven Befunden niedriger ausfällt als bei der PET/CT. Inwiefern die Anzahl der falsch positiven Befunde aber tatsächlich reduziert wird, bleibt jedoch fraglich, da derselbe Tracer, FDG, sowohl in der PET/MRT als auch in der PET/CT verwendet wird. Die PET/MRT stellt aber bis zum heutigen Zeitpunkt die erfolgversprechendste Alternative zur PET/CT dar.

#### 4.5 Ausblick

Wünschenswert wäre ein neuer Tracer, der aufgrund seiner hervorragenden Spezifität ein Wissen um die Ursachen falsch positiver Befunde in der PET hinfällig macht. Seit Jahren wird intensiv nach besseren Tracern für die PET Diagnostik geforscht. Bis heute wurde jedoch noch kein Tracer gefunden, der mit FDG im klinischen Alltag mithalten, geschweige denn FDG ersetzen konnte. Zahlreiche Publikationen berichten von der Entwicklung und Erprobung neuer Tracer. Zu den erfolgversprechendsten neuen Tracern in der PET beim MM zählen die Melanin- und Peptidbasierten Tracer (Wei, Ehlerding, Lan, Luo & Cai, 2018).

Aufgrund einer verstärkten Tyrosinaseaktivität ist die Melaninsynthese in Melanomzellen erhöht (Dadachova & Casadevall, 2005). Verschiedene Versionen von radioaktiv markiertem

Benzamid und seinen Analoga wurden zur Markierung von Melanin entwickelt (Brandau et al., 1996; Larisch, Schulte, Vosberg, Ruzicka & Müller-Gärtner, 1998; Moins et al., 2002) und zählen zu den vielversprechendsten neuen Melanom-Radiotracern für die PET-Bildgebung (Oltmanns, Eisenhut, Mier & Haberkorn, 2009). Auch wenn die Pigmentierung in Melanomen unterschiedlich ist, ist die völlig nicht pigmentierte Form sehr ungewöhnlich. Tatsächlich machen amelanotische Melanome nur weniger als 10 % aller MM aus (Koch & Lange, 2000).

Wie in einer prospektiven und multizentrischen klinischen Phase-III-Studie gezeigt werden konnte, wies  $^{123}\text{I}$ -BZA2, ein Benzamidderivat, statistisch eine höhere Spezifität für Melanommetastasen in einer läsionsbasierten Analyse als FDG auf (Cachin et al., 2014). Wu et al. modifizierten den Phenolanteil des Benzamids und erhielten damit  $^{18}\text{F}$ -FPBZA, einen Tracer mit ausgezeichnetem Tumor-Hintergrund-Kontrast sowie der Fähigkeit, Tumorgewebe von entzündlichem Gewebe zu unterscheiden (Wu et al., 2014). Auch  $^{18}\text{F}$ -NOTA-BZA zeigte vielversprechende Ergebnisse in der Diagnostik pigmentierter Melanome (Chang, 2016). Basierend auf den ebenfalls guten Ergebnissen von  $^{18}\text{F}$ -MEL050 (Denoyer et al., 2010; Greguric et al., 2009) entwickelten Liu et al. eine Serie von  $^{18}\text{F}$ -MEL050 Analoga, von welchen  $^{18}\text{F}$ -2 eine besonders gute Tracerleistung aufwies (Liu et al., 2013).  $^{18}\text{F}$ -5FPN, ein Tracer, der mit  $^{18}\text{F}$ -2 identisch ist, konnte bereits 1 Minute nach Injektion pigmentierte Melanomtumore im Mausmodell nachweisen. Darüber hinaus zeigen ein paar der sich in Entwicklung befindenden Tracer, wie beispielsweise  $^{18}\text{F}$ -FBZA,  $^{18}\text{F}$ -5-FPN,  $^{18}\text{F}$ -MEL050,  $^{18}\text{F}$ -FITM oder  $^{18}\text{F}$ -FICF01006, eine bessere Leistung in der Abgrenzung kleiner LK- oder Lungenmetastasen als FDG (Denoyer et al., 2010; Rbah-Vidal et al., 2012; Ren et al., 2009; Wang et al., 2017; Wu et al., 2014; Xie et al., 2014).

Zu den Peptiden, die am intensivsten in der Melanomdiagnostik erforscht wurden, gehört das Melanozyten-stimulierende Hormon (MSH), welches an den Melanocortin-1-Rezeptor (MC1-R) bindet (Chen, Cheng, Hoffman, Jurisson & Quinn, 2000; Singh & Mukhopadhyay, 2014; Vaidyanathan & Zalutsky, 1997) und seine weitaus stabileren Analoga wie beispielsweise das DOTA-NAPamide (Froidevaux, Calame-Christe, Tanner & Eberle, 2005), ReCCMSH (Giblin, Wang, Hoffman, Jurisson & Quinn, 1998), MTII (Bednarek et al., 1999), DOTA-CycMSH und DOTA-GlyGlu-CycMSH (Miao, Gallazzi, Guo & Quinn, 2008) sowie weitere hochspezifische Liganden für MC1-R (Barkey et al., 2011; Guo, Yang, Gallazzi & Miao, 2010; Tafreshi et al., 2012). NAPamide-Analoga wurden unter anderem mit verschiedenen Radiometallen und nichtmetallischen Radionukliden wie zum Beispiel  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  und  $^{44}\text{Sc}$  gekennzeichnet und intensiv zur Melanomdetektion oder zur Bewertung des

---

Expressionsverhaltens von MC1-R genutzt (Cheng et al., 2002; Cheng, Xiong, Subbarayan, Chen & Gambhir, 2007; Cheng, Zhang et al., 2007; Froidevaux et al., 2004; Miao, Benwell & Quinn, 2007; Nagy et al., 2017; Quinn, Zhang & Miao, 2010; Wei et al., 2018).

Neben MSH und seinen Analoga wurden Peptide für die Melanombildgebung entwickelt, die auf die Integrine  $\alpha_V\beta_3$ , seltener auch auf  $\alpha_5\beta_1$  abzielen (Beer et al., 2006; Decristoforo et al., 2006; Jin et al., 2015; Mena et al., 2014; Wei et al., 2018). Integrine sind heterodimere  $\alpha\beta$  Transmembranrezeptoren, die die extrazelluläre Matrix mit dem Zytoskelett verbinden (Margadant, Monsuur, Norman & Sonnenberg, 2011). Des Weiteren wurde an einigen Hybridpeptiden geforscht, die sowohl an MC1-R als auch an Integrin  $\alpha_V\beta_3$  binden. Eine höhere Tracerkonzentration in Melanomzellen ist die Folge (Flook, Yang & Miao, 2013a, 2013b; Yang et al., 2009; Yang, Guo & Miao, 2010; Yang & Miao, 2012).

Weitere potentielle Tracer für die Melanom-PET-Diagnostik sind der metabotrope Glutamat-Rezeptor-1 (mGluR1) (Namkoong et al., 2007; Ohtani et al., 2008) und Liganden, die an dem sehr späten Antigen-4 binden (very late antigen-4, VLA-4) (Beaino, Nedrow & Anderson, 2015; Shokeen et al., 2012).

Obwohl das Potenzial vieler dieser Tracer präklinisch nachgewiesen werden konnte, erweist sich der Weg vom Mausmodell in die Klinik als äußerst schwierig. Zukünftige Studien sollten darauf ausgerichtet sein, den klinischen Übergang einige dieser vielversprechenden Tracer voranzutreiben.

## 5 Zusammenfassung

Das maligne Melanom (MM) zählt zu den fünf häufigsten bösartigen Tumoren in Deutschland bei beiden Geschlechtern und ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate. Um potenzielle Fernmetastasen zu erkennen, werden ab einem Stadium IIC Ganzkörper (GK)-Schnittbildgebungen wie die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Positronenemissionstomographie (PET) oder die Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) eingesetzt. Laut einer großen Metaanalyse ist die PET/CT das diagnostische Verfahren mit der höchsten Sensitivität und Spezifität in der Erkennung extrazerebraler Fernmetastasen. Der herkömmlichste Tracer in der PET/CT-Melanomdiagnostik ist die 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-2-desoxy-D-glukose (FDG), ein Glukoseanalogon. Aufgrund der relativ unspezifischen Anreicherung von FDG in allen glukoseumsetzenden Organen sind unklare Befunde oder sogar falsch positive Befunde, trotz optimaler Vorbereitung der Patienten, keine Seltenheit.

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer exemplarischen Patientenfallserie auf mögliche falsch positive FDG-avide Befunde in der PET/CT bei Patienten mit MM hinzuweisen und den Leser im Hinblick auf diese Thematik zu sensibilisieren.

Die Auswahl der Patientenfallserie erfolgte durch systematische Analyse aller sich von Januar 2015 bis Januar 2017 in Behandlung befindenden Melanompatienten der Tumorambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München, die in diesem Zeitraum ein PET/CT erhielten. Von allen Patienten, die einen Verdacht auf einen falsch positiven Befund in der PET/CT erweckten, wurden die Akten retrospektiv aufgearbeitet und von diesen eine exemplarische Patientenfallserie mit insgesamt fünf Patientenfallberichten zusammengestellt.

Die Sarkoidose, welche die Ursache für einen falsch positiven Befund in der PET/CT im ersten und fünften vorgestellten Patientenfallbericht darstellte, ist eine Multisystemerkrankung unbekannter Ursache, die sich am häufigsten durch eine bilaterale Lymphadenopathie mit pulmonaler Infiltration äußert. Melanompatienten haben ein leicht erhöhtes relatives Gesamtrisiko eine Sarkoidose zu entwickeln. Auch die Einnahme von Interferon- $\alpha$  und Immuncheckpointinhibitoren kann die Entstehung einer Sarkoidose oder sarkoid-ähnlichen Reaktion triggern oder verstärken. In der PET/CT ist eine Abgrenzung einer Sarkoidose zu Melanommetastasen mittels alleinigem SUV (standardized uptake value) nicht möglich.

Die Ursache für einen falsch positiven Befund in der PET/CT des zweiten vorgestellten Patientenfallberichts war eine fibrosierende, teils granulomatöse subkutane Entzündungsreaktion. Erschwerend in der Beurteilung dieses Befundes war der Nachweis einer positiven Lymphknotenmetastase (1/29) an derselben Stelle ein Jahr zuvor. Aktivierte Entzündungszellen besitzen einen sieben- bis achtfach höheren Glukoseumsatz als im Ruhezustand, so dass akute oder chronische Entzündungsreaktionen allgemein nur schwer oder gar nicht von einem Tumorprogress unterschieden werden können. Im vorgestellten Patientenfall wird am ehesten von einem Fremdkörpergranulom nach OP ausgegangen, dies stellt aber nur eine Verdachtsdiagnose dar, da das histologische Präparat nicht weiter untersucht wurde.

Auch reaktive Lymphknoten (LK) jeglicher Ursache können wie im dritten vorgestellten Patientenfallbericht durch eine folliculäre Hyperplasie einen falsch positiven Befund vortäuschen. Auch wurden bereits zahlreiche Fälle publiziert, wo LK selbst Angriffspunkt von Erregern wurden und demnach Lymphadenitiden zu falsch positiven Befunden in der PET/CT geführt haben.

Der Warthin Tumor oder das Zystadenolymphom, Ursache für einen falsch positive Befund in der PET/CT im vierten vorgestellten Patientenfallbericht, ist der zweithäufigste gutartige Tumor der Glandula Parotis. Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei FDG-aviden asymptomatischen Strukturen, die erstmalig in der PET/CT auffällig sind, um Warthin Tumore handelt, ist hoch (Lee et al., 2009) und sollte deshalb stets als Differentialdiagnose speziell bei fokaler FDG-Aufnahme in der Ohrspeicheldrüse bedacht werden. Eine Unterscheidung zu einem Krankheitsprogress ist auch hier mittels SUV nicht möglich.

