

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Ziel: Der diagnostische Zugewinn der FDG-PET insbesondere in Bezug auf die prätherapeutische Evaluation von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) wurde durch umfangreiche klinische Studien gut belegt. Früh erkannt wurde auch der potentielle Nutzen der FDG-PET für die Bestrahlungsplanung. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage des diagnostischen Zugewinns durch den Einsatz der FDG-PET in der Bestrahlungsplanung bei Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom. Sie ist Teil der Pilotstudie zur Vorbereitung auf eine prospektive randomisierte Multicenter-Studie, die „PET-Plan“ Studie, die den Benefit untersucht, den diese Patienten aus der Einbeziehung der FDG-PET–Untersuchung in die Bestrahlungsplanung erfahren. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden folgende nuklearmedizinische Aspekte der PET-Plan Pilotstudie untersucht: 1. in wie vielen Fällen führt die Integration der PET-Diagnostik zu einer Änderung des TNM – Stadiums, 2. welchen Einfluss hat der Akquisitionszeitpunkt der FDG-PET auf eine Änderung des Lymphknotenstaging und 3. kann die PET/CT- Bildfusion zu einer Verbesserung der PET-Diagnostik beitragen.

Methode: Im Rahmen der PET-Plan Pilotstudie erhielten 64 Patienten (11 Frauen, 53 Männer, Alter: 42-85 Jahre) eine Bestrahlungsplanungs-CT und eine „dual-time-point“ FDG-PET-Untersuchung, die sowohl eine frühe diagnostische Ganzkörper-PET als auch eine späte Thoraxakquisition des Patienten in Bestrahlungsposition umfasste. Die PET-Schnittbilder wurden mit den CT-Schnitten koregistriert und die Ergebnisse an Hand von anatomischen Landmarken überprüft. Beide PET-Studien und im Vergleich hierzu die koregistrierten PET/CT-Daten wurden auf visuell detektable Lymphknoten hin ausgewertet, die dann einzelnen Lymphknoten-Stationen zugeordnet wurden. Aus diesen Ergebnissen wurde ein resultierendes TNM - Stadium nach PET festgelegt. In der semiquantitativen Analyse wurden die Werte des SUV_{max} der visuell detektablen Lymphknoten und der Primärtumoren für die frühe und die späte PET-Akquisition ermittelt und miteinander verglichen.

Ergebnisse: Bei 14 der 64 Patienten (21,8%) wurde die TNM-Einstufung aufgrund der visuellen Beurteilung der PET-Daten geändert. Für 4 Patienten (6%) änderte sich das N-Stadium, für weitere 10 Patienten (15%) das M-Stadium. Bei einem der 64 untersuchten Patienten (1,6%) wurde ein Zweittumor durch die FDG-PET diagnostiziert. Die semiquantitative Analyse der FDG-Speicherung der Primärtumoren zeigte bei 59 Patienten (92%) des Kollektivs eine signifikante Zunahme des SUV_{max} um im Mittel 30% ($\pm 26\%$) in den späten Thorax-Aufnahmen im Vergleich zur frühen Ganzkörper-Akquisition (t-test, $p < 0,0001$). Die semiquantitative Auswertung der Lymphknoten zeigte für die in der frühen Ganzkörper-PET gemessenen 104 nodalen Anreicherungen einen Anstieg des SUV_{max} zur späten Thorax-PET hin bei 65 (62,5%), während ein gleichbleibender bzw. abfallender SUV_{max} bei 39 (37,5%) der nodalen Anreicherungen beobachtet wurde. Auch diese Änderungen wurde statistisch signifikant getestet (t-test, $p < 0,05$). In den koregistrierten PET/CT-Daten konnten 135 (89%) der 151 nodalen FDG-Anreicherungen ein korrespondierender Lymphknoten in der CT zugeordnet werden. Für insgesamt 13 Patienten konnten durch die Koregistrierung der PET- mit den CT-Daten Zusatzinformationen gewonnen werden bezüglich der anatomischen Lokalisation der PET-positiven Lymphknoten (11 Patienten), bzgl. der Unterscheidung Lymphknoten- versus Knochenmetastase (1 Patient) und bzgl. der Unterscheidung Metastase/Entzündung (1 Patient). In 21 (12%) Fällen wurden Lymphknoten beobachtet, die in der CT als pathologisch vergrößert eingestuft wurden, in der PET jedoch keine erhöhte FDG-Anreicherung zeigten.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Analyse zeigt, dass sich aufgrund der Integration der FDG-PET in die Bestrahlungsplanung für einen nicht zu vernachlässigenden Anteil der Patienten (20%) mit NSCLC eine Änderung des Therapiekonzeptes ergab. Im Rahmen der PET-Plan Studie werden die Vorteile der PET-basiert geplanten Radiochemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom bezüglich der lokalen Kontrolle, des Überlebens und der Rate an Nebenwirkungen weiter untersucht.

1.2 Abstract

Aim: Numerous studies have shown the high diagnostic accuracy of FDG-PET in staging and restaging of patients suffering from non-small cell lung cancer (NSCLC). Furthermore, the addition of molecular imaging information provided by PET into the radiotherapy (RT) planning process has been discussed as a promising field for PET in radiooncology. The aim of the current work was to investigate the advantage of the integration of FDG-PET data into the RT treatment planning process for patients with locally advanced lung cancer. It is part of the pilot trial for a prospective randomized multicentre-trial, the „PET-Plan“-study. This multicentre-trial evaluates the benefit of FDG-PET based target volume definition in RT planning for patients with NSCLC concerning local control, survival and the probability of normal tissue complication. The objectives of the current work were to investigate the following nuclear medicine aspects: 1. does the integration of FDG-PET data change the patient's TNM-classification? 2. does the point-of-time of the PET-acquisition influence the nodal staging? 3. does co-registration of PET- with CT-data improve the diagnostic accuracy of PET?

Methods: 64 patients (11 females, 53 males, age: 42-85 years) of the „PET-Plan“ pilot study underwent a radiation therapy planning-CT and a „dual-time-point“ FDG-PET-scan including an early acquisition of the whole body and a late acquisition of the thoracic region in radiation therapy treatment position. Co-registration of PET- with CT-data was performed and controlled by anatomical landmarks. Both sets of PET-data as well as the fused PET/CT-data were evaluated for visually detectable lymph nodes of focally increased FDG uptake. These detectable lymph nodes were then attributed to the appropriate nodal stations. TNM-classification according to PET was reported. For both PET-scans the maximum standardised uptake values (SUV_{max}) of the visually detectable lymph nodes and of the primary tumours were measured and compared to each other.

Results: In 14 of 64 patients (21.8%) TNM-classification was changed due to the visual inspection of the PET-data. In four cases (6%) the patient's N-stadium had to be changed and in additional ten cases (15%) the patient's M-stadium. A second malignancy was diagnosed in the PET-scan of one patient (1.6%). In 59 patients (92%) a significant increase of the SUV_{max} of the primary tumour was observed in the late PET-scan compared to the early one (mean increase: $31\% \pm 24\%$; t-test, $p < 0.0001$). Comparing diagnostic data of the lymph nodes for the two points-of-time of acquisition an increase of the SUV_{max} from early to late scan was found in 65 of the 104 nodal lesions (62.5%). In 39 nodes (37.5%) the SUV_{max} decreased or did not change. These changes were statistically significant (t-test, $p < 0.05$). Co-registration with CT data was possible in 135 of 151 (89%) nodal lesions of focally increased FDG-uptake. Co-registration of PET- with CT-data yielded additional information in 13 cases: in 11 patients the anatomic localisation of PET-positive lymph nodes could be identified, in one patient co-registration allowed differentiation between lymph node vs. bone metastasis and in another one between metastasis vs. inflammatory. In 21 cases (12%) lymph nodes, that were enlarged on CT, were FDG negative.

Conclusion: The integration of FDG-PET into the RT planning process resulted in a change of the treatment concept in a non-neglectable number of the patients of the "PET-Plan" pilot trial suffering from NSCLC (20%). Therefore, FDG-PET-based RT planning may lead to improvements in outcome for patients with NSCLC as will be further investigated by the "PET-Plan" multicentre-trial.

2 Einleitung

Die Wertigkeit der Positronenemissionstomographie mit [¹⁸F]-Fluor-Desoxyglukose (FDG-PET) hat in den letzten Jahren in der onkologischen Diagnostik immer mehr an Bedeutung hinzugewonnen. Insbesondere in Bezug auf die prätherapeutische Evaluation von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) wurde der diagnostische Zugewinn der FDG-PET durch umfangreiche klinische Studien gut belegt (32, 61, 150).

Auch der potentielle Nutzen der FDG-PET für die Bestrahlungsplanung wurde schon früh erkannt (55, 71, 96, 105). Aufgrund der diagnostischen Unsicherheiten konventioneller Methoden, wie z.B. der Computertomographie (CT), wurden insbesondere bei Patienten mit NSCLC („non-small-cell-lung-cancer“) große Bereiche nichtbefallener Normalgewebe bisher sicherheitshalber mit hohen Dosen bestrahlt (4). Die eindeutige Abgrenzung von Tumor- und gesundem Gewebe unter Einbeziehung der PET dagegen ermöglicht es höhere Dosen im Tumor zu erzielen ohne das Risiko von Schäden im gesunden Gewebe zu vergrößern. Da die lokale Tumorprogression eine der Haupttodesursache nach Strahlentherapie bei NSCLC ist (46), erscheint eine Erhöhung der Tumordosis vielversprechend.

Es stellt sich nun die Frage, in wie weit die hohe diagnostische Genauigkeit der FDG-PET auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen eine Präzisierung der Zielvolumina und damit eine weitere Optimierung des strahlentherapeutischen Konzepts ermöglicht.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich deshalb mit der Frage des diagnostischen Zugewinns durch den Einsatz der FDG-PET in der Bestrahlungsplanung von Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. Das in dieser Arbeit betrachtete Patientenkollektiv wurde im Rahmen einer Pilotstudie zur Vorbereitung auf eine nationale Multicenterstudie (PET-Plan-Studie) untersucht.

3 Grundlagen

3.1. Das Bronchialkarzinom

3.1.1 Epidemiologie

Einer der häufigsten Tumoren in Europa, Nordamerika und weltweit seit Jahrzehnten ist das Bronchialkarzinom. In Deutschland erkrankten etwa 32.000 Menschen jährlich an Lungenkrebs. Dies entspricht etwa 15% aller Krebsneuerkrankungen bei Männern und 6% bei Frauen. In Deutschland ist das Bronchialkarzinom nach dem Prostatakarzinom der zweihäufigste Tumor beim Mann (12%) und nach Brust- und kolorektalem Karzinom der dritthäufigste Tumor bei der Frau (6%). Hierbei ist der Trend der Erkrankungshäufigkeit bei Männern abnehmend und bei Frauen zunehmend (vergleiche Abb. 3.2) (48).

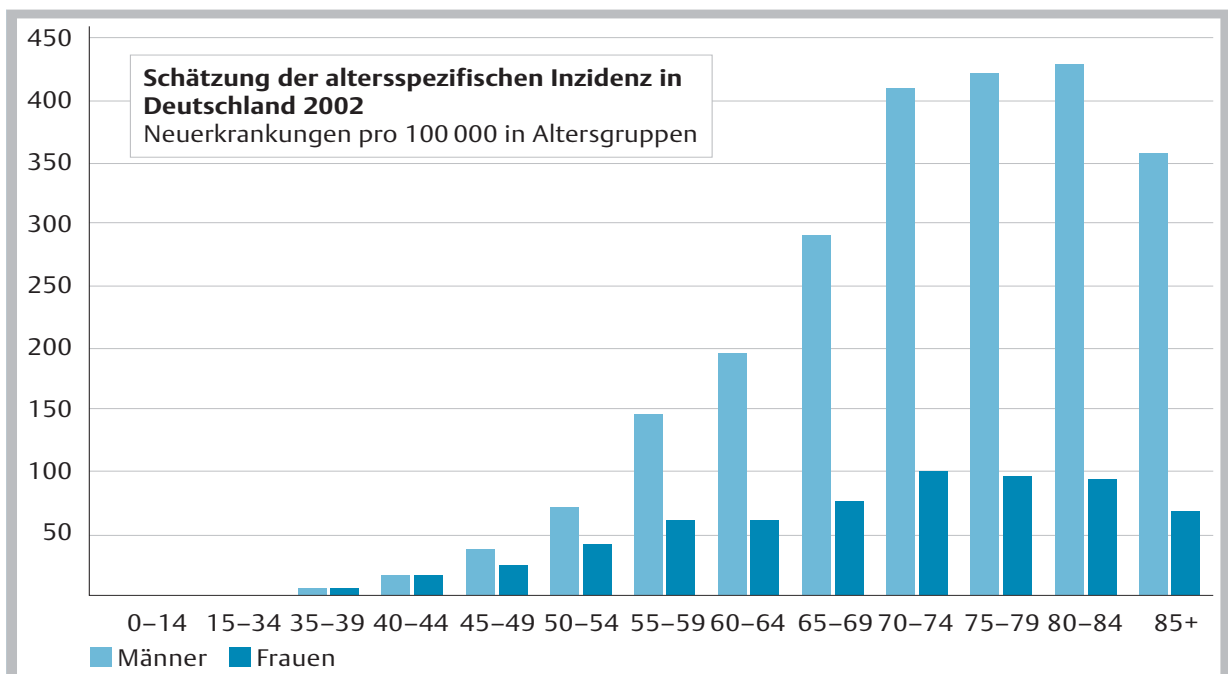


Abb. 3.1: Inzidenzrate des Bronchialkarzinoms nach Alter und Geschlecht in Deutschland (48)

Trotz aller therapeutischen Bemühungen zeichnet sich das Bronchialkarzinom durch eine hohe Sterblichkeit aus. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in Deutschland etwa 15% bei Männern und 18% bei Frauen. Die Anzahl der Sterbefälle durch bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge wurde im Jahr 2005 mit insgesamt 40641 Todesfällen angegeben, davon waren 28959 Männer und 11682 Frauen. Damit ist das Bronchialkarzinom seit Jahren die häufigste malignombedingte Todesursache bei Männern (26 % aller Krebstodesfälle bei Männern), während es bei Frauen in Deutschland seit 2002 an dritter Stelle derselben liegt (10% aller Krebstodesfälle bei Frauen) (8, 48).

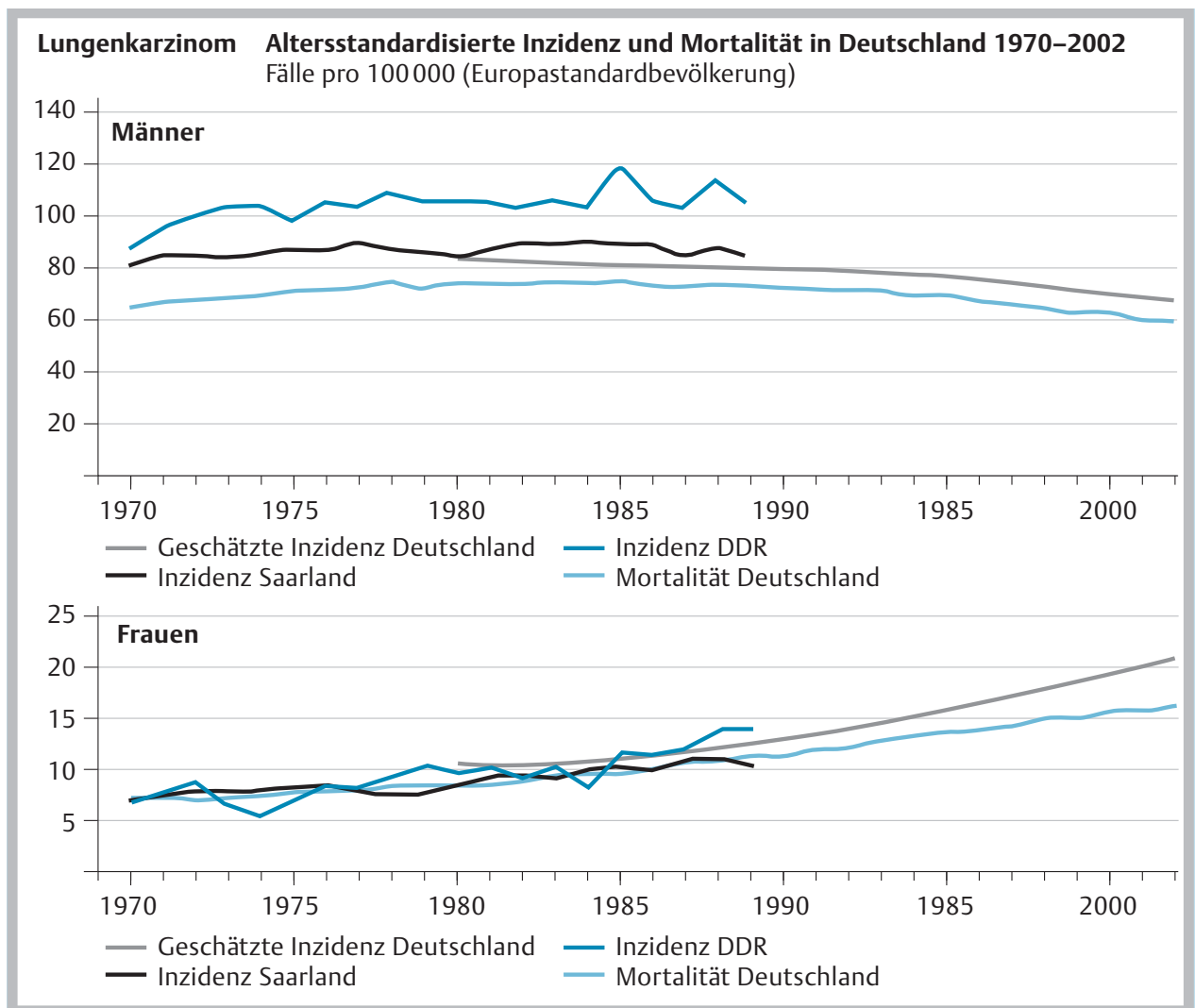


Abb. 3.2: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Bronchialkarzinoms in Deutschland 1970-2002 (48)

3.1.2 Pathologie

In der Pathologie unterscheidet man zwischen kleinzelligen (englisch: „small cell lung cancer“; SCLC) und nicht-kleinzelligen Karzinomen (englisch: „non-small cell lung cancer“; NSCLC). Letzteres wird von verschiedenen histologischen Entitäten subsumiert (Plattenepithel-Karzinome, Adeno-Karzinome, großzellige Karzinome und andere seltenere nicht-kleinzellige Tumoren) (145). Die meisten Bronchialkarzinom-Patienten (80%) leiden unter einem nicht-kleinzelligen Karzinom.

Eine Stadieneinteilung nach den TNM-Stadien wird angestrebt zur prognostisch relevanten Abschätzung der Ausdehnung des Primärtumors, des Befalls lokoregionärer Lymphknoten sowie einer eventuellen Fernmetastasierung. Die zusammenfassenden ISS-Stadien ergeben sich aus den TNM-Stadien aufgrund prognostischer und therapeutischer Überlegungen (94). Bis 2010 wurde die TNM Klassifizierung UICC (Union internationale contre le cancer) TNM 5.+ 6. Auflage verwendet (90, 106), die dann in überarbeiteter Form im Jahr 2010 durch die S3-Leitlinie (IASLC, UICC TNM 7. Auflage) abgelöst wurde (48). Die Kriterien der aktuellen TNM-Klassifikation werden in Tabelle 3.1 dargestellt und in Tabelle 3.2 mit der bis 2010 gültigen TNM-Klassifikation verglichen.

T Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)*
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausdehnung: Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina Tumor infiltriert viszerale Pleura assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder getrennte Herde im gleichen Lungenlappen oder Tumor mit malignem Pleuraerguss#
N Regionale Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M Metastasen	
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

* Seltener, sich oberflächlich ausbreitender Tumor jeder Größe mit einer nur auf die Bronchialwand begrenzten Infiltration wird auch dann, wenn er sich weiter proximal ausdehnt, als T1 klassifiziert.

Die meisten Pleuraergüsse bei einem Lungenkarzinom sind durch den Tumor verursacht. Soweit die maligne Genese durch mehrfache zytologische Untersuchungen oder (zuverlässiger) thorakoskopisch ausgeschlossen wurde, kann der Tumor als T1, T2 oder T3 eingestuft werden.

Tabelle 3.1: Klinische TNM-Klassifikation (UICC -Union internationale contre le cancer 5. und 6. Auflage (106).

UICC TNM 5.+ 6. Auflage		IASLC, UICC TNM 7. Auflage	
T1	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei	T1	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
		T1a	Läsion bis 2 cm
		T1b	Läsion größer 2 cm bis 3 cm.
T2	Tumor > 3 cm oder Befall von Hauptbronchus \geq 2 cm entfernt von Carina oder viszerale Pleura infiltriert oder Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge	T2	Tumor > 3 cm \leq 7 cm mit Befall von – Hauptbronchus \geq 2 cm entfernt von Carina oder – viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
		T2a	Läsion bis 5 cm
		T2b	Läsion bis 7 cm
T3	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard Hauptbronchus \leq 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge	T3	T2-Tumor größer als 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard Hauptbronchus \leq 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehem. T4)
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (neu \rightarrow T3) Tumor mit malignem Pleuraerguss (neu \rightarrow M1a)	T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehem. M1)
M1	Tumorherde in einem anderen Lungenlappen ipsilateral (neu \rightarrow T4) Tumorherde in einem anderen Lungenlappen kontralateral Fernmetastasen	M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss Tumorherde in der kontralateralen Lunge
		M1b	Fernmetastasen

Tabelle 3.2: Vergleich der alten und neuen TNM-Klassifikation.(48)

ISS- Stadium	TNM-Stadium
Ia	T1 N0 M0
Ib	T2 N0 M0
IIa	T1 N1 M0
IIb	T2 N1 M0 oder T3 N0 M0
IIIa	T3 N1 M0 oder T1-3 N2 M0
IIIb	T4, jedes N M0 jedes T, N3 M0
IV	jedes T, jedes N, M1

Tabelle 3.3: Aus dem TNM-Staging abgeleitete ISS-Stadien nach Mountain (94)

okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3 gleicher Lappen	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T3 gleicher Lappen*	N1	M0
	T3 gleicher Lappen*	N2	M0
	T4 Ausdehnung	N0	M0
	T4 Ausdehnung	N1	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N0	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N1	M0
Stadium IIIB	T4 Ausdehnung	N2	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1a (Mal. Pleura- oder Perikarderguss oder kontralat. Metastase)
	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastase)

*Herd/e im gleichen Lappen, #Tumorherd/e im anderen Lungenlappen ipsilateral.

Tabelle 3.4: Neue Stadieneinteilung nach Vorschlag der IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) (48)

Gegenüber der bis 2010 gültigen Klassifikation (UICC TNM 5. + 6. Auflage) ist in der aktuellen Klassifikation (IASLC, UICC TNM, 7. Auflage) neu, dass getrennte Herde im gleichen Lungenlappen als Tumorstadium T3 und nicht wie bisher als T4 eingestuft werden. Bzgl. der Metastasierung wird das bisherige Stadium M1 unterteilt in die Stadien M1a und M1b, wobei M1a die intrapulmonale Metastasierung und M1b die Fernmetastasierung beinhaltet.

Tumorbefallene Lymphknoten werden einer bestimmten anatomischen Region zugeordnet, was bei der Bestimmung des N-Stadiums wesentlich ist. Eine eigene Klassifikation der thorakalen Lymphknotenstationen wurde hierfür entwickelt (14, 23, 95, 98).

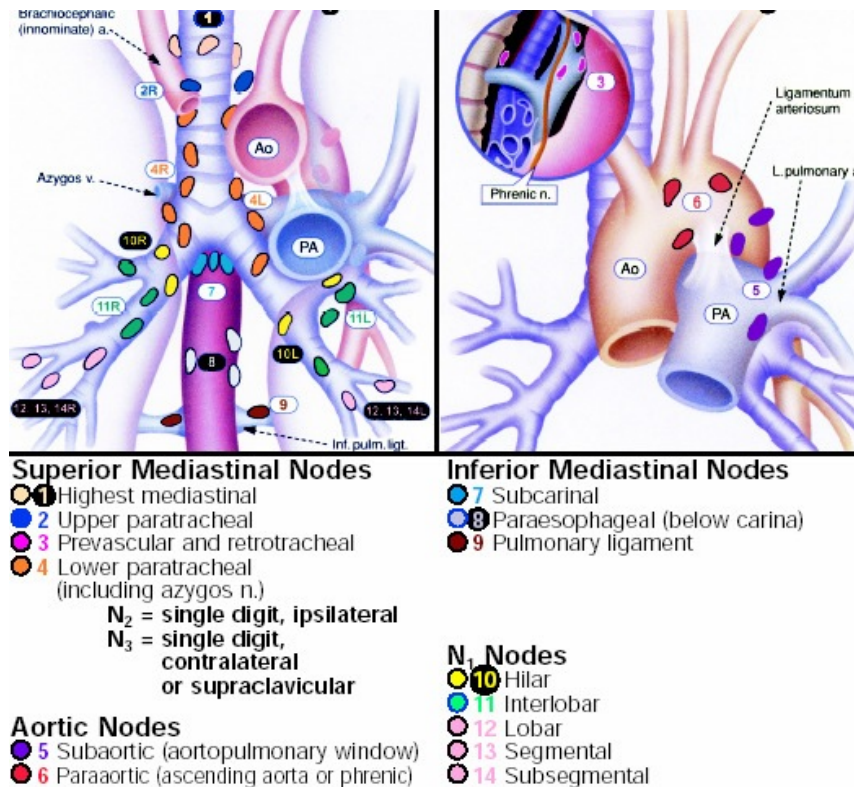


Abb. 3.3: Schematische Abbildung der mediastinalen und hilären UICC/AJCC-Lymphknotenstationen nach Mountain (95) aus (23).

