

Aus der  
Klinik für Nuklearmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. C.-M. Kirsch)  
Universitätsklinikum des Saarlandes

$^{18}\text{F}$ -FDG-PET zum mediastinalen Lymphknoten-Staging bei  
Lungenkarzinom: Validierung der SUV-Schwelle 2,5

**DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der  
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

vorgelegt von

Michal Johanna Hülsewede

Geboren am 24.11.1982 in Zweibrücken

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1 Zusammenfassung	4
2 Einführung	6
2.1 Das Bronchialkarzinom	6
2.1.1 Epidemiologie und klinische Problematik	6
2.1.2 Überblick über die diagnostische Vorgehensweise beim Lungenkarzinom	8
2.1.3 Therapiekonzepte zur Behandlung des NSCLC	11
2.2 Die <sup>18</sup> F-FDG-PET	13
2.2.1 Das Radiopharmakon	13
2.2.2 Die Positronenemissionstomographie (PET)	16
2.2.3 Das Bildrekonstruktionsverfahren	19
2.2.4 Der „Standardized Uptake Value“ (SUV) zur Quantifizierung des Glukoseumsatzes	23
2.3 <sup>18</sup> F-FDG-PET bei Lungentumoren	24
2.3.1 Dignitätsbeurteilung von Lungenherden	24
2.3.2 Primärstaging des Bronchialkarzinoms	24
2.4 Fragestellung	26
3 Methodik	27
3.1 Patientenselektion	27
3.2 Patientencharakteristika	27
3.3 Die <sup>18</sup> F-FDG-PET-Untersuchung	27
3.4 Die Bildrekonstruktion	28
3.5 Die visuelle Beurteilung	28
3.6 Die SUV-Quantifizierung	28
3.7 Die Diagnosesicherung	29
3.8 Statistische Auswertung	29
4 Ergebnisse	31
4.1 <sup>18</sup> F-FDG- Uptake in mediastinalen Lymphknoten	32
4.2 Visuelle Beurteilung der <sup>18</sup> F-FDG-PET	34

4.3	Die Beurteilung der $^{18}\text{F}$ -FDG-PET durch die Nutzung des $\text{SUV} \geq 2,5$ als Schwellenwert	35
4.4	ROC-Kurven zum Vergleich von visueller Beurteilung und SUV-Analyse	36
4.5	Ermittlung des optimalen SUV-Schwellenwertes	37
4.6	Patientenorientierte Analyse	38
4.7	Diagnostische Testparameter der Mediastinoskopie	38
5	Diskussion	40
5.1	Patientenkollektiv und Methodik im Vergleich zu anderen Studien	40
5.2	Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien	42
5.3	Limitationen	46
5.4	Klinische Relevanz	47
6	Schlussfolgerungen	47
7	Literaturverzeichnis	48
8	Verzeichnis der Abkürzungen	53
9	Verzeichnis der Abbildungen	55
10	Verzeichnis der Tabellen	57
11	Publikationen im Zusammenhang mit dieser Dissertation	58
12	Danksagung	58

## **1 Zusammenfassung**

### **Ziel:**

FDG-PET ( $[^{18}\text{F}]$ -Fluorodesoxyglukose) ist die genaueste nicht-invasive Methode zum Lymphknoten-Staging bei Lungenkarzinom. Neben der visuellen Beurteilung kann auch anhand der semiquantitativen Analyse der FDG-PET durch Ermittlung des „standardized uptake value“ (SUV) die Beurteilung der FDG-Aufnahme in Lymphknoten erfolgen.

Hellwig et al. konnten die SUV-Schwelle von 2,5 mit hoher Genauigkeit in einer retrospektiven Studie ermitteln, welche zuvor von vielen Institutionen als klinischer, aber nicht wissenschaftlich belegter Erfahrungswert zur Unterscheidung von benignen und metastatisch befallenen Lymphknoten (LK) genutzt worden war (Hellwig 2007). Die prospektive Validierung dieses Schwellenwertes an einem unabhängigen Patientenkollektiv stand bisher aus und soll mit dieser Arbeit geleistet werden.

### **Methodik:**

Es wurden 69 Patienten mit vermutetem oder gesichertem Lungenkarzinom, die zwischen März 2003 und September 2009 innerhalb von 6 Wochen nach einer FDG-PET-Untersuchung eine Mediastinoskopie (MSK) erhielten, in die Analyse eingeschlossen. PET-Akquisition und Bildrekonstruktion erfolgten mit gleichem PET-Scanner wie bei der früheren Studie (Hellwig 2007). In 351 biopsierten LK-Zonen wurden SUV-Maxima regionengestützt (Programm ROVER, Firma ABX, Radebeul) ermittelt. Zusätzlich wurden die Herde mit einem sechsstufigen Score (--- bis +++) visuell beurteilt. Die Histopathologie der MSK-Biopsate und gegebenenfalls bei Thorakotomie entnommener LKs diente als Referenzstandard. Mittels ROC-Analyse (ROC: Receiver operating characteristic) wurde die diagnostische Treffsicherheit analysiert. In Abhängigkeit von einer hypothetischen SUV-Schwelle wurden zusätzlich die Raten falsch negativer (FNR) und falsch positiver (FPR) sowie die Summe der beiden Fehlerraten (FNR+FPR) und die diagnostische Genauigkeit (Accuracy) aufgetragen.

### **Ergebnisse:**

Thorakale Malignome lagen bei 50 Patienten vor (45 nicht-kleinzellige (NSCLC) und 2 kleinzellige Lungenkarzinome, 2 Lungenmetastasen von Kolon- bzw. Mammakarzinom, 1 Pleuramesotheliom), 19 Patienten hatten kein Malignom. Die Prävalenz mediastinaler Lymphknotenmetastasen lag patientenbezogen im Gesamtkollektiv bei

30%, in der NSCLC-Subgruppe patientenbezogen bei 42%. Die lymphknotenorientierte Analyse der Prävalenz mediastinaler Metastasierung lag bei 14% im Gesamtkollektiv und 18% im NSCLC-Kollektiv. Im Gesamtkollektiv waren SUV-Maxima in LK-Metastasen ( $5,76 \pm 5,28$ ;  $n=49$  LK) höher als in tumorfreien, nicht entzündeten LK-Zonen ( $2,92 \pm 1,76$ ;  $n=71$ ;  $p < 0,05$ ). Entzündlich veränderte LK des Gesamtkollektivs zeigten erhöhte SUV-Maxima vergleichbarer Höhe der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme, allerdings mit größerer Spannweite ( $2,84 \pm 2,39$ ;  $n=231$ ). In der Subpopulation der Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom lagen die SUV-Werte für metastatisch befallene Lymphknoten bei durchschnittlich  $6,34 \pm 5,49$  (Spannweite 1,5-22,3;  $n=42$ ) und somit signifikant höher als bei benignen, nicht entzündeten Lymphknoten ( $2,77 \pm 1,44$ ; Spannweite 1,0-7,8;  $n=44$ ;  $p < 0,05$ ). Entzündlich veränderte Lymphknoten zeigten eine Tendenz zu höheren SUV ( $2,86 \pm 2,66$ ; Spannweite 0,8-29,6;  $n=147$ ). Bei der Auftragung der Fehlerraten für die SUV-Maxima in LK-Zonen von Patienten mit NSCLC ohne Diabetes mellitus wies die Summe von FNR+FPR bei SUV 2,5 das Minimum auf. Bei ansteigender SUV-Schwelle nahm bis zu diesem Wert die FPR am stärksten ab, während ein kontinuierlicher Anstieg der FNR zu beobachten war. Die diagnostische Gesamtgenauigkeit (Accuracy) erreichte oberhalb von SUV=5,0 ein Plateau. Wie die Flächen unter den ROC-Kurven zeigten, war die visuelle Beurteilung tendenziell genauer als die SUV-Quantifizierung (visuell:  $0,772 \pm 0,036$ ; SUV:  $0,743 \pm 0,039$ ). Bei Wahl der SUV-Schwelle von 2,5 lagen bei Patienten mit NSCLC die Sensitivität bei 88%, die Spezifität bei 56% und der negative prädiktive Wert (NPV) bei 96% in der lymphknotenorientierten Analyse. In der patientenorientierten Analyse lagen die Sensitivität und der NPV bei 100%.

### **Schlussfolgerungen:**

Die Wahl der SUV-Schwelle von 2,5 für das mediastinale Lymphknoten - Staging mittels FDG-PET bestätigt sich bei der hier gezeigten prospektiven Validierung. Die visuelle Interpretation durch erfahrene Nuklearmediziner zeigt weiterhin die höchste Treffsicherheit.

## **2 Einführung**

### **2.1 Das Bronchialkarzinom**

#### **2.1.1 Epidemiologie und klinische Problematik**

Bösartige Erkrankungen sind nach den Herz-Kreislaufkrankungen in Deutschland die zweithäufigste Todesursache. Mit 42.221 Todesfällen pro Jahr (DESTATIS 2011) gehören die Krebserkrankungen der Atemwege zu den häufigsten Krebstodesursachen und das Lungenkarzinom zur vierthäufigsten Todesursache insgesamt. Die Erkrankungs- und Sterberaten der Frauen an Lungenkrebs entwickeln sich gegenläufig zum Trend der Männer. So stieg die Anzahl der Frauen, die an Lungenkrebs verstarben, auf das Doppelte von ca. 6.300 im Jahr 1987 auf 12.600 im Jahr 2007 (DESTATIS 2009). Bei Männern gingen die Sterberaten um 8% zurück. Diese unterschiedliche Entwicklung wird auf veränderte Rauchgewohnheiten zurückgeführt (Graham 1996, Laaksonen 1999).

Lungenkrebs steht weiterhin sowohl für Frauen als auch für Männer an dritter Stelle der Krebshäufigkeit. 14% der Krebsneuerkrankungen bei Männern und 7% der Krebsneuerkrankungen bei Frauen werden durch Lungenkrebs ausgemacht (RK-I 2010). Die ungünstige Prognose führt zu einem Anteil von 26% bei Männern und 12% bei Frauen an den Krebssterbefällen (RK-I 2010).

Tabakrauchen ist seit langem als Hauptrisikofaktor für den Lungenkrebs bekannt. Man vermutet, dass 9/10 der Lungenkrebserkrankungen bei Männern und mindestens 6/10 der Lungenkrebserkrankungen bei Frauen auf das Rauchen (v.a. Zigarettenrauchen) zurückzuführen sind. Berufliche Exposition gegenüber kanzerogenen Stoffen wie Asbest, ionisierender Strahlung, Radon und Quarzstäuben spielt eine untergeordnete Rolle in der Liste der Risikofaktoren (RK-I 2010).

Aktuelle 5-Jahres-Überlebensraten aus den Landesregistern liegen für Frauen zwischen 13 und 19% und für Männer zwischen 13 und 17% (RK-I 2010).

Nach dem biologischen Verhalten und den Konsequenzen für Therapie und Prognose werden histologisch kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC, 15-20 % der Lungenkarzinome) und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC, ca. 80% der Lungenkarzinome) unterschieden. Zu letzteren zählt man das Plattenepithelkarzinom (30-40%), das Adenokarzinom (25-30%), das großzellige Karzinom (10%) und zahlreiche Subtypen, wie z.B. das bronchioloalveoläre Karzinom (Brambilla 2009).

Für das unbehandelte, klinisch manifeste Bronchialkarzinom beträgt die mittlere Überlebenszeit im Falle eines NSCLC ca. 6 Monate bzw. 2 Monate bei einem SCLC (Thomas 2002). Die notwendige Behandlung und die Prognose der Erkrankung werden wesentlich durch die Tumorausdehnung (T-Faktor), das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung (N-Faktor) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M-Faktor) bestimmt. Der N-Faktor beschreibt den Metastasierungsgrad der regionären Lymphknoten (Tabelle 1). Diese Elemente werden mit der TNM-Klassifikation beschrieben und als ISS-Stadien zusammengefasst (Sobin 2009). Seit Januar 2010 gilt die 7. Edition der TNM-Klassifikation (Sobin 2009). Die wichtigste Neuerung stellt eine genauere Klassifizierung nach der exakten Tumogröße und des Metastasierungsgrades dar (Rusch 2007). Die N-Klassifikation beschreibt nun Lymphknoten zonen (Rusch 2007). Gegenüber der Mountain-Klassifizierung von 1997 wurde ein viel größeres Patientenkollektiv für die Auswertung der prognostischen Relevanz der T-, N- und M-Faktoren eingeschlossen sowie eine weitgehende Standardisierung der CT-Befundungen und eine umfangreichere Validierung, intern und extern, vorgenommen (Fisseler-Eckhoff 2009, Junker 2010). Die Tabellen 2 und 3 fassen die wesentlichen Änderungen zusammen.

**Tabelle 1:** N-Faktor der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms

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

**Tabelle 2:** Neuerungen in der aktuellen TNM-Klassifikation und in den damit verbundenen ISS-Stadien (Sobin 2009).

Reklassifizierung	bisher	jetzt
Tumorgröße > 7cm	T2→	T3
Primärtumoren mit Satellitenherden im gleichen Lungenlappen	T4→	T3
Primärtumoren mit Satellitenherden im anderen ipsilateralen Lappen	M1→	T4
T2b-N0-M0	IB→	IIA
T2a-N1-M0	IIB→	IIA
T4-N0-M0	IIIB→	IIIA
Maligner Pleura- oder Perikarderguss bzw. pleurale Metastasen	T4→	M1a

**Tabelle 3:** Aktuelle TNM-Klassifikation und damit verbundene ISS-Stadien mit grau hinterlegten Änderungen gegenüber der bisherigen Klassifikation (Sobin 2009).

T und M		N0	N1	N2	N3
	T/M neu	Stadium	Stadium	Stadium	Stadium
T1 (<=2cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2-3cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (< =5cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (> 5- 7cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (Infiltration)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (gleicher Lungenlappen)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (Ausbreitung über betroffenen Lungenlappen hinaus)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (ipsilaterale Lunge)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (Pleurainfiltration)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (kontralaterale Lunge)		IV	IV	IV	IV
M1 (Fernmetastase)		M1b	IV	IV	IV

### 2.1.2 Überblick über die diagnostische Vorgehensweise beim Lungenkarzinom

Die klinische Präsentation des Lungenkarzinoms ist unspezifisch. Zu den Symptomen gehören Husten (in 8-75% der Fälle), Gewichtsverlust (in 0-68% der Fälle), Luftnot (3-60% der Fälle), Brustschmerzen (in 20-49% der Fälle) und Hämoptyse (in 6-35% der Fälle) (Goekenjan 2010). Zentrale Lungenkarzinome führen häufiger als periphere Tumore zu klinischen Symptomen (Spiro 2007).

Bei Patienten, die älter als 40 Jahre sind sowie eine COPD- und Raucheranamnese haben, sollte die Konstellation von unauffälligem Röntgenbild der Thoraxorgane und Hämoptyse zur Indikationsprüfung von CT-Thorax oder Bronchoskopie führen (Goekenjan 2010).

Die intrathorakale Ausbreitung kann durch Infiltration der Nachbarstrukturen klinisch manifest werden, z.B. durch Heiserkeit bei Befall des N.laryngeus recurrens oder durch ein Horner-Syndrom bei betroffenem Ganglion stellatum.

Knochen, Leber, Nebennieren und Hirn sowie intraabdominelle, axilläre, supraclaviculäre und zervikale Lymphknoten sind die Prädilektionsorgane einer Metastasierung, welche sich klinisch durch Knochenschmerzen, Ikterus oder neurologische Ausfälle präsentieren kann. Bei einer systemischen Metastasierung sind sogenannte B-Symptome wie Gewichtsverlust, Anämie, Anorexie und Schwäche häufig (Goekenjan 2010).