Neben einer Sarkoidose entwickelte die Patientin des fünften vorgestellten Patientenfallberichts in der PET/CT ein Mammakarzinom, welches erstmalig als Zufallsbefund im Rahmen des Melanomstaging auffiel. Das relative Risiko für Melanompatientinnen speziell ein Mammakarzinom zu entwickeln, liegt bei 1.10 und damit signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe ohne Melanom. Genetische Untersuchungen zeigen einen Zusammenhang der beiden Tumorentitäten, ein hormoneller Zusammenhang bleibt weiterhin spekulativ. Das relative Risiko für Melanompatienten einen weiteren Krebs zu entwickeln, abgesehen von einem weiteren Hautkrebs, ist nur bei Patienten unter fünfzig Jahren erhöht, beziehungsweise steigt mit sinkendem Alter. Das absolute Risiko ist bei männlichen Patienten mit fünfzig und darüber am höchsten. Melanompatienten, unabhängig ihres Alters, sollten unter stetiger

Überwachung sein, nicht nur neue Melanome zu entwickeln, sondern auch mögliche Zweittumore.

Weitere Ursachen für falsch positive Befunde in der PET/CT bei Melanompatienten sind vor allem der Pseudoprogess, der bei einem Therapieansprechen unter Immuntherapie radiologisch durch eine Tumorinvasion mit T-Zellen einen Tumorprogress vortäuschen kann und Nebenwirkungen der Immuntherapie, sogenannten immune-related adverse events (irAE), die so gut wie alle Organsysteme betreffen können.

Eine Gewebeprobeuntersuchung bleibt nach wie vor der Goldstandard in der Diagnosefindung. Alternativ kann bei etwaiger Kontraindikation eine kurzfristige Verlaufskontrolle mittels PET/CT durchgeführt werden. Hier sollte allerdings stets die kumulative Strahlenbelastung im Auge behalten werden. Auch der Abstand klinischer Kontrolluntersuchungen kann verkürzt werden. Letztendlich kommt aber dem Bewusstsein über das Auftreten möglicher falsch positiver Befunde und dem Wissen der zugrunde liegenden Ursachen die wichtigste Rolle in der Vermeidung falsch positiver Befunde in der PET/CT zu.

Die Kehrseite der PET/CT neben dem Vorkommen falsch positiver Befunde ist die hohe Strahlenbelastung, welche vor allem bei jungen Patienten nicht außer Acht gelassen werden darf. Als Alternativen zur PET/CT stehen die diffusionsgewichtete MRT und die PET/MRT zur Verfügung, wobei das PET/MRT bis zum heutigen Zeitpunkt die erfolgversprechendste Alternative zur PET/CT darstellt.

Die Entwicklung eines neuen Tracers, welcher spezifischer ist als die FDG und die oben dargestellten Ursachen für mögliche falsch positive Befunde nicht mit sich bringt, ist wünschenswert. Seit Jahren wird intensiv nach besseren Tracern für die PET Diagnostik geforscht. Zu den erfolgversprechendsten neuen Tracern in der PET beim MM zählen die Melanin- und Peptidbasierten Tracer. Jedoch hat es bisher noch kein Tracer geschafft, mit FDG mithalten, geschweige denn, es im klinischen Alltag zu ersetzen.

## 6 Fazit

Die Gefahr falsch positive Befunde in der PET/CT-Untersuchung im Rahmen des Primärstagings oder der Nachsorge zu erheben, ist vor allem bei einem onkologischen Patientengut gegeben, da hier der Fokus in der Diagnostik auf dem Auffinden weiterer maligner Prozesse liegt und der Betrachter dadurch voreingenommen sein kann. Eine Verwechslung mit einer Melanometastase hätte in jedem der dargestellten Fälle zu einer fälschlichen Diagnose eines Progresses geführt und ein anderes Therapieverfahren zur Folge gehabt. Durch ein frühzeitiges Erkennen falsch positiver Befunde wird der Patient jedoch vor unnötigen Stress- und Angstsituationen bewahrt, aber auch vor potenziellen Nebenwirkungen durch eine mögliche Therapieerweiterung verschont. Zusätzlich kommt es zur Reduktion unnötiger Therapiekosten, welche aufgrund der neu verfügbaren und zugelassenen, aber auch sehr teuren Medikamente zur Behandlung des fortgeschrittenen MM, immer mehr an Bedeutung gewinnen.

Wünschenswert wäre ein neuer Tracer, der aufgrund seiner hervorragenden Spezifität ein Wissen um die Ursachen falsch positiver Befunde in der PET hinfällig macht. Bis zur Entwicklung dieses optimalen Tracers heißt es jedoch, sich der falsch positiven Befunde bewusst zu sein, diese zu kennen und zu erkennen. Denn nur so kann eine korrekte Interpretation der PET/CT gewährleistet werden und dieses hilfreiche Diagnostikum im Bereich des MM optimal genutzt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Abdi, E. A., Nguyen, G. K., Ludwig, R. N. & Dickout, W. J. (1987). Pulmonary sarcoidosis following interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cancer*, 59 (5), 896–900. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870301\)59:5<896::AID-CNCR2820590507>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870301)59:5<896::AID-CNCR2820590507>3.0.CO;2-4)
- Aberg, C., Ponzio, F., Raphael, B., Amorosi, E., Moran, V. & Kramer, E. (2004). FDG positron emission tomography of bone involvement in sarcoidosis. *AJR. American journal of roentgenology*, 182 (4), 975–977. <https://doi.org/10.2214/ajr.182.4.1820975>
- Adam, A., Thomas, L., Bories, N., Zaharia, D., Balme, B., Freymond, N. et al. (2013). Sarcoidosis associated with vemurafenib. *The British journal of dermatology*, 169 (1), 206–208. <https://doi.org/10.1111/bjd.12268>
- Adejolu, M., Huo, L., Rohren, E., Santiago, L. & Yang, W. T. (2012). False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT. *AJR. American journal of roentgenology*, 198 (3), W304-14. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.7130>
- Ahmed, N., Kansara, M. & Berridge, M. V. (1997). Acute regulation of glucose transport in a monocyte-macrophage cell line. Glut-3 affinity for glucose is enhanced during the respiratory burst. *The Biochemical journal*, 327 (Pt 2), 369–375. <https://doi.org/10.1042/bj3270369>
- Aide, N., Hicks, R. J., Le Tourneau, C., Lheureux, S., Fanti, S. & Lopci, E. (2019). FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy. Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46 (1), 238–250. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4171-4>
- Akali, C., Zincirkeser, S., Erbagcı, Z., Akali, A., Halac, M., Durak, G. et al. (2007). Detection of metastases in patients with cutaneous melanoma using FDG-PET/CT. *Journal of International Medical Research*, 35 (4), 547–553. <https://doi.org/10.1177/147323000703500415>
- Alavi, A., Gupta, N., Alberini, J.-L., Hickeson, M., Adam, L.-E., Bhargava, P. et al. (2002). Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders. *Seminars in nuclear medicine*, 32 (4), 293–321. <https://doi.org/10.1053/snuc.2002.127291>

- Alkadhi, H. (2011). *Wie funktioniert CT? Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg.
- Andersen, R., Nørgaard, P., Al-Jailawi, M. K. M. & Svane, I. M. (2014). Late development of splenic sarcoidosis-like lesions in a patient with metastatic melanoma and long-lasting clinical response to ipilimumab. *Oncoimmunology*, 3 (8), e954506. <https://doi.org/10.4161/21624011.2014.954506>
- Anderson, R., James, D. G., Peters, P. M. & Thomson, A. D. (1962). Local sarcoid-tissue reactions. *The Lancet*, 1 (7241), 1211–1213.
- Antoch, G., Vogt, F. M., Bockisch, A. & Ruehm, S. G. (2004). Ganzkörper tumorstaging. MRT oder FDG-PET/CT? *Der Radiologe*, 44 (9), 882–888. <https://doi.org/10.1007/s00117-004-1093-x>
- Anwar, H., Sachpekidis, C., Winkler, J., Kopp-Schneider, A., Haberkorn, U., Hassel, J. C. et al. (2018). Absolute number of new lesions on 18F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 45 (3), 376–383. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3870-6>
- Arellano, K., Mosley, J. C. & Moore, D. C. (2018). Case Report of Ipilimumab-Induced Diffuse, Nonnecrotizing Granulomatous Lymphadenitis and Granulomatous Vasculitis. *Journal of pharmacy practice*, 31 (2), 227–229. <https://doi.org/10.1177/0897190017699762>
- Askling, J., Grunewald, J., Eklund, A., Hillerdal, G. & Ekbom, A. (1999). Increased risk for cancer following sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160 (5 Pt 1), 1668–1672. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.5.9904045>
- Avril, N., Dose, J., Jänicke, F., Bense, S., Ziegler, S., Laubenbacher, C. et al. (1996). Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 14 (6), 1848–1857. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.6.1848>
- Avril, N. (2004). GLUT1 expression in tissue and (18)F-FDG uptake. *Journal of nuclear medicine*, 45 (6), 930–932.

- Bacanovic, S., Burger, I. A., Stolzmann, P., Hafner, J. & Huellner, M. W. (2015). Ipilimumab-Induced Adrenalitis. A Possible Pitfall in 18F-FDG-PET/CT. *Clin Nucl Med*, 40 (11), e518-9. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000887>
- Bakheet, S. M. & Powe, J. (1998). Benign causes of 18-FDG uptake on whole body imaging. *Seminars in nuclear medicine*, 28 (4), 352–358. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(98\)80038-X](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(98)80038-X)
- Bakheet, S. M., Powe, J., Ezzat, A. & Rostom, A. (1998). F-18-FDG uptake in tuberculosis. *Clin Nucl Med*, 23 (11), 739–742.
- Balch, C. M., Murad, T. M., Soong, S. J., Ingalls, A. L., Halpern, N. B. & Maddox, W. A. (1978). A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Annals of Surgery*, 188 (6), 732–742.
- Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S.-J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R. et al. (2009). Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of clinical oncology*, 27 (36), 6199–6206. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>
- Barkey, N. M., Tafreshi, N. K., Josan, J. S., Silva, C. R. de, Sill, K. N., Hruby, V. J. et al. (2011). Development of melanoma-targeted polymer micelles by conjugation of a melanocortin 1 receptor (MC1R) specific ligand. *Journal of medicinal chemistry*, 54 (23), 8078–8084. <https://doi.org/10.1021/jm201226w>
- Bässler, R. & Birke, F. (1988). Histopathology of tumour associated sarcoid-like stromal reaction in breast cancer. An analysis of 5 cases with immunohistochemical investigations. *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histopathology*, 412 (3), 231–239.
- Basu, S., Kwee, T. C., Surti, S., Akin, E. A., Yoo, D. & Alavi, A. (2011). Fundamentals of PET and PET/CT imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1228, 1–18.
- Baudy, A. R., Dogan, T., Flores-Mercado, J. E., Hoeflich, K. P., Su, F., van Bruggen, N. et al. (2012). FDG-PET is a good biomarker of both early response and acquired resistance in BRAFV600 mutant melanomas treated with vemurafenib and the MEK inhibitor GDC-0973. *EJNMMI research*, 2 (1), 22. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-22>
- Baughman, R. P., Janovcik, J., Ray, M., Sweiss, N. & Lower, E. E. (2013). Calcium and vitamin D metabolism in sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*, 30 (2), 113–120.