3.2 Prätherapeutische Diagnostik

Die Abklärung der genauen anatomischen Ausdehnung des Primärtumors (T), des metastatischen Befalls von Lymphknoten (N) sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) sind nach initialer Diagnose eines NSCLC zur Planung der weiteren Behandlung von hoher Bedeutung.

3.2.1 Computertomographie (CT)

Die Einführung der CT in den 1970er Jahren hat das Staging des Bronchialkarzinoms erheblich verbessert. Durch den Einsatz neuester Methoden wie dem Multi-Slice-CT mit multiplanarer Rekonstruktion ist sie heute als Schnittbildverfahren mit hoher Ortsauflösung der zentrale Bestandteil in der bildgebenden Diagnostik des NSCLC. Die patho-anatomische extrabronchiale Ausbreitung des Primärtumors kann durch die CT besser beurteilt werden als durch alle anderen Methoden.

Im Bereich des mediastinalen Lymphknotenstagings zeigt dagegen die diagnostische Genauigkeit der CT deutliche Einschränkungen. Als Beurteilungskriterium gilt eine Vergrößerung von Lymphknoten, üblicherweise definiert als > 1 cm in der kurzen Achse (24). Metastasen in nicht vergrößerten Lymphknoten können somit nicht erkannt werden. Eine morphologische Lymphknotenvergrößerung kann zudem auch durch andere, z.B. entzündliche Veränderungen verursacht werden und ist somit ein sehr unspezifisches diagnostisches Merkmal mit einer relativ schlechten diagnostischen Genauigkeit (Sensitivität 57 %, Spezifität 82 %, positiver prädiktiver Wert 56 %, negativer prädiktiver Wert 83 %) (106). Weitere Einschränkungen der CT Diagnostik bestehen außerdem in der Abgrenzung zwischen Tumor und Atelektase (109, 142) und in der Beurteilung der Dignität von solitären pulmonalen Rundherden (27, 70).

Für die Bestrahlungsplanung ist die CT unverzichtbar. Dies liegt zum einen an der guten morphologischen Abbildung von Tumoren und zum anderen an der exakten anatomischen Wiedergabe der Schwächung ionisierender Strahlung im Patienten (138). Besondere Anforderungen an eine Planungs-CT sind z.B. die Abbildung der Geometrie des Patienten über den gesamten Körperumfang sowie eine reproduzierbare Lagerung des Patienten bei der nachfolgenden Bestrahlung. Diagnostische Aufnahmen können daher im Allgemeinen zur Berechnung des Bestrahlungsplans nicht verwendet werden.

3.2.2 Bronchoskopie

Das wichtigste Werkzeug zur Diagnostik der intrabronchialen Tumorausbreitung ist die Bronchoskopie. Sie ermöglicht zum einen die histologische Sicherung intrabronchialer Tumoren und trägt zum anderem wesentlich zur Beurteilung der lokalen Operabilität des Primärtumors bei (97, 116).

Sie ermöglicht auch Interventionen, wie z.B. Stent-Einlagen, endoskopische Tumorabtragungen (9, 41, 116) oder die photodynamische Therapie lokalisierter endobronchialer Karzinome (9, 41, 42, 93), Methoden, die sowohl in der kurativen Therapie des Früh-Karzinoms als auch in der palliativen Therapie eine große Rolle spielen.

Rein bronchoskopisch nicht beurteilbar sind dagegen die extrabronchiale Tumorausbreitung sowie der mediastinale Lymphknotenbefall.

3.2.3 Mediastinoskopie

Die Mediastinoskopie wurde lange als Goldstandard zur Beurteilung des mediastinalen Lymphknotenstaging (26, 143) angesehen.

Als invasive Methode besitzt sie ein 3 %iges Komplikationsrisiko (Blutungen, Infektionen, Nervenverletzungen) und ein etwa 1 %iges Mortalitätsrisiko(117). Die Spezifität dieser Methode ist aufgrund der Möglichkeit der histologischen Sicherung sehr hoch (100 %), ihre Sensitivität ist mit 81 % dagegen vergleichsweise niedrig. Sie wird dadurch beeinträchtigt, dass ein Teil der v.a. linksseitigen, mediastinalen LK-Stationen von dem üblicherweise gewählten zervikalen Zugang aus nicht erreicht werden kann. Die prätrachealen, paratrachealen und infracarinalen Lymphknoten werden regelhaft erreicht (106).

3.2.4 Positronenemissionstomographie (PET) mit [¹⁸F-] FDG

Die Positronenemissionstomographie (PET) mit [¹⁸F-] FDG wird in den letzten Jahren vermehrt zum Staging von Patienten mit NSCLC eingesetzt. Sie ist eine Methode der molekularen Bildgebung und stellt die Biodistribution des mit radioaktivem Fluor-18 markierten Glukoseanalogons Fluor-Desoxyglukose dar, das von Tumorzellen aufgenommen wird. Da die PET die funktionellen Eigenschaften des Gewebes wiedergibt, ergänzt diese Methode die Informationen der morphologischen Bildgebung.

3.2.4.1 Physikalische Grundlagen

Bei der PET werden sogenannte Positronenstrahler eingesetzt. Diese Radionuklide, häufig leichte Elemente der organischen Chemie wie Kohlenstoff-11([¹¹C]), Stickstoff-13([¹³N]), Sauerstoff-15([¹⁵O]) und Fluor-18([¹⁸F]), besitzen einen relativen Überschuss an Protonen im Kern und zerfallen über den sogenannten β^+ -Zerfall. Dabei wandelt sich im Kern ein Proton in ein Neutron um, und gleichzeitig wird ein Positron als Träger der positiven Ladung aus dem Kern herausgestoßen. Das emittierte Positron wird entsprechend seiner Energie und der Art der umgebenden Materie innerhalb weniger Millimeter abgebremst ([¹⁸F]: innerhalb etwa eines Millimeters in wasseräquivalentem Gewebe) und tritt dann mit einem Hüllenelektron in Wechselwirkung. Bei dieser Reaktion werden beide Teilchen, die füreinander Antiteilchen darstellen, vernichtet (Annihilation) und ihre Massen in Strahlungsenergie umgewandelt, die so genannte Vernichtungsstrahlung. Es entsteht immer ein Paar von Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV, die in einem Winkel von 180 Grad auseinanderfliegen. Die zeitgleiche (koinzidente) Detektion dieses Paares von Gammaquanten ist die physikalische Basis für die Bildgebung in der PET.

3.2.4.2 PET-Technik

Im PET-Scanner erfolgt die koinzidente Detektion der Photonenpaare durch ringförmig angeordnete Blockdetektoren, die aus einem Szintillationskristall und daran angekoppelten Photo-Multipliern (PMT) aufgebaut sind (111). Der Szintillationskristall ist hierbei in eine Matrix kleiner Kristallite geschnitten (z.B. 8*8 Matrix mit einer Kantenlänge von 4 – 6 mm) und begünstigt damit die gerichtete Leitung des Szintillationslichts zum PMT. Neben der oben beschriebenen freien Weglänge des Positrons bestimmt die geometrische Größe der Kristallite die Ortsauflösung des Tomographen wesentlich mit. Andererseits beeinflussen Eigenschaften des Kristallmaterials wie die Absorptionswahrscheinlichkeit für Gammaquanten der Energie 511 keV, die Ausbeute an Szintillationslicht und die Abklingzeit nach Lichtemission die Auflösung und die Empfindlichkeit der Messung. Lange Zeit wurde Wismut-Germanat (BGO) als Kristallmaterial verwendet, das aufgrund der hohen Dichte und der hohen effektiven Kernladungszahl ein hohes Absorptionsvermögen für Gammaquanten der Energie 511 keV besitzt. Nachteilig sind jedoch die niedrige Ausbeute an Szintillationslicht und die daraus resultierende schlechte Energieauflösung. Die heutigen Scanner verwenden daher Lutetium-Oxy-Orthosilikat (LSO) bzw. Germanium-Oxy-Orthosilikat (GSO) als Szintillationskristall, zwei Materialien, die einerseits aufgrund ihrer hohen Lichtausbeute eine bessere Energieauflösung besitzen und andererseits aufgrund der kurzen Abklingzeit des Szintillationslichts enge Koinzidenzfenster erlauben (166).

Dennoch ist auch bei Verwendung der heutigen modernen PET-Technik die räumliche Auflösung auf ca. 4-6mm begrenzt. Um die Zuordnung der PET-Daten zu anatomischen Strukturen zu verbessern wurden zunächst Methoden zur Software-Fusion mit der anatomischen Bildgebung (vergleiche Kap. 5.2) eingesetzt. Letztendlich wurden kombinierte Geräte entwickelt, die die CT- mit der PET-Technologie verbinden. Dabei werden bei unveränderter Patientenlagerung nacheinander CT- und PET-Daten akquiriert und dann anhand fester dreidimensionaler Koordinaten fusioniert. Die CT-Daten werden zusätzlich zur Schwächungskorrektur des PET-Datensatzes verwendet.

3.2.4.3 SUV

Ein Vorteil der PET ist, dass nach Durchführung wichtiger Korrekturen quantitative Werte der Anreicherung des Radiopharmakons im Gewebe bestimmt werden können. In der klinischen Routine wird zum Vergleich des Anreicherungsverhaltens im Zeitverlauf der Erkrankung eines Patienten oder innerhalb eines Patientenkollektivs häufig auch eine semi-quantitative Analyse durchgeführt. Dazu wird der „standard uptake value“ (SUV) angegeben:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Zerfallskorrigierte Aktivität [MBq]} / \text{Gewebsvolumen [kg]}}$$

$$\text{Injizierte Aktivität [MBq]} / \text{Körpergewicht [kg]}$$

Der SUV stellt ein Maß für die Anreicherung des verwendeten Tracers in einer Region im Vergleich zu der als homogen betrachteten Verteilung im gesamten Untersuchungsobjekt dar. Klinische Studien belegen die hohe diagnostische Aussagekraft vor allem des relativ Untersucher-unabhängigen maximalen SUV einer Läsion (SUV_{max}), z.B. bei der FDG-PET (84). Zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Herden wurde von einigen Autoren ein Schwellenwert von $\text{SUV}_{\text{max}} = 2,5$ (31, 82, 83) vorgeschlagen. Dieser Schwellenwert steht in ständiger Diskussion(57) erlaubt aber eine gewisse Risikostratifizierung (56). Viele Studien belegen auch, dass anhand des primären SUV_{max} nach Diagnose eines Malignoms prognostische Aussagen getroffen werden können(28, 36, 58, 84, 112, 127, 154). Hierbei deutet ein hoher primärer SUV_{max} in der Regel auf einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung hin.

3.2.4.4 Radiopharmakon FDG

Bereits 1930 wurde von Warburg beschrieben (159), dass viele Tumoren im Vergleich zu normalen Geweben eine erhöhte Glykolyse zeigen.

Aufgrund verschiedener damit verbundener Stoffwechselwege (DNA-Replikation, Lipidsynthese) wird Glykolyse-Kapazität einer Tumorzelle auch als Maß für die Entdifferenzierung angesehen (110). Um den erhöhten Glukosebedarf zu decken werden in der Tumorzelle verschiedene Proteine hochreguliert: die Glukosetransporter GLUT-1, GLUT-3 und GLUT-5 (die Überexpression dieser Proteine wurde in verschiedenen Tumoren nachgewiesen) sowie die Hexokinase, die den limitierenden Stoffwechselschritt für den Eintritt in die Glykolyse katalysiert (110).

Die Gruppe um Wolf und Fowler synthetisierte erstmals [^{18}F]-FDG für quantitative PET-Studien (44) durch den Austausch einer Hydroxylgruppe des Glukosemoleküls mit dem Tracer-Molekül [^{18}F] (Abb. 3.4). Die chemischen Eigenschaften des Moleküls blieben dabei im Wesentlichen unverändert. [^{18}F]-FDG ist heute das am weitesten verbreitete Radiopharmakon in der klinischen Positronen-Emissionstomographie.

[^{18}F]-FDG verteilt sich nach intravenöser Injektion wie Glukose. Das kleine Molekül wird durch den Blutstrom in die Gewebe verteilt und erreicht alle Kompartimente des Körpers. Es wird dann in den einzelnen Zellen wie Glukose durch die verschiedenen Glukose-Transportproteine (GLUT-1-GLUT-5) aufgenommen, in den Glukosestoffwechsel eingeschleust und durch die Isoenzyme der Hexokinase phosphoryliert. Im Unterschied zu Glucose nimmt [^{18}F]-FDG aufgrund seiner chemischen Struktur am weiteren Stoffwechsel jedoch nicht teil, sondern verbleibt in der Zelle (Trapping).

Somit ist die FDG-Anreicherung einerseits proportional zur Rate des erleichterten Glukose-Membrantransports und andererseits zur zytoplasmatischen Hexokinase-katalysierten Phosphorylierung. Die Ausscheidung des Tracers findet im Wesentlichen renal statt.

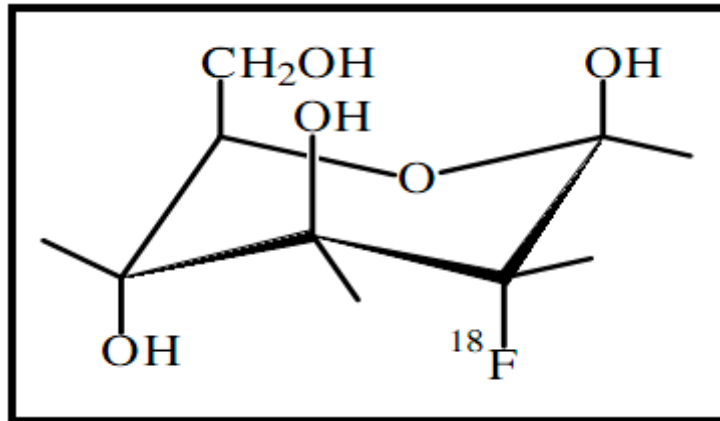


Abb. 3.4: Das Radiopharmakon [¹⁸F-] Fluor-Desoxyglukose.

Die physiologische und pathophysiologische Verteilung der [¹⁸F]-FDG verändert sich über die Zeit (53, 72, 89, 126, 165) während Normalgewebe und entzündliche Läsionen nach initialem Aktivitäts-Peak eine Abnahme des FDG-Gehaltes zeigen, wurde für maligne Strukturen eine stetige Zunahme der Anreicherung beobachtet. In der zweizeitigen FDG-PET wird dieser Zusammenhang diagnostisch genutzt, um benigne von malignen Läsionen zu unterscheiden (53, 72, 89, 126, 165).

3.2.4.5 Diagnostische Daten: FDG-PET beim NSCLC

Die Wertigkeit der prätherapeutischen FDG-PET-Diagnostik wurde bisher am besten beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom untersucht. Die Überlegenheit dieser Methode gegenüber allen anderen nicht invasiven Verfahren, insbesondere gegenüber der Computertomographie, im Staging und Restaging von NSCLC wurde in vielen Veröffentlichungen internationaler Arbeitsgruppen belegt (51, 57-59) (5, 32, 148, 150).

3.2.4.6 Solitäre pulmonale Rundherde

Solitäre pulmonale Rundherde sind zu etwa 60% maligne (65). Sie werden häufig bei asymptomatischen Patienten als Zufallsbefunde festgestellt. Bei ihrer Dignitätsbeurteilung hat sich die FDG-PET mit einer Sensitivität von 97% (c.i. 88 %-96 %) und einer Spezifität von 78 % (78 % - 92 %) (5, 38, 50) als die zuverlässigste nicht-invasive diagnostische Methode bewährt(5). Die diagnostische Auswertung der

FDG-PET kann sowohl qualitativ als auch semiquantitativ (mittels SUV_{max}) erfolgen. Zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Herden wird häufig ein Schwellwert von $SUV_{max} = 2,5$ (31, 82, 83) verwendet, dessen Überlegenheit gegenüber der qualitativen Analyse bisher jedoch nicht eindeutig bewiesen werden konnte. Jedoch deutet ein hoher primärer SUV_{max} nach Diagnose eines Malignoms, unabhängig von weiteren Prognosefaktoren auf einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung hin (28, 58, 84, 112, 127, 154).

3.2.4.7 Mediastinales Lymphknoten-Staging

Die Differenzierung zwischen den Lymphknotenstadien N0/1 vs. N2/3 ist entscheidend, da die Indikationsstellung zur kurativen Resektion nur bei Lymphknotenstadien N0/1 sinnvoll ist. Für die FDG-PET wurden in diesem Zusammenhang eine mediane Sensitivität von 84 % (c.i. 78 % - 89 %), eine mediane Spezifität von 89 % (c.i. 83 %-93 %), ein positiver prädiktiver Wert (PPV) von 79 % (c.i. 40 %-100 %) und ein negativer prädiktiver Wert von 93 % (75 % -100 %) (90, 144) ermittelt. Viele Studien an mehreren tausend Patienten und einige Metaanalysen belegen, dass die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET signifikant besser ist als die der Computertomographie (z.B. mediane Sensitivität 63 %, mediane Spezifität 87%) (2, 3, 15, 17, 18, 32, 85, 113, 136, 153, 158, 160).

Bezüglich des mediastinalen Lymphknoten-Stagings wurde auch untersucht, ob die semiquantitative Analyse (mit Schwellenwert: $SUV_{max} = 2,5$) der qualitativen Methode überlegen ist (16, 69, 87). Aber auch hier konnte keine Überlegenheit der semiquantitativen Analyse beobachtet werden (56). Vielmehr ist der Einsatz von SUV_{max} Werten bei oft kleinen, flau FDG- anreichernden Lymphknoten aufgrund multipler technischer als auch biologischer Einflussfaktoren fraglich.

3.2.4.8 M-Staging, Zweittumoren

Die Wertigkeit der FDG-PET wurde auch in Hinblick auf die Diagnostik von Fernmetastasen bestätigt. Je nach untersuchter Population ergibt sich bei Patienten mit NSCLC ein Anteil von bis zu 30 % (85) mit nach konventionellem Staging unerwarteten Fernmetastasen. Insgesamt wurde dem mit der FDG-PET

festgestellten Tumorstadium eine hohe prognostische Aussagekraft zugesprochen (20, 63, 128, 134). Weiterhin wurden im Rahmen der FDG-PET bis zu 5 % unbekannte Zweittumoren diagnostiziert (19).

3.2.4.9 Untersuchungszeitpunkt – Zweizeitige FDG-PET Diagnostik (dual time-point FDG-PET)

Wie oben bereits erwähnt wurde, verändert sich die physiologische und pathophysiologische Verteilung des FDGs im Gewebe mit der Zeit (53, 72, 89, 126, 165). Maligne Strukturen zeigen eine stetige Zunahme der Anreicherung, während Normalgewebe und entzündliche Läsionen nach einem initialen Aktivitäts-Peak eher eine Abnahme des FDG-Gehalts aufweisen (53, 165). Diese Eigenschaft konnte bei der zweizeitigen FDG-PET erfolgreich zur Differenzierung maligner Strukturen mit ansteigendem SUV von nicht malignen Strukturen mit gleich bleibendem bzw. abfallendem SUV eingesetzt werden (53, 72, 89, 126, 165). Allerdings sind nicht nur Studien bekannt, die über eine hohe Sensitivität und Spezifität der zweizeitigen FDG-PET bei NSCLC berichten, sondern auch solche, die weniger klare Unterschiede in der Dynamik der FDG-Aufnahme aufzeigten (72). Ein Einfluss auf die Größe der Zielvolumina bei der Konturierung von Primärtumoren konnte bisher nicht beobachtet werden (103). Andererseits ist bezüglich der oft kleineren, flau FDG anreichernden nodalen Strukturen ein Einfluss des Akquisitionszeitpunktes auf die diagnostische Detektabilität nicht auszuschließen.

3.3 Therapie

Die drei wesentlichen Methoden zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms sind Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie.

In niedrigen Tumorstadien stellen vorwiegend die chirurgische Resektion und zunehmend auch bei operablen Patienten die alleinige hochdosierte kleinvolumige Strahlentherapie die Methode der Wahl dar. Mit zunehmender Ausdehnung des Primärtumors sowie fortgeschrittenem Lymphknotenbefall kommen multimodale Therapiekonzepte unter Einschluss der zytotoxischen Chemotherapie zum Einsatz. Die Therapie der Wahl bei Inoperabilität in nicht metastasierten Stadien ist eine

hochdosierte Radiatio, meistens in Kombination mit simultaner Chemotherapie. Sind Fernmetastasen nachgewiesen, werden Kombinationen aller Verfahren, insbesondere von Chemo- und Strahlentherapie palliativ eingesetzt. Die Abstimmung der verschiedenen Therapiemodalitäten je nach Tumorstadium wird in den Leitlinien genau vorgegeben. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung und –auswertung war die Leitlinie UICC TNM 5.+6. Auflage gültig (90, 106). Es werden deshalb in dieser Arbeit die Therapieempfehlungen mit Stand bis 2010 angegeben. In 2010 wurde dann die neue S3-Leitlinie veröffentlicht (48). Die neuen Therapieschemata, die sich hieraus ergeben hätten, sind in Abbildung 3.8 beispielhaft für die Stadien IIIA und IIIB dargestellt.

3.3.1 Operative Behandlung

Je nach Lokalisation und Befall der hilären und mediastinalen Lymphknotenmetastasen werden verschiedene Verfahren der kurativen Resektion des Primärtumors eingesetzt. Im Stadium I wird überwiegend die Lobektomie angewandt, in Einzelfällen aber auch eingeschränkte Resektionsverfahren. Bei lokal weiter fortgeschrittenen Tumorstadien werden in Abhängigkeit von den patho-anatomischen Verhältnissen entweder eine Manschettenresektion oder eine Pneumonektomie durchgeführt. Ist die Thoraxwand infiltriert sind entsprechend adaptierte Resektionsverfahren erforderlich. Ziel der Behandlung ist stets die makroskopisch wie mikroskopisch vollständige Beseitigung des Tumors, da eine unvollständige Resektion mit einem sehr ungünstigen Prognosefaktor verbunden ist (13, 25, 86).

3.3.2 Chemotherapie

In den letzten Jahrzehnten sind eine Vielzahl von Substanzen (z.B. Zytostatika der 2. Generation wie Ifosfamid, Mitomycin C, Cisplatin und Carboplatin und der 3. Generation wie Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel) erforscht worden, die bei NSCLC eine zytotoxische Wirkung zeigen.

Darüber hinaus haben Metaanalysen gezeigt, dass eine Chemotherapie mit einem platin-haltigen Regime unabhängig von der Kombination der Medikamente und der Sequenz der Therapie das Überleben von NSCLC-Patienten signifikant verlängert (108, 114, 122).

In folgenden klinischen Situationen wird stadienabhängig eine Chemotherapie empfohlen: adjuvant in verschiedenen postoperativen Fällen (30, 90), neoadjuvant im Rahmen klinischer Studien, z.B. zum „Downstaging“ grenzwertig operabler Patienten (139), als alleinige Radiochemotherapie bei Inoperabilität oder metastasierten Tumoren (106, 139) und in Kombination mit einer Strahlentherapie im Rahmen trimodaler Konzepte (präoperative Radiochemotherapie) (140).

Bei der Radiochemotherapie werden auch Substanzen eingesetzt, die eine Erhöhung der Gewebeeempfindlichkeit für die Wirkung von Strahlung bewirken, sogenannte Radiosensitizer. Dies sind beispielsweise platinhaltige Chemotherapeutika aber auch Vinorelbin, die Taxane sowie Gemcitabin (1, 7, 33, 115, 121, 147, 157). Allerdings erhöhen diese Substanzen häufig auch die Empfindlichkeit des Normalgewebes wie z.B. die des Ösophagus und können deshalb nur eingeschränkt eingesetzt werden.

Bei einer kombinierten Radiochemotherapie (7, 54, 88, 132, 157) kann die Chemotherapie entweder gleichzeitig mit der Bestrahlung durchgeführt (simultan) oder zu einem anderen Zeitpunkt appliziert werden (z.B. vor oder nach Bestrahlung: sequenziell). Viele klinische Studien belegen die Überlegenheit der simultanen gegenüber der sequenziellen Therapie (7, 22, 43, 156). Auch eine alleinige initiale Chemotherapie (Induktionstherapie) ist als neoadjuvante Chemotherapie zur Tumorreduktion durchführbar. Allerdings konnte der Nutzen dieses Konzepts durch einen signifikanten Überlebensvorteil nicht in allen Stadien belegt werden (7, 48).

3.3.3 Strahlentherapie

Ziel der Strahlentherapie ist es durch die Wirkung ionisierender Strahlung Tumorzellen abzutöten. Hierzu müssen ausreichend hohe physikalische Strahlendosen in biologisch sinnvoller Zeit in allen malignen Zellen deponiert werden. Die Bestrahlung erfolgt hierbei entweder entsprechend der konventionellen Fraktionierung, wobei die Gesamtdosis durch täglich einmal gegebene Einzeldosen von 1,8-2 Gy erreicht wird oder über die hyperfraktionierte Applikation, bei der mehrfach täglich kleinere Einzeldosen appliziert werden bis eine biologisch äquivalente, aber häufig nominell höhere Gesamtdosis erreicht ist. Das Konzept der Hypofraktionierung beruht auf der Applikation höherer Einzeldosen während die akzelerierte Fraktionierung eine Reduktion des Gesamtbehandlungszeitraums beinhaltet (62).

