Aus der
Klinik für Nuklearmedizin
des Universitätsklinikums Ulm
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Sven N. Reske

CT, [^{18}F]FDG-PET und [^{18}F]FDG-PET/CT zur Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden und zum Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

Christina Verena Blümel
geboren in Landshut

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD Dr. Andreas K. Buck

2. Berichterstatter: PD Dr. Gisela Bischoff

Tag der Promotion: 23.10.2009

Widmung

meine Eltern und Großeltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	**I**
Abkürzungsverzeichnis	**III**
1. Einleitung	**1**
1.1. Das Lungenkarzinom	1
1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2. Prognose	2
1.2. Klassifizierung des Lungenkarzinoms	2
1.2.1. Histopathologische Typisierung	2
1.2.2. TNM-Klassifikation	3
1.3. Konventionelle Diagnostik	5
1.4. Bildgebung mit PET/CT-Hybrid-Scanner	8
1.5. Problemstellung	10
2. Material und Methodik	**12**
2.1. Studiendesign	12
2.2. Patientenkollektiv	13
2.2.1. Allgemeines	13
2.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.3. Das Radiopharmakon [^{18}F]FDG	14
2.4. Der PET/CT-Scanner	15
2.4.1. PET-Komponente	15
2.4.2. CT-Komponente	16
2.5. Die PET/CT-Untersuchung	16
2.5.1. Untersuchungsablauf	16
2.5.2. Nebenwirkungen und Komplikationen	18
2.5.3. Strahlenexposition	18
2.6. Auswertung	18
2.6.1. Bildanalyse	18
2.6.2. Pathologische Befundung	21
2.6.3. Auswertung des Vitalstatus	22
2.7. Statistische Methoden	22

3. Ergebnisse **24**
3.1. Histologische Befunde 24
3.2. Dignitätsbeurteilung der Lungenrundherde 26
3.2.1. Computertomographie 26
3.2.2. [^{18}F]FDG-Positronenemissionstomographie 28
3.2.3. Bildfusion PET/CT 29
3.2.4. Fallbeispiel 31
3.3. Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms 32
3.3.1. Beurteilung des Primärtumors (T-Staging) 32
3.3.2. Beurteilung der Lymphknotenmetastasen (N-Staging) 39
3.3.3. Beurteilung der Fernmetastasierung (M-Staging) 48
3.3.4. Stadieneinteilung nach UICC-Kriterien 50
3.4. Vergleich der Methoden (CT, PET und PET/CT) 51
3.4.1. Dignitätsbeurteilung 51
3.4.2. Beurteilung des Primärtumors (T-Staging) 51
3.4.3. Beurteilung des Lymphknotenbefalls (N-Staging) 52
3.5. Überlebenszeitanalyse 53

4. Diskussion **57**
4.1. Dignitätsbeurteilung 58
4.2. Primärtumorstaging 64
4.3. Lymphknotenstaging 68
4.4. Fernmetastastendetektion 77
4.5. Beurteilung des Gesamttumorstadiums (nach UICC) 81
4.6. Prognosemöglichkeiten durch die PET/CT 82

5. Zusammenfassung **86**
6. Literaturverzeichnis **88**
7. Anhang **102**
8. Danksagung **112**

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
^{18}F	Fluor mit der Nukleonenzahl 18 (radioaktiv)
Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CEA	Carzino-Embryonales Antigen
cm	Centimeter
CT	Computertomographie
CREDOS2	Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System 2
Cyfra 21-1	Cytokeratin-Fragment
et al.	und andere (lateinisch: et alteri)
FDG	Fluor-Desoxyglucose
FWHM	full-width and half-maximum
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunden
HU	Houndsfield Unit
i.v.	intravenös
keV	Kiloelektronenvolt (10^3-Elektronenvolt)
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt (10^3-Volt)
LK	Lymphknoten
mAs	Milli-Amperesekunden (10^{-3}-Amperesekunden)
MBq	Mega Becquerel
mg	Milligramm (10^{-3}-Gramm)
min	Minuten
ml	Milliliter (10^{-3}-Liter)
mm	Millimeter (10^{-3}-Meter)
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	milli-Sievert

n	Anzahl (der Patienten) (englisch: number)
npv	negativer Vorhersagewert (negative predictive value)
Nr.	Nummer
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (englisch: non-small lung cell cancer)
NSE	Neuronenspezifische Enolase
ns	Nano-Sekunden (10^{-9}-Sekunden)
OP	Operation
p	Signifikanzniveau
p.a.	posterior-anterior
Pat.	Patient/ Patienten
PC	Personal Computer
pCO2	Kohlendioxidpartialdruck
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Hardwarefusion von Positronenemissions- und Computertomographie in einem Scanner
pO2	Sauerstoffpartialdruck
ppv	positiver Vorhersagewert (positive predictive value)
ROI	Region of Interest
s	Sekunde
s.	siehe
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
SUV	standardized uptake value
Tab.	Tabelle
TBC	Tuberkulose
Tc-99m	Technetium 99m (metastabiles Isotop)
Tis	Tumor in situ

TNM	für englisch: tumor, node, metastasis; internationales Klassifizierungssystem bei Malignomen;
	cTNM= klinisch bestimmt;
	pTNM= histopathologisch bestimmt;

UICC	Union Internationale Contre le Cancer (internationale Union gegen Krebs)
USA	United States of America
v.a.	vor allem
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Das Lungenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit gilt das Lungenkarzinom mit über 2 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr als der am häufigsten diagnostizierte maligne Tumor [37]. In den USA stieg die Todesrate bei Frauen zwischen 1930 und 2003 deutlich an und stellt, wie auch in der männlichen Bevölkerung, die häufigste Todesursache unter allen bösartigen Neoplasien dar [1,82].

Laut dem Statistischen Bundesamt verstarben im Jahr 2005 in Deutschland 28.959 Männer und 11.682 Frauen (insgesamt 40.641 Personen) an einer bösartigen Neubildung der Bronchien bzw. Lunge. Dies entspricht 5% aller Todesfälle [97]. Pro Jahr werden ca. 46.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt dabei bei ca. 68 Jahren. Männer und Frauen erkranken im Verhältnis 3:1. Die Inzidenz wird auf 40/100.000 Personen pro Jahr geschätzt. Momentan stellt das Lungenkarzinom die dritthäufigste Krebsneuerkrankung bei beiden Geschlechtern dar. Weiterhin führend sind Karzinome der Brustdrüse bzw. Prostata und des Darms. Der Trend bei Männern ist seit den 80er Jahren rückläufig. Bei den Frauen steigt die Inzidenz kontinuierlich an. Dies lässt sich unter anderem auf die unterschiedlichen Rauchergewohnheiten zurückführen [86].

Den größten Risikofaktor für ein Lungenkarzinom stellt das Rauchen dar, wodurch sich das Lungenkarzinomrisiko auf das über 20fache erhöht [1]. Bis zu 90% der Lungenkrebserkrankungen bei Männern und 60% bei Frauen sind auf aktives Rauchen zurückzuführen [86]. Eine Nikotinkarenz von zwei bis neun Jahren reduziert das Risiko signifikant, wobei auch nach Jahrzehnten nicht das Niveau eines Nichtrauchers erreicht wird. Chronisches Passivrauchen erhöht das Erkrankungsrisiko auf das 1,25fache [66]. Weitere begünstigende Faktoren sind der Kontakt mit Arsen, organischen Chemikalien wie Benzene, Radon oder Asbest. Außerdem werden gehäuft Lungenkarzinom bei chronisch obstruktiven Lungenekrankungen und Tuberkulose beobachtet [1].

1.1.2 Prognose

Die 1-Jahresüberlebensrate ist zwischen 1975 und 2002 aufgrund verbesserter Diagnosestellung und Therapie von 37% auf 42% gestiegen. Allerdings beträgt die 5-Jahresüberlebensrate nur 16% und das Lungenkarzinom zählt somit zu den prognostisch ungünstigen Krebsformen. Wird der Tumor im lokal begrenzten Stadium diagnostiziert, lebt noch jeder zweite Patient nach 5 Jahren. Bisher werden aber nur ca. 16% der Tumoren in einem so frühen Stadium erkannt [1]. Bereits 25% der Patienten weisen bei Diagnosestellung befallene mediastinale bzw. hiläre Lymphknoten (LK) auf. In 35-40% der Fälle liegen schon Fernmetastasen vor [60]. Dies wirkt sich entscheidend auf das Therapiekonzept und das Überleben des Patienten aus.

Erster Prognosefaktor ist der histologische Subtyp. Vor allem das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) zeigt eine sehr schlechte Überlebensrate [86,95]. Für die Prognose des nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist das Tumorstadium und somit der Zeitpunkt der Diagnosestellung von Bedeutung. Außerdem spielen der Malignitätsgrad, die Tumorverdopplungszeit und der Zustand des Patienten eine Rolle [9].

Je früher die Diagnose erfolgt und das adäquate Therapiekonzept begonnen wird, umso besser sind die Überlebensraten der Patienten. Dies zeigt wie wichtig es ist, eine Methode bzw. ein Schema zu finden, das es ermöglicht bereits kleinste maligne Herde zu erkennen. Von Vorteil ist es, wenn dies nicht-invasiv erfolgen kann und dem Patienten somit unangenehme Komplikationen erspart bleiben.

1.2 Klassifizierung des Lungenkarzinoms

1.2.1 Histo-pathologische Typisierung

Die Tumoren der Lunge nach der „Histological classification of lung and pleural tumors“ der World Health Organization (WHO) in diverse Untergruppen unterteilt [13].

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist mit ca. 80% am häufigsten unter den malignen epithelialen Tumoren. Es wird in weitere histologische Subtypen unterteilt, die sich in ihrer Häufigkeit und ihrem Wachstumsverhalten unterscheiden (s. Tab. 1). Die Therapie ist sehr vielschichtig. Sie erfolgt je nach Tumorstadium palliativ oder kurativ durch eine Operation (OP), eine Chemotherapie, eine Strahlentherapie oder eine Kombinationstherapie [100]. Daher ist sowohl für die Therapie als auch für den Verlauf

neben der histologischen Ausprägung des Karzinoms das genaue Stadium von Bedeutung [41].

Das seltenere kleinzellige Lungenkarzinom (ca. 20% aller malignen Lungentumoren) zeichnet sich durch ein sehr aggressives Wachstum und eine frühe Metastasierung aus. Deshalb ist eine genaue Unterteilung nach dem T(umor) N(ode) M(etastasen)-System zur Therapieplanung nicht unbedingt notwendig. Beschränkt sich der Tumor auf einen Hemithorax mit eventuell vorhandenen hilären, mediastinalen oder supraclaviculären Lymphknoten, wird dies als limited disease bezeichnet. Eine optimale Therapie erfolgt durch kombinierte Radiochemotherapie. Alle anderen Tumorstadien werden am besten durch alleinige Chemotherapie behandelt [105].

Tabelle 1: Histologie und Häufigkeit des Lungenkarzinoms [117]

Histologie	**Häufigkeit**	**Bevorzugte Lokalisation**
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	75-80%	
Plattenepithelkarzinom	40-45%	Zentral
Adenokarzinom	30%	Peripher (55%)
Alveolarzellkarzinom	2-5%	Peripher
Großzelliges Karzinom	10-20%	Zentral
Kleinzelliges Lungenkarzionom	20-25%	Zentral (85%)

1.2.2 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist eine weltweit anerkanntes und verwendetes System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) zur Bestimmung der klinisch bestimmten (cTNM) und histopathologisch bestimmten (pTNM) anatomischen Tumorausbreitung. Hierbei bedeutet T Primärtumor, N regionäre Lymphknoten und M Fernmetastasen (s. Tab. 2). Mithilfe dieser Einteilung können Vorhersagen über die Prognose getroffen werden [14]. Weiterhin ist sie ein wichtiges Maß für die Therapieplanung [108].

Eine weitere Möglichkeit der Einteilung stellt die Gruppierung in vier große Stadien nach den Richtlinien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) dar [31]. Dieses System orientiert sich an den TNM-Stadien und fast mehr oder weniger homogene Gruppen zusammen, die ähnlichen Therapiekonzepten zugeführt werden (s. Tab. 3).

Tabelle 2: Stadieneinteilung des NSCLC anhand der TNM-Klassifikation [31]

NSCLC= nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TNM= Tumor, Node, Metastasis; internationales Klassifizierungssystem bei Malignomen;

T	**Primärtumor**
T0	kein Primärtumor
T1	maximaler Durchmesser ≤ 30 mm
T2	maximaler Durchmesser > 30 mm; Befall des Hauptbronchus > 20mm distal der Karina; Infiltration der visceralen Pleura; assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge;
T3	Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinale Pleura oder Hauptbronchus (< 20 mm entfernt von der Karina)
T4	Infiltration von Mediastinum, Herz, große Gefäße, Karina, Trachea, Ösophagus, maligner Pleuraerguß, distante Tumorabsiedlung im selben Lungenlappen
N	**Lymphknotenmetastasen**
N1	Ipsilaterale peribronchiale bzw. hiläre Lymphknoten
N2	Ipsilaterale mediastinale und subkarinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale oder hiläre Lymphknoten, Skalenus- oder supraclaviculäre Lymphknoten (ipsi- oder kontralateral)
M	**Fernmetastasen**
M0	nicht vorhanden
M1	Fernmetastasen (ossär, zerebral, hepatisch, Nebenniere, …), einschließlich pulmonale Metastasen (Tumorabsiedlungen in einem anderen Lungenlappen

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach UICC 2002 [31]

NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC = klinische Stadieneinteilung gemäß der internationalen Union gegen Krebs (Union Internatioale Contre le Cancer); Tis = Tumor in situ;

okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium Ia	T1	N0	M0
Sadium Ib	T2	N0	M0
Stadium IIa	T1	N1	M0
Stadium IIb	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stadium IIIa	T1 T2 T3	N2 N2 N1 oder N2	M0 M0 M0
Stadium IIIb	jedes T T4	N3 jedes N	M0 M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

1.3 Konventionelle Diagnostik

Ziel der Diagnostik ist es die Diagnose eines Lungenkarzinoms zu sichern bzw. zu verwerfen, genaue Angaben über die Tumorausbreitung zu gewinnen und die funktionellen Reserven des Patienten zu ermitteln. Erst dann kann ein individuelles Therapiekonzept interdisziplinär erarbeitet werden.

Im Rahmen der Basisdiagnostik wird die Tumordiagnose gestellt. Sie umfasst eine ausführliche Anamnese, eine klinische Untersuchung und ein Basislabor. Außerdem eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und eine Bronchoskopie.

Die Anamnese kann bereits erste Hinweise auf das Vorliegen eines Lungenkarzinoms geben. Zu erfassen sind die familiäre Karzinombelastung, persönliche Risikofaktoren wie Zigarettenkonsum, eine eventuelle berufliche Exposition (z.B. Astbest, Radon, Nickel) und die malignen bzw. nicht-malignen Vorerkrankungen (Tuberkulose, Pneumonien) des Patienten [1]. 90% der Patienten weisen bei Diagnosestellung Symptome auf. Die meisten davon sind allerdings unspezifisch oder durch Metastasen hervorgerufen. Die am häufigsten durch den Primärtumor verursachten Symptome sind Husten (75%), Gewichtsverlust (68%) und Dyspnoe (60%) [10]. Bei Fehlen von Symptomen kann eine Malignität nicht ausgeschlossen werden [59].

Bei der klinischen Untersuchung wird ein kompletter somatischer Status erhoben. Insbesondere ist auf eine obere Einflussstauung und auffällige Lymphknoten zu achten. Palpable Lymphknoten müssen entfernt und histologisch beurteilt werden. Ist ein Bronchus bereits obstruiert kann darauf eine Atelektase oder eine Retentionspneumonie hinweisen [57]. Durch eine intrathorakale Streuung können dort verlaufende Nerven geschädigt werden. Dies führt zu Heiserkeit (Nervus recurrens) oder einer Zwerchfelllähmung (Nervus phrenicus). Bei 10% der Patienten entsteht unabhängig von der Größe des Primärtumors ein paraneoplastisches Syndrom. Dieses ist vor allem assoziiert mit einem SCLC. Es kann sich z.B. durch ein Cushing-Syndrom oder Lambert-Eaton-Syndrom äußern [10].

Durch die Basislaboruntersuchung wird der allgemeine Zustand des Patienten beurteilt. Ergänzend können Tumormarkerspiegel (CEA, NSE und Cyfra 21-1) im Serum vor Behandlungsbeginn quantitativ bestimmt werden. Sie haben keinen Stellenwert im Screening oder bei der Malignomdiagnostik, sondern dienen der Beurteilung des Therapieerfolges [66].

Als erstes bildgebendes Verfahren wird eine Röntgen-Thorax-Untersuchung p.a. in 2 Ebenen durchgeführt [114]. Sind die Patienten asymptomatisch, erhält man in einer

auffälligen Thorax-Aufnahme oft erste Hinweise für das Vorliegen eines Karzinoms. Zum Teil sind Rückschlüsse auf den histologischen Subtyp möglich, da sie sich in der Lage unterscheiden. (s. Tab. 1) [59]. Die Größe der Läsion kann ebenfalls zur Beurteilung der Dignität herangezogen werden. Zeigt sich im Vergleich zu älteren Röntgen-Aufnahmen keine Größenzunahme über einen Zeitraum von 2 Jahre, so spricht dies sehr wahrscheinlich für einen benignen Prozess [118]. Eine Zunahme des Volumens auf das Doppelte (Zunahme des Durchmessers um 30%) bei malignen Tumoren ist selten weniger als ein Monat oder mehr als ein Jahr. Eine stabile Größe über 2 Jahre ist weist auf einen benignen Prozess hin [79]. Insgesamt ist die Röntgen-Thorax-Aufnahme allerdings als ein Verfahren mit geringer Sensitivität und Spezifität zu beurteilen [32,33].

Durch eine Sputum-Zytologie können 80% der zentralen malignen Herde nachgewiesen werden, dagegen nur 20% der peripheren Herde [80].

Die diagnostische Sicherheit erhöht sich durch eine Bronchoskopie. Die flexible Bronchoskopie ist ein invasives Verfahren mit einer sehr geringen Mortalität (< 0,01%). Bei einem radiologischen Tumorverdacht kann dieser in 50% durch eine Brochoskopie bestätigt werden. Gleichzeitig kann eine Biopsieentnahme zur histologischen Sicherung entnommen werden und der Operateur erhält Hinweise auf die T-Kategorie. Hierbei tritt ein mehr oder minder ausgeprägter Pneumothorax bei 1-5% der Untersuchungen auf [99].

Die Zangenbiopsie bzw. der zytologische Bürstenabstrich hat eine diagnostische Sicherheit von 95% bei endobronchial sichtbaren Herden. Die Bronchiallavage als weiteres zytologisches Verfahren erreicht dagegen nur 75%. Sind die peripheren Tumoren kleiner als 4 cm kann die Diagnose nur in ca. 58% durch eine transbronchiale Zangenbiopsie gesichert werden, bei Läsionen über 4 cm in ca. 80% der Fälle. Die Bronchiallavage ist in 40-65%, der Bürstenabstrich in 25-65% diagnostisch weiterführend. Durch Kombination der verschiedenen Techniken kann der Anteil der gesicherten Diagnosen erhöht werden [66].

Eine neuere Methode ist die Fluoreszenz-Bronchoskopie. Dadurch lassen sich statt 40% der Carcinoma in situ 80% diagnostizieren [69].

Liegen die Herde allerdings zu weit peripher bzw. sind zu klein um eine transbronchiale Biopsie zu erreichen, kann eine (CT-gesteuerte) transthorakale Nadelbiopsie erfolgen. Dabei können periphere Herde mit einer Treffsicherheit von bis zu 95% identifiziert werden. Allerdings ist diese diagnostische Methode risikoreicher als die Bronchoskopie. Die Inzidenz eines Pneumothorax liegt bei 30%. In den meisten Fällen ist allerdings keine Therapie erforderlich [79].

Nach der Bestätigung des Tumorverdachts durch die Basisdiagnostik werden weitere diagnostische Verfahren angewandt, um Informationen zum Tumorstadium und über die funktionellen Reserven des Patienten zu erhalten.

Wird eine operative Entfernung des Herdes in Erwägung gezogen, muss eine Lungenfunktionsdiagnostik erfolgen. Dazu werden die Blutgase (pO2 und pCO2) analysiert und eine Spirometrie zur Ermittlung der Vitalkapazität und der Einsekundenkapazität durchgeführt [26].

Das T-Stadium des Tumors wird routinemäßig durch ein Thorax-CT (s.u.) ermittelt. Eventuell kann dies durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) bei Verdacht auf Infiltration der Gefäße oder des Herzens ergänzt werden [11].

Die CT wird außerdem zur Diagnostik befallener Lymphknoten (N-Stadium) genutzt. Allerdings weist sie eine geringe Sensitivität und Spezifität auf [19,28]. Somit gilt bei Patienten mit primär resektablem Primarius die Mediastinoskopie mit Biopsie als Goldstandard. Es handelt sich hierbei um ein invasives Verfahren, das in Vollnarkose durchgeführt werden muss. Die Morbiditätsrate liegt bei 2% und die Mortalitätsrate bei 0,8%. Desweiteren wird eine Sensitivität von 80-85%, eine Spezifität von 100% und eine falsch positive Rate von 0% bzw. eine falsch negative Rate von 5-10% erreicht [25]. Weitere Verfahren zur Festlegung des N-Stadiums sind die endoskopische ultraschallgesteuerte Nadelaspiration (ösophageal oder endobronchial), transthorakale und transbronchiale Nadelaspiration. Sie spielen allerdings wegen der hohen falsch negativen Rate eine untergeordnete Rolle nach der Mediastinoskopie [25].

Fernmetastasen (M-Stadium) finden sich am häufigsten in der Nebenniere, dem Skelett, Gehirn und Leber [20]. Zum Auffinden dieser werden Abdomen-CT, Abdomen-Ultraschall, MRT des Schädels und Knochenszintigraphie eingesetzt [94]. Mikrometastasen können bisher nicht diagnostiziert werden [81]. Da das Vorhandensein von Metastasen eine kurative Behandlung ausschließt, stellt ein falsch positives Ergebnis bei der Metastasensuche einen der größten Fehler dar [116].

Ziel ist es somit ein Diagnoseverfahren zu entwickeln, welches eine möglichst hohe Sensitivität bei gleichzeitig erhaltener Spezifität hat. Je früher die Diagnose erfolgt und das adäquate Therapiekonzept begonnen wird, umso besser sind die Überlebensraten der Patienten. Dies zeigt wie wichtig es ist, eine Methode bzw. ein Schema zu finden, das es ermöglicht bereits kleinste maligne Herde zu erkennen. Von Vorteil ist es, wenn dies nicht-invasiv erfolgen kann und dem Patienten somit unangenehme Komplikationen erspart.

1.4 Bildgebung mit PET/CT-Hybrid-Scanner

Die integrierte PET/CT ist ein diagnostisches Kombinationsgerät zweier unterschiedlicher bildgebender Untersuchungsverfahren, nämlich einerseits die Positronenemissions-tomographie (PET) und andererseits die Computertomographie (CT).

Kennzeichen der Computertomographie sind die hohe räumliche Auflösung und aufgrund der multiplanaren Rekonstruktionen die morphologisch-anatomische Auskunft zu Größe, Lage und Morphologie der Läsion. Fehlen allerdings typische morphologische Kennzeichen ergeben sich Schwierigkeiten [19,53,58]. Vorbeschrieben werden Treffsicherheiten von bis zu 85% in der Detektion von Lungenkarzinomen [98,115]. Die Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von Lymphknotenfiliae variieren von 55-88% und 76-85% [79]. Als Malignitätskriterium gilt hierbei die Vergrößerung eines Lymphknotens auf mehr als 1cm. Dies kann aber ebenfalls bei benignen Erkrankungen beobachtet werden [94].

Die Positronenemissionstomographie wird mit speziellen Radiopharmaka durchgeführt. Am häufigsten wird 2-[^{18}F]Fluordesoxyglucose ([^{18}F]FDG)verwendet. Dies wird analog der Glucose in die Zellen aufgenommen. Dort setzt die Hexokinase II des Zytoplasmas 2-[^{18}F]FDG durch eine Phosphorylierungsreaktion zu [^{18}F]FDG-6-Phosphat um. Das dem physiologischen Stoffwechsel entsprechende Produkt Glucose-6-Phosphat wird in weiteren Reaktionen zu Wasser und Kohlenstoffdioxid abgebaut. [^{18}F]FDG-6-Phosphat kann nicht weiter metabolisiert werden und verbleibt in der Zelle bzw. reagiert zu einem kleinen Prozentsatz mit Hilfe des Enzyms Glucose-6-Phosphatase zurück zu 2-[^{18}F]FDG. Während 50% der injizierten [^{18}F]FDG über die Niere ohne Verstoffwechselung ausgeschieden werden, akkumulieren 20% im Gehirn und die restlichen 30% verteilen sich auf andere Organe [53]. Maligne entartete Zellen kennzeichnen sich durch eine erhöhte Glucose-Aufnahme und einen erhöhten Glucose-Metabolismus.

Zahlreiche Studien der letzten Jahre [18,45,47,51,76,83] untersuchten den Informationszugewinn durch dieser Methode, indem ein Vergleich mit diversen anderen Staging-Verfahren, aber v.a. der CT erfolgte. Die Treffsicherheit bei der Differenzierung benigner und maligner Prozesse betrug hierbei bis zu 90% [47,84]. Beim Lymphknotenstaging bzw. bei der Diagnostik von Fernmetastasen zeigte sich diese Methode der herkömmlichen CT überlegen [50,70,75,76,84]. Der Nachteil dieser Methode besteht in der unspezifischen Anreicherung des Radiotracers z.B. in entzündlichen Prozessen [23]. Ein weiteres Problem ist die fehlende anatomische Information, so dass die [^{18}F]FDG-Mehranreicherungen nicht lokalisiert werden können [53]. In weiteren

Orginalpublikationen wurde gezeigt, dass die Einführung des PET das Management von Patienten mit Verdacht auf ein Bronchialkarzinom entscheidend beeinflusst hat. In einer Sitzung am 20.12.2005 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den Nutzen des [^{18}F]FDG-PET bewertet und als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen eines stationären Aufenthaltes anerkannt. Als zweckmäßig und wirtschaftlich erachtet wurde insbesondere der Einsatz zu Bestimmung des initialen Tumorstadiums bei NSCLC (Staging), zum Nachweis von Rezidiven und zur Charakterisierung von Lungenrundherden. Ein Eingang des Verfahrens in die Diagnoserichtlinien der amerikanischen oder europäischen Fachgesellschaften (American Thoracic Society, European Respiratory Society) ist jedoch bis zum Abschluss unserer Studie noch nicht erfolgt.

Die integrierte PET/CT ist ein Verfahren, das seit einigen Jahren im Rahmen klinischer Studien für die onkologische Diagnostik/ Staging eingesetzt wird. Die ersten PET/CT-Scanner wurden ab 1998 verwendet. Die nuklearmedizinische Klinik der Universität Ulm erhielt diese Art der bildgebenden Diagnostik im Jahre 2002. Im Jahr 2004 wurden 500-1000 neue Geräte von der Industrie installiert [112]. Das Gerät ermöglicht eine Beurteilung des gesamten Körpers zum Staging von Tumoren und zur weiteren Therapieplanung innerhalb von ca. 30 Minuten [119]. Es wurde bereits für unterschiedliche Tumorarten (Sarkome, Lymphome) eine Beeinflussung des prätherapeutischen Stagings gezeigt [112]. Beim Staging des Bronchialkarzinoms wurde als möglicher positiver Effekt der Anstieg der Spezifität der PET durch die Überlagerung mit den anatomischen Strukturen der CT propagiert [53,70]. Im Rahmen des Lymphknotenstagings erhoffte man sich die Möglichkeit zur Verifizierung von vergrößerten LK bzw. Entdeckung von Filiae in LK kleiner 1cm [112].

Kurz nach Beginn unserer Studie veröffentlichte eine Arbeitsgruppe um Lardinois et al. eine Studie, die die Überlegenheit der hardware-fusionerten PET/CT gegenüber der CT, der PET und einer visuelle Korrelation von CT und PET zeigte [70]. Dass sich durch eine visuelle Korrelation die Genauigkeit verbessern lässt wurde bereits in älteren Studien gezeigt [75,89]. Probleme die sich hieraus ergeben sind Lagerungs- und Bewegungsartefakte. Auch eine software-Fusion von CT und PET Aufnahmen wurde untersucht [51,107].

Die Bedeutung der PET/CT für die Aussage über die Prognose des Patienten bei Diagnosestellung stellt ein weiteres Forschungsgebiet dar. Einige Studien haben sich bereits im Rahmen der PET-Diagnstik damit beschäftigt und v.a. die Standardized-Uptake-

Value (SUV)-Werte dazu herangezogen [17,30,35,57,87]. Diese Technik ist allerdings technisch sehr aufwendig und zeitraubend, daher ist sie im klinischen Alltag kaum zu benutzen [8].

1.5 Problemstellung

Das Lungenkarzinom stellt die häufigste maligne Erkrankung bei beiden Geschlechtern dar und hat unter den Tumorerkrankungen die höchste Mortalitätsrate. Entscheidend für die Planung des optimalen Therapieregimes ist das präoperative Staging. Eine besondere Rolle spielt hierbei die Metastasierung (in die Lymphknoten), welche über eine primär operative kurative oder andere Therapie entscheidet.

Mit der Einführung des PET im klinischen Alltag wurde ein weiterer entscheidender Schritt hin zur nicht-invasiven Diagnostik gemacht. Allerdings ist eine exakte anatomische Zuordnung nicht möglich. Dies ist aber entscheidend für die Therapie-Planung. Da die CT ein hohes räumliches Auflösungsvermögen besitzt und die PET die metabolische Gewebeaktivität darstellt, wurde ein Verfahren gesucht, das beide Eigenschaften in sich vereint um eine maximalen Zugewinn an Information zu erzielen. Das Problem des Nebeneinanderbetrachtens von CT- und PET-Datensätzen besteht in den verschiedenen Abbildungsgrößen, den verschiedenen Schichtungen und in Organbewegungen. Eine objektive Dokumentation ist dadurch kaum möglich. Diese Punkte greift die integrierte PET/CT auf, indem die anatomischen mit den metabolischen Bildern fusioniert werden und eine graphische Dokumentation des Ergebnisses erzeugt wird.

Zu der diagnostischen Schwierigkeit kommen noch die wirtschaftlichen Aspekte hinzu. Es wird zunehmend nach diagnostischen Verfahren gesucht, die weitere Diagnostik aufgrund ihrer hohen statistischen Richtigkeit unnötig werden lassen und den Patienten möglichst gering belasten. Diese Verfahren werden als One-Stop-Shop-Diagnostik bezeichnet.

Studien der letzten Jahre zeigten hervorragende Ergebnisse bei der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms durch die PET und die visuelle Fusion von PET und CT. Der Informationszugewinn im Vergleich zum CT war in der Regel statistisch signifikant.

Im Rahmen dieser Studie sollen diesbezüglich folgende Fragestellungen geklärt werden:

- Welche Methode kann die Dignität einer Läsion der Lunge am besten diagnostizieren?

- Wie exakt ist die PET/CT beim Staging des Lungenkarzinoms im Gegensatz zur CT und PET alleine? Ein Schwerpunkt soll hierbei auf das Lymphknoten-Stadium gelegt werden.
- Können durch die PET/CT zusätzliche für die Therapieplanung relevante Informationen gewonnen werden?

Zusätzlich soll betrachtet werden, inwiefern sich die Risikostratifizierung durch die PET/CT bei Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms verbessert und sich Aussagen zur Operabilität generieren lassen.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Ziel dieses Forschungsprojektes war es, die Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven PET/CT-Diagnostik bei der Dignitätsbeurteilung eines Lungenrundherdes und der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms zu bestimmen, sowie die prognostische Bedeutung des Verfahrens zu eruieren.

Hierfür wurde die offene prospektive, nicht-randomisierte Interventionsstudie in die klinische Routine der Klinik für Nuklearmedizin an der Universitätsklinik Ulm integriert. Sie wurde zusätzlich zu der allgemein üblichen Primärdiagnostik bei Verdacht auf Lungenkarzinom durchgeführt.

Das verwendete Radiopharmakon 2-[^{18}F]FDG ist als Arzneimittel zugelassen und wurde in der nuklearmedizinischen Klinik Ulm, Sektion Radiopharmazie, in Übereinstimmung mit dem Arzneimittelschutzgesetz produziert und die Qualität kontrolliert.

Vor der Untersuchung wurde der Patient ausführlich über die Durchführung, Nebenwirkungen, Komplikationen und den Nutzen des PET/CT-Scans aufgeklärt. Zwischen der Aufklärung und PET/CT-Untersuchung lag jeweils ein Zeitintervall von ca. 2 Wochen (mindestens 24h), um dem Patienten ausreichend Zeit für die Entscheidungsfindung zu geben. Außerdem bestand die Möglichkeit telefonisch Rückfragen an den verantwortlichen Prüfarzt zu stellen. Sowohl der behandelnde Arzt, als auch der Patient mussten vor Beginn der Untersuchung die erfolgte Aufklärung durch eine Unterschrift dokumentieren.

Die Auswertung erfolgte auf der Grundlage eines für die Studie angefertigten Protokolls. An der Beurteilung der Bilddaten waren 2 Radiologen und 2 Nuklearmediziner beteiligt. Weiterhin wurden nach elektronischer Verarbeitung der Daten diese nochmals auf ihre Richtigkeit überprüft.