Die S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom beschreibt die Empfehlungen zur diagnostischen Abklärung (Goekenjan 2010). Zur Basisdiagnostik zählt man: Anamnese (inkl. Rauchgewohnheiten und familiären Erkrankungen), klinische Untersuchung, Laboruntersuchung (Blutbild inkl. Differentialblutbild, Elektrolyten, Leber-, Nieren- und Gerinnungsparametern), Röntgen-Thorax (p.a. und seitlich), Spiral-CT (inkl. Oberbauchregion und Nebennieren), Bronchoskopie und Sonografie des Abdomens.

In der Bildgebung stellt die Thoraxübersichtsaufnahme das häufigste zu Beginn eingesetzte Untersuchungsverfahren dar.

Eine CT soll grundsätzlich kontrastmittelverstärkt von Thorax und Oberbauch vor Durchführung invasiver Maßnahmen angefertigt werden. Aus den morphologischen Kriterien und der Kontrastmittelaufnahme können sich klare Hinweise auf einen Tumor ergeben. Dies dient dazu, genauere Informationen über die Lage zu erhalten, zur tatsächlichen Diagnosesicherung eines Malignoms reicht die CT allerdings nicht aus (Goekenjan 2010). Auch die Verwendung der Lymphknotengröße in morphologischen bildgebenden Verfahren ist ein unzuverlässiger Parameter (Goekenjan 2010).

Verschakelen et al. beschrieben, dass über die Jahre viele Studien bezüglich der mediastinalen Lymphknotengröße als Malignitätskriterium durchgeführt wurden, wobei insgesamt eine große Streuung im Bereich der statistischen Gütekriterien auffiel (Verschakelen 2002). So zeigten sich Sensitivitäten zwischen 41 - 95%, Spezifitäten zwischen 25 - 99% mit einer sich daraus ergebenden Gesamtgenauigkeit von 53 bis 99%, außerdem positive prädiktive Werte zwischen 14 - 95% und negative prädiktive Werte zwischen 79 - 96% (Glazer 1985, Dales 1990, Ikezoe 1990, Webb 1991, McLoud 1992, Armstrong 1993, Dillemans 1994, Grover 1994, Quint 1995, Gdeedo

1997). Als Grund dafür zog man die Verwendung unterschiedlicher Größenmaße (langer vs. kurzer Durchmesser) in Betracht, doch unabhängig davon konnte mit Sinken des Schwellenwertes (kurzer Durchmesser < 10mm) ein Anstieg der Sensitivität bei gleichzeitig schwächerer Aussagekraft des PPV beobachtet werden (Glazer 1985, Quint 1986). Das Problem dabei ist, dass eine LK-Vergrößerung durch benigne Ursachen (Tuberkulose, pneumonieassoziiert, tumorreaktiv, andere Infektionen) hervorgerufen werden kann und auf der anderen Seite normalgroße LK Mikrometastasen enthalten können (Daly 1984). So wurden in 8 - 60% der normalgroßen LK mikroskopische Lymphknotenmetastasen entdeckt (Gross 1988, Arita 1996).

Die Sicherung eines vermuteten Lungenkarzinoms erfolgt mit der pathologischen Begutachtung von Biopsaten und Punktaten.

Die Bronchoskopie stellt, insbesondere bei zentralen Tumoren, die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar (Goekenjan 2010).

Die zytologische Diagnostik spielt eine wichtige Rolle und erfolgt durch Beurteilung des Sputums, transthorakaler Feinnadelaspirate und bronchoskopisch gewonnener Materialien (Spülung und Bürstung). Die Sputumzytologie als am wenigsten invasive Methode zum Nachweis eines Lungenmalignoms ist bei zentralen Tumoren und Hämoptysen geeignet, zeigt allerdings schwankende Sensitivitäten zwischen 42 und 94% und erscheint nur bei Patienten mit hohem Komorbiditätsindex sinnvoll (Risse 1987, Schreiber 2003).

Zur Abklärung eines Pleuraergusses bzw. Verdacht auf Pleurainfiltration können Verfahren wie die Thoraxsonografie, die Thorakoskopie (Sensitivität bis 95%) und die perkutane Nadelaspiration (Sensitivität ca. 50%) eingesetzt werden (Goekenjan 2010).

Zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung sollte außerdem eine MRT durchgeführt werden (Goekenjan 2010).

Die pathologisch-anatomische Beurteilung wird vorgenommen zur Klassifikation des Tumors (Typing), Beurteilung der Tumorausdehnung am Resektat (Staging), Bestimmung der Resektionsränder, Beurteilung des Differenzierungsgrades (Grading), Bestimmung des Regressionsgradings sowie Bestimmung von prognostischen Markern und Therapiemarkern wie etwa dem EGFR-Mutationsstatus (Travis 2004, Rosell 2009).

Da nach einer Lungenresektion bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion infolge der verminderten Lungenkapazität mit erhöhter perioperativer Morbidität und Mortalität sowie einer Einschränkung der Lebensqualität gerechnet werden muss, gehört zur Diagnostik bei geplanter Resektion außerdem die Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität. Dazu wird die Lungenfunktion präoperativ mittels Spirometrie, arterieller Blutgasanalyse, Lungenperfusionsszintigrafie und Spiroergometrie überprüft (Goekenjan 2010).

Bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten zeichnet sich die Mediastinoskopie mit einer Sensitivität von 80-90% zur invasiven morphologischen Sicherung aus (Goekenjan 2010). Die Mortalität liegt bei etwa 1% (Goekenjan 2010). Routinemäßig werden zum Staging die LK-Stationen 2R, 2L, 4R, 4L und 7 erfasst, da bei den übrigen Stationen eine deutlich niedrigere Sensitivität vorliegt (Goekenjan 2010).

### **2.1.3 Therapiekonzepte zur Behandlung des NSCLC**

Grundsätzlich unterscheidet man für die Wahl der unterschiedlichen Therapiekonzepte zwischen lokalisierten Stadien (maximal hiläre LK befallen), lokal fortgeschrittenen (mediastinale oder supraclaviculäre LK befallen) und fernmetastasierten Stadien.

Für die lokalisierten Stadien I/II und zusätzlich T3N1M0(IIIA) ist die Operation in kurativer Intention das Verfahren der Wahl, eine ausreichende kardiopulmonale Stabilität vorausgesetzt (Goekenjan 2010). Das empfohlene Standardverfahren ist die Lobektomie mit gleichzeitiger systematischer ipsilateraler Lymphknotendissektion (Goekenjan 2010). Die durchschnittliche 30-Tage-Letalität liegt für die offene Resektion des Lungenkarzinoms bei 3,5% und die 30-Tage-Morbidität bei 30%. Die minimal-invasive videoassistierte thorakoskopische Operationstechnik und das Lymphknotensampling von tumorverdächtigen Lymphknoten zeigte in diesem Zusammenhang keinen Vorteil (Goekenjan 2010).

Für Patienten im Stadium II bzw. T3N1M0 wird außerdem eine starke Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion ausgesprochen (Goekenjan 2010). Die Einteilung der Therapiekonzepte für die fortgeschrittenen Stadien (übrige IIIA, IIIB und IV) ist heterogen.

Anfänglich beschrieb Mountain eine Stadieneinteilung in IIIA und IIIB, welche von der UICC übernommen worden war und die technisch resektabeln, aber prognostisch ungünstigen Erkrankungsausdehnungen im Stadium IIIA von den im Allgemeinen

technisch inoperablen Tumorausdehnungen im Stadium IIIB unterschied (Mountain 1997).

Die Fortentwicklung in Operationstechnik, Staging und multimodalen Ansätzen haben die klare Unterscheidung die Therapiewahl betreffend aufgehoben.

Die Unterscheidung in Untergruppen, besonders im Stadium IIIA nach Robinson zwischen

IIIA<sub>1</sub> (mediastinale Lymphknotenmetastasen bei der postoperativen histologischen Aufarbeitung in einem Lymphknotenlevel),

IIIA<sub>2</sub> (intraoperative Feststellung des Befalles eines Lymphknotenlevels),

IIIA<sub>3</sub> (Befall einer oder mehrerer Positionen, präoperativ festgestellt durch Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET) und

IIIA<sub>4</sub> („bulky“ oder fixierte Lymphknoten),

hat die Deskription der Heterogenität des N2-Status im Stadium IIIA verbessert und ist von großer Wichtigkeit für die Therapiewahl und die Prognose (Robinson 2003 und 2007).

So wird im Stadium IIIA<sub>1</sub> und IIIA<sub>2</sub> nach kompletter Resektion und systematischer Lymphknotendisektion eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (Goekenjan 2010).

Je nach Lokalisation des Tumorbefalls ist im Stadium T4 N0/1 (IIIB) die primäre Operation bzw. Integration der Operation in das gesamttherapeutische Konzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität möglich (Goekenjan 2010). Die Studienlage bezüglich des IIIA<sub>3</sub>- Stadiums wird als heterogen beschrieben.

Die S3-Leitlinien 2010 empfehlen diesbezüglich, dass nach R0-Resektion bei alleiniger Induktionschemotherapie im Stadium IIIA<sub>3</sub> eine mediastinale Radiotherapie erfolgen sollte. Bei multiplem N2-Befall kann mit einer Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie behandelt werden (Goekenjan 2010).

Im Stadium IIIA<sub>4</sub>/IIIB sollten Patienten, wenn Tumorausbreitung und Allgemeinzustand es zulassen, eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie, wenn möglich, simultan erhalten (Goekenjan 2010).

Im Stadium IIIB/IV steht die chemotherapeutische Behandlung im Vordergrund. Bei Patienten in gutem AZ werden platinbasierte Kombinationschemotherapien in 4-6

Zyklen empfohlen (Goekenjan 2010). Zunehmend gewinnen Substanzen wie Erlotinib an Bedeutung (Rosell 2009).

Außerdem geben die S3-Leitlinien 2010 im Stadium IIIB/IV Empfehlungen

- zur Zweit- und Drittlinientherapie bei Erkrankungsprogression
- zur stereotaktischen Einzeitstrahlentherapie oder lokalchirurgischen Maßnahme zusammen mit einer Ganzhirnstrahlentherapie bei singulärer Hirnmetastase
- zur Ganzhirnstrahlentherapie bei > 3 Hirnmetastasen
- zu strahlentherapeutischen Maßnahmen und chirurgisch entlastenden Operationen bei schmerzhaften Knochenmetastasen mit Myelokompression (Goekenjan 2010).

## **2.2 Die <sup>18</sup>F-FDG-PET**

Bösartige Tumoren zeigen häufig einen erhöhten Glukosestoffwechsel (Warburg 1924). Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem radioaktiven Glukose-Analogon F-18-Fluorodesoxyglukose erlaubt die Darstellung des regionalen Zuckerstoffwechsels im Körper. Daher hat diese Diagnostik in den letzten Jahren an Bedeutung für die Onkologie gewonnen.

### **2.2.1 Das Radiopharmakon**

Die Anwendung der Radioisotope in der Nuklearmedizin wurde durch den ungarischen Chemiker Georg von Hevesy begründet, der das Prinzip des Radioindikators (Tracermethode) in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelte, wofür er 1943 für „seine Arbeiten über die Anwendung der Isotope als Indikatoren bei der Erforschung chemischer Prozesse“ mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde (Hevesy 1944).

Radioaktive Arzneimittel (Radiopharmaka) sind Zubereitungen, die sehr geringe Mengen eines oder mehrerer Radionuklide enthalten und deren Strahlungsaktivität diagnostisch oder therapeutisch genutzt wird. Hierbei finden v.a. Radionuklide mit kurzer Halbwertszeit Verwendung, die entweder Gammastrahlung (Anwendung als Diagnostikum wegen der guten extrakorporalen Messbarkeit der Strahlung) oder Betastrahlung (Anwendung als Therapeutikum wegen ihrer lokal begrenzten Strahlung) emittieren (Europäisches Arzneibuch 2005). Eine Besonderheit bilden die Positronenemitter,  $\beta^+$ -Strahler, die mit der Positronenemissionstomographie ihren Platz in

der nuklearmedizinischen Diagnostik gefunden haben. Vorteil der  $\beta^+$ -Strahler ist die von außen mittels Koinzidenzmessung erfassbare Vernichtungsstrahlung, die eine effizientere Messmethode als die Akquisition von einzelnen Gammastrahlen bei „single photon emittieren“ darstellt (von Schulthess 2003).

Grundsätzlich besteht ein Radiopharmakon aus

- einem Radionuklid mit geeigneten physikalischen Daten für die externe Messung und
- einem Molekül mit geeigneter Pharmakokinetik sowie hoher Anreicherung im Zielorgan.

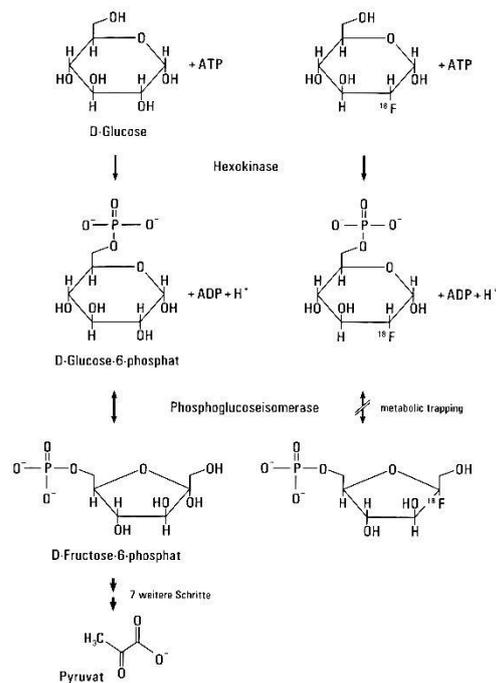
Die Strahlung des Radionuklids ermöglicht es, den Radioaktivitätsverlauf des Radiotracers im biologischen System extern zu verfolgen. Der biologische Tracer (Ligand) bestimmt die Organspezifität und den Metabolismus des Radiopharmakons und bedingt die Aufnahme der Radioaktivität im Zielorgan.

Die dabei zu erfüllenden Anforderungen an das Radiopharmakon sind:

- das Radionuklid sollte Gamma- Strahlung einer Energie zwischen 100 und 200 keV aussenden, um von einer Gammakamera, oder  $\beta^+$ -Strahlung, um mittels Positronenemissionstomographie detektiert zu werden
- das Radiopharmakon sollte keine pharmakologische oder toxische Wirkung auf den Organismus haben,
- der Tracer sollte ein Molekül sein, das auf Grund seiner Struktur das Zielorgan erreicht.

Der Tracer bestimmt das biologische Verhalten im Körper. Dabei wird seine Anreicherung durch die Ladung des Moleküls, die Molekülgröße, die Proteinbindung, die Löslichkeit, die Stabilität und die Biodistribution beeinflusst.

Das meistgenutzte PET-Radiopharmakon in der Positronenemissionstomographie (ca. 80% aller PET-Untersuchungen) ist die [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorodesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), deren Targeting (Anreicherung im Zielorgan) metabolisch durch irreversible Akkumulation erfolgt, nachdem  $^{18}\text{F}$ -FDG aktiv über einen Glukosetransporter in die Zelle gelangt, nach der Phosphorylierung vom weiteren Glukosemetabolismus jedoch weitgehend ausgeschlossen bleibt.



**Abb. 1:** Prinzip des „metabolic trapping“ nach der aktiven zellulären Aufnahme von  $^{18}\text{F}$ -FDG. (Mit freundlicher Genehmigung von Schattauer-Verlag: Schicha H., Schober O., Nuklearmedizin, 6. Auflage, Stuttgart, Schattauer 2007)

Die PET mit  $^{18}\text{F}$ -FDG profitiert von diesem biochemischen Effekt.