Viele Faktoren wie z.B. tumorbiologische Eigenschaften, die Anwesenheit zytotoxischer Substanzen, die Anwesenheit von Sauerstoff, etc. können die biologische Wirkung ionisierender Strahlung beeinflussen und somit verändern. Dennoch nimmt die Wirkung ionisierender Strahlen im Allgemeinen mit steigender Dosis zu (62).

Auch beim NSCLC wurde eine derartige Dosis-Wirkung-Beziehung beobachtet (123, 133, 137). Um einzelne mikroskopisch verteilte Zellen abtöten zu können, müssen demnach mindestens 50 Gy in konventioneller Fraktionierung gegeben werden, während die Abtötung makroskopischer Tumorkonglomerate mindestens 66 Gy erfordern. Berechnungen von Rosenzweig (120) zeigen, dass zur Sterilisierung großer, teilweise hypoxischer Tumoren Dosen über 100 Gy erforderlich sind.

Normalgewebstoxizität

Vor Beginn der Bestrahlung muss eine physikalische Planung erfolgen, die die Normalgewebstoxizitäten der umgebenden Normalgewebe mitberücksichtigt, welche häufig weit unterhalb der gewünschten Tumordosis liegen. Die Normalgewebstoxizitäten z.B. für Lunge, Ösophagus und Myelon, sind aus langjährigen strahlenbiologischen Forschungsarbeiten bekannt.

Die Lunge ist ein besonders strahlenempfindliches Organ. Bereits ab Dosen von 20 Gy (konventionell fraktioniert) kann eine radiogene Pneumonitis hervorgerufen werden, die sich klinisch durch eine akute inflammatorische Reaktion ca. 6 Woche nach der Bestrahlung zeigt und ohne Möglichkeit der therapeutischen Intervention in der Regel mit der Entwicklung eine Fibrose im bestrahlten Gebiet einhergeht. Die Lungenfunktion wird dabei massiv eingeschränkt (49, 73, 77, 91, 92). Trotz langjährige Forschung bezüglich der Pathogenese bzw. möglicher protektiver Faktoren (49, 92, 107, 124, 125), ist die einzig mögliche Prophylaxe die Beschränkung der Strahlenexposition der Lunge auf das kleinstmögliche Areal bzw. die Belastung größerer Lungenanteile nur mit niedrigen Dosen.

Ein weiteres strahlenempfindliches Organ ist der Ösophagus. Unter bzw. kurz nach Radiatio kann eine akute radiogene Mukositis auftreten, die sich klinisch durch Schluckbeschwerden manifestiert (146, 161, 162).

Eine weitere gefürchtete Nebenwirkung bei Bestrahlung im Thorax ist die radiogene Myelitis (39, 74, 118). Sie tritt erst Monate bis Jahre nach der Bestrahlung auf und manifestiert sich klinisch ab der Höhe der Läsion als eine therapeutisch nicht beeinflussbare Paraparese. Die Schwellendosis für das Auftreten einer Myelitis beträgt ca. 46 Gy.

Organ	Dosiseskulation
Lunge	V20 (Volumen, das eine Dosis von ≥ 20 Gy erhält) $\leq 35\%$ der gesamten Lunge
Ösophagus	V55 (Volumen, das eine Dosis von ≥ 55 Gy erhält) $\leq 30\%$ des gesamten Ösophagus, mittlere Dosis ≤ 34 Gy
Myelon	maximale Dosis ≤ 45 Gy
Herz	so niedrig wie möglich, gesamte Herz ≤ 40 Gy
Leber	so niedrig wie möglich, halbe Leber ≤ 35 Gy, gesamte Leber ≤ 20 Gy

Tabelle 3.5: Zugelassene Normalgewebsbelastungen bei der Dosiseskulation

Bestrahlungsplanung

In den letzten Jahrzehnten wird in der klinischen Routine ausschließlich die dreidimensional geplante konformale Radiotherapie (3D-CRT) eingesetzt. Unter Verwendung der CT-Daten werden hierbei die Tumor- und Normalgewebesdosen prätherapeutisch dreidimensional im gesamten zu bestrahlenden Volumen vorausberechnet.

Mit Hilfe so genannter Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) (78, 80, 119) werden aus den Bestrahlungsplänen die Belastung verschiedener Normalgewebe ermittelt und optimiert (Abb. 3.6) sowie zur Quantifizierung der Nebenwirkungswahrscheinlichkeit die „normal tissue complication probability“ (NTCP) berechnet (6).

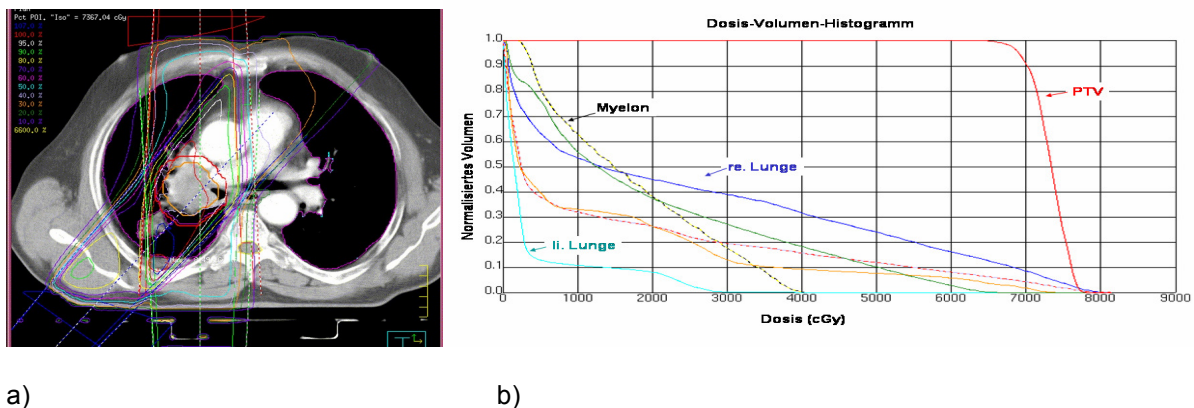


Abb. 3.6: Dreidimensionaler Bestrahlungsplan (a) und zugehöriges Dosis-Volumen-Histogramm (b) bei einem Patient mit rechts zentralem Bronchialkarzinom.

Als neue, moderne Bestrahlungstechnik der 3D-konformen Radiotherapie wird seit einigen Jahren die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) verwendet (10, 11). Sie wird z. B eingesetzt, wenn neben dem Tumor in kurzer Distanz kritische strahlenempfindliche Organe lokalisiert sind. Die IMRT ermöglicht durch Modulation der Intensität der Strahlendosis und Bestrahlung aus vielen verschiedenen Richtungen eine exakte Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen. Hierdurch wird versucht eine maximale Strahlendosis im Tumor bei bestmöglicher Schonung des Risikoorgans zu erreichen. Das Verfahren der IMRT erfordert jedoch eine komplexe technische Realisierung sowie eine aufwendige Bestrahlungsplanung. Zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung stand die IMRT-Technik in der hiesigen Klinik für Radioonkologie noch nicht zur Verfügung. Bei den Patienten unseres Kollektivs

wurde deshalb noch ausschließlich die konventionelle dreidimensionale Bestrahlung (3D-CRT-Planung) eingesetzt (129).

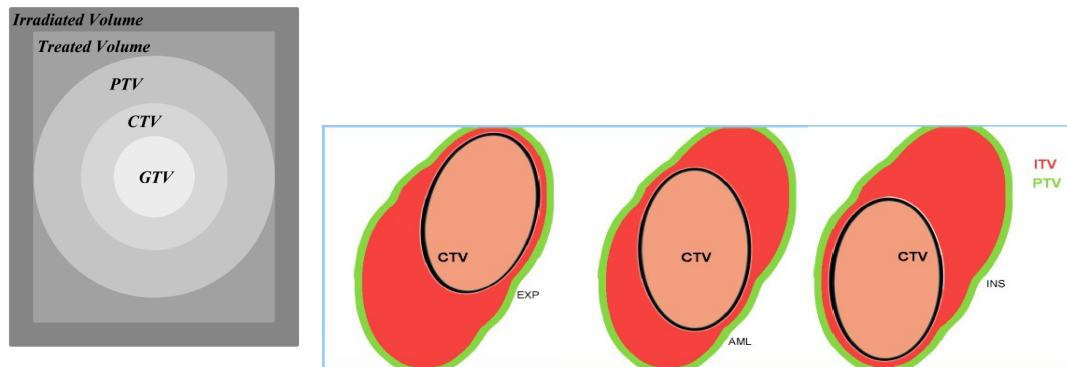
ICRU-Zielvolumina

Das wichtigste Hilfsmittel für die Bestrahlungsplanung ist die Definition sogenannter Zielvolumina (englisch: target volumes; TV) durch den Strahlentherapeuten zu Beginn der Planung.

Der Strahlentherapeut zeichnet hierbei das als tumorbefallen eingeschätzte Gewebe am Planungs-CT ein. Nach Expansion um die Region der möglichen mikroskopischen Ausbreitung und Zugabe eines Sicherheitsabstands zur Berücksichtigung der Tumorbeweglichkeit und der täglichen Repositionierung ergibt sich hieraus das sogenannte Planungs-Zielvolumen.

Die International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) hat genaue Definitionen der relevanten Zielvolumina im ICRU Report 50 (68) wie folgt festgelegt:

- das „gross tumor volume“ (GTV) umfasst den makroskopisch abgrenzbaren Tumor,
- das „clinical target volume“ (CTV) umfasst das GTV einschließlich der angenommenen mikroskopischen Tumorausbreitung,
- das „planning target volume“ (PTV) enthält das CTV und einen Sicherheitsaum, der dessen mögliche geometrische Variationen enthält, darin bezeichnet das „internat target volume“ (ITV) das Volumen, welches die Bewegungen des CTV innerhalb des Patienten beinhaltet.



EXP: Expiration AML: Atemmittellage INS: Inspiration

a) GTV, CTV, PTV

b) Schematische Darstellung der internen Bewegung des CTV und der daraus resultierenden Definition von ITV und PTV am Beispiel eines atembeweglichen Targets aus (75)

Abb. 3.7: Schematische Darstellung der Zielvolumina nach ICRU 50 (68) und Anhängen

Strahlentherapie des NSCLC

In der Literatur wurde bei der Bestrahlung von NSCLC eine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet (123, 133, 137). Bei der stereotaktischen Strahlentherapie kleiner peripherer Lungentumoren wurden beispielsweise Ergebnisse erzielt, die denen der kurativen Resektion gleichwertig sind (163, 167). Das ist damit zu erklären, dass die stereotaktische Strahlentherapie wegen optimaler Normalgewebsschonung hochdosierbar ist. Eine „radikale“ (kurativ intendierte) Strahlentherapie wird daher bei Patienten mit lokal begrenzten Tumoren im Stadium I – III empfohlen, bei denen eine ausreichend hohe Dosis unter Schonung der umgebenden Normalgewebe appliziert werden kann (106). Weiterhin wird eine Radiatio bei inkompletter Resektion sowie im postoperativen Stadium pN2 empfohlen (79).

Die Kombination der verschiedenen Therapiemodalitäten wird in den Leitlinien, wie z.B. der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Leitlinie UICC TNM 5.+ 6. Auflage (MAYOR, NICE, (90, 106) sowie in der aktuellen S3-Leitlinie (48) empfohlen. Die nachfolgenden Abbildungen (Abb. 3.8a und 3.8b) zeigen die aktuelle Therapie der

Wahl am Beispiel von Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA und IIIB nach der seit 2010 aktuellen nationalen Leitlinie (48).

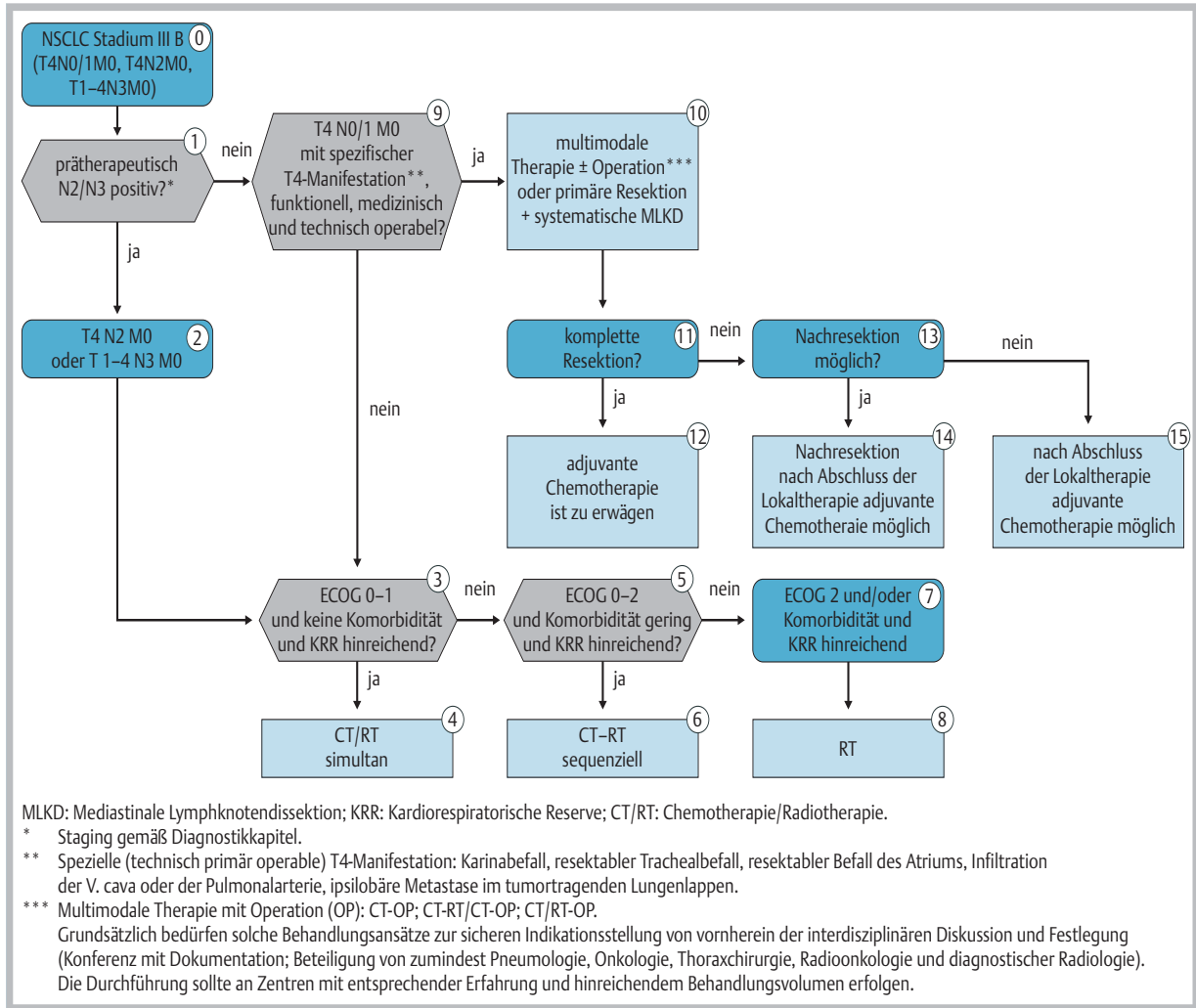


Abb. 3.8 a: Algorithmus zur Therapie des NSCLC im Stadium IIIA (S3-Leitlinie).

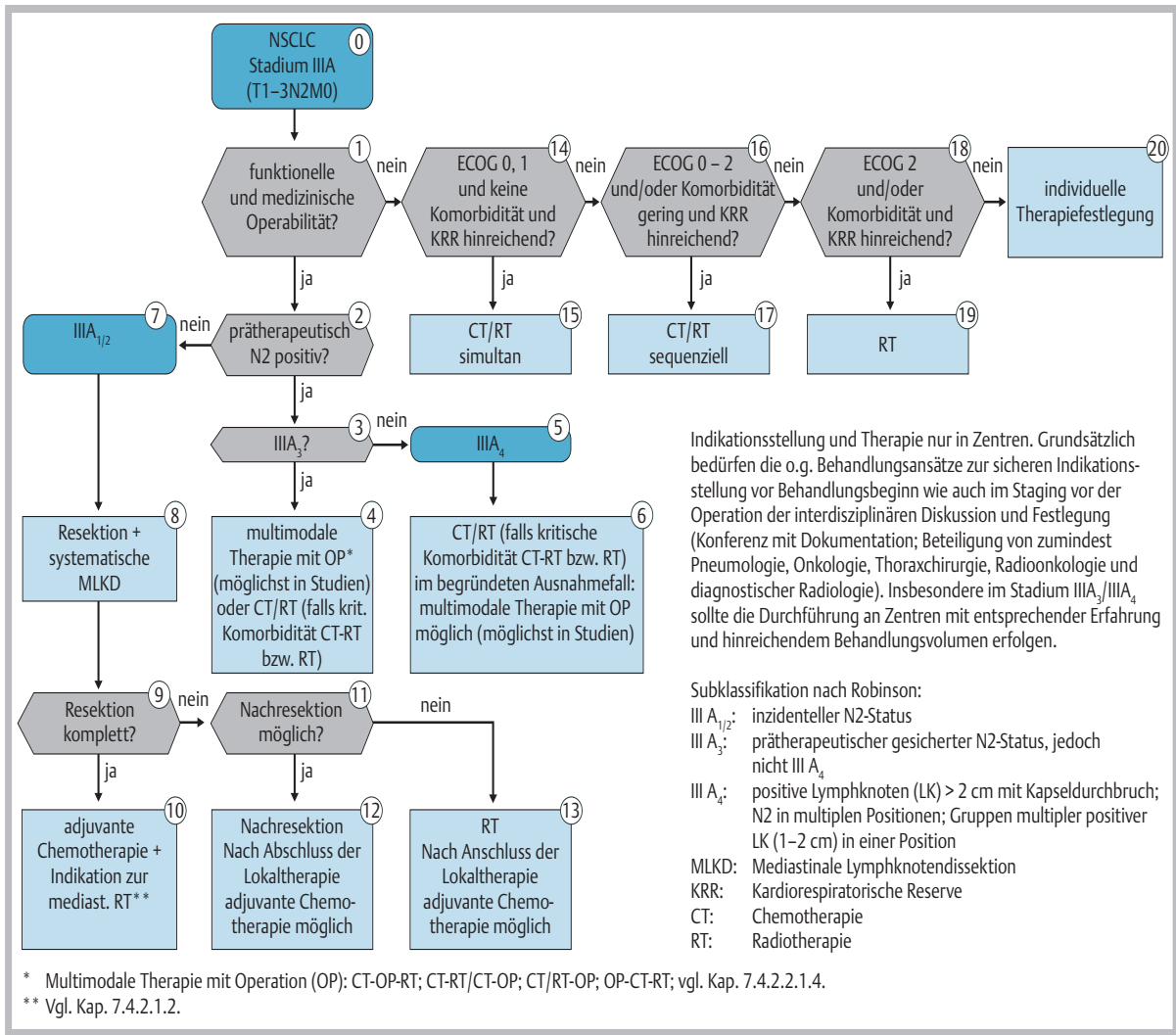


Abb. 3.8 b: Algorithmus zur Therapie des NSCLC im Stadium IIIA (S3-Leitlinie).

3.4 Pilotstudie zur PET-Plan-Studie

3.4.1 Studienziel

Ziel dieser Studie ist es die Integration der FDG-PET-Daten in die Bestrahlungsplanung bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) prospektiv zu untersuchen.

In Vorbereitung auf eine nationale Multicenterstudie wurde hierzu eine Pilotstudie mit 71 Patienten durchgeführt, die Gegenstand dieser Arbeit ist. Anhand der gewonnenen FDG-PET-Daten der Studienpatienten sollte zum einen die Rate der mediastinalen Progression ausgewertet werden. Zunächst wurde das Initiale TNM-Stadium der Patienten im Rahmen des klinischen Stagings unter anderem mittels CT-Thorax erhoben, wobei der Befall der Lymphknoten-Stationen sowie das Ausmaß des primären Tumors beurteilt wurden. Bei den aus der FDG-PET gewonnenen Schnittbildern wurde der Befall der Lymphknoten-Stationen sowie der Befall einzelnen Lymphknoten ausgewertet und das TNM-Stadium nach PET festgelegt. Bei Patienten, für die Unterschiede bezüglich des Lymphknotenstaging zwischen dem Initialen TNM-Stadium und demjenigen nach PET gefunden wurden, wurde für die Bestrahlungsplanung das Stadium nach PET verwendet. Da die Ausdehnung des Primärtumors sowie seine Infiltrationen im Rahmen dieser Arbeit aus der PET-Untersuchung nicht beurteilt wurden, änderte sich das T-Stadium der Patienten nicht. Mit Hilfe der bei dieser Auswertung gewonnenen Ergebnisse sollte die Umsetzbarkeit des vorgeschlagenen Konzepts beurteilt werden.

3.4.2 Einsatz der FDG-PET bei der Bestrahlungsplanung des NSCLC

In der Strahlentherapie des NSCLC besteht bei Applikation zu niedriger Dosen ein hohes Risiko der lokalen Tumorprogression. Wie in Kapitel 3.3.3 bereits beschrieben ist es das Ziel der strahlentherapeutischen Behandlung die Tumorzellen durch die Wirkung ionisierender Strahlung abzutöten. Hierzu müssen hohe physikalische Strahlendosen im Tumorgewebe erreicht werden. Entsprechend der Dosis-Wirkungs-Beziehung beim NSCLC werden für die Abtötung einzelner mikroskopisch verteilter Zellen Werte von ca. 50 Gy Gesamtdosis und bei makroskopischen Tumorkonglomeraten Gesamtdosen von mindestens 66 Gy jeweils bei

konventioneller Fraktionierung benötigt (d.h. die Gesamtdosis wird durch einmal täglich angewendete Einzeldosen von 1,8-2 Gy erreicht) (123, 133, 137). Zur Sterilisierung großer, teilweise hypoxischer Tumoren des NSCLC müssen sogar Gesamtdosen von über 100 Gy erreicht werden (120). Um möglichst hohe Strahlendosen im Tumor erzielen zu können ohne die häufig wesentlich niedrigeren Toleranzwerte der umgebenen Normalgewebe zu überschreiten, muss vor Beginn eine eingehende physikalische Bestrahlungsplanung erfolgen. Aufgrund der hohen Normalgewebstoxizität verschiedener Organe insbesondere der Lunge (vgl. Kap 3.3.3., z. B. bei Lunge V20 (Volumen, das eine Dosis von ≥ 20 Gy erhält) $\leq 35\%$ der gesamten Lunge) sind hohe Strahlendosen nur in kleinen umschriebenen Zielvolumina planbar. In der vorliegenden Studie wurde nun an Patienten mit NSCLC die FDG-PET eingesetzt, um zu überprüfen, ob hierdurch und durch die Koregistrierung der PET- mit den CT-Daten eine eindeutigere Abgrenzung von Tumor- und gesundem Gewebe möglich wird. Ziel der Studie war es durch den Einschluss der FDG-PET Daten in die Bestrahlungsplanung eine individuelle Dosisescalation mit einer Gesamtreferenzdosis zwischen 66,6 Gy und 75,6 Gy ausschließlich auf tumorbefallene Areale zu erreichen. Auf eine prophylaktische Bestrahlung mediastinaler Lymphabflusswege sollte verzichtet und stattdessen ausschließlich die in der PET als befallenen eingestuftten Regionen gezielt bestrahlt werden. FDG-positive Lymphknoten sollten mit ihrer gesamten zugehörigen Lymphknoten-Station in das „clinical target volume“ (CTV) eingeschlossen werden unabhängig von ihrer Größe und unabhängig davon, ob sie im CT abgrenzbar waren oder nicht. Lymphknoten, die im CT vergrößert, aber in der FDG-PET negativ waren, sollten nicht in das GTV eingeschlossen werden, ihre Existenz und ihre Lage sollten jedoch dokumentiert werden. Aus diesem Grunde ist insbesondere die Rate an FDG-falsch negativen Lymphknoten hier von hoher Bedeutung. Die FDG-PET-Diagnostik kann einer Arbeit aus Leuven entsprechend, die die PET-Daten von 690 histologisch untersuchten Lymphknotenstationen analysierte (150, 155), aus folgenden Gründen zu einer falsch negativen Befundung des Lymphknotenstadiums führen: erstens aufgrund falscher anatomischer Zuordnung, zweitens aufgrund der direkten Nähe der befallenen Lymphknoten zum Primärtumor und drittens aufgrund mikroskopischen Tumorbefalls. Die direkte Nähe eines befallenen Lymphknotens zum Primärtumor führt wegen der niedrigen Auflösung der PET häufig nicht zur Abgrenzung vom Primärtumor. Hierdurch kann zwar einerseits für den Patienten ein falsches N-

Stadium diagnostiziert werden. Andererseits wird der Lymphknoten in diesen Fällen nicht aus dem Zielvolumen ausgeschlossen. Es ergäbe sich folglich in diesen Fällen keine Änderung der Bestrahlungsplanung. Auch eine fehlerhafte anatomische Zuordnung der FDG-speichernden Lymphknoten ist wegen der niedrigen Auflösung der PET möglich. Die Koregistrierung der PET- mit den CT- Daten bzw. die Korrelation des PET- mit dem CT-Befund im Rahmen der Studie (vgl. Kap. 5.3.1.3) sollte diese Rate an FDG-falsch negativen Lymphknoten gering halten. So verbliebe bei der ausschließlich FDG-PET orientierten Planung lediglich das Risiko von falsch negativen PET-Befunden aufgrund mikroskopischen Befalls mediastinaler Lymphknoten, das in der Literatur mit 5- 13% eingeschätzt wird (59). Diesem Restrisiko versuchte man in der PET-Plan Pilotstudie dadurch zu begegnen, dass die Strahlentherapie in Kombination mit einer begleitenden cytotoxischen Chemotherapie unter Anwendung eines platinhaltigen Schemas durchgeführt wurde (vgl. Kap. 3.3.2).