Nach erfolgter Auswertung basierte die weitere individuelle Behandlungstrategie für jeden Patienten auf einer interdisziplinären Konsensentscheidung der chirurgischen und internistischen Kollegen unter Berücksichtigung aller vorliegenden Untersuchungs-ergebnisse. Sie orientierte sich an internationalen Richtlinien. Wichen die Ergebnisse der Standarddiagnostik von dem der PET/CT-Untersuchung ab, wurde sie den behandelnden Kollegen zur Verfügung gestellt. Auch die eventuell nötigen Zusatzuntersuchungen

wurden bereits vorher genau festgelegt. Waren spezifische Zusatzuntersuchungen nötig, durften diese nur innerhalb von 2 Wochen nach dem Scan vorgenommen werden.
Goldstandard zur Überprüfung der Richtigkeit der im PET, CT und PET/CT ermittelten Daten war die Histologie (bei operativ versorgten Patienten). Die Proben dafür durften maximal 14 Tage später gewonnen werden.
Im Januar 2007 wurde der Vitalstatus der einzelnen Patienten erhoben. Hierzu wurde das Tumordokumentationssystem CREDOS2 (Cancer Retrieval Evaluation and Documantation System) genutzt. Hierbei handelt es sich um eine Eigenentwicklung des ehemaligen Tumorzentrums Ulm (heute Comprehensive Cancer Center Ulm). Es werden Daten zu soliden Tumoren als auch zu Systemerkankungen erfasst. Hierzu werden allgemeine Angaben (Patienteninformation), Angaben zu Diagnosen (Ersterhebung), zu Verläufen und Therapie registriert. Aus dieser Datenbank wurde das sogenannte „Vitaldatum“ und der „Vitalgrund“ für unsere Arbeit genutzt [111].
Waren keine Daten zu einem Patienten vorhanden, wurden diese durch telefonische Rückfrage bei den behandelnden niedergelassenen Kollegen oder durch Anruf des Patienten selbst bzw. seiner Angehörigen erhoben.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Allgemeines

Im Zeitraum vom Januar 2002 bis Dezember 2004 wurden 267 Patienten für die Studie rekrutiert. Als primäre Eingangsvoraussetzung galt ein bioptisch gesichertes Lungenkarzinom. War dies nicht der Fall, musste zumindest ein dringender klinischer Verdacht z.B. aufgrund einer zuvor durchgeführten Röntgen-Thorax-Aufnahme bzw. CT bestehen. Die Indikation wurde interdisziplinär durch Zusammenarbeit der Ärzte aus den Abteilungen Innere Medizin II, Chirurgie II und Nuklearmedizin gestellt. Außerdem durfte die Untersuchung nur mit Einverständnis des Patienten erfolgen. Bei Vorliegen eines Ausschlusskriteriums konnte der Patient nicht in die Studie aufgenommen werden.
Das mediane Alter des Gesamtkollektivs (267 Pat.) lag bei 65,9 Jahren. Die Verteilung von Männern zu Frauen lag bei 2,81: 1. Bei 100 Patienten wurde die Raumforderung durch ein geeignetes operatives Verfahren entfernt. Davon waren 80 Patienten an eine nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) erkrankt und 20 an einen benignen Prozess. 141 Patienten mit einem NSCLC (105 Pat.) bzw. benigner Raumforderung (36 Pat.) erhielten alternative Therapieverfahren wie medikamentöse Therapie, Bestrahlung, Chemotherapie

oder Kombinationsverfahren. Ein Sonderkollektiv bilden im Rahmen dieser Arbeit Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom oder Karzinoid. Davon wurden 1 von insgesamt 15 Patienten mit einem SCLC und 9 von insgesamt 11 Patienten mit einem Karzinoid einer Resektion zugeführt, die restlichen 16 Patienten erhielten alternative Therapieverfahren.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

1. Bioptisch gesichertes Lungenkarzinom bzw. dringender klinischer Verdacht
2. keine maligne Erkrankung in der Vorgeschichte / keine Chemo- oder Strahlentherapie
3. schriftliches Einverständnis des Patienten

Ausschlusskriterien

1. Schwangerschaft
2. Geschäftsunfähigkeit
3. Drogen-, Alkoholabhängigkeit
4. Alter: jünger als 18 Jahre
5. Patieten unter Therapie
6. definitive Diagnose eines benignen Tumors
7. Kontrastmittelallergie

Diese und alle weiteren Daten wurden in einem dafür vorgesehenen Protokoll festgehalten (s. Anhang 3).

2.3 Das Radiopharmakon [^{18}F]FDG

Der Positronenstrahler [^{18}F]-Fluordesoxyglucose ist das am häufigsten eingesetzte Radiopharmakon zur nicht-invasiven Darstellung von Stoffwechselvorgängen in der PET-Diagnostik.

Ein Vorteil des [^{18}F]FDG gegenüber anderen Radiopharmaka ist die relativ lange Halbwertszeit von ca. 110 min, wodurch eine effektive Nutzung ermöglicht wird. Außerdem wird der Gesundheitszustand des Patienten bei Verwendung von 370-500MBq nicht beeinflusst und es sind keine Nebenwirkungen bekannt. Eine Belastung des Patienten stellt allein die Strahlenexposition dar. Sie beträgt für die PET-Untersuchung 7,15 mSv. Dies entspricht etwa der 2-4 fachen jährlichen natürlichen Strahlenbelastung.

Die vollautomatische Herstellung und die anschließende Qualitätskontrolle erfolgten direkt vor Ort in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Ulm. Die Synthese wird in einer geschlossenen Apparatur der Firma Nuclear Interface Datentechnik für Strahlungsgeräte GmbH Münster durchgeführt. Der Vorgang wird vom PC aus gesteuert.
Der Einsatz von [^{18}F]FDG ermöglicht somit nur die Darstellung stoffwechselaktiver Rundherde. Ziel ist es, bestimmte Diagnosen festzulegen oder die Differenzierung zwischen benignen, malignen oder potentiell malignen Raumforderungen [114].

2.4 Der PET/CT-Scanner

Es wurde der Scanner General Electric Discovery LS der Firma Generel Electric (GE Healthcare) verwendet.

2.4.1 PET-Komponente

Die PET-Komponente stellte ein Advance NXI fullring PET-Scanner dar.

Funktionsprinzip

Das Funktionsprinzip beruht auf dem Zerfall eines protonenreichen Atomkerns in ein stabiles Nuklid, ein Neutrino, ein Neutron und ein Positronen, welches beim Zusammentreffen mit einem Elektron ein Positronium bildet und unmittelbar in einem Annihilationsprozess zerfällt. Die Masse der Elektrons und Positrons wird in 2 Gammaquanten mit je 511keV überführt. Diese werden in entgegengesetzer Richtung emittiert. Werden die beiden Gammaquanten in einem Intervall von max. 12 ns von zwei gegenüberliegenden Detektoren nachgewiesen (Koinzidenz), so lässt sich der Ort der Annihilation auf der Koinzidenzlinie zwischen den Detektoren festlegen. Der verwendete Tomograph besteht aus 18 Ringen zu je 672 Wismutgermanat-Kristallen. Je zwei gegenüberliegende Szintillationskristalle bilden einen Koinzidenzdetektor, der das zusammengehörige Gamma-Paar registriert. Es werden Koinzidenzen mit mehreren gegenüberliegenden Kristallen zugelassen, um die Aktivitätsverteilung bestimmen zu können.

Rekonstruktion

Prinzipiell stellt die PET eine Quantifizierung bestimmter Stoffwechselfunktionen in vivo dar. Primär werden die Koinzidenzereignisse gezählt und anschließend in die Aktivitätskonzentration/-verteilung (=Radioaktivität pro Volumeinheit) umgerechnet. Dazu

werden sowohl die Totzeit, die Streuung, die Schwächung der Strahlung als auch die Aktivitätsverteilung zu erreichen. Die Korrektur der Schwächung erfolgt mithilfe der CT, wodurch die Untersuchungsdauer verringert und die Bildqualität der PET verbessert wird.
Für die Rekonstruktion der Schnittbilder wird ein iterativer Algorithmus nach Schmidlin verwendet [88].

2.4.2 CT-Komponente

Bei der verwendeten CT-Komponente handelt es sich um einen 4-Zeilen-Multidetektor-Spiral-Computertomographen zu 4x 2,5 mm (Performix ™ ADV mit Lightspeed Plus Detektor). Die Scangeschwindigkeit beträgt 0,5 s pro Umdrehung bei einem Tischvorschub (pitch) von 1,5cm (15mm/s). Die Schichtdicke dieses Gerätes liegt bei 5mm und das Increment bei 4,25mm mit einer Röntgenröhre von 140kV und konstantem Röhrenstrom von 160mAs.
Das Kontrastmittel (KM) wurde intravenös in einer Dosierung von 1,2ml/kg Körpergewicht mit dem automatischen Injektor (EnVision CT™, MEDRAD®) appliziert. Verwendet wurde ein nicht-ionisches KM (Ultravist 300® der Firma Schering Deutschland GmbH). Besteht beim Patienten eine manifeste Schilddrüsenüberfunktion bzw. der Veracht auf eine Autonomie erfolgt die Blockade der Schilddrüse in standardisierter Weise (Perchlorat/Carbimazol).

2.5 Die PET/CT-Untersuchung

2.5.1 Untersuchungsablauf

Vorbereitung des Patienten

Nachdem der Patient sein Einverständnis gegeben hatte und eine ausführliche Anamnese erhoben wurde, konnte die PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden. Die erhobenen Daten wurden in einem allgemeinen Dokumentierungbogen für die PET/CT-Untersuchung festgehalten. Dies war im Rahmen eines stationären Aufenthalts möglich oder aber auch ambulant. Der Patient musste hierfür mindestens 8 Stunden nüchtern bleiben. Unter diesen Umständen ist die Insulin-Ausschüttung nämlich minimal. Dies erhöht den Tumor-/ Hintergrund-Quotienten und lässt auch kleine Läsionen erkennbar werden. Der Blutzuckerspiegel musste für die Untersuchung unter 160 mg/dl liegen, um eine ausreichende Aufnahme der FDG in den Tumor/Gewebe zu erzielen. Bei zu hohen

Werten aufgrund eines Diabetes mellitus konnte vor der Untersuchung eine entsprechende Gabe von Insulin vorgenommen werden.

Bei adäquatem Blutglucose-Spiegel erfolgte die Verabreichung von 370-550 MBq radioaktiv markierter Glucose über einen i.v. Zugang in der Regel auf dem Handrücken oder in der Ellenbeuge. Während der ca. 60 Minuten Wartezeit sollte der Patient auf Umhergehen verzichten, um die unspezifische Muskelaktivität und die damit korrelierende physiologisch bedingte Traceraufnahme zu reduzieren. Außerdem durfte keine glucosehaltige Nahrung aufgenommen werden. Durch eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr kann die Strahlenexposition vermindert werden. In dieser Anreicherungsphase erreicht die Gewebeaufnahme von FDG ein Aktivitätsplateau und es ist noch ausreichend Aktivität für die Zählstatistik vorhanden [107].

Für den Verlauf der Untersuchung ist eine korrekte Lagerung unverzichtbar, da die CT-Aufnahmen Grundlage für die Schwächungskorrektur der PET-Datensätze sind. Der Patient wurde auf dem Rücken liegend, mit den Armen über dem Kopf auf der Liege fixiert.

Bildaufnahme und Rekonstruktion

Nach Injektion von 120 ml des nicht-ionischen KM unter ärztlicher Aufsicht began der CT-Scan von der Schädelbasis bis zur Hüfte. Zuerst wurden 80ml KM (3ml/s) injiziert und nach 60 s der Scan gestartet. Dadurch wird ein hoher Kontrast in parenchymatösen Organen erreicht. Während der Aufnahme wurde zusätzlich ein weiterer 40ml Bolus gegeben. Innerhalb von 45 Sekunden wurde in Atemmittellage eine Ganzkörperaufnahme durchgeführt.

Im PET-Scan wurden identische Schnittebenen wie im CT-Scan gewählt. Während der Lungenaufnahmen durfte der Patient nur flach atmen. Pro Patient wurden 5-8 Bettpositionen zu je 3 Minuten Akquisitionsdauer angefertigt. Jede Position besteht aus 35 Bildflächen mit einem Gesichtsfeld von 14,6 cm Länge und 1-zeiliger Überlappung der einzelnen Flächen. Insgesamt dauerte die Untersuchung 45 min.

Die PET-Bilder wurden CT-gestützt schwächungskorrigiert und anschließend nach dem iterativen Algorithmus nach Schmidlin rekonstruiert.

Die Bilder beider Scans wurden zu gemeinsamen, transaxialen Bildern von 4,25 mm Stärke fusioniert. Auf dem Monitor konnten nach der Untersuchung nebeneinander das alleinige CT-, PET-Bild und die Überlagerung axial, coronar und sagittal betrachtet werden.

2.5.2 Nebenwirkungen, Komplikationen

Bei der Vorbereitung des Patienten für die PET/CT-Untersuchung können durch die venöse Punktion zur Injektion des Radiotracers bzw. des Kontrastmittels erste Komplikationen entstehen. Es besteht die Gefahr einer Blutung, Hämatombildung oder einer Infektion. Durch Einspritzung des Kontrastmittels kann es in sehr seltenen Fällen zu Haut-, Weichteil- und Nervenschäden (z.B. Spritzenabszess, Absterben von Gewebe, Nerven- und Venenreizung) kommen. Eine medikamentöse oder operative Behandlung wäre dann nötig. Desweiteren sind allergische Reaktionen möglich. Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen äußern sich in Brechreiz, Juckreiz oder Hautausschlägen. Diese Beschwerden klingen idR von selbst wieder ab. Sehr selten treten schwere allergische Reaktionen mit Schleimhautschwellung im Kehlkopf, Herz- und Kreislaufversagen, Atemstörungen und Krämpfen auf.

Im Gegensatz dazu sind keine allergischen Reaktionen oder pharmakologischen/ substanzbedingen Nebenwirkungen durch den Radiotracer [^{18}F]FDG zu erwarten, da nur sehr geringe Mengen (Picogramm) injiziert werden. Für den weiteren Tagesablauf des Patienten bestehen keine Einschränkungen.

2.5.3 Strahlenexposition

Eine Belastung des Patieten stellt die Strahlenexposition dar. Bei Applikation von 370MBq [^{18}F]FDG beträgt die effektive Äquivalenzdosis 7,15 mSv. Der Wert liegt im Bereich einer szintigraphischen Routineuntersuchung.

Die CT-Untersuchung bringt eine Strahlenbelastung von 14mSv mit sich. Allerdings ist auch in der allgemein üblichen Routine-Diagnostik des Lungenkarzinoms eine CT vorgesehen. Somit ergibt sich eine zusätzliche Belastung des Patienten von ca. 7 mSv.

2.6 Auswertung

2.6.1 Bildanalyse

Das gewonnene Bildmaterial wurde an einer PC-Workstation beurteilt (entegra; General Electric Medical System). Wie bereits erwähnt, erfolgte eine CT-geschwächte Korrektur wegen der geringeren Untersuchungszeit und besseren Bildqualität im Gegensatz zur ^{68}Ge-geschwächten Rekonstruktion [92]. Dies geschah primär im Rahmen des klinischen

Alltags. Betrachtet wurden die Bilder in den axialen, coronaren und sagittalen Schichten im Lungen- (1500/-500), Knochen- (2000/350) und Weichteilfenster (300/40).

Aus allen prospektiv erhobenen Daten wurden die PET-Schnittbilder alleine, die CT-Schnittbilder alleine und die PET/CT-Schnittbilder alleine nochmals in randomisierter Reihenfolge, ohne Kenntnis des histopathologischen Stadiums, in einer extra Sitzung reevaluiert. Die verblindete Beurteilung wurde dadurch gewährleistet, dass die Daten von Doktoranden auf den Arbeitsplatz hochgeladen wurden. An der Beurteilung waren 2 Radiologen und 2 Nuklearmediziner beteiligt. Die PET/CT-Aufnahmen wurden durch ein Team aus einem Radiologen und einem Nuklearmediziner betrachtet. Es musste eine Konsensentscheidung gefällt werden und im Falle eines Malignoms dieses nach dem TNM-System klassifiziert werden. Wurde kein Kompromiss gefunden, durfte eine 2. Möglichkeit für das TNM-Stadium angegeben werden (Doppelbefundung bzw. unsicherer Befund).

Um die Dignität zu beurteilen wurden bestimmte Kriterien festgelegt. Malignitätskriterien in computertomographischen Aufnahmen sind Spiculae, sternförmige Herde, Raffungen, unregelmäßige Verkalkungen, unregelmäßige Kontrastmittelaufnahme und Pleuraverziehungen. Die Konstrastmittelaufnahme wurde qualitativ bewertet. Außerdem sprechen eine Infiltration ins umliegende Weichteilgewebe, Gefäße und Bronchien für eine maligne Raumforderung [115]. Desweiteren lässt eine Größe von mehr als 3 cm und eine rasch progrediente Zunahme der Größe an einen malignen Prozess denken [76]. Eine Verdrängung des mediastinalen Fettgewebes durch Weichteilgewebe oder Befall mediastinaler Strukturen sprechen für eine Tumorinfiltration des Mediastinums [113]. Kriterien für Benignität sind Kalzifikationen, Fett, geringe oder fehlende Kontrastmittelaufnahme und keine Infiltration der umliegenden Gewebe. In den PET-Aufnahmen bestand ein Hinweis auf eine bösartige Neoplasie bei fokal vermehrter [^{18}F]FDG-Anreicherung im Vergleich zum umliegenden Gewebe bzw. Mediastinum.Dies kann durch Messung des SUV-Werte genauer bestimmt werden. Hierbei handelt es sich um einen dimensionslosen Parameter, der die relative Verteilung des Radiopharmazeutikums beschreibt. Dabei wird die in einem Gewebevolumen durch „region of interest“ (ROI) erhaltenen Aktivitätswerte auf die injizierte Aktivitätsmenge und auf das Körpergewicht des Patienten bezogen. Bei einer fehlenden Speicherung oder nicht-fokale Anreicherung wurde ein benigner Prozess angenommen.

Die Malignitätskriterien in den Aufnahmen der integrierten [^{18}F]FDG-PET/CT entsprechen den Kriterien der Einzelmethoden. Aufgrund vorbeschriebener falsch-positiver FDG-

Anreicherung bei entzündlichen Läsionen [112], wurde ein Tumor mit entsprechenden benignitätsanzeigenden morphologischen Kriterien im CT trotz FDG-Speicherung als nicht-maligne eingestuft. Da es ebenfalls FDG-negative Malignome gibt (Karzinoid, Bronchioloalveoläres Karzinom) [67], wurde bei typischen Malignitätskriterien in der CT trotz fehlender Radiotracerspeicherung ein Malignom angenommen. Bei einem unsicheren Befund im CT und einer FDG-Speicherung wurde eine Konsensentscheidung hin zu einem malignen Tumor getroffen.

Jede Läsion wurde nach einem Punktesystem ausgewertet: 1= sicher maligne; 2=wahrscheinlich maligne; 3= unsicherer Befund; 4=wahrscheinlich benigne; 5=sicher benigne. Allerdings wurden diese Werte nicht notiert, sondern dienten nur als Hilfestellung für die Konsensentscheidung. Konnte keine eindeutige Zuteilung zu einem malignen oder benignen Prozess aufgrund der morphologischen Kriterien erfolgen, wurde ein sogenannter Doppelbefund notiert.

Wurde ein intrapulmonaler Rundherd als maligne betrachet erfolgt die Einteilung in die Stadien der TNM-Klassifikation. Der Primärtumor wurde streng nach der Größe und seinem Verhältnis zu den umliegenden Strukturen beurteilt

Zur Beurteilung des Lymphknotenstadiums wurden diese im CT vermessen. Bei einem Durchmesser größer als 1 cm bzw. das Vorliegen einer Nekrose wurde eine Lymphknotenmetastase angenommen. Bei einer Kalzifizierung hingegen wurde ein benigner Prozess angenommen [91]. Eine vermehrte Anreicherung von FDG war ebenfalls hinweisend auf einen malignen Prozess. Hierbei handelte es sich um eine qualitative Bewertung. Auf eine semiquantitative Beurteilung wurde wie auch beim Primärtumor verzichtet. Zur Evaluierung von Lymphknoten in der PET/CT wurde bei differierenden Kriterien festgelegt, dass FDG-positive Lymphknoten auch bei einer Größe kleiner 1 cm als maligne galten und FDG-negative größer als 1 cm benigne. Die Lokalisationszuordnung erfolgte nach dem TNM-System wie in dem untem dargestelltem Schema aufgeführt.

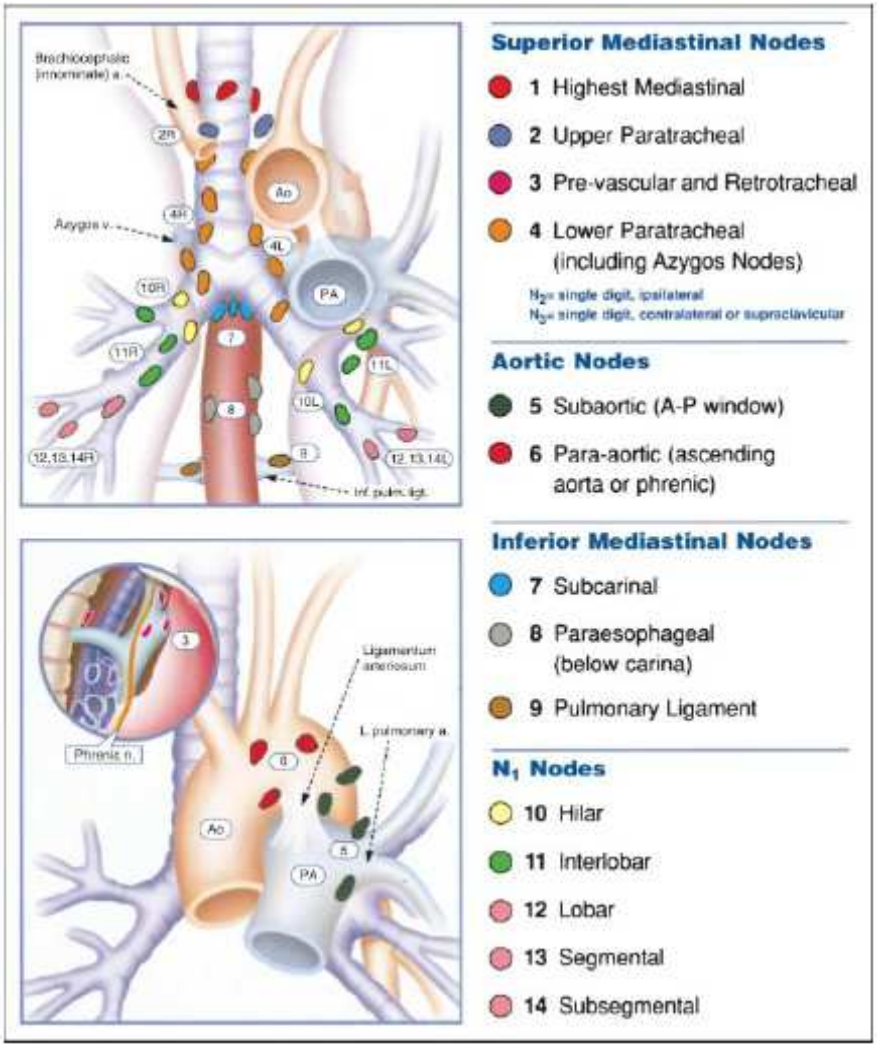


Abbildung 1: Thorakale Lymphknotenstationen nach Mountain [78]

(Abbildung wurde von der Erstautoren zur Reproduktion freigegeben)

Unterkategorien beinhalten obere mediastinale, aortale, inferiore und N1 Lymphknoten; a= Arterie; v= Vene; Inf.pulm.lig= Inferiores pulmonales Ligament; A-P= aortopulmonal; PA= Arteria pulmonalis; Ao= Aorta; L.pulmonary a. = linke Pulmonalarterie; Phrenic n.= Nervus phrenicus;

Metastasen wurden vermutet, wenn in extrathorakalen Strukturen eine Anreicherung von FDG abweichend vom physiologischen Muster stattfand. Computertomographisch wurde je nach befallenem Organ eine Strukturänderung als hinweisend gewertet.

Die gesamte Auswertung wurde nach dem dafür vorgesehenen Datenerhebungsbogen durchgeführt, um systemische Fehler zu vermeiden.

2.6.2 Pathologische Befundung

Im Pathologischen Institut der Universität Ulm wurde das während der Operation gewonnene Material histologisch begutachtet. Es wurden Angaben zur Größe, zum Typing, Grading, zum TNM-Stating und dem Residualtumor gemacht. Für diese Studie

waren das TNM-Stadium und der histologische Subtyp (Typing) von Bedeutung. Benigne Läsionen wurden so weit als möglich genauer beschrieben. Wurde keine operative Entfernung der Raumforderung durchgeführt, erfolgte die Beurteilung dieser anhand des während der Bronchoskopie durch Feinnadelaspiration bzw. während der transthorakalen CT-gesteuerten Biopsie gewonnen Materials.

2.6.3 Auswertung des Vitalstatus

Im Januar 2007 wurde telefonisch bzw. unter Nutzung des CREDOS2-Systems der Vitalstatus des gesamten Patientenkollektivs erhoben. Die Patienten wurden dementsprechend in unterschiedlichen Gruppen eingeteilt:

- verstorben mit Angabe des Todestages
- noch lebend
- keine Information zu diesem Zeitpunkt, daher Angabe des Tages der letzten verfügbaren Information aus den uns vorliegenden klinischen Informationen (z.B. Tag der letzten Radiatio).

2.7 Statistische Methoden

Die Daten wurden anhand eines standardisierten Protokolls erhoben und zur weiteren Verarbeitung in das Softwareprogramm Microsoft Excel übertragen. Hierbei erfolgte eine Kontrolle durch eine zweite Person zur Vermeidung von Fehlern.

Um die Wertigkeit der verschiedenen bildgebenden Verfahren miteinander gegenüberzustellen wurden die allgemein üblichen deskriptiv-statistischen Größen wie Sensititivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (ppv) und negativer Vorhersagewert (npv) berechnet.

Um die Ergebnisse der einzelnen Methoden vergleichen zu können wurde der McNemar-Test durchgeführt. Er gibt Auskunft, ob ein statistisch signifikanter Unterschied (95%-Konfidenzintervall) zwischen den Verfahren besteht bzw. das Ergebnis in einer Gruppe so gehäuft eintritt, dass ein rein zufälliger Unterschied mit großer Sicherheit (95%-Konfidenzniveau) ausgeschlossen werden kann.

Die Auswertung der Überlebensanalyse und die graphische Darstellung erfolgte mit der Software GraphPadPrism 5. Patienten über die keine Information am Stichtag im Januar

2007 verfügbar war (lost-to-follow-up) gingen als rechtszensierte Daten in die statistische Berechung ein. Studienabbrecher (Dropouts) wurden nicht in die Berechnung mit aufgenommen.

Die Schätzung der Überlebenszeiten kam in sogenannten Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung. Um eine Vergleichbarkeit der jeweiligen verschiedenen Untergruppen zu ermöglichen wurde der Logrank-Test, ein nicht-parametrisches Standardverfahren in Überlebenszeitanalysen, mit Hilfe des Programms durchgeführt. Er überprüft statistisch, ob das Mortalitätsrisiko in den Untergruppen voneinander abweicht. Eine weitere Vergleichsmöglichkeit bietet die Hazard-Rate, ein Maß für das relative Risiko.

3 Ergebnisse

3.1 Histologische Befunde

Insgesamt wurden 267 Patienten in die Studie aufgenommen. Bei 100 (37,5%) dieser Patienten wurden aufgrund der Diagnose in der Abteilung Gefäß- und Thoraxchirurgie der Universität Ulm eine Resektion des pulmonalen Tumors durchgeführt (Kollektiv K1). 80% (80/100 Pat.) dieser Patienten wiesen histologisch ein nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom auf (NSCLC), 20 Patienten (20%) einen benignen Prozess. Das zweite Kollektiv (K2) bilden 156 Patienten (52,8% des Gesamtkollektivs), die wegen des fortgeschrittenen Tumorstadiums oder aus individuellen Gründen andere therapeutische Maßnahmen wie z.B. Chemo- oder Strahlentherapie erhielten. Davon konnten 67,3% (105/156 Pat.) der Patienten dem histologischen Befund eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugeordnet werden. Dagegen wurde bei 23% (36/156 Pat.) der Patienten eine benigne Raumforderung festgestellt. Ein drittes Kollektiv (K3) bilden Patienten mit der Diagnose SCLC (15 Pat. bzw. 5,6%) oder Karzinoid (11 Pat. bzw. 4,1%). Diese werden im Folgenden für die Dignitätsberechnungen ebenfalls berücksichtigt und in die Statistik mit aufgenommen, da es sich hierbei um maligne Tumoren handelt.

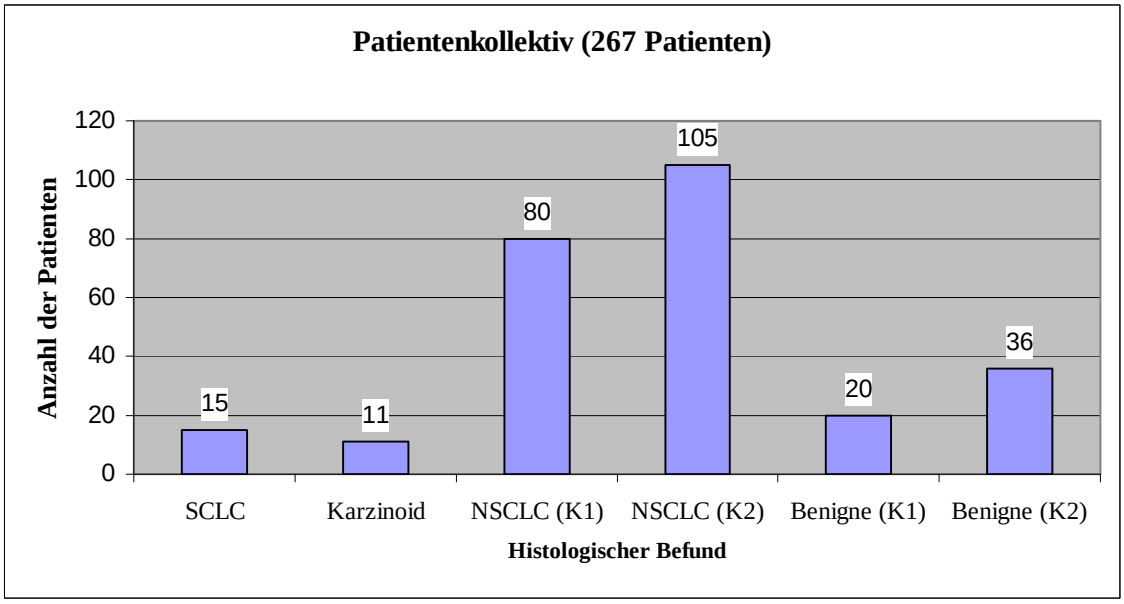


Abbildung 2: Darstellung des gesamten Patientenkollektivs nach histologischen Subkollektiven

K1 = Patienten wurden operiert; K2= Patienten wurden nicht operiert; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC= kleinzelliges Lungenkarzinom;

Eine genauere histologische Klassifikation ergab für das Kollektiv NSCLC (K1) 53% (42/80 Pat.) Adenokarzinome, 40% (32/80 Pat.) Plattenepithelkarzinome und 7% (6/80 Pat.) nicht klassifizierbare nicht-kleinzellige Lungenkarzinome. Das Kollektiv NSCLC (K2) zeigte dagegen 49% (51/105 Pat.) Plattenepithelkarzinome, 33 % (35/105Pat.) Adenokarzinome, 15% (16/105 Pat.) nicht klassifizierbare NSCLCs und 3% (3/105 Pat.) großzellige Lungenkarzinome.

Unter den benignen Prozessen befanden sich Chondroharmatome (n=3), ein Harmatom (n=1), Schwannom (n=1), Lipom (n=1), Teratom (n=1) und Glomustumor (n=1). Desweiteren ergab sich bei einem Patienten die Diagnose eines solitär fibrösen Tumors (n=1), bei einem anderen die einer bronchialen Zyste (n=1). Bei 2 Patienten lag eine Pneumokoniose (Asbestose bzw. Silikose) vor. 12 Patienten hatten weitere entzündliche Erkrankung der Lunge (Tuberkulose (n=2), Pneumonie (n=4), Bronchitis (n=4), Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) (n=2)). Der Mittelwert des Durchmessers der benignen Läsionen lag bei 41mm (range 7-140mm; Standardabweichung 23,9 mm).

Tabelle 4: Übersicht über die histologische Subtypen im gesamten Patientenkollektiv

SCLC= kleinzelliges Lungenkarzinom; NSCLC= nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; K1= Patienten wurden operiert; K2= Patienten wurden nicht operiert; K3= restliche Patienten, die nicht K1 oder K2 zugeordnet sind;

Histologie	**Anzahl der Patienten**	**Anteil in %**	**Anteil absolut**
Kollektiv K1	**100**	**37,5 %**	**100/267**
NSCLC	**80**	80,0%	80/100
Adenokarzinom	42	52,5%	42 / 80
Plattenepithelkarzinom	32	40,0%	32 / 80
nicht näher klassifiziert	6	7,5%	6 / 80
Benigne	**20**	20,0%	20/100
Kollektiv K2	**141**	**52,8 %**	**141/267**
NSCLC	**105**	74,5 %	105/141
Adenokarzinom	35	33.3 %	35/105
Plattenepithelkarzinom	51	48,6 %	51/105
großzelliges Karzinom	3	2,9 %	3/105
nicht näher klassifiziert	16	15,2 %	16/105
Benigne	**36**	25,5 %	36/141
Kollektiv K3	**26**	**9,7 %**	**26/267**
SCLC	**15**	5,6 %	15/26
Karzinoid	**11**	4,1 %	11/26
Gesamt	**267**	100%	267/267

3.2 Dignitätsbeurteilung der Lungenrundherde

Für die Statistik der Dignitätsbeurteilung wird das Gesamtkollektiv von 267 Patienten betrachtet. Das mediane Alter dieses Kollektivs lag bei 65,9 Jahren (33,8-82,2 Jahre). 74 % (197/267 Pat.) des Kollektivs waren Männer und 26% (70/267 Pat.) Frauen. Aufgeschlüsselt nach den histologischen Befunden ergab sich ein medianes Alter von 66,6 Jahren (33,8-82,2 Jahre) für Personen, die an einem NSCLC erkrankt waren (211 Pat.), mit einer Geschlechterverteilung männlich zu weiblich von 3,5:1. Im Gesamtkollektiv der benignen Prozesse (56 Pat.) lag das mediane Alter bei 63,6 Jahren (40,1-81,7 Jahre). Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1,9:1. Für die Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom ergab sich ein medianes Alter von 67,7 Jahren (42,7-77,7 Jahre) mit einer Geschlechterveteilung männlich zu weiblich von 2:1. Das mediane Alter im Kollektiv der Karzinoide betrug 62,6 Jahre (36,2-77,3 Jahre). Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag bei 1,2:1.

Tabelle 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der einzelnen Kollektive

(Zuordnung der Patienten zu den Kollektiven nach dem histopathologischen Befund)

NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC = kleinzelliges Lungenkarzinom; ♂= Männer; ♀= Frauen;

	Alter [Jahre]	**Range** [Jahre]	**Geschlecht** ♂:♀
Gesamtkollektiv	65,9	33,8 – 82,2	197 : 70
NSCLC	66,6	33,8 – 82,2	144 : 41
Benigne	63,6	40,1 – 81,7	37 : 19
SCLC	67,7	42,7 – 77,7	10 : 5
Karzinoid	62,6	36,2 – 77,3	6 : 5

3.2.1 Computertomographie

Von den insgesamt 211 histologisch gesicherten malignen Befunden wurden mit Hilfe der CT 200 (Sensitivität 94,8%) korrekt erkannt. In 10 Fällen (4,7%) war die Diagnose unsicher. 1 Patient (0,5%) wurde falsch als benigne eingestuft. 19 von 56 (Spezifität 33,9%) benignen Befunden konnten korrekt klassifiziert werden. Dagegen war es bei 22 Patienten nicht möglich die Dignität eindeutig festzulegen. Die restlichen 15 (26,7%) benignen Befunde wurden falsch als maligne klassifiziert.

Tabelle 6: Dignitätsbeurteilung der Lungenrundherde durch die Computertomographie im Vergleich zum histologischen Befund (267 Patienten)

		Computertomographie			
		maligne	maligne/benigne	benigne	
Histologie	maligne	200	10	1	211
	benigne	15	22	19	56
		215	32	20	267

Wurden die unsicheren Befunde als falsch betrachtet ergab sich die oben genannte Sensitivität (94,8%) und Spezifität (33,9%) mit einer Treffsicherheit von 82,0%, einem positiven Vorhersagewert von 84,4% und einem negativen Vorhersagewert von 63,3%. Die Sensitivität erhöhte sich auf 99,5%, wenn für die Berechnung die unsicheren Befunde als richtige Zuordnung der Dignität gewertet wurden. In diesem Fall ergab sich ebenfalls eine höhere Spezifität von 73,2%.