- Bazzoni, F., Kruys, V., Shakhov, A., Jongeneel, C. V. & Beutler, B. (1994). Analysis of tumor necrosis factor promoter responses to ultraviolet light. *The Journal of clinical investigation*, 93 (1), 56–62. <https://doi.org/10.1172/JCI116984>
- Beaino, W., Nedrow, J. R. & Anderson, C. J. (2015). Evaluation of (68)Ga- and (177)Lu-DOTA-PEG4-LLP2A for VLA-4-Targeted PET Imaging and Treatment of Metastatic Melanoma. *Molecular pharmaceuticals*, 12 (6), 1929–1938. <https://doi.org/10.1021/mp5006917>
- Beatty, J. S., Williams, H. T., Aldridge, B. A., Hughes, M. P., Vasudeva, V. S., Gucwa, A. L. et al. (2009). Incidental PET/CT findings in the cancer patient. How should they be managed? *Surgery*, 146 (2), 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.04.024>
- Bednarek, M. A., Silva, M. V., Arison, B., MacNeil, T., Kalyani, R. N., Huang, R. R. et al. (1999). Structure-function studies on the cyclic peptide MT-II, lactam derivative of alpha-melanotropin. *Peptides*, 20 (3), 401–409.
- Beer, A. J., Haubner, R., Sarbia, M., Goebel, M., Luderschmidt, S., Grosu, A. L. et al. (2006). Positron emission tomography using 18FGalacto-RGD identifies the level of integrin alpha(v)beta3 expression in man. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 12 (13), 3942–3949. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0266>
- Berge, B. ten, Paats, M. S., Bergen, I. M., van den Blink, B., Hoogsteden, H. C., Lambrecht, B. N. et al. (2012). Increased IL-17A expression in granulomas and in circulating memory T cells in sarcoidosis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51 (1), 37–46. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker316>
- Bertagna, F., Treglia, G., Orlando, E., Dognini, L., Giovanella, L., Sadeghi, R. et al. (2014). Prevalence and clinical significance of incidental F18-FDG breast uptake. A systematic review and meta-analysis. *Japanese journal of radiology*, 32 (2), 59–68. <https://doi.org/10.1007/s11604-013-0270-0>
- Berthod, G., Lazor, R., Letovanec, I., Romano, E., Noirez, L., Mazza Stalder, J. et al. (2012). Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by ipilimumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30 (17), e156-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.3298>

- Beutler, B. D. & Cohen, P. R. (2015). Sarcoidosis in Melanoma Patients. Case Report and Literature Review. *Cancers*, 7 (2), 1005–1021. <https://doi.org/10.3390/cancers7020821>
- Beyer, T., Townsend, D. W., Brun, T., Kinahan, P. E., Charron, M., Roddy, R. et al. (2000). A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *Journal of nuclear medicine*, 41 (8), 1369–1379.
- Bhatia, S., Estrada-Batres, L., Maryon, T., Bogue, M. & Chu, D. (1999). Second primary tumors in patients with cutaneous malignant melanoma. *Cancer*, 86 (10), 2014–2020. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19991115\)86:10<2014::AID-CNCR19>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19991115)86:10<2014::AID-CNCR19>3.0.CO;2-4)
- Blockmans, D., Knockaert, D., Maes, A., Caestecker, J. de, Stroobants, S., Bobbaers, H. et al. (2001). Clinical value of (18)Ffluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 32 (2), 191–196. <https://doi.org/10.1086/318480>
- Boland, G. W. L., Blake, M. A., Holalkere, N. S. & Hahn, P. F. (2009). PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer. Qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. *AJR. American journal of roentgenology*, 192 (4), 956–962. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1431>
- Borg, A., Sandberg, T., Nilsson, K., Johannsson, O., Klinker, M., Måsbäck, A. et al. (2000). High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *Journal of the National Cancer Institute*, 92 (15), 1260–1266.
- Botteri, E., Støer, N. C., Sakshaug, S., Graff-Iversen, S., Vangen, S., Hofvind, S. et al. (2017). Menopausal hormone therapy and risk of melanoma. Do estrogens and progestins have a different role? *International journal of cancer*, 141 (9), 1763–1770. <https://doi.org/10.1002/ijc.30878>
- Bradford, P. T., Freedman, D. M., Goldstein, A. M. & Tucker, M. A. (2010). Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. *Archives of dermatology*, 146 (3), 265–272. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.2>
- Brandau, W., Niehoff, T., Pulawski, P., Jonas, M., Dutschka, K., Sciuk, J. et al. (1996). Structure distribution relationship of iodine-123-iodobenzamides as tracers for the detection

- of melanotic melanoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 37 (11), 1865–1871.
- Braun, N. A., Celada, L. J., Herazo-Maya, J. D., Abraham, S., Shaginurova, G., Sevin, C. M. et al. (2014). Blockade of the programmed death-1 pathway restores sarcoidosis CD4(+) T-cell proliferative capacity. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 190 (5), 560–571. <https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0188OC>
- Brincker, H. (1972). Sarcoid reactions and sarcoidosis in Hodgkin's disease and other malignant lymphomata. *British Journal of Cancer*, 26 (2), 120–123.
- Brincker, H. (1986a). Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treatment Reviews*, 13 (3), 147–156. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(86\)90002-2](https://doi.org/10.1016/0305-7372(86)90002-2)
- Brincker, H. (1986b). The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *British Journal of Cancer*, 54 (3), 467–473.
- Brincker, H. (1989). Coexistence of sarcoidosis and malignant disease. Causality or coincidence? *Sarcoidosis*, 6 (1), 31–43.
- Brincker, H. (1995). Sarcoidosis and malignancy. *Chest*, 108 (5), 1472–1474.
- Brinkmann, V., Geiger, T., Alkan, S. & Heusser, C. H. (1993). Interferon alpha increases the frequency of interferon gamma-producing human CD4+ T cells. *The Journal of experimental medicine*, 178 (5), 1655–1663.
- Bröcker, E. B., Zwadlo, G., Suter, L., Brune, M. & Sorg, C. (1987). Infiltration of primary and metastatic melanomas with macrophages of the 25F9-positive phenotype. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*, 25 (2), 81–86.
- Bronstein, Y., Ng, C. S., Hwu, P. & Hwu, W.-J. (2011). Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy. *AJR. American journal of roentgenology*, 197 (6), W992-W1000. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.6198>
- Brudin, L. H., Valind, S. O., Rhodes, C. G., Pantin, C. F., Sweatman, M., Jones, T. et al. (1994). Fluorine-18 deoxyglucose uptake in sarcoidosis measured with positron emission tomography. *European journal of nuclear medicine*, 21 (4), 297–305.
- Buchbender, C., Heusner, T. A., Lauenstein, T. C., Bockisch, A. & Antoch, G. (2012). Oncologic PET/MRI, part 2. Bone tumors, soft-tissue tumors, melanoma, and lymphoma.

- Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 53 (8), 1244–1252. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.109306>
- Buchbinder, E. I. & Desai, A. (2016). CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American journal of clinical oncology*, 39 (1), 98–106. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>
- Busam, K. J. (2016). *Dermatopathology* (Foundations in diagnostic pathology, 2. ed.). Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders.
- Buss, G., Cattin, V., Spring, P., Malinverni, R. & Gilliet, M. (2013). Two cases of interferon-alpha-induced sarcoidosis Koebnerized along venous drainage lines. New pathogenic insights and review of the literature of interferon-induced sarcoidosis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 226 (4), 289–297. <https://doi.org/10.1159/000346244>
- Buzaid, A. C., Sandler, A. B., Mani, S., Curtis, A. M., Poo, W. J., Bolognia, J. L. et al. (1993). Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *Journal of clinical oncology*, 11 (4), 638–643. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.4.638>
- Cachin, F., Miot-Noirault, E., Gillet, B., Isnardi, V., Labeille, B., Payoux, P. et al. (2014). (123)I-BZA2 as a melanin-targeted radiotracer for the identification of melanoma metastases: results and perspectives of a multicenter phase III clinical trial. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 55 (1), 15–22. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.123554>
- Canbay, A. E., Knorz, S., Heimann, K. D., Hildmann, H. & Tiedjen, K. U. (2002). Wertigkeit der Szintigraphie und der Sonographie in der Diagnostik der Zystadenolymphome der Glandula parotis. *Laryngo- rhino- otologie*, 81 (11), 815–819. <https://doi.org/10.1055/s-2002-35770>
- Carlino, M. S., Saunders, C. A. B., Haydu, L. E., Menzies, A. M., Martin Curtis, C., Lebowitz, P. F. et al. (2013). (18)F-labelled fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) heterogeneity of response is prognostic in dabrafenib treated BRAF mutant metastatic melanoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 49 (2), 395–402. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.018>
- Chakrabarti, R., Jung, C. Y., Lee, T. P., Liu, H. & Mookerjee, B. K. (1994). Changes in glucose transport and transporter isoforms during the activation of human peripheral blood lymphocytes by phytohemagglutinin. *J Immunol*, 152 (6), 2660–2668.

- Champiat, S., Dercle, L., Ammari, S., Massard, C., Hollebecque, A., Postel-Vinay, S. et al. (2017). Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 23 (8), 1920–1928. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1741>
- Chang, J. M., Lee, H. J., Goo, J. M., Lee, H.-Y., Lee, J. J., Chung, J.-K. et al. (2006). False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. *Korean journal of radiology*, 7 (1), 57–69. <https://doi.org/10.3348/kjr.2006.7.1.57>
- Chen, J., Cheng, Z., Hoffman, T. J., Jurisson, S. S. & Quinn, T. P. (2000). Melanoma-targeting properties of (99m)technetium-labeled cyclic alpha-melanocyte-stimulating hormone peptide analogues. *Cancer Research*, 60 (20), 5649–5658.
- Cheng, Z., Chen, J., Miao, Y., Owen, N. K., Quinn, T. P. & Jurisson, S. S. (2002). Modification of the structure of a metallopeptide. Synthesis and biological evaluation of (111)In-labeled DOTA-conjugated rhenium-cyclized alpha-MSH analogues. *Journal of medicinal chemistry*, 45 (14), 3048–3056. <https://doi.org/10.1021/jm010408m>
- Cheng, Z., Xiong, Z., Subbarayan, M., Chen, X. & Gambhir, S. S. (2007). <sup>64</sup>Cu-labeled alpha-melanocyte-stimulating hormone analog for microPET imaging of melanocortin 1 receptor expression. *Bioconjugate chemistry*, 18 (3), 765–772. <https://doi.org/10.1021/bc060306g>
- Cheng, Z., Zhang, L., Graves, E., Xiong, Z., Dandekar, M., Chen, X. et al. (2007). Small-animal PET of melanocortin 1 receptor expression using a <sup>18</sup>F-labeled alpha-melanocyte-stimulating hormone analog. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 48 (6), 987–994. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.039602>
- Chiou, V. L. & Burotto, M. (2015). Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33 (31), 3541–3543. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870>
- Cho, S. Y., Lipson, E. J., Im, H.-J., Rowe, S. P., Gonzalez, E. M., Blackford, A. et al. (2017). Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Using Early-Time-Point <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Advanced Melanoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 58 (9), 1421–1428. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.188839>

- Chowdhury, F. U., Sheerin, F., Bradley, K. M. & Gleeson, F. V. (2009). Sarcoid-like reaction to malignancy on whole-body integrated (18)F-FDG PET/CT. Prevalence and disease pattern. *Clinical Radiology*, 64 (7), 675–681. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2009.03.005>
- Cohen, P. R. & Kurzrock, R. (2007). Sarcoidosis and malignancy. *Clinics in dermatology*, 25 (3), 326–333. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.03.010>
- Colombino, M., Capone, M., Lissia, A., Cossu, A., Rubino, C., Giorgi, V. de et al. (2012). BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30 (20), 2522–2529. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.2452>
- Conces, D. J. (1996). Histoplasmosis. *Seminars in roentgenology*, 31 (1), 14–27. [https://doi.org/10.1016/S0037-198X\(96\)80037-X](https://doi.org/10.1016/S0037-198X(96)80037-X)
- Cone, L. A., Brochert, A., Schulz, K., Stone, R. A., Kazi, A. & Greene, D. (2007). PET positive generalized lymphadenopathy and splenomegaly following interferon-alfa-2b adjuvant therapy for melanoma. *Clin Nucl Med*, 32 (10), 793–796. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318148afa5>
- Conrad, F., Winkens, T., Kaatz, M., Goetze, S. & Freesmeyer, M. (2016). Retrospective chart analysis of incidental findings detected by (18) F-fluorodeoxyglucose-PET/CT in patients with cutaneous malignant melanoma. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14 (8), 807–816. <https://doi.org/10.1111/ddg.12924>
- Corrigan, A. J. G., Schleyer, P. J. & Cook, G. J. (2015). Pitfalls and Artifacts in the Use of PET/CT in Oncology Imaging. *Seminars in nuclear medicine*, 45 (6), 481–499. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2015.02.006>
- Couzin-Frankel, J. (2013). Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science (New York, N.Y.)*, 342 (6165), 1432–1433. <https://doi.org/10.1126/science.342.6165.1432>
- Culverwell, A. D., Scarsbrook, A. F. & Chowdhury, F. U. (2011). False-positive uptake on 2-<sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in oncological imaging. *Clinical Radiology*, 66 (4), 366–382. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.12.004>