$^{18}\text{F}$ -FDG ist ein analoges Radiopharmakon, das 1977 erstmals von Ido et al. synthetisiert und angewendet wurde (Ido 1978). Seine chemische Struktur entspricht nicht ganz der Vorbildverbindung (Glukose), da ein Fremdatom ( $^{18}\text{F}$ ) an Stelle einer Hydroxylgruppe in das Molekül eingeführt wurde. Es wurde 1999 in Deutschland als erstes kommerzielles PET-Radiopharmakon bei neurologischen, kardiologischen, onkologischen Fragestellungen und seit Dezember 2010 zur Entzündungsdiagnostik zugelassen. Die onkologischen Anwendungen beruhen auf der Tatsache, dass im Verlauf der malignen

Transformation einer Zelle die Steigerung des Glukosetransportes ein frühzeitiges Ereignis ist, das der morphologisch erkennbaren Gewebeveränderung vorausgeht, so dass  $^{18}\text{F}$ -FDG als Marker des Glukosemetabolismus grundsätzlich für die frühe Diagnose eines malignen Prozesses geeignet ist (Schicha 2007).

$^{18}\text{F}$  hat eine Halbwertszeit von etwa 110 Minuten und wird unter Verwendung eines Zyklotrons hergestellt. Nachdem  $^{18}\text{F}$ -FDG intravenös appliziert wurde, verteilt es sich rasch im Blut mit einer Verteilungszeit von 1 Minute und einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 12 Minuten. 20% der applizierten Radioaktivitätsmenge werden innerhalb von 2 Stunden renal über den Urin eliminiert. Die Lunge zeigt eine Aufnahme von 2,4% der injizierten Aktivität (Jones 1982).

### 2.2.2 Die Positronenemissionstomographie (PET)

Die PET stellt die Verteilung von Positronenstrahlern dar, im Gegensatz zur konventionellen Szintigraphie oder der SPECT, welche Gammastrahler nachweisen. Dieses Verfahren nutzt die Eigenschaft von Elektronen und Positronen aus, dass Teilchen und Antiteilchen nebeneinander nicht dauerhaft bestehen zu können. Positron und Elektron haben die gleiche Masse ( $m_e = 9,11 \cdot 10^{-31} \text{ kg}$ ) und eine positive / negative Ladung von  $e = \pm 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ Coulomb}$ . Bei Zusammenkunft rekombinieren beide Teilchen und geben ihre bei der Teilchen-Antiteilchen-Vernichtung freiwerdende Energie in Form zweier 511-keV-Photonen ab, die sich in exakt entgegengesetzter Richtung mit Lichtgeschwindigkeit von dem Ort ihres Entstehens unter Einschluss eines  $180^\circ$ -Winkels entfernen. Die Detektoren liegen bei der PET jeweils einander gegenüber und reagieren auf die Vernichtungsstrahlung. Mit einer Koinzidenzschaltung kann die Gleichzeitigkeit (Koinzidenz) von detektierten Ereignissen elektronisch bestimmt werden. Für die Untersuchung einer Körperschicht werden üblicherweise Detektorbänke und -ringe benutzt. So ist es möglich, Projektionsbilder der Radioaktivitätsverteilung zu messen. Mit den Daten dieser Projektion können Schnittbilder der räumlichen Radioaktivitätsmessung berechnet werden. Der gesamte Körper kann in einem Untersuchungsgang gemessen werden.

Im Unterschied zu den Single-Photon-Emittern (z.B. Tc-99m), die jeweils nur ein Photon aussenden und einen mechanischen Kollimator (dicke Metallplatte mit vielen kleinen senkrechten Löchern) notwendig machen, in dem nur senkrecht aufkommende Ereignisse akzeptiert werden, erreicht die PET durch elektronische Kollimation (das Koinzidenz-Ereignis muss auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektionsorten gelegen haben) eine um 100- bis 1000-fach höhere Sensitivität.

Dass jeweils zwei 511-keV-Photonen gleichzeitig nachgewiesen werden, bedeutet auch, dass die Auflösung und Signalabschwächung (Attenuation) unabhängig vom Zerfallsort des Nuklids im Gewebe sind. Dies macht eine messtechnische Korrektur der Abschwächung möglich und dadurch relative und auch absolute Quantifizierungen der PET-Messungen. So kann z.B. die metabolische Rate des Glukoseumsatzes absolut quantitativ, nicht-invasiv bestimmt werden.

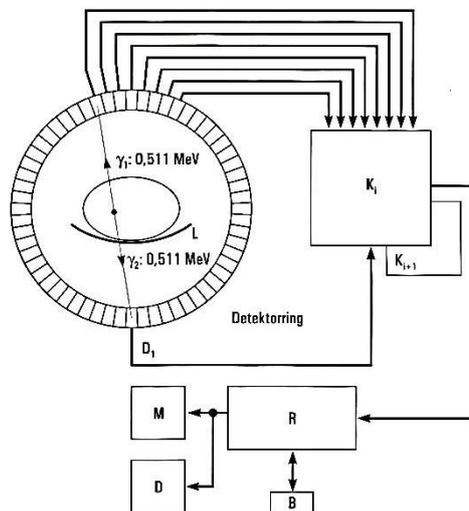
Bezüglich des Nachweisortes der Annihilation und des ursprünglichen Zerfallsortes des Nuklids besteht eine physikalische Unschärfe, da diese wegen der kinetischen

Energie des Positrons voneinander getrennt liegen (ca. 0,1-6mm). Dies ist ein limitierender Faktor für die räumliche Auflösung des PET (Abbildung 2).

Der messtechnische Nachweis erfolgt über Registrierung jeweils eines 511-keV-Photons desselben zufälligen Ereignisses durch zwei gegenüberliegende Detektorbänke. Beide erzeugen einen Lichtblitz im Szintillationskristall, der über Photoelektronenvervielfacher in einen Strom- und so dann in einen Spannungsimpuls umgewandelt wird.

Mehrere Photomultiplier liegen hinter dem Kristall und können über die Verteilung der Signalamplituden den Auftreffort des Ereignisses lokalisieren.

Damit das Ereignis auch registriert wird, überprüft ein Koinzidenzschaltkreis mit guter Zeitauflösung (<6 ns) die Gleichzeitigkeit der beiden Ereignisse und setzt im positiven Fall das der Koinzidenzlinie („line of response“ = „LOR“) zugeordnete Speichererelement um 1 herauf.



**Abb. 2:** Aufbau eines Positronen-Emissionstomographen. D1:=Detektoren, K:= Koinzidenzschaltungen, R:= Rechnersystem mit B:= Bedienkonsole, M:= Monitor, D:= Dokumentationseinheit, L:= Liege. (Mit freundlicher Genehmigung von Schattauer-Verlag: Schicha H., Schober O., Nuklearmedizin, 6. Auflage, Stuttgart, Schattauer 2007)

Es sollte nicht nur eine zeitliche Übereinstimmung zweier Ereignisse und deren Auftreffort auf dem Szintillationskristall festgestellt werden, sondern auch der Energiegehalt. Dies ist notwendig, um verschiedene Ereignisse in der Koinzidenzdetektion zu unterscheiden.

Neben den „wahren Ereignissen“ (=“trues“), welche idealerweise die einzig registrierten Ereignisse sein sollten, gibt es noch gestreute Ereignisse (=“scatters“), Zufallsergebnisse (=“randoms“) und absorptionsbedingte Abschwächung („attenuation“).

Die „trues“ (= Photopeakereignisse) behalten ihre ursprüngliche Energie von 511 keV bei, da sie den Patient ungestreut, ungeschwächt und in einem angemessenen Zeitfenster verlassen und in der Folge diese Energie vollständig im Detektor deponieren können.

Bei den „scatters“ handelt es sich um gestreute Ereignisse, da eines der beiden oder beide Photonen nach Wechselwirkung mit einem Streumedium Energie verloren haben und abgelenkt worden sind und eine LOR rekonstruiert wird, die nicht dem wahren Zerfallsereignis entspricht. Da sie eine Energie  $< 511$  keV besitzen, lassen sie sich mittels Impulshöhenanalyse größtenteils identifizieren, jedoch nicht vollständig ausschließen. Sie sind inhomogen verteilt.

Die „randoms“ entstehen vor allem bei sehr hoher Aktivitätskonzentration, währenddessen viele Photonen im Detektorgesichtsfeld auftreten und mehrere von ihnen, die aus verschiedenen  $\beta^+$ -Zerfällen stammen, innerhalb eines Koinzidenzzeitfensters auftreten. Daher werden zeitgleiche, aber separate Zerfälle als ein Ereignis detektiert, so dass hier die wahre LOR nicht sicher rekonstruiert werden kann. Die gemessene Koinzidenzrate hängt außerdem von der gesamten Schwächung entlang der Verbindungsgeraden zwischen den Detektoren ab. Wenn die Schwächung entlang dieser Verbindungsgeraden bekannt ist, kann die wahre Intensität der Tracer-Verteilung bestimmt werden und das unabhängig von der Position oder Gewebstiefe entlang dieser Geraden. Um dies zu erreichen, wird die Schwächung entlang sämtlicher Detektorverbindungsgeraden mit Hilfe einer externen Transmissionsmessung und einer Transmissionsquelle bekannter Intensität gemessen. Mit dieser zusätzlichen Information kann aus dem Verhältnis der bekannten und gemessenen Transmissionsintensität ein Schwächungskorrekturfaktor errechnet werden.

Die in den letzten Jahren eingeführten Kombinationsgeräte aus Positronenemissionstomograph und CT-Scanner (kommerzielle Einführung im Jahr 2000) hat

den Vorteil, dass bei einer Untersuchung fast gleichzeitig sowohl funktionale (PET) als auch morphologische (CT) Bilder erstellt werden. Außerdem stehen diese Bilder in genau festgelegter räumlicher Korrelation, so dass eine prospektive Imagefusion (Bildüberlagerung) möglich wird. Darüberhinaus eignen sich die CT-Daten zur Schwächungskorrektur der PET-Akquisition.

### **2.2.3 Das Bildrekonstruktionsverfahren**

Es gibt mehrere Techniken, die auf dem Prinzip der Rekonstruktion aus Projektionen aufbauen und eine möglichst exakte Näherung der dreidimensionalen Tracerverteilung errechnen. Sowohl die gefilterte Rückprojektion als auch die iterativen Algorithmen errechnen die Funktion der Tracerverteilung  $f(x, y, z)$  aus Linienintegralen. Ein grundlegendes Prinzip der Bildrekonstruktion ist daher das Konzept des Linienintegrals.

Jedes Photon aus einer  $\beta^+$ -Annihilation, das innerhalb eines Voxels auftritt, wird auf oder nahe bei einer Linie liegen, die durch die Verbindung zweier in Koinzidenz geschalteter Detektoren definiert wird. Eine solche Linie, die zwei in Koinzidenz geschaltete Detektoren verbindet, wird als „line of response“ (LOR) bezeichnet. Die Tracerkonzentration im Voxel ist direkt proportional zur Anzahl der emittierten Photonen pro Zeiteinheit und somit ist die Anzahl der detektierten Photonen proportional zur Tracerkonzentration innerhalb der LOR. Diese Summe detektierter Photonen ist wiederum näherungsweise das Linienintegral der Tracerkonzentration entlang der LOR. Die Genauigkeit dieser Näherung hängt vor allem von der Geometrie der verwendeten Detektoren ab, da diese eine endliche, definierte Größe haben und die LOR nur bedingt der Vorstellung einer geometrischen Linie entspricht, man sie sich eher als Schlauch denn als Linie vorstellen sollte.

Alle Linienintegrale, die durch den gleichen Winkel, allerdings auch durch unterschiedliche räumliche Verteilungen bestimmt werden, sind sogenannte Parallelprojektionen. Bei der Gesamtheit aller Parallelprojektionen spricht man von einem Sinogramm.

Ein Sinogramm ist somit ein Datengefüge, welches die Anzahl der registrierten Ereignisse unter einem bestimmten Winkel  $\varphi$  und Abstand  $d$  von der Scannermitte speichert (Phelps 1975). Die Koinzidenzdaten aus einer PET-Untersuchung sind nach Korrektur verschiedener Störfaktoren vor allem Parallelprojektionen der Tracerverteilung, welche als Sinogramme gespeichert werden.

### **Gefilterte Rückprojektion:**

Der Algorithmus der gefilterten Rückprojektion setzt sich aus der mathematischen Rückprojektion der Sammlung von Sinogrammdaten mit späterer Filterung zusammen. Wie schon erwähnt, beschreibt jeder Punkt im Sinogramm die Summe der Aktivitätskonzentrationen entlang der LOR. Jede Schicht im Sinogramm ist somit eine Projektion einer Aktivitätskonzentration aus jeweils unterschiedlichem Winkel betrachtet. Jeder Sinogrammpunkt kann auf eine LOR zurückprojiziert werden. Die Aktivitätskonzentration erfährt dabei über die entsprechende LOR eine gleichmäßige Verteilung. Man erlangt somit eine ungenaue Näherung an das wahre Objekt. Die Methode ist nicht genau, da auch Tracerlokalisationen in die Rechnung miteinbezogen werden, die außerhalb des eigentlichen Zerfallsortes liegen.

Um das korrekte Bild zu erlangen, muss jede Projektion vor einer Rückprojektion gefiltert werden (Brooks 1976). Erster Schritt einer Rekonstruktion ist daher eine Filterung. Dieser Filter kommt einer Multiplikation im Frequenzraum gleich (mathematische Besonderheit der Fouriertransformation). Dabei werden die Anteile hoher Frequenzen im Bild verstärkt, was für kleine Strukturen mit geringerer Tracerakkumulation einer Erhöhung des Kontrastes gleichkommt. Die Filterdaten erlangen durch die Multiplikation mit der Betragsfunktion positive und negative Werte. Die negativen Werte verstärken die Kanten, ohne sie würden sich Kanten wesentlich weicher darstellen. Im zweiten Schritt wird ein low-pass-Filter angewandt, das heißt, alle Frequenzen, die oberhalb eines bestimmten Wertes liegen, werden ausgeschlossen. Durch diesen zweiten Schritt werden Artefakte korrigiert (Unterdrückung von Rauschen). Die Erstellung des resultierenden Bildes erfolgt nach den Filterschritten durch eine gleichmäßige Rückprojektion der gefilterten Daten für alle Winkel in eine Bildmatrix. Der Wert eines Bildpunktes wird schlussendlich ermittelt, indem die gefilterte Summe der LOR, welche durch diesen Punkt laufen, berechnet wird.

### **Iterative Rekonstruktionen:**

Im Unterschied zur gefilterten Rückprojektion wird bei den iterativen Verfahren die diskrete Eigenschaft der Daten nicht außer Acht gelassen. Deswegen werden die diskreten LORs als Ausdruck der kontinuierlichen Projektionsdaten  $p(s, \varphi)$  unter einem Winkel  $\varphi$  und dem Abstand  $s$  vom Zentrum als Komponenten eines Messvektors  $u^*(d)$ ,  $d=1\dots D$  beschrieben. Für  $M$  Projektionen und  $N$  Elemente je Projektion ist

$D=N \cdot M$ . Die wahre Tracerkonzentration  $f(x, y)$  wird als Vektor  $\lambda(b)$ ,  $b=1 \dots B$ ,  $B=L \cdot L$  (Bild =  $L^2$ Pixel) dargestellt.

Nach Gordon et al. werden diese beiden Vektoren mit folgender Gleichung in Beziehung gesetzt (Gordon 1970):

$$u^*(d) = \sum_{b=1}^B p(b, d) \lambda(b)$$

$p$  ist die Wahrscheinlichkeit, mit der Annihilationsphotonen in Voxel  $b$  in der LOR  $d$  gezählt werden. Die lineare Gleichung kann im Idealfall, wenn die Anzahl an Gleichungen der Anzahl Gleichungen der Anzahl Unbekannten entspricht, nach  $\lambda(d)$  aufgelöst werden, die Wahrscheinlichkeit  $p$  und die gemessenen Werte  $u^*$  sind gegeben.

Ein Vorteil der diskreten Verfahren ist, dass Effekte wie Streuung, zufällige Koinzidenzen und geometrische Abhängigkeiten direkt in die Wahrscheinlichkeit  $p(b, d)$  miteingehen.

Schwächungskorrekturen aus Transmissionsmessungen erfordern eine nochmalige Berechnung von  $p(b, d)$  für jede Rekonstruktion.