Weitere statistische Werte sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Betrachtet man nur die 185 Patienten mit der histologischen Diagnose eines NSCLC, dann wurde in 175 von 185 Fällen die Diagnose „maligne Raumforderung“ richtig gestellt (Sensitivität von 94,6%).

Tabelle 7: Statistische Auswertung der Dignitätsbeurteilung der Lungenrundherde durch die Computertomographie (CT) nach unterschiedlichen Kriterien

ppv= positiver Vorhersagewert; npv= negativer Vorhersagewert; Pat= Patienten; Doppelbefund = der Prozess in der Lunge konnte nicht eindeutig einer benignen oder malignen Raumforderung zugeteilt werden;

CT	Doppelbefund als falsche Zuordnung der Dignität gewertet	Doppelbefund als richtige Zuordnung der Dignität gewertet
Sensitivität	94,8 % (200/211 Pat.)	99,5 % (210/211 Pat.)
Spezifität	33,9 % (19/56 Pat.)	73,2 % (41/56 Pat.)
Treffsicherheit	82,0 % (219/267 Pat.)	94,0 % (251/267 Pat.)
ppv	84,4 % (200/237 Pat.)	93,3 % (210/225 Pat.)
npv	63,3 % (19/30 Pat.)	97,6 % (41/42 Pat.)

3.2.2 [^{18}F]FDG-Positronenemissionstomographie

Die PET konnte mit einer Sensitivität von 98,1% 207 der insgesamt 211 malignen Befunde korrekt diagnostizieren. 4 (1,9%) Befunde waren unsicher. Die Spezifität betrug 78,6% (43/56 Pat.). Doppelbefunde wurden bei 3 Patienten erhoben. In 17,9% (10/56 Pat.) wurde die benigne Raumforderung falsch positiv (maligne) klassifiziert.

Tabelle 8: Dignitätsbeurteilung der Lungenrundherde durch die Positronenemissionstomographie im Vergleich zum histologischen Befund (267 Patienten)

		Positronenemissionstomographie			
		maligne	maligne/benigne	benigne	
Histologie	maligne	207	4	0	211
	benigne	10	3	43	56
		217	7	43	267

Erfolgte die Auswertung streng und wurden die Doppelbefunde maligne/benigne als falsch beurteilt, ergab sich eine Treffsicherheit von 93,6% bei der oben erwähnten Sensitivität (98,1%) und Spezifität (76,8%). Der negative Vorhersagewert erreichte 91,5% und der positive Vorhersagewert 94,1%. Die Ergebnisse der Auswertungsmöglichkeit, in der die unsicheren Befunde für die statistische Auswertung als richtig betrachtet wurden, sind in der folgenden Tabelle 9 aufgeführt.

Für die Erkennung der Malignität bei histologisch bestätigten NSCLC betrug die Sensitivität 97,8% (181/185 Pat.).

Tabelle 9: Statistische Auswertung der Dignitätsbeurteilung der Lungenrundherde durch die Positronenemissionstomographie (PET) nach verschiedenen Kriterien

ppv= positiver Vorhersagewert; npv= negativer Vorhersagewert; Pat= Patienten; Doppelbefund = der Prozess in der Lunge konnte nicht eindeutig einer benignen oder malignen Raumforderung zugeteilt werden;

PET	Doppelbefund als falsche Zuordnung der Dignität gewertet	Doppelbefund als richtige Zuordnung der Dignität gewertet
Sensitivität	98,1 % (207/211 Pat.)	100 % (211/211 Pat.)
Spezifität	76,8 % (43/56 Pat.)	82,1 % (46/56 Pat.)
Treffsicherheit	93,6 % (250/267 Pat.)	96,2 % (257/267 Pat.)
ppv	94,1 % (207/220 Pat.)	95,5 % (211/221 Pat.)
npv	91,5 % (43/47 Pat.)	100 % (46/46 Pat.)

3.2.3 Bildfusion PET/CT

Durch die korrekte Diagnose von 206 der ingesamt 211 malignen Befunde ergab sich eine Sensitivität von 97,6%. Bei 4 (1,9%) histologisch malignen Befunden war die Diagnose unsicher. Aus dem Gesamtkollektiv der benignen Läsionen wurden mit Hilfe der PET/CT 37 Befunde richtig klassifiziert (Spezifität von 66,1%) und 9 (16,1%) falsch maligne. Bei 10 Patienten konnte die Dignität nicht eindeutig bestimmt werden.

Tabelle 10: Dignitätsbeurteilung der Lungenrundherde durch die integrierte Positronenemissions- und Computertomographie (PET/CT) im Vergleich zum histologischen Befund (267 Patienten)

		PET/CT			
		maligne	maligne/benigne	benigne	
Histologie	maligne	206	4	1	211
	benigne	9	10	37	56
		215	14	38	267

Eine Treffsicherheit von 91,0% wurde erreicht, wenn man wiederum wie oben bereits beschrieben, die Doppelbefund als falsche Befunde in die Berechnung mit einbezog. Der positive Vorhersagewert betrug hier 91,6%, der negative Vorhersagewert 88,1%. Die weiteren Ergebnisse können aus Tabelle 11 entnommen werden. Betrachtet man lediglich das Subkollektiv der Patienten mit einer histologischen Diagnose NSCLC, wurde eine Sensitivität von 97,8% (181/185 Pat.) erreicht. Die 4 weiteren Prozesse konnte zunächst nicht eindeutig zugeordnert werden (Doppelbefund).

Tabelle 11: Statistische Auswertung der Dignitätsbeurteilung der Lungenrundherde durch die integrierte Computer- und Positronenemissiontomographie (PET/CT) nach verschiedenen Kriterien

ppv= positiver Vorhersagewert; npv= negativer Vorhersagewert; Pat= Patienten; Doppelbefund = der Prozess in der Lunge konnte nicht eindeutig einer benignen oder malignen Raumforderung zugeteilt werden;

PET/CT	Doppelbefund als falsche Zuordnung der Dignität gewertet	Doppelbefund als richtige Zuordnung der Dignität gewertet
Sensitivität	97,6 % (206/211 Pat.)	99,5 % (210/211 Pat.)
Spezifität	66,1 % (37/56 Pat.)	83,9 % (47/56 Pat.)
Treffsicherheit	91,0 % (243/267 Pat.)	96,2 % (257/267 Pat.)
ppv	91,6 % (206/225 Pat.)	95,8 % (210/219 Pat.)
npv	88,1 % (37/42 Pat.)	97,9 % (47/48 Pat.)

Einen Gesamtüberblick über die errechneten statistischen Größen der einzelnen bildgebenden Verfahren im Vegleich gibt das folgende Säulendiagramm (Abb. 3).

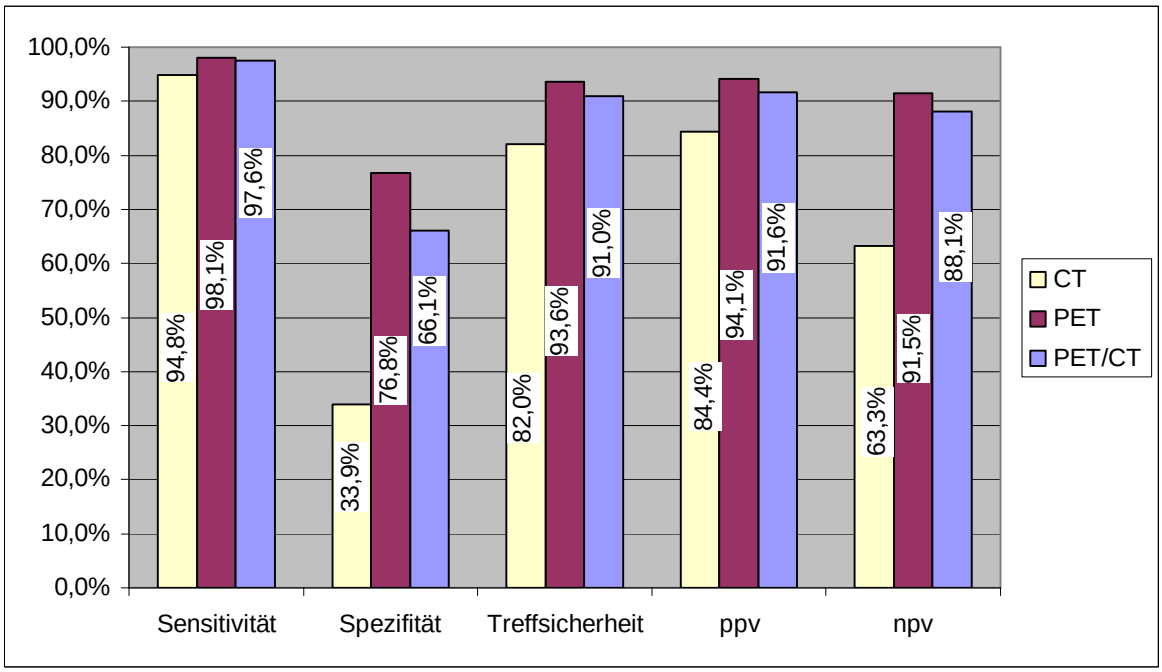


Abbildung 3: Vergleich der berechneten statistischen Größen der einzelnen Methoden zur Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden

ppv= positiver Vorhersagewert; npv= negativer Vorhersagewert; CT= Computertomographie; PET= Positronenemissionstomographie; PET/CT = Fusion von Positronenemissionstomographie und Computertomographie;

3.2.4 Fallbeispiel



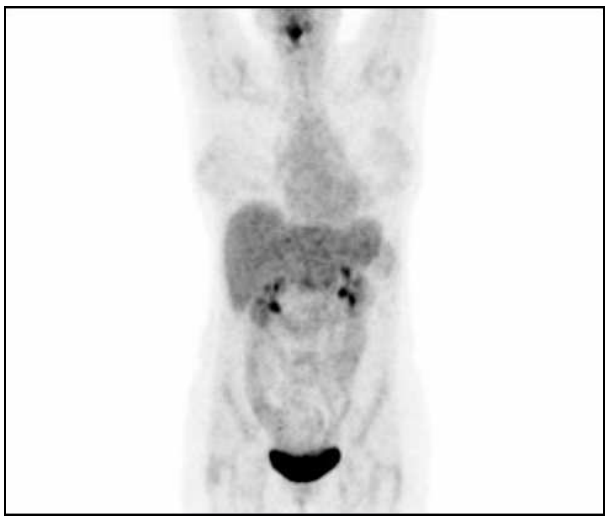
a) Computertomographie (CT) (transaxial)



b)Positronenemissionstomographie (PET)(transaxial)



c) CT fusioniert mit PET (transaxial)



d) Positronenemissionstomographie (coronar)

Abbildung 4: Patient (Nr. 88) mit einer benignen Läsion (Glomustumor)

Auf dem computertomographischen Bild ist ein Tumor im rechten Mittellappen abgrenzbar (a). Dieser zeigt sich keine signifikante Mehranreicherung von [^{18}F]Fluordesoxyglucose (FDG) im Vergleich zum umliegenden Gewebe (b und c). Dies spricht für einen benignen Prozess. Allerdings gibt es auch Tumoren wie zum Beispiel Karzinoide oder bronchioloalveoläre Karzinome, die ebenfalls kein FDG anreichern und trotzdem maligne sind. Rechts unten ist die Maximum-Intensitätsprojektion gezeigt. Es stellt sich ein physiologisches Anreicherungsmuster von [^{18}F]FDG dar.

3.3 Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Im Folgenden werden vornehmlich nur die 80 Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Kollektiv NSCLC (K1)) betrachtet, bei denen die tumoröse Raumforderung im Rahmen einer adäquaten Operation entfernt wurde, da hier der Goldstandard einer histologischen Beurteilung (postoperativ) der Raumforderung bzw. der Lymphknoten durch das Institut für Pathologie der Universtität Ulm erfolgte. Das mediane Alter dieses Teilkollektivs lag bei 66 Jahren (36,8-82,2 Jahre) mit einer Geschlechterverteilung von 3:1 (60:20). Wie oben bereits erwähnt waren 42 Patienten an einem Adenokarzinom, 32 an einem Plattenepithelkarzinom und 6 an einem nicht näher klassizifizierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erkrankt.

3.3.1 Beurteilung des Primärtumors (T-Staging)

Von den insgesamt 80 Patienten befand sich bei 25 Patienten der Primärtumor im Stadium T1 (31,3%), bei 38 Patienten im Stadium T2 (47,5%), bei 11 Patienten im Stadium T3 (13,8%) und bei 6 Patienten im Stadium T4 (7,5%).

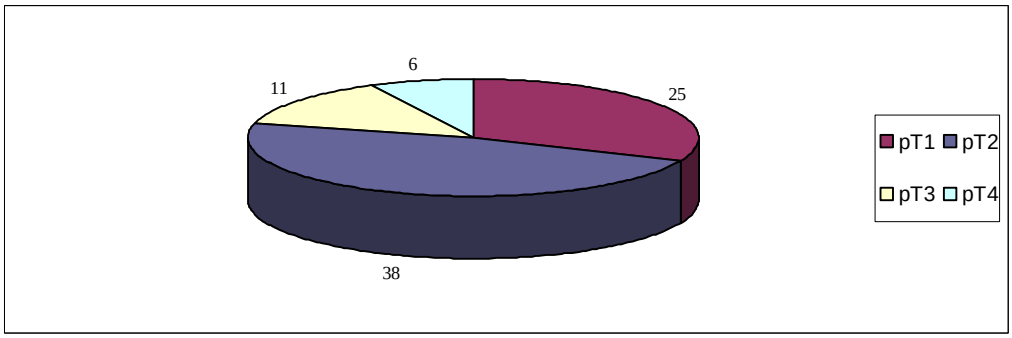


Abbildung 5: Histopathologische Stadien (pT1-T4) des Primärtumors der insgesamt 80 Patienten

p = histopathologische Klassifikation des Primärtumorstadiums (T); T1-T4= Ausdehnung des Primärtumors klassifiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System;

Computertomographie (CT)

Durch die Computertomographie wurden 18 der 25 Patienten mit dem Stadium pT1 identifiziert. Dies entspach einer Sensivitivät von 72,0%. Bei 5 von 25 Patienten (20%) wurde fälschlicherweise das Stadium T2 festgelegt und bei 2 Patienten (8%) konnte das Primärstadium nicht exakt festgelegt werden. Von 38 Patienten, bei denen der Primärtumor

eine Ausdehnung hatte, die pT2 entspricht, wurden 15 (39,5%) richtig diagnostiziert. Dagegen wurden 9 von 38 Patienten (23,7%) zu gering (T1) und 6 von 38 (15,8%) zu hoch eingestuft (2xT3, 4xT4). Bei 21% (8/38 Pat.) kam es zu Doppelbefunden. Wenn man das Stadium pT1 und pT2 zusammenfasst, erhöht sich die Sensivitiät auf 74,6% (47/ 63 Pat.).
Die Sensitivität für das Stadium pT3 betrug 18,2% (2/11 Pat). 3 Patienten (27,3%) wurden im Tumorstadium unterschätzt (1xT1, 2xT2) und 1 Patient (9,1%) überschätzt (T4). Zu Doppelbefunden kam es in 5 von 11 Fällen (45,5%). Das Stadium pT4 wurde in 66,7% (4/6 Pat.) der Fälle richtig erkannt. 2 Patienten (33,3%) erhielten ein niedrigeres Stadium (1xT1, 1xT3).

Tabelle 12: Staging des Primärtumors (T1-4) durch die Computertomographie (CT) im Vergleich zu den histologischenpathologischen Stadien (pT1-4) (80 Patienten)

n= Anzahl der Patienten; p = histopathologische Klassifizierung des Primärtumorstadiums (T); T1-T4= Ausdehnung des Primärtumors klassifiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; Doppelbefunde= es wurde sowohl das richtige Primärtumorstadium als auch ein falsches durch die Computertomographie festgelegt;

	histologisches Stadium	pT1 (n=25)	pT2 (n=38)	pT3 (n=11)	pT4 (n=6)	Summe
CT	T1	**18**	9	1	1	29
	T2	5	**15**	2	0	22
	T3	0	2	**2**	1	5
	T4	0	4	1	**4**	9
	Summe	23	30	6	6	65
	Doppelbefunde	2	8	5	0	15

Insgesamt wurden bei 48,8% (39/80 Pat.) der Patienten das richtige Stadium des Primärtumors diagnostiziert. Fasst man wiederum T1 und T2 zusammen, erhöht sich die Sensitivität auf 66,3% (53/80 Pat.). Bei 15 Patienten (18,8%) konnte das T-Stadium nicht eindeutig festgelegt werden (Doppelbefund).
Der positive Vorhersagewert für die einzelnen Primärstumorstadien lag bei 62,1 % für das Stadium T1, 68,2% für das Stadium T2, 40,0% für das Stadium T3 und 44,4% für das Stadium T4. Nach der Zusammenfassung von Stadium T1 und T2 ergab sich ein positiver Vorhersagewert von 92,2%.

Tabelle 13: Statistische Auswertung des Primärtumorstagings durch die Computertomographie (CT)

p= histopathologische Klassifizierung des Primärtumorstadiums (T); T1-T4= Ausdehnung des Primärtumors klassifiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis-System); pT1=T2 = die histopathologischen Stadien pT1 und pT2 wurden zu einem Stadium zusammengefasst; *= die Berechnung erfolgte unter der Annahme pT1=pT2; ppv =Positiver Vorhersagewert;

histologisch	pT 1	pT 2	pT1=T2	pT 3	pT 4	Gesamt	Gesamt*
CT							
Sensivitität	72,0 %	39,5 %	74,6 %	18,2 %	66,7 %	48,8 %	66,3%
ppv	62,1 %	68,2 %	92,2 %	40,0 %	44,4 %	-	-

Positronenemissionstomographie (PET)

Die Sensitivität im Primärtumorstadium pT1 betrug 84% (21/25 Pat.), im pT2-Stadium 42,1% (16/35 Pat.). Unsicher wurden im T1-Stadium 1 Fall (4%) und im Stadium T2 6 Fälle (17,1%) angeben. Falsch zu hohe Befunde (T2) gab es im Stadium T1 in 12% (3/25 Pat.) der Fälle. Im pT2-Stadium wurden 13 (34,2%) von insgesamt 38 Patienten falsch niedrig (T1) und 3 Patienten (7,8%) falsch zu hoch (2xT3, 1xT4) eingestuft. Betrachtet man die Primärtumorstadien T1 und T2 als ein Tumorstadium, erhöht sich die Anzahl der korrekt klassifizierten Befunde auf 84,1% (53/63 Pat.).

Im Stadium pT3 ergaben sich keine richtigen Diagnosen. Alle 6 Patienten (54,5%), bei denen es Einzelbefunde gab, wurden falsch niedrig klassifiziert (1xT1, 5xT2). Die restlichen 5 der ingesamt 11 Patienten (45,5%) im histologischen Stadium T3 waren unsicher. Im pT4-Stadium wurden 3 von 6 Patienten richtig klassifiziert (50%). Doppelbefunde gab es keine, sondern nur 3 Patienten mit falsch niedrigen T-Stadien (1xT2, 2xT3).

Tabelle 14: Staging des Primärtumors (T1-4) durch die Positronenemissionstomographie (PET) im Vergleich zum histopathologischen Stadium (pT1-T4) (80 Patienten)

n= Anzahl der Patienten; p=histopathologische Klassifizierung des Primärtumorstadiums (T); T1-T4= Ausdehnung des Primärtumors klassiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; Doppelbefunde = es wurde sowohl das richtige Primärtumorstadium als auch ein falsches durch die PET festgelegt;

	histologisches Stadium	pT1 (n=25)	pT2 (n=38)	pT3 (n=11)	pT4 (n=6)	Summe
PET	T1	**21**	13	1	0	35
	T2	3	**16**	5	1	25
	T3	0	2	**0**	2	4
	T4	0	1	0	**3**	4
	Summe	24	32	6	6	68
	Doppelbefunde	1	6	5	0	12

Für alle Primärtumorstadien wurde ingesamt eine Sensitivität von 50% (40/80 Pat.) erreicht. Nach Zusammenfassung von T1 und T2 ergibt sich eine Gesamtsensitivität von 70% (56/80 Pat.). Insgesamt waren bei 12 Patienten die T-Stadien im PET unsicher (Doppelbefund).

Der positive Vorhersagewert für die einzelnen Primärtumorstadien lag bei 60,0% für das Stadium T1, 64,0% für das Stadium T2, 0% für das Stadium T3 und 75,0% für das Stadium T4. Nach der Zusammenfassung von Stadium T1 und T2 ergab sich ein positiver Vorhersagewert von 88,3%.

Tabelle 15: Statistische Auswertung des Primärtumorstagings durch die Positronenemissionstomographie (PET)

p= histopathologische Klassifizierung des Primärtumorstadiums (T); T1-4= Ausdehnung des Primärtumors klassifiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; pT1=T2 = die histopathologischen Stadien pT1 und pT2 wurden zu einem Stadium zusammengefasst; *= die Berechnung erfolgte unter der Annahme pT1=pT2; ppv= positiver Vorhersagewert;

histologisch	pT 1	pT 2	pT1=T2	pT 3	pT 4	Gesamt	Gesamt*
PET							
Sensivitität	84,0 %	42,1 %	84,1 %	0 %	50,0 %	50,0 %	70,0%
ppv	60,0 %	64,0 %	88,3 %	0 %	75,0 %	-	-

Fusion von PET und CT (PET/CT)

Das Stadium pT1 des Primärtumors wurde bei 20 von 25 Patienten (80%) korrekt klassifiziert. Im pT2-Stadium wurde das korrekte Stadium ebenfalls bei 20 Patienten angegeben mit der zugehörigen Sensitivität von 52,6 % (20/38 Pat.). Nach der Zusammenfassung von Stadium T1 und T2 erhöhte sich die Anzahl der korrekten Diagnosen von jeweils 20 auf insgesamt 54. Die Sensitivität betrug somit 85,7%. Unsicher wurden im Stadium pT1 1 (4%) und im Stadium pT2 3 (8,6%) T-Stadien angeben (Doppelbefund). Eindeutig falsch wurden im pT1-Stadium 4 Patienten (16%) diagnostiziert (T2). Im Stadium pT2 erhielten 10 Patienten (26,3%) die Diagnose T1, 1 Patient (2,6%) die Diagnose T3 und 4 Patienten (10,5%) die Diagnose eines T4-Tumors.

Die Primärtumorausdehnung pT3 wurde bei 5 von 11 Patienten (45,5%) richtig erkannt. 2 dieser Patienten erhielten ein zu hohes Stadium (T4) und 4 Patienten ein zu geringes (1xT1, 3xT2). Die Sensitivität im pT4-Stadium betrug 83,3% (5/6 Pat.), wobei einmal fälschlicherweise das Stadium T3 diagnostiziert wurde. Doppelbefunde gab es weder in Stadium pT3 noch in pT4.

Tabelle 16: Staging des Primärtumors (T1-T4) durch die integriert Positronenemissionstomographie und Computertomographie (PET/CT) im Vergleich zum histopathologischen Stadium (pT1-4) (80 Patienten)

n= Anzahl der Patienten; p=histopathologische Klassifizierung des Primärtumorstadiums (T); T1-T4= Ausdehnung des Primärtumors klassifziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; Doppelbefunde = es wurde sowohl das richtige Primärtumorstadium als auch ein falsches durch die PET festgelegt;

	histologisches Stadium	pT1 (n=25)	pT2 (n=38)	pT3 (n=11)	pT4 (n=6)	Summe
PET/CT	T1	**20**	10	1	0	31
	T2	4	**20**	3	0	27
	T3	0	1	**5**	1	7
	T4	0	4	2	**5**	11
	Summe	24	35	11	6	76
	Doppelbefunde	1	3	0	0	4

Insgesamt wurden bei 62,5% (50/80 Pat.) der Patienten das richtige T-Stadium diagnostiziert. Fasst man wiederum T1 und T2 zusammen erhöht sich die Sensitivität auf 80,0% (69/80 Pat.). Unsicherheit bezüglich des T-Stadiums gab es in 5% (4/80 Pat.) der Fälle.

Der positive Vorhersagewert für die einzelnen Primärtumorstadien lag bei 64,5% für das Stadium T1, 74,1% für das Stadium T2, 71,4% für das Stadium T3 und 45,5% für das Stadium T4. Nach der Zusammenfassung von Stadium T1 und T2 ergab sich ein positiver Vorhersagewert von 93,1%.

Tabelle 17: Statistische Auswertung des Primärtumorstagings durch die integrierte Positronenemissionstomographie und Computertomographie (PET/CT)

p= histopathologische Klassifizierung des Primärtumorstadiums (T); T1-4= Ausdehnung des Primärtumors klassifiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; pT1=T2 = die histopathologischen Stadien pT1 und pT2 wurden zu einem Stadium zusammengefasst; *= die Berechnung erfolgte unter der Annahme pT1=pT2; ppv= positiver Vorhersagewert;

histologisch	**pT 1**	**pT 2**	**pT1=T2**	**pT 3**	**pT 4**	**Gesamt**	**Gesamt***
PET/CT							
Sensivitität	80,0 %	52,6 %	85,7 %	45,5 %	83,3 %	62,5 %	80,0%
ppV	64,5 %	74,1 %	93,1 %	71,4 %	45,5 %	-	-

Einen Gesamtüberblick über die Ergebnisse bei der Beurteilung des Primärtumors durch die einzelnen Methoden (CT, PET und PET/CT) gibt das Säulendiagramm (Abb. 6)

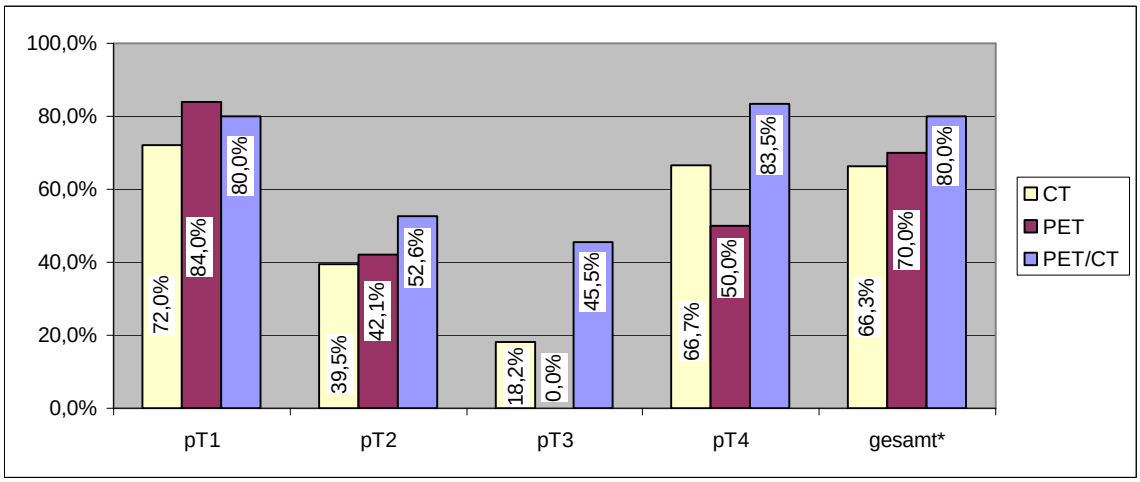
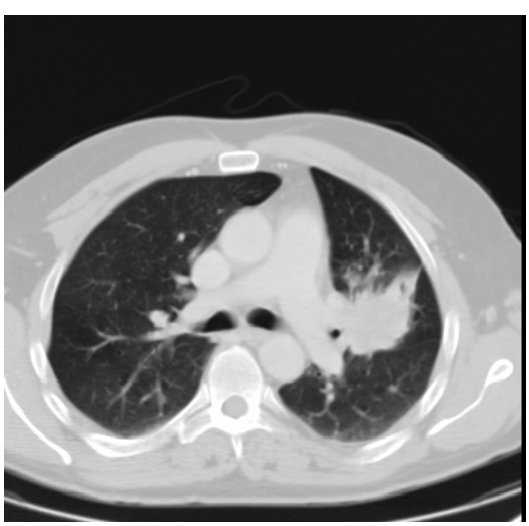


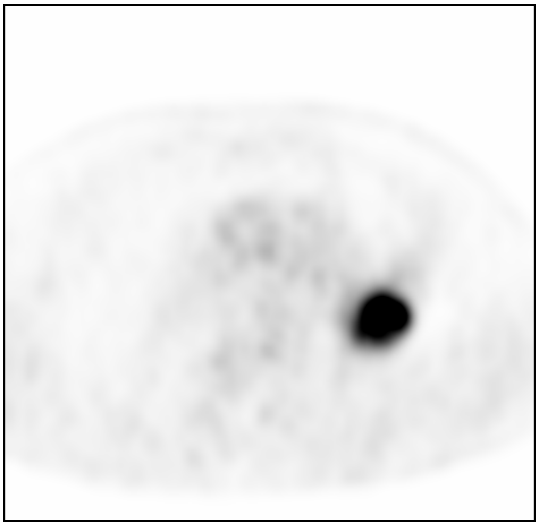
Abbildung 6: Sensitivität der einzelnen Methoden (CT, PET und PET/CT) zur Erkennung des histopathologischen Stadiums (pT1-T4) des Primärtumors

p= histopathologische Klassifizierung des Primärtumorstadiums (T); T1-4= Ausdehnung des Primärtumors klassifiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; *= die Berechnung erfolgte nach Zusammenfassung des Tumorstadium T1 und T2 zu einem gemeinsamen Tumorstadium; ppv= positiver Vorhersagewert; CT= Computertomographie; PET= Positronenemissionstomographie; PET/CT= Fusion von Positronenemissionstomographie und Computertomographie;

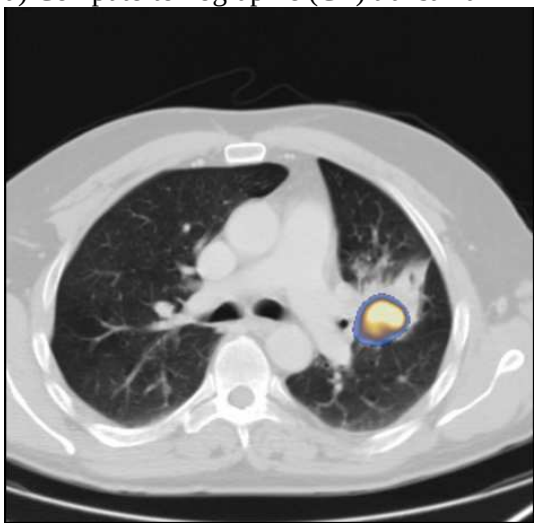
Fallbeispiel



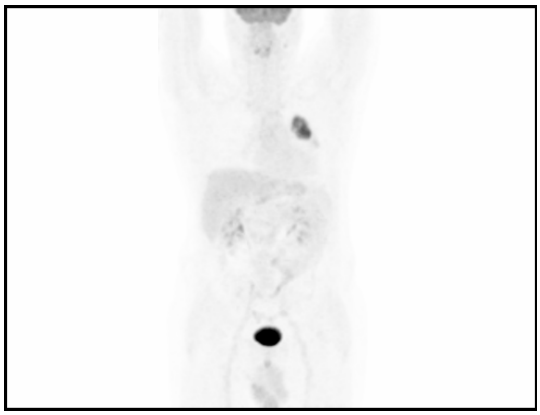
a) Computertomographie (CT) transaxial



b) Positronenemissionstomographie (PET) transaxial



c) CT fusioniert mit PET transaxial



d) Positronenemissionstomographie (coronar)

Abbildung 7: Patient (Nr. 65) mit einem histologisch gesichertem T2-Tumor

Auf dem computertomographischen Bild (a) ist ein Tumor im linken Oberlappen gezeigt. Dieser lässt sich nicht genau von umliegenden Strukturen abgrenzen. Die Aufnahme der PET (b) zeigt einen Tumor von einer Größe über 3 cm. Eine Lagedefinition kann aufgrund fehlender anatomischer Strukturen nicht gegeben werden auch nicht durch die Maximumintensitätsprojektion im coronaren Schnitt (d). Hier zeigt sich außer der physiologischen Anreicherung von [^{18}F]Fluordesoxyglucose (FDG) nur eine erhöhte Aufnahme in den Primärtumor. Die Fusion der beiden Einzelverfahren (c) zeigt einen Tumor größer als 3 cm (Primärtumorstadium T2) ohne Infiltration angrenzender Strukturen. Eine poststenotische Atelektase konnte hierbei von der tumorösen speichernden Raumforderung abgegrenzt werden. Histologisch wurde ein T2-Tumor bestätigt.

Ein Befall der Lymphknoten wurde mit allen 3 Methoden nicht beschrieben. Histologisch zeigte sich ein N1-Befall.

3.3.2 Beurteilung der Lymphknotenmetastasen (N-Staging)

Von den insgesamt 80 Patienten lag bei 43 Patienten kein Befall der Lymphknoten (pN0) vor (53,8%), bei 20 Patienten ein Befall im Stadium pN1 (25,0%), bei 16 Patienten ein Befall im Stadium pN2 (20,0%) und bei 1 Patienten ein pN3-Lymphknotenbefall (1,2%).

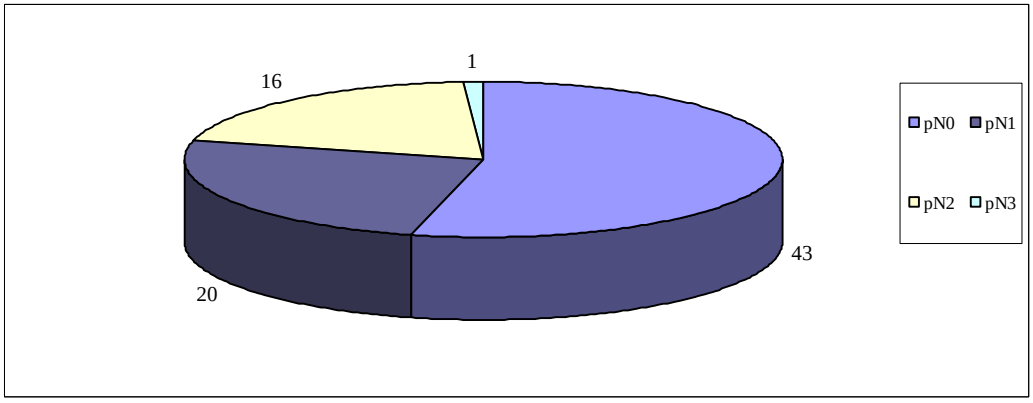


Abbildung 8: histopathologische Stadien (pN0-N3) der Lymphknotenstatus (80 Patienten)

p= histopathologische Klassifizierung des Lymphknotenbefalls (N); N0-N3= Ausdehnung des Lymphknotenbefalls klassifiziert nach den T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System

Computertomographie

Von den 43 Patienten mit LK-Befall im Stadium pN0 wurden von der CT 19 (44,2%) Patienten richtig diagnostiziert. Bei 19 Patienten (44,2%) wurde das Tumorstadium überschätzt (10xN2, 9xN3) und 5 Patienten (11,6%) erhielten einen nicht eindeutigen Befund. Bei den 20 Patienten, die einen Lymphknotenbefall im Stadium pN1 aufwiesen, wurden 2 mit einer Sensitivität von 10% erkannt. Fälschlicherweise wurden 3 Patienten dem Stadium N0 und jeweils 6 Patienten dem Stadium N2 und N3 zugeordnet. Bei 3 Fällen (15%) war die Diagnosestellung unsicher. In 50% der Fälle konnte der LK-Befall pN2 korrekt erkannt werden. Eine Unterschätzung des Tumorstadiums fand bei 5 (31,3%) Patienten statt (4xN0, 1xN1), dagegen eine Überschätzung bei 1 (6,3%) Patienten. Fasste man den LK-Befall N1 und N2 zusammen, ergab sich eine Sensitivität von 47,2 % (17/36 Pat.).