3.4.3 Rekrutierung der Studienpatienten

Zur Rekrutierung der Studienpatienten wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien verwendet.

Einschlusskriterien:

- Histologisch gesichertes, durch Bildgebung erfassbares NSCLC
- Stadium II-III, aktuell nach interdisziplinärem Konsens keine Resektion geplant
- Komplettes Staging < 6 Wochen incl. CCT
- ECOG <3, bzw. Karnofsky-Index >60%
- Alter > 18 Jahre
- FEV1 > 1,0 l bzw. > 35% Sollwert
- Bestrahlungsplanung unter Einschluss der PET Ergebnisse möglich
- Schriftliche Einwilligung

Primäre Ausschlusskriterien:

- Neuroendokrine Tumoren, reine Bronchoalveolarzell-Ca.
- Fernmetastasierung, supraclaviculäre LK-Filiae
- Maligner Pleuraerguss
- Z.n. pulmonaler Tumorresektion
- Laufende Teilnahme an einer anderen klinischen Therapiestudie
- Cytostatische Chemotherapie wegen des NSCLC vor Studieneinschluss
- Akute obere Einflusstauung
- Zweit-Malignom außer Basaliom < 2 Jahre vor Diagnose des NSCLC
- Schwangerschaft (bei gebärfähigen Frauen ausgeschlossen durch β -HCG Bestimmung), Stillzeit
- Kriterien, die gegen die Applikation einer begleitenden Chemotherapie nach Standard der Klinik sprechen
- Pneumokoniose mit florider entzündlicher Veränderung mediastinaler Lymphknoten
- Floride broncho-pulmonale Infektionen mit mediastinaler Lymphknotenbeteiligung der PET-Untersuchung

Kriterien des sekundären Ausschlusses

Zum sekundären Ausschluss eines Patienten führte eine Änderung des M-Stadiums der Patienten zu M1, d.h. die Detektion unerwarteter Fernmetastasen in der FDG-PET vor Therapiebeginn oder deren Auftreten während der Behandlung nach primärem Studieneinschluss. Auch die Detektion supraklavikulärer Lymphknoten führte zu einem sekundären Ausschluss (s. Primäre Ausschlusskriterien).

Ein sekundärer Ausschluss erfolgte ebenfalls, wenn sich im Laufe der Bestrahlungsplanung herausstellte, dass der Patient nicht studiengemäß planbar war, d.h. eine Gesamtdosis zwischen 66,6 Gy und 75,6 Gy im „gross tumor volume“

(GTV) nicht erreicht werden konnte. Patienten, die entsprechend der Kriterien der Klinik für Radioonkologie (z.B. schlechter Allgemeinzustand, Blutbildverschlechterung mit Nachweis einer Anämie oder Thrombozytopenie) nicht chemotherapeutisch behandelt werden konnten bzw. bei denen eine bereits begonnene Chemotherapie abgebrochen werden musste, wurden ebenfalls sekundär aus der Studie ausgeschlossen.

3.4.4 Studienablauf

Der Einschluss in die Studie erfolgte nach Abschluss des üblichen klinischen Stagings (Bronchoskopie, histologische Diagnosesicherung, CT-Thorax und Oberbauch, CCT, Knochenszintigraphie), nach ausführlicher Überprüfung der Einschluss- und Ausschlusskriterien und interdisziplinärer Entscheidung zur Durchführung einer kombinierten Radio-Chemotherapie sowie nach erfolgter Einwilligung des Patienten.

Für alle primär in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde im Rahmen der Bestrahlungsplanung eine ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung durchgeführt. Diese PET-Untersuchung umfasste zwei Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion des Radiopharmakons, zunächst die Akquisition einer diagnostischen Ganzkörper-PET und zu einem späteren Zeitpunkt die Durchführung einer Thoraxakquisition des Patienten in Bestrahlungsposition. Anschließend wurde eine Bestrahlungs-Planungs-CT des Thorax aufgenommen und unter Anwendung des in Kap. 3.4.2 beschriebenen Konzepts eine kombinierte Radio-Chemotherapie durchgeführt.

Nach Abschluss der kombinierten Radio-Chemotherapie erfolgte die Nachsorge in einem Intervall von 3 Monaten (d.h. Nachsorge nach 3, 6, 9, 12, 18, 24 etc. Monaten). Die Nachsorge umfasste eine CT-Untersuchung des Thorax einschließlich des Oberbauchs mit i.v. Gabe von Kontrastmittel, eine Röntgen-Thorax Untersuchung sowie die Erhebung der Toxizität (CTC, RTOG). Bei klinischer Relevanz wurden weitere Untersuchungen, zum einen zum Restaging, zum anderen zur Sicherung bzw. zum Ausschluss von Normalgewebsreaktionen aufgrund der Bestrahlung wie z.B. Lungenfunktion, BSK, Knochenszintigraphie, FDG-PET durchgeführt. Die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

4 Fragestellung

Die aktuelle Arbeit ist Teil der PET-Plan Pilotstudie und beschäftigt sich mit den im Folgenden angegebenen nuklearmedizinischen Fragen. Die strahlentherapeutischen Aspekte wurden in der Zwischenzeit von Fleckenstein et al (40) publiziert.

1. In wie vielen Fällen führt die Integration der PET-Diagnostik zu einer Änderung des TNM-Stadiums?

In den letzten Jahren ist die im Vergleich mit der CT höhere diagnostische Genauigkeit der FDG-PET in Bezug auf das mediastinalen Lymphknotenstaging beim Bronchialkarzinom in der Literatur aufgezeigt worden. FDG-PET: mediane Sensitivität 84%, mediane Spezifität 89%, (90, 144) CT: mediane Sensitivität 63%, mediane Spezifität 87%, (15, 18, 158). Im Rahmen der PET-Plan Pilotstudie sollte untersucht werden, ob sich in einem radioonkologischen Patientenkollektiv durch die Integration der FDG-PET in die Bestrahlungsplanung bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom Änderungen des initialen TNM-Stadiums ergeben. Hierbei sollte konkret untersucht werden, bei wie vielen der Patienten die Unterscheidung zwischen den gruppierten Lymphknotenstadien N0/1 vs. N2/3, die von hoher Bedeutung für die Indikationsstellung zur kurativen Resektion ist, durch die FDG-PET möglich wird. Darüber hinaus sollte die Frage beantwortet werden, ob die Zuordnung von PET-Befunden zu individuellen Lymphknoten zu einer Änderung des TNM-Stadiums und damit zu einer Änderung der Bestrahlungsplanung führt.

In der Literatur wird außerdem über einen Anteil von bis zu 30% der Patienten mit NSCLC berichtet, für die in der FDG-PET Fernmetastasen beobachtet wurden, die nach konventionellem Staging nicht bekannt waren (85). In diesem Kontext sollte überprüft werden bei wie vielen der in Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten in der FDG-PET unerwartete Fernmetastasen beobachtet werden, die zu einer Änderung des M-Stadiums und damit zu einer Änderung des Therapieschemas führen.

2. Ändert sich das Lymphknotenstaging, wenn die FDG-PET zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Applikation des FDGs aufgenommen wird?

Im Rahmen der Studie ergab sich die Möglichkeit für jeden Patienten zwei aufeinanderfolgende PET-Akquisitionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Injektion des Radiopharmakons FDG aufzunehmen (Früh-Akquisition nach 90 min und Spät-Akquisition nach 160 min). Dadurch war es möglich den Einfluss des Untersuchungszeitpunktes auf die Detektion der oft kleinen und relativ flauen nodalen Anreicherungen zu untersuchen. Wie in Kapitel 3.2.4.4 und 3.2.4.9 bereits erläutert wurde, ändert sich die pathophysiologische Verteilung des FDGs über die Zeit. Während Normalgewebe und entzündliche Läsionen nach Initial hoher Aktivitätsaufnahme eine Abnahme des FDG-Uptakes zeigen, wurde für maligne Strukturen eine stetige Zunahme der Anreicherung beobachtet (53, 72, 126, 165). Im Rahmen der PET-Plan Pilotstudie sollte die zweizeitige FDG-PET nun dazu beitragen folgende Frage zu beantworten: Ändert sich der SUV der oft kleinen und relativ flauen nodalen FDG-Anreicherungen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom mit der Zeit nach Injektion und wird die diagnostische Zuordnung von FDG-Speicherungen zu einzelnen Lymphknoten dadurch einfacher? Darüber hinaus sollte die Frage beantwortet werden, ob der Zeitpunkt der Akquisition nach Injektion des FDGs auch das Staging des Patienten beeinflusst.

3. Kann die PET/CT-Bildfusion zu einer Verbesserung der PET-Diagnostik beitragen?

Die PET-Daten der Studienpatienten konnten mit den im Rahmen der Bestrahlungsplanung aufgenommenen CT-Daten koregistriert werden. Hierbei sollte die Frage beantwortet werden, in wie weit die PET/CT-Bildfusion zur Genauigkeit der PET-Diagnostik beitragen kann bezüglich der anatomischen Zuordnung FDG-speichernder individueller Lymphknoten zu einzelnen Lymphknotenstationen.

5 Materialien und Methode

5.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit entspricht demjenigen der PET-Plan-Pilotstudie. Insgesamt wurden 71 Patienten in der PET-Plan Pilotstudie rekrutiert. Für 64 dieser Patienten (11 Frauen und 53 Männer, Altersspannweite 42-85 Jahre) lagen sowohl eine semiquantitativ und qualitativ auswertbare Ganzkörper- als auch eine Thorax-PET vor sowie eine auswertbare Bestrahlungs-Planungs-CT. Diese 64 Patienten wurden deshalb in die Pilotstudie eingeschlossen.

Für die übrigen sieben der 71 Patienten, die initial in der Studie rekrutiert wurden, wurde aufgrund des PET-Befundes festgestellt, dass eines der primären Ausschlusskriterien erfüllt war. Diese Patienten wurden daraufhin aus der Studie herausgenommen. Für jeden dieser sieben Patienten ist in Tabelle 5.1 angegeben, welches individuelle Kriterium zum letztendlichen Ausschluss aus der PET-Plan Pilotstudie führte. Abb. 5.1 zeigt als Beispiel jeweils ein transversales, coronares und ein sagittales PET-Schnittbild von Patient Nr. 3, der wegen entzündlicher Veränderungen aus der PET-Plan Pilotstudie ausgeschlossen werden musste.

Patienten Nr.	Begründung
1	entzündliche Veränderungen
2	entzündliche Veränderungen
3	entzündliche Veränderungen
4	pulmonale Metastasierung
5	Fernmetastasierung
6	Supraclaviculäre LK
7	Supraclaviculäre LK

Tabelle 5.1: Kriterien zum primären Ausschluss nach PET von sieben der Initial im Rahmen der PET-Plan Pilot Studie rekrutierten Patienten.

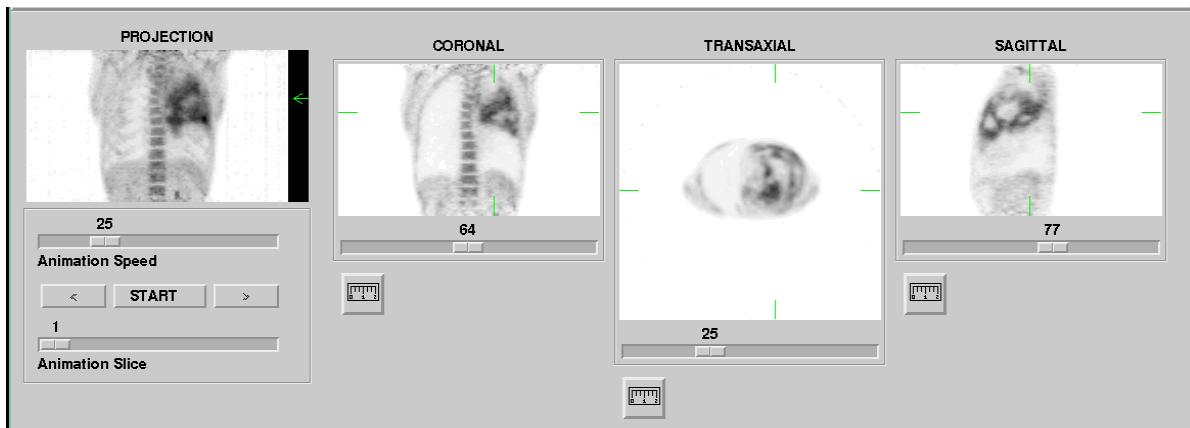


Abb. 5.1: Beispiel (Patient Nr. 3): Darstellung entzündlicher Veränderungen der Lunge in der FDG-PET.

Die verbleibenden 64 Patienten erfüllten die oben angegebenen Kriterien zum Einschluss in die Auswertung (siehe 3.4.4 PET-Plan Pilotstudie- Einschlusskriterien) und stellten damit das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv dar. Als Initiales Tumorstadium dieser Patienten wurde das in der CT diagnostizierte Tumorstadium gewertet. Dementsprechend wurden fünf dieser Patienten in Stadium II und die übrigen 59 in Stadium III eingeordnet. Die Verteilung der Patienten entsprechend dem Initialen Tumorstadium und untergliedert nach Geschlecht ist in Tabelle 5.2 angegeben.

Stadium	männlich	Weiblich	gesamt
Ila	0	0	0
Ilb	5	0	5
IIla	20	3	23
IIlb	28	8	36
Gesamt	53	11	64

Tabelle 5.2: Verteilung des Patientenkollektivs entsprechend dem Initialen Tumorstadium nach CT und untergliedert nach Geschlecht.

5.2 Untersuchungsablauf

PET-Akquisition

Wie in Kapitel 3.4.4 dargestellt wurde, umfasste die ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung sowohl eine diagnostische Ganzkörper-PET als auch eine Thoraxakquisition des Patienten in Bestrahlungsposition. Beide Akquisitionen erfolgten an einem CTI/Siemens ECAT ART PET Scanner (Gesichtsfeld des Scanners: 16,2 cm, entspricht einer „Bettposition“ = BP, Auflösung: FWHM (full width at half maximum): 6,2 mm). Zunächst wurde die ^{18}F -FDG-PET des Ganzkörpers entsprechend dem Protokoll der klinischen Routine durchgeführt. Gemäß dieses Protokolls wurde vor Injektion des Radiopharmakons ein Transmissionsscan mit zwei Cs-137 Punktquellen im „Singles Mode“ über 6 bis 7 BP aufgenommen, wobei die Lagerung des Patienten mit einem externen Lasersystem unter Verwendung von Hautmarkierungen eingestellt wurde. Die gewonnenen Transmissionsdaten wurden später zur Schwächungskorrektur der Emissionsdaten verwendet. 90 Minuten nach Injektion von 250-300 MBq ^{18}F -Fluoro-Desoxyglukose am nüchternen Patienten (BZ < 150 mg/dl) wurde der Patient im PET-Tomographen mit Hilfe der Hautmarkierungen repositioniert und die Emissionsdaten über die gleiche Anzahl von BP akquiriert. Schwächungskorrigierte Schichtbilder des Patienten wurden mittels der OSEM Methode (66) iterativ rekonstruiert (Matrix: 128 x 128 pixel von 5,1 mm*5,1 mm). 160 min p.i. erfolgte die Akquisition des Thorax in Bestrahlungsposition (2 oder 3 BP). Hierzu wurde der Patient im PET-Tomographen auf dem strahlentherapeutischen Patientenbrett mit Armhaltung über dem Kopf gelagert und die Einstellungen des Bestrahlungsbretts in ein hierfür erstelltes Formular eingetragen. Die Bestrahlungsposition wurde mittels eines externen Lasersystems unter Verwendung der Hautmarkierungen eingestellt und mit digitalen Abbildungen fotografisch dokumentiert.

CT-Akquisition

Anschließend erfolgte eine Bestrahlungs-Planungs-CT in Bestrahlungsposition in einem Spiral-CT (Elsint TWIN FLASH CT) mit i.v.-KM (3 mm Schichtdicke, 512 x 512 Pixel von 0,98 mm, in Flachatmung). Die Positionierung des Patienten im Tomographen erfolgte auf dem strahlentherapeutischen Bestrahlungsbrett mittels eines externen Lasersystems unter Verwendung der Hautmarkierungen und der Fotodokumentation aus der PET. Planungs-PET und Planungs-CT wurden aus diesem Grund in der Regel am gleichen Tag akquiriert.

CT-PET-Fusionierung

Sowohl die rekonstruierten CT- als auch die rekonstruierten PET-Schnitte wurden an eine HERMES-Workstation (HERMES Medical System, Schweden) transferiert und dort mittels der Methode der „mutual information“ automatisch koregistriert (131). Das Ergebnis der Koregistrierung wurde an Hand der Übereinstimmung der Positionen folgender anatomischer Landmarken in beiden Bilddatensätze überprüft (52): Lungenspitze, Aortenbogen, Wirbelsäule, Sternum, Carina, Diaphragma. Außerdem wurden die Übereinstimmung von Position und Konturen des Tumors in beiden Datensätzen überprüft. Bei unzureichender Übereinstimmung konnte die Position des PET-Datensatz relativ zu der des CT-Datensatzes manuell durch Translation und/oder Rotation angepasst werden. Anschließend wurden die koregistrierten Daten zum Planungssystem der Klinik für Strahlentherapie transferiert (Philips Pinnacle). Dort wurde die Bestrahlungsplanung an Hand der koregistrierten PET/CT-Daten berechnet.

Der Arbeitsablauf bei der PET-gestützten Bestrahlungsplanung, der die Datenakquisition an beiden Tomographen, PET und CT, sowie die Datenverarbeitung in der HERMES Workstation umfasst, ist in Abbildung 5.2 dargestellt.

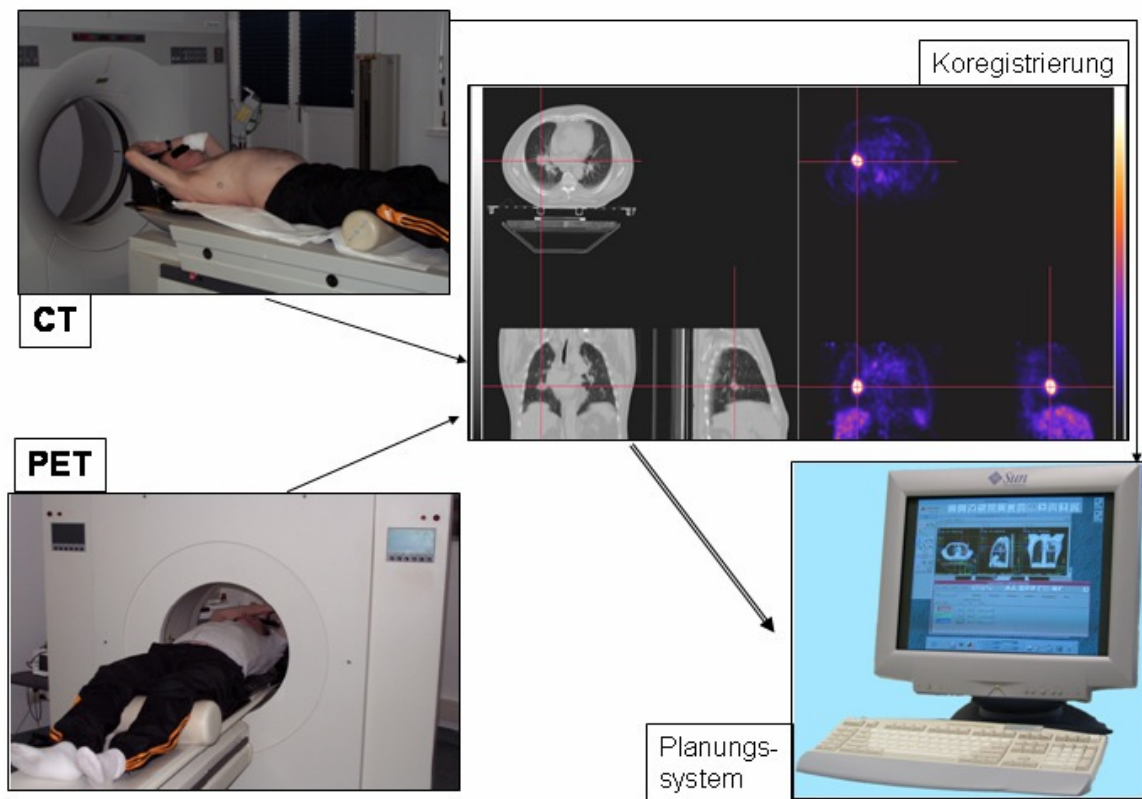


Abb. 5.2: Workflow der Datenakquisition und -verarbeitung bei der PET-gestützten Bestrahlungsplanung

5.3 Methoden der Auswertung (Auswertekriterien)

Die PET-Daten und die koregistrierten PET/CT-Datensätze wurden jeweils sowohl qualitativ/ visuell als auch semi-quantitativ ausgewertet.

5.3.1 Auswertung der PET-Daten

5.3.1.1 Qualitative/ visuelle Beurteilung

Die qualitative / visuelle Beurteilung umfasste die Begutachtung der frühen Ganzkörper-PET und der späten Thorax-PET auf die Anzahl und die Lokalisation möglicher Lymphknotenmetastasen hin. Hierbei wurde eine Analyse der individuellen Lymphknoten durchgeführt und diese dann den einzelnen Lymphknoten-Stationen zugeordnet. Die Ergebnisse der Analyse wurden in speziell hierfür entworfene Formblätter eingetragen. Die Formblätter sind im Anhang beigefügt. Die Bilder der frühen Ganzkörper-PET wurden außerdem zusätzlich auf das Vorliegen möglicher Fernmetastasen hin beurteilt.

Die Anreicherungen wurden als FDG-positiv betrachtet, wenn sie in Form einer fokalen Anreicherung visuell detektabel waren. Die Auswertung wurde im ersten Schritt zunächst an den späten Thorax-PET-Schnitten durchgeführt. Für den Vergleich der detektabelen Lymphknoten zu beiden Untersuchungszeitpunkten erfolgte die Auswertung in einem zweiten Schritt an den Schnitten der frühen Ganzkörper-PET.

Die Ergebnisse der beiden, zu unterschiedlichen Zeitpunkten akquirierten PET-Studien wurden miteinander sowie mit den Ergebnissen der koregistrierten PET/CT-Datensätze verglichen. Das resultierende TNM-Stadium nach PET wurde festgelegt, dokumentiert und mit dem aufgrund des Stagings festgelegten TNM-Stadium verglichen. Die Einteilung der TNM-Klassifikation erfolgte hierbei in der zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuellen 5. und 6. Auflage.(90, 106). Änderungen, die sich aus der neuen S3-Leitlinie ergeben hätten, werden zusätzlich angegeben (48).

5.3.1.2 Semiquantitative Auswertung

Die semiquantitative Auswertung erfolgte mittels ROI-Technik (regions of interest) zunächst für die späte Thorax-PET und in einem zweiten Schritt für die frühe Ganzkörper-PET. Hierzu wurden in die transversalen Schnitte der Datensätze Konturen um alle interessierende Strukturen, wie den Primärtumor, alle in der visuellen Analyse als detektabel eingestuft, FDG-speichernden mediastinalen Lymphknoten und, falls vorhanden, möglichen Fernmetastasen eingezeichnet. In den damit erzeugten Regionen wurden die Werte des SUV_{max} der entsprechenden Strukturen sowohl für die frühe Ganzkörper-PET als auch für die späte Thorax-PET gemessen und in den Formblättern dokumentiert (siehe Kapitel 8-Anhang).

5.3.1.3 Auswertung der CT- und der koregistrierten PET/CT-Daten

Die Bestrahlungsplanungs-CT wurde auf das Vorliegen mediastinaler Lymphknotenmetastasen hin beurteilt. Hierbei wurde als wesentliches Beurteilungskriterium eine Vergrößerung der Lymphknoten üblicherweise definiert als >1 cm in der kurze Achse (24) verwendet. Jeder Lymphknoten, der dieses Kriterium erfüllte, wurde dokumentiert. Nach Koregistrierung mit dem Thorax-PET wurde zusätzlich im korrespondierenden Bestrahlungsplanungs-CT die Lokalisation der Lymphknoten, die den FDG-speichernden mediastinalen Lymphknoten entsprachen, mittels ROI-Technik definiert. Der Durchmesser der in den CT- oder PET-Daten als verdächtig eingestuft Lymphknoten wurde in den koregistrierten CT/PET-Schnitten an einer Hermes-Workstation in zwei Ebenen in dem axialen Schnitt mit der größten Ausdehnung (in der CT) ausgemessen und dokumentiert.

Außerdem wurden mögliche, im Bestrahlungs-Planungs-CT beobachteten Dystelektasen und/oder Atelektasen dokumentiert.