Da es normalerweise allerdings wesentlich mehr Gleichungen als Unbekannte für jede einzelne Schicht gibt, kann die Lösung nicht geschlossen erreicht werden und es werden alternative, iterative Techniken notwendig. Gemeinsam ist diesen Ansätzen, dass zuerst versucht wird, eine annehmbare Lösung von  $\lambda(b)$  durch eine Folge von Näherungen zu erreichen (Shepp 1982).

Ausgangspunkt ist eine erste Schätzung  $\lambda_0(b)$ , z.B. eine homogene Verteilungsannahme oder ein rückprojizierter Datensatz, dieser wird durch den iterativen Algorithmus zum Erlangen einer immer besseren Näherung benutzt. Jeder Schritt nutzt das vorliegende Bild  $\lambda_k(b)$ , um einen Vektor von Projektionsdaten  $u_k(d)$  durch Vorwärtsprojektion zu erzeugen, welcher jeweils wieder mit den gemessenen Daten  $u^*(d)$  verglichen wird.

Ziel ist,  $u_k(d)$  mit  $u^*(d)$  zu einer größtmöglichen Übereinstimmung zu bringen und damit wiederum eine neue Näherung  $\lambda_{k+1}(b)$  zu erzeugen.

Grundlage der Erzeugung der Näherungen ist die mehrfache Wiederholung (Iteration), um so allmählich anstatt in einem einzigen Schritt eine Lösung zu erhalten. Diese Iteration ist mit einem großen Rechenaufwand verbunden, weil jede Schätzung

mindestens die Rekonstruktionszeit einer gefilterten Rückprojektion erfordert und viele Iterationen erforderlich sind. Problematisch ist, ein gutes Maß an Iterationen zu finden. Zu wenige Iterationen führen zu ungenauen Näherungen, bei einer zu hohen Zahl entsteht zu starkes Rauschen (Llacer 1989).

Die diskrete Natur der Daten, d.h. gezählte Ereignisse mit zufälliger Häufigkeit gemäß der Poisson-Verteilung, wird bei transformierenden Verfahren wie der gefilterten Rückprojektion nicht berücksichtigt. Bei einer sehr hohen Zählrate folgen diese Variablen sehr eng dem wahren Wert der Linienintegrale. Bei niedrigen Zählraten wird die Messung jedoch nur eine schwache Näherung an das Linienintegral repräsentieren. Auch wenn durch den Scanner bereits bei der Akquisition der Daten Korrekturen erfolgen (z.B. auf zufällige Koinzidenten oder Totzeiteffekte der Detektoren), ist mit einer weiteren Abweichung der gemessenen Linienintegrale von den Erwartungswerten zu rechnen.

Heutzutage sind iterative Verfahren die nuklearmedizinischen Standardbildrekonstruktionen, nicht nur in der onkologischen Diagnostik.

Gerade bei geringer Aktivitätskonzentration und bei hohen Kontrasten zeigen sich die iterativen Rekonstruktionsverfahren der gewöhnlichen Rückfilterungsprojektion überlegen, da weniger Bildartefakte auftreten und die anatomische Orientierung verbessert wird (Hellwig 1998).

## 2.2.4 Der „Standardized Uptake Value“ (SUV) zur Quantifizierung des Glukoseumsatzes

Die PET bietet die Möglichkeit zur absoluten Quantifizierung von Aktivitätskonzentrationen. Diese Konzentrationen können zur Bestimmung des Glukoseumsatzes in malignen Zellen dienen. Zur absoluten Quantifizierung stellen die Multikompartment-Multiparameter-Analyse oder auch die vereinfachte Patlak-Gjedde-Analyse zu aufwändige Verfahren dar, die dynamische Aufnahmesequenzen und zahlreiche Blutproben zur Bestimmung der Nettoinfluxrate erfordern (Gjedde 1982, Patlak 1983).

Bei klinischen Untersuchungen wird deswegen der „Standardized Uptake Value“ (SUV) verwendet, der als Quotient der gemessenen Konzentration des Tracers im Verhältnis zu einer hypothetischen Gleichverteilung der applizierten Radioaktivität in der gesamten Körpermasse berechnet wird (Woodard 1975).

Der SUV-Wert errechnet sich wie folgt:

$$\text{SUV} = \frac{C(\text{PET}) \times \text{KG}}{A}$$

C(PET) steht für die im PET-Bild gemessene Aktivitätskonzentration (z.B. in kBq/ml). KG bezeichnet das Körpergewicht in Kilogramm. A ist die applizierte Aktivität in MBq. Der SUV-Wert beschreibt also das Verhältnis der Radiopharmakonkonzentration in einer Läsion zur gesamten injizierten Aktivität unter der Voraussetzung einer homogenen Verteilung in der gesamten Körpermasse.

## **2.3 <sup>18</sup>F-FDG-PET bei Lungentumoren**

### **2.3.1 Dignitätsbeurteilung von Lungenherden**

Zur Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden zeigt die <sup>18</sup>F-FDG-PET eine hohe Sensitivität von ca. 90%. Sie ist durch die vermehrte Anreicherung der <sup>18</sup>F-FDG in entzündlichen Veränderungen allerdings in der Spezifität begrenzt (Goekenjan 2010). Herde mit Durchmesser >10 mm werden mit einer Sensitivität von 96% erfasst, unter diesem Wert sinkt die Sensitivität ab, so dass die PET zur Dignitätsbeurteilung kleiner Herde (<8 mm) nicht empfohlen wird (Goekenjan 2010). Da die Genauigkeit der Lungenherd-Charakterisierung von der tumoralen <sup>18</sup>F-FDG-Aufnahme abhängt, wird in den aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinien die Angabe des SUV zur Darlegung der tumoralen <sup>18</sup>F-FDG-Anreicherung im nuklearmedizinischen Befundbericht empfohlen (Goekenjan 2010).

### **2.3.2 Primärstaging des Bronchialkarzinoms**

Die <sup>18</sup>F-FDG-PET bzw. PET/CT verfügt über eine signifikant bessere Genauigkeit als die alleinige CT bei der Beurteilung mediastinaler Lymphknoten (Goekenjan 2010, Li 2010). In Metaanalysen fand sich für die <sup>18</sup>F-FDG-PET bzw. PET/CT eine Sensitivität zwischen 74 - 85% und eine Spezifität von 85 - 92%, um zwischen einem N0/1- und einem N2/3-Status zu unterscheiden (Hellwig 2009, Goekenjan 2010).

Die Sensitivität ist bei vergrößerten LK auf Grund verminderter Auflösungseffekte noch höher (91%) (Hellwig 2009). Bei geringer <sup>18</sup>F-FDG-Aufnahme des Primärtumors (geringes SUV), diabetischer Stoffwechsellage, zu kurzer Verteilungszeit des Radiopharmakons (<60 min) und Anwendung zu hoher SUV-Schwellen für die Lymphknotenbeurteilung im Mediastinum kann die Sensitivität zu gering sein (Goekenjan 2010).

Die Rate von invasiven Tests (wie Mediastinoskopie) sowie von unnötigen Thorakotomien und dem damit verbundenen Komplikationsrisiko konnte durch den Einsatz der <sup>18</sup>F-FDG-PET signifikant gesenkt werden (Goekenjan 2010).

Zusammengefasst empfehlen die aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinien die FDG-PET in folgenden Konstellationen:

- Im Falle einer mediastinalen Lymphknotenvergrößerung (>1 cm im Querdurchmesser) in der CT und bei fehlendem Hinweis auf eine Metastasierung soll der mediastinale Lymphknotenstatus vor der Behandlung des Primärtumors evaluiert werden. (Empfehlungsgrad A)
- Im klinischen Stadium IA mit kurativer Behandlungsindikation kann die <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-Untersuchung für das mediastinale und extrathorakale Staging eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad C)
- Im klinischen Stadium IB–IIIB mit kurativer Behandlungsintention soll die <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-Untersuchung eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad A)
- Im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung und bei fehlendem Hinweis auf eine Fernmetastasierung (M0-Status) soll eine definitive Evaluation des Lymphknotenstatus vor der kurativ intendierten Therapie erfolgen. (Empfehlungsgrad A)
- In Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers sind der endobronchiale Ultraschall mit Nadelbiopsie/-aspiration (EBUS-TBNA), der ösophageale Ultraschall mit Nadelbiopsie/-aspiration (EUS-FNA), die bronchoskopische Nadelbiopsie/-aspiration (TBNA), die transthorakale Nadelbiopsie/-aspiration (TTNA) und chirurgische Verfahren wie z. B. die Mediastinoskopie oder die VATS geeignete Untersuchungsmethoden. Die transbronchialen/-thorakalen und endosonografischen Nadelbiopsieverfahren sollten zur Bestätigung, aber nicht zum Ausschluss einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad B)
- Im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung und eines negativen pathologischen Befundes des Nadelaspirationsverfahrens (EBUS, EUS, TBNA, TTNA) soll eine Mediastinoskopie, eine VATS oder ein geeignetes chirurgisches Verfahren durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad A)

## 2.4 Fragestellung

Entscheidend für die Planung des optimalen Therapieregimes ist das präoperative Staging. Eine besondere Rolle spielt hierbei die Metastasierung in die Lymphknoten (LK), welche über eine primär kurative chirurgische oder andere Therapie entscheidet.

Für das N-Staging gilt die Lymphknotengröße, die über morphologische bildgebende Verfahren gemessen werden kann, als unzuverlässiger Parameter für eine Lymphknotenmetastasierung. So können vergrößerte Lymphknoten benigne sein bzw. Mikrometastasen in normal großen Lymphknoten unentdeckt bleiben. Für einen Schwellenwert von 10 mm (kurzer Durchmesser des LK) erreicht man bei der CT Sensitivitäten und Spezifitäten von ca. 62%. So können ein Drittel der LK trotz einer Größe > 2 cm metastasenfrem sein (Goekenjan 2010).

Einen Vorteil hat hier die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET bzw. PET/CT. Sie hat gegenüber der alleinigen CT-Untersuchung eine signifikant bessere diagnostische Genauigkeit bei der Detektion von LK-Metastasen und spielt daher im präoperativen Staging eine bedeutende Rolle (Goekenjan 2010, Hellwig 2009).

Hellwig et al. konnten in einer retrospektiven Studie den bisherigen Erfahrungswert 2,5 zur Beurteilung mediastinaler Lymphknoten als sinnvollen SUV-Schwellenwert belegen (Hellwig 2007).

Die vorliegende Arbeit möchte

- diesen Schwellenwert an einem unabhängigen Patientenkollektiv prospektiv validieren,
- die visuelle Befundung mit der Anwendung semiquantitativer Kriterien zur Beurteilung mediastinaler Lymphknoten vergleichen.

### **3 Methodik**

#### **3.1 Patientenselektion**

In die retrospektive Auswertung wurden Patienten des Universitätsklinikums des Saarlandes aufgenommen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- vermutetes oder gesichertes Lungenkarzinom
- $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung zwischen März 2003 und September 2009

Bei folgenden Ausschlusskriterien erfolgte keine Aufnahme in das analysierte Patientenkollektiv:

- Abstand zwischen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET und Mediastinoskopie größer als 6 Wochen
- deutliche Hyperglykämie mit einer Blutglukosekonzentration über 150 mg/dl zum Zeitpunkt der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung

#### **3.2 Patientencharakteristika**

Das Gesamtkollektiv umfasste 69 Patienten, davon 16 Frauen und 53 Männer im Alter von  $63,5 \pm 8,6$  Jahren, die eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung und eine innerhalb von 6 Wochen darauffolgende Mediastinoskopie (in unserem Kollektiv  $15 \pm 10$  Tage, 1-38 Tage) zwischen März 2003 und September 2009 erhielten.

Die klinische Indikation für die Mediastinoskopie war ein vermutetes oder gesichertes Lungenkarzinom und der CT-morphologische oder positronenemissionstomographische Verdacht auf mediastinalen Lymphknotenbefall entsprechend Stadium N2/N3.

26 Patienten erhielten außerdem nach dem  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET eine Thorakotomie (Intervall  $27 \pm 8$  Tage, 10-41 Tage), bei der gegebenenfalls eine systematische mediastinale Lymphadenektomie erfolgte.

#### **3.3 Die $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung**

Vor der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung hielten die Patienten vom Vorabend an eine Nahrungskarenz ein. Am Morgen der Untersuchung wurde überprüft, ob die Blutglukosekonzentration unter 150 mg/dl lag. Bei darüberliegenden Werten erfolgte eine einmalige Insulingabe mit nachfolgenden Blutzucker-Kontrollen. Falls der Blutzucker  $\leq 160$  mg/dl lag, erfolgte die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET mit intravenöser Applikation frühestens 60 Minuten nach der Insulingabe. Eine forcierte Diurese erfolgte durch Hydrierung mittels Infusion von 500 ml isotonischer Elektrolytlösung und intravenöser Gabe von 20

mg Furosemid. Auf diese Art wurden die renale Ausscheidung und der Abfluss des  $^{18}\text{F}$ -FDG gesteigert und dadurch Bildartefakte an Nierenbecken und ableitenden Harnwegen vermieden. Außerdem ließ sich die mit der Untersuchung verbundene Strahlenexposition damit verringern.

Zur Erfassung der Strahlungsabschwächung im Körper erfolgte vorbereitend eine Transmissionsmessung mithilfe rotierender Cäsium-137-Punktquellen.

Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Akquisition startete 90 Minuten nach intravenöser Gabe von  $250 \pm 20$  MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG mit einem ECAT-ART-Scanner der Firma Siemens-CTI (Knoxville, Tennessee, USA). In einer Ganzkörperaufnahme wurde der komplette Körperstamm von der Schädelbasis bis zu den proximalen Femora in 6 Bettpositionen über jeweils 10 Minuten Aufnahmezeit abgebildet.

### **3.4 Die Bildrekonstruktion**

Die Rekonstruktion der Bilddaten erfolgte iterativ mit schwächungsgewichteter „ordered subset expectation maximization“- Technik (OSEM) mit 8 Subsets und 2 Iterationen (Hudson 1994).

Die Bilder wurden in Matrizen mit 128x128 Pixel wiedergegeben. Ihre Schichtdicke betrug 5,15 mm und ihre Auflösung hatte eine Halbwertsbreite von 8 mm (Hellwig 2005).

### **3.5 Die visuelle Beurteilung**

Zur visuellen Beurteilung wurden die Bilder in 3 Ebenen zusammen mit „Maximum Intensity Projections“ (MIPs) dargestellt. Zwei erfahrene Nuklearmediziner werteten die PET-Bilder im Konsens ohne Kenntnis der CT-Untersuchungsergebnisse aus.

Wenn die Anreicherungsintensität des Herdes über der des mediastinalen Blutpools lag, wurde der Herd als maligne klassifiziert.

Mit Hilfe einer sechsstufigen Skala von - - - (sicher negativ) bis +++ (sicher positiv) wurde die visuell erfasste Anreicherungsintensität eingeteilt.

### **3.6 Die SUV-Quantifizierung**

Gemäß der Einteilung nach Mountain/Dressler (Mountain 1997) erfolgte die Zuteilung der Lymphknotenstationen.

In jeder Lymphknotenstation, welche zu einem späteren Zeitpunkt biopsiert wurde, wurde für die quantitative Auswertung die Anreicherungsintensität gemessen. Der

SUV (Standardized uptake value) wurde als Verhältnis der regionalen Aktivitätskonzentration zu einer hypothetischen Gleichverteilung in der Gesamtkörpermasse (applizierte Radioaktivitätsmenge geteilt durch Körpermasse) berechnet (Woodard 1975).

Mit einer ROI-Technik (Region of interest) wurde das SUV-Maximum gemessen. Dafür wurde eine kreisförmige ROI mit einem Durchmesser von 1,5 cm um den betreffenden Herd gelegt. Sollte aufgrund einer erhöhten  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung ein Lymphknoten im PET-Bild sichtbar geworden sein, wurde das SUV-Maximum gemessen. Wurde keine erkennbar erhöhte Anreicherungsintensität erfasst, wurde eine ROI in den typischen Bereich der LK-Station gelegt.