Tabelle 18: Staging des Lymphknotenstadiums (N0-3) durch die Computertomographie (CT) im Vergleich zum histopathologsichen Stadium (pN0-3)

n= Anzahl der Patienten; p=histopathologische Klassifizierung des Lymphknotenstadiums (N); N0-N3= Ausdehnung des Lymphknotenbefalls klassifziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; Doppelbefunde = es wurde sowohl das richtige Lymphknotenstadium als auch ein falsches durch die CT festgelegt;

	histologisches Stadium	pN0 (n=43)	pN1 (n=20)	pN2 (n=16)	pN3 (n=1)	Summe
CT	N0	**19**	3	4	0	26
	N1	0	**2**	1	0	3
	N2	10	6	**8**	1	25
	N3	9	6	1	**0**	16
	Summe	38	17	14	1	70
	Doppelbefunde	5	3	2	0	10

Insgesamt erreichte die CT eine Treffsicherheit von 36,3 % (29/80 Pat.). Bei Zusammenfassung der Stadien N1 und N2 ergibt sich eine Teffsicherheit von 45,0% (36/80 Pat.). Bei 10 von 80 Patienten (12,5%) konnte der LK-Befall nicht genau festgestellt werden.

Der negative Vorhersagewert für das Lymphknotenstadium N0 lag bei 73,1% (19/26 Pat.). Die positiven Vorhersagewerte für die Lymphknotenstadien lagen bei 66,7% (2/3 Pat.) im Stadium N1 und bei 32,0% (8/25 Pat.) im Stadium N2. Nach Zusammenfassung von Stadium N1 und N2 erhöht sich der positive Vorhersagewert auf 60,1% (17/28 Pat.).

Tabelle 19: Statistische Auswertung des Lymphknotenstagings durch die Computertomographie (CT)

p=histopathologische Klassifizierung des Lymphknotenstadiums (N); N0-N3= Ausdehnung des Lymphknotenbefalls klassifziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; pN1=N2 = die histopathologischen Stadien pN1 und pN2 wurden zu einem Stadium zusammengefasst; * =die Berechnung erfolgte unter der Annahme pN1=N2; ppv= positiver Vorhersagewert; npv= negativer Vorhersagewert;

histologisch	**pN0**	**pN1**	**pN2**	**pN1=N2**	**pN3**	**Gesamt***
CT						
Sensitivität		10,0 %	50,0 %	47,2 %	0 %	45,0 %
Spezifität	44,2 %					
ppv		66,7 %	32,0 %	60,1 %	0 %	
npv	73,1 %					
Treffsicherheit						45,0 %

Positronenemissionstomographie

Die PET erreichte im Stadium pN0 eine Sensitivität von 88,4% (38/43 Pat.). Falsch zu hoch wurden 4 Patienten (9,3%) klassifiziert (1xN1, 2xN2, 1xN3). Bei einem Patienten kam es zu einem Doppelbefund (2,3%). Lag ein LK-Befall vor, der pN1 entsprach, wurden 5 Patienten (25%) korrekt zugeordnet. Dagegen wurden 60% (12/20 Pat.) dem Stadium N0 zugeordnet und 2 Patienten (10%) dem Stadium N2. Ebenfalls war 1 Befund (5%) unsicher. Die Sensitivität des Stadiums N2 lag bei 31,3% (5/16 Pat.). Eine Überschätzung des Tumorstadiums war in 6,3% (1/16 Pat.) der Fälle und Unterschätzung bei 56,3% (9/16 Pat.) der Fälle (5xN0, 4xN1) zu beobachten. Nach Zusammenfassung der Stadien N1 und N2 erhöht sich die korrekte Diagnose auf 10 von 36 Patienten (44,4% Sensitivität).

Tabelle 20: Staging des Lymphknotenstadiums (N0-3) durch die Positronenemissionstomographie (PET) im Vergleich zum histopathologischen Stadium (pN0-3) (80Patienten)

n= Anzahl der Patienten; p=histopathologische Klassifizierung des Lymphknotenstadiums (N); N0-N3= Ausdehnung des Lymphknotenbefalls klassifziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; Doppelbefunde = es wurde sowohl das richtige Lymphknotenstadium als auch ein falsches durch die PET festgelegt;

	histologisches Stadium	pN0 (n=43)	pN1 (n=20)	pN2 (n=16)	pN3 (n=1)	Summe
PET	N0	**38**	12	5	0	55
	N1	1	**5**	4	0	10
	N2	2	2	**5**	1	10
	N3	1	0	1	**0**	2
	Summe	42	19	15	1	77
	Doppelbefunde	1	1	1	0	3

Insgesamt wurden bei 60,0% (48/80 Pat.) der Patienten das richtige N-Stadium diagnostiziert. Fasst man wiederum N1 und N2 zusammen erhöht sich die Treffsicherheit auf 67,5% (54/80 Pat.). Unsicherheit bezüglich des N-Stadiums gab es in 3,8% (3/80 Pat.) der Fälle.

Der negative Vorhersagewert für die PET betrug 69,1%. Der positive Vorhersagewert für das Stadium N1 sowie N2 lag bei 50,0%. Nach der Zusammenfassung von Stadium N1 und N2 ergab sich ein positiver Vorhersagewert von 80,0%.

Tabelle 21: Statistische Auswertung des Lymphknotenstagings durch die Positronenemissionstomographie (PET)

p=histopathologische Klassifizierung des Lymphknotenstadiums (N); N0-N3= Ausdehnung des Lymphknotenbefalls klassifziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; pN1=N2 = die histopathologischen Stadien pN1 und pN2 wurden zu einem Stadium zusammengefasst; * =die Berechnung erfolgte unter der Annahme pN1=N2; ppv= positiver Vorhersagewert; npv= negativer Vorhersagewert;

histologisch	pN0	pN1	pN2	pN1=N2	pN3	Gesamt*
PET						
Sensivitität		25,0 %	31,3 %	44,4 %	0 %	43,2 %
Spezifität	88,4 %					
ppv		50,0 %	50,0 %	80%	0 %	
npv	69,1 %					
Treffsicherheit						67,5 %

Fusion von PET und CT (PET/CT)

Die Spezifität, die durch die Fusion von PET und CT erreicht wurde, lag im LK-Stadium pN0 bei 97,7 % (42/43 Pat.), im Stadium pN1 bei 25% (5/20 Pat.) und im Stadium pN2 bei 37,5% (6/16 Pat.). Durch Zusammenfassung der LK-Stadien N1 und N2 werden 17 von 36 Patienten richtig klassifiziert (Sensitivität von 47,2%). Ein unsicherer Befund wurde nur im Stadium N2 beobachtet. Falsch hoch (N2) wurde 1 (2,3%) Patient aus dem Kollektiv der N0-Stadien klassifiziert. Falsch zu niedrig wurden 60% (12/20 Pat.) im Stadium N1 diagnostiziert. 15% (3/20 Pat.) erhielten fälschlicherweise das Stadium N2 (2 Pat.) bzw. N3 (1 Pat.). Im Stadium N2 wurde ebenfalls 1 Patient überschätzt(N3), dagegen 50% unterschätzt (5xN0, 3xN1).

Tabelle 22: Staging des Lymphknotenstadiums (N0-3) durch die integrierte Positronenemissionstomographie und Computertomographie (PET/CT) im Vergleich zum histologischen Stadium (pN0-3)

n= Anzahl der Patienten; p=histopathologische Klassifizierung des Lymphknotenstadiums (N); N0-N3= Ausdehnung des Lymphknotenbefalls klassifziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; Doppelbefunde = es wurde sowohl das richtige Lymphknotenstadium als auch ein falsches durch die PET/CT festgelegt;

	histologisches Stadium	pN0 (n=43)	pN1 (n=20)	pN2 (n=16)	pN3 (n=1)	Summe
PET/CT	N0	**42**	11	5	0	58
	N1	0	**5**	3	0	8
	N2	1	3	**6**	1	11
	N3	0	1	1	**0**	2
	Summe	43	20	15	1	79
	Doppelbefunde	0	0	1	0	1

Für alle Lymphknotenstadien wurde ingesamt eine Sensitivität von 66,3% (53/80 Pat.) erreicht. Nach Zusammenfassung von N1 und N2 ergibt sich eine Treffsicherheit von 73,8% (59/80 Pat.). Insgesamt war bei 1 Patienten der Lymphknotenbefall unsicher im PET/CT.

Für das Lymphknotenstadium N0 wurde ein negativer Vorhersagewert von 72,4% (42/58 Pat.), für N1 von 62,5% (5/8 Pat.), für N2 von 54,4% (6/11 Pat.) und für die Kombination N1=N2 von 89,5% (17/19 Pat.) berechnet.

Tabelle 23: Statistische Auswertung des Lymphknotenstagings durch die integrierte Positronenemissionstomographie und Computertomographie (PET/CT)

p=histopathologische Klassifizierung des Lymphknotenstadiums (N); N0-N3= Ausdehnung des Lymphknotenbefalls klassifziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; pN1=N2 = die histopathologischen Stadien pN1 und pN2 wurden zu einem Stadium zusammengefasst; * =die Berechnung erfolgte unter der Annahme pN1=N2; ppv= positiver Vorhersagewert; npv= negativer Vorhersagewert;

histologisch	pN0	pN1	pN2	pN1=N2	pN3	Gesamt*
PET/CT						
Sensivitität		25,0 %	37,5 %	47,2 %	0 %	45,0 %
Spezifität	97,7 %					
ppv		62,5 %	54,4 %	89,5 %	0 %	
npv	72,4 %					
Treffsicherheit						73,8 %

Auswertung der Daten nach der klinischen Relevanz

Die oben aufgezeigten Sensitivitäten der einzelnen Verfahren wurden modifiziert ausgewertet, d.h. nach der klinischen Relevanz.

Ein UICC-Stadium bis IIb gilt als primär resektabel. Im Stadium IIIA ist es eine Einzelfallentscheidung, ob primär noch eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgen soll. IIIAN2 sollten zunächst erst mit einer Chemo behandelt werden [22].

Bei den folgenden Berechnungen wurde bei einem histopathologischen N1-Befall der Stadien Ia-IIIa ein durch die Methode diagnostizierter N0-Befall ebenfalls als richtig gewertet, da sich dadurch die primär resektable chirurgische Therapie nicht änderte. Auch in diesen frühen Stadien werden die üblichen Lymphknoten bei Metastasierung entfernt und dem Patienten entsteht somit kein Nachteil, wenn ein N0-Befall diagnostiziert wird, obwohl (Mikro)-Metastasen bereits vorliegen. Problem dieser frühen Stadien ist nämlich lediglich, wenn eine Überschätzung des Tumorstadiums erfolgt und somit dem Patienten eine kurative Therapie verwehrt wird.

Ebenso wurde ein N1-Befall im histologischen Stadium N2 als richtig gewertet unter dem Aspekt, dass es oft sehr schwierig ist die genaue Lage des Lymphknotens festzulegen.Die Pathologie stellt somit keine absolute Referenz dar, da sie abhängig ist von der Positionsangabe des Chirurgen. Es ist wichtig dass ein Befall diagnostiziert wird, wenn bereits Stadium N2 vorliegt, aber kein N3-Lymphknotenbefall fehldiagnostiziert wird, da dies jeglichen kurativen Ansatz verwehrt (Grenze IIIA/IIIB).

Folgendes Diagramm (Abb. 10) gibt einen abschließenden Überblick über die Sensitivitäten, die durch die einzelnen Methoden erreicht werden. Aufgezeigt werden die modifizierten Sensitivitäten, d.h. die für die Therapieentscheidung relevante Auswertung der Daten.

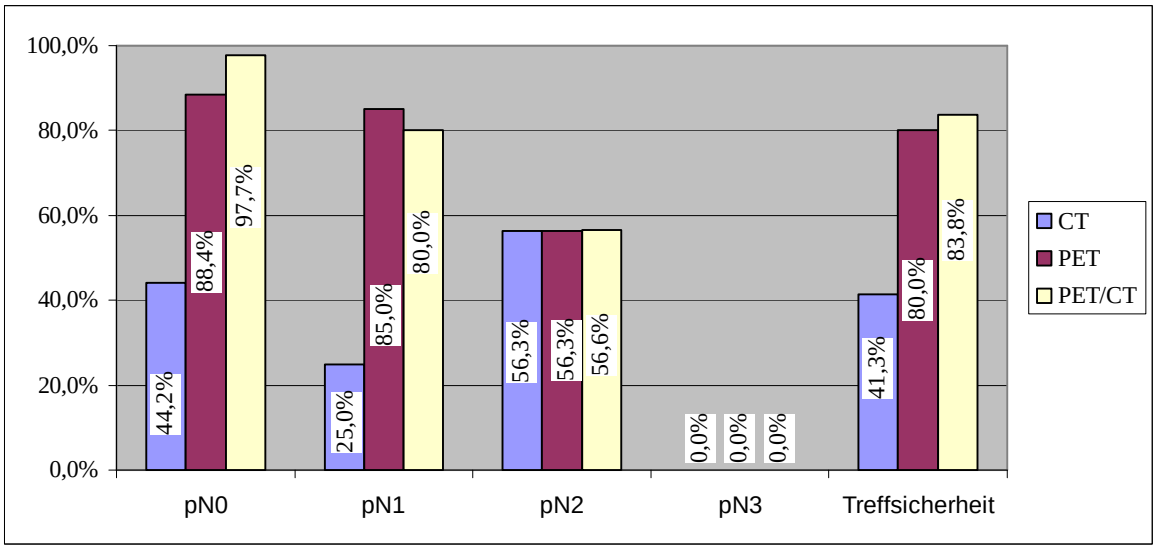


Abbildung 9: Modifizierte Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit der einzelnen Methoden (CT, PET, PET/CT) zur Erkennung des histopathologischen Lymphknotenstadiums (pN0-N3) im Vergleich

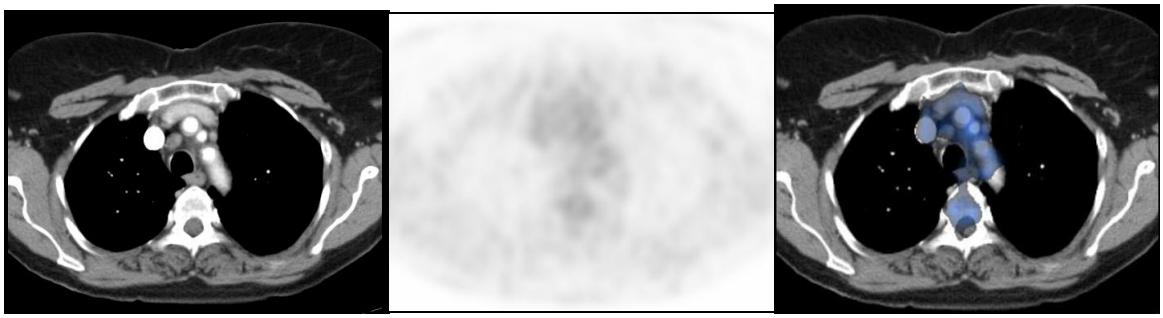
p= histopathologische Klassifizierung des Lymphknotenstadiums (N); N0-N3= Ausdehnung des Lymphknotenbefalls klassifiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System; CT= Computertomographie; PET= Positronenemissionstomographie; PET/CT= Fusion von Positronenemissionstomographie und Computertomographie;

N3-Lymphknotenbefall

Bei einer Diagnose eines N3-Stadiums wird auf eine kurativ-operative Therapie verzichtet. Daher ist in dem definierten Kollektiv der 80 Patienten nur 1 Fall eines solchen Stadiums anzutreffen und eine statistische Auswertung aus dem gewählten Subkollektiv nicht möglich.

Unter den 105 Patienten des K2 (NSCLC)-Kollektivs befanden sich 33 (31,4%), die in allen 3 Methoden einen N3-Lymphknoten-Befall aufwiesen. 13 Patienten (11,4%) wurden laut der Computertomographie einem Stadium N3 zugeordnet. Dies konnte mit Hilfe der PET bzw. PET/CT revidiert werden. Es ergab sich bei 5 ein Stadium N0, bei 7 ein Stadium N2 und bei einem Patienten das Stadium N1. Ein Unterschätzung des N3-Stadiums durch die CT wurde in 11 Fällen (10,4%) beobachtet. Bei 9 dieser Patienten wurde lediglich ein N2-Nodalstatus und bei 2 Patienten ein N0-Status festgelegt. Ein computertomographie unsicherer Befund konnte durch die PET/CT eindeutig einem N3-Status zuteilt werden. Wenn man somit die PET/CT als Referenz betrachtet, wurden 25 von 105 Patienten (23,8%) ein falsch hohes oder nicht diagnostiziertes N3-Lymphknotenstadium durch die CT zugeordnet.

Fallbeispiele



Computertomographie (CT) - Positronenemissionstomographie (PET) -Fusion PET/CT

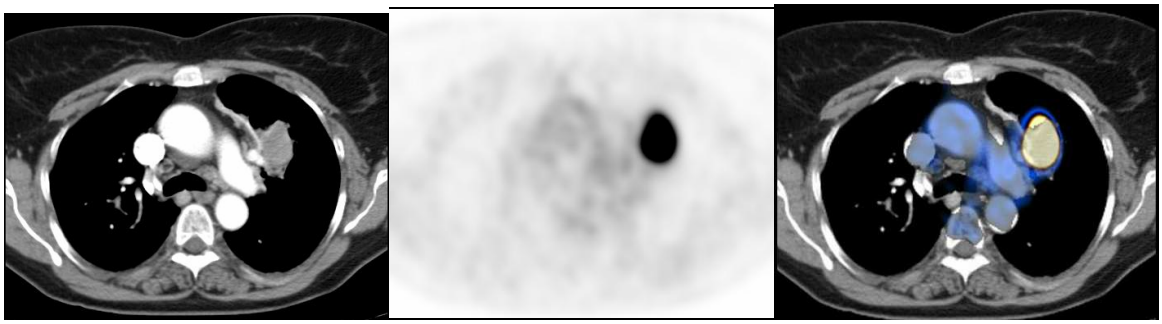
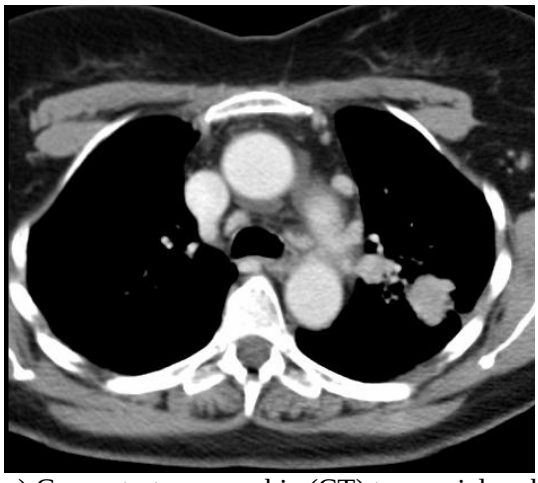
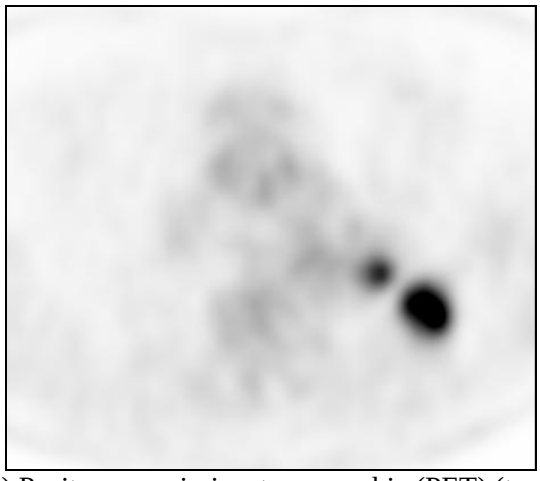


Abbildung 10: Patient (Nr. 248) mit suspekten Lymphknotenvergrößerungen in der Computertomographie

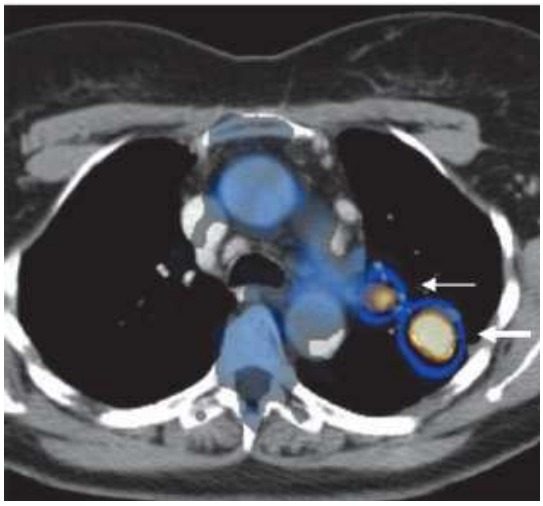
Die untere Bildreihe zeigt einen im linken Oberlappen liegenden 37x40mm großen Primärtumor. Dieser speichert homogen intensiv [^{18}F]Fluordesoxyglucose (FDG) an. Eine genaue Abgrenzung zum Mediastinum ist nicht möglich, daher wurde das Tumorstadium T4 gewählt. Präcarinal und rechts paratracheal zeigen sich in den computertomographischen Aufnahmen überwiegend zentral hypodense Lymphknoten mit einem Durchmesser bis 15 mm (obere und untere Bildreihe). Diese nehmen [^{18}F]FDG nicht vermehrt auf. Daher ergibt sich kein Anhalt für Lymphknotenfiliae. Ein in weiteren coronaren Schnitten des CT links cervical vergrößerter Lymphknoten (13 mm) (hier nicht dargestellt) wies ebenfalls keine [^{18}F]FDG-Speicherung auf. Somit wurde ein im CT vermuteter N3-Lymphknotenbefall revidiert.



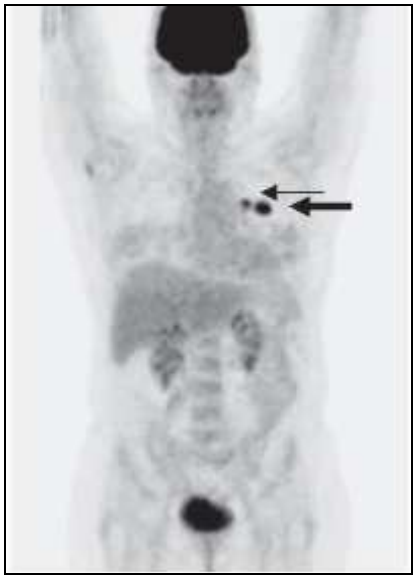
a) Computertomographie (CT) transaxial



b) Positronenemissionstomographie (PET) (transaxial)



c) Fusion von PET und CT (transaxial)



d) PET (coronar)

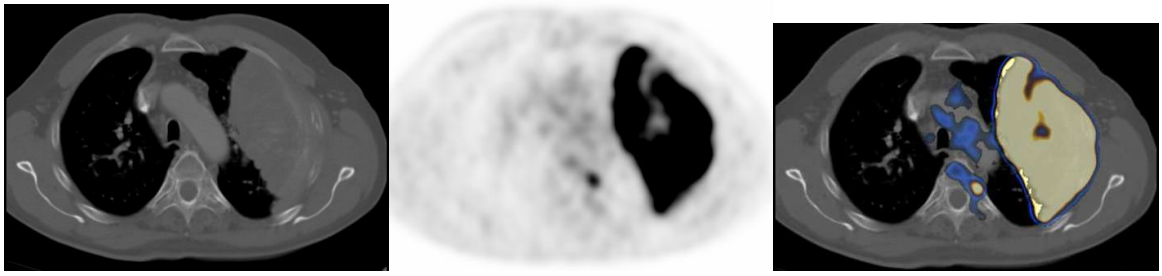
Abbildung 11: Patient (Nr. 221) mit N1-Befall

Darstellung des Primärtumors (dicker Pfeil a-d). Die Größenausmessung ergab einen Tumor kleiner 3cm, somit ein T1-Stadium. Eine Abgrenzung zu angrenzenden Strukturen ist vor allem durch die CT-Komponente möglich. Der dünne Pfeil weist auf einen vergrößerten Lymphknoten hin. Dieser speichert intensiv [^{18}F]Fluordesoxyglucose (FDG) und ist daher dem malignen Primärgeschehen zuzuordnen. Einige im CT suspekte Lymphknoten (N3) weisen keine Mehranreicherung von [^{18}F]FDG auf und sind daher nicht als Metastase zu werten. Die Maximum-Intensitätsprojektion (d) zeigt außer den bereits beschriebenen Mehranreicherungen keine weiteren Befunde.

3.3.3 Beurteilung der Fernmetastasierung (M-Staging)

Die Metastasen-Detektion spielt eine entscheidende Rolle für das Therapiemanagement. Bei Vorliegen solcher ist lediglich eine palliative Therapie möglich. Bei 16 Patienten (8,6%) mit primär operablem Primarius bzw. klinischem Tumorstadium UICC I-IIIA zeigte die PET/CT Fernmetastasen. Ein computertomographisch vermutetes extrathorakales malignes Geschehen konnte bei 11 von 185 Patienten ausgeschlossen werden (6,0%). Bei 13 (7,0%) Patienten wurde ein falsch negativer M-Status durch die PET/CT revidiert. Insgesamt wurden bei 65 von 185 Patienten (35%) Fernmetastasen gefunden (PET/CT). In 12,3% der Fälle (8/65) wurden zusätzliche Filiae durch die fusionierte PET/CT im Vergleich zur CT diagnostiziert.

Die Schwierigkeit der Metastasensuche soll anhand von Fallbeispielen demonstriert werden:

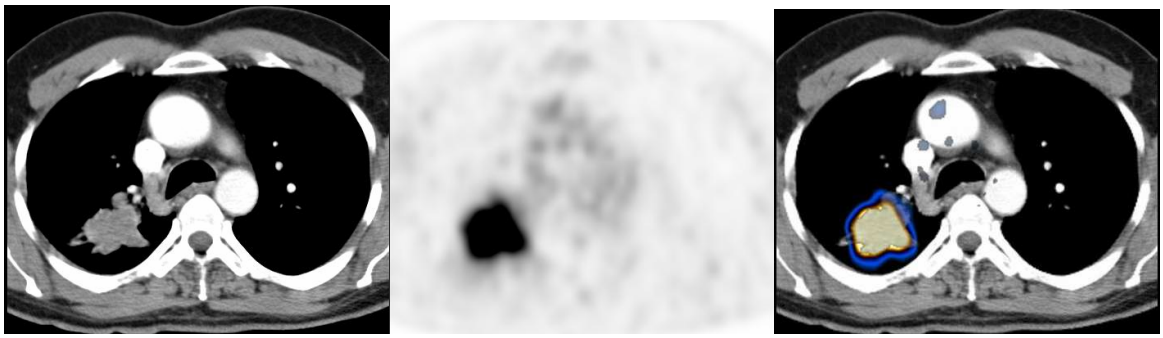


Computertomographie (CT) - Positronenemissionstomographie (PET) – PET/CT

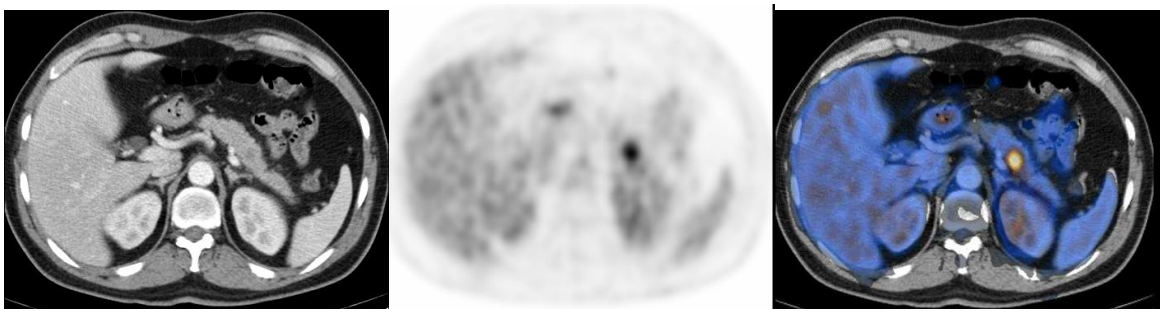


Abbildung 12: Patient (Nr. 253) mit ossär metastasiertem NSCLC

In der oberen Bildreihe zeigt sich ein ausgedehnter Tumor, der den gesamten linken Lungenflügel betrifft. Er sitzt breitbasig der Pleura auf und reicht von der Lungenspitze bis unterhalb des Lungenhilus und ebenfalls von ventral bis dorsal. In weiteren Schichten wurde eine Arrodierung der 3./4. Rippe gezeigt. Eine signifikante Mehranreicherung von [^{18}F]Fluordesoxyglucose (FDG) ist erkennbar. Die zentrale Aussparung kann auf ein bereits nekrotisiertes Areal zurückgeführt werden. Da der Tumor bis ins Mediastinum reicht wird ein T4-Stadium festgelegt. Der mediastinale, ipsilaterale Lymphknotenbefall (N2) kann in den oben aufgeführten Schichtaufnahmen nicht gezeigt werden. Bei der Durchsichtung des Knochenfensters im PET/CT (Fusion von Positronenemissionstomographie und Computertomographie) ergab sich der Hinweis auf eine Metastasierung des Tumors. In der oberen Bildreihe ist die [^{18}F]FDG-Anreicherung im Processus transversus im Brustwirbelkörper BWK3 dargestellt. CT-morphologisch ist eine Osteolyse auf den ersten Blick nicht zu erkennen. Desweiteren zeigt sich eine Aufnahme von [^{18}F]FDG in der linken Scapula, sodass von einer weiteren Knochenmetastase ausgegangen werden muss.



Computertomographie (CT) – Positronenemissionstomographie (PET) – Fusion (PET/CT)



Computertomographie (CT) – Positronenemissionstomographie (PET) – Fusion (PET/CT)

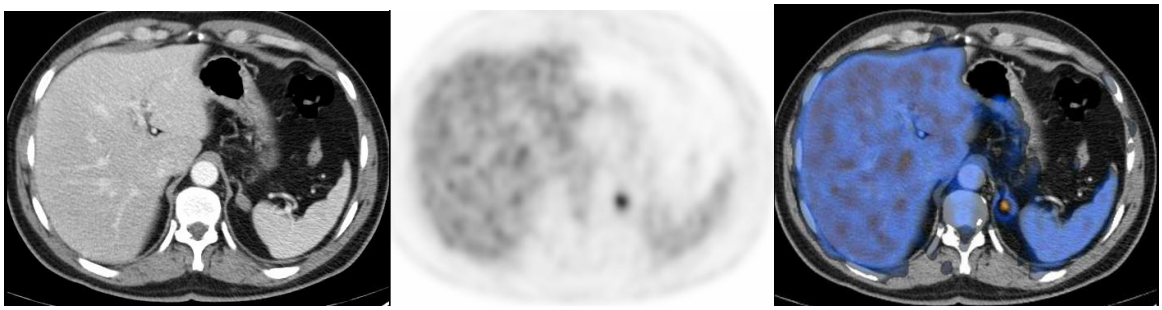


Abbildung 13: Patient (Nr. 252) mit Nebennierenmetastasen und Pankreasmetastase im PET/CT

In der oberen Reihe ist ein Lungenkarzinom im rechten Lungenoberlappen mit intensiver Speicherung von [^{18}F]Fluordesoxyglucose (FDG) gezeigt. Ein Hinweis auf Lymphknoten-Metastasen ergibt sich weder in der CT noch in der PET bzw. PET/CT (Fusion von Positronenemissionstomogrpahie und Computertomographie). In der mittleren Reihe zeigt sich eine hypodense, unscharf abgrenzbare Raumforderung (13mm) im Pankreascorpus. Diese reichert fokal [^{18}F]FDG an. Anamnestisch war eine kurz vor der Aufnahme abgelaufene Pankreatitis bekannt. Eine Differenzierung zwischen einer Metastase und einem entzündlichen Prozess ist auch in der PET/CT nicht möglich. In der Nebenniere links ist eine 19mm große Raumforderung erkennbar. Die Nebenniere im CT erscheint allenfalls vergrößert. Eine Dignität ist hieraus nicht erkennbar. Klinisch ergibt sich somit das Stadium T2N0M1.

3.3.4 Stadieneinteilung nach UICC-Kriterien

Für die Therapieplanung wird unter anderem die Tumorformel nach UICC-Kriterien betrachtet. Diese ergibt sich aus der TNM-Formel (s. Einleitung). Bei den 80 operativ versorgten Patienten ergab der histopathologische Befund bei 55 Patienten Stadium I oder II (UICC I: 36 Patienten; UICC II: 19 Patienten), bei 18 UICC IIIA und bei 7 UICC IIIB.
Für die CT ergaben sich 13 Doppelbefunde, d.h. dass für diese Patienten sowohl einerseits das richtige Tumorstadium als auch andererseits ein falsches angegeben wurde. Bei der PET wurde dies für 8 Patienten beobachtet und bei der PET/CT dagegen nur für 3.
Die folgende Tabelle stellt dar, inwiefern die einzelnen Methoden die Stadien richtig erkannt haben bzw. welche Gesamtsensitivität erreicht wurde. Hierbei wurden die Ergebnisse auf zwei verschiedene Arten ausgewertet (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Diagnostik der histolopathologischen UICC-Stadiums (I,II,IIIA,IIIB) durch die einzelnen Methoden (CT, PET und PET/CT)

* ein sogenannter Doppebefund (sowohl das richtige Tumorstadium, als auch ein falsches) wurde als nicht richtig erkanntes Tumorstadium gewertet; ** ein Doppelbefund wurde als richtig erkanntes Tumorstadium gewertet; UICC = klinische Stadieneinteilung gemäß der internationalen Union gegen Krebs (Union Internatioale Contre le Cancer); n= Anzahl der Patienten; CT= Computertomographie; PET= Positronenemissionstomographie; PET/CT = Fusion von Positronenemissionstomographie und Computertomographie;

histologisches UICC-Stadium	I=II* (n=55)	IIIA* (n=18)	IIIB* (n=7)	**Gesamt***	I=II** (n=55)	IIIA** (n=18)	IIIB** (n=7)	**Gesamt****
CT	27,3%	33,3%	71,4%	**32,5%**	47,3%	44,4%	71,4%	**48,8%**
PET	74,5%	27,8%	57,1%	**62,5%**	87,3%	33,3%	33,3%	**72,5%**
PET/CT	81,8%	33,3%	71,4%	**70,0%**	87,3%	33,3%	71,4%	**73,8%**

3.4 Vergleich der Methoden

Im Folgenden sollen die Methoden CT, PET und PET/CT zur Beurteilung der Dignität, des Primärtumors und der Lymphknoten verglichen werden. Hierzu wurde der McNemar-Test angewendet.