6 Ergebnisse der Auswertung

6.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Als allgemeine Patientencharakteristika wurden das Alter, der Karnofsky-Index, sowie die Lungenfunktion der Patienten erhoben. Für 52 Patienten (81%) wurde zusätzlich der Gewichtsverlust dokumentiert. Außerdem wurden mögliche Belüftungsstörungen sowie entzündliche Lungenerkrankungen der Patienten dokumentiert. Die Ergebnisse der Histologie/Cytologie wurden erhoben. Die Lokalisation der Tumoren der Patienten sowie die Klassifikation nach TNM wurden angegeben.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung der allgemeinen Parameter sind für die Patienten des untersuchten Kollektivs in Tabelle 6.1 zusammengefasst.

	Alter	Karnofsky- Index	Fev1 [L]	Fev1 [% soll]
Mittelwert	68,9	81,67	1,92	69,4
Median	69,3	80	1,85	69,9
Minimum	41	65	0,53	37,5
Maximum	83,7	95	3,32	112

Tabelle 6.1: Allgemeine Charakteristika einschließlich Lungenfunktion der rekrutierten Patienten.

Für 29 Patienten wurde ein Gewichtsverlust von weniger als 5% dokumentiert, für 8 Patienten ein Gewichtsverlust von 5-10% und für weitere 15 Patienten ein Gewichtsverlust von mehr als 10%.

Zwanzig der rekrutierten Patienten (30,8%) wiesen Belüftungsstörungen auf (Atelektase: 11 Patienten (16,9%), Dystelektase 9 Patienten (13,8%)). Die Verteilung der Belüftungsstörungen entsprechend deren Lokalisation ist in Tabelle 6.2 angegeben.

Lokalisation	Atelektase	Dystelektase
li. OL	5	1
re. OL	3	3
re. ML	0	2
li. UL	1	0
re. UL	2	3
Gesamt	11	9

Tabelle 6.2: Verteilung der Belüftungsstörungen entsprechend deren Lokalisation

Bei 5 der 64 rekrutierten Patienten waren entzündliche Erkrankungen der Lunge im Sinne einer Silikose bekannt. Eine Sarkoidose, Pneumokoniose oder Tuberkulose wurde bei keinem der untersuchten Patienten festgestellt.

Die Ergebnisse der histopathologischen bzw. zytologischen Untersuchung des Patientenkollektivs sind in Tabelle 6.3 wiedergegeben. Bei vorliegendem histologischen Befund wurde dieser als Diagnose eingetragen.

Diagnose	Histologie	Cytologie	Anzahl Patienten
PEC	23	22	33
Adeno	15	19	26
Anderes	3	0	3
Großzellig	2	1	2
Gesamt	43	42	64

Tabelle 6.3: Histologische bzw. zytologische Ergebnisse der 64 auswertbaren Patienten.

TNM Klassifikation der Patienten vor PET

Alle 64 Patienten des Kollektivs wurden bronchoskopiert und erhielten eine CT-Thorax Untersuchung. Bei 58 der Patienten wurde eine CCT oder eine kraniale MRT (cMRT) durchgeführt. 14 Patienten wurden zusätzlich sonographisch gesteuert punktiert. Die aus diesen Untersuchungen resultierenden Tumorlokalisationen der Patienten des Kollektivs sind in Tabelle 6.4, die entsprechende TN-Klassifikation in Tabelle 6.5 angegeben. Das M- Stadium war nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien bei allen im Kollektiv verbliebenen Patienten M0.

	Hauptbronchus	Oberlappen	Unterlappen	Mittellappen	Gesamt
Rechts	12	23	14	3	36
Links	7	18	11	-	28
Gesamt	19	41	26	3	64

Tabelle 6.4: Tumorlokalisationen der rekrutierten Patienten

T-Stadium	T1	T2	T2-3	T3	T3-4	T4
Anzahl Patienten	3	16	2	17	4	22

Summe 64

N-Stadium	N0	N1	N<2	N2	N2-3	N3
Anzahl Patienten	2	4	5	33	1	19

Summe 64

Tabelle 6.5: TNM-Stadien der rekrutierten Patienten

6.2 Ergebnisse der Auswertung der PET-Daten

Wie in Kapitel 5.2 (Untersuchungsablauf) dargestellt, wurde für alle Patienten genau 90 min nach Injektion des Radiopharmakons eine Ganzkörperakquisition durchgeführt sowie nominell 160 min p.i. (Mittelwert: 182,8 min p.i, Maximum: 250 min p.i, Minimum: 120 min p.i.) eine Thoraxakquisition in Bestrahlungsplanungsposition. Die Auswertung beider PET-Studien zeigte die im Folgenden dargestellten Ergebnisse.

6.2.1 Ergebnisse der visuellen Auswertung

Die visuelle Koregistrierung zwischen der frühen Ganzkörper-PET und der späten Thorax-PET war in allen Fällen problemlos möglich. In der visuellen Begutachtung der FDG-Anreicherung im Primärtumor wurde eine homogene Speicherung bei 26 der 64 auswertbaren Patienten (41%) beobachtet, während die FDG-Speicherung bei 38 Patienten (59%) als inhomogen beurteilt wurde.

In der frühen Ganzkörper-Aufnahme wurden 143, in der späten Thorax-Aufnahme 151 visuell als detektabel eingestufte nodale Akkumulationen beobachtet. Diese konnten in beiden Aufnahmen entsprechenden Lymphknoten zugeordnet werden. Damit wurde in der Spätaufnahme eine größere Anzahl von Lymphknoten als befallen eingestuft als in der Frühaufnahme. Die statistische Analyse (t-test) zeigte jedoch, dass dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist ($p > 0,05$).

Insgesamt wurden bei 7 der 64 Patienten (11%) Lymphknoten-Veränderungen zwischen früher Ganzkörper- und später Thorax-Akquisition nachgewiesen. Bei 5 dieser Patienten wurden in der Spätaufnahme zusätzliche, neu aufgetretene Lymphknoten festgestellt, während bei 2 Patienten in der frühen Ganzkörper-Akquisition nachweisbare Lymphknoten in der späten Thorax-Akquisition nicht mehr detektiert werden konnten.

Hierbei muss jedoch bemerkt werden, dass für 3 der 7 Patienten mit beobachteten Lymphknoten-Veränderungen zwischen beiden PET-Untersuchungen die entsprechenden PET-Akquisitionen an unterschiedlichen Untersuchungstagen durchgeführt werden mussten (Spannweite 8-12 d, Mittelwert 8,5 d). Bei den

restlichen 4 dieser 7 Patienten mit Lymphknoten-Veränderungen erfolgten Früh- und Spät-Aufnahme am gleichen Tag.

Das in der FDG-PET diagnostizierte N-Stadium ergab in 4 Fällen N0, in 7 Fällen N1, in 33 Fälle N2 und in 20 Fälle N3 (kontralaterales Mediastinum oder kontralateraler Hilus). Die Anzahl der befallenen Lymphknotenstationen pro Patient lag zwischen eins und sechs.

Die Festlegung des M-Stadiums der Patienten nach PET war ausschließlich aus der frühen Ganzkörper-Aufnahme möglich. Bei 10 Patienten wurden Fernmetastasen, beobachtet, weshalb diese Patienten nach PET als M1 eingestuft wurden. Bei vier dieser 10 Patienten wurden intrapulmonale Metastasen, bei weiteren zwei Patienten Knochenmetastasen und bei jeweils einem Patienten eine Pleurakarzinose, ein Zweittumor (Larynx-Ca) sowie eine mit intraabdominelle Metastase diagnostiziert. Bei dem zehnten Patienten wurden sowohl intrapulmonale als auch Knochenmetastasen beobachtet. Anhand der neuen TMN-Klassifikation von 2010 hätten sich folgende Änderungen des M-Stadiums für die insgesamt fünf Patienten mit intrapulmonalen Metastasen ergeben: vier der Patienten wären in Stadium M1a eingestuft worden. Der fünfte dieser Patienten zeigte einen Tumorherd im anderen Lungenlappen ipsilateral und würde deshalb in Stadium T4 eingestuft werden. Da er zusätzlich Fernmetastasen zeigte, wäre er als T4 M1b eingestuft worden. Die anderen fünf Patienten mit Fernmetastasen würden nach der neuen Leitlinie auch als M1b eingestuft. Damit hätte die aktuelle TNM-Klassifikation von 2010 keine Änderung der vorliegenden Auswertung bewirkt. Abbildung 6.1 zeigt als Beispiel PET-Schnitte eines Patienten mit zwei kräftigen intraabdominellen FDG-Anreicherungen, die zum einen als Metastase in der rechten Nebenniere (schwarze Pfeile) und zum anderen, in Projektion auf den Mittelbauch, am ehesten als Metastase des Pankreaskopfes (rote Pfeile) beschrieben wurden.



Abb. 6.1: FDG-PET-Schnittbilder (transversal, coronal und sagittal) sowie eine Maximum-intensity Projection (anterior) der frühen Ganzkörper-PET eines Patienten mit zwei diagnostizierten intraabdominellen Fernmetastasen (Tumorstadium nach S3-Leitlinie: M1b).

Tabelle 6.6 fasst die Einordnung der Tumoren in die Tumorstadien (TNM-) entsprechend der Klassifikation von vor 2010 (UICC TNM 5.+ 6. Auflage) (90, 106) zusammen, die sich aufgrund der visuellen Beurteilung der PET-Daten ergaben.

	T1	T2	T2-3	T3	T3-4	T4
T-Stadium	3	16	2	17	3	23

	N0	N1	N<2	N2	N2-3	N3
N-Stadium	4	3	4	32	1	20

	M0	M1
M-Stadium	54	10

Tabelle 6.6: TNM-Einteilung nach PET der in die PET-Studie primär eingeschlossenen Patienten.

Im Vergleich zu den in Tabelle 6.5 angegebenen TNM-Einstufungen der Patienten vor PET wurden Änderungen aufgrund der PET bei 14 Patienten beobachtet: Für

insgesamt vier Patienten (6%) änderte sich das N-Stadium aufgrund der PET, wobei für drei dieser Patienten (5%) ein Upstaging beobachtet wurde (in zwei Fällen von N0 nach N3 und in einem Fall von N2 nach N3) sowie für einen weiteren Patienten (2%) ein Downstaging von N1 nach N0. PET-Schnittbilder des letzteren Patienten sind als Beispiel in Abbildung 6.2 dargestellt. Änderungen im M-Stadium wurden, wie oben bereits erläutert, bei insgesamt 10 Patienten (15%) festgestellt.

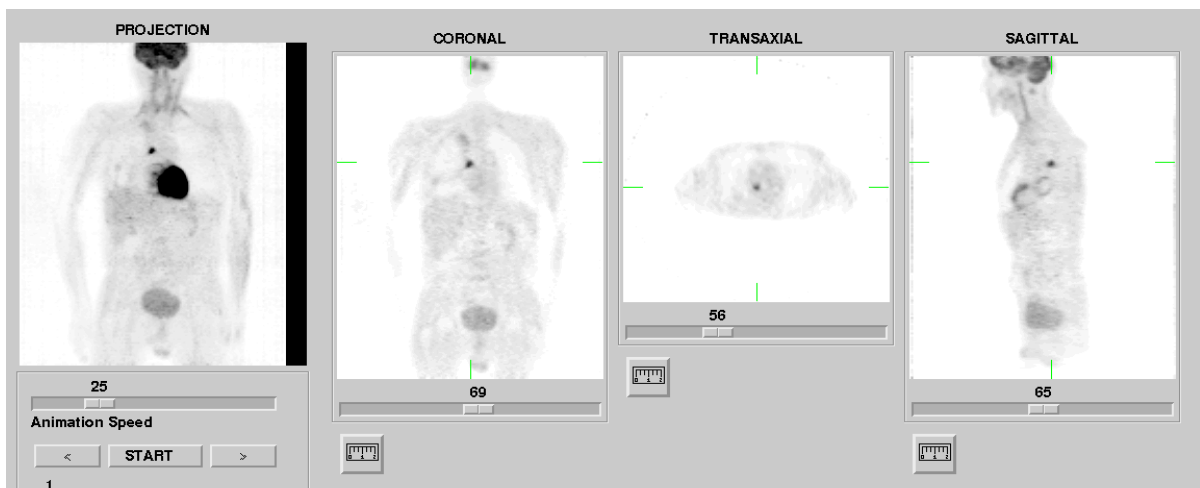


Abb. 6.2: FDG-PET-Schnittbilder (transversal, coronal und sagittal) sowie eine Maximum-intensity Projektion (anterior) der frühen Ganzkörper-PET des Patienten, für den ein Downstaging von N1 nach N0 diagnostiziert wurde. Es zeigen sich die relativ kleine, umschriebene, kräftige FDG-Akkumulation des Primärtumors rechts zentral sowie zum Einen geringe FDG-Akkumulationen paramediastinal nach kranial ziehend, die am ehesten durch kollabiertes Lungengewebe erklärt wurden und zum Anderen flauere FDG-Anreicherungen im rechten Unterlappen, die durch entzündliche Veränderungen erklärt wurden.

6.2.2 Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung

Im Rahmen der semiquantitativen Auswertung wurden unter Anwendung der ROI-Technik die SUV_{max} des primären Tumors und der befallenen mediastinalen Lymphknoten sowohl in den PET-Schnittbildern der Akquisition 90 min. p.i. als auch in denjenigen der Spätakquisition (nominell: 160 min. p.i.) ermittelt.

Im Unterschied zu der visuellen Analyse wurde bei der semiquantitativen Analyse unterschieden zwischen gemessenen und detektbaren Lymphknoten. Als gemessene Lymphknoten wurden die Lymphknoten bezeichnet, für die ein SUV über eine

Lymphknoten-ROI bestimmt werden konnte, während Lymphknoten als detektabel bezeichnet wurden, wenn eine FDG-Speicherung visuell beobachtet wurde (siehe visuelle Analyse), auch wenn diese nicht mit Hilfe einer ROI vom Tumor getrennt ausgewertet werden konnte. Abbildung 6.3 zeigt als Beispiel hierfür FDG-PET Schnitte (transversal, coronal und sagittal) sowie eine Maximum-Intensity Projektion der späten Thorax-PET eines Patienten mit rechts zentral gelegenem Tumor und FDG-Speicherung in paratracheal gelegenen Lymphknoten (R2 und R4). Die Lymphknoten sind aufgrund ihrer hohen FDG-Speicherung detektabel, aufgrund ihrer Lokalisation in Tumornähe von diesem nicht getrennt auswertbar. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der visuellen Analyse wurde auch bei der semi-quantitativen Analyse in den späten Thorax-Akquisitionen der Patienten eine größere Anzahl von Lymphknoten beobachtet als in den frühen Ganzkörper-Akquisitionen (113 versus 104 Lymphknoten). Die statistische Analyse (t-test) ergab jedoch auch hier, dass dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war ($p > 0,05$).

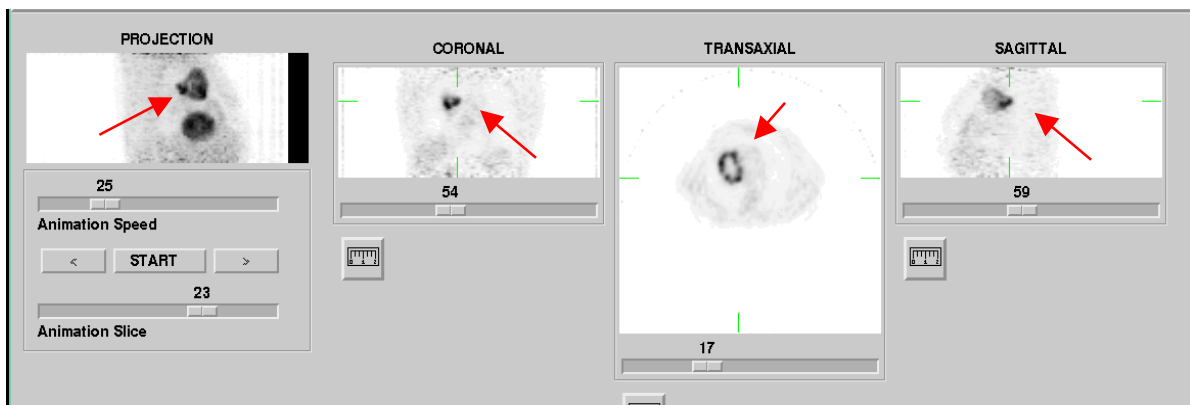


Abb. 6.3: FDG-PET-Schnittbilder (transversal, coronal und sagittal) sowie eine Maximum-intensity Projektion der späten Thorax-PET eines Patienten mit rechts zentral gelegenem Tumor sowie FDG-Speicherung in paratracheal gelegenen Lymphknoten (R2 und R4). Die FDG-Speicherung in den Lymphknoten ist visuell detektabel (siehe Pfeile), kann aber nicht vom Tumor getrennt semiquantitativ ausgewertet werden.

Abbildung 6.4 gibt die Anzahl der entsprechend der visuellen Analyse als detektabel eingestuft Lymphknoten im Vergleich zu der Anzahl der gemessenen Lymphknoten zu beiden PET-Akquisitionszeitpunkten wieder.

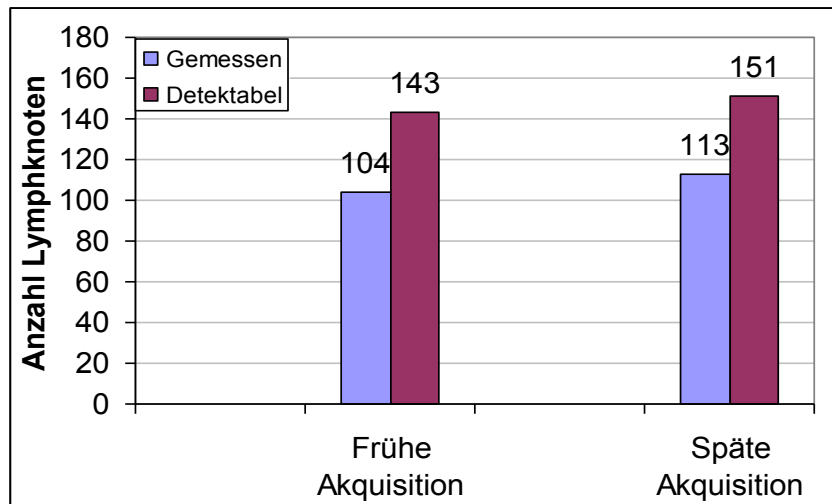


Abb. 6.4: Vergleich der Ergebnisse der visuellen und der semi-quantitativen Analyse: Anzahl gemessener und detektabler LK zu beiden Akquisitionszeitpunkten.

Die semiquantitative Analyse der Primärtumoren zeigte einen Anstieg des SUV_{max} von der frühen zur späten PET-Aufnahme bei 59 (92%) Patienten und einen Abfall des SUV_{max} bei 5 (8%) Patienten. Hierzu muss jedoch bemerkt werden, dass nur bei zwei der 5 Patienten mit Abfall des SUV_{max} beide Akquisitionen am gleichen Tag durchgeführt wurden, während die Ganzkörper-PET und die Thorax-PET bei 3 dieser 5 Patienten an unterschiedlichen Tagen aufgenommen wurden. Bei einem dieser drei Patienten wurde die Thorax-Akquisition 10 Tage nach der Ganzkörper-PET durchgeführt, bei den zweiten und dritten 20 bzw. 49 Tage später. Bei 45 der 59 Patienten mit SUV_{max} Anstieg wurden beide Akquisitionen am gleichen Tag durchgeführt. Die mittlere Zunahme des SUV_{max} dieser 45 Patienten betrug $31\% \pm 24\%$. Die Aufnahmen der restlichen 14 Patienten erfolgten an verschiedenen Tagen (mittleres Zeitintervall nach Ganzkörper-PET: 23,1 Tage; Intervall zwischen 7-70 Tage) Auch für diese Patienten wurde eine mittlere Zunahme des SUV_{max} hier von $29\% \pm 20\%$ beobachtet. Im Vergleich hierzu betrug die mittlere Zunahme des SUV_{max} der Primärtumoren für das Gesamtkollektiv $30\% \pm 26\%$. Die genauen Ergebnisse der statistischen Analyse für das Gesamtkollektiv sind in Abbildung 6.5 dargestellt wiedergegeben. Die Unterschiede der SUV_{max} -Werte der Primärtumoren zwischen Früh- und Spätakquisition wurden sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für beide Teilkollektive statistisch signifikant getestet (t-Test, jeweils $p < 0,05$)

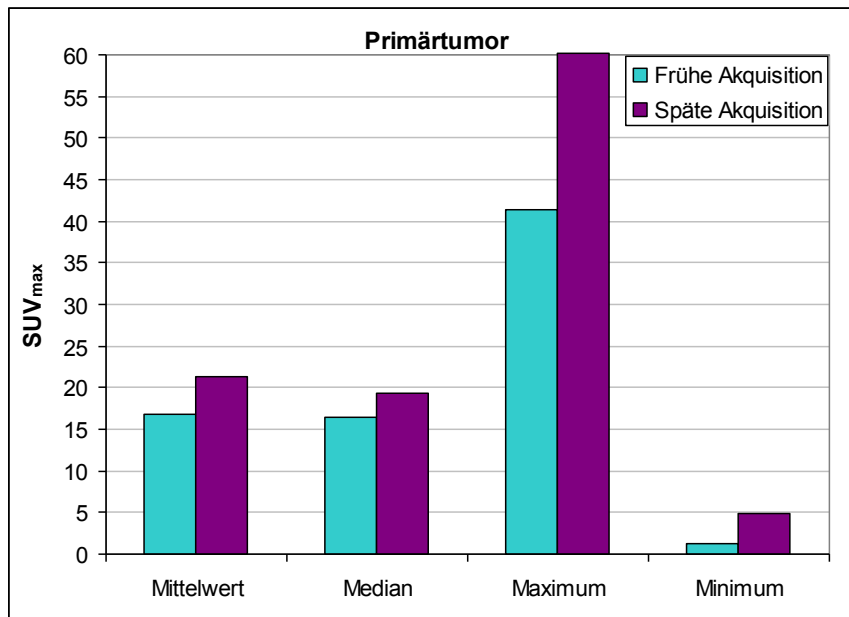


Abb. 6.5: Statistische Auswertung des SUV_{max} der Primärtumoren zu beiden Akquisitionszeitpunkten.

Die semiquantitative Auswertung der Lymphknoten zeigte für die in der frühen Ganzkörper-PET gemessenen 104 nodalen Anreicherungen einen Anstieg des SUV_{max} zur späten Thorax-PET hin bei 65 (62,5%), während ein gleichbleibender bzw. abfallender SUV_{max} bei 39 (37,5%) der nodalen Anreicherungen beobachtet wurde. Abbildung 5.6 gibt die Ergebnisse der statistischen Auswertung der SUV_{max} der gemessenen Lymphknoten wieder. Auch bezüglich der nodalen Anreicherungen ergab der t-Test, dass die SUV_{max} -Werte zwischen Früh- und Spätakquisition statistisch signifikant unterschiedlich sind ($p < 0,05$).

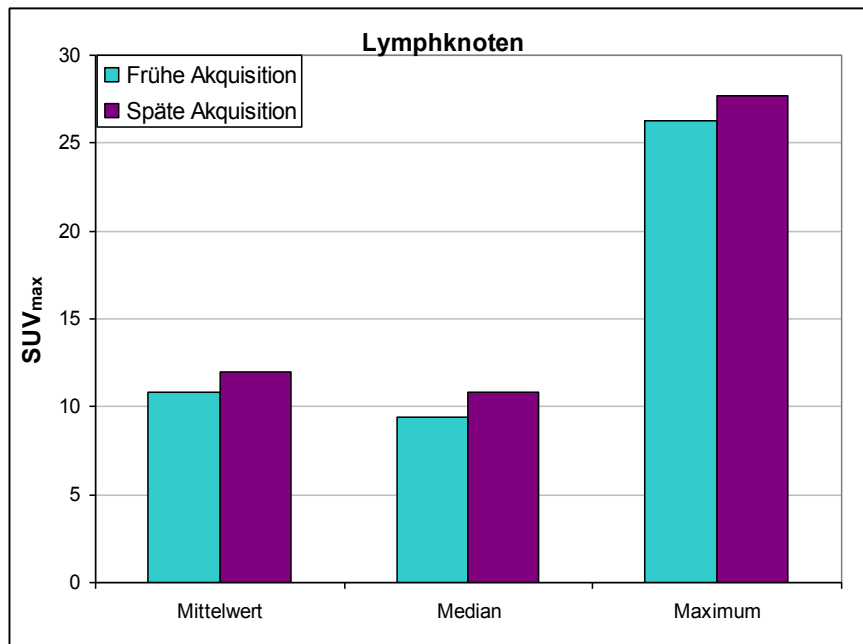


Abb. 6.6: Statistische Auswertung des SUV_{max} der FDG-speichernden nodalen Anreicherungen in früher und später Aufnahme.

6.2.3 Ergebnisse der Auswertung der miteinander koregistrierten PET/CT-Daten

Die Koregistrierung der PET- mit den CT-Daten war in allen Fällen mit visuell zufriedenstellendem Ergebnis (Beurteilung der Übereinstimmung anatomischer Landmarken, s. Kapitel 5.2) möglich. Insgesamt wurden 169 Lymphknoten identifiziert, die entweder eine FDG-Anreicherung in der PET zeigten (insgesamt 151 Lymphknoten) oder in der CT als pathologisch vergrößert (kurze Achse > 10 mm, s. Kapitel 3.2.1) eingestuft wurden (insgesamt 156 Lymphknoten). Bei 135 (89%) der 151 nodalen FDG-Anreicherungen konnte in den koregistrierten CT-Schnitten ein korrespondierender Lymphknoten identifiziert werden. Den 16 (10%) verbleibenden PET-Lymphknoten, konnte keine präzise (patho-)anatomische Struktur zugeordnet werden. In 21 (12%) Fällen wurden Lymphknoten beobachtet, die in der CT als pathologisch vergrößert eingestuft wurden, in der PET jedoch keine erhöhte FDG-Anreicherung zeigten.