### **3.7 Die Diagnosesicherung**

Die Diagnosesicherung erfolgte durch die histopathologische Begutachtung der mit Hilfe der Mediastinoskopie (MSK) entnommenen Lymphknoten. Es wurde bei allen Patienten mit radiologisch vergrößerten und/oder PET-positiven mediastinalen Lymphknoten eine anteriore zervikale MSK durchgeführt. Dabei wurden Biopsate der LK-Zonen 1R, 1L, 2R, 2L, 3a, 3p, 4R, 4L, 5, 6, 7, 8R und 8L gemäss der Mountain/Dressler-Klassifikation (Mountain 1997) berücksichtigt. Zusätzlich zur Mediastinoskopie erfolgte bei 26 Patienten eine Thorakotomie mit systematischer Lymphknotendissektion, deren histopathologische Befunde verwendet wurden, um die bei der MSK erhaltenen Befunde zu ergänzen bzw. nachzuprüfen. Lymphknotengewebe wurde als tumorfrei oder metastasenbefallen sowie als entzündlich verändert kategorisiert.

### **3.8 Statistische Auswertung**

Aus dem Vergleich von PET-Befunden und histopathologischen Ergebnissen wurden Vierfeldertafeln erstellt. Positive PET-Befunde ohne histopathologischen Malignitätsnachweis wurden als falsch positiv bewertet, negativ bewertete PET-Befunde mit positiver Histopathologie analog dazu als falsch negativ.

Daraus wurden Sensitivität, Spezifität, Accuracy (diagnostische Genauigkeit) sowie positiver und negativer prädiktiver Wert berechnet.

Die Angabe der Messwerte erfolgt als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD).

Mittels student-t-Test wurden die Unterschiede zwischen den SUV-Maxima verschiedener Patientengruppen mit und ohne metastasierte Lymphknoten auf signifikante

Unterschiede geprüft. Die diagnostische Auswertung der visuellen Bildinterpretation und die semiquantitative Analyse mittels SUV-Messung wurden mit ROC-Kurven (receiver operating characteristics) verglichen. Die Falsch-Negativ-Rate (FNR, definiert als 1-Sensitivität oder Anzahl falsch negativer Befunde geteilt durch die Anzahl metastatischer LK-Stationen) und die Falsch-Positiv-Rate (FNR, definiert als 1-Spezifität, oder die Anzahl falsch positiver Befunde geteilt durch die Anzahl benigner LK-Stationen), die Summe beider Fehlerraten (FNR+FPR) und die diagnostische Gesamtgenauigkeit wurden gegen eine hypothetische SUV-Schwelle aufgetragen, um einen optimalen SUV-Schwellenwert zu definieren.

Wahrscheinlichkeitsniveaus (p-Werte) unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. Die statistischen Berechnungen erfolgten mittels des Programmpakets SPSS, Version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## 4 Ergebnisse

Ein intrathorakales Malignom konnte bei 50 Patienten nachgewiesen werden. Von diesen Malignomen waren 47 Bronchialkarzinome (45 nicht-kleinzellige (NSCLC) und 2 kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC) sowie 2 Lungenmetastasen von Kolon- bzw. Mamma-Ca und 1 Pleuramesotheliom. Unter den NSCLC fanden sich 17 Plattenepithelkarzinome, 18 Adenokarzinome, 2 adenosquamöse Karzinome, 2 großzellige Karzinome, 1 muzinöses Karzinom, 1 neuroendokrines Karzinom und 4 undifferenzierte Karzinome. 19 Patienten hatten kein Malignom. Unter den benignen Läsionen fanden sich 12 entzündliche Veränderungen, 3 Anthrakosen, 1 BOOP, 1 karnifizierende Pneumonie, 1 fibrinöser Pseudotumor und 1 postinfarziöse Veränderung. Bei 19 von 45 Patienten mit NSCLC konnte ein metastatischer mediastinaler Lymphknotenbefall nachgewiesen werden, was eine Prävalenz im NSCLC-Kollektiv von 42% bedeutet.

Durch die Mediastinoskopie konnten insgesamt 351 Lymphknotenproben gewonnen werden.

In der Subpopulation der 45 Patienten mit gesichertem NSCLC wurden 233 Lymphknoten beurteilt (im Mittel 5,2 pro Patient).

Die lymphknotenorientierte Analyse ergab eine Prävalenz mediastinaler Metastasen von 14% im Gesamtkollektiv und 18% im NSCLC-Kollektiv.

Bei 26 Patienten lagen gleichzeitig 38 Biopsien aus Thorakotomien gewonnener Lymphknotenzone zum Vergleich vor.

Bei der Mediastinoskopie wurden durchschnittlich 2 Lymphknoten, bei der Thorakotomie 1 Lymphknoten pro Zone entnommen. Teilweise erschien die Anzahl der entnommenen Lymphknoten mit maximal 13 sehr hoch. Nach genauerer Recherche handelte es sich dabei auch um Lymphknotenfragmente und/oder Fettgewebe. Die maximale Anzahl durch Mediastinoskopie entnommener vollständiger Lymphknoten pro Zone lag bei 6.

Bei 4 Patienten fand sich in den Biopsien aus Thorakotomien ein positiver Lymphknotenbefall, nachdem sich der Befund der Mediastinoskopie zuerst negativ gezeigt hatte.

Eine Blutungskomplikation erforderte zur Blutungsversorgung während der Mediastinoskopie eine offene Sternotomie. Daher konnte bei jener Patientin die LK-Zone 5 biopsiert werden.

Bei einer Patientin zeigte sich die durch MSK gewonnene LK-Zone 4R entzündet. 7 Monate später wurde auf Grund eines Rezidivs eine einzelne LK-Zone 4R entnommen, welche sich als maligne erwies. Dennoch bewerteten wir das Ergebnis in unserer Analyse als benigne, da zum Zeitpunkt des Primärstaging der Operation ein N0-Status vorlag.

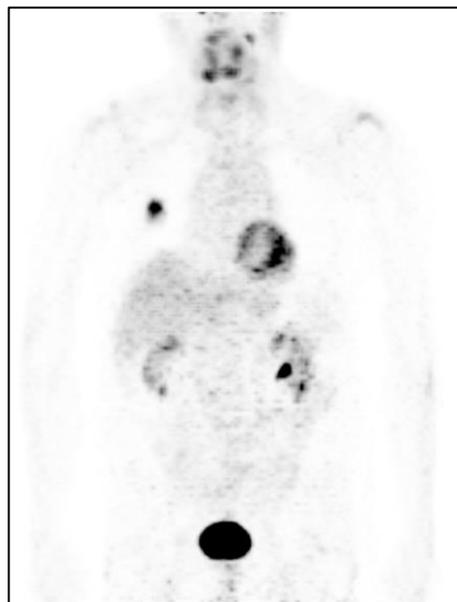
#### 4.1 <sup>18</sup>F-FDG- Uptake in mediastinalen Lymphknoten

Im Gesamtkollektiv war in metastatisch befallenen Lymphknoten zonen die FDG-Aufnahme höher (SUV  $5,76 \pm 5,28$ ; Spannweite 1,3-22,3; n=49; p<0.05) als in tumorfreien, nicht entzündeten Lymphknoten zonen (SUV  $2,92 \pm 1,76$ ; Spannweite 1,0-10,2; n=71).

Tumorfremie Lymphknoten mit entzündlichen Veränderungen hatten eine vergleichbare <sup>18</sup>F-FDG-Aufnahme, allerdings mit größerer Spannweite (SUV  $2,84 \pm 2,39$ ; Spannweite 0,8-29,6; n=231).

In der Subpopulation der Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom lagen die SUV-Werte für metastatisch befallene Lymphknoten zonen bei durchschnittlich  $6,34 \pm 5,49$  (Spannweite 1,5-22,3; n=42) und somit signifikant höher als bei benignen, nicht entzündeten Lymphknoten zonen ( $2,77 \pm 1,44$ ; Spannweite 1,0-7,8; n=44; p<0,05). Entzündlich veränderte Lymphknoten zonen zeigten eine Tendenz zu höheren SUV ( $2,86 \pm 2,66$ ; Spannweite 0,8-29,6; n=147).

**Abb. 3:** Unauffälliges Mediastinum, richtig negativ (N0/1) in der PET:  
75-jähriger Patient mit Lungenkarzinom im rechten Mittelfeld ohne Anhalt für hiläre, mediastinale oder supra-klavikuläre Lymphknotenmetastasen, ausgeschlossen durch Mediastinoskopie und mediastinale Lymphknotendissektion (richtig negativer Befund). Physiologische FDG-Aufnahme im linksventrikulären Myokard, Halsmuskulatur und abflussbedingte Darstellung von Nieren und Harnblase. Maximum-Intensity-Projection (MIP) aus ventraler Sicht.



**Abb. 4:** Mediastinaler Lymphknotenbefall, richtig positiv (N2/3) in der PET: 57-jähriger Patient mit großzelligem Bronchialkarzinom links und FDG-PET-positiven mediastinalen Lymphknotenmetastasen ipsi- sowie kontralateral, mediastinoskopisch aus infra- und prätrachealen Lymphknoten-Biopsien gesichert (richtig positiver Befund). Maximum-Intensity-Projection (MIP) aus ventraler Sicht.



**Abb. 5:** Mediastinaler Lymphknotenbefall, falsch positiv (N2/3) in der PET: 59-jährige Patientin mit entdifferenziertem Adenokarzinom im linken Lungenmittelfeld, welches die dorsale Hinterwand infiltriert und bis unmittelbar an den Hilus heranreicht. Daher sind die ipsilateralen hilären Lymphknotenstationen nicht beurteilbar. Suspekte Lymphknoten in Station 7 (infracarinale). Die Mediastinoskopie zeigte entzündliche Veränderungen in den entnommenen Proben (falsch positiver Befund). Maximum-Intensity-Projection (MIP) aus ventraler Sicht.



## 4.2 Visuelle Beurteilung der <sup>18</sup>F-FDG-PET

Die visuelle Beurteilung der <sup>18</sup>F-FDG-PET wurde mit den chirurgisch gewonnenen Proben für alle Patienten und für die Subpopulation der Patienten mit Bronchialkarzinom in einer Vier-Felder-Tafel (Tabelle 4) erfasst und verglichen. Die entsprechenden diagnostischen Testparameter sind in Tabelle 5 ersichtlich.

**Tabelle 4:** Ergebnisse der Charakterisierung mediastinaler Lymphknoten durch visuelle Interpretation der <sup>18</sup>F-FDG-PET und die Korrelation mit der histopathologischen Diagnose

<b><sup>18</sup>F-FDG-PET (visuelle Interpretation)</b>			
	Gesamtkollektiv		
Status	negativ	positiv	gesamt
benigne	193	109	302
metastasiert	6	43	49
gesamt	199	152	351
	NSCLC-Subkollektiv		
Status	negativ	positiv	gesamt
benigne	123	68	191
metastasiert	4	38	42
gesamt	127	106	233

**Tabelle 5:** Diagnostische Testparameter der visuellen Interpretation

Testparameter	Gesamtkollektiv	NSCLC-Kollektiv
Sensitivität	87,8% (78%-98%)	90,5% (81%-100%)
Spezifität	63,9% (51%-71%)	64,4% (56%-73%)
Gesamtgenauigkeit (Accuracy)	67,2% (61%-73%)	69,1% (62%-76%)
PPV (positiver prädiktiver Wert)	28,3% (15%-42%)	35,8% (21%-51%)
NPV (negativer prädiktiver Wert)	97,0% (95%-100%)	96,9% (94%-100%)

Die Werte in den Klammern geben das 95%-Konfidenzintervall an.

### 4.3 Die Beurteilung der <sup>18</sup>F-FDG-PET durch die Nutzung des SUV<sub>≥2,5</sub> als Schwellenwert

Die LK-Beurteilungen über die <sup>18</sup>F-FDG-PET mit einer SUV-Schwelle von 2,5 wurden mit den chirurgisch gewonnenen Proben in einer Vier-Felder-Tafel erfasst und verglichen (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Ergebnisse der Charakterisierung mediastinaler Lymphknoten durch semiquantitative Analyse der <sup>18</sup>F-FDG-PET und die Korrelation mit der histopathologischen Diagnose

<b><sup>18</sup>F-FDG-PET (semiquantitative Analyse)</b>			
	Gesamtkollektiv		
Status	negativ	positiv	gesamt
benigne	166	136	302
metastasiert	9	40	49
gesamt	175	176	351
	NSCLC-Subkollektiv		
Status	negativ	positiv	gesamt
benigne	107	84	191
metastasiert	5	37	42
gesamt	112	121	233

Die Ergebnisse der Testparameter bei Nutzung eines SUV<sub>≥2,5</sub> sind in Tabelle 7 gegeben.

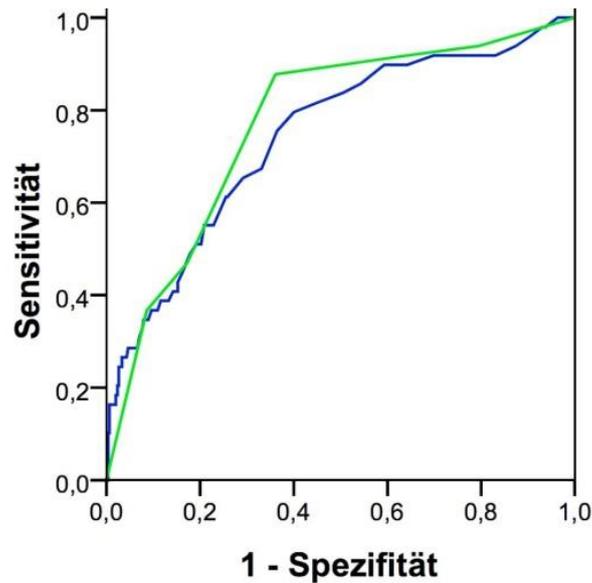
**Tabelle 7:** Diagnostische Testparameter der semiquantitativen Analyse

Testparameter	des Gesamtkollektivs	des NSCLC-Kollektivs
Sensitivität	81,6% (70%-94%)	88,1% (78%-99%)
Spezifität	55,0% (47%-63%)	56,0% (47%-65%)
Gesamtgenauigkeit (Accuracy)	58,7% (52%-65%)	61,8% (54%-70%)
PPV (positiver prädiktiver Wert)	22,7% (10%-36%)	30,6% (16%-45%)
NPV (negativer prädiktiver Wert)	94,9% (92%-98%)	95,5% (92%-99%)

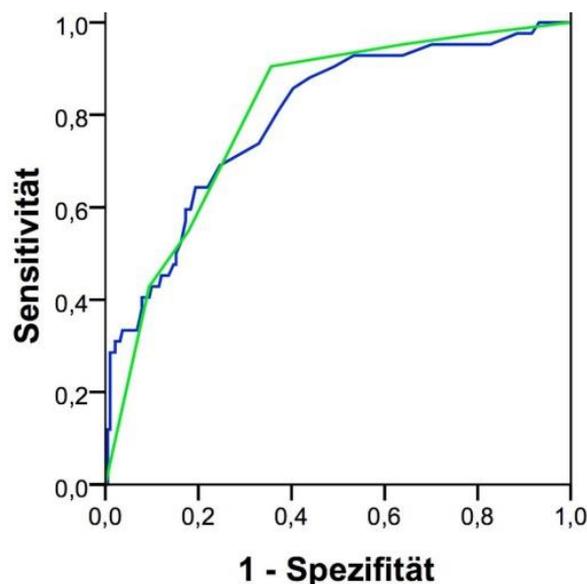
Die Werte in den Klammern geben das 95%-Konfidenzintervall an.