3.4.1 Dignitätsbeurteilung

In der Tabelle 25 wird die Detektion der benignen und malignen Läsionen durch das PET/CT dem CT und PET gegenübergestellt. Wurde der Befund richtig benigne bzw. maligne diagnostiziert, geht dies in die Tabelle als „richtig“ ein. Dies gilt ebenso für falsche Befunde (als „falsch“ bezeichnet). Eine Sonderstellung nehmen hier die unsicheren Befunde ein, in denen die Methode aufgrund von der Möglichkeit der Doppelbefundung, sowohl eine richtige als auch eine falsche Aussage getroffen hat (als „richtig/falsch“ bezeichnet). Diese gingen als falsch diagnostizierte Dignität in die Statistik ein.

Tabelle 25: Vergleich der Methoden bei der Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden (267 Patienten)

CT= Computertomographie; PET= Positronenemissionstomographie; PET/CT= Fusion PET und CT; *statistisch signifikant, ** statistisch nicht signifikant (Signifikanzniveau 5%);

		CT				***PET***			
		richtig	richtig/falsch	falsch		richtig	richtig/falsch	falsch	
PET/CT	richtig	216	22	5	243*	241	2	0	243**
	richtig/ falsch	2	9	3	14	8	4	2	14
	falsch	1	1	8	10	1	1	8	10
		219*	32	16	**267**	250**	7	11	**267**

Die Beurteilung, ob sich die Methoden in der Treffsicherheit voneinander statistisch unterscheiden, ergab im McNemar-Test eine statistisch signifikante Differenz für PET/CT bzw. PET im Vergleich zur CT. Die PET und PET/CT weichen statistisch nicht signifikant voneinander ab ($p<0,05$).

3.4.2 Beurteilung des Primärtumors (T-Staging)

Wurde das richtige Primärtumorstadium (T1-T4) diagnostiziert wird dies als „richtig“ in die Tabelle aufgenommen. Gleiches gilt für falsche Diagnosen. Zum Teil erfolgte sowohl eine richtige als auch eine falsche Klassifizierung im Rahmen eines Doppelbefundes. Dies

wird als „richtig/falsch“ aufgeführt. Diese Befunde werden ebenfalls wieder als falsch mit in die Berechnung nach McNemar miteinbezogen.

Tabelle 26: Vergleich der Methoden beim Primärtumorstaging (80 Patienten)

CT= Computertomographie; PET= Positronenemissionstomographie; PET/CT =Fusion von PET und CT; *statistisch signifikant (Signifikanzniveau 5%);

		CT				***PET***			
		richtig	richtig/falsch	falsch		richtig	richtig/falsch	falsch	
PET/CT	richtig	38	9	3	50*	36	7	7	50*
	richtig/ falsch	1	0	3	4	2	2	0	4
	falsch	0	2	24	26	2	1	23	26
		39*	11	30	**80**	40*	10	30	**80**

Für die Beurteilung des Primärtumors konnte gezeigt werden, dass die Methoden in ihrer Treffsicherheit statistisch signifikant voneinander abweichen ($p<0,05$). CT und PET sind nicht signifikant unterschiedlich.

3.4.3 Beurteilung des Lymphknotenbefalls (N-Staging)

Die Beurteilung und Befundklassifikation der Lymphknotenstadien erfolgte identisch zu den T-Stadien (s.3.4.2).

Tabelle 27: Vergleich der Methoden beim Lymphnotenstaging (80 Patienten)

CT= Computertomographie; PET= Positronenemissionstomographie; PET/CT = Fusion von PET und CT; *statistisch signifikant, ** statistisch nicht signifikant (Signifikanzniveau 5%);

		CT				***PET***			
		richtig	richtig/falsch	falsch		richtig	richtig/falsch	falsch	
PET/CT	richtig	26	4	23	53*	48	2	3	53**
	richtig/ falsch	0	0	0	0	0	0	0	0
	falsch	3	1	23	27	0	1	26	27
		29*	5	46	**80**	48**	3	29	**80**

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, konnte für den Vergleich von PET/CT und CT eine signifikante Abweichung der Teffsicherheiten voneinander gezeigt werden. Die Gegenüberstellung von PET und PET/CT ergab keine signifikante Differenz voneinander.

3.5 Überlebenzeitanalyse

Zum Ende der Studie (Januar 2007) wurde der Vitalstatus der Patienten erhoben, um eine Aussage zur Fähigkeit der einzelnen bildgebenden Verfahren bezüglich Prognose-Stratifizierung zu treffen.

Das Follow-up der Patienten mit histologisch benignen Läsionen lag im Mittel bei 1004 (18-1747) Tagen. 2 der 56 Patienten starben an Erkrankungen, nicht aufgrund der Malignität. Bei 10 Patienten lag im Januar keine Information bezüglich des Gesundheitszustandes vor. Es wurden die Tage bis zur letzten verfügbaren Information gezählt. Insgesamt betrachtet verstarb die Subgruppe nicht früher verglichen mit der normalen Bevölkerung.

Der Nachbeobachtungszeitraum der Patienten mit einem NSCLC betrug mindestens 2 Jahre. Wurden bei den Teilnehmern der Tag der letzten verfügbaren Information gleichgesetzt mit dem Todeszeitpunkt lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 56,2% und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 40,0%. Wurden dagegen die rechtszensierten Daten (Patienten von denen nur ein Tag der letzten verfügbaren Information vorlag und keine Information am Stichtag eruiert werden konnte) nicht berücksichtigt, ergab sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 61% und eine 2-Jahresüberlebensrate von 44,7%.

Tabelle 28: Berechnung der 1- und 2-Jahresüberlebensrate der verschiedenen UICC-Stadien (I+II, III, IV) nach Zuteilung zu den Subkollektiven aufgrund des in der PET/CT festgelegten Stadiums

2 Studienabbrecher wurden hierfür nicht berücksichtigt; UICC= klinische Stadieneinteilung gemäß der internationalen Union gegen Krebs (Union Internatioale Contre le Cancer); I-IV= Tumorausbreitung klassifiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System und anschließender Zuteilung zu den Gruppen I,II, III, IV; rechtszensiert = Patienten von denen nur ein Tag der letzten verfügbaren Information vorlag und keine Information am Stichtag eruiert werden konnte;

UICC-Stadium	Patientenkollektiv nach Abzug der rechtszensierten Daten innerhalb des ersten Jahres	verstorbene Patienten innerhalb des ersten Jahres	1-Jahres-Überleben	Patientenkollektiv nach Abzug der rechtszensierten Daten innerhalb der ersten 2 Jahre	verstorbenen Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre	2-Jahres-Überleben
I+II	58	11	**81,0%**	57	17	**70,2%**
III	47	16	**66,0%**	42	23	**47,6%**
IV	62	38	**38,7%**	60	48	**20,0%**

Anhand der Zuteilung durch die PET/CT zu den UICC-Stadien wurde die 1-und 2-Jahres-Überlebensrate in den Subkollektiven berechnet. Die rechtszensierten Daten wurden hierfür nicht mit einbezogen. Nach Zusammenfassung der Patienten mit dem UICC-

Stadium I und II zu einer Gruppe ergaben sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 81,0% und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 70,2%. Von den Patienten des Stadiums UICC III lebten nach 1 Jahr noch 66,0% der Patienten und nach 2 Jahren noch 47,6%. Die 1-Jahres-Überlebensrate der Gruppe UICC IV lag bei 38,7% und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 20,0%.

Einen Überblick über die Berechnung der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier gibt die Abbildung 14. Alle 3 Kurven weichen von den jeweiligen anderen statistisch signifikant ab (Log-rank-Test). Für die Gruppe UICC III konnte das mediane Überleben von 741 Tagen errechnet werden, für die Patienten der Gruppe UICC IV lag der Median bei 301 Tagen.

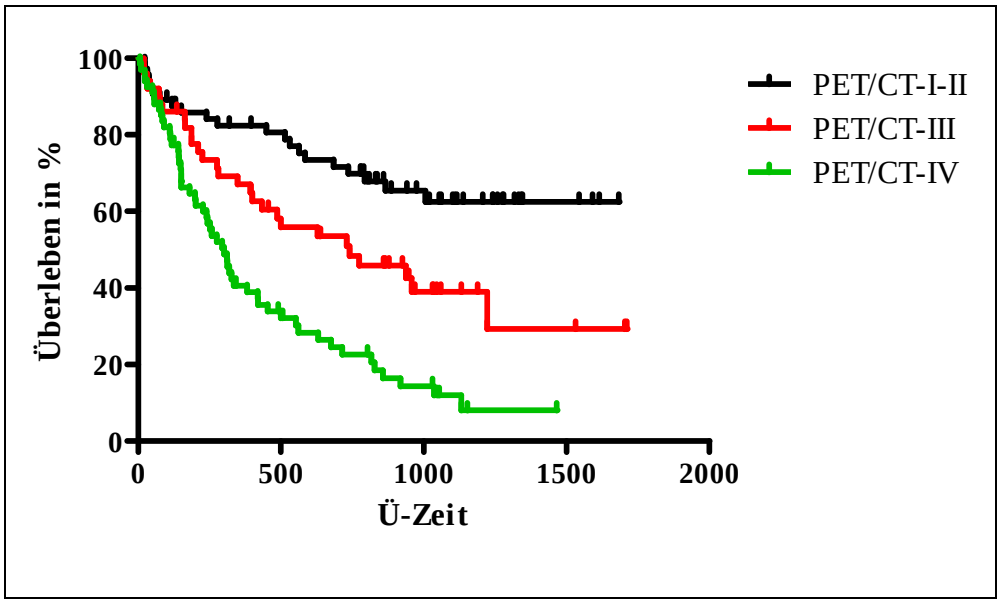


Abbildung 14: Verteilung der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier von insgesamt 185 Patienten mit histologisch gesichertem NSCLC nach Zuteilung zu den UICC-Stadien I-IV durch die PET/CT (2 Patienten gingen als Studienabbrecher nicht in die Statistik ein)

NSCLC= nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC= Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms gemäß der internationalen Union gegen Krebs (Union Internatioale Contre le Cancer); I-IV= Tumorausbreitung klassifiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System und anschließender Zuteilung zu den Gruppen I,II, III, IV; PET/CT = Fusion von Positronenemissionstomographie und Computertomographie; Ü-Zeit= Überlebenzeit in Tagen; Überleben in % = Anzahl der Patienten, die noch leben (angegeben in Prozent vom Kollektiv dieser Gruppe bei Beginn der Studie); PET/CT I-II= Kaplan-Meierkurve für 50 Patienten des Stadiums I und II; PET/CT III = Kaplan-Meierkurve für 51 Patienten des Stadiums II; PET/CT-IV = Kaplan-Meierkurve für 67 Patienten des Stadiums IV;

Eine weitere Möglichkeit der Überlebenszeitanalyse ergibt sich durch die Einteilung der Patienten in 2 Gruppen, nämlich UICC ≤ IIIA und größer IIIA. Die Grenze wurde gewählt, da die Literatur für Stadien I-IIIA eine kurativ-operativen Ansatz beschreibt und für Stadien >IIIA eine Operation nicht mehr in Frage kommt. Alle 3 Methoden zeigten

Kaplan-Meier-Kurven, die signifikant im Log-rank-Test von einander abwichen (p(CT)= 0,0134; p(PET)<0,0001; p(PET/CT)<0,0001). Um eine Gegenüberstellung der 3 bildgebenden Verfahren untereinander zu ermöglichen, wurde die Hazard Ratio berechnet. Diese betrug im PET/CT 0,4058 , im PET 0,4384 und CT 0,6088.
Somit differieren die Graphen für die PET/CT am meisten.

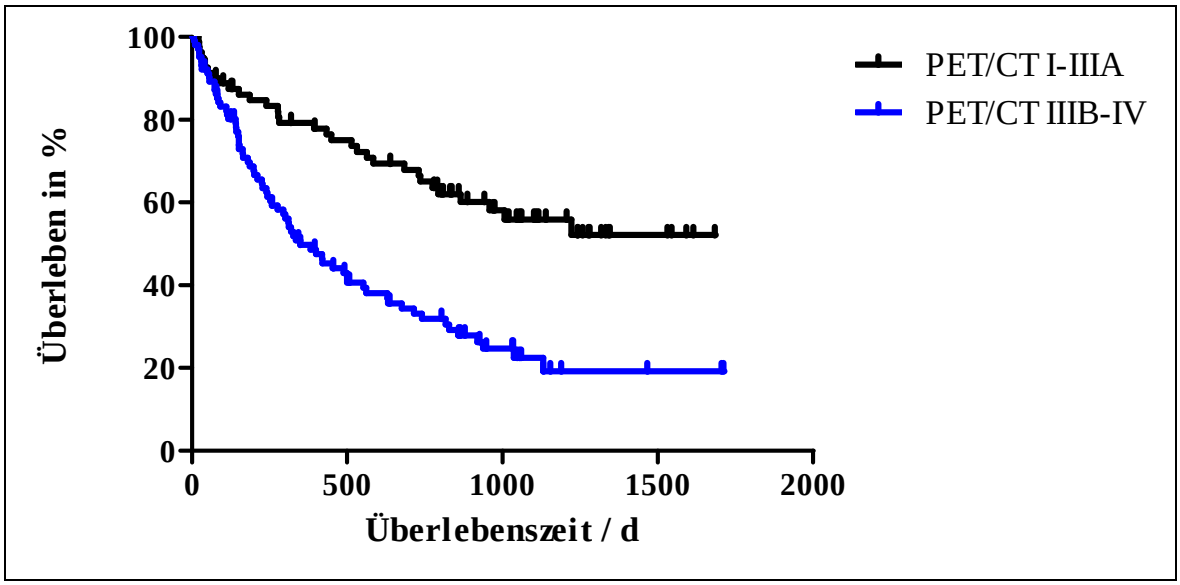


Abbildung 15: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier von insgesamt 185 Patienten mit einem histologisch gesicherten NSCLC anhand der Einteilung in primär operable UICC-Stadien (I-IIIA) und primär nicht-operable/palliative Stadien (IIIB-IV) für die fusionierte PET/CT

2 Patienten gingen als Studienabbrecher nicht in die Berechnung ein; Gruppe PET/CT IA-IIIA umfasst 82 Patienten; Gruppe PET/CT IIIB-IV umfasst 101 Patienten; im Log-rank-Test wichen die Kurven statistisch signifikant (p<0,0001) voneinander ab; p= Signifikanzniveau; Ü-Zeit= Überlebenszeit in Tagen. Überlebenszeit in %= Anzahl der Patienten, die noch leben (angegeben in Prozent vom Kollektiv dieser Gruppe bei Beginn der Studie); ; UICC= Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms gemäß der internationalen Union gegen Krebs (Union Internatioale Contre le Cancer); I-IV= Tumorausbreitung klassifiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System und anschließender Zuteilung zu den Gruppen I,II, III, IV;

Aus den insgesamt 185 Patienten mit einem histologisch gesicherten NSCLC wurde die Untergruppe der 105 nicht-operativ versorgten Studienteilnehmen extra betrachtet. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der von der Methode (CT, PET und PET/CT) empfohlenen Vorgehensweise, nämlich empfohlene Operation (OP+) und nicht-empfohlene Operation (OP-), mit dem tatsächlichen Vorgehen. Eine Operation war bis zum Stadium IIIA indiziert. Hierbei wurde gezegt, dass bei 14 Patienten die PET/CT eine OP empfohlen hätte. Das Überleben dieser Gruppe weicht statistisch signifikant (p<0,05) von der Gruppe ab, die keine OP erhalten sollte und auch keine erfolgt war. Das mediane Überleben der Gruppe mit empfohlener Operation, aber nicht durchgeführter lag bei 865

Tagen (s. Abb.16). Das der Gruppe mit nicht empfohlener und nicht durchgeführter bei 310 Tagen. Bei den Berechnungen (Log-Rank-Test) für die PET und CT ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

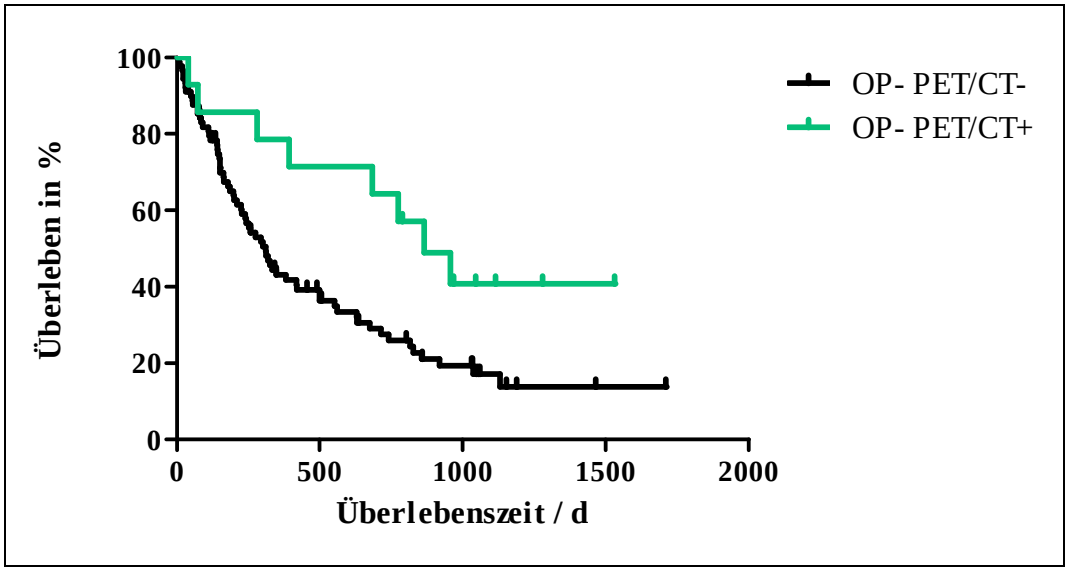


Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier von 105 nicht-operativ behandelten Patienten mit einem bioptisch gesicherten NSCLC (die Zuteilung zu den unterschiedlichen Gruppen erfolgte durch die integrierte PET/CT)

2 Patienten gingen als Studienabbrecher nicht in die Statistik ein; NSCLC= nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PET/CT = Fusion von Positronenemissionstomographie und Computertomographie; d= Tagen; OP – PET/CT - = eine Operation wurde aufgrund des Tumorstadiums nach UICC durch die PET/CT nicht empfohlen (UICC >IIIA) und nicht durchgeführt; diese Gruppe umfasst 89 Patienten; medianes Überleben der Gruppe 310 Tage;

OP- PET/CT+ = eine Operation wurde durch die PET/CT aufgrund des UICC-Stadiums empfohlen (≤IIIA), aber nicht durchgeführt; diese Gruppe umfasst 14 Patienten; medianes Überleben der Gruppe 865 Tage; UICC= klinische Stadieneinteilung gemäß der internationalen Union gegen Krebs (Union Internatioale Contre le Cancer); I-IV= Tumorausbreitung klassifiziert nach dem T(umor)-N(ode)-M(etastasis)-System;

4 Diskussion

Das Lungenkarzinom hat von allen malignen Erkrankungen die höchste Mortalitätsrate [60]. Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome in den UICC-Stadien I, II und teilweise auch III können primär kurativ operiert werden. Allerdings werden nur 30% der Erkrankungen in diesen frühen Stadien diagnostiziert [16]. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Stadien liegt bei ca. 16%. Diese erhöht sich auf 49%, wenn das Lungenkarzinom noch im lokal begrenzten Stadium diagnostiziert wird [1].

Unter den 150 Faktoren, die potentiellen Einfluss nehmen auf die Prognose eines NSCLC, gilt das Tumorstadium, eingeteilt nach der American Joint Comittee an Cancer (AJCC), als wichtigster Prognosefaktor [14]. Auch die Therapiemöglichkeiten inklusive Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie, jedes allein oder zusammen angewendet, entscheiden sich auf der Grundlage des Tumorstadiums [56,96]. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer (nicht-invasiven) Methode, die diesen Ansprüchen gerecht wird, frühe Tumorstadien zuverlässig erkennt und von benignen Raumforderungen abgrenzen kann. Weiterhin sollte sie ein exaktes Staging (Tumorgröße, Infiltration angrenzender Strukturen, mediastinale LK-Infiltration und Fernmetastasen) zur folgenden Therapieplanung ermöglichen. Primäres Ziel eines bildgebenden Verfahrens sollte es vor allem sein, Patienten zu selektionieren, die von einer Operation profitieren können.
Konventionelles Röntgen, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Szintigraphie und Positronenemissionstomographie wurden und werden bisher benutzt um die Ausdehnung eines NSCLC zu diagnostizieren. ein NSCLC zu stagen. Die Tumorgröße und Beurteilung der Infiltration angrenzender Strukturen werden aktuell mit der CT erhoben [94]. Allerdings wurde gezeigt, dass die PET sensibler und spezifischer beim Erkennen und Charakterisieren von mediastinalen Lymphknoten-Metastasen ist [48,49,76,84]. Bekannter Nachteil der PET ist die verminderte räumliche Auflösung und fehlende anatomische Information. Bereits in früheren Studien wurde über den Vorteil der visuellen Fusion der Information der PET und CT berichtet [75,89].

Ziel der hier vorgestellten prospektiven Studie war es anhand von deskripten Statistiken zu überprüfen, ob die Hybridbildgebung von PET und CT mit einem PET/CT-Scanner im Gegensatz zu den Einzelmethoden auf dem Gebiet der nicht-invasiven Diagnostik ein Zugewinn an Genauigkeit bei der Diagnose und beim Staging des NSCLC ermöglicht.

4.1 Dignitätsbeurteilung

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die [^{18}F]FDG-PET/CT keinen signifikanten Zugewinn an Informationen im Vergleich zur PET ergibt. Die Treffsicherheit der PET/CT lag bei 91,0%, die Sensitivität bei 97,6% und die Spezifität bei 66,1%. Nur in zwei Einzelfällen konnte die PET/CT einen unsicheren Befund der PET korrigieren. Dies bedeutet einen vernachlässigbaren Informationszugewinn. Wie zu erwarten, ergab sich beim Vergleich der drei Methoden eine signifikante Überlegenheit der Bildfusion bzw. PET bezüglich der Treffsicherheit gegenüber der CT ($p<0,05$). Dies lässt sich auf die zusätzlich gewonnene Information über den Metabolismus der Raumforderung durch die [^{18}F]FDG-PET zurückführen.

Da überprüft werden sollte, ob die Fusion durch Nutzung beider anderen Methoden einen signifikanten Vorteil bringt, wurde die CT-Komponente mit in die Beurteilung einbezogen und daher z.B. bei negativem PET und malignitätsverdächtigem CT ein Malignom angenommen. Grund hierfür war, dass es durchaus maligne Erkrankungen der Lunge gibt, die kaum [^{18}F]FDG anreichern. Auch sollte überprüft werden, inwiefern die falsch positiven [^{18}F]FDG-Anreicherungen in entzündlichen Läsionen durch die Information über die Morphologie durch die CT korrigiert werden können. Oft sind die morphologischen Kriterien von Bedeutung. Eine Pneumonie z.B. zeigt im CT in der Regel bestimmte Kriterien wie Lobär- oder Segmentzuordnung, wohingegen ein Tumor in der Regel nicht diese Formation annimmt [92]. Hierbei zeigte sich in unserer Studie kein Vorteil durch die Fusion von CT mit PET. Wie aus den Ergebnissen zu entnehmen ist, ergaben sich dadurch sogar eine geringere Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit der fusionierten PET/CT im Vergleich zur PET alleine. Es kann daher geschlussfolgert werden, dass nur durch alleinige Betrachtung des PET eine exakte Aussage bezüglich der Dignität getroffen werden kann bzw. eine deutliche Gewichtung auf die PET in der Fusion gelegt werden soll. Es sollte aber beachtet werden, dass die Treffsicherheit von PET und PET/CT nicht signifikant voneinander abwichen.

Ein weiterer Nachteil beim Versuch, die CT gleichwertig in die Beurteilung der PET/CT-Aufnahmen einfließen zu lassen, war die doppelte Menge an unsicheren Befunden im Vergleich zur PET. Hiervon zeigten sich bei der Beurteilung der CT 32 Fälle (12%). Die oben aufgeführten Schwierigkeiten der Differenzierung bezüglich der morphologischen Kriterien begründen die hohe Anzahl der Doppelbefunde im Vergleich zu den beiden anderen bildgebenden Verfahren. Mit Hilfe der [^{18}F]FDG-PET konnte bei 7 (2,6%) der

Patienten keine eindeutige Dignität festgelegt werden. Die integrierte PET/CT ergab bei 14 (5,2%) der Patienten einen unsicheren Befund. Die PET korrigierte von den 10 unsicheren Befunden der benignen Läsionen 70% der Fälle. Grund hierfür ist die höhere Spezifität des [^{18}F]FDG-PET im Gegensatz zu den morphologischen Kriterien [84].
Dies zeigt den wesentlichen Vorteil der Bildfusion und der metabolischen Beurteilung gegenüber der morphologischen Evaluation. In Kombination mit den deutlich höheren Treffsicherheiten der PET und PET/CT wirkt sich dies positiv auf die Befundung unklarer Lungenrundherde aus. Eine Erklärung für die doppelte Anzahl an unsicheren Befunden in der PET/CT im Gegensatz zur PET allein ist die nötige Konsensentscheidung von Nuklearmediziner und Radiologe. Desweiteren ist ein Grund die Überbewertung von morphologischen Kriterien im Gegensatz zum metabolischen Verhalten der Läsion. Unsichere Befunde des CT sollten bei geringer [^{18}F]FDG-Anreicherung primär als benigne betrachtet werden und durch ein Follow-up weiter verifiziert werden. Diese Strategie beugt unnötigen chirurgischen Eingriffen vor [61,102].

Die Ergebnisse der PET können noch auf eine andere Art betrachtet werden. Geht man davon aus, dass alle unsicheren Befunde in denen primär keine Entscheidung getroffen werden kann durch weitere Verfahren in einer erneuten Evaluatierung richtig befundet werden, wird eine Sensitivität von 100% erreicht bzw. ein negativer prädiktiver Wert von 100%. Daraus lässt sich die Empfehlung ableiten, negative Befunde durch „watch-and-wait“ bzw. die unsicheren Befunde histologisch zu sichern. Die PET/CT kann diese Ergebnisse durch die starke Gewichtung der CT-Komponente (s.o.) nicht erreichen.

Da auch die Evaluierung des Biopsates durch die Pathologie falsch-negative Befunde ergeben kann, wurden die Patienten mindestens 2 Jahre nachbeobachtet. Der Nachbeobachtungszeitraum (follow-up) des Patientenkollektivs mit einer benigen Läsion lag im Mittel bei 1004 (18-1747) Tagen. Lediglich 2 Patienten verstarben während des Nachbeobachtungszeitraumes an einer weiteren Erkrankung. Somit konnte die histologische Diagnose einer benignen Raumforderung bei allen Patienten anhand des post-diagnostischen Verlaufs bestätigt werden.

Bisher ist in der klinischen Routine die Beurteilung der Lunge durch Röntgenaufnahmen und Multidetektor CT-Aufnahmen integriert. Hierbei macht man sich die typische Morphologie je nach Dignität zu Nutze. Fehlen allerdings charakteristische

morphologische Kriterien, kann sowohl eine hohe räumliche Auflösung bzw. multiplanare Rekonstruktion der Entscheidungsfindung nicht weiter dienen [14,18]. Desweiteren besteht die Möglichkeit, dass entzündliche Prozesse einen malignen Tumor immitieren und somit die Spezifität erniedrig ist, und der Patient mit weiteren unnötigen invasiven Verfahren belastet wird.

In der Literatur werden Treffsicherheiten von bis zu 85% bei kontrastmittelverstärkten Computertomographie-Aufnahmen beschrieben. Kritierium der Malignität stellt hierbei eine KM-Aufnahme von mehr als 20% dar [19,20]. Im Rahmen dieser Studie ergab sich eine ähnliche Treffsicherheit von 82% mit einer Sensitivität von 94,8% und Spezifität von 33,8%. Würde eine Therapieplanung auf der Basis dieser Daten erfolgen, würde eventuell bei bis zu 66,2% der Patieten mit benignen Läsionen eine unnötige Thorakotomie mit allen bekannten Risiken durchgeführt werden. In der Literatur vorbeschrieben sind bessere Ergebnisse für die dynamische Multidetektor-CT [98,119]. Yi et al. publizierten eine Spezifität von 93%. Die in unserer Arbeit erreichte Spezifität war mit 33,8% deutlich niedriger. Dies ist wahrscheinlich auf die differierende Patientenkohorte und das unterschiedliche CT-Protokoll zurückzuführen. Außerdem wurde in der CT eine Raumforderung genau anhand der Hounsfield Einheiten beurteilt. Eine Aufnahme von mindestens 25 HU (Hounsfield units) oder ein „Washout“ von 5-31 HU galt als Malignitätskriterium [119]. Swensen et al. berichteten eine Grenze bei 15 HU mit einer Sensitivität von 98%, Spezifität von 58% und einer Treffsicherheit von 77% [98].

Ein großer Vorteil der CT ist die genaue anatomische Zuordnung und Lokalisation der Läsion [2]. Aber oft ergeben sich Schwierigkeiten bei der Differenzierung von intrapulmonalen Tumoren und umgebenden Strukturen v.a. wenn Atelektasen bzw. aktive Entzündungsprozesse vorherrschen, da diese ebenfalls KM aufnehmen. Dies ist ein Grund für die erniedrigte Spezifität der CT [64,74].

Für die [^{18}F]FDG-Positronenemissionstomographie sind in der Literatur Treffsicherheiten von über 90% vorbeschrieben [47,83]. Die in der vorliegenden Studie erreichte Treffsicherheit von 93,6% mit einer Sensitivität von 98,1% und Spezifität von 76,8% entspricht diesen Ergebnissen. Bryant et al. veröffentlichten 2006 eine Arbeit in der eine Korrelation der Dignität eines Lungenrundherdes mit dem maximalen SUV postuliert wurde [15]. Es ist bekannt, dass die Anreicherung in malignen Tumoren ist proportional zu der Anzahl der malignen Zellen und ihrer Teilungsaktivittät. Allerdings ist [^{18}F]FDG kein tumorspezifischer Marker. Er reichert sich ebenfalls in benignen, v.a. entzündlichen

Läsionen an und sollte somit kritisch beurteilt werden. Hier korrelliert die Aufnahme von [^{18}F]FDG mit der Aktivität der vorhandenen Leukozyten. Neutrophile Granulozyten und Makrophagen benutzen die Glucose als Energiereserve für die Chemotaxis und Phagozytose, Fibroblasten dagegen für die Proliferation [92].

Entzündliche Läsionen, die vermehrt [^{18}F]FDG anreichern sind TBC, akute und chronische Pneumonie, Abszess, Pilzinfektion, Sarkoidose, parasitäre Infektionen und Pneumokoniosen. Benigne Tumore, die sich einreihen lassen sind sklerosierende Hämangiome, Leiomyome und entzündliche Pseudotumore [6,44,64,92].

In dem Patientenkollektiv unserer Studie der insgesamt 267 Patienten wurde bei 6 nicht näher bezeichneten benignen Prozessen, bei einem Schwannom und 3 entzündlichen Geschehen (Silikose, Bronchitis und chronisch karnifizierende Pneumonie) ein falsch-positives Ergebnis beobachtet. Ausnahmen bei malignen Raumforderungen bilden die Karzinoide bzw. bronchioloalveoläre Karzinome und mukoepidermoide Karzinome. Sie reichern [^{18}F]FDG nur gering an und immitieren daher einen benignen Prozess [67,92]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde kein maligner Prozess aufgrund von geringer Anreicherung an [^{18}F]FDG als benigne eingestuft. Es ergaben sich lediglich 4 unsichere Befunde.

Die Beurteilung der FDG-Anreicherung erfolgte in unserer Arbeit qualititativ. Malignität wurde angenommen, wenn die Aufnahme des Radiotracers in die Läsion die Anreicherung in mediastinalen Gefäßen übertraf. Ein Grund hierfür war, dass vorangegangene Studien deutlich bezüglich ihrer empfohlenen SUV- Schwellenwerte voneinander abwichen. Auch war keine Überlegenkeit der semiquantitativen Methode über die qualitative Beurteilung zu verzeichnen [54,73]. Dies gilt ebenfalls für die quantitative Registrierung der SUV [115]. Ein weiterer Grund für den Verzicht auf die genaue Messung der SUV-Werte war die fehlende Integration dieser Vorgehensweise in den klinischen Alltag.

Matthies et al. [77] beschrieben eine weitere Möglichkeit die Sensitivität und Spezifität der PET zu erhöhen. Bei einer wiederholten PET-Messung (dual time point imaging) zeigten maligne Raumforderungen eine kontinuierliche Mehranreicherung von Glukose. Dagegen folgte bei benignen Läsionen einer raschen Aufnahme ein baldiger Efflux des Radiotracers. Die Arbeitsgruppe publizierte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 89%. Eine Kombination des dual time point imaging mit einer Koregistrierung der CT wurde bislang nicht untersucht. Außerdem ist dies ebenfalls eine Kostenfrage und ein erheblicher Zeitaufwand, da der Abstand der Untersuchung bei ca. 2 Stunden liegt.

Nachteile des [^{18}F]FDG-PET sind die fehlende Möglichkeit, eindeutige Kriterien für Benignität, wie etwa eine Kalzifizierung wie in der CT festzustellen, die falsch positive

Anreicherung des Radiotracers in benignen Läsionen, die hohen Kosten sowie die bis jetzt noch fehlende universelle Verfügbarkeit [98].

Eine Studie aus dem Jahr 2007 [64] zeigte eine Überlegenheit der PET/CT gegenüber beiden Einzelmethoden. Die PET und PET/CT in unserer Studie hingegen weichen nicht statistisch signifikant voneinander ab. Eine Vergleichbarkeit der Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Prävalenz benigner und maligner Läsionen schwierig. Außerdem wurden andere Einschlusskriterien gewählt. Weiterhin ist zu beachten, dass es sich bei unserer Arbeit um ein prospektives Studiendesign handelt. Oft kann ein malignes Geschehen bereits aufgrund der klinischen Symptomatik in Kombination mit einem Röntgenbild ausgeschlossen werden. Daher wurde eine PET/CT-Aufnahme nur bei Patienten mit unklarem Krankheitsbild gemacht bzw. nur bei dringendem Hinweis auf ein Malignom, da die Untersuchung auch eine Belastung für den Patienten bedeutet.

Yi et al. [119] sprechen die Empfehlung aus, einen unbekannten Lungenrundherd zunächst mit PET/CT zu evaluieren und nicht mit CT, da die erreichte Treffsicherheit geringer sei. Dies können die Ergebnisse unserer Studie unterstützen. V.a. sollte die Mehranreicherung des [^{18}F]FDG bei der Bildbetrachtung gewichtet werden.