Der Vergleich der Ergebnisse der Bestrahlungsplanungs-CT mit denen der PET-Untersuchung in Bezug auf das Vorliegen mediastinaler Lymphknotenmetastasen ist in der Tabelle 6.7 zusammengefasst.

positive LK	N	% von allen patholog. LK (PET oder CT) (n=172)	% von allen PET- pos. LK (n=151)
PET + CT	135	79	89
nur PET (früh), aber nicht CT	16	9	10
nur CT, aber nicht PET	21	12	0

Tabelle 6.7: Als pathologisch eingestufte Lymphknoten PET vs. CT

Durch die Koregistrierung der PET- mit den CT-Daten konnten für insgesamt 13 Patienten (19%) Zusatzinformationen gewonnen werden, wobei sich für 11 dieser Patienten Zusatzinformationen bezüglich der anatomischen Lokalisation der PET-positiven Lymphknoten ergaben. Für einen Patienten ermöglichte die Koregistrierung der PET mit den CT-Daten die Unterscheidung Metastase/Entzündung und für einen weiteren Patienten die genauere Beurteilung des Lymphknotenstadiums (Differenzierung zwischen N2 und N3). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 6.8 zusammengefasst. In Abbildung 6.7 sind als Beispiel CT-Bilddaten im Vergleich zu koregistrierten FDG-PET/CT-Bilddaten eines der Patienten dargestellt. Die FDG-PET zeigte eine unklare Mehranreicherung im Bereich der tumornahen Thoraxwand (roter Pfeil), die aufgrund der Koregistrierung mit dem CT-Datensatz einer Thoraxwandmetastase zugeordnet werden konnte.

Zusatzinfo Fusion PET/CT	N	%
Keine	51	81
Lokalisation von PET-pos. LK	11	17
Lokalisation von Metastasen	1	2
LK vs. Ösophagitis	1	2

Tabelle 6.8: Zusatzinfo aus der CT durch Fusion von PET- mit CT-Daten

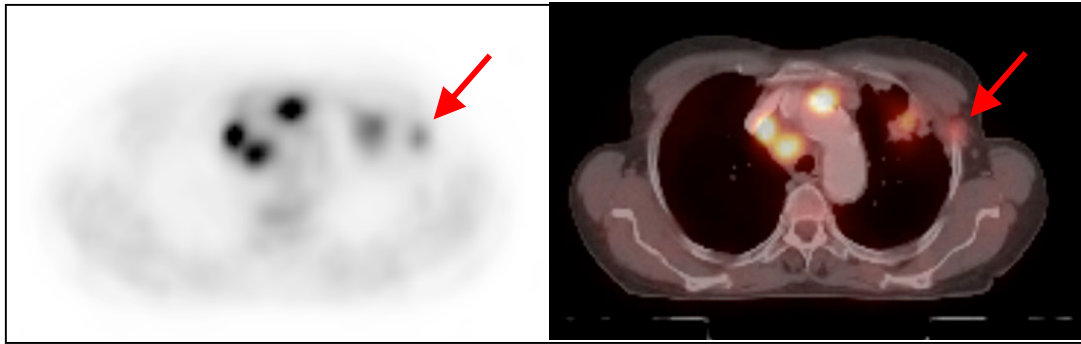


Abb. 6.7: PET- im Vergleich zu koregistrierten FDG-PET/CT-Bilddaten eines Patienten, für den aus der Koregistrierung eine genauere Beurteilung der FDG-Anreicherung in der tumornahen Thoraxwand möglich wurde (siehe roter Pfeil).

6.3 Sekundäre Ausschlüsse

Insgesamt mussten 35 (55%) der 64 primär in die Auswertung eingeschlossenen Patienten sekundär ausgeschlossen werden, da mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war (vergleiche Kap. 3.4):

1. Upstaging bzgl. der TNM-Klassifizierung
2. Hochdosierte Radiotherapie nicht möglich
3. Chemotherapie nicht möglich

Hierbei erfüllten 13 (37%) der 35 sekundär ausgeschlossenen Patienten jeweils eines dieser Kriterien, weitere 15 Patienten zwei (42%), und 7 Patienten (20%) alle drei hier angegebenen Ausschlusskriterien. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 6.8 graphisch dargestellt.

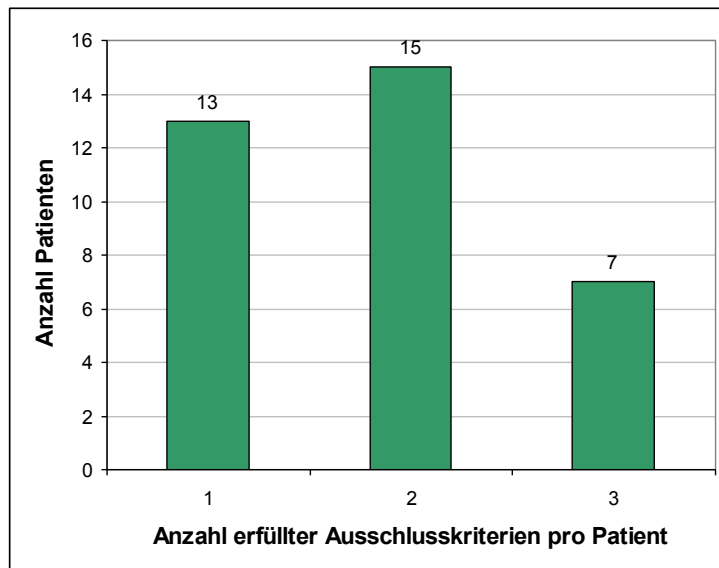


Abb. 6.8: Sekundärer Ausschluss aus der PET-Plan Pilotstudie: Anzahl an Patienten, die ein oder mehrere sekundäre Ausschlusskriterien erfüllten.

Von den 14 Patienten, für die sich aufgrund der FDG-PET eine Änderung des TNM-Stadiums ergab, mussten 13 Patienten sekundär ausgeschlossen werden. Zehn dieser Patienten wurden wegen der Änderung von M0 auf M1 ausgeschlossen und drei weitere Patienten wegen eines Upstaging von N0 oder N2 auf N3 (vgl. Kap. 6.2.1). Jeder dieser 13 Patienten erfüllte außerdem noch mindestens ein weiteres Ausschlusskriterium (vgl. Abbildung 6.9).

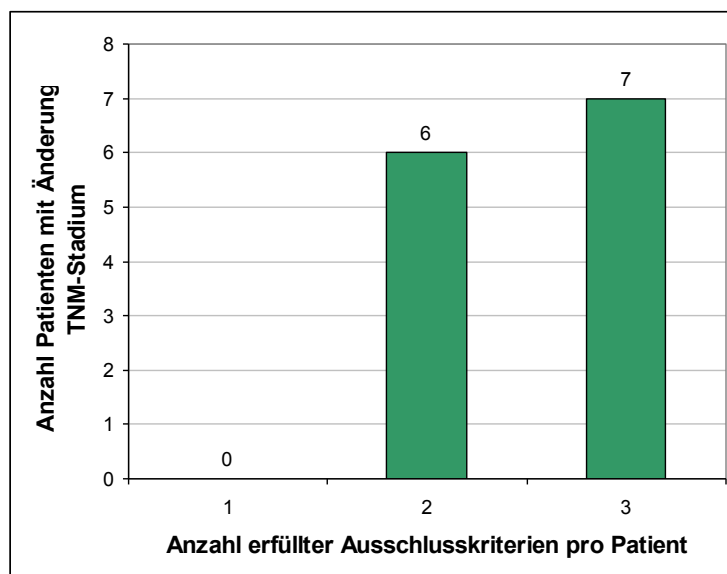


Abb. 6.9: Anzahl der pro Patient erfüllten Kriterien zum sekundären Ausschluss bei Patienten mit Änderung des TNM-Stadiums aufgrund der FDG-PET.

Neben der Änderung des TNM-Stadiums aufgrund der FDG-PET wurden individuell sehr unterschiedliche Gründe für den sekundären Ausschluss aus der PET-Plan Pilotstudie beobachtet. Anbei sollen beispielhaft einige dieser Gründe angegeben werden: bei 23 der 35 sekundär ausgeschlossenen Patienten war beispielsweise keine hochdosierte Radiatio möglich, wobei 20 dieser 23 Patienten gleichzeitig noch ein weiteres Ausschlusskriterium erfüllten. In 10 Fällen war nach FDG-PET basierter Planung die vom Protokoll bestimmte minimale Dosis von 66,6 Gy wegen lokoregionärer Tumorausdehnung nicht möglich. Bei 2 Patienten musste die simultan durchgeführte Chemotherapie während des 2. Zyklus aufgrund von Nierenfunktionsstörungen abgebrochen werden. Bei weiteren 4 Patienten wurde die Radiochemotherapie aus folgenden Gründen abgebrochen: Zwei dieser Patienten entwickelten während der ersten beiden Wochen der Therapie eine bakterielle Pneumonie und verstarben an einer Sepsis. Einer dieser Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt erlitt aufgrund der linksventrikulären Insuffizienz ein pulmonales Ödem und die Radiotherapie musste nach Applikation von 39,6 Gy abgebrochen werden. Der vierte dieser Patienten konnte aufgrund seines schlechten Allgemeinzustands nur mit einer Dosis von 61,2 Gy anstatt der im Protokoll vorgeschriebenen Mindestdosis von 66,6 Gy behandelt werden.

7 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Frage des diagnostischen Zugewinns durch den Einsatz der FDG-PET in der Bestrahlungsplanung bei Patienten mit einem fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Die Arbeit ist Teil einer Pilotstudie zur Vorbereitung einer nationalen Multicenterstudie (PET-Plan-Studie). Diese Pilotstudie wurde durchgeführt, um Daten über die Rate der mediastinalen Progressionen außerhalb des primären Zielvolumens sowie zur erreichbaren Dosisescalation und zur Normalgewebstoxizität zu sammeln. Damit sollte die Umsetzbarkeit des Konzepts überprüft und diskutiert werden. Als Beitrag zu dieser Diskussion wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit anhand von Auswertungen zum mediastinalen Lymphknotenstaging nach FDG-PET überprüft, ob ein diagnostischer Zugewinn durch die Methode beobachtet werden kann. Die Analyse zeigt, dass sich aufgrund der FDG-PET für einen nicht zu vernachlässigen Anteil der Patienten eine Änderung des Therapiekonzeptes ergab, und dass der FDG-PET in der Bestrahlungsplanung von NSCLC-Patienten in Zukunft große Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte.

Wertigkeit der FDG-PET beim Bronchialkarzinom

Viele große klinische Studien und Metaanalysen konnten in den letzten Jahren bereits die Vorteile der FDG-PET gegenüber den traditionellen bildgebenden Verfahren in Bezug auf das Staging und die klinische Vorgehensweise beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom belegen (32, 36, 45, 60, 85, 149).

Eine umfassende Übersicht über die Literatur zum diagnostischen Einsatz der FDG-PET in der Onkologie wurde beispielsweise im Rahmen des FDA-Zulassungsverfahrens der FDG-PET in den USA von der Gruppe um Gambhir erstellt (45). Hierbei wurden 53 klinische Studien ausgewertet, bei denen zwischen 1993 und 2000 insgesamt 4005 Patienten mit Bronchialkarzinom mittels FDG-PET untersucht worden waren. Dabei wurden in dieser Studie mittlere Werte der Sensitivität bzw. Spezifität der FDG-PET von 83% bzw. 91% errechnet, während für die CT Werte von 64% für die Sensitivität und von 74% für die Spezifität ermittelt wurden. Unter den 1565 hierfür auswertbaren Patienten ergaben sich durch den Befund der FDG-PET in 37% der Fälle Änderungen des therapeutischen Vorgehens. Auch die

randomisierte Multicenterstudie „PLUS“ zeigte, dass durch den Einsatz der FDG-PET die Rate unnötiger chirurgischer Maßnahmen halbiert werden konnte (149).

Auch der potentielle Nutzen der Darstellung maligner Läsionen in der FDG-PET für die Bestrahlungsplanung von NSCLC wurde frühzeitig erkannt und durch mehrere Studien wissenschaftlich belegt (12, 35, 47, 102, 105, 155). Diese Studien beschäftigten sich mit unterschiedlichen Aspekten potentieller Vorteile durch die Anwendung der Methode, z.B. mit der Auswirkung der Methode auf die Geometrie von Bestrahlungsfeldern oder Zielvolumina, mit der Reduzierung von Normalgewebsrisiken und mit erreichbaren Dosisescalationsstufen.

Sekundäre Ausschlüsse im Studienkollektiv aufgrund der PET-Diagnostik

Als Beitrag zu der PET-Plan Pilotstudie wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Frage erörtert, ob die FDG-PET Diagnostik zum sekundären Ausschluss von Patienten führt, die der CT entsprechend nach dem vorliegenden Konzept der Studie therapiert worden wären. Hierzu wurde für alle in der PET-Plan Pilotstudie eingeschlossenen Patienten das TNM-Stadium vor und nach Durchführung der FDG-PET-Untersuchung dokumentiert und miteinander verglichen, wobei das TNM-Stadium vor Einschluss in die Studie mit konventionellem Staging (CT-Thorax, Knochenszintigraphie, BSK sowie CCT bzw. c-MRT) ermittelt wurde. Ein wesentliches Ergebnis dieser Analyse ist, dass das TNM-Stadium bei 14 der 64 Patienten nach Durchführung der PET-Untersuchung geändert werden musste. Für insgesamt 4 Patienten (6%) änderte sich das N-Stadium aufgrund der PET, wobei für drei dieser Patienten (5%) ein Upstaging beobachtet wurde (in zwei Fällen von N0 nach N3 und in einem Fall von N2 nach N3) sowie für einen weiteren Patienten (2%) ein Downstaging von N1 nach N0. Außerdem wurden Änderungen im M-Stadium im Sinne eines Upstaging bei 10 Patienten (15%) festgestellt. Entsprechend den vorgegebenen Kriterien mussten diese Patienten dann sekundär aus der Studie ausgeschlossen werden.

Unsere Ergebnisse sind somit kongruent mit den Ergebnissen der oben vorgestellten, umfassenden retrospektiven Auswertung von Gambhir (45). Auch in unserem, vergleichsweise kleinen Kollektiv wurde ein nicht vernachlässigbarer Anteil an Patienten (22%; 14/64) ermittelt, bei dem das konventionell erhobene TNM-

Stadium aufgrund des FDG-PET Befundes geändert werden musste. Für 13 dieser 14 Patienten wurde mit der PET-Diagnostik ein Upstaging festgestellt, wodurch eine Änderung des therapeutischen Vorgehens notwendig wurde (20% der insgesamt ausgewerteten Patienten). Wie oben beschrieben lag die entsprechende Zahl in der Studie von Gambhir bei 37% der 1565 ausgewerteten Patienten. Dieser Unterschied ist dadurch zu erklären, dass für die vorliegende prospektive PET-Plan Pilotstudie bereits strenge primäre Ausschlusskriterien formuliert worden waren. Hierdurch waren einige Patienten, die in den retrospektiven Studien mit in die Analyse eingeschlossen wurden, z.B. Patienten mit supraclavikulären Lymphknotenfiliae oder Patienten mit bereits erfolgter Tumoresektion, in unserer Studie bereits primär ausgeschlossen worden.

Ein weiterer Patient unserer Studie wurde von N1 auf N0 zurückgestuft, was entsprechend der aktuellen Leitlinie keine Konsequenz auf das therapeutische Vorgehen hat (48).

Wertigkeit der FDG-PET beim M-Staging, Zweittumoren

Bei 15% der Patienten unseres Kollektivs (10/64) wurden aufgrund der FDG-PET unerwartete Metastasen festgestellt, die zum sekundären Ausschluss der Patienten aus der PET-PLAN Pilotstudie führten. Dieser Anteil an Patienten steht in guter Übereinstimmung mit aktuellen Studien, die die Wertigkeit der FDG-PET bezüglich des M-Stagings in den letzten Jahren aufgezeigt haben (85, 128, 134). In einer dieser Studien (85) wurden beispielsweise bei 32 von 167 Patienten (19%) mit NSCLC, die nach konventionellem Staging in Stadium I-III eingeteilt worden waren, aufgrund der FDG-PET unerwartete Fernmetastasen gefunden. Der Festlegung des M-Staging kommt in Bezug auf die Planung der weiteren Therapie der Patienten eine hohe Bedeutung zu. Für 10 Patienten unseres Kollektivs musste aufgrund neu diagnostizierter Metastasen der kurative Ansatz der Therapie in einen palliativen Ansatz geändert werden. Somit bestätigen unsere Zahlen die Wertigkeit der PET in Bezug darauf, dass durch die zusätzliche Information aus der FDG-PET das Therapieschema für den Patienten optimiert werden kann. Die Rate unnötiger, belastender Therapien und die damit verbundenen Kosten werden somit gering gehalten.

Die Häufigkeit einen unbekanntem Zweitumor durch die FDG-PET zu detektieren wurde in der Literatur unabhängig von der onkologischen Fragestellung mit bis zu 5% angegeben (19). In dieser prospektiven Studie wurde die Wertigkeit der Ganzkörper PET/CT mit ¹⁸F-FDG mit der konventionellen Umfelddiagnostik verglichen in Hinblick auf die Detektion eines zweiten Malignoms im Rahmen des initialen Staging. In dem in dieser Studie untersuchten Kollektiv von 547 onkologischen Patienten wurden mit der FDG-PET 27 Zweittumoren bei 26 Patienten diagnostiziert (4,8%). In der Subpopulation von 271 Patienten mit NSCLC zeigten sich Zweitmalignome in 4 Fällen (1,5%). Die resultierende Sensitivität und der positive prädiktive Wert der FDG-PET/CT in Hinblick auf die Detektion von Zweittumoren bzw. unerwarteten Metastasen betragen 91% (31 von 34) bzw. 69% (31 von 45). Im Vergleich hierzu konnte die konventionelle Umfelddiagnostik 16 der 24 Zweittumoren sowie eine der unerwarteten Metastasen nicht nachweisen.

In unserem Patientenkollektiv wurde lediglich bei einem der 64 untersuchten Patienten (1,6%) ein Zweitumor durch die FDG-PET diagnostiziert. Zu beachten ist hierbei, dass in der vorliegenden Pilotstudie eine geringere Anzahl von Patienten als in der Studie von Choi untersucht wurden (64 Patienten vs. 271 Patienten bei Choi). Hinzu kommt, dass für unsere Pilotstudie sehr strenge primäre Ausschlusskriterien formuliert wurden. Dennoch stimmt die relative Häufigkeit, mit der in der vorliegenden Pilotstudie ein Zweitumor durch die FDG-PET diagnostiziert werden konnte, gut überein mit den Ergebnissen, die von Choi et al. für die Subpopulation der NSCLC Patienten veröffentlicht wurden (1,6% vs. 1,5 bei Choi). Auch in Hinblick auf die Detektion eines Zweittumors liefert die FDG-PET demnach einen diagnostischen Zugewinn.

Zusammenfassend muss betont werden, dass der Einsatz der FDG-PET auch bei der vergleichsweise geringen Anzahl von 64 Patienten in unserer Studie bereits in 20% der Fälle eine Änderung des therapeutischen Vorgehens notwendig machte. Es ist deshalb zu erwarten, dass das individuelle Therapiekonzept durch den zusätzlichen Einsatz der FDG-PET in der Bestrahlungsplanung bei einem nicht zu vernachlässigenden Anteil von Patienten weiter optimiert werden kann.

Einfluss des Akquisitionzeitpunktes

Aus Gründen der diagnostischen Genauigkeit wurde in der hiesigen Klinik die FDG-PET Ganzkörper-Akquisition ab 90 min. p.i. gestartet. Da den Patienten der PET-Plan Pilotstudie die Lagerung in Bestrahlungsposition (harte Unterlage, Lagerung der Arme über Kopf) für die einstündige Untersuchung nicht zuzumuten war, wurde der Planungs-Scan gesondert nach ca. 160 min p.i. akquiriert. Die Lagerung der Arme über dem Kopf während der Ganzkörperakquisition könnte zudem die Bildqualität im HNO-Bereich einschränken, einer Region mit einem gewissen Risiko für Zweittumoren bei NSCLC-Patienten. Dagegen erfolgt bei der PET-Akquisition des Thorax der notwendige Transmissionsscan unmittelbar nach dem Emissionsscan ohne die Lagerung des Patienten zu verändern. Dadurch werden Repositionsartefakte minimiert, was zu möglichen Vorteilen in der Bildqualität gegenüber dem Ganzkörper-Scan führt, bei dem nach dem eingesetzten Protokoll eine Patientenrepositionierung erforderlich ist. Andererseits kann die Bildqualität der Thoraxaufnahme im Vergleich zu der der Ganzkörperaufnahme wegen der mit der Zeit rasch abnehmenden Zählrate (Halbwertszeit von [¹⁸F]: 110 min) aus statistischen Gründen vermindert sein.

Ein weiterer Vorteil der späten Akquisition ist die Zunahme des Bildkontrasts mit der Zeit nach Injektion des Tracers. Hierdurch kann sich prinzipiell ein Einfluss des Untersuchungszeitpunktes auf die Detektabilität maligner Strukturen ergeben. Wie in Kapitel 3.2.4 bereits dargelegt, zeigt die physiologische und pathophysiologische Verteilung von FDG im Gewebe eine charakteristische Abhängigkeit von der Zeit nach Injektion, die mittels PET dargestellt werden kann (53, 72, 89, 126, 165). Maligne Strukturen zeigen eine stetige Zunahme ihres FDG-Gehalts (53, 165) während Normalgewebe und entzündliche Läsionen nach einer initialen Aktivitätsspitze eher eine Abnahme des FDG-Gehaltes aufweisen. Somit ist es möglich bei der zweizeitigen FDG-PET Diagnostik (dual time-point FDG-PET) maligne Strukturen aufgrund ihres ansteigenden SUVs von nicht malignen Strukturen mit gleich bleibendem oder abfallendem SUV zu differenzieren (53, 72, 89, 126, 165).

In Übereinstimmung hierzu ergab die Analyse der Primärtumoren bei 92% der Patienten unseres Kollektivs (59 Patienten) einen mittleren Anstieg des SUV_{max} um 33% in den späten Scans im Vergleich zur frühen Akquisition. Die statistische Analyse ergab, dass der Unterschied der SUV_{max} zu beiden Zeitpunkten statistisch

signifikant ist (t-test, $p < 0,0001$). Der spätere Akquisitionszeitpunkt ermöglicht somit, durch die Kinetik des FDGs bedingt, Tumoren mit einem höheren Kontrast zum umgebenden Gewebe abzubilden.

Bei 14 dieser Patienten wurden beide PET-Akquisitionen an unterschiedlichen Tagen aufgenommen (mittleres Zeitintervall der Thorax-PET nach Ganzkörper-PET: 23,1 d; Bereich: 7-70 d), wobei ein mittlerer Anstieg des SUV_{max} des Primärtumors zwischen beiden Aufnahmen von 28% beobachtet wurde (Bereich: 1% - 62%) (t-test, $p < 0,05$). In einer ähnlichen Studie beobachteten Everitt et al (37) das Wachstum und die Progression von NSCLC bei 28 Patienten, für die im Rahmen der Diagnostik vor Beginn einer radikalen Radiochemotherapie zwei FDG-PET/CT-Untersuchungen durchgeführt wurden. Zwischen beiden Untersuchungen lag ein Zeitintervall von mindestens 7 Tagen (Mittelwert: 24d, Bereich: 8-176d). Die erste FDG-PET Untersuchung wurde im Rahmen des Stagings durchgeführt, während die zweite Untersuchung der Planung der Radiotherapie diente. Für 17 dieser Patienten erfolgten beide PET/CT-Untersuchungen nach dem gleichen klinischen Protokoll. Dementsprechend wurden für diese Patienten beide Akquisitionen zum gleichen Zeitpunkt nach Injektion aufgenommen. Die quantitative Analyse der PET-Daten dieser 17 Patienten zeigte einen Anstieg des SUV_{max} zwischen beiden Untersuchungen von 19% ($P=0,022$). Diese Autoren beobachteten außerdem, dass die Wahrscheinlichkeit der Progression und das Risiko einer Fernmetastasierung mit der Höhe des SUV_{max} des Primärtumors bei der initialen FDG-PET/CT Untersuchung anstiegen. Dennoch sind diese Ergebnisse nur begrenzt vergleichbar mit unseren Daten, da unserem Protokoll entsprechend auch für die Patienten, für die beide Scans an unterschiedlichen Tagen aufgenommen wurden, beide Aufnahmen zu unterschiedlichen Zeiten nach Injektion des Radiopharmakons (vergleiche Kapitel 5.2.) erfolgten. Vergleicht man die mittlere Zunahme des SUV_{max} von 30% für unser gesamtes Kollektiv mit der mittleren Zunahme des SUV_{max} von 31% für die Patienten, für die beide Untersuchungen am gleichen Tag durchgeführt wurden, so ist der Einfluss des späteren Akquisitionszeitpunkts nahe liegend. Andererseits beobachtete auch die Gruppe von Everitt et al eine mittlere Zunahme des SUV_{max} von 19%, die, da beide Scans zu gleichen Zeitpunkten nach Injektion aufgenommen wurden, einzig durch das Zeitintervall zwischen beiden Untersuchungen von $>7d$ erklärt wurde. Mit

19 % ist diese Zunahme jedoch geringer als die Zunahme von 29%, die wir an unserem entsprechenden Teilkollektiv beobachteten. Der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denjenigen von Everitt lässt nun die Vermutung zu, dass der Anstieg des SUV_{max} des Primärtumors, der für unsere 14 Patienten beobachtet wurde, für die beide PET-Untersuchungen an unterschiedlichen Tagen durchgeführt wurden, aufgrund beider Einflussfaktoren eintreten kann, nämlich aufgrund einer gesteigerten FDG-Aufnahme im Tumor bei längerer Wartezeit vor Akquisition aber auch aufgrund von möglicher Tumorprogression.