#### 4.4 ROC-Kurven zum Vergleich von visueller Beurteilung und SUV-Analyse

Die ROC-Analyse wurde durchgeführt, um die Ergebnisse der visuellen Interpretation mit den Befunden der mittels SUV-Schwellenwert interpretierten  $^{18}\text{F}$ -FDG-PETs zu vergleichen. Abbildung 3 und 4 veranschaulichen die ROC-Kurven, die mittels der Daten des Gesamtkollektivs sowie der Patienten mit NSCLC erstellt wurden.



**Abb. 6:** ROC-Kurven für semiquantitative SUV-Analyse (blau) und visuelle Interpretation (grün) der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET für das mediastinale Lymphknotenstaging im Gesamtkollektiv.



**Abb. 7:** ROC-Kurven für semiquantitative SUV-Analyse (blau) und visuelle Interpretation (grün) der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET für das mediastinale Lymphknotenstaging im NSCLC-Subkollektiv.

Die Fläche unter der ROC-Kurve für visuelle Interpretation ist tendenziell größer als die Fläche unter der ROC-Kurve für die SUV-Quantifizierung (nicht signifikant,  $p > 0,05$ ).

Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug bei Patienten mit NSCLC  $0,806 \pm 0,035$  für die visuelle Interpretation und  $0,794 \pm 0,038$  für die SUV-Quantifizierung.

Dieselbe Tendenz konnte im gesamten Patientenkollektiv (inklusive für Patienten ohne maligne Neubildung oder mit anderer Neoplasie als dem Lungenkarzinom) beobachtet werden (visuelle Interpretation:  $0,772 \pm 0,036$ , SUV-Quantifizierung:  $0,743 \pm 0,039$ , nicht signifikant,  $p > 0,05$ ).

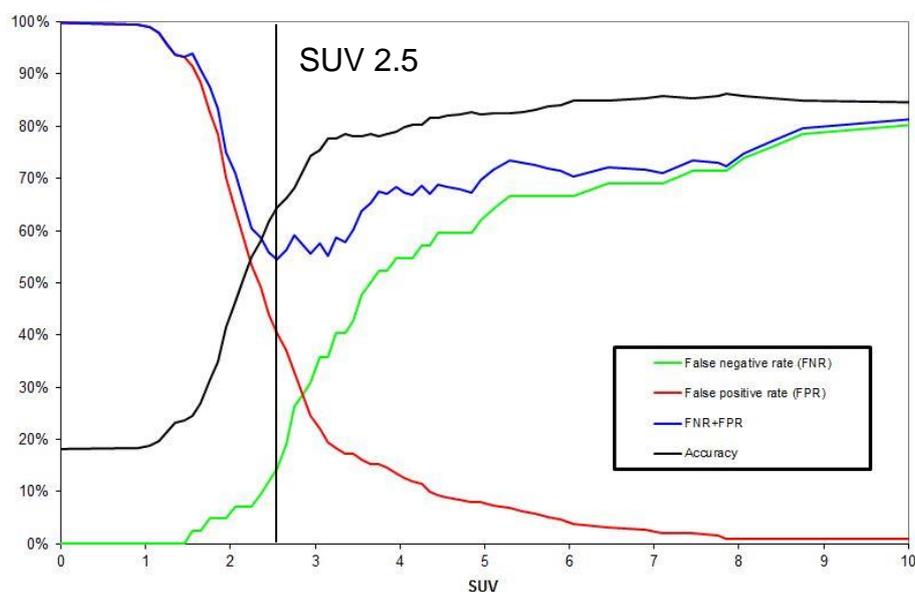
#### 4.5 Ermittlung des optimalen SUV-Schwellenwertes

Weil der Schulterpunkt der ROC-Kurve leicht abgeflacht verlief, war kein SUV-Schwellenwert offensichtlich. Um einen SUV-Schwellenwert zu identifizieren, der die tumorfreien und metastatisch befallenen Lymphknoten optimal unterscheidet, wurden die Fehlerraten von positiver und negativer Interpretation gegen den angewandten SUV-Schwellenwert aufgetragen.

Der Graph der Fehlerraten zeigte ein Minimum der Fehlerraten FNR+FPR bei einem SUV von 2,5.

Mit steigendem SUV-Schwellenwert fiel ein Abfall der Falsch-Positiv-Rate auf, bei gleichzeitigem Anstieg der Falsch-Negativ-Rate.

Die höchste diagnostische Gesamtgenauigkeit wurde bei einem SUV von 7,5 erreicht. Ein Plateau war ab einer SUV-Schwelle von etwa 5 zu beobachten.



**Abb. 8:** Fehlerraten und diagnostische Gesamtgenauigkeit der Lymphknotencharakterisierung durch das  $^{18}\text{F}$ -FDG PET als Funktion der angewandten SUV-Schwelle

#### **4.6 Patientenorientierte Analyse**

Zusätzlich zur nodalen Analyse wurde eine patientenorientierte Analyse durchgeführt.

Bei der patientenbezogenen Analyse lag die Prävalenz des metastatischen Befalls im Gesamtkollektiv bei 30% (21/69). Die Stadien N0+N1 und N2+N3 wurden zusammengefasst, da diese entscheidend unterschiedliches therapeutisches Vorgehen bedingten.

Der Vergleich von schriftlichem Befundbericht zur <sup>18</sup>F-FDG-PET-Untersuchung (visuell interpretiert) und Biopsieergebnis in der patientenbezogenen Analyse kam beim Gesamtkollektiv für die PET-Beurteilung zu einer Sensitivität von 100% (21/21), einer Spezifität von 8% (4/48), einer diagnostischen Genauigkeit von 36% (25/69), einem positivem prädiktiven Wert von 32% (21/65) und einem negativen prädiktiven Wert von 100%(4/4).

Bei der patientenbezogenen Analyse lag die Prävalenz des metastatischen Befalls im NSCLC-Kollektiv bei 42% (19/45). Im NSCLC-Kollektiv (n=45) errechneten wir beim Vergleich von schriftlichem Befundbericht zur <sup>18</sup>F-FDG-PET-Untersuchung (visuell interpretiert) und Biopsieergebnis in der patientenbezogenen Analyse eine Sensitivität von 100% (19/19), eine Spezifität von 8% (2/26), eine diagnostische Genauigkeit von 47% (21/45), einem positivem prädiktiven Wert von 44 % (19/43) und einem negativen prädiktiven Wert von 100% (2/2). Die errechnete diagnostische Genauigkeit und der errechnete positive prädiktive Wert lagen also leicht höher als im Gesamtkollektiv. Die übrigen Werte zeigen sich unverändert gegenüber dem Gesamtkollektiv.

#### **4.7 Diagnostische Testparameter der Mediastinoskopie**

Bei 19 Patienten des NSCLC-Kollektivs lagen die histopathologischen Befunde aus der Thorakotomie vor. Bei 4 von diesen Patienten mit NSCLC zeigte sich in den MSK-Biopsien ein negativer Befund bei positivem PET-Befund. In einer bald darauf erfolgten Thorakotomie (27±8Tage, Spannweite 10-41 Tage) mit Tumorresektion und Lymphknotendissektion konnte man den PET-Befund bestätigen, da sich bei diesen 4 Patienten der histopathologische Befund aus der Thorakotomie als positiv erwies. Somit war die MSK bei 4 der Patienten mit im chirurgischen Staging bewiesenem

Mediastinalbefall falsch negativ. Die daraus errechnete Sensitivität der MSK betrug 79% (15/19).

## 5 Diskussion

Die frühere Wahl der SUV-Schwelle von 2,5 zur Beurteilung der mediastinalen Lymphknoten konnte durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden, da die Summe von FNR+ FPR ebenfalls bei diesem Wert ein Minimum zeigt. Der SUV-Schwellenwert von 2,5 erwies sich erneut als optimaler Wert zur Unterscheidung benigner und maligner Lymphknoten.

Die Charakterisierung mediastinaler Lymphknoten durch semiquantitative Analyse des  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET wurde bereits in anderen Untersuchungen beurteilt, auf die wir hier näher eingehen möchten (Vansteenkiste 1998, Antoch 2003, Bryant 2006, Al Sarraf 2007, Hellwig 2007, Tournoy 2007, Perigaud 2009, Nguyen 2011 ).

### 5.1 Patientenkollektiv und Methodik im Vergleich zu anderen Studien

Eine Übersicht zu Patientenkollektiv und Methodik der jeweiligen Studien liefern Tabellen 8.1 und 8.2. Die Größe des Patientenkollektivs der hier diskutierten Studien lag zwischen 27 und 397 Patienten (Median: =68 Patienten). Die geschlechtliche Verteilung lag bei 32% Frauen und 68% Männern. Das Alter der in die Studien einbezogenen Patienten lag im Mittel bei  $61 \pm 5$  Jahren. Die Charakteristika unseres Kollektivs liegen in der Größenordnung der Vergleichsstudien (Tabelle 8.1).

Die Messprotokolle verschiedener Studien unterscheiden sich insbesondere bei den Wartezeiten zwischen Injektion des Radiopharmakons und dem Beginn der eigentlichen PET-Akquisition (Tabelle 8.2). Es ist bekannt, dass die FDG-Aufnahme in malignen Herden länger als 60 Minuten post injectionem ansteigt (Hamberg 1994). Umgekehrt weiß man, dass die FDG-Aufnahme in Makrophagen ab 60 Minuten post injectionem abfällt (Yamada 1995). Aus früheren Arbeiten ist bekannt, dass SUV-Messungen zu einem späteren Zeitpunkt eine höhere Trennschärfe zwischen malignen und benignen Herden ermöglicht, so dass wir uns an den Empfehlungen von Pieterman et al. orientierten und die PET-Ganzkörper-Akquisition 90 Minuten post injectionem starteten (Gupta 1998, Pieterman 2000, Torizuka 2000, Matthies 2002). Nicht zu unterschätzen ist im Vergleich der vorliegenden Studien die Anwendung unterschiedlicher Scannermodelle, uneinheitlicher Akquisitionsprotokolle und verschiedener Bildrekonstruktionsverfahren.

**Tabelle 8.1:** Basisdaten der Patientenkollektive bei anderen Studien

Autor	Jahr	Anzahl	Anteil männl. Pat.	Alter (Mittelwert)	Intervall PET und MSK	Intervall PET und Thorakotomie	Max. Blutzucker-Konzentration
<b>Vansteenkiste</b>	1998	68 Pat. 690 LK	k. A.	64	k.A.	k.A.	105 mg/dl
<b>Antoch</b>	2003	27 Pat.	85%	52.5	k.A.	k.A.	120 mg/dl
<b>Bryant</b>	2006	347 Pat.	72%	67	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Hellwig</b>	2007	95 Pat. 311 LK	79%	62	13± 9 d	k.A.	160 mg/dl
<b>Tournoy</b>	2007	52 Pat. 105 LK	75%	68	max. 14 d	k.A.	200 mg/dl
<b>Perigaud</b>	2009	51 Pat.	86%	66.6	k.A.	31±15,8 d	126 mg/dl
<b>Nguyen</b>	2011	42 Pat.	71%	64	k.A.	k.A.	200 mg/dl
<b>Eigene Daten</b>	2012	69 Pat. 351 LK	77%	63.5	15±10 d	27±8 d	160 mg/dl

**Tabelle 8.2:** PET-Methodik bei anderen Studien

Autor	Jahr	Beginn Akquisitionstart	Scanner	Schwächungs-korrektur	Bildrekonstruktionsverfahren
<b>Vansteenkiste</b>	1998	nach 60 Min	CTI-Siemens 931/08/12	CT-basiert	gefiltrierte Rückprojektion mit Hanning-Filter
<b>Antoch</b>	2003	nach 60 Min	Siemens Exact HR+	Ge-68-Stab-Quelle	k.A.
<b>Bryant</b>	2006	nach 60 Min	GE Discovery LS PET-CT	CT-basiert	Iterative Rekonstruktion mit CT-Schwächungskorrektur
<b>Hellwig</b>	2007	nach 90 Min.	Siemens CTI ECAT Art	Cäsium-137-Punktquelle	OSEM mit 8 subsets und 2 Iterationen
<b>Tournoy</b>	2007	nach 60 Min.	Philips Gemini PET-CT	CT-basiert	Iterative Rekonstruktion mit CT-Schwächungskorrektur
<b>Perigaud</b>	2009	nach 60 Min.	GE Discovery LS PET-CT	CT-basiert	OSEM
<b>Nguyen</b>	2011	nach 60 Min	Philips Gemini / Philips Gemini TS	CT-basiert	k.A.
<b>Eigene Daten</b>	2012	nach 90 Min	Siemens CTI ECAT Art	Cäsium-137-Punktquelle	OSEM mit 8 subsets und 2 Iterationen

In diesem Zusammenhang ist die Arbeit von Adams et al. zu erwähnen, die sich in ihrer Arbeit der Beurteilung möglicher Einflussfaktoren der SUV-Messung widmen (Adams 2010). Sie schließen, dass sowohl biologische Faktoren als auch technische Parameter die SUV-Messung beeinflussen, und empfehlen die Beibehaltung dieser Parameter bei Erst- und Folgemessungen. Dies bedeutet auch, dass im Vergleich der hier diskutierten Studien die unterschiedlichen Scannermodelle, Bildakquisitions- und Rekonstruktionsverfahren die beurteilten SUV-Messungen beeinflussten und für unterschiedliche SUV-Schwellenwerte und Ergebnisse der diagnostischen Testparameter mitverantwortlich waren. Das Problem der unzureichenden Standardisierung der Akquisitionsparameter und variablen Bildrekonstruktionen wurde seitens der Fachgesellschaften erkannt und durch eine aktuelle Leitlinie homogenisiert (Boellaard 2010). Typische biologische und technische Beeinflussungsfaktoren der SUV-Messung sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

**Tabelle 9:** Biologische und technische Einflussfaktoren der SUV-Messung

<b>Einflussfaktoren</b>	
<b>biologisch</b>	<b>technisch</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Art der Messung des Körpergewichts</li> <li>• Blutglukose</li> <li>• Aufnahmezeitraum</li> <li>• Atembewegungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scannermodell</li> <li>• Bildrekonstruktionsparameter (Größe der Bildmatrix, postsmoothing, effektives Messfeld = FOV, Flugdauer-Rekonstruktion, Anzahl an Iterationen, Positionierung der Bildmatrix)</li> <li>• applizierte Radioaktivität inkl. Verbleib an der Nadel des Zugangs</li> <li>• Synchronisation von Aktivimeter und Scanneruhr</li> <li>• Kontrastmittelnutzung zur CT</li> <li>• Untersuchervariabilität</li> </ul>

## 5.2 Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien

Tabelle 10.1 und 10.2 zeigen eine Übersicht der Ergebnisse der verglichenen Studien.

Unter Berücksichtigung der Arbeit von Adams et al. ist ein besonderes Augenmerk auf die Beibehaltung dieser beeinflussenden Parameter in der aktuellen Arbeit ge-

genüber der Arbeit von Hellwig et al. 2007 zu legen. Es ist mitunter dadurch gelungen, die SUV-Schwelle von 2,5 erfolgreich prospektiv zu validieren (Adams 2010, Hellwig 2007).