Vergleicht man die 3 Methoden mit invasiven Verfahren wie der transthorakalen Nadelbiopsie, die eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 91% [65] aufweist, kann die PET und PET/CT eine vergleichbare Sensitivität erreichen. Allerdings ist zu beachten, dass die Spezifität nicht ganz so hoch ist. Dies kann aber auch an der begrenzten Anzahl von 56 Patienten mit einer benignen Läsion begründet sein.

Das teilnehmende Patientenkollektiv bestand aus insgesamt aus 267 Patienten. Dass bloß 20,9% der Studienteilnehmer an einem benignen Prozess erkrankt waren ist zu kritisieren. Wenn nur Zufallsrundherde in der Röntgen-Thorax-Aufnahme histologisch evaluiert werden, liegt die Zahl der malignen Befunde bei 40 % [119]. Dies bedingt einen Selektionbias, die die prädiktiven Werte (npv, ppv) verfälschen können.

Außerdem wurden die Aufnahmen ohne Kenntnis der Anamnese und karzinomspezifischen Risikofaktoren beurteilt. Dies ist im klinischen Alltag nicht üblich. Ebenfalls liegt normalerweise Information über die Familienanamnese und frühere Erkrankungen im Bereich der Lunge bzw. frühere maligne Erkrankungen vor. Weiterhin wurde zur Dignitätsbeurteilung nur der Primärtumor betrachtet. Eine Betrachtung der CT-Aufnahmen unter dem Gesichtspunkt von Fernmetastasen bzw. befallenen Lymphknoten könnte die Diagnostik für CT und PET/CT eventuell verbessern.

Die mögliche Fehlerquelle, die sich aufgrund der Thoraxexkursionen bei Atembewegung ergibt, wurde bei dieser Studie versucht zu minimieren, indem die CT-Ganzkörperaufnahme komplett in Atemmittellage erfolgte bzw. die PET-Aufnahmen bei flacher Atemexkursion aufgenommen wurden. Natürlich setzt dies eine gewisse Compliance des Patienten voraus. Eine Studie aus dem Jahr 2002 empfiehlt dagegen Exspirationsaufnahmen [42].

Der erreichte negativ prädiktive Wert von 88% bzw. 94,9 % für die [^{18}F]FDG-PET/CT ist zufrieden stellend. Das Verfahren ist nicht uneingeschränkt als Methode der Wahl zu empfehlen. Es ist v.a. für Patienten mit einer Prätest-Wahrscheinlichkeit von 10-60% für ein Malignom geeignet. Ist bereits durch eine erfolgte CT-Aufnahme ein Malignom aufgrund der Morphologie höchstwahrscheinlich auszuschließen bzw. durch klinische Befunde ein Malignom sehr wahrscheinlich, erbringt eine PET/CT-Aufnahme für die Differentialdiagnose keine weiteren Vorteile. Allerdings ergeben sich hilfreiche Informationen bezüglich des Stagings (s.u.).

Es wäre sicher eine Möglichkeit die erreichten Werte noch mal im Rahmen einer Studie mit größeren Fallzahlen bzw. in einer Multicenterstudie zu evaluieren, um eine definitive Aussage treffen zu können.

Ein weiterer Schwachpunkt der Studie ist, dass die Tumorgrößen nicht generell ausgemessen und notiert wurden. Es ist bekannt, dass v.a. Läsionen kleiner als 10mm die Diagnose erheblich erschweren [61,119].

Wie oben bereits erwähnt, erfolgte keine Messung der SUV- Werte aufgrund von differierenden Literaturangaben zur Wertigkeit dieser Methode [54,73,115]. Es werden weitere (Meta-)Analysen notwendig sein, um eine einheitlich gültige Empfehlung auszusprechen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die beste Möglichkeit einer Beurteilung eines unbekannten Lungenrundherdes durch Kombination der Anamnese und klinischen Untersuchungsergebnisse, die morphologischen Kriterien der CT und die metabolische Aktivität im PET durch Integration in der PET/CT erscheint, um falsche Ergebnisse zu verringern. Man sollte hierbei immer bedenken, in welchen nicht-malignen Strukturen sich der Radiotracer ebenfalls anreichert und v.a. in welcher Form diese Anreicherung erfolgt [92].

4.2 Primärtumorstaging

Unsere Studie ergab für die Computertomographie, dass die Detektion von T1 und T2-Tumoren deutlich erschwert war. Es wurde lediglich eine Sensitivität von 72% bzw. 39,5% erreicht. Überraschenderweise zeigte sich eine erhöhte Treffsicherheit der PET im Gegensatz zur CT bei der Stadieneinteilung des Primärtumors in T1 oder T2. Die Sensitivität für das T1-Stadium lag bei 84%, für das T2- Stadium bei 42,1%. Allerdings hat es in der Regel keinen Einfluss auf das therapeutische Management, ob ein T1 bzw. T2-Tumor vorliegt [31]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die morphologischen Kriterien in frühen Tumorstadien nicht ausschlaggebend sind. In diesen frühen Tumorstadien konnte die PET/CT keine eindeutige Überlegenheit über die PET erreichen (Sensitivität für T1 80%, für T2 52,6%).

Die deutliche Überlegenheit der PET/CT wurde im Tumorstadium T3 demonstriert. Dies wurde in der vorliegenden Studie nur zu 18,2% in der CT und zu 0% in der PET erkannt. Die CT hat Schwierigkeiten, die genaue Tumorausdehnung von den umgebenden Strukturen anzugeben, v.a. bei post-stenotischen Atelektasen. Die Delineation von Atelektasen ist aber zum Beispiel wichtig für die Planung oder Durchführung einer Radiotherapie [55,70]. Mit der PET kann die [^{18}F]FDG- Mehranreicherung nur begrenzt anatomisch zugeordnet oder abgrenzt werden. Wegen der begrenzten Auflösung ist die Bestimmung der exakten Tumorgröße zum Teil nicht möglich. Die zusätzliche anatomische Information wird hier essentiell, da dieses Stadium nur über die Größe des Tumors definiert ist, sondern einen Tumor beschreibt, der die Brustwand infiltriert bzw. das Zwerchfell, Perikard, die mediastinale Pleura oder den Hauptbronchus [70]. Es sollte daher auf keinen Fall die Diagnose des Primärtumors, v.a. bei Patienten mit abweichendem CT und PET-Befund, aufgrund des Ergebnisses im PET gestellt werden [51]. Bei Fusion dieser Informationen lässt sich die Lage und Größe des Tumors wesentlich besser bestimmen wie eine erhöhte Sensitivität von 45,5% (T3-Stadium) zeigt. Auch kann die Abgrenzung zu angrenzenden Strukturen gezielt erfolgen [3,46,96]. Die Tendenz das Stadium zu unterschätzen bleibt jedoch erhalten. Die Schwierigkeit der Überlagerung des CT und PET ergibt sich daraus, dass beide Methoden mit anderen Atemtechniken aufgenommen wurden. Trotzdem kann davon ausgegangen werden, dass die Zuordnung der [^{18}F]FDG-Speicherung in anatomische Strukturen richtig erfolgte, da die Sensitivität für die jeweiligen Stadien im PET/CT den einzelnen Methoden signifikant überlegen war.

Auch im Stadium T4 macht sich der Vorteil des integrierten PET/CT mit der Kombination aus morphologisch anatomischen Information und Stoffwechselaktivität bemerkbar. Das CT ist dem PET hier mit einer um 17% erhöhten Sensitivität überlegen. Durch Fusion der Methoden wird eine Sensitivität von 83,3% erreicht, weil die erhöhte FDG-Anreicherung genau den anatomischen Strukturen zugeordnet werden kann.

In der Gesamtsensitivität wird die Überlegenheit der PET/CT mit 80% im Gegensatz zu 70 % (PET) bzw. 66,3% (CT) deutlich. Diese Angaben verringern sich für alle 3 bildgebenden Verfahren, wenn die Primärtumorstadien T1 und T2 getrennt betrachtet werden. Für die PET/CT, PET und CT ergebt sich eine Gesamtsensitivität von 62,5%, 50% und 48,8%. Die PET/CT ist den beiden anderen Verfahren dabei signifikant ($p<0,05$) überlegen.

Das Beispiel in Abbildung 7 demonstriert die Überlegenheit der integrierten PET/CT, eine genaue Tumorgröße bzw. Infiltration von angrenzenden Strukturen zu ermöglichen. Oft wird im CT der Tumor durch eine angrenzende Atelektase maskiert. Die PET hebt den eigentlichen Tumor durch signifikante Anreicherung von [^{18}F]FDG hervor.

Die Anzahl der unsicheren Befunde konnten durch die Bildfusion auf weniger als die Hälfte reduziert werden. Keiner der verbliebenen 4 betroffenen Patienten erhielt allerdings dadurch einen Nachteil, da bei 3 aufgrund der abweichenden UICC-Stadien trotzdem eine kurative Therapie erfolgt war. Anzumerken ist, dass jeweils eins der angegebenen Primärtumor-Stadien dem pathologisch definierten Stadium entsprach. Es handelte sich hierbei um pathologisch als T1 bzw. T2 klassifizierte Tumore.

Bei einem Patient konnten alle 3 Methoden nicht eindeutig definieren, dass es sich um einen malignen Prozess handelte. Dies würde in einem der 80 Patienten eine zusätzliche Intervention bedingen, weil mit Hilfe der PET/CT keine eindeutige Aussage getroffen werden konnte. Dies ist bei einem so großen Kollektiv durchaus vertretbar. Desweiteren konnte die Hälfte der Doppelnennungen des CT durch die PET/CT korrigiert werden. Dies bedeutet eine Reduktion der falschen, nicht stadiengerechten Therapie um 50%.

Ein Vergleich mit den im Folgenden aufgeführten Studien der letzten Jahre ist generell kritisch zu bewerten, da keine Studie existiert, die ein vergleichbares Patientenkollektiv aufweist. Desweiteren wird der Vergleich erschwert, da verschiedene Untersuchungsprotokolle angewandt wurden.

Es ist entscheidend, die Größe des Primärtumors bestimmen zu können und die Abgrenzung zu umliegenden Strukturen zu erreichen. Die Überlegenheit der CT beim Primärtumorstaging ist in der Größenbestimmung und der anatomischen Einordnung des

Tumors begründet [7,51]. Unsere Studie ergab allerdings, dass die Detektion von T1 und T2-Tumoren deutlich erschwert war. Es wurde lediglich eine Sensitivität von 72% bzw. 39,5% im Gegensatz zu 84% bzw. 42,1% mit der PET und 80% bzw. 52,6% mit der PET/CT erreicht. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Definition dieser Stadien nach TNM-Klassifikation. Die Grenze dieser Stadien liegt bei 3cm, d.h. ein Tumor kleiner 3cm bedeutet Stadium 1, ein Tumor größer 3cm Stadium 2. Das T2-Stadium ist durch weitere Kriterien definiert. Für diese Unterscheidung ist es wichtig, dass der Patient bei Aufnahme die Anweisungen des Personals genau befolgt, da es sonst zu einer Größenverzerrung kommen kann. Eine eindeutige Tendenz zur Über- bzw. Unterschätzung der Tumorgröße ist hierbei nicht festzustellen. Die Atemtechnik ist aber nicht nur ein Problem in den niedrigen Primärtumorstadien, sondern trifft durchaus auch für Stadium T3 und T4 zu, da hier die Infiltration z.B. der Pleura und der Bezug zu umliegendem Gewebe im Vordergrund steht. Ein einheitliches Atemprotokoll unter strenger Kontrolle durch das durchführende Personal ist daher anzustreben [68].

Marom et. al. zeigten bereits 1999 die Überlegenheit der PET in allen Tumorstadien [76]. Weitere Studien bestätigten die Überlegenheit der PET bzgl. der Stadieneinteilung, der richtigen, stadiengerechten Therapiewahl und das daraus resultierende Überleben [56,62,63]. In unserer Studie beschränkten sich die Vorteile der PET v.a. auf das Tumorstadium T1 und T2.

Im Rahmen dieser Studie konnte die Überlegenheit der PET/CT bei der Stadieneinteilung des Primärtumors bestätigt werden. Allerdings wurden keine so hohe Treffsicherheiten von 90% und mehr erreicht, wie in Studien der letzten Jahre beschrieben [3,39,70,93].

Cerfolio et al. haben herausgefunden, dass die PET/CT im Gegensatz zur PET das T-Stadium mit 70% im Gegensatz zu 47% signifikant besser erkennt. Anzumerken ist, dass für die Befundung das aktuellste CT mit beiden Methoden visuell korrelliert wurde [18]. In unserer Studie wurde zu 80% das richtige Primärtumorstadium mit Hilfe der PET/CT diagnostiziert, dagegen zu 70% mir der PET. Die Methoden unterschieden sich ebenfalls signifikant.

Halpern et al. veröffentlichten eine Sensitivität von 97% (PET/CT) vs. 67% (PET) für das richtige T-Stadium [51]. Hierbei handelte es sich allerdings um ein Patientenkollektiv von lediglich 36 Patienten. Die Zunahme der Treffsicherheit wird auf die zusätzliche Information der CT zurückgeführt (Tumorgröße, angrenzende Strukturen).

Lardinois et al. (88%) und Antoch et al. (94%) berichteten ebenfalls die verbesserte Verifizierung durch die PET/CT gegenüber den Einzelmethoden, v.a. auch der CT. Bei

beiden Studien ist allerdings nicht bekannt, welche genauen T-Stadien nach AJCC vorlagen [3,70]. Auch war die Patientenzahl nur sehr begrenzt. Lardinois et al. evaluierten lediglich 40 Patienten histologisch, Antoch et al. nur 16 Patienten.
Eine Studie aus dem Jahr 2005 ergab einen nicht-signifikanten Unterschied beim Primärtumorstaging der CT (79%) und der PET/CT (86%). Die CT-Aufnahmen wurden mit einem gesonderten Gerät durchgeführt und unter Verwendung von i.v.-Kontrastmittel [93]. Unsere Arbeit ergab nur Gesamtsensitivitäten von 66,3% in der CT.
Wichtig beim Durchführen der PET/CT ist, dass mit fehlender Kontrastmittelverstärkung die CT die Kontinuität des Tumors und des Mediastinums nicht von direkter Invasion der Wände mediastinaler Strukturen unterscheiden kann, bzw. eine KM-Verstärkung ist nötig, um die Invasion mediastinaler Gefäße durch einen Tumor zu erkennen [112].

Bei Betrachtung des Patientenkollektivs der Studie wird deutlich, dass v.a. Patienten mit einem Primärtumor im Stadium T1 und T2 eingeschlossen wurden. Grund hierfür ist die Festlegung der Pathologie als Goldstandard, wobei die Proben durch eine Thorakotomie gewonnen werden mussten. Daher sind die getroffenen Aussagen für die Primärtumorstadien T3 und T4 nur eingeschränkt verwertbar. Studien mit größerer Patientenzahl bzw. fortgeschritteneren Tumorstadien sind deshalb anzustreben.
Kritisch ist zu bewerten, dass die CT-Bilder nur in axialer Ansicht betrachtet wurden. Eine multiplanare Rekonstruktion könnte die diagnostische Treffsicherheit erhöhen bzw. würde mehr Information zur Verfügung generieren [19,91]. Studien haben gezeigt, dass eine KM-unterstützte Aufnahme bessere Ergebnisse erzielt [19,91,93]. Auch eine standardisierte Atemtechnik und Geräte mit geringen Schichtdicken könnten eine Verbesserung der Diagnostik ermöglichen.

Somit konnte gezeigt werden, dass die Fusion von CT und PET den einzelnen Methoden statistisch signifikant überlegen war. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine kombinierte Aufnahme beider Modalitäten dem Patienten und der folgenden Therapieplanung zu Gute kommt. Dadurch können unnötige für den Patienten belastende diagnostische Interventionen, die eventuell auch sehr kostenintensiv sind, eingespart werden. Die durch die PET/CT erreichten Fortschritte sind die exakte Abgrenzung des Primärtumors, die Diagnose von Infiltration angrenzenden Gewebes und die Demarkierung von Atelektasen um den Tumor [42].

4.3 Lymphknotenstaging

Im Vergleich der 3 Methoden wurde die Überlegenheit der metabolischen Verfahren demonstriert. Die PET/CT erreichte eine herausragende Spezifität von 97,7%. Im N0-Stadium lag für die CT eine falsch-positive Rate von 44,2% vor. Bei genauso vielen Patienten konnte sie einen Lymphknotenbefall ausschließen.

Das richtige Lymphknotenstadium wurde in der CT bei 27% erkannt. Auch die beiden anderen Verfahren erbrachten hier unbefriedigende Ergebnisse. Überraschenderweise konnte im Vergleich zu den beiden anderen Methoden die CT ein N2-Befall am besten erkennen. Hier kann nämlich eine genaue anatomische Lokalisation, der in der Regel in diesen fortgeschrittenen Tumorstadien vergrößerten Lymphknoten, festgelegt werden.

Sollte lediglich ein Lymphknotenbefall diagnostiziert werden (N1,N2), aber ein falsch-positive Befundung (falsches N3- Stadium) vermieden werden, ergab sich eine Sensitivität von 47,2% für die CT mit einer daraus resultierenden Treffsicherheit von 45%. Für die Auswertung nach klinischer Relevanz ergab sich eine Treffsicherheit von 41,3%. Dies bleibt aber weiterhin ein unbefriedigendes Ergebnis und zeigt den Bedarf nach einem nicht-invasiven Verfahren mit einer höheren Treffsicherheit.

Die PET und PET/CT konnten diesen Anspruch erfüllen. Sie unterschieden sich in ihren Treffsicherheiten signifikant von der CT. Eine Steigerung der Treffsicherheit von 23,7 und 30 Prozentpunkten wurde erreicht. Die Unterschiede in der Treffsicherheit von PET und PET/CT sind nicht statistisch signifikant. Wenn ein Lymphknoten in der PET nicht anreichert, kann folglich durch die PET/CT keine zusätzliche Information im Vergleich zur CT gewonnen werden.

Auch für die klinisch relevante Auswertung konnte die Überlegenheit der PET/CT mit einer Treffsicherheit von 83,3% gegenüber den anderen Verfahren gezeigt werden. Die Sensitivität für das Stadium N1 steigerte sich im Gegensatz zur herkömmlichen Berechnung auf 80,0%, für das Stadium N2 auf 56,3%.

Für die weitere Therapie ist die Unterscheidung eines ipsilateralen und kontralateralen mediastinalen Lymphknotenbefalls von großer Bedeutung, da sich hieraus entweder das Stadium IIIA oder IIIB nach UICC ergibt. Dies ist die Grenze für ein primär kurativ es Vorgehen mit einer Operation zu einem nicht-chirurgischen Therapieregime und daher für den Patienten und sein weiteres Outcome entscheidend. In unserer Studie lag nach histologischer Evaluierung der Lymphknotenfiliae lediglich 1 kontralateraler mediastinaler Befall (N3) vor, was einem UICC-Stadium IIIB zuzuordnen ist und nicht zur primär kurativ operablen Situation zählt. Diese Filialisierung wurde von allen 3 Methoden nicht

erkannt. Dagegen wurde von den 80 histologisch gesicherten Tumorstadien bei 16 (20%) mit der CT ein falsch-positiver N3-Befall diagnostiziert. Dies würde bedeuten, dass 20 von 100 Patienten eine kurative Operation verwehrt worden wäre, obwohl ein prinzipiell heilbares Tumorstadium vorlag. Daher sollte auf jeden Fall bei einem in der CT vermuteten kontralateralen Lymphknotenbefall eine weitere Diagnostik zur Reevaluierung erfolgen. Die PET bzw. PET/CT konnte im Rahmen dieser Studie fast alle falsch-positiven N3-Stadien revidieren.

Eine reine Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten anhand ihrer Größe (cutt-off 1cm) ist problematisch. In Gesamtkollektiv von 56 benignen Prozessen wurde bei nahezu 20% der Fälle in der CT ein Lymphknotenbefall mit Vorliegen eines Malignoms fehldiagnostiziert. Hierbei lagen z.B. eine Asbestose, eine chronisch karnifizierende Pneumonie oder Bronchitis dem Geschehen zugrunde. Eine reaktiv-entzündliche Lymphknotenvergrößerung im Rahmen maligner Prozesse ist ebenfalls eine mögliche Erklärung für die Fehldiagnosen eines N2-Befalls, obwohl pathologisch ein N0-Befall vorlag. Die bekannte Problematik der falsch-hohen Speicherung von [^{18}F]FDG in entzündlichen Prozessen wurde bei 6 Patienten beobachtet. Eine relativ hohe falsch-negative Rate in den Stadien N1 und N2 für die PET von 47% legt nahe, dass es sich hierbei v.a. um sehr kleine befallene Lymphknoten handelte im Stadium der Mikrometastasen. 55 von 80 Patienten wurden dem UICC-Stadium I und II zugeordnet und es ist daher von einer sehr frühen Metastasierung. Auch in der PET/CT konnte sie lediglich um 3 Prozentpunkte gesenkt werden.

Die begrenzte räumliche Auflösung der PET nimmt ebenfalls Einfluss auf die genaue Lokalisationsmöglichkeit der Lymphknoten. Eine Unterscheidung zwischen einem anreichernden Lymphknoten in N1-Position von einer N2-Position ist zum Teil aufgrund der nahen räumlichen Beziehung nicht möglich. Bei zentral liegenden Tumoren besteht ebenfalls die Möglichkeit der Maskierung von hilären Lymphknoten [104,109]. 9 Patienten mit dem Tumorstadium T2N1Mx imponierten im PET negativ. Bei 4 dieser Patienten wurde die Primärtumorgröße überschätzt und die Lymphknoten wahrscheinlich als Teil des Primärgeschehens betrachtet. Die Atemverschieblichkeit während der Aufnahme spielt hierbei eine entscheidende Rolle.

In einzelnen Fällen konnte die PET/CT gegenüber der PET die Lymphknotenstadien korrigieren (N1→N0; N2→N0; N3→N0; N0/N3 →N0). Ein Vorteil der integrierten Methode ist die Zuordnung einer [^{18}F]FDG-Anreicherung zur physiologischen Aktivität mediastinaler Blutgefäße (z.B. in der Aorta) [51].

Die besten positiv prädiktiven Werte erreichte ebenfalls meist die PET/CT. Für die Diagnose eines Lymphknotenbefalls (N1=N2) lag der ppv bei 89,5%. Für die PET bei 80%. Diese sind allerdings nur eingeschränkt verwertbar aufgrund der relativ geringen Patientenanzahlen in den Untergruppen. Im negativ prädiktiven Wert unterscheidet sich die PET/CT zur CT nur um einen Prozentpunkt. Dies begründet sich in der Tendenz der vorliegenden Studie den Lymphknotenbefall bei wahrscheinlich hohem Anteil der Mikrometastasierung zu unterschätzen.
Vergleicht man die 3 bildgebenden Verfahren bezüglich der unsicheren Befunde, zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der integrierten PET/CT. Im Gegensatz zur CT konnte die Rate an Doppelbefunden um 90% auf einen Fall unter den gesamten 80 Patienten gesenkt werden. Allerdings war hier keines der beiden N-Stadien (N1,N0) dem histologischen Stadium (N2) entsprechend. 2 der 10 unsicheren Befunde bei der computertomographischen Befundung ergeben sich aufgrund eines N0-Stadiums bei einer Gesamtformel für einen benignen Prozess. Hier konnte die Methode nicht genau abgrenzen, ob es sich um ein Malignom handelte. Insgesamt können somit mit der PET/CT eindeutigere Entscheidungen getroffen werden, die im Vergleich zur CT auch eine höhere Treffsicherheit aufweisen (s.o.).

Ein korrektes Lymphknoten-Staging bei Patienten mit einem NSCLC ist von großer Bedeutung. Der regionale Lymphknotenstatus ist wichtig für die Prognosebestimmung und außerdem gründet sich die Entscheidung bezüglich des Therapieschemas auf das vorliegende Tumorstadium. Konventionelle Methoden zur Diagnostik des Lymphknotenbefalls sind die Computertomographie und verschiedene Verfahren zur Biopsiegewinnung, u.a. die Mediastinoskopie. Dies ist ein Verfahren, das seit 1959 eingesetzt wird um einen mediastinalen Lymphknotenbefall zu erkennen [50]. Sie bleibt mit einem ppv von 100% und einem npv von 92% die Referenzmethode bei der Beurteilung des mediastinalen Lymphknotenstatus [109]. Eine große Studie mit 569 Patienten zeigte eine Sensitivität von 72%, eine Spezifität von 100% und eine Treffsicherheit von 89% [29]. Man kann somit sagen, dass eine beträchtliche Anzahl an befallenen Lymphknoten (28%) übersehen wurde. Die Mediastinoskopie scheint daher nicht perfekt, v.a. da verschiedene Regionen schlecht zugängig sind [76,112].
In der Literatur wird beschrieben, dass bei 29% der neu diagnostizierten Lungenkarzinome bereits eine Metastasierung in die mediastinalen Lymphknoten vorliegt [101]. In unserem Patientenkollektiv aus 80 chirurgisch versorgten Patienten lag die Rate bei 26%. Im

Kollektiv der nicht-operierten Studienteilnehmer hatten 74% (78/105) einen mediastinalen Befall, wobei 72% bereits zusätzliche Fernmetastasen aufwiesen.

Mit Hilfe einer computertomographischen Aufnahme kann der Lymphknotenbefall nur eingeschränkt diagnostiziert werden [19,29]. Kriterium einer Metastasierung des Primärtuumors in die Lymphknoten ist die Größenzunahme dieser auf über 1cm [40]. Diese Art der Veränderung tritt allerdings auch bei benignen Prozessen wie einer granulomatösen Erkrankung z.B. einer TBC auf. Gupta et al. publizierte 2001 ähnliche Fehlbestimmungen mit Lymphknoten zum Teil größer als 3 cm bei Asbestose bzw. granulomatöser Inflammation [50]. Aufgrund von Literaturangaben scheint eine solche Differenzierung völlig überholt. Bis zu 21% der Lymphknoten kleiner als 10 mm sind maligne, während 40% der Lymphknoten größer als 10 mm benigne sind [24]. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2006 zeigte, dass bei Patienten mit einem [^{18}F]FDG-negativen Lymphknoten einer Größe von 10-15 mm mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% ein maligner Befall vorliegt. Daher empfehlen die Autoren auf eine Mediastinoskopie zu verzichten und eine Thorakotomie in kurativer Absicht durchzuführen. Die Post-Test-Wahrscheinlichkeit bei Lymphknoten größer 16 mm und [^{18}F]FDG-Negativität liegt bei 21%. Deshalb sollte, um unnötige Thorakotomien zu vermeiden, zuerst eine mediastinoskopische Abklärung erfolgen [21].

Die in der Literatur angegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten der Computertomographie variieren von 50-75% und 59-92% mit einer Treffsicherheit von 59-87% [3,70,84,92,106] Gould et al. berichteten in einer Meta-Analyse von einer Sensitivität von 61% und Spezifität von 79% [45]. Die Werte der vorliegenden Arbeit reichen an diese Genauigkeit heran. Anzumerken ist das abweichende Patientenkollektiv.

Die in der Literatur [50,88,106] vorbeschriebenen falsch- positiv Rate wurde auch in dieser Studie bestätigt.

Studien der letzten Jahre verglichen v.a. die [^{18}F]FDG-PET mit der Computertomographie. Es wurden aber auch Arbeiten veröffentlicht, die sich mit der Frage beschäftigten, inwiefern die Referenzmethode (Mediastinoskopie) ersetzt bzw. die Anzahl der Eingriffe reduziert werden kann. Wünschenswert ist dies, da die Mediastinoskopie aufgrund der Invasivität mit einem gewissen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden ist [38,52]. Es wurde gezeigt, dass bei einer Integration des [^{18}F]FDG-PET in den diagnostischen Algorithmus eine Reduktion der Notwendigkeit der Mediastinoskopie möglich war

[84,106]. DeLeyn et al. publizierte v.a. die Überlegenheit der metabolischen Bildgebung gegenüber einer Re-Mediastinoskopie nach Chemotherapie [22].

Die Veröffentlichungen der letzten Jahre zeigen eine erhöhte Treffsicherheit bei der Identifizierung eines (mediastinalen) Lymphknotenbefalls im Vergleich zur CT [50,70,75,76,84,106]. Viele Studien hatten allerdings ein sehr limitiertes Patientenkollektiv oder andere limitierende Faktoren aufgrund der gewählten Methodik.

Daher wurde im Jahr 2003 eine Meta-Anaylse von über 30 Studien aus dem Zeitraum von 1994-2002 durchgeführt [45]. Eine erhebliche Variation der Studien bezüglich ihrer Methodik war anzutreffen. Einige Studien wählten den Patienten als Untersuchungseinheit, so auch unsere Arbeitsgruppe, andere dagegen die Lymphknotenstationen. Die mediane Sensitivität und Spezifität lag bei 83% und 97%. V.a. in Arbeiten, in denen die Lymphknoten(stationen) die Untersuchungseinheit darstellten, wurde die Spezifität und Genauigkeit überschätzt. Grund hierfür ist die fehlende statistische Unabhängigkeit, da eine Person mit einem befallenen Lymphknoten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit noch zusätzlich involvierte Stationen aufweist. Außerdem ist dies klinisch nicht relevant, da nicht Lymphknotenstationen untersucht werden im klinischen Alltag, sondern ein adäquates Staging für einen Patienten erfolgen sollte. Normalerweise ist auch das folgende Therapieschema vom Vorhandensein von Lymphknotenbefall abhängig und nicht von der Anzahl befallener Lymphknoten. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die CT kaum zusätzliche Informationen beitragen konnte, nachdem die PET bereits ausgewertet war [45].

Die Genauigkeit in Studien vor 1999 lag tendentiell höher als nach 1999 [45]. Dabei ist die Tendenz der (signifikant) besseren Ergebnisse mit der [^{18}F]FDG-PET- Untersuchung in allen angegebenen Studien erhalten. Die sinkende Genauigkeit könnte sich aufgrund von weniger sorgfältig ausgewählten Patienten ergeben bzw. die Durchführung der Studien an Zentren mit geringer Erfahrung mit der PET-Diagnostik [46].

Unsere Studie konnte mit einer Treffsicherheit von 80% für die PET und 73,8% für die PET/CT die vorliegenden Studienergebnisse nicht bestätigen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es möglicherweise zu einer Beeinflussung durch die Publikationen vor Studienbeginn kam, in denen sich eine erhöhte falsch-positive Rate und eine Tendenz zur Überschätzung des N-Stadiums zeigte, wodurch sich ein erniedriger positiv prädiktiver Wert ergab [56]. So könnte es sein, dass versucht wurde dies durch besonders strenges Abwägen einer möglichen Lymphknotenbeteiligung zu vermeiden, was in unserer Studie daher tendentiell zu einem Unteschätzung geführt hat. Außerdem

bedeutete ein Lymphknotenbefall einen möglichen Ausschluss des Patienten von einer chirurgischen Therapie. Da das Verfahren auch zu dem Zeitpunkt der Studie noch nicht in die Leitlinien zum Staging eines Lungenkarzinoms integriert war, bestand eher ein zurückhaltendes Vorgehen beim Detektieren eines ausgedehnteren Lymphknotenbefalls, um dem Patienten eine kurative Therapie nicht zu verwehren.

Studien berichten im Vergleich zur CT ebenfalls von falsch-positiven Ergebnissen der PET bei entzündlichen Prozessen bzw. benignen Erkranungen [6,44,64,92]. V.a. bei granulomatösen Erkrankung wie Tuberkulose ist eine deutliche Beeinflussung der Spezifität vorbeschrieben wurde [50]. Ähnliche Tendenzen wurden auch in unserer Studie beobachtet. Allerdings waren in unserem Kollektiv nur wenige Patienten mit einer Tuberkulose vetreten.

Einige Studien der letzten Jahre beschäftigten sich gezielt mit der Frage, welchen Einfluss die Größe der Lymphknoten bei der Erkennung eines malignen Befalls durch die PET hat. Während es möglich ist, Metastasen auch in nicht-vergrößerten Lymphknoten zu diagnostizieren, wenn diese intensiv [^{18}F]FDG anreichern, so wurde gezeigt, dass die Treffsicherheit trotzdem von der Lymphknotengröße im CT abhängig ist. Bei Lymphknoten kleiner als 1cm besteht die Tendenz zur verminderten Sensitivität und erhöhten Spezifität, bei vergrößerten Lymphknoten dagegen zu einer verminderten Spezifität und erhöhten Sensitivität [45,48]. Die PET bzw. PET/CT erreichte in unserer Studie eine sehr gute Spezifität bei geringer Sensitivität.

Die handelsüblichen PET-Scanner haben eine räumliche Auflösung von 7mm. Daher besteht die Möglichkeit, dass Lymphknoten kleiner als 7mm artefaktbedingt aufgrund von Teil-Volumen-Effekten nicht erkannt werden [48]. Es wurde eine falsch-negative Rate von bis 25% bei Lymphknoten mit Normalgröße vorbeschrieben [45].Die falsch-negative Rate in unserer Arbeit ist fast doppelt so hoch, da vermutlich ein hoher Anteil an kleinen befallenen Lymphknoten (Mikrometastasen) bestand. Pieterman et al. beschrieben zwar einen Vorteil bei der Diagnostik von mediastinalen Lymphknoten, aber die fehlende Möglichkeit von (Mikro)metastasen [84].

Eine Studie aus dem Jahr 2004 berichtete, dass eine intrapulmonale Lymphknotenmetastasierung bereits ein Hinweis auf mediastinale Mikrometastasen ist, die weder in der CT noch in der PET erkannt werden können [109].

Normalerweise wird empfohlen, dass positive Ergebnisse nachgeprüft werden sollen [45]. Im Rahmen dieser Studie ergab sich nur eine geringe Anzahl an falsch-positiven Befunden, daher wurde genau das Gegenteil gezeigt.

Von der Einführung der integrierten PET/CT in die Lymphknotendiagnostik erhoffte man sich eine entscheidende Verbesserung der Treffsicherheit und einen Zugewinn bezüglich der Lage der betroffenen, FDG-anreichernden Lymphknoten.

Die schwierige Differenzierung von N1 (hilär) und N2 (mediastinal) in der PET aufgrund begrenzter anatomischer Orientierung, sollte durch die neue Methode ermöglicht werden. Studien der letzten Jahre liesen dies vermuten [70]. Für die kombinierte Beurteilung von CT und PET wurde eine Sensitivität zwischen 78-93% und eine Spezifität von 78-93% publiziert [75,89,106]. Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden, eventuell aufgrund von Überlagerungsfehlern wegen der verschiedenen Atemtechniken bei befallenen, nicht-vergrößerten Lymphknoten.

Die Datenlage ist bisher bezüglich der Lymphknotenbeurteilung durch die fusionierte PET/CT noch sehr begrenzt.