Bezüglich der Lymphknoten zeigte die semiquantitative Auswertung der beiden Akquisitionszeitpunkte ein ähnliches Ergebnis wie es für die Primärtumoren beobachtet wurde, wenn auch mit etwas geringerer Ausprägung: bei 65 der 104 gemessenen Lymphknoten (62,5%) wurde ein Anstieg des SUV_{max} beobachtet. Veränderungen der SUV-Werte der Lymphknoten zwischen Früh- und Spät-Akquisition wurden bei insgesamt 43 der 64 Patienten (67%) ermittelt. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

In Bezug auf die Detektabilität der nodalen FDG-Anreicherungen in den späten Scans im Vergleich zur frühen Akquisition wurden in unserem Patientenkollektiv keine statistisch signifikante Veränderungen beobachtet, was auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden kann. Zum Einen erfolgt die „frühe“ Akquisition in Homburg mit 90 min. p.i relativ spät, so dass geringere Unterschiede zwischen beiden Aufnahmen zu erwarten sind, als die in der Literatur publizierten Unterschiede im Vergleich zu früheren Zeitpunkten wie 45-60 min p.i. Dennoch wurden neu aufgetretene Lymphknoten in der Spätakquisition bei 5 der Patienten des Kollektivs nachgewiesen.

Zum Anderen wird die Detektabilität relativ kleiner Strukturen wie es Lymphknoten sind durch die Eigenschaften des bildgebenden Systems stärker beeinflusst als die von größeren Strukturen wie sie die Primärtumoren darstellen. Hierbei sind insbesondere die begrenzte Auslösung des eingesetzten PET-Scanners (ECAT-ART mit FWHM =6,2 mm, vgl. Kap. 5.2) sowie die relativ großen Pixel im rekonstruierten Bild (Matrix 128*128 mit 5,1*5,1 mm², vgl. Kap. 5.2) zu nennen. Beide Faktoren verursachen den sogenannten „partial volume effect“ (PVE), der vor allem die

Abbildung und die quantitative Analyse kleinerer Läsionen, wie es in der Regel Lymphknoten sind, beeinflusst (135). Aufgrund des „partial volume effects“ (PVE) werden Strukturen, die kleiner sind als die dreifache räumliche Auflösung des abbildenden PET-Systems, vergrößert, aber mit verminderter Intensität dargestellt. Der „partial volume effect“ (PVE) führt damit zu einer Unterschätzung des SUV_{max} kleiner, FDG-speichernder Strukturen, die mit zunehmender Akkumulation von FDG im umgebenden Gewebe weiter zunimmt. Hierdurch wird auch die Detektabilität kleiner, flau anreichernder Lymphknoten verschlechtert, insbesondere, wenn der Kontrast zum umgebenden Gewebe niedrig ist.

In den letzten Jahren wurde die zweizeitige FDG-PET beim Bronchialkarzinom von mehreren Arbeitsgruppen wissenschaftlich untersucht (21, 29, 67, 76, 89, 126). Beispielsweise untersuchte die Gruppe von Matthies die diagnostische Genauigkeiten der „Standard ^{18}F -FDG-PET“ und der zweizeitigen ^{18}F -FDG-PET im Vergleich zu histopathologischen Ergebnissen bei 36 Patienten mit 38 bekannten suspekten malignen pulmonalen Rundherden. Es wurden FDG-PET Akquisitionen des Thorax zu zwei verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion des Radiopharmakons durchgeführt: jeweils 70 min (Spannbreite 56-110 min) sowie 123 min (Spannbreite 100-163 min) nach i. v Gabe von 2,5 MBq ^{18}F -FDG pro Kilogramm Körpergewicht und die SUV-Werte der radiologisch bekannten Rundherde für beide Zeitpunkte ermittelt. Entsprechend den histologischen Ergebnissen und den Ergebnissen des Follow-ups zeigten 19 Patienten 20 maligne Tumoren während 17 Patienten 18 benigne Läsionen aufwiesen. Die FDG-PET zeigte für alle Tumoren einen mittleren SUV von $3,66 \pm 1,95$ zum Zeitpunkt der ersten Akquisition, der auf einen mittleren SUV von $4,43 \pm 2,43$ zum Zeitpunkt der zweiten Akquisition anstieg (SUV-Zunahme: $20,5 \% \pm 8,1\%$; $p < 0,01$). Die gutartigen Läsionen zeigten SUVs von $1,14 \pm 0,64$ zum Zeitpunkt der ersten Akquisition und von $1,11 \pm 0,70$ zum Zeitpunkt der zweiten Akquisition ($p > 0,05$). Sensitivität und Spezifität der einzeitigen PET betragen 80% bzw. 94%, während die PET, die zu zwei Akquisitionszeitpunkten durchgeführt wurde, unter Berücksichtigung einer Zunahme des SUVs von 10% zwischen beiden Akquisitionszeitpunkten, eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 89% erreichte. Somit zeigte diese Studie sehr hohe Werte der Sensitivität und Spezifität der zweizeitigen PET-Akquisition bei der Detektion von malignen Lungentumoren.

Diese Ergebnisse stimmen bezüglich der Zunahme der FDG-Speicherung maligner Tumoren mit der Zeit nach Injektion mit den eigenen Ergebnissen gut überein. Wir fanden eine etwas höhere mittlere SUV-Zunahme der Primärtumoren von 33 %, die aber dadurch zu erklären ist, dass in unserer Studie der maximale und nicht der mittlere SUV in der umschriebenen Region als Parameter gewählt wurde.

Benigne Läsionen dagegen wurden in unserer Arbeit nicht untersucht, da entzündliche Veränderungen im Rahmen der PET-Plan Pilotstudie ein primäres Ausschlusskriterium darstellten.

Insgesamt ergibt sich, dass der Akquisitionszeitpunkt einen Einfluss zeigt auf die FDG-Speicherung maligner Strukturen und, wenn auch in geringerem Maße, auf die Detektabilität befallener Lymphknoten. Eine mögliche Konsequenz der zu frühen FDG-PET in Hinblick auf die Therapieplanung wäre, dass flau anreichernde FDG-positive Lymphknoten übersehen und damit nicht im Bestrahlungsplan berücksichtigt würden. Daher sollte für die Bestrahlungsplanung ein möglichst später Untersuchungszeitpunkt gewählt werden. Durch eine von vielen Zentren aufgrund der Patientenbequemlichkeit eingesetzte sehr frühe Akquisition (z.B. 45-60 min p.i.) ist zu erwarten, dass weit häufiger als in dieser Analyse (mit einer ab 90 min p.i. bereits relativ späten „frühen“ Akquisition) initial nur flau anreichernde bzw. nicht abgrenzbare Lymphknoten der Bestrahlung entgehen könnten.

Vergleich mit PET-CT-Fusionsdaten

Sowohl die Lokalisation als auch die genaue topographische Abgrenzung der mediastinalen Lymphknotenmetastasierung ist in der Strahlentherapie von NSCLC für die Definition des Bestrahlungsvolumens von grundlegender Bedeutung.

In Bezug auf das mediastinale Lymphknotenstaging des NSCLC wird die CT-Untersuchung heutzutage nicht mehr als Goldstandard betrachtet. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Genauigkeit der CT im Vergleich zu der der FDG-PET eingeschränkt ist (CT: mediane Sensitivität 63%, mediane Spezifität 87% (2, 3, 15, 17, 18, 32, 85, 113, 136, 153, 158, 160) versus FDG-PET: mediane Sensitivität 84%, mediane Spezifität 89%, (90, 144). Von großer Bedeutung ist dies in Bezug auf CT falsch positive Lymphknoten, d.h. Lymphknoten, die eine nicht tumorbedingte Vergrößerung (z.B. reaktiv/ postentzündlich) aufweisen.

Ausschließlich auf die CT basierend würden diese benignen Lymphknotenveränderungen mit behandelt, was zum Einen unnötig hohe Normalgewebstoxizitäten zur Folge hätte (vgl. Kap. 3.3.3). Zum Anderen würde das Bestrahlungsfeld dadurch vergrößert und die resultierende Dosis im tumorösen Gewebe entsprechend verringert (vgl. Kap. 3.3.3). Aber auch Lymphknoten, die in der CT als noch nicht vergrößert eingestuft werden, aber bereits befallen sind, stellen ein Problem dar. Metastasen in nicht vergrößerten Lymphknoten können in der CT nicht erkannt werden. Ausschließlich auf die CT basierend würde die entsprechende befallene Lymphknotenstation nicht in das Bestrahlungsfeld mit eingeschlossen. Dadurch würde die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Rezidivs ansteigen.

Auch aus diesen Gründen wird in der Literatur zunehmend vorgeschlagen, die FDG-PET in die Bestrahlungsplanung mit einzubeziehen. Beispielsweise hat die Arbeitsgruppe aus Leuven an einem großen Kollektiv von Patienten mit NSCLC die möglichen Auswirkungen der FDG-PET-Diagnostik auf strahlentherapeutische Zielvolumina untersucht (155). In dieser retrospektiven Studie wurden die GTVs, die mit CT alleine geplant wurden, mit denjenigen, welche die PET/CT miteinbezogen, und mit den Ergebnissen der histologischen Aufarbeitung verglichen. Die Autoren stellten fest, dass bei 45 (mit 62% der untersuchten 988 LK) von 105 Patienten die entweder in der CT und/oder in der PET einen positiven Befund zeigten, die Einbeziehung der PET/CT Daten zur eine Änderung des GTVs und damit zu einer Änderung des behandelten Volumens geführt hätte. Bei 10 dieser Patienten hätte die Einbeziehung der PET zu einer Verringerung des bestrahlten Normalgewebesvolumens geführt und damit zu einer Verringerung der Toxizität ($V_{lung}(20)$ of $27 \pm 18\%$ ($\pm 1SD$) ($P=0:001$). In weiteren Arbeiten (150-152) wurden Ursachen für falsch negative FDG-PET-Befunde ermittelt und diskutiert. Die Autoren stellten an 690 histologisch untersuchten Lymphknoten von Patienten mit NSCLC fest, dass einer der drei Hauptgründe für falsch-negative FDG-PET Befunde (neben der direkten Nähe zum Primärtumor und mikroskopischem Tumorbefall) die falsche anatomische Zuordnung des Lymphknotens zu der entsprechenden Lymphknotenstation war.

Dem Konzept der vorliegenden PET-Plan Pilotstudie entsprechend wurde in dieser Arbeit die FDG-Speicherung fraglicher Strukturen in der PET als primäre diagnostische Information betrachtet, sowohl in Bezug auf den Primärtumor als auch

in Bezug auf die befallenen Lymphknoten. Demgemäß wurde jeder FDG-PET positive Lymphknoten mit der gesamten zugehörigen Lymphknotenstation bei der Bestrahlungsplanung ins GTV mit eingeschlossen. Im Gegensatz dazu wurden Lymphknoten, die in der CT vergrößert, aber FDG-negativ waren, nicht mit ins GTV aufgenommen, ihre Existenz und Lage jedoch dokumentiert. Im Rahmen der PET-Plan Pilotstudie war die genaue anatomische Zuordnung der FDG-positiven Lymphknoten zu den entsprechenden Lymphknotenstationen deshalb von besonderer Bedeutung. Aus technischen Gründen besitzt die PET eine relativ niedrige Auflösung (vgl. Kap. 5.2), was die anatomische Lokalisation einzelner Lymphknoten erschwert. Hinzu kommt, dass die Lage der nodalen FDG-Anreicherungen durch Atembewegungen während der Akquisition verwischt sein können (34, 64, 99, 100, 130, 164). Aus diesen Gründen war die Zuordnung zu einer Lymphknotenstation aus den PET-Daten alleine nicht immer eindeutig möglich. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit die Koregistrierung der PET mit den CT-Daten eingesetzt, um die anatomische Lokalisation von Lymphknoten, die aus der PET alleine nicht getroffen werden konnte, mit höherer Sicherheit zu ermöglichen.

So wurde bei 11 der 64 Patienten (17%) eine eindeutige Zuordnung der PET-positiven Lymphknoten zu einer entsprechenden Lymphknotenstation erst durch die PET/CT Koregistrierung möglich. Für einen dieser Patienten führte dies zur Änderung des Lymphknotenstadiums (Differenzierung zwischen N2 und N3) mit den bekannten Auswirkungen auf die weitere Therapieplanung. Für einen weiteren Patienten (1/64) konnte aufgrund der Koregistrierung mit den CT-Daten die Unterscheidung Lymphknotenmetastase versus Knochenmetastase getroffen werden. Insgesamt wurde durch die Fusion der PET mit den CT-Daten für 11 Patienten (17%) (vgl. Tab. 6.8) eine genauere Volumendefinition für die Bestrahlungsplanung möglich. Um die diagnostische Sicherheit der PET-Diagnostik bezüglich der anatomischen Zuordnung FDG-speichernder individueller Lymphknoten zu einzelnen Lymphknotenstationen zu erhöhen, sollte die Koregistrierung der PET- mit den CT-Daten standardmäßig in den Planungsprozess miteinbezogen werden. In den letzten Jahren führte der erhöhte Informationsgehalt, der aus der Kombination beider Untersuchungsverfahren bei vielen onkologischen Fragestellungen gewonnen werden konnte, zur Entwicklung kombinierter PET/CT-Systeme (81). Gerätetechnisch sind hierbei ein Mehrzeilen-CT und ein PET-Scanner in einer Untersuchungsrohre untergebracht, wodurch die Aufnahmen einer CT und

einer PET in einem Untersuchungsgang möglich werden. Die PET/CT bietet damit die bestmögliche Umsetzung der Koregistrierung anatomischer mit funktionellen Schnittbildern eines Patienten. Auch in Bezug auf die klinische Integration der FDG-PET in die bildgestützte Radiotherapieplanung bei Patienten mit NSCLC wird der Einsatz kombinierter PET/CT-Systeme heute empfohlen (141).

Ausblick

Die vorliegende Analyse zeigt, dass sich aufgrund der Integration der FDG-PET für einen nicht zu vernachlässigen Anteil der Patienten (20%) eine Änderung des Therapiekonzeptes ergab. Aus diesem Grund sollte der FDG-PET in der Bestrahlungsplanung von NSCLC-Patienten in Zukunft große Aufmerksamkeit gewidmet werden. Um das Konzept der PET-Plan Pilotstudie letztendlich beurteilen zu können, muss der Benefit bewertet werden, den die Patienten aus der Einbeziehung der FDG-PET–Untersuchung in die Bestrahlungsplanung erfahren z.B. im Sinne einer besseren lokalen Kontrolle oder geringerer Nebenwirkungen. (104). Hierzu wurde eine prospektive randomisierte Multicenter-Studie, die „PET-Plan“ Studie begonnen, die sich mit dieser Fragestellung bei Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom beschäftigt. In dieser Studie werden eine konventionell geplante gegen eine rein PET-basiert geplante Radiochemotherapie randomisiert und die Ergebnisse bezüglich der lokalen Kontrolle, des Überlebens und der Rate an Nebenwirkungen verglichen (101). Im gleichen Zusammenhang sind auch die Nachsorgeuntersuchungen der Patienten der PET-Plan Pilotstudie von hoher Bedeutung, da sie erste Aufschlüsse darüber geben können, welchen Benefit die Patienten aus dem Konzept der PET-Plan Pilotstudie bisher erzielen konnten. Erste Ergebnisse der Nachsorge liegen nun vor und wurden von der Homburger Arbeitsgruppe kürzlich publiziert (40). Die vorliegenden Daten unterstützen die hohe Bedeutung, die der Einsatz der FDG-PET in der Bestrahlungsplanung bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom haben kann. Für 15 von 32 ausgewerteten Patienten war nach Einbeziehung der PET-Information in die Bestrahlungsplanung eine Dosisescalation auf Dosiswerte zwischen 66,6 und 73,8 Gy möglich. Nach einem ersten Nachsorgeintervall von 6 Monaten wurde nur für einen von 23 Patienten ein nodales Out-Field-Rezidiv beobachtet, woraus sich ein Risiko hierfür von <12,7% abschätzen ließ. Während des gesamten bisherigen

Nachsorgeintervalls von 27 Monaten wurde kein weiteres Out-Field-Rezidiv mehr beobachtet. Die mittlere Überlebenszeit der 32 über diese Zeit ausgewerteten Patienten betrug 19,3 Monate. Die umfassende wissenschaftliche Auswertung der Nachsorge ist Thema einer anderen Arbeit, die derzeit noch in Bearbeitung ist.

8 Anhang

8.1 Formblatt zur Erhebung allgemeiner Patientencharakteristika

• **PET-PLAN-STUDIE**

Pat.-Etikette

Ersterhebung

• **Name** _____ **Vorname** _____ **Geburtsdatum** _____

Hausarzt(Name,Adresse) _____

Einverständnisdatum _____

• **Allgemeinzustand** _____ % (Zeitpunkt der Vorstellung Strahlentherapie)
(Karnofsky-index)

Lungenfunktionstest: FEV1 _____ l _____ % Soll

Prätherapeutischer Gewichtsverlust: < 5% 5-10% 10%

• **Histologie** _____
(nur NSCLC)

Malignitätsgrad _____
(nur bei histologischer
Sicherung)

Zytologie _____
(nur NSCLC)

1= Plattenepithelkarzinom
2= Adenokarzinom
3= Großzelliges Karzinom
4= Anderes namentlich benanntes
NSCLC
5= Unbekannt ob 1 oder 2-4
6= Unbekannt, nur Zytologie

1=G1
2=G2
3=G3
4=G4
9=unbekannt

1=Plattenepithel-Ca
2=Adeno-Ca
3=Großzelliges-Ca
4= Anderes
namentlich
benanntes NSCLC
5=Unbekannt ob 1
oder 2-4

• **Primäres NSCLC durch Bildgebung erfassbar** Ja/Nein

• **Bekannte Silikose** **bekannte Sarkoidose**
ED-Datum _____ **bekannte TB**
ED-Datum: _____
Therapie: _____

MSK ja/nein **sonographisch gesteuerte Punktion** ja/nein

Falls ja

LK-Station					
Ergebnis	pos. neg.	pos. neg.	pos. neg.	pos. neg.	pos. neg.

Klartext _____

• **Lokalisation des Primärtumors** (0=nicht befallen,1=befallen,9=unbekannt)

	links	rechts	
Hauptbronchus	_____	_____	0 Zentral
Oberlappen	_____	_____	0 Peripher
Mittellappen/Lingula	_____	_____	
Unterbereiche	_____	_____	

Staging-Untersuchungen: CT Thorax Knochenszinti BSK CCT bzw. c-MRT

• **Tumorstadium(Vordiagnostik)**

T_____ N_____ M_____

• **Kontraindikationen**

- Ja 0 Nein 0 Neuroendokriner Tumor , reines Bronchioalveolarzell-Ca
- Ja 0 Nein 0 Fernmetastasierung
- Ja 0 Nein 0 supraklavikuläre LK-Filiae
- Ja 0 Nein 0 Maligner Pleuraerguss
- Ja 0 Nein 0 Z.n. pulmonaler Tumorresektion
- Ja 0 Nein 0 Laufende Teilnahme an einer anderen klinischen Therapiestudie
- Ja 0 Nein 0 Cytostatische Chemotherapie wegen des NSCLC
- Ja 0 Nein 0 Akute obere Einflusstauung
- Ja 0 Nein 0 Zweit-Malignom außer Basaliom < 2 Jahre vor Diagnose des NSCLC
- Ja 0 Nein 0 Schwangerschaft (β-HCG)
- Ja 0 Nein 0 Kriterien, die gegen die Applikation einer begleitenden Chemotherapie sprechen
- Ja 0 Nein 0 Pneumokoniose mit florider entzündlicher Veränderung mediastinaler Lymphknoten
- Ja 0 Nein 0 Floride broncho-pulmonale Infektion

8.2 Formblatt zur Auswertung der CT-Daten

PET-PLAN- STUDIE

CT- Befund

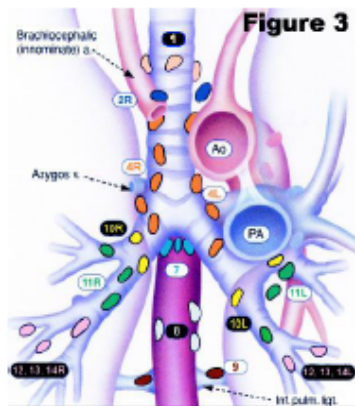
• Name _____ Vorname _____ Geburtsdatum _____

• CT-Befund Untersuchungsdatum: _____
 Lokalisation des Primärtumors (0=nicht befallen, 1=befallen, 9=unbekannt)

	links	rechts	
Hauptbronchus	___	___	0 Zentral
Oberlappen	___	___	0 Peripher
Mittellappen/Lingula	___	___	
Unterbappen	___	___	

T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
_____	_____	M0 <input type="checkbox"/>
		M1 _____ (Ausschluss)

befallene LK-Stationen



Station	positiv	Durchmesser 1 (mm)	DM 2 (mm)
1			
2R			
2L			
3A			
3P			
4R			
4L			
5			
6			
7			
8,9			
10R			
10L			
11R			
11L			
12-14R			
12-14L			

• **Atelektase ja/nein**

	Links	rechts
Oberlappen	_____	_____
Mittellappen/Lingula	_____	_____
Unterblassen	_____	_____
Ganze Lunge	_____	_____
Segment Nr.	_____	_____

Dystelektase ja / nein

	links	rechts
Oberlappen	_____	_____
Mittellappen/Lingula	_____	_____
Unterblassen	_____	_____
Ganze Lunge	_____	_____
Segment Nr.	_____	_____

Bemerkungen : _____

8.3 Formblatt zur Auswertung der PET-Daten

PET-PLAN-STUDIE

PET-Befunde

• Name _____ Vorname _____ Geburtsdatum _____

• PET-Befund (Ganzkörper) Untersuchungsdatum: _____

Akquisitionszeit _____ min p.i.

Primärtumor _____ N-Stadium _____

SUVmax _____

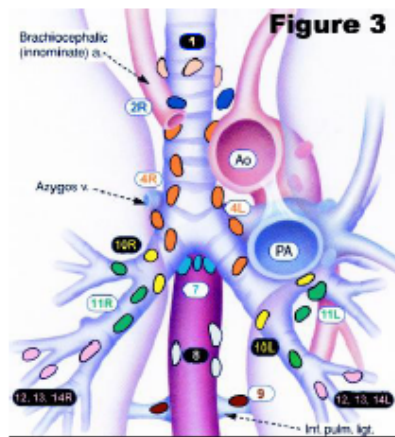
Homogen / inhomogen _____

M-Stadium

M0

M1 _____ (sek. Ausschluss)

befallene LK-Stationen



Station	positiv	SUVmax
1		
2R		
2L		
3A		
3P		
4R		
4L		
5		
6		
7		
8,9		
10R		
10L		
11R		
11L		
12-14R		
12-14L		

Bemerkungen: _____

• PET-Befund (Thorax) Untersuchungsdatum: _____

Akquisitionszeit _____ min p.i.

Primärtumor _____ N-Stadium _____

SUVmax _____

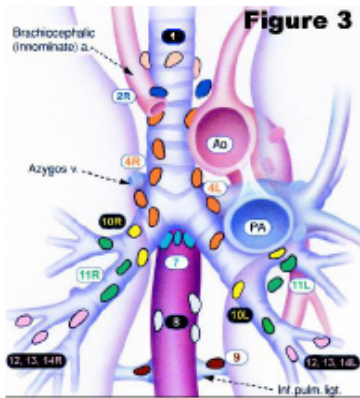
Homogen / inhomogen _____

M-Stadium

M0

M1 _____ (sek. Ausschluss)

befallene LK-Stationen



Station	positiv	SUVmax
1		
2R		
2L		
3A		
3P		
4R		
4L		
5		
6		
7		
8,P		
10R		
10L		
11R		
11L		
12-14R		
12-14L		

weitere Befunde (Thorax) _____ entzündlich _____ unklar: _____

weitere Befunde (extrathoracal) _____ entzündlich _____ unklar: _____

9 Abkürzungen

[¹⁸ F-]FDG	[¹⁸ F-]Fluor-Desoxyglukose
3D-CRT	dreidimensional geplante konformale Radiotherapie
BGO	Wismut-Germanat
BP	Bettposition
CCT	cranielle Computertomographie
cMRT	cranielle Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume
DVH	Dosis-Volumen-Histogrammen
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second
GSO	Germanium-Oxy-Orthosilikat
GTV	gross tumor volume
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
ITV	internat target volume
LSO	Lutetium- Oxy-Orthosilikat
LK	Lymphknoten
ML	Mittellappen
NSCLC	nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, englisch: non- small- cell- lung- cancer
NTCP	normal tissue complication probability
OL	Oberlappen
PET	Positronenemissionstomographie

PMT	Photo-Multiplier
PTV	planning target volume
PVE	partial volume effect
ROI	regions of interest
SUV _{max}	maximal standard uptake value
TV	target volumes
UICC	Union internationale contre le cancer
UL	Unterlappen

10 Literaturverzeichnis

1. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, 3rd, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3454-60.
2. Albes JM, Lietzenmayer R, Schott U, Schulen E, Wehrmann M, Ziemer G. Improvement of non-small-cell lung cancer staging by means of positron emission tomography. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47(1):42-7.
3. Aquino SL, Asmuth JC, Alpert NM, Halpern EF, Fischman AJ. Improved radiologic staging of lung cancer with 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography and computed tomography registration. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27(4):479-84.
4. Armstrong JG. Target volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer. *Br J Radiol* 1998;71(846):587-94.
5. Baum RP, Hellwig D, Mezzetti M. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48(2):119-42.
6. Baumann M, Petersen C. TCP and NTCP: a basic introduction. *Rays* 2005;30(2):99-104.
7. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5883-91.
8. Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 5. ed. Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut; 2006.
9. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006;27(6):1258-71.
10. Bortfeld T, Schmitt-Ullrich R, De Neve W, Weaver R. Image-guided IMRT. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2006.
11. Bortfeld Tea. Realization and verification of three-dimensional conformal radiotherapy with modulated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(4):899-904.
12. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(1):78-86.

13. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108.
14. Bülzenbruck H, Bopp R, Drings P, Bauer E, Krysa S, Probst G, et al. New aspects in the staging of lung cancer. Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 1992;70(5):1102-10.
15. Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Weber T, Ghaye B, et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9(12):2560-4.
16. 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* 2005;130(1):151-9.
17. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Bass CS, Bartolucci AA, Mountz JM. The role of FDG-PET scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2003;76(3):861-6.
18. Chin R, Jr., Ward R, Keyes JW, Choplin RH, Reed JC, Wallenhaupt S, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):2090-6.
19. Choi JY, Lee KS, Kwon OJ, Shim YM, Baek CH, Park K, et al. Improved detection of second primary cancer using integrated [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for initial tumor staging. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7654-9.
20. Choi N, Baumann M, Flentjie M, Kellokumpu-Lehtinen P, Senan S, Zamboglou N, et al. Predictive factors in radiotherapy for non-small cell lung cancer: present status. *Lung Cancer* 2001;31(1):43-56.
21. Conrad GR, Sinha P. Narrow time-window dual-point ¹⁸F-FDG PET for the diagnosis of thoracic malignancy. *Nucl Med Commun* 2003;24(11):1129-37.
22. Curran WJ, Scott CT, Langer C, et al. Long-term benefit is observed in phase III comparison of sequential vs. concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;2003(2499).
23. Cymbalista M, Waysberg A, Zacharias C, Ajavon Y, Riquet M, Rebibo G, et al. CT demonstration of the 1996 AJCC-UICC regional lymph node classification for lung cancer staging. *Radiographics* 1999;19(4):899-900 poster.
24. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(5 Pt 1):1096-101.

25. Detterbeck F, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG. Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence based guide for the practicing clinician-. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
26. Detterbeck FC, DeCamp MM, Jr., Kohman LJ, Silvestri GA. Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003;123(1 Suppl):167S-175S.
27. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. *Chest* 1997;112(2):416-22.
28. Dhital K, Saunders CA, Seed PT, O'Doherty MJ, Dussek J. [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18(4):425-8.
29. Döbert N, Hamscho N, Menzel C, Neuss L, Kovacs AF, Grünwald F. Limitations of dual time point FDG-PET imaging in the evaluation of focal abdominal lesions. *Nuklearmedizin* 2004;43(5):143-9.
30. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-27.
31. Duhaylonsod FG, Lowe VJ, Patz EF, Jr., Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1995;60(5):1348-52.
32. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213(2):530-6.
33. Eberhardt W, Pottgen C, Stuschke M. Chemoradiation paradigm for the treatment of lung cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(4):188-99.
34. Erdi YE, Nehmeh SA, Pan T, Pevsner A, Rosenzweig KE, Mageras G, et al. The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *J Nucl Med* 2004;45(8):1287-92.
35. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, Macapinlac HA, Hu YC, Braban LE, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol* 2002;62(1):51-60.
36. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, Reimold M, Hehr T, Budach W, et al. Is standardised (18)F-FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage III non-small cell lung cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(3):263-9.
37. Everitt S, Herschtal A, Callahan J, Plumridge N, Ball D, Kron T, et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-

- positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. *Cancer*;116(21):5030-7.
38. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001;2(11):659-66.
 39. Fitzgerald RH, Jr., Marks RD, Jr., Wallace KM. Chronic radiation myelitis. *Radiology* 1982;144(3):609-12.
 40. Fleckenstein J, Hellwig D, Kremp S, Grgic A, Groschel A, Kirsch CM, et al. F-18-FDG-PET confined radiotherapy of locally advanced NSCLC with concomitant chemotherapy: results of the PET-PLAN pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;81(4):e283-9.
 41. Freitag L. Interventional endoscopic treatment. *Lung Cancer* 2004;45 Suppl 2:S235-8.
 42. Freitag L, Ernst A, Thomas M, Prenzel R, Wahlers B, Macha HN. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma. *Thorax* 2004;59(9):790-3.
 43. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2692-9.
 44. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [¹⁸F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1978;19(10):1154-61.
 45. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001;42(5 Suppl):1S-93S.
 46. Ginsberg RJ, Vokes E, Rosenzweig K. Non small cell lung cancer. In: Devita V, Hellman S, Rosenberg S, editors. *Principles and Practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lipincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 925-982.
 47. Giraud P, Grahek D, Montravers F, Carette MF, Deniaud-Alexandre E, Julia F, et al. CT and (18)F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(5):1249-57.
 48. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* 2010;65(1):39-59.
 49. Gopal R. Pulmonary toxicity associated with the treatment of non-small cell lung cancer and the effects of cytoprotective strategies. *Semin Oncol* 2005;32(2 Suppl 3):S55-9.

50. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285(7):914-24.
51. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schafers HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003;75(1):231-5; discussion 235-6.
52. Grgic A, Nestle U, Schaefer-Schuler A, Kremp S, Kirsch CM, Hellwig D. FDG-PET-based radiotherapy planning in lung cancer: optimum breathing protocol and patient positioning--an intraindividual comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):103-11.
53. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med* 1994;35(8):1308-12.
54. Hazuka MB, Bunn PA, Jr. Controversies in the nonsurgical treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(4 Pt 1):967-77.
55. Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, Patz EF, Anscher MS. Positron emission tomography in the pretreatment evaluation and follow-up of non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: preliminary findings. *Am J Clin Oncol* 1996;19(4):416-21.
56. Hellwig D. Die Positronen-Emissionstomographie mit 18-F-Fluorodesoxyglucose beim nichtkleinzelligen Bronchiolarkarzinom: Bedeutung in Diagnostik, Therapieplanung und Prognoseabschätzung. Habilitationsschrift [Habilitationsschrift]. Homburg/Saar: Universität des Saarlandes; 2006.
57. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Georg T, Kirsch CM, Schafers HJ. Value of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(6):892-9.
58. Hellwig D, Groschel A, Graeter TP, Hellwig AP, Nestle U, Schafers HJ, et al. Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(1):13-21.
59. Hellwig D, Gröschel A, Rentz K, Sybrecht GW, Kirsch CM, Ukena D. Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) beim Bronchioloalveolarzellkarzinom (BAC). *Pneumologie* 2001;55(8):363-6.
60. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. [Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000]. *Pneumologie* 2001;55(8):367-77.
61. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-

PET) bei Lungentumoren. Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000. *Pneumologie* 2001;55(8):367-77.

62. Herrmann T, Baumann M. *Klinische Strahlenbiologie - kurz und bündig* -. 3. ed. Jena, Stuttgart, Lübeck; Ulm: G. Fischer; 1997.

63. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, Hogg A, McKenzie AF, et al. (18)F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2001;42(11):1596-604.

64. Hof H, Herfarth KK, Munter M, Essig M, Wannemacher M, Debus J. The use of the multislice CT for the determination of respiratory lung tumor movement in stereotactic single-dose irradiation. *Strahlenther Onkol* 2003;179(8):542-7.

65. Hoffmann H, Dienemann H. *Der pulmonale Rundherd. Prinzipien der Diagnostik*. Dt Ärzteblatt 2000;97:A1065-71.

66. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging* 1994;13:601-9.

67. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, Machtay M, Farber LA, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med* 1999;26(10):1345-8.

68. ICRU. *Prescribing , recording and reporting photon beam therapy. Supplement to report 50: (International Commission on Radiation Units and Measurements); 1999. Report No.: 62.*

69. Kernstine KH. Positron emission tomography with 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose: can it be used to accurately stage the mediastinum in non-small cell lung cancer as an alternative to mediastinoscopy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(6):1700-3.

70. Khouri NF, Meziane MA, Zerhouni EA, Fishman EK, Siegelman SS. The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis, and management. *Chest* 1987;91(1):128-33.

71. Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM, Quong G, Feigen M, Schumer W, et al. The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer* 1998;19(3):167-77.

72. Kok PJ, van Eerd JE, Boerman OC, Corstens FH, Oyen WJ. Biodistribution and imaging of FDG in rats with LS174T carcinoma xenografts and focal *Escherichia coli* infection. *Cancer Biother Radiopharm* 2005;20(3):310-5.

73. Kong FM, Ten Haken R, Eisbruch A, Lawrence TS. Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis. *Semin Oncol* 2005;32(2 Suppl 3):S42-54.

74. Kramer S. The hazards of therapeutic irradiation of the central nervous system. *Clin Neurosurg* 1968;15:301-18.

75. Kremp S, Nestle U, Sebastian-Welsch C, Schaefer A, Kirsch CM, Rube C. Möglicher Nutzen der FDG-PET zur Abbildung der Tumorbewegung in der 3-D Bestrahlungsplanung von Bronchialkarzinomen mittels CT-PET fusionierter Bildgebung. *Strahlenther Onkol* 2006;182(Sondernr. 1):51.
76. Kumar R, Loving VA, Chauhan A, Zhuang H, Mitchell S, Alavi A. Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46(11):1819-24.
77. Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):1-9.
78. Kwa SL, Theuws JC, Wagenaar A, Damen EM, Boersma LJ, Baas P, et al. Evaluation of two dose-volume histogram reduction models for the prediction of radiation pneumonitis. *Radiother Oncol* 1998;48(1):61-9.
79. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(19):2998-3006.
80. Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, Robertson JM, Lyman JT, Lavigne ML, et al. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(4):781-8.
81. Lonsdale MN, Beyer T. Dual-modality PET/CT instrumentation-today and tomorrow. *Eur J Radiol*;73(3):452-60.
82. Lowe VJ, Duhaylongsod FG, Patz EF, DeLong DM, Hoffman JM, Wolfe WG, et al. Pulmonary abnormalities and PET data analysis: a retrospective study. *Radiology* 1997;202(2):435-9.
83. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med* 1994;35(11):1771-6.
84. Lucignani G, Paganelli G, Bombardieri E. The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective. *Nucl Med Commun* 2004;25(7):651-6.
85. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):287-93.
86. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD004699.

87. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212(3):803-9.
88. Martini N, Kris MG, Ginsberg RJ. The role of multimodality therapy in locoregional non-small cell lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1997;6(4):769-91.
89. Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A. Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2002;43(7):871-5.
90. Mayor S. NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *BMJ* 2005;330(7489):439.
91. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1187-203.
92. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):5-24.
93. Moghissi K. Role of bronchoscopic photodynamic therapy in lung cancer management. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(4):256-60.
94. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
95. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-1723.
96. Munley MT, Marks LB, Scarfone C, Sibley GS, Patz EF, Jr., Turkington TG, et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer* 1999;23(2):105-14.
97. Nakamura H, Kawasaki N, Hagiwara M, Ogata A, Kato H. Endoscopic evaluation of centrally located early squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 2001;91(6):1142-7.
98. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76(6):832-9.
99. Nehmeh SA, Erdi YE, Pan T, Yorke E, Mageras GS, Rosenzweig KE, et al. Quantitation of respiratory motion during 4D-PET/CT acquisition. *Med Phys* 2004;31(6):1333-8.
100. Nehmeh SA, Erdi YE, Rosenzweig KE, Schoder H, Larson SM, Squire OD, et al. Reduction of respiratory motion artifacts in PET imaging of lung cancer by respiratory correlated dynamic PET: methodology and comparison with respiratory gated PET. *J Nucl Med* 2003;44(10):1644-8.
101. Nestle U. PET-PLAN-Optimierung der Strahlentherapieplanung von Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen mittels F-18-FDG. In: Deutsche Krebshilfe e.V., Grant No. 108237; 2008.

102. Nestle U, Hellwig D, Schmidt S, Licht N, Walter K, Ukena D, et al. 2-Deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in target volume definition for radiotherapy of patients with non-small-cell lung cancer. *Mol Imaging Biol* 2002;4(3):257-63.
103. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Rube C, et al. Comparison of different methods for delineation of ¹⁸F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2005;46(8):1342-8.
104. Nestle U, Rube C. FDG-PET in der Bestrahlungsplanung von nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen FDG-PET in Radiotherapy Planning of Non Small Cell Lung Cancer. *Der Nuklearmediziner* 2008;31:41-50.
105. Nestle U, Walter K, Schmidt S, Licht N, Nieder C, Motaref B, et al. ¹⁸F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(3):593-7.
106. NICE. The diagnosis and treatment of lung cancer. London: national collaborative center for acute care; 2005.
107. Nieder C, Jeremic B, Astner S, Molls M. Radiotherapy-induced lung toxicity: risk factors and prevention strategies. *Anticancer Res* 2003;23(6D):4991-8.
108. Non-small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Bmj* 1995;311(7010):899-909.
109. Onitsuka H, Tsukuda M, Araki A, Murakami J, Torii Y, Masuda K. Differentiation of central lung tumor from postobstructive lobar collapse by rapid sequence computed tomography. *J Thorac Imaging* 1991;6(2):28-31.
110. Pauwels EK, Sturm EJC, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MP. Positron-emission toography with [¹⁸F]-Deoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies. *J cancer res Clin Oncol* 2000;126:549-559.
111. Phelps ME. PET: a biological imaging technique. *Neurochem Res* 1991;16(9):929-40.
112. Pöttgen C, Levegrun S, Theegarten D, Marnitz S, Grehl S, Pink R, et al. Value of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006;12(1):97-106.
113. Pozo-Rodriguez F, Martin de Nicolas JL, Sanchez-Nistal MA, Maldonado A, Garcia de Barajas S, Calero-Garcia R, et al. Accuracy of helical computed tomography and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8348-56.

114. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;125(9):723-9.
115. Quoix E, Moreau L, Oster JP. [Radiochemotherapy and radiosensitization for locally advanced non-small-cell bronchial cancer]. *Cancer Radiother* 1998;2(5):590-9.
116. Rafanan AL, Mehta AC. Role of bronchoscopy in lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21(5):405-20.
117. Rami Porta R. Surgical exploration of the mediastinum by mediastinoscopy, parasternal mediastinotomy and remediastinoscopy: indications, technique and complications. *Ann Ital Chir* 1999;70(6):867-72.
118. Rampling R, Symonds P. Radiation myelopathy. *Curr Opin Neurol* 1998;11(6):627-32.
119. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, Van Dyk J. Prediction of radiation pneumonitis by dose - volume histogram parameters in lung cancer--a systematic review. *Radiother Oncol* 2004;71(2):127-38.
120. Rosenzweig KE, Amols H, Ling CC. New radiotherapy technologies. *Semin Surg Oncol* 2003;21(3):190-5.
121. Rowell NP, O'Rourke N P. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD002140.
122. Rowell NP, O'Rourke N P. Synchronous chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer (Cochrane review in progress). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004(1).
123. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2).
124. Rube CE, Uthe D, Wilfert F, Ludwig D, Yang K, Konig J, et al. The bronchiolar epithelium as a prominent source of pro-inflammatory cytokines after lung irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1482-92.
125. Rube CE, Wilfert F, Uthe D, Konig J, Liu L, Schuck A, et al. Increased expression of pro-inflammatory cytokines as a cause of lung toxicity after combined treatment with gemcitabine and thoracic irradiation. *Radiother Oncol* 2004;72(2):231-41.
126. Sahlmann CO, Siefker U, Lehmann K, Meller J. Dual time point 2-[¹⁸F]fluoro-2'-deoxyglucose positron emission tomography in chronic bacterial osteomyelitis. *Nucl Med Commun* 2004;25(8):819-23.
127. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, Erasmus J, Allen P, Forster K, et al. [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1136-43.

128. Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey MN. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;67(3):790-7.
129. Schlegel W, Pastyr O, Bortfeld T, Becker G, Schad L, Gademann G, et al. Computer systems and mechanical tools for stereotactically guided conformation therapy with linear accelerators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(4):781-7.
130. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, Lebesque JV, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):822-34.
131. Shekhar R, Walimbe V, Raja S, Zagrodsky V, Kanvinde M, Wu G, et al. Automated 3-dimensional elastic registration of whole-body PET and CT from separate or combined scanners. *J Nucl Med* 2005;46(9):1488-96.
132. Shepherd FA. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: modest progress, many choices. *J Clin Oncol* 2000;18(21 Suppl):35S-8S.
133. Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, Anscher MS, Prosnitz LR. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):149-54.
134. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123(1 Suppl):147S-156S.
135. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007;48(6):932-45.
136. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997;202(2):441-6.
137. Sullivan FJ, Carmichael J, Glatstein E, Mitchell JB. Radiation biology of lung cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1996;24:152-9.
138. Ten Haken RK, Balter JM, Martel MK, Fraass BA. Tissue inhomogeneity in the thorax: implications for 3-D treatment planning. *Front Radiat Ther Oncol* 1996;29:180-7.
139. Thomas M, Baumann M, Deppermann M, Freitag L, Gatzemeier U, Huber R, et al. Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 2002;56(2):113-31.
140. Thomas M, Rube C, Semik M, von Eiff M, Freitag L, Macha HN, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1185.
141. Thorwarth D, Beyer T, Boellaard R, de Ruyscher D, Grgic A, Lee JA, et al. Integration of FDG-PET/CT into external beam radiation therapy planning: technical aspects and recommendations on methodological approaches. *Nuklearmedizin*;51(4):140-53.

142. Tobler J, Levitt RG, Glazer HS, Moran J, Crouch E, Evens RG. Differentiation of proximal bronchogenic carcinoma from postobstructive lobar collapse by magnetic resonance imaging. Comparison with computed tomography. *Invest Radiol* 1987;22(7):538-43.
143. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123(1 Suppl):157S-166S.
144. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123(1 Suppl):137S-146S.
145. Travis WD, Müller-Hermelink H-K, Harris CC, et al. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and the heart. Lyon: IRAC Press; 2004.
146. Trott KR. Chemoradiotherapy interactions and lung toxicity. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 5:S77-81.
147. Turrisi AT, 3rd. The integration of platinum and radiotherapy in the treatment of lung cancer. *Semin Oncol* 1991;18(1 Suppl 3):81-7.
148. Ukena D, Hellwig D, Palm I, Rentz K, Leutz M, Hellwig AP, et al. Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit 18-Fluor-Desoxyglukose (FDG-PET) in der Rezidivdiagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 2000;54(2):49-53.
149. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359(9315):1388-93.
150. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol* 2004;5(9):531-40.
151. Vansteenkiste JF. FDG-PET for lymph node staging in NSCLC: a major step forward, but beware of the pitfalls. *Lung Cancer* 2005;47(2):151-3.
152. Vansteenkiste JF, Mortelmans LA. FDG-PET in the Locoregional Lymph Node Staging of Non-small Cell Lung Cancer. A Comprehensive Review of the Leuven Lung Cancer Group Experience. *Clin Positron Imaging* 1999;2(4):223-231.
153. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, et al. 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* 1998;16(6):2142-9.
154. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3201-6.

155. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;55(3):317-24.
156. Vokes EE. Optimal therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5853-5.
157. Vokes EE, Crawford J, Bogart J, Socinski MA, Clamon G, Green MR. Concurrent chemoradiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(13 Pt 2):5045s-5050s.
158. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994;191(2):371-7.
159. Warburg O. *The metabolism of tumours*. London: Constable & Co; 1930.
160. Weber WA, Dietlein M, Hellwig D, Kirsch CM, Schicha H, Schwaiger M. PET mit ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose in der Diagnostik des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms: evidenzbasierte Empfehlungen und Kosten/ Nutzenabwägungen. *Nuklearmedizin* 2003;42(4):135-44.
161. Werner-Wasik M. Treatment-related esophagitis. *Semin Oncol* 2005;32(2 Suppl 3):S60-6.
162. Werner-Wasik M, Yu X, Marks LB, Schultheiss TE. Normal-tissue toxicities of thoracic radiation therapy: esophagus, lung, and spinal cord as organs at risk. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(1):131-60, x-xi.
163. Wulf J, Baier K, Mueller G, Flentje MP. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol* 2005;77(1):83-7.
164. Wurstbauer K, Deutschmann H, Kopp P, Sedlmayer F. Radiotherapy planning for lung cancer: slow CTs allow the drawing of tighter margins. *Radiother Oncol* 2005;75(2):165-70.
165. Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N. High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* 1995;36(7):1301-6.
166. Ziegler SI. Detektortechnik - neue Materialien. *Der Nuklearmediziner* 1998;Nr. 4, 21:241-244.
167. Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, Grosu A, Schratzenstaller U, Molls M, et al. Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;48(1):107-14.

11 Danksagung

Herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Carl- Martin Kirsch, dem Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung der Entstehung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern, Prof. Dr. Ursula Nestle und Frau Dr. Andrea Schaefer, für die umfangreiche und engagierte Betreuung meiner Arbeit in jeder Phase ihrer Entstehung.

Meinem Freund, Dr. Georgios Farmakis, gilt mein besonderer Dank für seine ununterbrochene Unterstützung und Geduld.

Last but not least möchte ich mich bei meiner Familie für ihre ständige Motivation und Beistand bedanken.

12 Publikationen

- Papanagiotou P, Schmidt KI, **Alexandrou M**, Körner H, Reith W. „Value of MR spectroscopy in infectious and inflammatory brain diseases.“ *Radiologe*. 2010 Sep;50(9):784-90. doi: 10.1007/s00117-009-1949-1. German.

- Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Helwig S, Keller I, Licina T, Schlechtriemen T, Roth C, Papanagiotou P, Zimmer A, Viera J, Körner H, Schmidt K, Romann MS, **Alexandrou M**, Yilmaz U, Grunwald I, Kubulus D, Lesmeister M, Ziegeler S, Pattar A, Golinski M, Liu Y, Volk T, Bertsch T, Reith W, Fassbender K. “Bringing the hospital to the patient: first treatment of stroke patients at the emergency site.“ *PLoS One*. 2010 Oct 29;5(10):e13758. doi: 10.1371/journal.pone.0013758.

- Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Keller I, Lesmeister M, Schlechtriemen T, Roth C, Papanagiotou P, Grunwald I, Schumacher H, Helwig S, Viera J, Körner H, **Alexandrou M**, Yilmaz U, Ziegler K, Schmidt K, Dabew R, Kubulus D, Liu Y, Volk T, Kronfeld K, Ruckes C, Bertsch T, Reith W, Fassbender K. “Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial.“ *Lancet Neurol*. 2012 May;11(5):397-404. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70057-1. Epub 2012 Apr 11. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):483.

- Koerner H, Derveaux C, **Alexandrou M**, Graeber S, Roth C, Papanagiotou P, Eichler H, Reith W. „Do Clopidogrel Nonresponders Have an Increased Risk of Adverse Events during Supra-Aortal Angioplasty and Stenting?“ *Stroke Res Treat*. 2012;2012:904534. doi: 10.1155/2012/904534. Epub 2012 Feb 28.

- Kostopoulos P, Walter S, Haass A, Papanagiotou P, Roth C, Yilmaz U, Körner H, **Alexandrou M**, Viera J, Dabew E, Ziegler K, Schmidt K, Kubulus D, Grunwald I, Schlechtriemen T, Liu Y, Volk T, Reith W, Fassbender K. „Mobile stroke unit for diagnosis-based triage of persons with suspected stroke.“ *Neurology*. 2012 Jun 5;78(23):1849-52. doi: 10.1212/WNL.0b013e318258f773. Epub 2012 May 16.

13 Lebenslauf

Geburtsdatum	13.10.1981
Geburtsort	Nicosia, Zypern
Staatsangehörigkeit	Zypriotisch
Konfession	Griechisch-Orthodox
Familienstand	Ledig
Wohnort	Lerchenstraße 28 66424 Homburg
Ausbildung	
1987-1993	Grundschule „Elenio“ in Nicosia, Zypern
1993-1999	Gymnasium „Akropolis“ in Nicosia, Zypern
1999	Abitur
1999-2000	Erlernen der deutschen Sprache am Max-Weber-Haus der Universität Heidelberg und am SK Spracheninstitut in Heidelberg
10/2000	Deutsche Sprachprüfung für den Hochschulgang ausländischer Studienbewerber (DSH) an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
2000-2001	2 Semester Studium der Biologie (Diplom) an der Universität Freiburg
10/2001-06/2008	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
03/2004	Ärztliche Vorprüfung
02/2007-01/2008	Praktisches Jahr, Universitätsklinikum des Saarlandes
06/2008	Abschluss des Medizinstudiums mit dem 2.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2008-jetzt	Assistenzärztin an der Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie bei Prof. Dr. Reith in Homburg/Saar