**Tabelle 10.1:** SUV-Schwellenwerte im Vergleich zu anderen Studien

Autor	Jahr	SUV-Schwellenwert	Bestimmung SUV Schwellenwert
Vansteenkiste	1998	4,4	ROC-Analyse höchste Gesamtgenauigkeit
Antoch	2003	2,5	k. A.
Bryant	2006	5,3	ROC-Analyse höchste Gesamtgenauigkeit, nutzen allerdings SUV 2,5 um FNR gering zu halten
Hellwig	2007	2,5	ROC-Analyse, Minimum FNR + FPR
Tournoy	2007	2,9	ROC-Analyse, höchste Gesamtgenauigkeit
Perigaud	2009	3	wg.kl.n keine ROC-Analyse
Nguyen	2011	3,6	ROC-Analyse ohne Präzisierung
Eigene Daten	2012	2,5	ROC-Analyse, Minimum FNR + FPR

**Tabelle 10.2:** Diagnostische Testparameter im Vergleich zu anderen Studien

Autor	Sensitivität		Spezifität		PPV		NPV		Gesamtgenauigkeit	
	nodal	pat. or.	nodal	pat. or.	nodal	pat. or.	nodal	pat. or.	nodal	pat. or.
Vansteenkiste	89% (42/47)	93% (26/28)	99% (636/643)	95% (38/40)	86% (42/49)	95% (26/28)	99% (636/641)	95% (38/40)	98% (678/690)	94% (64/68)
Antoch	k. A.	89% (8/9)	k. A.	89% (16/18)	k. A.	80% (8/10)	k. A.	94% (16/17)	k. A.	89% (24/27)
Bryant	k. A.	k. A.	k. A.	89% (16/18)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	92%
Hellwig	89%	k. A.	84%	89% (16/18)	61%	k. A.	96%	k. A.	85%	k. A.
Tournoy	k. A.	76%	k. A.	86%	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Perigaud	k. A.	40%	k. A.	85%	k. A.	40%	k. A.	85%	k. A.	k. A.
Nguyen	k. A.	87%	k. A.	89%	k. A.	81%	k. A.	92%	k. A.	k. A.
Eigene Daten	82% (40/49)	100% (21/21)	55% (166/302)	8% (4/48)	23% (40/176)	32% (21/65)	95% (166/175)	100% (4/4)	62% (206/351)	36% (25/69)

Antoch et al., die ebenfalls einen SUV-Schwellenwert von 2,5 zur Unterscheidung benignen und malignen Lymphknoten wählten, erreichten ähnlich gute Werte für Sensitivität und negativen prädiktiven Wert (Tabelle 10.2). Die Wahl dieser SUV-Schwelle war aber arbiträr und nicht konkret begründet.

Die gegenüber der Untersuchung von Hellwig et al. 2007 bei der hier präsentierten Validierungsstudie niedrigere Spezifität und Gesamtgenauigkeit ist darauf zurückzuführen, dass deutlich weniger Patienten mit mediastinal unauffälligem PET-Befund zur Mediastinoskopie überwiesen wurden (Hellwig 2007). Das bedeutet zum einen, dass Kliniker inzwischen auf die PET-Befunde vertrauen, zum anderen aber, dass durch einen Selektionsbias Parameter wie Spezifität und Gesamtgenauigkeit scheinbar sinken, da richtig negative Befunde direkt zur OP-Überweisung führen und keinen Umweg über die Mediastinoskopie gehen. Daher konnten derartige Patienten nicht in eine Analyse eingeschlossen werden.

Ein weiterer bedeutsamer Unterschied gegenüber den Arbeiten anderer Forschergruppen lag in der Festlegung der optimalen SUV-Schwelle, zu der in der vorliegenden Arbeit wie auch in der Arbeit von Hellwig et al. 2007 das Minimum von FNR + FPR im Graphen der Auftragung gegen die hypothetische SUV-Schwelle dient. Mehrere Arbeitsgruppen wählten als Cut-off den SUV am Punkt der höchsten Gesamtgenauigkeit (Bryant 2006, Perigaud 2009). Bei uns lag dieser bei einem SUV-Wert von 7,7. Aufgrund des plateauartigen Verlaufs des Graphen besteht eine Unsicherheit in der Bestimmung des optimalen SUV-Werts (Abb.8). Diese Unsicherheit erklärt vermutlich die unterschiedlichen SUV-Cut-offs von verschiedenen Arbeitsgruppen. Die Nutzung einer so hohen SUV-Schwelle lässt eine erhebliche Anzahl an falsch-negativen Resultaten erwarten und stellt somit den Verzicht auf eine Mediastinoskopie bei negativem PET-Befund in Frage. Wegen der erwartungsgemäß hohen Falsch-Negativen-Rate liegt es nahe, dass die von Perigaud et al. gewählte SUV-Schwelle von 3,0 der Grund für die niedrige Sensitivität von 40% war (Perigaud 2009).

In der vorliegenden Arbeit wurde die graphische Darstellung der summierten Fehleraten gegen den SUV genutzt, um die bekannte schlechte Detektionsrate mediastinaler Lymphknoten zu vermeiden, die bei einer simplen Optimierung des Parameters „Gesamtgenauigkeit“ auftritt. In der klinischen Arbeit ist es wichtiger, eine möglichst kleine FNR als eine möglichst hohe Gesamtgenauigkeit zu erreichen. Diesem klinischen Anspruch kann man durch einen geringeren Schwellenwert gerecht werden. Dabei stellt ein SUV von 2,5 einen angemessenen Cut-off dar, der allerdings nicht verhindert, dass einige wenige maligne Lymphknoten falsch negativ beurteilt werden. Letzteres kann durch die geringere FDG-Aufnahme oder das begrenzte Auflösungsvermögen bedingt sein.

Wie der Graph der ROC-Kurve für die visuelle Interpretation, der über dem Graphen der SUV-Beurteilung liegt, erkennen lässt, können falsch negative Befunde durch die visuelle Interpretation des erfahrenen Nuklearmediziners vermieden werden. Falsche PET-Befunde waren nach Vergleich der pathologischen bzw. OP-Berichte teilweise auf anatomische Zuordnungsfehler zurückzuführen, wo beispielsweise prävasculäre Lymphknoten den prätrachealen Lymphknoten zugeordnet wurden.

Erneut kann hier in der Validierungsstudie der SUV-Schwellenwert von 2,5 als optimaler Cut-off zur Unterscheidung von malignen und benignen mediastinalen Lymphknoten bestätigt werden. Der abermals hervorragende NPV sowohl in der lymphknoten- als auch in der patientenorientierten Analyse bekräftigt den Sinn eines Mediastinoskopie-Verzichts bei negativem FDG-PET.

Das chirurgische Staging gilt als Goldstandard zur Beurteilung mediastinaler Lymphknoten. In der Literatur wird die Sensitivität der MSK mit 80-91% bei einer per definitionem gegebenen Spezifität von 100% beschrieben (Staples 1998, Inoue 2000, Freixinet 2000). Dennoch wurden weniger invasive Methoden vorgeschlagen, da die Mediastinoskopie ein geringes Risiko schwerwiegender Komplikationen von 0,5% besitzt, wie Blutung, Pneumothorax, Mediastinitis und Stimmbandparese (Basca 1974, Puhakka 1989). In unserem Kollektiv musste aufgrund einer mediastinoskopiebedingten Blutung bei einer Patientin zur Blutstillung eine offene Sternotomie erfolgen. Die Rate schwerwiegender Komplikationen lag in unserem Kollektiv somit bei 1,4% und liegt angesichts der Fallzahl im statistischen Streubereich der Literaturangaben. Bei unserem Kollektiv übertraf die FDG-PET-Untersuchung sowohl in der lymphknoten- als auch in der patientenorientierten Analyse die Mediastinoskopie, welche bei 4 Patienten maligne Lymphknoten verfehlte, die erst durch die Thorakotomie und nachfolgende histopathologische Begutachtung nachgewiesen werden konnten. Der PET-Befund hatte sich bei diesen 4 Patienten als richtig positiv erwiesen. Choi et al. konnten in ihrem Patientenkollektiv bei 25 von 271 mediastinoskopie-negativen Befunden nach einer Lymphknotendissektion mittels Thorakotomie einen N2-Befall feststellen. Sie ergänzen, dass bei 17 dieser 25 Patienten eine LK-Entnahme mittels Mediastinoskopie hätte möglich sein können (Choi 2003). Die nicht zu unterschätzende Komplikationsrate sowie die vergleichsweise guten Sensitivitäts- und NPV-Parameter bestätigen das an unserem Klinikum bereits etablierte Vorgehen, bei mediastinal negativem FDG-PET auf eine MSK zu verzichten.

### 5.3 Limitationen

Die bedeutendste Limitation der aktuellen Arbeit liegt in einem Selektionsbias, der sich verglichen mit der Untersuchung von Hellwig et al. 2007 bei der hier präsentierten Validierungsstudie in einer niedrigeren Spezifität und Gesamtgenauigkeit ausdrückt (Hellwig 2007). Er ist darauf zurückzuführen, dass deutlich weniger Patienten mit mediastinal unauffälligem PET-Befund zur Mediastinoskopie überwiesen wurden. Das bedeutet zum einen, dass Kliniker inzwischen auf die PET-Befunde vertrauen, zum anderen aber, dass durch diesen Selektionsbias Parameter wie Spezifität und Gesamtgenauigkeit der PET scheinbar sinken, da mediastinal negative Befunde direkt zur chirurgischen Tumoresektion überwiesen werden und keinen Umweg über die Mediastinoskopie gehen. Daher konnten diese Patienten mit erwartungsgemäß richtig negativen Befunden nicht in die vorliegende Analyse eingeschlossen werden. Dieser Sachverhalt sollte bei Definition von Qualitätsindikatoren für die laufende Qualitätssicherung berücksichtigt werden.

Eine weitere wesentliche Limitation unserer Studie liegt in der eingeschränkten Vergleichbarkeit mit anderen Studien ähnlicher Zielsetzung aufgrund uneinheitlicher Anwendung von Scannermodellen, Akquisitionsprotokollen und Bildrekonstruktionsverfahren. Aus der Literatur sind dadurch bedingte Abweichungen der Ergebnisse bis zu 10% bekannt (Weber 1999, Geworski 2002). Zudem stand uns zur Bildakquisition lediglich ein PET-Scanner ohne CT-Komponente zur Verfügung, während dem Großteil der Vergleichsstudien bereits PET/CT-Scanner für die Bildakquisition zur Verfügung standen.

Eine potentielle Fehlermöglichkeit besteht außerdem aufgrund des zeitlichen Intervalls zwischen PET und MSK bzw. Thorakotomie, da in der Zwischenzeit Metastasen wachsen können, die zum Zeitpunkt der PET-Diagnostik noch nicht vorhanden waren. Weiterhin kann eine tatsächlich vorhandene, durch die PET dargestellte Metastase, die durch die MSK nicht nachgewiesen wurde (z.B. wegen „Sampling error“) formal nicht durch eine verspätete Thorakotomie bzw. mediastinale Lymphadenektomie bewiesen werden, weil Daten mit einem Intervall von mehr als 6 Wochen nicht für den Vergleich herangezogen wurden.

#### **5.4 Klinische Relevanz**

Wir schlossen sowohl Patienten mit gesichertem Lungenkarzinom als auch Patienten mit letztendlich ausgeschlossenen Lungenkarzinom und diagnostizierten thorakalen Neubildungen bzw. entzündlichen Erkrankungen in unsere Studie ein. Das entspricht der klinischen Versorgungssituation und daher sind die hier gezeigten Ergebnisse klinisch relevant.

Bei Verwendung eines anderen PET-bzw. PET/CT-Geräts empfehlen wir einen eigenen Vergleich der Ergebnisse der PET versus Biopsie, da sich durch geänderte Abbildungseigenschaften die Schwellwerte und Trennschärfe der Diagnostik ändern können.

Da die visuelle Beurteilung durch den erfahrenen Nuklearmediziner die quantitative Auswertung übertrifft, kann man bei PET- bzw. PET/CT-Gerätewechsel von einer mindestens gleich guten ärztlichen Befundungsqualität ausgehen.

### **6 Schlussfolgerungen**

Die Wahl der SUV-Schwelle von 2,5 für das mediastinale Lymphknoten-Staging mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET bestätigt sich hier bei der gezeigten prospektiven Validierung. Die visuelle Interpretation durch erfahrene Nuklearmediziner zeigt weiterhin die höchste Treffsicherheit.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Adams M, Turkington T, Wilson J, Wong T (2010). „A systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements.“ American Journal of Roentgenology **195**(2) : 310-320.
2. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS (2003). „Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging.“ Radiology **229**(2): 526-33.
3. Arita T, Matsumoto T, Kuramitsu T, Kawamura N, Sugi K, Esato K (1996). „Is it possible to differentiate malignant mediastinal nodes from benign nodes by size? Reevaluation by CT, transesophageal echocardiography, and nodal specimen.“ Chest **110**: 1004-1008.
4. Armstrong P, Vincent JM (1993). „Staging non-small cell lung cancer.“ Clin Radiol **48**: 1-10.
5. Aus dem europäischen Arzneibuch, Ph.Eur. 7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Monographie Radioaktive Arzneimittel/ Radiopharmazeutika
6. Basca, S., Czako Z. und S.Vezendi (1974). „The complications of mediastinoscopy.“ Panminerva Med **16**: 402.
7. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, Marsden PK, Tatsch K, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra JM, Comans EF, Lammertsma AA, Paans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bockisch A, Schaefer-Prokop C, Delbeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ (2010). „FDG PET and PET/CT : EANM procedure guidelines for tumour PET imaging : version 1.0.“ Eur J Nucl Med **37** :181-200.
8. Brambilla E, Lantuejoul (2009). „Pathology and immunohistochemistry of lung cancer.“ Eur Resp Monogr **44**: 15-35.
9. Brooks R (1976). „Principles of computer assisted tomography (CAT) in radiographic and radioisotopic imaging.“ Physics in medicine and biology **21**: 689-732.
10. Bryant A, Cerfolio R, Klemm K, Ojha B (2006). „Maximum Standard Uptake Value of Mediastinal Lymph Nodes on Integrated FDG-PET-CT Predicts Pathology in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer.“ Ann Thorac Surg **82** : 417-423.
11. Choi YS, Shim YM, Kim J, Kim K (2003). „Mediastinoscopy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer.“ Ann Thorac Surg **75**(2): 364-366.
12. Dales R, Stark R, Raman S (1990). „Computed tomography to stage lung cancer.“ Am Rev Respir Dis **144**: 1096–1101.
13. Daly BJ, Faling L, Pugath R. Computed tomography (1984). „An effective technique for mediastinal staging in lung cancer.“ J Thorac Cardiovasc Surg **88**: 486-494.
14. DESTATIS (2009) Pressemitteilung Nr.203 vom 28.05.2009. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt.
15. DESTATIS (2011). Pressemitteilung Nr. 048 vom 03.02.2011. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt.
16. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M (1994). „Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer.“ Eur J Cardiothorac Surg **8**: 37-42.
17. Eckert und Ziegler (2011). Pharmazeutische Angaben zu FDG 300-3100 MBq Injektionslösung. Zulassungsnummer 4–00039.

18. Fisseler-Eckhoff A (2009). „Meet the Expert, Neue TNM-Klassifikation maligner Lungentumoren 2009 aus Sicht der Pathologie.“ Der Pathologe **30** (Suppl 2): 193-199.
19. Freixinet, G.J., P.G. Garcia, F.R. de Castro, P.R. Suarez, N.S. Rodriguez und A.V. de Ugarte (2000). „Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma.“ Ann Thorac Surg **70**(5): 1641-3.
20. Gdeedo A, VanSchil P, Corthouts B, VanMieghem F, VanMeerbeek J, VanMarck E (1997). „Comparison of imaging TNM ((i) TNM) and pathological TNM ((p)TNM) in staging of bronchogenic carcinoma.“ Eur J Cardiothorac Surg **12**: 224-227.
21. George de Hevesy (1944). „Some applications of isotopic indicators.“ Nobel Lecture, December 12.
22. Geworski L, Knoop BO, de Wit M, Ivancevic V, Bares R, Munz DL (2002). „Multicenter comparison of calibration and cross calibration of PET-scanners.“ J Nucl Med **43** : 635-639.
23. Gjedde A (1982). „Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs in vivo : a re-examination.“ Brain res. **257**(2) : 237-74.
24. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB (1985). „Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping.“ AJR **144**: 261-265.
25. Goekenjan G et al. (2010). „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft.“ Pneumologie 2010 **64**(Suppl 2): e1-e164.
26. Gordon R, Bender R and Herman G (1970). „Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron.“ J Theor Biol; **29**(3): 471-81.
27. Graham H.( 1996). „Smoking prevalence among women in the European community 1950–1990.“ Social Sci Med **43**(2): 243-254.
28. Gross B, Glazer G, Orringer M, Spizarny D, Flint A (1988). „Bronchogenic carcinoma metastatic to normal-sized lymph nodes: frequency and significance.“ Radiology **166**: 71-74.
29. Grover FL (1994). „The role of CT and MRI in staging of the mediastinum.“ Chest **106**: 391-396.
30. Gupta, N., H.Gill, G.Graeber, H.Bishop, J.Hurst und T.Stephens (1998). „Dynamic positron emission tomography with F-18-Fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions.“ Chest **114**(4): 1105-11.
31. Hamberg, L.M., G.J.Hunter, N.M. Alpert, N.C.Choi, J.W. Babich und A.J. Fischman (1994). „The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification?“ J Nucl Med **35** (8): 1308-12.
32. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Groeschel A, Sybrecht GW, Schaeffers HJ, Kirsch CM (2007). „<sup>18</sup>F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense?“ J Nucl Med **48**(11): 1761-6.
33. Hellwig D, Baum P, Kirsch CM (2009). „<sup>18</sup>F-FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: A systematic review.“ Nuklearmedizin **48**: 59-69.
34. Hellwig, D. und C. M. Kirsch (1998). „Iterative Rekonstruktion für PET und SPECT.“ Der Nuklearmediziner **21**: 261-271.