Im Vergleich zu Antoch und Lardinois werden keine vergleichbar guten Ergebnisse erzielt. Die Treffsicherheiten in diesen Studien lagen bei 89% im PET und 93% im PET/CT bzw. 49% und 81% [3,70]. Auch die Treffsicherheit der PET im Vergleich zu bisherigen Studien ist nicht so hoch (s.o.). In unserer Studie wurden nämlich lediglich Patienten eingeschlossen, die einer operativen Therapie unterzogen wurden, im Rahmen derer eine Lymphknotendissektion durchgeführt wurde. Studienteilnehmer, die eine präoperative Chemotherapie, eine Radiotherapie oder eine palliative Therapie erhalten haben, wurden von dem Kollektiv der 80 Patienten ausgeschlossen. Daher lagen eine große Anzahl früher Tumorstadien mit möglicherweise mikroskopischen Lymphknotenmetastasen vor.

Außerdem ist an den Studien von Antoch und Lardinois zu kritisieren, dass die genauen pathologischen Stadien nicht aufgeführt wurden, dadurch können die Ergebnisse nicht nachvollzogen werden. Dadurch wird kaum eine Vergleichbarkeit mit unserer Studie ermöglicht.

Antoch et al. zeigte eine korrekte Detektion von einem hilären bzw. mediastinalen Lymphknotenbefall im CT vs. PET vs. PET/CT bei 63%, 89% und 93% [3]. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen CT und PET bzw. PET/CT, die Differenz von PET vs. PET/CT war dagegen nicht signifikant. Zu kritisieren ist hierbei, dass lediglich ein Kollektiv von 27 Patienten dieser Studie zu Grunde lag. Lardinois et al. fanden dagegen einen signifikanten Informationsgewinn von PET zu PET/CT [70].

Der Vorteil, der sich durch die PET/CT vs. PET ergibt, ist eine exakte Lokalisation der Lymphknoten bzw. die Identifikation von supraklavikulärem Lymphknotenbefall [3]. Unsere Studie konnte dies nicht bestätigen. Es wurde keine Verbesserung bezüglich des

exakten N1 und N2 Stagings gegenüber der PET erreicht. Es zeigte sich sogar, dass die CT am besten einen N2-Befall diagnostizieren konnte. Grund hierfür scheinen in diesem Stadium bereits vergrößerte Lymphknoten zu sein, die durch die CT genau lokalisiert werden können. Die PET konnte einen N1 von einem N2-Befall nicht unterscheiden, am ehesten aufgrund der geringeren räumlichen Auflösung. Da sich die integrierte PET/CT nicht überlegen zeigte, lässt sich vermuten, dass dies auf der Verschiebung aufgrund unterschiedlicher Atemtechnik und anschließender Überlagerung der Aufnahmen zurückzuführen ist.

Halpern et al. publizierten ebenfalls lediglich eine Treffsicherheit von 69% für die PET im Gegensatz zu 78% für die integrierte PET/CT. Der Methoden wichen in ihren Ergebnissen nicht signifikant voneinander ab. Das Patientenkollektiv bestand nämlich lediglich aus 36 Patienten und war somit im Vergleich zu unserer Studie wesentlich kleiner. Außerdem war kein Patient mit einem N1- Stadium eingeschlossen. Es zeigte sich im Gegensatz zu unserer Studie keine Tendenz zu einer einseitigen Über- bzw. Unterschätzung des Lymphknotenbefalls. Grund für falsch- positive Ergebnisse in der PET war eine granulomatöse Erkrankung oder vaskuläre Anreicherung von [^{18}F]FDG. In der Literatur angegebene Gründe für ein falsch-negatives Ergebniss sind Lymphknoten kleiner als 1cm mit fehlender FDG-Aufnahme [51].

In der klinischen Praxis unterscheidet sich der Therapie-Ansatz im N0 und N1-Stadium nicht, daher wurden diese Stadien in der Studie von Halpern für eine modifizierte Auswertung gleichgesetzt. Dies erhöhte die Treffsicherheit auf 75% der PET und 78% der PET/CT [51]. Eine gleichwertige Modifikation unserer Ergebniss erhöhte ebenfalls die Treffsicherheiten der einzelnen Methoden.

Shim et al. vergleicht ein Kontrastmittel- verstärktes CT mit einer integrierten PET/CT. Diese aktuelle Studie ist mit unserer Arbeit kaum vergleichbar, da hier die Lymphknoten in viele Untergruppen unterteilt werden und diese Gruppen und nicht die Patienten eine Untersuchungseinheit bilden [93]. Außerdem lagen unterschiedliche technische Gegebenheiten vor.

Der npv in der Studie von Antoch lag bei 94%. Dies hat zur Folge, dass ein im PET und PET/CT diagnostizierter N0 Befall keine weitere Verifizierung erfordert. Die beobachtete ppv von 80% korreliert mit anderen Studien, von denen ebenfalls viele die Notwendigkeit einer Evaluierung durch die Mediastinoskopie sehen [76]. Halpern et al. berichtete dagegen von einem ppv von 45% in der PET und 60% in der PET/CT und einem npv von 80% und 85% [51]. Der ppv in unserer Studie lag bei 89,5% im PET/CT und bei 80% im

PET. Die npv wich aufgrund von falsch-negativen Befunden deutlich von den publizierten Werten ab.
Es wurde beschrieben, dass bei 15% der Patienten mit einem zunächst diagnostizierten N2-Stadium bis zu diesen Zeitpunkt unbekannte supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen aufwies [72]. Der Vorteil der PET/CT scheint hier die Detektion von diesen Lymphknoten und die exakte Lokalisation zu sein. In unserem Kollektiv wurde bei 10,4% der Patienten ein zusätzlicher N3-Befall diagnostiziert. Die PET/CT konnte in einem Einzelfall dies revidieren und einer Schilddrüsenläsion zuzuordnen (Patient Nr. 255).

In zwei Studien der letzten Jahre wurde gezeigt, dass die PET trotz der hohen Kosten [45] dann effizient zum Einsatz kommt, wenn die Untersuchung zusätzlich zu einem CT bei unauffälligen mediastinalen Lymphknoten eingesetzt wird [27,90].

Ein Problem, das auch das T und M-Staging betrifft, ist die richtige Atmung des Patienten während der Aufnahme. Eine Studie aus dem Jahr 2002 ergab die beste Übereinstimmung der CT und PET bei Aufnahme der Computertomographie in normaler Exspiration, d.h. eine normale Ausatmung, ohne die Luft forciert aus der Lunge zu pressen. Es sind v.a. Läsionen in der Peripherie und an der Basis der Lunge von dem Mismatch betroffen, Läsionen im Apex-Bereich bzw. zentral eher weniger [42]. Betrachtet man das Teilnehmerkollektiv an unserer Studie ist es aufgrund des medianen Alters von ca. 66 Jahren und unter dem Aspekt, dass daran Patienten teilnahmen, die eventuell an Atemnot litten, durchaus schwierig, dies genau zu befolgen. Daraus entstehen Überlagerungsfehler, die in Anbetracht der benachbarten Lage von N1 und N2 Lymphknoten durchaus auch im PET/CT zu Lokalisationsfehler führen können. Daher ist auf die strikte Befolgung der Anweisung des Personals zu achten.
Am Patientenkollektiv ist für die Lymphknotenbeurteilung zu kritisieren, dass v.a. N0-Stadien vertreten waren. Daher werden weitere Studien nötig sein, die v.a. Patienten mit Lymphknotenmetastasierung einschließen. Am besten wäre der Ansatz einer Multicenter-Studie.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Überlegenheit der PET/CT für die Lymphknotenbeurteilung bestätigt werden konnte. Der Vorteil dieser Methode bestand v.a. im Ausschluss einer Lymphknoten- Metastasierung. Daher kann bei fehlender [^{18}F]FDG-Speicherung in Lymphknoten trotz falsch-negativer Ergebnisse in unserer Studie eine

Thorakotomie erfolgen, wenn der Primärtumor in einer nicht-zentralen Position vorliegt [109].

4.4 Fernmetastasen-Detektion

Die Detektion von Fernmetastasen (M-Status) ist entscheidend für das Therapiemanagement, das der einzelne Patient erhält. Ein kurativer Ansatz durch einen chirurgischen Eingriff bzw. durch eine Chemo-/Strahlentherapie ist bei Vorliegen von Filiae in extrathorakalen Organen nicht mehr möglich. Bereits 40% der Patienten haben bei der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms zu diesem Zeitpunkt Fernmetastasen [60].
In der vorliegenden Studie ergaben sich bei 35% der Teilnehmer bei Erstdiagnose eines NSCLC bereits Fernmetastasen. Aufgrund der durch die PET/CT gewonnen Information änderte sich bei 5 Patienten die Lokalisation der Metastasen und bei 8 Patienten wurden zusätzliche Metastasen entdeckt. Bei 13 Patienten unserer Studie erfolgte die Erstdiagnose von Filiae durch die fusionierte PET/CT. Diese Patienten erhielten ab diesem Zeitpunkt lediglich noch eine palliative Therapie. Hierdurch konnte eine unnötige Belastung des Patienten durch einen kurativ chirurgischen Eingriff verhindert werden. Außerdem kann dies als Kostenersparnis für das Gesundheitssystem gewertet werden [27,90]. Dagegen konnte im Vergleich zur CT bei 11 Patienten eine Fernabsiedelung durch die PET/CT ausgeschlossen. Eine Zuführung der Patienten zu einer operativen Behandlung erfolgte aufgrund eines fortgeschrittenen Primärtumorstadium bzw. Lymphknotenbefalls allerdings trotzdem nicht. Es ändert sich aber die Therapiestrategie von einer rein palliativen Therapie zu aggressiveren Verfahren, die eventuell noch auf Kuration ausgerichtet sind.
Ein Beispiel für die verbesserte Diagnostik durch die PET/CT zeigt die Abbildung 12. Die Computertomographie lässt eine Osteolyse erahnen, aber nicht mit Bestimmtheit diagnostizieren. Durch die PET zeigt sich eine FDG-Mehranreicherung, die aber keiner anatomischen Struktur zugeorndet werden kann. Eine weitere Therapieplanung nur anhand des PET-Aufnahme ist unmöglich. Durch die Fusion beider Informationen kann eine Knochenmetastase eindeutig diagnostiziert werden.

Bisher erfolgt das Staging zusätzlich zur klinischen und Laboruntersuchung mit folgenden bildgebenden Verfahren, nämlich Thorax-CT, Skelettszintigramm und Schädel-CT oder MRT bzw. evtl. zusätzlich mit einem Adomen-CT [71,76]. Es gibt keine spezifischen

klinische oder Laborparameter die auf eine Fernmetastasierung hinweisen. Die Streuung erfolgt v.a. in die Leber, die Nebenniere, Skelett oder Gehirn [101]. Selten wurden Metastasen in den axillären Lymphknoten, der Milz, dem Pankreas und Spinalkanal beschrieben [85].

Die PET hat eine höhere Treffsicherheit im Vergleich zur konventionellen Verfahren bei der Diagnostik von Leber-, Skelett oder Nebennierenmetastasen [76,84]. Es wurde publiziert, dass sie bei 10-20% der Patienten bisher unbekannte extrathorakale Metastasen entdeckte [4,84,104,109]. Dies konnte durch unsere Studie bestätigt werden. Bei ca. 11% der Patienten wurden bisher unbekannte Metastasen neu diagnostiziert bzw. zusätzliche Metastasen entdeckt. In früheren Arbeiten wurde beschrieben, dass sich bei 20% dadurch eine Änderung im bisherigen Therapieregime ergab [43,84]. Bei einem von 5 Patienten konnte ein unnötiger Einfriff (Thorakotomie und Mediastinoskopie) verhindert werden [104]. In unserer Arbeit lag die Rate der verhinderten primär kurativen Eingriffe bei 8,6%.

In Studien erwies sich die PET gegenüber der Skelettszintigraphie in ihrer Sensitivität (92%-100% vs. 50%) und Spezifität (99%-100% vs. 92%) als gleichwertig oder sogar überlegen [51,76]. Bisher galt die Skelettszintigraphie mit Tc-99m markierten Phosphaten als Standardverfahren [36]. Ihre Spezifität verringert sich allerdings aufgrund von benignen speichernden Läsionen wie post-traumatische Veränderungen (Frakturen), Entzündungen (Arthritis) oder degenerativen Erkrankungen (Arthrose) [71].

Bei der Detektion von zerebraler Filiae ergibt sich die Schwierigkeit der physiologisch hohen Aufnahme von Glucose und somit [^{18}F]FDG in die Zellen des Gehirns. Dadurch wird die Spezifität erniedrigt [84]. Daher ist es durchaus möglich, dass eine fokale Anreicherung sich nicht von der restlich hohen Aufnahme demarkiert. Die geringe Sensitivität von 60% ist v.a. im Hinblick darauf dass das Gehirn als Absiedlungsort typisch ist, problematisch. Darüber hinaus sind 5,5-15,3% der Patienten asymptomatisch [76]. Somit ist zu empfehlen, dass die PET nicht die konventionellen Methoden, nämlich ein Schädel-CT oder besser ein Schädel-MRT ersetzen sollte.

Die Problematik bei der Dignitätsbeurteilung von Läsionen in der Nebenniere ergibt sich aus der Anreicherung von Radiotracern in benignen Prozessen wie Nebennierenadenomen [34]. Dies führt zu einer eingeschränkten Spezifität. In der konventionellen Diagnostik festgestellte Veränderungen an der Nebenniere bei Patienten mit der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms sind in 2/3 der Fälle benigne. Die Abklärung durch eine Biopsieentnahme birgt ein Risiko für Komplikationen von 8,4% [76]. Die Sensitivität zur

Erkennung dieser Filiae liegt z.T. bei 100% [34,76]. Abbildung 13 stellt eine solche Nebennierenmetastase dar. Diese kann allein durch die CT nicht diagnostiziert werden, da sich dort die Nebenniere allenfalls etwas vergrößert darstellt. In der PET bzw. PET/CT zeigt sich dagegen eine fokale Mehranreicherung des Tracers. Daher lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Nebennierenmetastase vermuten.

Aquino et al. berichteten, dass bereits eine PET- Aufnahme nur von der Schädelbasis bis einschließlich der Nieren mit einer Sensitivität von 96,2% Fernmetastasen bei Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC erkennen kann [4]. Pieterman et al. beschrieben aber auch eine falsch-positive Rate von 17%, wodurch den Patienten eine primär kurative Operation verwehrt worden wäre [84]. Daher sollte auf jeden Fall ein positives Ergebnis in der PET durch weitere, evtl. invasive Verahren, evaluiert werden. Dies verdeutlicht auch das Fallbeispiel 14 unserer Studie. Die fusionierte PET/CT zeigt dort eine fragliche Pankreasmetastase. Kennt man allerdings die Anamnese des Patienten mit einer abgelaufenen Pankreatitis wenige Wochen vor der Bildgebung, ist durchaus auch ein Residuum dieser möglich. Zur entgültigen Klärung müsste eine Biopsie der Läsion entnommen werden. Da aber bei dem Patienten mehrere extrathorakale Metastasen vorliegen hätten dies keine Einfluss auf die weitere Behandlung und ist somit unnötig.
Antoch et al. beschreibt eine Überlegenheit der CT gegenüber der PET bei der Erkennung von Filiae [3]. Der Grund hierfür sei der Einsatz einer KM-unterstützten CT. Desweiteren hat die PET aufgrund der verringerten Auflösung eine eingeschränkte Sensitivität bei pulmonären Metastasen kleiner als 10mm [46].
Die PET/CT ist den Einzelverfahren überlegen [3,43,70]. Schwierigkeiten ergeben sich beim Vorliegen einzelner Herde in extrathorakalen Organen. Es kann sich hierbei um eine Metastase des NSCLC, aber auch um einen sekundären Tumor bzw. einer Metastase dessen handeln. Die Verifizierung ist sehr entscheidend für die weitere Behandlung von bisher potentiell kurablen Patienten. In einer Studie aus dem Jahr 2005 waren lediglich 50% der Läsionen Filiae des Lungenkarzinoms [71]. Weiterhin ist bekannt, dass auch benigne Prozesse [^{18}F]FDG speichern und nur eventuell durch morphologische Kriterien von einem malignen Prozess unterschieden werden können [6,44]. Hier ergibt sich ein möglicher Zugewinn durch die Kombination mit der anatomischen Information der Computertomographie.

Eine Einschränkung der fusionierten PET/CT besteht allerdings in der Detektion von Mikrometastasen aufgrund einer Auflösung von 4-6 mm bei handelsüblichen PET/CT-Scannern [12].
Der große Zugewinn durch die Kombination von PET und CT ist die genaue anatomische Lokalisation und Klassifizierung der FDG-Mehranreicherung. Lardinois et al. haben gezeigt, dass dies bei 20% des Patientenkollektivs der Fall war. Anzumerken ist, dass es sich hierbei nur um 2 von 8 Patienten handelte [70]. Dieser Trend konnte durch die vorliegende Studie bestätig werden. V.a. kann die integrierte PET/CT die physiologische intensivierte Glucoseutilisation in Organen wie den der Vesica urinaria oder den Ureteren genauer von Weichteilmetastasen oder (retroperitonealen) Lymphknoten abgrenzen [3].

Ein Kritikpunkt an unserer Studie ist, dass nicht wie empfohlen eine histopathologische Evaluierung der im PET/CT diagnostizierten Metastasen erfolgte [71]. Dies trifft ebenso auf die Studie von Lardinois et al zu [70]. Allerdings ist dies je nach Position der Metastase technisch und auch ethisch nicht generell vertretbar. Es liegt in unserer Studie lediglich ein „follow-up“ von bis zu 5 Jahren vor, wobei keine erneuten Aufnahmen erfolgten um einen Größenzuwachs bzw. eine Veränderung der detektierten Läsionen festzustellen, sondern nur der Vitalstatus der Patienten zum Endpunkt der Studie erhoben wurde. Eine weitere Evaluierung einer einzelnen Läsion wäre sinnvoll, da auch die PET und somit die integrierte PET/CT eine falsch-positive Anreicherung von [^{18}F]FDG in benignen Prozessen aufweist [30,92]. Desweiteren wurde nicht durchgehend die Anzahl der Fernmetastasen notiert, da auch das Vorliegen einer einzelnen Metastase in der Regel die kurative Intenion einer Therapie verhindert.

Abschließend ist zu sagen, dass die gleichzeitige Detektion des Primärtumors und die Evaluierung extrathorakaler Organe zum Staging innerhalb einer [^{18}F]FDG-PET/CT-Aufnahme die zusätzlichen Untersuchungen und invasiven Eingriffe reduzieren bzw. vollständig ersetzen könnten. Hierfür sind noch weitere Studien notwendig, die an einem großen Patientenkollektiv untersuchen, inwiefern die einzelnen konventionellen Methoden wirklich ersetzt werden können. Die fusionierte PET/CT scheint ein Verfahren zum „One-Stop-Shop-Diagnostik“ zu ein [43]. Hierunter versteht man eine Untersuchung, mittels derer alle Fragen in einem Arbeitsgang ausreichend geklärt werden können, wie z.B. das komplette Staging oder Fragen zum follow-up. Außerdem ist die Detektion sekundärer

maligner Geschehen bereits vor Eintreten klinischer Symptome ein möglicher Zugewinn. V.a. da solche Geschehen ebenfalls das Therapieregime ändern kann [71].

4.5 Beurteilung des Gesamttumorstadiums (nach UICC)

Abschließend soll noch das Gesamtstadium nach UICC betrachtet werden, das sich aus dem Primärtumor (T), dem Lymphknotenbefall (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) ergibt. Das komplette Tumorstadium bildet die Basis für das weitere Therapiemanagement und bestimmt letztendlich die Prognose.

Die vorliegende Studie bestätigt die Überlegenheit der Bildfusion (70,0%) über die Einzelmethoden. Im Gegensatz zur PET erhöhte sich die Erkennung des richtigen TNM-Stadiums um 7,5%. V.a. die CT erreichte lediglich eine Genauigkeit von 32,5%. Dies erhöht sich auf 47,5% bei Wertung von unsicheren Befunden als richtig, wenn man annimmt, dass aufgrund einer erneuten Evaluierung unsichere Befunde richtig gedeutet werden. Es ergaben sich am meisten unsichere Befunde in der CT. Die PET/CT konnte diese um mehr als 50% reduzieren und wies darüber hinaus die höchste Genauigkeit zur Stadienerkennung auf. Bei Betrachtung der einzelnen UICC-Stadien konnte die PET/CT und auch die PET ihre Überlegenheit v.a. in den frühen Stadien (I/II) zeigen. Die CT dagegen erzielte die höchste Sensitivität im Stadium UICC IIIB. Allerdings war auch in diesem Stadium die Bildfusion weiterhin sehr sensitiv. Im Stadium IIIA erzielte keine der drei Methoden ein befriedigendes Ergebnis, wobei zu beachten ist, dass lediglich 18 Patienten in diese Gruppe eingeschlossen waren.

Halpern et al. beschrieben eine signifikant erhöhte Genauigkeit von 83% in der PET/CT und 57% in der PET für die Erkennung des richtigen UICC-Stadiums [51]. Dies bedeutet eine Verbesserung des TNM-Stagings um 26%. Shim et al. haben die CT mit der PET/CT verglichen und eine 66%ige Erkennung des richtigen UICC-Stadiums für die CT erreicht bzw. 92% für die PET/CT. Die vorliegende Studie zeigte ebenfalls diesen Trend bei nicht ganz so hervorragenden Ergebnissen aufgrund eines abweichenden Patientenkollektivs. V.a. die Ergebnisse für die CT weichen deutlich ab. Bei Cerfolio et al. wurde das Stadium UICC I im PET/CT zu 52% richtig befundet vs. 33 % im PET bzw. das Stadium II zu 70% vs. 36% [18]. In unserer Arbeit wurde das Stadium I und II zusammengefasst. Es ergab

sich eine Sensitivität von 74,5% (PET) im Vergleich zu 81,8% (PET/CT). Die dargestellten Ergebnisse bestätigen die aufgrund von vorherigen Studien vermutete Überlegenheit der PET/CT beim Staging.

Limitierend auf die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie wirkt die Anzahl der Patienten in den einzelnen UICC- Stadien. So ist zum Beispiel eine Sensitivität von 33,3 % in der PET/CT zur Diagnose des IIIA-Stadiums unbefriedigend. Da nur 18 Fälle dieser Tumorausbreitung vorlagen, sollte dies nochmals an einem ausreichend großen Kollektiv nachgeprüft werden. Eine statistisch signifikante Aussage bezüglich des Tumorstadiums IIIB ist ebenfalls nicht möglich, da lediglich 7 Patienten mit histo-pathologischer Evaluierung davon betroffen waren.

Somit konnte auch für das UICC- Stadium der Trend zur hervorragenden Diagnostik durch die PET/CT bestätigt werden, wobei in den nächsten Jahren noch Studien mit einer höheren Fallzahl bzw. einem Multicenter- Ansatz folgen sollten.

4.6 Prognosemöglichkeiten durch die PET/CT

Für die Prognose nach Diagnosestellung eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) existieren zahlreiche Parameter. Der bedeutendste ist laut Literatur hierbei das histologisch gesicherte Tumorstadium [14]. Der Ansatz von dem durch ein bildgebendes Verfahren festgelegtes Tumorstadium, in dieser Studie UICC- Stadium, auf das Überleben zu schließen ist dagegen neu.
Die 1-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs ohne Wertung der rechtszensierten Daten lag bei 61,0%, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 44,7%. Patienten die aufgrund des PET/CT-Stadiums der Gruppe I+II zugeordnet wurden lebten nach 1 Jahr noch zu 81%, nach 2 Jahren noch zu 70%. Deutlich wich hierbei die Gruppe mit dem UICC-Stadium III ab. Die 1-Jahres-Überlebenrate betrug in diesem Kollektiv 66,0%, die 2-Jahresüberlebensrate nur noch 47,6%. Studienteilnehmer mit dem Tumorstadium UICC IV verstarben zu 62,3% im ersten Jahr (1-Jahres-Überlebensrate 37,7%), nach 2 Jahren lebten lediglich nur noch 20,0% der in die Studie eingeschlossenen Patienten dieses Tumorstadiums. Eine genauere Unterteilung war im Rahmen unserer Studie nicht möglich, das das Gesamtkollektiv der Patienten hierzu zu klein war. Die Unterteilung scheint aber

für die Vorhersagen wichtig zu sein, weil z.B. das 1-Jahres-Überleben im Stadium IA bei 94% liegt, dagegen weicht die Überlebensrate im Stadium IB mit 72% statistisch signifikant davon ab [78]. Insgesamt sind die von uns erhobenen Überlebenszahlen kritisch zu betrachten, da das Patientenkollektiv in manchen UICC-Stadien sehr klein war. Für die Zusammenfassung der Stadien I und II, die Bildung eines Gesamtstadiums III und eines Stadiums IV lassen sich statistisch signifikante Aussagen treffen (s. Abb. 15). Die Mortalitätsraten der Untergruppen wichen signifikant voneinander ab. Eine wichtige Frage im klinischen Alltag ist, ob der Patient einer Operation zugeführt werden soll oder nicht. Dabei bildet das Tumorstadium IIIA die Grenze. Patienten mit einer Ausdehnung ≤ IIIA können einer kurativen Operation zugeführt werden, Erkrankte mit einem Tumor >IIIA werden durch andere therapeutische Verfahren (Chemotherapie, Strahlentherapie) behandelt. Die Unterteilung erfolgte für alle 3 bildgebenden Verfahren gesondert, je nachdem welches Tumorstadium die Methode festgelegt hatte. In allen 3 Verfahren ergaben sich Überlebenszeitkurven, die signifikant voneinander abwichen. Der Log-rank-Test bestätigte die unterschiedliche Mortalität der Untergruppen. Um eine Vergleichbarkeit der Methoden untereinander zu erreichen wurde die Hazard-Rate berechnet. Diese gibt an inwiefern die Kaplan-Meier-Kurven (≤ IIIA versus >IIIA) voneinander abweichen. Hierbei zeigte die PET/CT die höchste Divergenz der Kurven. Somit unterscheidet nach den statistischen Berechnungen für unser Kollektiv die PET/CT die operablen Patienten von den nicht-operablen am besten. Diese bestätigte die Vermutung, dass die PET/CT am deutlichsten zwischen einer kurativen und palliativen Ansatz unterscheiden kann. Zu beachten ist, dass keinem Patienten nur aufgrund der PET/CT ein kurativer operativer Ansatz verwehrt wurde. Die Verwehrung auf Kuration durch eine Resektion wäre ethisch nicht vetretbar gewesen, da bis zu diesem Zeitpunkt der Impact des PET/CT noch nicht bekannt ist.

In unserer Arbeit wurden 14 Patienten trotz UICC ≤ IIIA in der PET/CT nicht operiert. Das Überleben dieser Gruppe wich statistisch signifikant von dem Kollektiv der restlichen nicht-operierten Patienten ab. Eine solche Unterscheidung war weder mit der CT noch mit der PET möglich. Somit wurde gezeigt, dass eine Therapiestrategie nach der PET/CT eventuell für die Patienten besser gewesen wäre und eine zusätzliche Operation das Leben vielleicht noch verlängert hätte. Kritisch hierbei ist allerdings die geringe Patientenzahl.

Außer dem Tumorstadium nehmen ebenfalls die Agressivität und die metabolische Aktivität des Tumors auf die Prognose Einfluss. Einige Studien der letzten Jahre wählten einen anderen Ansatz als unsere Studie und versuchten die Korrelation zwischen der entsprechenden Intensität der FDG-Anreicherung im Primarius und dem Gesamtüberleben bzw. dem progressionfreien Intervall aufzuzeigen [17,110].

Downey et al. publizierten, dass neben einer Primärtumorgröße von mehr als 3 cm auch max. SUV-Werte größer 9 einen signifikanter Vorhersageparameter für das Überleben darstellt. Lag die maximale SUV über 9 betrug das 2-Jahresüberleben 68%, bei einem SUV kleiner 9 dagegen 96% [30]. Sasaki et al. beschrieb einen cutt-of (Grenzwert) bei einem Wert von 5 [88]. Higashi et al. zeigten ebenfalls im Kollektiv von operierten Patienten eine Grenze bei einem max. SUV-Wert von 5. Patienten mit einem max. SUV $\leq$ 5 hatten ein signifikant größeres Rezidiv-freies Intervall als Patienten mit einem Wert > 5. [57]. Beurteilt wurden immer die [^{18}F]FDG-Anreicherungen im Primärtumor. Weitere Studien fanden differierende Grenzen [17,35]. Diese Inhomogenität er Grenzwerte ist wahrscheinlich in den unterschiedlichen Kollektiven, PET-Geräten oder Protokollen begründet. Daher können die bisherigen Grenzen nicht verallgemeinert werden und stellen bis zu diesem Zeitpunkt keinen Parameter dar, der generell angewendet werden kann. Hierfür werden Multicenter-Studien notwendig sein zur Festlegung einheitlicher Regelungen (standardisierte Bildaufnahmen, Rekonstruktion und Definition der ROI= „region of interest“). Eine fehlende Registrierung der max. SUV- Werte in unserer Arbeit verhindert einen direkten Vergleich mit den genannten Studien. Unsere Studie hat sich auf das TNM-System festgelegt, obwohl in der Literatur Einschränkungen vorbeschrieben sind. Eine reine Risikoabwägung anhand der TNM-Klassifikation sei fehlerbehaftet, da bei ca. 50% der Patienten, die in den Stadien I, II und zum Teil IIIA einer kurativen Operation unterzogen werden, ein Rezidiv auftrete [5].

Hicks et al. verglichen herkömmliche Staging-Methoden (CT; pre-PET-Stadien) mit dem PET (post-PET-Stadien). Aufgrund der PET wurden 34 zusätzliche Patienten wegen einer „extended disease“ (fortgeschrittenes Tumorstadium) in die palliative Gruppe zugeordnet. Die Zuteilung erschien richtig, da die Todesrate im Vergleich zu kurativ behandelten Patienten auf das 2,6 fache erhöht war [56]. Zu kritisieren ist, dass die PET-Stadien mit dem Wissen um weitere Parameter (andere Untersuchungen, Anamnese, Klinik) erhoben wurden. Ebenfalls wurde keinem Patienten die OP verwehrt nur auf Grundlage des PET.

Unsere Studie zeigte ebenfalls statistisch signifkant abweichende Ergebnisse für die Überlebensrate der kurativ und palliativen Gruppe. Außerdem ergaben aus dem Kollektiv

von 109 kurativ behandelten Patienten 14, die trotz der Zuteilung zu einer palliativen Therapie mit Hilfe des PET, eine kurative Ansatz erhielten. Sie differierten deutlich von den adäquat kurativ behandelten in ihrem Überleben [56]. Diese Ergebnisse konnten in unserer Studie für die PET/CT, trotz abweichendem Studienprotokoll, ähnlich für das Kollektiv der nicht-operierten Patienten gezeigt werden.

Trotz der differierenden Angaben, scheint der max. SUV- Wert ein Prognoseparameter zu sein. Daher ist die fehlende SUV-Messung und Registrierung in unserer Arbeit negativ zu bewerten. Eine Vergleichbarkeit der getroffenen Aussagen mit den zahlreichen früheren Studien wird dadurch nicht ermöglicht.

Desweiteren wäre eine Nachbeobachtung größer 5 Jahre wünschenswert gewesen, um eine direkte Vergleichbarkeit mit bisherigen Literaturangaben zu ermöglichen.

Für eine fundierte Aussage wäre eine Studie nötig, in denen die Patienten randomisiert einer Untersuchungsmethode (CT vs. PET vs. PET/CT) zugeteilt werden und explizit nach dieser ihre Therapie erhalten. Ein Vergleich der Gruppen würde zeigen inwiefern die durch die Methode erfolgte Stadieneinteilung mit entsprechender Therapie das Überleben des Patienten bestimmt bzw. wie gut die Methode zwischen Patienten unterscheiden kann, die einen Nutzen von einer Operation haben bzw. nicht. Aber aufgrund des nachgewiesenen Zugewinns an Informationen aufgrund von PET bzw. PET/CT zu den bisherigen Staging-Methoden ist eine solche Studie ethisch nicht vertretbar. Auch eine fehlende Evaluation der PET/CT in großen Studien lässt es unverantwortlich erscheinen, Patienten nur aufgrund dieses Verfahrens zu stagen und therapieren. Die Anwendbarkeit von randomisierten Kontrollstudien für Staging-Methode wurde kürzlich ebenfalls kritisch hinterfragt [103].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Ergebnisse zu den Prognosemöglichkeiten durch die [^{18}F]FDG- PET/CT in dieser Pilotstudie vielversprechend erscheinen. Allerdings sind diese noch nicht ausreichend, um generelle Aussagen treffen zu können. Es werden weitere Studien notwendig sein, um die Wertigkeit der PET/CT-Diagnostik diesbezüglich nachzuweisen.

5 Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom ist weltweit der häufigste diagnostizierte maligne Tumor. Für die Therapie ist die Kenntnis der Tumorausdehnung von Bedeutung. Bei einem Malignom in lokal begrenzter Ausbreitung kann eine primäre Operation erfolgen, dagegen bei Metastasierung in die Lymphknoten oder in andere Organe muss ein anderes Therapiemanagement gewählt werden.

Die bisherige Diagnostik beschränkte sich vor allem auf invasive Verfahren bzw. auf herkömmliche bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie, die auf anatomischen Informationen beruhen.

Mit Einführung der Positronenemissionstomographie (PET) als Verfahren, das sich die metabolischen Abläufe in einer Tumorzelle zu nutze macht, wurde eine neuer Ansatz der Diagnostik gewählt. Der am häufigsten eingesetzte Tracer, so auch in der vorliegenden Studie, ist die [^{18}F]Fluordesoxyglucose. Diese sammelt sich verstärkt aufgrund des erhöhten Stoffwechselumsatzes in malignen Zellen an.

Im Rahmen dieser Studie sollte überprüft werden, inwiefern die Kombination aus CT und PET in der integrierten PET/CT die Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden und das Staging des Lungenkarzinoms verbessert.

Hierzu wurde eine prospektive Studie von Januar 2002 bis Dezember 2004 am Universitätsklinikum Ulm unter Beteiligung der Klinik für Nuklearmedizin, Innere Medizin II, Gefäß- und Thoraxchirurgischen Klinik sowie des Institutes für Pathologie durchgeführt. Insgesamt wurden 267 Patienten mit einem Lungenrundherd in das Forschungsprojekt aufgenommen. Diese erhielten zusätzlich zur herkömmlichen Diagnostik eine PET/CT- Untersuchung. Von 80 der Teilnehmer wurde aufgrund der durchgeführten primären Operation eine Histologie gewonnen, die als Goldstandard für die T(umor)N(odus)M(etastasis)- Klassifikation nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) galt.

Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Überlegenheit der metabolischen Verfahren gegenüber der Computertomographie bei der Dignitätsbeurteilung eines Lungenrundherdes. Die PET/CT konnte keinen weiteren signifikanten Informationsgewinn im Vergleich zur PET erreichen, wurde durch Einbeziehung der anatomischen Information sogar diskret in den statistischen Größen verschlechtert. Die PET erreichte eine Sensitivität von 97,6%, eine Spezifität von 66,1% sowie eine Treffsicherheit von 93,6%. Außerdem wurde hier die geringste Anzahl an unsicheren Befunden beobachtet.

Bei der Beurteilung des Primärtumorstadiums war die PET/CT mit einer Gesamtsensitivität von 80% den beiden anderen Verfahren signifikant überlegen. Der deutliche Vorteil ergab sich für die Tumorstadien T3 und T4. Für die Stadien T1 und T2 ist sie der alleinigen PET gleichzusetzen. Die PET/CT war die Methode mit den wenigsten unsicheren Befunden.