- Dadachova, E. & Casadevall, A. (2005). Melanin as a potential target for radionuclide therapy of metastatic melanoma. *Future oncology (London, England)*, 1 (4), 541–549. <https://doi.org/10.2217/14796694.1.4.541>
- Danielsen, M., Højgaard, L., Kjær, A. & Fischer, B. M. (2013). Positron emission tomography in the follow-up of cutaneous malignant melanoma patients. A systematic review. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 4 (1), 17–28.
- Danlos, F.-X., Pagès, C., Baroudjian, B., Vercellino, L., Battistella, M., Mimoun, M. et al. (2016). Nivolumab-Induced Sarcoid-Like Granulomatous Reaction in a Patient With Advanced Melanoma. *Chest*, 149 (5), e133-6. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.10.082>
- Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S. et al. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417 (6892), 949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>
- Decristoforo, C., Faintuch-Linkowski, B., Rey, A., Guggenberg, E. von, Rupprich, M., Hernandez-Gonzales, I. et al. (2006). 99mTcHYNIC-RGD for imaging integrin alphavbeta3 expression. *Nuclear Medicine and Biology*, 33 (8), 945–952. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2006.09.001>
- Dellestable, P., Granel-Brocard, F., Rat, A.-C., Olivier, P., Régent, D. & Schmutz, J.-L. (2011). Apport de l'imagerie en résonance magnétique (IRM) du corps entier dans la prise en charge du mélanome. Comparaison avec la tomoscintigraphie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) et à la TDM seule [Impact of whole body magnetic resonance imaging (MRI) in the management of melanoma patients, in comparison with positron emission tomography/computed tomography (TEP/CT) and CT]. *Annales de dermatologie et de venerologie*, 138 (5), 377–383. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2011.02.023>
- Denoyer, D., Greguric, I., Roselt, P., Neels, O. C., Aide, N., Taylor, S. R. et al. (2010). High-contrast PET of melanoma using (18)F-MEL050, a selective probe for melanin with predominantly renal clearance. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 51 (3), 441–447. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.070060>
- Di Giacomo, A. M., Danielli, R., Guidoboni, M., Calabrò, L., Carlucci, D., Miracco, C. et al. (2009). Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments. Clinical and

- immunological evidence from three patient cases. *Cancer immunology, immunotherapy* : *CII*, 58 (8), 1297–1306. <https://doi.org/10.1007/s00262-008-0642-y>
- Donadon, M., Bona, S., Montorsi, M. & Torzilli, G. (2010). FDG-PET positive granuloma of the liver mimicking local recurrence after hepatic resection of colorectal liver metastasis. *Hepato-gastroenterology*, 57 (97), 138–139.
- Easton, D. (1999). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers: The breast cancer linkage consortium. *Journal of the National Cancer Institute* (91 (15)), 1310–1316.
- Echigo, T., Saito, A., Takehara, K., Takata, M. & Hatta, N. (2003). Coexistence of micrometastatic melanoma cells and sarcoid granulomas in all regional lymph nodes in a patient with acral melanoma. *Clinical and experimental dermatology*, 28 (4), 375–376.
- Eckert, A., Schoeffler, A., Dalle, S., Phan, A., Kiakouama, L. & Thomas, L. (2009). Anti-CTLA4 monoclonal antibody induced sarcoidosis in a metastatic melanoma patient. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 218 (1), 69–70. <https://doi.org/10.1159/000161122>
- Eveson, J. W. & Cawson, R. A. (1986). Warthin's tumor (cystadenolymphoma) of salivary glands. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 61 (3), 256–262. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(86\)90371-3](https://doi.org/10.1016/0030-4220(86)90371-3)
- Fang, X., Zhang, X., Zhou, M. & Li, J. (2010). Effects of progesterone on the growth regulation in classical progesterone receptor-negative malignant melanoma cells. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban*, 30 (2), 231–234. <https://doi.org/10.1007/s11596-010-0220-3>
- Fantozzi, R. D., Bone, R. C. & Fox, R. (1985). Extraglandular Warthin's tumors. *The Laryngoscope*, 95 (6), 682–688.
- Flaherty, K. T., Infante, J. R., Daud, A., Gonzalez, R., Kefford, R. F., Sosman, J. et al. (2012). Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *The New England journal of medicine*, 367 (18), 1694–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210093>
- Flook, A. M., Yang, J. & Miao, Y. (2013a). Effects of amino acids on melanoma targeting and clearance properties of Tc-99m-labeled Arg-X-Asp-conjugated  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone peptides. *Journal of medicinal chemistry*, 56 (21), 8793–8802. <https://doi.org/10.1021/jm4012356>

- Flook, A. M., Yang, J. & Miao, Y. (2013b). Evaluation of new Tc-99m-labeled Arg-X-Asp-conjugated  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone peptides for melanoma imaging. *Molecular pharmaceutics*, 10 (9), 3417–3424. <https://doi.org/10.1021/mp400248f>
- Fogarty, G. B., Mok, M. T. C., Taranto, A. & Murray, W. K. (2005). Warthin's tumour, a rare false positive on positron emission tomography in melanoma staging. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 44 (1), 87–89.
- Foller, S., Oppel-Heuchel, H. & Grimm, M.-O. (2018). Tumorassessment bei Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie. Tumorsprechen, Progression und Pseudoprogression. *Der Urologe. Ausg. A*, 57 (11), 1316–1325. <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0788-y>
- Freiman, D. G. (1948). Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*, 239 (19), 709; passim. <https://doi.org/10.1056/NEJM194811042391905>
- Froidevaux, S., Calame-Christe, M., Schuhmacher, J., Tanner, H., Saffrich, R., Henze, M. et al. (2004). A gallium-labeled DOTA- $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone analog for PET imaging of melanoma metastases. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 45 (1), 116–123.
- Froidevaux, S., Calame-Christe, M., Tanner, H. & Eberle, A. N. (2005). Melanoma targeting with DOTA- $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone analogs. Structural parameters affecting tumor uptake and kidney uptake. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46 (5), 887–895.
- Gallagher, B. M., Fowler, J. S., Gutterson, N. I., Macgregor, R. R., Wan, C. N. & Wolf, A. P. (1978). Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of  $^{18}\text{F}$  2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Journal of nuclear medicine*, 19 (10), 1154–1161.
- Gambhir, S. S., Czernin, J., Schwimmer, J., Silverman, D. H. S., Coleman, R. E. & Phelps, M. E. (2001). A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. *Journal of nuclear medicine*, 42 (5), 1–93.
- Gamelli, R. L., Liu, H., He, L. K. & Hofmann, C. A. (1996). Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice. *Journal of leukocyte biology*, 59 (5), 639–647. <https://doi.org/10.1002/jlb.59.5.639>
- Gandini, S., Iodice, S., Koomen, E., Di Pietro, A., Sera, F. & Caini, S. (2011). Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women. Current review and meta-analysis.

- European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 47 (17), 2607–2617.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.023>
- Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I. et al. (2017). Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67 (6), 472–492. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. (2017). Melanoma of the Skin, in Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. (eds.) *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer International Publishing (8. Auflage), 563–585.
- Geworski L. (2003). *Voraussetzungen für die Quantifizierung in der Emissions-Tomographie*. Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Experimentelle Nuklearmedizin. Humboldt-Universität Berlin.
- Giblin, M. F., Wang, N., Hoffman, T. J., Jurisson, S. S. & Quinn, T. P. (1998). Design and characterization of alpha-melanotropin peptide analogs cyclized through rhenium and technetium metal coordination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95 (22), 12814–12818. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.12814>
- Gilardi, L., Colandrea, M., Vassallo, S., Travaini, L. L. & Paganelli, G. (2014). Ipilimumab-induced immunomediated adverse events. Possible pitfalls in (18)F-FDG PET/CT interpretation. *Clin Nucl Med*, 39 (5), 472–474. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31828da691>
- Goggins, W., Gao, W. & Tsao, H. (2004). Association between female breast cancer and cutaneous melanoma. *International Journal of Cancer*, 111 (5), 792–794. <https://doi.org/10.1002/ijc.20322>
- Gomez Portilla, A., Onaindia, E., Larrañaga, M., López de Heredia, E. & Echenagusía, V. (2017). Periprosthetic seroma with false-positive FDG PET-CT reactive nodes mistaken for metastases in a patient previously treated of metastatic melanoma. Potential source of diagnostic errors. *International journal of surgery case reports*, 38, 66–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.07.001>
- Goo, J. M., Im, J. G., Do, K. H., Yeo, J. S., Seo, J. B., Kim, H. Y. et al. (2000). Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET. Findings in 10 cases. *Radiology*, 216 (1), 117–121. <https://doi.org/10.1148/radiology.216.1.r00j119117>

- Gordis, L. (2001). *Epidemiologie* (Dt. Erstaussg., X). Marburg: Kilian.
- Gorospe, L., Raman, S., Echeveste, J., Avril, N., Herrero, Y. & Hernandez, S. (2005). Whole-body PET/CT. Spectrum of physiological variants, artifacts and interpretative pitfalls in cancer patients. *Nuclear medicine communications*, 26 (8), 671–687.
- Gorton G. & Linell, F. (1957). Malignant tumours and sarcoid reactions in regional lymph nodes. *Acta Radiologica*, 47 (5), 381–392.
- Green, J. S., Norris, D. A. & Wisell, J. (2013). Novel cutaneous effects of combination chemotherapy with BRAF and MEK inhibitors. A report of two cases. *The British journal of dermatology*, 169 (1), 172–176. <https://doi.org/10.1111/bjd.12279>
- Greguric, I., Taylor, S. R., Denoyer, D., Ballantyne, P., Berghofer, P., Roselt, P. et al. (2009). Discovery of 18F-N-(2-(diethylamino)ethyl)-6-fluoronicotinamide. A melanoma positron emission tomography imaging radiotracer with high tumor to body contrast ratio and rapid renal clearance. *Journal of medicinal chemistry*, 52 (17), 5299–5302. <https://doi.org/10.1021/jm9008423>
- Gritters, L. S., Francis, I. R., Zasadny, K. R. & Wahl, R. L. (1993). Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 34 (9), 1420–1427.
- Guo, H., Yang, J., Gallazzi, F. & Miao, Y. (2010). Reduction of the ring size of radiolabeled lactam bridge-cyclized alpha-MSH peptide, resulting in enhanced melanoma uptake. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 51 (3), 418–426. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.071787>
- Gutman, M., Cnaan, A., Inbar, M., Shafir, R., Chaitchik, S., Rozin, R. R. et al. (1991). Are malignant melanoma patients at higher risk for a second cancer? *Cancer*, 68 (3), 660–665.
- Hara, T., Kosaka, N., Suzuki, T., Kudo, K. & Niino, H. (2003). Uptake rates of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis. A positron emission tomography study. *Chest*, 124 (3), 893–901. <https://doi.org/10.1378/chest.124.3.893>
- Hausmann, D., Jochum, S., Utikal, J., Hoffmann, R. C., Zechmann, C., Neff, K. W. et al. (2011). Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in stage

- III/IV malignant melanoma. *Journal of the German Society of Dermatology (JDDG)*, 9 (3), 212–222. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07614.x>
- Hayat, A. S., Shaikh, N. & Masood, N. (2011). Study for frequency and aetiology of lymphadenopathy during combination therapy for chronic hepatitis C (pegylated interferon alpha plus ribavirin) at a tertiary care hospital in Hyderabad. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 61 (10), 986–989.
- Heinzerling, L. M., Anliker, M. D., Müller, J., Schlaeppli, M. & Moos, R. von. (2010). Sarcoidosis induced by interferon- $\alpha$  in melanoma patients. Incidence, clinical manifestations, and management strategies. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)*, 33 (8), 834–839. <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3181eef779>
- Heppt, M., Niesert, A.-C., Flaig, M. & Berking, C. (2018). Sarkoidose getriggert durch Immuncheckpoint-Blockade. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 69 (Suppl 1), 11–13. <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4186-6>
- Herold, G. (Hrsg.). (2016). *Innere Medizin 2017. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold, Gerd.
- Heusner, T. A., Hahn, S., Hamami, M. E., Kim, U.-H., Baumeister, R., Forsting, M. et al. (2009). Gastrointestinal 18F-FDG accumulation on PET without a corresponding CT abnormality is not an early indicator of cancer development. *European radiology*, 19 (9), 2171–2179. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1405-7>
- Hilton, J. M., Phillips, J. S., Hellquist, H. B. & Premachandra, D. J. (2008). Multifocal multi-site Warthin tumour. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 265 (12), 1573–1575. <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0622-z>
- Hodi, F. S., Hwu, W.-J., Kefford, R., Weber, J. S., Daud, A., Hamid, O. et al. (2016). Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34 (13), 1510–1517. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0391>

- Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B. et al. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*, 363 (8), 711–723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- Hofer, M. (2016). *CT-Kursbuch. Ein Arbeitsbuch für den Einstieg* (9., aktualisierte Auflage, revidierte Ausgabe). Düsseldorf: Didamed Verlag.
- Horiuchi, M., Yasuda, S., Shohtsu, A. & Ide, M. (1998). Four cases of Warthin's tumor of the parotid gland detected with FDG PET. *Annals of Nuclear Medicine*, 12 (1), 47–50. <https://doi.org/10.1007/BF03165416>
- Huang, B., Law, M. W.-M. & Khong, P.-L. (2009). Whole-body PET/CT scanning. Estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*, 251 (1), 166–174. <https://doi.org/10.1148/radiol.2511081300>
- Hübner, K. F., Buonocore, E., Gould, H. R., Thie, J., Smith, G. T., Stephens, S. et al. (1996). Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images. *Clin Nucl Med*, 21 (12), 941–949.
- Hwang, C.-Y., Chen, Y.-J., Lin, M.-W., Chen, T.-J., Chu, S.-Y., Chen, C.-C. et al. (2010). Elevated risk of second primary cancer in patients with cutaneous malignant melanoma. A nationwide cohort study in Taiwan. *Journal of dermatological science*, 60 (3), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.10.004>
- Iannuzzi, M. C. & Fontana, J. R. (2011). Sarcoidosis. Clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA*, 305 (4), 391–399. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.10>
- Iannuzzi, M. C., Rybicki, B. A. & Teirstein, A. S. (2007). Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*, 357 (21), 2153–2165. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071714>
- Ishimori, T., Patel, P. V. & Wahl, R. L. (2005). Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46 (5), 752–757.
- Ivanova, K., Glatz, K., Zippelius, A., Nicolas, G. & Itin, P. (2012). Acute toxoplasmosis mimicking melanoma metastases. Review of conditions causing false-positive results on (18)F-FDG PET/CT. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 225 (4), 349–353. <https://doi.org/10.1159/000346333>

- Jacene, H. A., Stearns, V. & Wahl, R. L. (2006). Lymphadenopathy resulting from acute hepatitis C infection mimicking metastatic breast carcinoma on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*, 31 (7), 379–381. <https://doi.org/10.1097/01.rlu.0000222675.10765.14>
- Jamal, A.-B. (2012). Kikuchi fujimoto disease. *Clinical medicine insights. Arthritis and musculoskeletal disorders*, 5, 63–66. <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S9895>
- James, M. L. & Gambhir, S. S. (2012). A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications. *Physiological reviews*, 92 (2), 897–965. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2010>
- Jiménez-Requena, F., Delgado-Bolton, R. C., Fernández-Pérez, C., Gambhir, S. S., Schwimmer, J., Pérez-Vázquez, J. M. et al. (2010). Meta-analysis of the performance of (18)F-FDG PET in cutaneous melanoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37 (2), 284–300. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1224-8>
- Jin, Z.-H., Furukawa, T., Kumata, K., Xie, L., Yui, J., Wakizaka, H. et al. (2015). Development of the Fibronectin-Mimetic Peptide KSSPHSRN(SG)5RGDSP as a Novel Radioprobe for Molecular Imaging of the Cancer Biomarker  $\alpha 5\beta 1$  Integrin. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 38 (11), 1722–1731. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00344>
- Jouvet, J. C., Thomas, L., Thomson, V., Yanes, M., Journe, C., Morelec, I. et al. (2014). Whole-body MRI with diffusion-weighted sequences compared with 18 FDG PET-CT, CT and superficial lymph node ultrasonography in the staging of advanced cutaneous melanoma. A prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 28 (2), 176–185. <https://doi.org/10.1111/jdv.12078>
- Jung, G. W., Dover, D. C. & Salopek, T. G. (2014). Risk of second primary malignancies following a diagnosis of cutaneous malignant melanoma or nonmelanoma skin cancer in Alberta, Canada from 1979 to 2009. *The British journal of dermatology*, 170 (1), 136–143. <https://doi.org/10.1111/bjd.12694>
- Kaczmarek, L., Kaminska, B., Messina, L., Spampinato, G., Arcidiacono, A., Malaguarnera, L. et al. (1992). Inhibitors of polyamine biosynthesis block tumor necrosis factor-induced activation of macrophages. *Cancer Research*, 52 (7), 1891–1894.
- Kadin, M. E., Glatstein, E. & Dorfman, R. F. (1971). Clinicopathologic studies of 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of Hodgkin's disease. *Cancer*, 27 (6), 1277–1294.

- Kalady, M. F., White, R. R., Johnson, J. L., Tyler, D. S. & Seigler, H. F. (2003). Thin melanomas: Predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. *Annals of Surgery*, 238 (4), 528–537. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000090446.63327.40>
- Kalkanis, D., Kalkanis, A., Gomaa, O., Paes, F. M. & Sfakianakis, G. N. (2011). F-18 FDG PET positive hilar and mediastinal lymphadenopathy mimicking metastatic disease in a melanoma patient treated with interferon-alpha-2b. *Clin Nucl Med*, 36 (2), 154–155. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318203bea5>
- Kamboj, M. & Sepkowitz, K. A. (2006). The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42 (11), 1592–1595. <https://doi.org/10.1086/503917>
- Karp, J. S., Surti, S., Daube-Witherspoon, M. E. & Muehllehner, G. (2008). Benefit of time-of-flight in PET: Experimental and clinical results. *Journal of nuclear medicine*, 49 (3), 462–470. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.044834>
- Kei, P. L., Vikram, R., Yeung, H. W. D., Stroehlein, J. R. & Macapinlac, H. A. (2010). Incidental finding of focal FDG uptake in the bowel during PET/CT. CT features and correlation with histopathologic results. *AJR. American journal of roentgenology*, 194 (5), W401-6. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3703>
- Keu, K. V. & Iagaru, A. H. (2014). The clinical use of PET/CT in the evaluation of melanoma. *Methods in molecular biology*, 1102, 553–580. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-727-3\\_30](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-727-3_30)
- Keyes, J. W. (1995). SUV: Standard Uptake or Silly Useless Value? *Journal of nuclear medicine*, 36 (10), 1836–1839.
- Kimoto, S., Morita, K., Shoji, A., Hashimoto, N., Tsutsui, Y., Himuro, K. et al. (2017). The relationship between positron emitting nuclides and spatial resolution using clinical PET/CT scanner (Abstract). *Journal of nuclear medicine*, 58 (1).
- Kitajima, K., Nakamoto, Y., Senda, M., Onishi, Y., Okizuka, H. & Sugimura, K. (2007). Normal uptake of 18F-FDG in the testis: an assessment by PET/CT. *Annals of nuclear medicine*, 21 (7), 405–410. <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0041-z>
- Knopp, M. V. & Bischoff, H. G. (1994). Beurteilung von pulmonalen Herden mit der Positronenemissionstomographie. *Der Radiologe*, 34 (10), 588–591.

- Koch, S. E. & Lange, J. R. (2000). Amelanotic melanoma. The great masquerader. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 42 (5 Pt 1), 731–734. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.103981>
- Kong, B. Y., Menzies, A. M., Saunders, C. A. B., Liniker, E., Ramanujam, S., Guminski, A. et al. (2016). Residual FDG-PET metabolic activity in metastatic melanoma patients with prolonged response to anti-PD-1 therapy. *Pigment cell & melanoma research*, 29 (5), 572–577. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12503>
- Koomen, E. R., Joosse, A., Herings, R. M. C., Casparie, M. K., Guchelaar, H. J. & Nijsten, T. (2009). Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma. A population-based case-control study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 20 (2), 358–364. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn589>
- Kostakoglu, L., Hardoff, R., Mirtcheva, R. & Goldsmith, S. J. (2004). PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 24 (5), 1411–1431. <https://doi.org/10.1148/rg.245035725>
- Krause, B. J., Beyer, T., Bockisch, A., Delbeke, D., Kotzerke, J., Minkov, V. et al. (2007). FDG-PET/CT in der Onkologie. Leitlinie. *Nuklearmedizin*, 46 (6), 291–301.
- Krause, B. J., Buck, A. & Schwaiger, M. (2007). *Nuklearmedizinische Onkologie*. Landsberg: Ecomed Medizin.
- Krieger, H. & Petzold, W. (1992). *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz. Band 1 Grundlagen* (3., neubearbeitete und erweiterte Auflage). Wiesbaden: Vieweg und Teubner Verlag.
- Krug, B., Crott, R., Lonneux, M., Baurain, J.-F., Pirson, A.-S. & Vander Borght, T. (2008). Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma. Systematic review. *Radiology*, 249 (3), 836–844. <https://doi.org/10.1148/radiol.2493080240>
- Kubota, R., Kubota, K., Yamada, S., Tada, M., Ido, T. & Tamahashi, N. (1994). Microautoradiographic study for the differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by the dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 35 (1), 104–112.

- Kubota, R., Yamada, S., Kubota, K., Ishiwata, K., Tamahashi, N. & Ido, T. (1992). Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo. High accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 33 (11), 1972–1980.
- Kvaskoff, M., Bijon, A., Mesrine, S., Boutron-Ruault, M.-C. & Clavel-Chapelon, F. (2011). Cutaneous melanoma and endogenous hormonal factors. A large French prospective study. *American journal of epidemiology*, 173 (10), 1192–1202. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq503>
- Lamki, L. M. (1996). Positron emission tomography in oncology. General acceptance of its role is overdue. *Cancer*, 78 (10), 2039–2042.
- Larisch, R., Schulte, K. W., Vosberg, H., Ruzicka, T. & Müller-Gärtner, H. W. (1998). Differential accumulation of iodine-123-iodobenzamide in melanotic and amelanotic melanoma metastases in vivo. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 39 (6), 996–1001.
- Laurent, V., Trausch, G., Bruot, O., Olivier, P., Felblinger, J. & Régent, D. (2010). Comparative study of two whole-body imaging techniques in the case of melanoma metastases. Advantages of multi-contrast MRI examination including a diffusion-weighted sequence in comparison with PET-CT. *European journal of radiology*, 75 (3), 376–383. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.04.059>
- Layer, G., van Kaick, G. & Delorme, S. (2006). *Radiologische Diagnostik in der Onkologie. Band 1* (SpringerLink: Springer e-Books, Online-ausg). Berlin [u.a.]: Springer.
- Lebwohl, M., Fleischmajer, R., Janowitz, H., Present, D. & Prioleau, P. G. (1984). Metastatic Crohn's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 10 (1), 33–38. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(84\)80038-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(84)80038-9)
- Leclerc, S., Myers, R. P., Moussalli, J., Herson, S., Poynard, T. & Benveniste, O. (2003). Sarcoidosis and interferon therapy. Report of five cases and review of the literature. *European Journal of Internal Medicine*, 14 (4), 237–243. [https://doi.org/10.1016/S0953-6205\(03\)00078-5](https://doi.org/10.1016/S0953-6205(03)00078-5)
- Leder, D. C., Brown, J. R. & Ramaraj, P. (2015). In-vitro rescue and recovery studies of human melanoma (BLM) cell growth, adhesion and migration functions after treatment with

- progesterone. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8 (8), 12275–12285.
- Ledford, H. (2017). Promising cancer drugs may speed tumours in some patients. *Nature*, 544 (7648), 13–14. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.21755>
- Lee, S. K., Rho, B. H. & Won, K. S. (2009). Parotid incidentaloma identified by combined 18F-fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography and computed tomography: findings at grayscale and power Doppler ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy or core-needle biopsy. *European radiology*, 19 (9), 2268–2274. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1407-5>
- Leiter, U., Meier, F., Schittek, B. & Garbe, C. (2004). The natural course of cutaneous melanoma. *Journal of surgical oncology*, 86 (4), 172–178. <https://doi.org/10.1002/jso.20079>
- Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutsche Krebsgesellschaft e.V. & Deutsche Krebshilfe (Hrsg.). (2020). *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3* (AWMF Registernummer: 032/024OL). Zugriff am 21.09.2021. Verfügbar unter <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>
- Lerman, H., Metser, U., Grisaru, D., Fishman, A., Lievshitz, G. & Even-Sapir, E. (2004). Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. *Journal of nuclear medicine*, 45 (2), 266–271.
- Lheure, C., Kramkimel, N., Franck, N., Laurent-Roussel, S., Carlotti, A., Queant, A. et al. (2015). Sarcoidosis in Patients Treated with Vemurafenib for Metastatic Melanoma. A Paradoxical Autoimmune Activation. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 231 (4), 378–384. <https://doi.org/10.1159/000439400>
- Liu, H., Liu, S., Miao, Z., Deng, Z., Shen, B., Hong, X. et al. (2013). Development of 18F-labeled picolinamide probes for PET imaging of malignant melanoma. *Journal of medicinal chemistry*, 56 (3), 895–901. <https://doi.org/10.1021/jm301740k>
- Llombart, A. & Escudero, J. M. (1970). The incidence and significance of epithelioid and sarcoid-like cellular reaction in the stromata of malignant tumours. A morphological and experimental study. *European Journal of Cancer (1965)*, 6 (6), 545–551. [https://doi.org/10.1016/0014-2964\(70\)90076-9](https://doi.org/10.1016/0014-2964(70)90076-9)

- Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., Braud, F. de, Larkin, J. et al. (2014). Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *The New England journal of medicine*, 371 (20), 1877–1888. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406037>
- Ludwig, V., Fordice, S., Lamar, R., Martin, W. H. & Delbeke, D. (2003). Unsuspected skeletal sarcoidosis mimicking metastatic disease on FDG positron emission tomography and bone scintigraphy. *Clin Nucl Med*, 28 (3), 176–179. <https://doi.org/10.1097/01.RLU.0000053528.35645.70>
- Lustberg, M. B., Aras, O. & Meisenberg, B. R. (2008). FDG PET/CT findings in acute adult mononucleosis mimicking malignant lymphoma. *European journal of haematology*, 81 (2), 154–156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01088.x>
- Lynch, J. P., Ma, Y. L., Koss, M. N. & White, E. S. (2007). Pulmonary sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 28 (1), 53–74. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970333>
- Mackie, G. C. & Pohlen, J. M. (2005). Mediastinal histoplasmosis. F-18 FDG PET and CT findings simulating malignant disease. *Clin Nucl Med*, 30 (9), 633–635.
- Malli, F., Gourgoulianis, K. I. & Daniil, Z. (2010). Concurrent sarcoidosis and melanoma. Coexistence more than by chance? *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 221 (4), 320. <https://doi.org/10.1159/000318005>
- Margadant, C., Monsuur, H. N., Norman, J. C. & Sonnenberg, A. (2011). Mechanisms of integrin activation and trafficking. *Current opinion in cell biology*, 23 (5), 607–614. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2011.08.005>
- McDermott, S. & Skehan, S. J. (2010). Whole body imaging in the abdominal cancer patient. Pitfalls of PET-CT. *Abdominal imaging*, 35 (1), 55–69. <https://doi.org/10.1007/s00261-008-9493-4>
- Meinhof, K., Harkin, T. & Braman, S. (2016). Sarcoid-Like Reaction After Treatment With Ipilimumab. *Chest*, 149 (4), A201. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.208>
- Mena, E., Owenius, R., Turkbey, B., Sherry, R., Bratslavsky, G., Macholl, S. et al. (2014). <sup>18</sup>Ffluciclatide in the in vivo evaluation of human melanoma and renal tumors expressing  $\alpha\beta$  3 and  $\alpha\beta$  5 integrins. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 41 (10), 1879–1888. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2791-x>

- Metser, U., Miller, E., Lerman, H. & Even-Sapir, E. (2007). Benign nonphysiologic lesions with increased 18F-FDG uptake on PET/CT: Characterization and Incidence. *American journal of roentgenology*, 189 (5), 1203–1210. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2083>
- Miao, Y., Benwell, K. & Quinn, T. P. (2007). 99mTc- and 111In-labeled alpha-melanocyte-stimulating hormone peptides as imaging probes for primary and pulmonary metastatic melanoma detection. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 48 (1), 73–80.
- Miao, Y., Gallazzi, F., Guo, H. & Quinn, T. P. (2008). 111In-labeled lactam bridge-cyclized alpha-melanocyte stimulating hormone peptide analogues for melanoma imaging. *Bioconjugate chemistry*, 19 (2), 539–547. <https://doi.org/10.1021/bc700317w>
- Mijnhout, G. S., Hoekstra, O. S., van Tulder, M. W., Teule, G. J. & Devillé, W. L. (2001). Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer*, 91 (8), 1530–1542.
- Mohnike, W., Hör, G., Hertel, A. & Schelbert, H. (Hrsg.). (2016). *PET/CT-Atlas. Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie* (3. Aufl.). Berlin Heidelberg: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-48842-3>
- Moins, N., D'Incan, M., Bonafous, J., Bacin, F., Labarre, P., Moreau, M.-F. et al. (2002). 123I-N-(2-diethylaminoethyl)-2-iodobenzamide. A potential imaging agent for cutaneous melanoma staging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 29 (11), 1478–1484. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0971-6>
- Monakhov, N. K., Neistadt, E. L., Shavlovskii, M. M., Shvartsman, A. L. & Neifakh, S. A. (1978). Physicochemical Properties and Isoenzyme Composition of Hexokinase From Normal and Malignant Human Tissues. *Journal of the National Cancer Institute*, 61 (1), 27–34. <https://doi.org/10.1093/jnci/61.1.27>
- Montaudié, H., Pradelli, J., Passeron, T., Lacour, J.-P. & Leroy, S. (2017). Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab. *The British journal of dermatology*, 176 (4), 1060–1063. <https://doi.org/10.1111/bjd.14808>
- Murphy, K. P., Kennedy, M. P., Barry, J. E., O'Regan, K. N. & Power, D. G. (2014). New-onset mediastinal and central nervous system sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing CTLA4 monoclonal antibody treatment. *Oncology research and treatment*, 37 (6), 351–353. <https://doi.org/10.1159/000362614>

- Nagy, G., Dénes, N., Kis, A., Szabó, J. P., Berényi, E., Garai, I. et al. (2017). Preclinical evaluation of melanocortin-1 receptor (MC1-R) specific <sup>68</sup>Ga- and <sup>44</sup>Sc-labeled DOTA-NAPamide in melanoma imaging. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 106, 336–344. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.06.026>
- Namkoong, J., Shin, S.-S., Lee, H. J., Marín, Y. E., Wall, B. A., Goydos, J. S. et al. (2007). Metabotropic glutamate receptor 1 and glutamate signaling in human melanoma. *Cancer Research*, 67 (5), 2298–2305. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3665>
- Nawras, A., Alsolaiman, M. M., Mehboob, S., Bartholomew, C. & Maliakkal, B. (2002). Systemic sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction secondary to interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C and review of the literature. *Digestive diseases and sciences*, 47 (7), 1627–1631.
- Newman, L. S., Rose, C. S. & Maier, L. A. (1997). Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*, 336 (17), 1224–1234. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704243361706>
- Newsholme, P. & Newsholme, E. A. (1989). Rates of utilization of glucose, glutamine and oleate and formation of end-products by mouse peritoneal macrophages in culture. *The Biochemical journal*, 261 (1), 211–218. <https://doi.org/10.1042/bj2610211>
- Noor, A. & Knox, K. S. (2007). Immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clinics in dermatology*, 25 (3), 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.03.002>
- North, J. & Mully, T. (2011). Alpha-interferon induced sarcoidosis mimicking metastatic melanoma. *Journal of cutaneous pathology*, 38 (7), 585–589. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2011.01702.x>
- Nutt, R. (2002). The History of Positron Emission Tomography. *Molecular Imaging & Biology*, 4 (1), 11–26. [https://doi.org/10.1016/S1095-0397\(00\)00051-0](https://doi.org/10.1016/S1095-0397(00)00051-0)
- O'Garra, A. & Murphy, K. (1994). Role of cytokines in determining T-lymphocyte function. *Current opinion in immunology*, 6 (3), 458–466.
- Ohtani, Y., Harada, T., Funasaka, Y., Nakao, K., Takahara, C., Abdel-Daim, M. et al. (2008). Metabotropic glutamate receptor subtype-1 is essential for in vivo growth of melanoma. *Oncogene*, 27 (57), 7162–7170. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.329>

- Okamura, T., Kawabe, J., Koyama, K., Ochi, H., Yamada, R., Sakamoto, H. et al. (1998). Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of parotid mass lesions. *Acta oto-laryngologica. Supplementum*, 538, 209–213.
- Oltmanns, D., Eisenhut, M., Mier, W. & Haberkorn, U. (2009). Benzamides as melanotropic carriers for radioisotopes, metals, cytotoxic agents and as enzyme inhibitors. *Current medicinal chemistry*, 16 (17), 2086–2094.
- Otte, H.-G., Hartig, C. & Stadler, R. (1997). Sarkoidose bei Interferon-alpha-Therapie. *Der Hautarzt*, 48 (7), 482–487. <https://doi.org/10.1007/s001050050614>
- Park, J. J., Hawryluk, E. B., Tahan, S. R., Flaherty, K. & Kim, C. C. (2014). Cutaneous granulomatous eruption and successful response to potent topical steroids in patients undergoing targeted BRAF inhibitor treatment for metastatic melanoma. *JAMA dermatology*, 150 (3), 307–311. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.7919>
- Park, W.-J., Kim, E.-K. & Park, J. H. (2013). Extensive tuberculous lymphadenitis mimicking distant lymph node metastasis on F-18FDG PET/CT in a patient with a history of malignant melanoma. *Yonsei medical journal*, 54 (6), 1554–1556. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.6.1554>
- Pauwels, E. K., Ribeiro, M. J., Stoot, J. H., McCready, V. R., Bourguignon, M. & Mazière, B. (1998). FDG accumulation and tumor biology. *Nuclear Medicine and Biology*, 25 (4), 317–322. [https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(97\)00226-6](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(97)00226-6)
- Perng, P., Marcus, C. & Subramaniam, R. M. (2015). (18)F-FDG PET/CT and Melanoma. Staging, Immune Modulation and Mutation-Targeted Therapy Assessment, and Prognosis. *AJR. American journal of roentgenology*, 205 (2), 259–270. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13575>
- Pestka, S., Langer, J. A., Zoon, K. C. & Samuel, C. E. (1987). Interferons and their actions. *Annual review of biochemistry*, 56, 727–777. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.56.070187.003455>
- Pfannenber, C. & Schwenzer, N. (2015). Ganzkörperdiagnostik beim malignen Melanom. Vorteile, Grenzen und aktueller Stellenwert von PET-CT, GK-MRT und PET-MRT. *Der Radiologe*, 55 (2), 120–126. <https://doi.org/10.1007/s00117-014-2762-z>
- Pfannenber, C., Aschoff, P., Schanz, S., Eschmann, S. M., Plathow, C., Eigentler, T. K. et al. (2007). Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission

- tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *European Journal of Cancer*, 43 (3), 557–564. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.11.014>
- Plathow, C., Walz, M., Lichy, M. P., Aschoff, P., Pfannenbergl, C., Bock, H. et al. (2008). Kostenüberlegungen zur Ganzkörper-MRT und PET-CT im Rahmen des onkologischen Stagings. *Der Radiologe*, 48 (4), 384–396. <https://doi.org/10.1007/s00117-007-1547-z>
- Prasse, A. (2016). The Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Deutsches Arzteblatt international*, 113 (33-34), 565–574. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0565>
- Quinn, T., Zhang, X. & Miao, Y. (2010). Targeted melanoma imaging and therapy with radiolabeled alpha-melanocyte stimulating hormone peptide analogues. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 145 (2), 245–258.
- Raad, R. A., Pavlick, A., Kannan, R. & Friedman, K. P. (2015). Ipilimumab-induced hepatitis on 18F-FDG PET/CT in a patient with malignant melanoma. *Clin Nucl Med*, 40 (3), 258–259. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000606>
- Ramaraj, P. & Cox, J. L. (2014). In vitro effect of progesterone on human melanoma (BLM) cell growth. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7 (11), 3941–3953.
- Rbah-Vidal, L., Vidal, A., Besse, S., Cachin, F., Bonnet, M., Audin, L. et al. (2012). Early detection and longitudinal monitoring of experimental primary and disseminated melanoma using <sup>10</sup>FICF01006, a highly promising melanoma PET tracer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 39 (9), 1449–1461. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2168-y>
- Reddy, V. M., Thangarajah, T., Castellanos-Arango, F. & Panarese, A. (2008). Conservative management of warthin tumour. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*, 37 (5), 744–749.
- Redondo, P. & Boán, J. F. (2004). Lymph node false-positive FDG-PET after recent surgery in primary melanoma. *Acta Dermato-Venereologica*, 84 (1), 84–85. <https://doi.org/10.1080/00015550310020558>
- Reich, J. M., Mullooly, J. P. & Johnson, R. E. (1995). Linkage analysis of malignancy-associated sarcoidosis. *Chest*, 107 (3), 605–613. <https://doi.org/10.1378/chest.107.3.605>