35. Hellwig, D., A. Schaefer, P. Donsch, U. Nestle, S. Samnick und C. M. Kirsch (2005). „Eine Methode zur Messung der Auflösung im rekonstruierten Bild bei PET und SPECT.“ Nuklearmedizin **44**: V77.
36. Hudson, H. M. und R. S. Larkin (1994). „Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data.“ IEEE Trans Med Imaging **13**: 601-9.
37. Ido, T., C-N. Wan, V. Casella, J.S. Fowler, A.P. Wolf, M. Reivich, et D.E. KUHL (1978). „Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and C-14-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose.“ The Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals **14**: 175-182.
38. Ikezoe J, Kadowaki K, Morimoto S. (1990). „Mediastinal lymph node metastases from non-small-cell bronchogenic carcinoma: re-evaluation with CT.“ J Comput Assist Tomogr **14**: 340-344.
39. Inoue, T., E.E.Kim, R.Komaki, F.C.Wong, P.Bassa, W.H. Wong et al. (1995). „Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET.“ J Nucl Med **36** (5): 788-93.
40. Jones S, Alavi A, Christman D, Montanez I, Wolf A, Reivich M (1982). „The Radiation Dosimetry of 2-F-18-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose in Man.“ J Nucl Med **23**: 613-617.
41. Junker A (2010). „Aktuelle Onkologie Lungenkrebs-Staging- Erste wesentliche Aktualisierung seit 12 Jahren.“ Der Onkologe **16**(3): 316-318.
42. Laaksonen M, Uutela A, Vartiainen E, et al. (1999). „Development of smoking-by birth cohort in the adult population in eastern Finland 1972–97.“ Tobacco Control **8**(2): 161-168.
43. Li XD, Yin JL, Liu WK, Ouyang X, Zhou Z, Qiao GB, Zhang JR (2010). „Value of positron emission tomography-computed tomography in the diagnosis of mediastinal lymph node metastasis of non-small cell lung cancer.“ Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. Mar **30**(3): 506-8.
44. Llacer J and Veklerov E (1989). „Feasible images and practical stopping rules for iterative algorithms in emission tomography.“ IEEE Trans. Med. Imag **8**(2): 186-193
45. Matthies, A., M.Hickeson, A.Cuchiara u. A.Alavi (2002). „Dual time point 18F-FDG PET fort he evaluation of pulmonary nodules.“ J Nucl Med **43**(7): 871-5.
46. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, et al. (1992). „Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling.“ Radiology **182**: 319-323.
47. Mountain CF (1997). „Revisions in the International System for Staging Lung Cancer.“ Chest **111**: 1710-1717.
48. Mountain, C. F. und C. M. Dresler (1997a). „Regional lymph node classification for lung cancer staging.“ Chest **111**: 1718-1723.
49. Nguyen NC, Kaushik A, Wolverson MK, Osman MM (2011). „Is there a common SUV threshold in oncological <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, at least for some common indications? A retrospective study.“ Acta Oncol **50**(5): 670-7.
50. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T et al. (2004). „Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images.“ Lung Cancer **45**: 19-27.
51. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD (1983). „Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data.“ J Cereb Blood Flow Metab **3**(1) : 1-7.

52. Perigaud C, Bridji B, Roussel JC, Sagan C, Mugniot A, Duveau D, Baron O, Despins P (2009). „Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography-computerised tomography in patients with non-small-cell-lung cancer.“ European Journal of Cardio-Thoracic Surgery **36** (4) : 731-736.
53. Phelps M, Hoffmann E, Mullani N and Ter-Pogossian M (1975). „Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography.“ Journal of nuclear medicine **16**(3): 210-24.
54. Pieterman, R.M., J.W. van Putten, J.J.Menzelaar, E.L. Mooyart, W.Vaalburg, G.H.Koeter et al. (2000). „Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography.“ N Engl J Med **343** (4): 254-61.
55. Puhakka, H.J. (1989). „Complications of mediastinoscopy.“ J Laryngol Otol **103** (3): 312-5.
56. Quint L, Glazer G, Orringer M, Francis I, Bookstein F (1986). „Mediastinal lymph node detection and sizing azt CT and autopsy.“ AJR **147**: 469-472.
57. Quint LE, Francis IR, Wahl RL, Gross BH, Glazer GM (1995). „Preoperative staging of non-small-cell carcinoma of the lung: imaging methods.“ AJR **164**: 1349-1359.
58. Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP (1987). „Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer.“ Acta Cytol **31**: 159-165.
59. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2010). Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe.
60. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr. et al. (2007). „Treatment of nonsmall cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).“ Chest **132**: 243-265.
61. Robinson LA, Wagner H Jr., Ruckdeschel JC (2003). „Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer.“ Chest **123**: 202-220.
62. Rossel R, Moran T, Queralt C et al. (2009). „Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer.“ N Engl J Med **361** : 958-967.
63. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ et al (2007). „The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer.“ J Thorac Oncol **2**: 603-612.
64. Schicha H, Schober O (2007). Nuklearmedizin. 6. Auflage. Stuttgart. Schattauer GmbH.
65. Schreiber G, McCrory DC (2003). „Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence.“ Chest **123**: 115-128.
66. Shepp L, Vardi Y (1982). „Maximum likelihood reconstruction for emission tomography.“ IEEE transactions on medical imaging; **MI 1**: 113-21.
67. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind, Ch (2009). TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York: Wiley.
68. Spiro S et al. (2007). „Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines.“ Chest **132**: 149-160.
69. Staples, C.A., N.C.Muller, R.R.Miller, K.G. Evans und B.Nelens (1988). „Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT an mediastinoscopy.“ Radiology **167**(2): 367-72.

70. Thomas, M., M. Baumann, M. Deppermann, L. Freitag, U. Gatzemeier, R. Huber et al. (2002). "Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms." *Pneumologie* **56** (2): 113-31.
71. Torizuka, T., S. Nobezawa, S. Momiki, N. Kasamatsu, T. Kanno, E. Yoshikawa et al. (2000). „Short dynamic FDG-PET imaging protocol for patients with lung cancer.“ *Eur J Nucl Med* **27**(10): 1538-42.
72. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, van Meerbeeck JP, Kelles A (2007). „Integrated <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study.“ *Thorax* **62**(8): 696-701.
73. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (2004). „World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.“ Hrsg. Lyon: IARC Press: 9-124.
74. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE, Mortelmans LA, Demedts MG (1998). „Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with <sup>18</sup>F-FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients.“ *J Clin Oncol* **16**(6): 2142-9.
75. Verschakelen JA, Bogaert J, De Wever W (2002). „Computed tomography in staging for lung cancer.“ *Eur Respir J* **19**(Suppl 35): 40-48.
76. Von Schulthess GK (2003). „Clinical molecular anatomic imaging PET, PET/CT and SPECT/CT.“ Lipponcott Williams an Williams, Philadelphia.
77. Warburg O (1924). „Über den Stoffwechsel der Tumoren.“ *Biochemische Zeitschrift* **152**: 319-344.
78. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. (1991). „CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the radiologic diagnostic oncology group.“ *Radiology* **148**: 705-713.
79. Webb WR, Golden JA (1991). „Imaging strategies in the staging of lung cancer.“ *Clin Chest Med* **12**: 133-150.
80. Weber WA, Ziegler SI, Thodtman R, Hanauske AR, Schwaiger M (1999). „Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET.“ *J Nucl Med* **40**(11) : 1771-7.
81. Woodard, H. Q., R. E. Bigler und B. Freed (1975). "Letter: Expression of tissue isotope distribution." *J Nucl Med* **16**(10): 958-9.
82. Yamada, S., K. Kubota, R. Kubota, T. Ido u. N. Tamahashi (1995). „High accumulation of fluorine-18-fluorinedeoxyglucose in Aspartine-induced inflammatory tissue.“ *J Nucl Med* **36**(7): 1301-6.

## 8 Verzeichnis der Abkürzungen

A	Aktivität
AZ	Allgemeinzustand
BOOP	Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
EGFR	Epidermal growth factor receptor gene
<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> F-Fluorodesoxyglukose
FNR	Falsch-Negativ-Rate
FPR	Falsch-Positiv-Rate
IASLC	International Association For The Study Of Lung Cancer
ISS	International Staging System
JÜR	Jahres-Überlebensrate
k.A.	Keine Angabe
keV	Kiloelektronen-Volt
KG	Körpergewicht
LAE	Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
LOR	Line of Response
MBq	Mega-Bequerel
MIP	Maximum Intensity Projection
MRT	Magnetresonanztomographie
MSK	Mediastinoskopie
NPV	Negativer prädiktiver Wert
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximation
Pat.	Patienten
pat.or.	patientenorientiert
p.i.	post injectionem
PPV	Positiver prädiktiver Wert
RKI	Robert-Koch-Institut
ROC	Receiver Operating Characteristic
SCLC	Small Cell Lung Cancer

SUV	Standardized Uptake Value
TNM	Tumor Nodes Metastases
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
V	Volumen

## 9 Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1: Prinzip des „metabolic trapping“ nach der aktiven zellulären Aufnahme von <sup>18</sup>F-FDG. (Mit freundlicher Genehmigung von Schattauer-Verlag: Schicha H., Schober O., Nuklearmedizin, 6. Auflage, Stuttgart, Schattauer 2007)
- Abb. 2: Aufbau eines Positronen-Emissionstomographen. D1:= Detektoren, K:= Koinzidenzschaltungen, R:= Rechnersystem mit B:= Bedienkonsole, M:= Monitor, D:= Dokumentationseinheit, L:= Liege. (Mit freundlicher Genehmigung von Schattauer-Verlag: Schicha H., Schober O., Nuklearmedizin, 6. Auflage, Stuttgart, Schattauer 2007)
- Abb. 3: Unauffälliges Mediastinum, richtig negativ (N0/1) in der PET:  
75-jähriger Patient mit Lungenkarzinom im rechten Mittelfeld ohne Anhalt für hiläre, mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen, ausgeschlossen durch Mediastinoskopie und mediastinale Lymphknoten-dissektion (richtig negativer Befund). Physiologische FDG-Aufnahme im linksventrikulären Myokard, Halsmuskulatur und abflussbedingte Darstellung von Nieren und Harnblase. Maximum-Intensity-Projection (MIP) aus ventraler Sicht.
- Abb. 4: Mediastinaler Lymphknotenbefall, richtig positiv (N2/3) in der PET:  
57-jähriger Patient mit großzelligem Bronchialkarzinom links und FDG-PET-positiven mediastinalen Lymphknotenmetastasen ipsi- sowie kontralateral, mediastinoskopisch aus infra- und prätrachealen Lymphknoten-Biopsien gesichert (richtig positiver Befund). Maximum-Intensity-Projection (MIP) aus ventraler Sicht.
- Abb. 5: Mediastinaler Lymphknotenbefall, falsch positiv (N2/3) in der PET:  
59-jährige Patientin mit entdifferenziertem Adenokarzinom im linken Lungenmittelfeld, welches die dorsale Hinterwand infiltriert und bis unmittelbar an den Hilus heranreicht. Daher sind die ipsilateralen hilären Lymphknotenstationen nicht beurteilbar. Suspekte Lymphknoten in Station 7 (infracarinal). Die Mediastinoskopie zeigte entzündliche Veränderungen in den entnommenen Proben (falsch positiver Befund). Maximum-Intensity-Projection (MIP) aus ventraler Sicht.

- Abb. 6: ROC-Kurven für semiquantitative SUV-Analyse (blau) und visuelle Interpretation (grün) der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET für das mediastinale Lymphknotentaging im Gesamtkollektiv.
- Abb. 7: ROC-Kurven für semiquantitative SUV-Analyse (blau) und visuelle Interpretation (grün) der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET für das mediastinale Lymphknotentaging im NSCLC-Subkollektiv.
- Abb. 8: Fehlerraten und diagnostische Gesamtgenauigkeit der Lymphknotencharakterisierung durch das  $^{18}\text{F}$ -FDG PET als Funktion der angewendeten SUV-Schwelle

## 10 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	N-Faktor der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms
Tabelle 2:	Neuerungen in der aktuellen TNM-Klassifikation und in den damit verbundenen ISS-Stadien (Sobin 2009)
Tabelle 3:	Aktuelle TNM-Klassifikation und damit verbundene ISS-Stadien mit grau hinterlegten Änderungen gegenüber der bisherigen Klassifikation ( Sobin 2009 )
Tabelle 4:	Ergebnisse der Charakterisierung mediastinaler Lymphknoten durch visuelle Interpretation der $^{18}\text{F}$ -FDG-PET und die Korrelation mit der histopathologischen Diagnose
Tabelle 5:	Testparameter der visuellen Interpretation
Tabelle 6:	Ergebnisse der Charakterisierung mediastinaler Lymphknoten durch semiquantitative Analyse der $^{18}\text{F}$ -FDG-PET und die Korrelation mit der histopathologischen Diagnose
Tabelle 7:	Testparameter der semiquantitativen Analyse
Tabelle 8.1:	Basisdaten der Patientenkollektive bei anderen Studien
Tabelle 8.2:	PET-Methodik bei anderen Studien
Tabelle 9:	Biologische und technische Einflussfaktoren der SUV-Messung
Tabelle 10.1:	SUV-Schwellenwerte im Vergleich zu anderen Studien
Tabelle 10.2:	Diagnostische Testparameter im Vergleich zu anderen Studien

## **11 Publikationen im Zusammenhang mit dieser Dissertation**

D.Hellwig, M.Hülsewede, J.Schmitt, E.Gouverneur, A.Grgic, D.Tscholl, A. Gröschel, G.W. Sybrecht, R.M. Bohle, H.J.Schäfers, C.M.Kirsch (2011). „<sup>18</sup>F-FDG-PET zum mediastinalen Lymphknoten-Staging des Lungenkarzinoms: Validierung der SUV-Schwelle 2,5.“ Nuklearmedizin **50**(Suppl.): P54.

Poster der Gemeinsamen Jahrestagung Nuklearmedizin 2011 der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Gesellschaften für Nuklearmedizin, Bregenz.

## **12 Danksagung**

Ich danke Professor Dr.Hellwig nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern auch für seine Geduld und sein Engagement sowie seine ernsthafte und wertschätzende Korrektur. Ich danke dem Kloster Magdenau für die Bereitstellung „meines Platzes“, Dr.med. Jacqueline Minder für das Entdecken dieses Platzes, meinen Eltern und Michel Obi für ihre Unterstützung („vor sowie kommt nie ein Komma!“, „da ist doch ein scharfes  $\beta$ !“, „mündlich überliefert nach Rolf Hülsewede“, „hier hat's wieder zu viele Blanks und Enter drin!“). Außerdem danke ich Dr.J.Schmitt und Dr.E.Gouverneur für die Beurteilung der PET-Bilder sowie Dr.Tscholl, Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, und dem Personal der Nuklearmedizin.