Die Diagnostik der Lymphknotenmetastasen war aufgrund des Patientenkollektivs mit vielen Mikrometastasierungen von sehr frühen Tumorstadien schwierig. Dennoch war auch hier die PET/CT das Verfahren mit der geringsten Anzahl an unsichern Befunden sowie der höchsten Spezifität von 97,7%. Für die klinisch relevante Auswertung wurde eine Treffsicherheit von 83,8% erreicht. Die PET/CT war nach dem Mc-Nemar-Test der CT signifikant überlegen, der PET dagegen nicht.

Auch für die Fernmetastasensuche eignete sich die PET/CT besser. Es konnte eine genauere Lokalisation der Metastasen bzw. eine Änderung der Anzahl dieser verzeichnet werden.

Bei der Beurteilung des UICC- Stadiums (Union Internationale Contre le Cancer) wurde mit einer Genauigkeit von 73,8% der Vorteil der PET/CT demonstriert.

Am Rande wurden die Prognosemöglichkeiten durch die PET/CT aufgrund des festgelegten Tumorstadiums nach TNM betrachtet. Es zeigte sich, dass die PET/CT am besten zwischen den primär operablen (UICC $\leq$ IIIA) und den nicht-operablen (UICC > IIIA) Patienten im Gesamtkollektiv unterscheiden konnte. Außerdem konnte nur die PET/CT 14 Patienten aus dem Kollektiv der 105 nicht-operativ versorgten Patienten aufgrund des UICC-Stadiums ($\leq$IIIA) herausfiltern, die bei nicht durchgeführter Operation (trotz im PET/CT empfohlen) statistisch signifikant länger lebten.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die fusionierte PET/CT ein diagnostisches Verfahren ist mit vielen Vorteilen gegenüber den Einzelmethoden bei der Beurteilung von Lungenrundherden bzw. dem Staging von Lungenkarzinomen. In der vorliegenden Arbeit konnten einige Verbesserungen im Vergleich zur PET und CT allein gezeigt werden, auf diese sich dann eine adäquater Therapieansatz stützen kann. Auch bei den Prognosemöglichkeiten durch die PET/CT ergaben sich viel versprechende Ergebnisse. Um eine generelle Einführung der PET/CT in die prätherapeutische Diagnostik- Leitlinien zu empfehlen, werden allerdings noch Studien mit einem größeren Patientenkollektiv bzw. Multicenter-Studien notwendig sein.

6 Literaturverzeichnis

1 American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2007. American Cancer Society, Atlanta, S. 13-14 (2007)

2 Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF: To enhance or not to enhance? ^{18}F-FDG and CT contrast agents in dual-modality ^{18}F-FDG PET/CT. J Nucl Med 45: 56-65 (2004)

3 Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS: Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. Radiology 299: 526-533 (2003)

4 Aquino SL, Fischman AJ: Does whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography have an advantage over thoracic positron emission tomography for staging patients with lung cancer? Chest 126: 755-760 (2004)

5 Asumra H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Shimosato Y, Naruke T: Lmyph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? J Thorac Cardiovasc Surg 111: 1125-1134 (1996)

6 Bakheet SM, Saleem M, Powe J, Al-Amro A, Larson SG, Mahassion Z: F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. Clin Nucl Med 25: 273-278 (2000)

7 Barker JM, Silvestri GA: Lung cancer staging. Curr Opin Pulm Med 8: 287-293 (2002)

8 Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, Altman H, Keidar Z, Israel O: Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med 44: 1200-1209 (2003)

9 Baum RP, Presselt N, Bonnet R: Lungenrundherde und nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom. In: Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ (Hrsg): PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendung. Springer, Berlin Heidelberg NewYork, S. 89-105 (1998)

10 Beckles MA, Spir o SG, Colice GL, Rudd RM: Initial Evaluation of Patient With Lung Cancer: Symptomes, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndroms. Chest 123: 97-104 (2003)

11 Bittner RC, Felix R: Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state-of-the-art. Eur Respir J 11: 1392-1404 (1998)

12 Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW: PET/CT: Form and Function. Radiology 242: 360-385 (2007)

13 Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y: The new World Health Organization classification of lung tumors. Eur Respir J 18: 1059-1068 (2001)

14 Brundage MC, Davies C, Mackillop WJ: Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. Chest 122: 1037-1057 (2002)

15 Bryant AS, Cerfolio RJ: The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. Ann Thorac Surg 82: 1016-1020 (2006)

16 Buccheri G, Ferrigno D: Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65: 1097-1105 (2006)

17 Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA: The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. J Thorac Cardiovasc Surg 130: 151-159 (2005)

18 Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghnveer V, Mountz JM, Bartolucci AA: The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. Ann Thorac Surg 78: 1017-1023 (2004)

19 Chooi WK, Matthews S, Bull MJ, Morcos SK: Multisclice computed tomography in staging lung cancer: the role of multiplanar image reconstruction. J Computed Assist Tomogr 29: 357-360 (2005)

20 Czernin J, Auerbach MA: Clinical PET/CT imaging: Promises and misconceptions. Nucl Med 44: 18-23 (2005)

21 De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen J, Paul MA, Hoekstra OS: The size of medistinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 29: 26-29 (2006)

22 De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G, Nafteux P, Van Raemdonck D, Mortelmans L, Nackaerts K, Vansteenkiste J: Prospective comparative study of integratet positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy n the assessment of residual mediastinal lymph node disease aofter induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. Clin Oncol 24: 3333-3339 (2006)

23 De Wever W, Meylaerts L, De Ceuninck L, Stroobants S, Verschalken JA: Additional value of intergrated PET/CT in the detection and characterization of lung metastases: correlation with CT alone, PET alone. Eur Radiol 17: 467-473 (2007)

24 Deslauries J, Gregoire J: Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. Chest 117: 96-103 (2000)

25 Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA: Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 132: 202–220 (2007)

26 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik. Pneumologie 48: 296-299 (1994)

27 Dietlein M, Moka D, Weber K, Theissen P, Schicha H: Cost-effectiveness of PET in the management algorithms of lung tumours: Comparison of economic data. Nuklearmedizin 40: 122-128 (2001)

28 Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. :Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. Eur J Cardiothorac Surg 8: 37-42 (1994)

29 Dillmans B, Deneffe G, Verschalken J, Decramer M: Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer: a study of 569 patients. Eur J Cardiothorac Surg 6: 37-42 (1994)

30 Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Vincent A, Bains MS, Larson S, Rusch V: Preoperative F-18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. J Clin Oncol 22: 3255-3260 (2004)

31 Drings P, Wannenmacher M, Stamatis G: Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg): Therapiekonzepte Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg NewYork, 4. Auflage, S. 676- 677 (2003)

32 Erasmus JJ, Conolly JE, McAdams HP, Roggli VL: Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphology evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. Radiographics 20: 43-58 (2000)

33 Erasmus JJ, Mc Adams HP, Conolly JE: Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. Radiographics 20: 59-66 (2000)

34 Erasmus JJ, Patz EF, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, Goodman PC: Evaluation of andrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Am J Roentgenol 168: 1357-1360 (1997)

35 Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, Reihnold M, Hehr H, Budach W, Lange HJ, Bares R: Is standardized F-FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage III non-small cell lung cancer? Eur J Nucl Med Mol Imaging 33: 263-269 (2006)

36 Garcia JR, Simo M, Perez G, Soler M, Lopez S, Setoain X, Lomena F: 99mTc-MDP bone szintigraphy and 18F-FDG positron emission tomography in lung and prostate cancer patients: different affinity between lytic and sclerotic bone metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30: 1714 (2003)

37 Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RI, Thun MJ: Global Cancer Facts & Figures 2007. American Cancer Society, Atlanta, S.2-3 (2007)

38 Gdeedo A, van Schil P, Corthouts B, van Mieghem F, van Meerbeeck J, van Marck E: Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. Eur Respir J 10: 1547-1551 (1997)

39 Gilman MC, Equino SL: State-of-the-art FDG-PET imaging in lung cancer. Semin Roentgenol 40: 143-153 (2005)

40 Glazer GM, Gross BH, Quint LE et al: Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. Am J Roentgenol 144: 261-265 (1985)

41 Glisson SD: Lung Cancer. In: Djulbegovic B, Sullivan DM (eds): Decision making in oncology: evidence-based managment. Churchill Livingstone, NewYork, S. 159-169 (1997)

42 Goerres GW, Kamel E, Seifert B, Burger C, Buck A, Hany TF, Von Schulthess GK: Accuracy of image coregistration of pulmonary lesions in patient with non-small cell lung cancer usion an integrated PET/CT system. J Nucl Med 43:1469-1475 (2002)

43 Goerres GW, von Schulthess GK, Steinert HC: Why most PET of Lung and Head-and-Neck Cancer will bei PET/CT. J Nucl Med 45: 66-71 (2004)

44 Goo JM, Im JG, Do KH, Yeo JS, Seo JB, Kim HY, Chung JK: Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. Radiology 216: 117-121 (2000)

45 Gould MK, Kuscher WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK: Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small lung cancer: meta-analysis. Ann Intern Med 139: 879-892 (2003)

46 Gould MK, Maclean CC, Kuscher WG, Rydzak CE, Owens DK: Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. J Am Med Assoc 285: 914-924 (2001)

47 Gupta N, Gill H, Graeber G, Bishop H, Hurst J, Stephens T: Dynamic positron emission tomography with F18-fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/ mediastinal lesion. Chest 114: 1105- 1111 (1998)

48 Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA: Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodesoxyglucose in evaluation of small (<1cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3cm) lymph node lesions. Chest 117: 773-778 (2000)

49 Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA: Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. Ann Surg 229: 286-291 (1999)

50 Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR: Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. Chest 120: 521-527 (2001)

51 Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, Crawford TL, Fueger BJ, Phleps ME, Czernin J: Presurgical staging of non-small lung cancer – positron emissions tomography, integrated positron emissions tomography/CT, and software image fusion. Chest 128: 2289-2297 (2005)

52 Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, Patterson GA: The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. J Thoracic Cardiovasc Surg 118: 894-899 (1999)

53 Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK: PET diagnostic accuracy: Improvement with In-line PET-CT system: Initial results. Radiology 225: 575-581 (2002)

54 Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, Nagai A, Ohnuki T, Nishikawa T, Kusakabe K: Accuray of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with ^{18}F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. J Nucl Med 47: 426-431 (2006)

55 Haura EB: Treatment of advanced non-small cell lung cancer: a review of current randomised clinical trials and an examination of emerging therapies. Cancer Control 8: 326-336 (2001)

56 Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, Hogg A, McKenzie AF, Matthews JP, Ball DL: 18F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. J Nucl Med 42: 1596-1604 (2001)

57 Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T, Nambu Y, Oguchi M, Seki H, Taki S, Tonami H, Yamamotu I: F18-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. J Nucl Med 43: 39-45 (2002)

58 Higshino T, Ohno Y, Takenaka D et al: Thin-section multiplanar reformats from multi-detector-row CT data: utility for assessment of regional tumor extent in non-small cell lung cancer. Eur J Radiol 56: 48-55 (2005)

59 Hoffmann H, Dienemann H: Der pulmonale Rundherd- Prinzipien der Diagnostik. Dt. Ärztebl 16: 907-912 (2000)

60 Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ: Cancer Statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57: 43 – 66 (2007)

61 Jeong YJ, Yi CA, Lee KS: Solitary pulmonary nodules: Detection, characterization, and guidance for further diagnostic workup and treatment. Am J Roentgenol 188: 57-68 (2007)

62 Kalff V, Hicks JR, MacManus MP et al: Clinical impact of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non small cell lung cancer: a prospective study. J Clin Oncol 19: 111-118 (2001)

63 Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT, Stumpe KD, von Schulthess GK, Steinert HC: Whole-body 18F-FDG-PET improves the management of patients with small cell lung cancer. J Nucl Med 44:1911-1917 (2003)

64 Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, Czernin J, Schiepers : Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. J Nucl Med 48: 214-220 (2007)

65 Klein JS, Salomon G, Stewart EA: Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauce automated cutting needle: results in 122 patients. Radiology 198: 715-720 (1996)

66 Kohlhäufl M, Häußinger K: Ätiologie und Epidemiologie des Lungenkarzinoms. In: Huber R, Tumorzentrum München (Hrsg) Tumoren der Lunge und des Mediastinums, Manual des Tumorzentrums München, 7. Auflage, W Zuckschwerdt, München Wien NewYork, S. 1-6 (2006)

67 Krüger S, Buck AK, Blumstein NM, Pauls S, Schelzig H, Kropf C, et al: Use of integrated FDG PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumours. J Intern Med 260: 545-550 (2006)

68 Kuehl H, Antoch G: How much do we need for PET/CT? Nuklearmedizin 44: 524-531 (2005)

69 Lam S, McAuley C, leRiche JC, Palcic B: Detection and Lokalization of Early Lung Cancer by Fluorecence Bronchoscopy. Cancer 89: 2468-2473 (2000)

70 Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC: Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 348: 2005-2007 (2003)

71 Lardinois D, Weder W, Roudas M, von Schulthess GK, Tutic M, Moch H, Stahel RA, Steinert HC: Etiology of Solitary Extrapulmonary Positron Emission Tomography and Computed Tomography Findings in Patients With Lung Cancer. J Clin Oncol; 23: 6846-6853 (2005)

72 Lee JD, Ginsberg RJ: Lung cancer staging: the value of ipsilateral scalene lymph node biopsy performed at mediastinoscopy. Ann Thorac Surg 62: 338-343 (1996)

73 Lobrano MB, Hayman E, Dekelbaum M, Campeau R: Biopsy findings in PET/CT-positive lung lesions in a community hospital. J La State Med Soc 157: 319-324 (2005)

74 Low SY, Eng P, Keng GH, Ng DC: Positron emission tomography with CT in the evaluation of non-small cell lung cancer in populations with a high prevalence of tuberculosis. Respirology 11: 84-89 (2006)

75 Magnani P, Carretta A, Rizzo G, Fazio F, Vanzulli A, Lucignani G, Zannini P, Messa C, Landoni C, Gilardi MC del Maschino A: FDG/PET and spiral CT image fusion for mediastinal lymph nodes assessment of non small cell lung cancer patients. J Cardiovasc Surg 40: 741-748 (1999)

76 Marom EM, McAdams HP, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, Herndon JE, Patz Jr EF: Staging Non-Small Cell Lung Cancer with Hole-Body PET. Radiology; 212: 803-809 (1999)

77 Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A: Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. J Nucl Med 43: 167-173 (2002)

78 Mountain CF, Dresler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 111: 1718-1723 (1997)

79 Ost D, Fein AM, Feinsilver SH: The Solitary pulmonary nodule. N Engl J Med: 248: 2535-42 (2003)

80 Oswald NC, Hinson KF, Canti G, Miller AB: The diagnosis of primary lung cancer with special reference to sputum cytology. Thorax 26: 623-627 (1971)

81 Pantel K, Izbicki J, Passlick B, Angstwurm M, Haussinger K, Thetter O, Riethmuller G: Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non- small cell lung cancer without overt metastases. Lancet 347: 649-653 (1996)

82 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55: 74-108 (2005)

83 Patz EF Jr, Connolly J, Herndon J: Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. Am J Roentgenol 174: 769-774 (2000)

84 Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Kroeter GH, Fidler V, Pruim J, Green HJ: Preoperative staging of non-small lung cancer with 18F-fluorodeoxyglucose of positron emission tomography. N Engl J Med 343: 254-261 (2000)

85 Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis JR, Krupnick AS, Kazerooni EA, Iannettonie MD, Whyte RI, Orringer MB: Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small lung cancer. Ann Thorac Surg; 62: 246-250 (1996)

86 Robert Koch- Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch- Insitut, Berlin, S.46-49 (2008)

87 Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, Erasmus J, Allen P, Forster K, Putman JB, Herbst RS, Moran CA, Podoloff DA; Roth JA, Cox JD: [18F] Fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 23: 1136-1143 (2005)

88 Schmidlin P, Bellemann ME, Brix G: Iterative reconstruction of PET images using a high-overrelaxation single-projection algorithm. Phys Med Biol 42: 569-582 (1997)

89 Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, Dewan NA, Sunderland JJ: Mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. J Thorac Cardiovasc Surg 111: 642-648 (1996)

90 Scott WJ, Shepherd J, Gambir SS: Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small lung cancer: a decision analysis. Ann Thorac Surg 66: 1876-1883 (1998)

91 Shah SK, McNitt-Gray MF, Rogers SR, Goldin JG, Shuh RD, Sayre JW, Petkovska I, Kim HJ, Aberle DR: Computer aided characterization of the solitary pumonary nodule using volumetric contrast enhancement features. Acad Radiol 12: 1310-1319 (2005)

92 Shim SS, Lee KS, Choi JY, Chung MJ, Lee EJ: Focal parenchymal lung lesions showing a potential of false-positive and false-negative interpretations on integrated PET/CT. Am J Roentgenol 186: 639-648 (2006)

93 Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, Choi JY, Kwon OJ, Shim YM, Kim S: Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. Radiology 236: 1011-1019 (2005)

94 Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F: Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 132: 178–201 (2007)

95 Simon GR, Turrisi A: Management of Small Cell Lung Cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 132: 324 – 339 (2007)

96 Smythe WR: Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer. Cancer Control 8: 318-325 (2001)

97 Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland, 2005. Statistisches Bundesamt Fachserie 12, Reihe 4: 44-50 (2007)

98 Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K, Naidich DP, Path EF, Hartman TE, Muhm JR, Weaver AL: Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology 214: 73-80 (2000)

99 The British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Comittee: British Thoracic Society Guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax 56: 1-21 (2001)

100 Thomas M, Stuschke M, Stamatis G: Nichtkleinzellige Lungenkarzinome. In: Seeber S, Schütte J: Therapiekonzepte Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg NewYork, S. 588-614 (2007)

101 Toloza EM, Harpole L, McCrory DC: Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of current evidence. Chest 123: 137-146 (2003)

102 Truong MT, Erasmus JJ, Macapinlac HA, Marom EM, Mawlawi O, Gladish GW, Sabloff BS, Bruzzi JF, Munden RF: Integrated positron emission tomography / computed tomography in patients with non-small cell lung cancer – normal variants and pitfalls. J Comput Assist Tomogr 29: 205-209 (2005)

103 Valk RM: Randomized controlled trials are not appropriate for imaging technology evaluation. J Nucl Med 41: 1125-1126 (2000)

104 van Tinteren H, Hoeckstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Domans EF, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJ: Effectiveness of positron emissions tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-lung lung cancer: the PLUS multicenter randomised trail. Lancet 359: 1388-1393 (2002)

105 Vansteenkiste JE, Stroobants SS: Lung Cancer. In: Oehr, Coleman, Biersack (eds): PET and PET-CT in Oncology. Springer, Berlin Heidelberg NewYork, S. 149-165 (2003)

106 Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Lyen PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE, Mortelmans LA, Demedts MG: Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. J Clin Oncol 16: 2142-2149 (1998)

107 Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeken EK, Nuyts JL, Maes FP, Bogaert JG: FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? The Leuven Lung Cancer Group. Eur J Nucl Med. 25: 1495-501 (1998).

108 Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, Mortelmans LA, Demedts MG: Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. J Clin Oncol. 17: 3201-3206 (1999)

109 Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, Corsten FJ, Oyen WJ: FDG-PET in staging lung cancer: how does it change algorithm? Lung Cancer 44: 175-181 (2004)

110 Vesselle H, Turcotte E, Wiens L, Schmidt R, Takasugi JE, Lalani T, Vallieres E, Wood DE: Relationship between non-small cell lung cancer fluorodeoxyglucose uptake at positron emission tomography and surgical stage with relevance to patient prognosis. Clin Cancer Res 10: 4709-4716 (2004)

111 Voigt W: Ulmer Tumordokumentation CREDOS2. Expose. Tumorzentrum Universitätsklinikum Ulm (2006)

112 Von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: Current applications and future directions. Radiology 238: 405-422 (2006)

113 Webb WR: Lung cancer and bronchopulmonary neoplasms. In: Webb WR, Higgins CB (eds): Thoracic Imaging: Pulmonary and Cardiovascular radiology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S. 66-111 (2004)

114 Webb WR: Radiologic evaluation of solitary pulmonary nodule. Am J Roentgenol 154: 701-708 (1990)

115 Webb WR: Solitary and multiple nodules, masses, cavities, and cystes. In: Webb WR, Higgins CB (eds): Thoracic Imaging: Pulmonary and Cardiovascular radiology. Lippincott Williams & Wilkins, Philapelphia, S. 271-305 (2004)

116 Whittlesey D: Prospective computed tomographic scanning in the staging of bronchogenic cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 95: 876-882 (1988)

117 Wunderbaldinger P, Bankier AA, Strasser G, Hoffmann U, Schäfer-Prokop C, Herold CJ: Staging des Bronchialkarzinoms. Radiologe 39: 525-537 (1999)

118 Yankelevitz DF, Henschke CI: Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? AM J Roentgenol 168: 325-328 (1997)

119 Yi CA, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Kwon OJ, Kim H, Shim YM, Chung MJ: Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: Comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. J Nucl Med 47: 443-450 (2006)

7 Anhang

Anhang 1: Patienteninformation

Universität Ulm
Medizinische Fakultät

Universität Ulm, Abt. Radiologie III, 89070 Ulm

Abteilung Nuklearmedizin

Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. med. S.N. Reske
Robert-Koch-Straße 8, D-89081 Ulm
Telefon: (0731) 500-0
Durchwahl: (0731) 500-24500
Telefax: (0731) 500-24503
Postanschrift: D-89070 Ulm
e-Post: sven.reske@medizin.uni-ulm.de

Datum:

Patienteninformation

Titel der Studie: **PET-CT zum Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

Sehr geehrte(r), liebe(r) Patient(in)

wie Sie bereits wissen, sollen Sie wegen eines bösartigen Lungentumors behandelt werden. Für die Planung der Behandlung ist es wichtig, die Ausbreitung des Tumors auf andere Organe wie Lymphknoten, Lunge, Leber oder das Skelettsystem so genau wie möglich zu erfassen. Dies ist mit den derzeit in der Routine eingesetzten bildgebenden Verfahren oft nicht optimal möglich.

Durchführung:
In dieser klinischen Studie ist vorgesehen, dass bei Ihnen vor Operation bzw. vor Beginn der Therapie eine PET-CT-Untersuchung durchgeführt wird. Es handelt sich hier um eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Computertomographie (CT) zusammen in einer Untersuchung. PET ist eine Schnittbilduntersuchung, die den Zuckerstoffwechsel des Körpers bildlich darstellt. Der dafür verwendete Traubenzucker (Glucose) wird mit der schwach radioaktiven Substanz Fluorid (F-18) markiert. Tumore und Metastasen zeigen aufgrund eines erhöhten Energiebedarfs eine gesteigerte Aufnahme von Glucose, was mittels PET sichtbar gemacht werden kann. Dieses Verfahren wird bereits seit 1980 in der Tumordiagnostik am Menschen erfolgreich eingesetzt. Eine Arzneimittelzulassung liegt vor, die radioaktiv markierte Glucose wird in Übereinstimmung mit dem Arzneimittelgesetz in der untersuchenden Abteilung hergestellt und auf ihre Qualität untersucht.
Für die PET erhalten Sie nach einer Nüchternphase von mindestens 6 Stunden eine Injektion mit der schwach radioaktiven Substanz (F-18-markierte Glucose). Vor der CT-Untersuchung bekommen Sie ein Kontrastmittel verabreicht.
Das PET-CT-Gerät sieht äußerlich dem Ihnen bereits bekannten Computertomographen (CT) sehr ähnlich. Während der Dauer der Untersuchung sollten Sie sich nicht bewegen. Vom eigentlichen Messvorgang spüren Sie nichts.
Nach einer Wartezeit von etwa 45 Minuten – 1,5 Stunden nach Injektion erfolgt die Untersuchung, die etwa 90 min dauern wird. Sie beginnt mit der CT Untersuchung von der Schädelbasis bis zur Leiste. Die PET-Messung wird daraufhin ebenfalls von der Schädelbasis bis zur Leiste durchgeführt.

Besteht bei Ihnen eine Schilddrüsenüberfunktion oder Kontrastmittelallergie so teilen Sie uns dies bitte unverzüglich mit. Bei einer Schilddrüsenüberfunktion müssen Sie vor der Untersuchung Irenat-Tropfen einnehmen. Die Irenattherapie ist bis zum 2. Tag nach der Untersuchung weiterzuführen.

Nebenwirkungen:
Fluor-18 wurde in den sechziger und siebziger Jahren zur Skelettdiagnostik und seit ca. 1980 zur Tumordiagnostik an Tausenden von Patienten ohne Nebenwirkungen eingesetzt. Ihr Gesundheitszustand wird sich nach der Injektion nicht verändern. Nach der Untersuchung bestehen keine Einschränkungen oder Beeinträchtigungen für den üblichen Tagesablauf (z.B. Autofahren, Bedienen von Maschinen usw.).

KM-Allergie beim CT:
Die Strahlenexposition der PET-Untersuchung selbst (7,4 mSv) ist vergleichbar mit anderen nuklearmedizinischen oder radiologischen Untersuchungen. Sie ist als etwas geringer als die einer gewöhnlichen CT-Untersuchung einzuschätzen (CT Thorax ca. 10 mSv, CT Abdomen 15 mSv, zusammen ca 25mSv) und liegt in der Größenordnung von der 3-8 fachen jährlichen natürlichen Strahlenexposition. Dazu kommt bei unserer Fusionsuntersuchung natürlich noch die Strahlenexposition durch das CT, die sich wie oben beschrieben verhält. Das Risiko einer Blutung, Venenentzündung oder Nervenschädigung ist genau wie bei anderen Injektionen extrem gering.

Nutzen:
Das Verfahren der PET-CT-Untersuchung ist eines der neusten technischen Untersuchungsverfahren. Es besteht die Möglichkeit, dass Tumorherde, die den üblichen Methoden zum Staging (Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Ultraschall) entgangen sind durch das PET-CT entdeckt werden. In der Kombination der beiden Untersuchungen ergibt sich für Sie ein deutlich geringerer Zeit- und Organisationsaufwand als bei der getrennten Durchführung beider Untersuchungen. Sollte der Verdacht auf eine bislang unentdeckte Metastase bestehen, werden solche Herde mit Standardverfahren weiter nachuntersucht oder punktiert, so dass im Falle der Bestätigung die Behandlung angepasst werden kann. Um auch Herde zu finden, die selbst mit dem PET-CT übersehen werden könnten, werden alle bisher durchgeführten Untersuchungen beibehalten. Wenn sich mit keiner der genannten Untersuchungen bösartige Herde in anderen Organen finden, wird eine größere diagnostische Sicherheit gewonnen.

FREIWILLIGKEIT:
An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre weitere medizinische Betreuung.

ERREICHBARKEIT DES PRÜFARZTES:
Sollten während des Verlaufes des Forschungsprojektes Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit folgende(n) Ansprechpartner **Herr Dr. med. N. Blumstein** unter der Telefonnummer **(0731) 500-24506** erreichen.
In Notfällen gilt folgende Nummer: (0731) 500-24511

VERSICHERUNG:
Während der Teilnahme an dem Forschungsprojekt genießen Sie Versicherungsschutz. Es gelten die allgemeinen Haftungsbedingungen.
Einen Schaden, der Ihrer Meinung nach auf die klinische Studie zurückzuführen ist, melden Sie bitte unverzüglich dem Prüfarzt.
Einer anderweitigen ärztlichen Behandlung, welche die Behandlung im Rahmen dieser klinischen Studie beeinflussen könnte, dürfen Sie sich (ausgenommen im Notfall) nur in Absprache mit dem Prüfarzt unterziehen.

SCHWEIGEPFLICHT/DATENSCHUTZ:

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieser klinischen Studie betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.

Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen autorisierte Personen (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) Einsicht in die studienrelevanten Teile der Krankenakte nehmen.

Sofern zur Einsichtnahme autorisierte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

....

Datum Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Anhang 2: Einwilligungserklärung

Universität Ulm
Medizinische Fakultät

Universität Ulm, Abt. Radiologie III, 89070 Ulm

Abteilung Nuklearmedizin

Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. med. S.N. Reske
Robert-Koch-Straße 8, D-89081 Ulm
Telefon: (0731) 500-0
Durchwahl: (0731) 500-24500
Telefax: (0731) 500-24503
Postanschrift: D-89070 Ulm
e-Post: sven.reske@medizin.uni-ulm.de

Datum:

Einwilligungserkärung

Name der Studie: **PET-CT zum Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir Dr. ..... ausreichend erklärt.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.

Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....
(Name des Patienten)

....
Ort, Datum (Unterschrift des Patienten)

INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden

2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....
(Name des Patienten)

....
Ort, Datum (Unterschrift des Patienten)

Anhang 3: Datenerhebungsbogen

PET-CT zum Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms: Prospektive Analyse (standardisiertes Auswertprotokoll)

Patientenkürzel (Initialen und Geburtsdatum TT/MM/JJJJ) .....

Stammdaten

Name .....

Vorname .....

Straße-Nr. .....

PLZ-Ort .....

Geb.-Datum .....

Pat.-ID .....

Patientenkürzel (Initialen und Geburtsdatum TT/MM/JJJJ) .....

CT-Untersuchung:

Untersuchungsdatum _____

Untersuchungsgerät _____

Scanbereich _____

Technisch: ☐ suffzient ☐ insuffizient (Begründung angeben)

KM-Bolusprogramm: _____

FDG- PET-Untersuchung:

Untersuchungsdatum _____

Untersuchungsgerät _____

Anzahl der Bettpositionen _____

Technisch: ☐ suffzient ☐ insuffizient (Begründung angeben)

PET/CT-Untersuchung:

Untersuchungsdatum _____

Untersuchungsgerät _____

Scanbereich _____

Technisch: ☐ suffzient ☐ insuffizient (Begründung angeben)

KM-Bolusprogramm: _____

Low-dose CT: ☐ ja ☐ nein

CT-Auswertung:

Patientenkürzel (Initialen und Geburtsdatum TT/MM/JJJJ) .....

TNM-Klassifizierung (nach UICC 2002)

Primärtumor

1. Tx
2. T1
3. T2
4. T3
5. T4

Lymphknoten-Metastasierung

1. Nx
2. N1
3. N2
4. N3

Fernmetastasierung ja nein

		Singulär	multifok.
1. Leber		☐	☐
2. Skelett/Knochenmark		☐	☐
3. Nebenniere	☐re ☐ li	☐	
4. andere (Freitext).....		☐	☐

TNM-Ergebnis

T **N** **M**

2. Möglichkeit (bei Unsicherheit) *

T **N** **M**

Weitere wichtige Befunde (Freitext)

Fehlregistrierungen ja nein

- Lokalisation
  - Primärtumor
  - Lymphknoten

  Organ

*** falls eine klare Unterscheidung zwischen verschiedenen Tumorstadien (z.B. T3 oder T4) nicht möglich ist, sollen beide Stadien vermerkt werden, die Beurteilung wird im weiteren für gleichwertig erachtet**

PET Auswertung:

Patientenkürzel (Initialen und Geburtsdatum TT/MM/JJJJ) .....

TNM-Klassifizierung (nach UICC 2002)

Primärtumor

6. Tx
7. T1
8. T2
9. T3
10. T4

Lymphknoten-Metastasierung

5. Nx
6. N1
7. N2
8. N3

Fernmetastasierung ja nein

		Singulär	multifok.
5. Leber		☐	☐
6. Skelett/Knochenmark		☐	☐
7. Nebenniere	☐re ☐ li	☐	
8. andere (Freitext).....		☐	☐

TNM-Ergebnis

T **N** **M**

2. Möglichkeit (bei Unsicherheit) *

T **N** **M**

Weitere wichtige Befunde (Freitext)

Fehlregistrierungen ja nein

- Lokalisation
  - Primärtumor
  - Lymphknoten

  Organ

*** falls eine klare Unterscheidung zwischen verschiedenen Tumorstadien (z.B. T3 oder T4) nicht möglich ist, sollen beide Stadien vermerkt werden, die Beurteilung wird im weiteren für gleichwertig erachtet**

PET/CT-Auswertung:

Patientenkürzel (Initialen und Geburtsdatum TT/MM/JJJJ) .....

TNM-Klassifizierung (nach UICC 2002)

Primärtumor

11. Tx
12. T1
13. T2
14. T3
15. T4

Lymphknoten-Metastasierung

9. Nx
10. N1
11. N2
12. N3

Fernmetastasierung ja nein

		Singulär	multifok.
9. Leber		☐	☐
10. Skelett/Knochenmark		☐	☐
11. Nebenniere	☐re ☐ li	☐	
12. andere (Freitext).....		☐	☐

TNM-Ergebnis

T **N** **M**

2. Möglichkeit (bei Unsicherheit)*

T **N** **M**

Weitere wichtige Befunde (Freitext)

Fehlregistrierungen ja nein

- Lokalisation
  - Primärtumor
  - Lymphknoten

  Organ

*** falls eine klare Unterscheidung zwischen verschiedenen Tumorstadien (z.B. T3 oder T4) nicht möglich ist, sollen beide Stadien vermerkt werden, die Beurteilung wird im weiteren für gleichwertig erachtet**

Verifikation durch Biopsie

Patientenkürzel (Initialen und Geburtsdatum TT/MM/JJJJ) .....

Histologischer Befund (freier Text):

NSCLC
Histologische Klassifizierung:

- ☐ Plattenepithel-Ca.
  - ☐ basalzellig
  - ☐ kleinzellig
- ☐ Adeno-Ca.
  - ☐ azinäres
  - ☐ papilläres
  - ☐ bronchoalveoläres
  - ☐ solides
- ☐ Adenosquamöses Ca.
- ☐ Großzelliges Ca.
  - ☐ großzelliges neuroendokrines
  - ☐ klarzelliges
  - ☐ basaloides
  - ☐ lymphoepitheliales
- ☐ sonstige
  - ☐ Anaplastisches Ca.
  - ☐ adenoid-zystische Bronchialdrüsen-Ca.
  - ☐ mukoepidermoides Bronchialdrüsen-Ca.

Nebendiagnosen (freier Text):

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Reske für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit diese Arbeit in der Nuklearmedizinischen Klinik der Universität Ulm durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Andreas K. Buck für die hervorragende Unterstützung und Betreuung bei der Durchführung und Anfertigung der Dissertation.

Für die erfolgreiche Zusammenarbeit bei der Erhebung und Auswertung der Daten bedanke ich mich ganz besonders bei meiner Mitdoktorandin Hasema Lesevic.

Auch Herrn Prof. Dr. rer. nat. Glatting (Dipl.-Phys.) gilt mein Dank für die freundliche Unterstützung bei den statistischen Auswertungen der Ergebnisse dieser Arbeit.

Bei Frau Dr. med. Pauls und Herrn Dr. med. Blumstein möchte ich mich für die Unterstützung bei der radiologischen Auswertung der Bilddaten bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin, der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie, des Institutes für Pathologie und der Klinik für Innere Medizin II, die an dem Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.
Insbesondere danke ich hier Frau PD Dr. med. Bischoff, Herrn PD Dr. med. Hetzel und seinem Nachfolger Herrn PD Dr. med. Krüger für die freundliche Kooperation.

Ganz besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und Großeltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir immer unterstützend zur Seite standen.