- Ren, G., Miao, Z., Liu, H., Jiang, L., Limpa-Amara, N., Mahmood, A. et al. (2009). Melanin-targeted preclinical PET imaging of melanoma metastasis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 50 (10), 1692–1699. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.066175>
- Reule, R. B. & North, J. P. (2013). Cutaneous and pulmonary sarcoidosis-like reaction associated with ipilimumab. *J Am Acad Dermatol*, 69 (5), e272-e273. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.028>
- Reuss, J. E., Kunk, P. R., Stowman, A. M., Gru, A. A., Slingluff, C. L., JR & Gaughan, E. M. (2016). Sarcoidosis in the setting of combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy: a case report & review of the literature. *Journal for immunotherapy of cancer*, 4, 94. <https://doi.org/10.1186/s40425-016-0199-9>
- Ridolfi, L., Cangini, D., Galassi, R., Passardi, A., Marzullo, A., Moretti, A. et al. (2008). Reversible, PET-positive, generalized lymphadenopathy and splenomegaly during high-dose interferon-alpha-2b adjuvant therapy for melanoma. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)*, 31 (7), 675–678. <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3181824d79>
- Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). (2017). *Krebs in Deutschland für 2013/2014* (11. Ausgabe). Berlin. Zugriff am 16.01.2019.
- Rømer, F. K., Hommelgaard, P. & Schou, G. (1998). Sarcoidosis and cancer revisited. A long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. *The European respiratory journal*, 12 (4), 906–912.
- Röse, I. (1997). Morphology and diagnostics of human toxoplasmosis. *General & diagnostic pathology*, 142 (5-6), 257–270.
- Rosenbaum, S. J., Lind, T., Antoch, G. & Bockisch, A. (2006). False-positive FDG PET uptake—the role of PET/CT. *European radiology*, 16 (5), 1054–1065. <https://doi.org/10.1007/s00330-005-0088-y>
- Rossi, G., Cavazza, A. & Colby, T. V. (2015). Pathology of Sarcoidosis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 49 (1), 36–44. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8479-6>
- Rüdiger, T. & Geissinger, E. (2011). Infektiöse Lymphadenitiden. *Der Pathologe*, 32 (5), 428–435. <https://doi.org/10.1007/s00292-011-1444-0>

- Schallreuter, K. U., Levenig, C. & Berger, J. (1993). Cutaneous malignant melanomas with other coexisting neoplasms. A true association? *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 186 (1), 12–17. <https://doi.org/10.1159/000247296>
- Scharko, A. M., Perlman, S. B., Pyzalski, R. W., Graziano, F. M., Sosman, J. & Pauza, C. D. (2003). Whole-body positron emission tomography in patients with HIV-1 infection. *Lancet (London, England)*, 362 (9388), 959–961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14366-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14366-8)
- Schiller, M. & Hassel, J. C. (2015). Das Melanom. Einführung und besondere Anforderungen für die Radiologie. *Der Radiologe*, 55 (2), 93–98. <https://doi.org/10.1007/s00117-014-2758-8>
- Schiller, W. (1934). Disgerminom und Tuberkulose. *Archiv für Gynäkologie* (156 (3)), 513–533.
- Schmidt, G. P., Baur-Melnyk, A., Herzog, P., Schmid, R., Tiling, R., Schmidt, M. et al. (2005). High-resolution whole-body magnetic resonance image tumor staging with the use of parallel imaging versus dual-modality positron emission tomography-computed tomography. Experience on a 32-channel system. *Investigative radiology*, 40 (12), 743–753.
- Schmid-Wendtner, M. H., Baumert, J., Wendtner, C. M., Plewig, G. & Volkenandt, M. (2001). Risk of second primary malignancies in patients with cutaneous melanoma. *British Journal of Dermatology*, 145 (6), 981–985.
- Schwarz, E., Hürlimann, S., Soyka, J. D., Bortoluzzi, L. & Strobel, K. (2009). FDG-positive Warthin's tumors in cervical lymph nodes mimicking metastases in tongue cancer staging with PET/CT. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 140 (1), 134–135. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.09.019>
- Schwimmer, J., Essner, R., Patel, A., Jahan, S. A., Shepherd, J. E., Park, K. et al. (2000). A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. *Q J Nucl Med*, 44 (2), 153–167.
- Seifert, G. (1996). *Oralpathologie I*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-61153-7>
- Seifert, G. (1997). Primäre Speicheldrüsentumoren in Lymphknoten der Parotis. *Der Pathologe*, 18 (2), 141–146. <https://doi.org/10.1007/s002920050202>

- Seve, P., Schott, A. M., Pavic, M., Broussolle, C., Gilis, L. & Thomas, L. (2009). Sarcoidosis and melanoma. A referral center study of 1,199 cases. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 219 (1), 25–31. <https://doi.org/10.1159/000213245>
- Seymour, L., Bogaerts, J., Perrone, A., Ford, R., Schwartz, L. H., Mandrekar, S. et al. (2017). iRECIST. Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*, 18 (3), e143-e152. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8)
- Shokeen, M., Zheleznyak, A., Wilson, J. M., Jiang, M., Liu, R., Ferdani, R. et al. (2012). Molecular imaging of very late antigen-4 ( $\alpha 4\beta 1$  integrin) in the premetastatic niche. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 53 (5), 779–786. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100073>
- Shreve, P. D., Anzai, Y. & Wahl, R. L. (1999). Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics*, 19 (1), 61-77. <https://doi.org/10.1148/radiographics.19.1.g99ja0761>
- Singh, M. & Mukhopadhyay, K. (2014). Alpha-melanocyte stimulating hormone. An emerging anti-inflammatory antimicrobial peptide. *BioMed research international*, 2014, 874610. <https://doi.org/10.1155/2014/874610>
- Sirokay-Kohlmeyer, J. (2018). Aktuelle Aspekte in der Prognose des fortgeschrittenen Melanoms [Current aspects in the prognosis of advanced melanoma]. *Hautarzt*, 69 (3), 249-259. <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4124-7>
- Slack, G. W. (2016). The Pathology of Reactive Lymphadenopathies. A Discussion of Common Reactive Patterns and Their Malignant Mimics. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140 (9), 881–892. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0482-SA>
- Slingluff, C. L. & Seigler, H. F. (1992). Malignant melanoma and pregnancy. *Annals of plastic surgery*, 28 (1), 95–99.
- Sonet, A., Graux, C., Nollevaux, M.-C., Krug, B., Bosly, A. & Vander Borgh, T. (2007). Unsuspected FDG-PET findings in the follow-up of patients with lymphoma. *Annals of Hematology*, 86 (1), 9–15. <https://doi.org/10.1007/s00277-006-0167-4>
- Sorbara, L. R., Maldarelli, F., Chamoun, G., Schilling, B., Chokekijcahi, S., Staudt, L. et al. (1996). Human immunodeficiency virus type 1 infection of H9 cells induces increased glucose transporter expression. *Journal of virology*, 70 (10), 7275–7279.

- Spanogle, J. P., Clarke, C. A., Aroner, S. & Swetter, S. M. (2010). Risk of second primary malignancies following cutaneous melanoma diagnosis. A population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 62 (5), 757–767. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.039>
- Spieth, K., Risse, J., Kaufmann, R. & Gille, J. (2002). Challenging cases and diagnostic dilemmas. Case 3. Positron emission tomography scan mimicking lymph node metastases in a high-risk melanoma patient. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20 (15), 3349–3351. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.15.3349>
- Standke, R. (2002). Technische Grundlagen der 18F-Fluorodeoxyglukose-Positronen-emissionstomographie-Diagnostik. *Acta Medica Austriaca*, 29 (5), 149–155.
- Strauss, L. G. (1996). Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results. A major problem in the diagnostics of oncological patients. *European journal of nuclear medicine*, 23 (10), 1409–1415. <https://doi.org/10.1515/ling.1996.34.4.841>
- Suárez-García, C., Pérez-Gil, A., Pereira-Gallardo, S., Codes-Villena, M., García-Escudero, A. & Miguel Camacho, F. (2009). Interferon-induced cutaneous sarcoidosis in melanoma. *Melanoma research*, 19 (6), 391–394. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32832f51f2>
- Sugawara, Y., Zasadny, K. R., Kison, P. V., Baker, L. H. & Wahl, R. L. (1999). Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 40 (9), 1456–1462.
- Sugawara, Y., Zasadny, K. R., Neuhoff, A. W. & Wahl, R. L. (1999). Reevaluation of the standardized uptake value for FDG. Variations with body weight and methods for correction. *Radiology*, 213 (2), 521–525. <https://doi.org/10.1148/radiology.213.2.r99nv37521>
- Swerdlow, A. J., Storm, H. H. & Sasieni, P. D. (1995). Risks of second primary malignancy in patients with cutaneous and ocular melanoma in denmark, 1943–1989. *International Journal of Cancer*, 61 (6), 773–779. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910610606>
- Tafreshi, N. K., Huang, X., Moberg, V. E., Barkey, N. M., Sondak, V. K., Tian, H. et al. (2012). Synthesis and characterization of a melanoma-targeted fluorescence imaging probe by conjugation of a melanocortin 1 receptor (MC1R) specific ligand. *Bioconjugate chemistry*, 23 (12), 2451–2459. <https://doi.org/10.1021/bc300549s>

- Takanami, K., Kaneta, T., Yamada, T., Kinomura, S., Yamada, S., Fukuda, H. et al. (2008). FDG PET for esophageal cancer complicated by sarcoidosis mimicking mediastinal and hilar lymph node metastases. Two case reports. *Clin Nucl Med*, 33 (4), 258–261. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181662fda>
- Tchernev, G., Tana, C., Schiavone, C., Cardoso, J.-C., Ananiev, J. & Wollina, U. (2014). Sarcoidosis vs. Sarcoid-like reactions. The Two Sides of the same Coin? *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 164 (13-14), 247–259. <https://doi.org/10.1007/s10354-014-0269-x>
- Teppo, L., Pukkala, E. & Saxén, E. (1985). Multiple cancer--an epidemiologic exercise in Finland. *Journal of the National Cancer Institute*, 75 (2), 207–217.
- Thangarajah, T., Reddy, V. M., Castellanos-Arango, F. & Panarese, A. (2009). Current controversies in the management of Warthin tumour. *Postgraduate medical journal*, 85 (999), 3–8. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.071282>
- Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L. et al. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*, 92 (3), 205–216.
- Thompson, A. S. & Bryant, H. C. (1950). Histogenesis of papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin's tumor) of the parotid salivary gland. *The American journal of pathology*, 26 (5), 807–849.
- Tietze, J. K., Heppt, M., Angelova, D., Ruzicka, T., Berger, F. & Berking, C. (2017). Stabile Erkrankung oder vollständiges Ansprechen? *Der Hautarzt*, 68 (8), 632–638. <https://doi.org/10.1007/s00105-017-3972-x>
- Tirumani, S. H., Ramaiya, N. H., Keraliya, A., Bailey, N. D., Ott, P. A., Hodi, F. S. et al. (2015). Radiographic Profiling of Immune-Related Adverse Events in Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Cancer immunology research*, 3 (10), 1185–1192. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0102>
- Tissot, C., Carsin, A., Freymond, N., Pacheco, Y. & Devouassoux, G. (2013). Sarcoidosis complicating anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody

- biotherapy. *The European respiratory journal*, 41 (1), 246–247. <https://doi.org/10.1183/09031936.00107912>
- Toulemonde, A., Quereux, G. & Dréno, B. (2004). Granulome sarcoïdique sur tatouage induit par l'interféron alpha [Sarcoidosis granuloma on a tattoo induced by interferon alpha]. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 131 (1 Pt 1), 49–51.
- Tsunoda, K., Onodera, H. & Akasaka, T. (2011). Case of malignant melanoma associated with a sarcoid reaction. *The Journal of dermatology*, 38 (9), 939–942. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.01115.x>
- Turkington, T. G. & Coleman, R. E. (2002). Clinical oncologic positron emission tomography: an introduction. *Seminars in roentgenology*, 37 (2), 102–109.
- Ugurel, S., Röhmel, J., Ascierto, P. A., Flaherty, K. T., Grob, J. J., Hauschild, A. et al. (2016). Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of novel therapies. *European Journal of Cancer* (53), 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.013>
- Urbanellis, P., Chin-Lenn, L., Teman, C. J. & McKinnon, J. G. (2015). Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis imitating metastatic melanoma on positron emission tomography. A case report. *BMC surgery*, 15, 50. <https://doi.org/10.1186/s12893-015-0036-y>
- Vaidyanathan, G. & Zalutsky, M. R. (1997). Fluorine-18-labeled Nle4,D-Phe7-alpha-MSH, an alpha-melanocyte stimulating hormone analogue. *Nuclear Medicine and Biology*, 24 (2), 171–178.
- Valeyre, D., Prasse, A., Nunes, H., Uzunhan, Y., Brillet, P.-Y. & Müller-Quernheim, J. (2014). Sarcoidosis. *Lancet (London, England)*, 383 (9923), 1155–1167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60680-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60680-7)
- Veder, L. L., Kerrebijn, J. D. F., Smedts, F. M. & den Bakker, M. A. (2010). Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology in Warthin tumors. *Head & neck*, 32 (12), 1635–1640. <https://doi.org/10.1002/hed.21382>
- Veit-Haibach, P., Vogt, F. M., Jablonka, R., Kuehl, H., Bockisch, A., Beyer, T. et al. (2009). Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 36 (6), 910–918. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-1049-x>
- Vogel, W. V., Guislain, A., Kvistborg, P., Schumacher, T. N. M., Haanen, J. B. A. G. & Blank, C. U. (2012). Ipilimumab-induced sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma

- undergoing complete remission. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30 (2), e7-e10. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.9693>
- Wahl, R. L., Jacene, H., Kasamon, Y. & Lodge, M. A. (2009). From RECIST to PERCIST. Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 50 Suppl 1, 122S-50S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057307>
- Wanat, K. A. & Rosenbach, M. (2014). A practical approach to cutaneous sarcoidosis. *American journal of clinical dermatology*, 15 (4), 283–297. <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0079-3>
- Wang, G., Lau, E. W. F., Shakher, R., Rischin, D., Ware, R. E., Hong, E. et al. (2007). How do oncologists deal with incidental abnormalities on whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT? *Cancer*, 109 (1), 117–124. <https://doi.org/10.1002/cncr.22370>
- Wang, Y., Li, M., Zhang, Y., Zhang, F., Liu, C., Song, Y. et al. (2017). Detection of melanoma metastases with PET-Comparison of 18F-5-FPN with 18F-FDG. *Nucl Med Biol*, 50, 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.03.005>
- Warburg, O. (1924). Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Naturwissenschaften*, 12 (50), 1131–1137. <https://doi.org/10.1007/BF01504608>
- Wassberg, C., Thörn, M., Yuen, J., Ringborg, U. & Hakulinen, T. (1996). Second primary cancers in patients with cutaneous malignant melanoma. A population-based study in Sweden. *British Journal of Cancer*, 73 (2), 255–259. <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.45>
- Wassberg, C., Thörn, M., Yuen, J., Ringborg, U. & Hakulinen, T. (1999). Second primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the skin. A population-based study in Sweden. *International Journal of Cancer*, 80 (4), 511–515.
- Weber, J. S., Kähler, K. C. & Hauschild, A. (2012). Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30 (21), 2691–2697. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.6750>

- Weber, W. A., Avril, N. & Schwaiger, M. (1999). Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, 175 (8), 356–373.
- Weber, W. A., Ziegler, S. I., Thödtmann, R., Hanauske, A.-R. & Schwaiger, M. (1999). Reproducibility of Metabolic Measurements in Malignant Tumors Using FDG PET. *Journal of nuclear medicine*, 40 (11), 1771–1777.
- Weckesser, M. (Nov 2002). *4. Kurs für Klinische Onkologie - PET, Skript*. Münster: Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikum Münster.
- Wei, W., Ehlerding, E. B., Lan, X., Luo, Q. & Cai, W. (2018). PET and SPECT imaging of melanoma. The state of the art. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 45 (1), 132–150. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3839-5>
- Wiedemann, C., Nägele, U., Schramm, G. & Berking, C. (2009). Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. *Contraception*, 80 (3), 292–298. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.03.005>
- Wilgenhof, S., Morlion, V., Seghers, A. C., Du Four, S., Vanderlinden, E., Hanon, S. et al. (2012). Sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma sequentially treated with anti-CTLA-4 monoclonal antibody and selective BRAF inhibitor. *Anticancer Res*, 32 (4), 1355–1359.
- Williams, W. J. & Williams, D. (1967). "Residual bodies" in sarcoid and sarcoid-like granulomas. *Journal of clinical pathology*, 20 (4), 574–577.
- Wolbach, S. B. (1911). A new type of Cell Inclusion, not Parasitic, associated with disseminated Granulomatous Lesions. *The Journal of medical research*, 24 (2), 243-258.7.
- Wolchok, J. D., Hoos, A., O'Day, S., Weber, J. S., Hamid, O., Lebbé, C. et al. (2009). Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors. Immune-related response criteria. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 15 (23), 7412–7420. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624>
- Wong, A. N. M., McArthur, G. A., Hofman, M. S. & Hicks, R. J. (2017). The Advantages and Challenges of Using FDG PET/CT for Response Assessment in Melanoma in the Era of Targeted Agents and Immunotherapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 44 (Suppl 1), 67–77. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3691-7>

- Wu, S.-Y., Huang, S.-P., Lo, Y.-C., Liu, R.-S., Wang, S.-J., Lin, W.-J. et al. (2014). Synthesis and preclinical characterization of 18FFPBZA. A novel PET probe for melanoma. *BioMed research international*, 2014, 912498. <https://doi.org/10.1155/2014/912498>
- Xie, L., Yui, J., Fujinaga, M., Hatori, A., Yamasaki, T., Kumata, K. et al. (2014). Molecular imaging of ectopic metabotropic glutamate 1 receptor in melanoma with a positron emission tomography radioprobe (18) F-FITM. *International journal of cancer*, 135 (8), 1852–1859. <https://doi.org/10.1002/ijc.28842>
- Xing, Y., Bronstein, Y., Ross, M. I., Askew, R. L., Lee, J. E., Gershenwald, J. E. et al. (2011). Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 103 (2), 129–142. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq455>
- Yamamoto, T., Seino, Y., Fukumoto, H., Koh, G., Yano, H., Inagaki, N. et al. (1990). Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochemical and biophysical research communications*, 170 (1), 223–230.
- Yancovitz, M., Finelt, N., Warycha, M. A., Christos, P. J., Mazumdar, M., Shapiro, R. L. et al. (2007). Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer*, 110 (5), 1107–1114. <https://doi.org/10.1002/cncr.22868>
- Yancovitz, M., Litterman, A., Yoon, J., Ng, E., Shapiro, R. L., Berman, R. S. et al. (2012). Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF(V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. *PloS one*, 7 (1), e29336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029336>
- Yang, J., Guo, H., Gallazzi, F., Berwick, M., Padilla, R. S. & Miao, Y. (2009). Evaluation of a novel Arg-Gly-Asp-conjugated  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone hybrid peptide for potential melanoma therapy. *Bioconjugate chemistry*, 20 (8), 1634–1642. <https://doi.org/10.1021/bc9001954>
- Yang, J., Guo, H. & Miao, Y. (2010). Technetium-99m-labeled Arg-Gly-Asp-conjugated alpha-melanocyte stimulating hormone hybrid peptides for human melanoma imaging. *Nucl Med Biol*, 37 (8), 873–883. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2010.05.006>
- Yang, J. & Miao, Y. (2012). Substitution of Gly with Ala enhanced the melanoma uptake of technetium-99m-labeled Arg-Ala-Asp-conjugated alpha-melanocyte stimulating hormone peptide. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22 (4), 1541–1545. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.003>

- Yasuda, S., Shohsu, A., Ide, M., Takagi, S., Suzuki, Y. & Tajima, T. (1997). Diffuse F-18 FDG uptake in chronic thyroiditis. *Clin Nucl Med*, 22 (5), 341.
- Young, H., Baum, R., Cremerius, U., Herholz, K., Hoekstra, O., Lammertsma, A. A. et al. (1999). Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. Review and 1999 EORTC recommendations. *European Journal of Cancer*, 35 (13), 1773–1782. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00229-4](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00229-4)
- Yune, S., Jang, K.-T., Jung, S. M., Kim, J. H. & Lee, J. (2013). Generalized lymphadenopathy mimicking malignant lymph node metastases after interferon- $\alpha$ 2b therapy for melanoma. *Melanoma research*, 23 (4), 336–339. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e3283632ca7>
- Zissel, G., Prasse, A. & Müller-Quernheim, J. (2007). Sarcoidosis--immunopathogenetic concepts. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 28 (1), 3–14. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970329>

---

# Anhang

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebserkrankungen in Deutschland im Jahr 2014

Abbildung 2: Die Struktur von Glukose, 2-Desoxyglukose und FDG

Abbildung 3: Entstehung der Vernichtungsstrahlung

Abbildung 4: Um den Patienten kreisende Röntgenröhre-Detektor-Einheiten

Abbildung 5: Physiologische Verteilung von FDG

Abbildung 6: CT, PET und PET/CT: Darstellung FDG-avidier vergrößerter hilärer LK, Fokus rechter Hilus mit Vergleichsaufnahmen sechs Monate zuvor

Abbildung 7: PET coronar: Darstellung FDG-avidier vergrößerter hilärer LK mit Vergleichsaufnahme sechs Monate zuvor

Abbildung 8: CT, PET und PET/CT: Darstellung einer Lymphknotenmetastase axillär rechts

Abbildung 9: CT, PET, PET/CT und PET coronar: Darstellung einer kutanen FDG-avidien Struktur axillär rechts

Abbildung 10: CT, PET und PET/CT: Darstellung zweier FDG-avidier LK zervikal rechts

Abbildung 11: CT, PET, PET/CT und PET coronar: Darstellung Warthin Tumor zervikal rechts

Abbildung 12: CT, PET und PET/CT: Darstellung Mammakarzinom rechte Mamma

Abbildung 13: Darstellung multipler FDG-avidier retroklavikulärer, hilärer und mediastinaler LK in coronaren PET sowie Darstellung mediastinaler FDG-avidier LK in CT, PET und PET/CT

Abbildung 14: CT, PET und PET/CT: Darstellung eines FDG-avidien LK vor Exstirpation

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Primärtumors beim MM nach der AJCC 2016, angepasst nach Gershenwald et al. (Gershenwald et al., 2017)
- Tabelle 2: Klinische Stadieneinteilung des MM, angepasst nach Gershenwald et al. (Gershenwald et al., 2017)
- Tabelle 3: Pathologische Stadieneinteilung des MM, angepasst nach Gershenwald et al. (Gershenwald et al., 2017)

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Tilo Biedermann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München, für die Möglichkeit an seiner Klinik zu promovieren, bedanken.

Mein aufrichtiger und besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Hein für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die stetige Unterstützung während des gesamten Arbeitsprozesses und Frau Dr. med. Judith Sirokay für die hervorragende fachliche Betreuung der vorgelegten Arbeit. Sie gab mir wertvolle konstruktive Anleitung beim Verfassen der Arbeit, stand mir bei Rückfragen stets zur Verfügung und ermutigte mich unaufhörlich.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. med. Mona Mustafa für die hervorragende Betreuung im Fachbereich der Nuklearmedizin bedanken. Besonders hervorzuheben sei an dieser Stelle auch die Doktorandin Frau Yize Zhuwu. Vielen Dank für die SUV-Messungen und die Hilfestellung bei der Bildauswahl der Patientenfallserie.

Zudem möchte ich den Mitarbeitern der dermatologischen Klinik am Biederstein für die organisatorische Hilfestellung bei der Datenerhebung und Akteneinsicht danken.

Abschließend danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und meinem Mann, der mir jeden erdenklichen Rückhalt gab, diese vorgelegte Arbeit zu schreiben. Meiner gesamten Familie und allen Freunden, danke ich für den Zuspruch, die Geduld und die vielseitige Unterstützung während des gesamten Arbeitsprozesses. Ihr habt maßgeblich zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen.