

Vorwort

Stefan Fischer

Die optimale Therapie des Bronchialkarzinoms gelingt im Rahmen eines interdisziplinären Settings. Dieses hat in den letzten 10 Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Langzeitergebnisse, auch in fortgeschrittenen Tumorstadien, geführt. Dabei spielt die enge Verzahnung aller beteiligten Disziplinen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge eine herausragende Rolle. Es ist von großer Wichtigkeit, dass alle Mitglieder eines Tumorboards über die Techniken, Trends, Therapieansätze und Innovationen der jeweils anderen Disziplinen im Bilde sind. Nur so kann auf allen Ebenen ein ganzheitliches Denken erzielt werden.

Dieses Buch richtet sich an alle MedizinerInnen, die mit der Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms befasst sind. Aufgrund des multidisziplinären Themas wird es von einem interdisziplinären MedizinerTeam, welches über mehrere Jahre gemeinsam ein Tumorboard für die Behandlung von thorax-onkologischen Erkrankungen gebildet hat, herausgegeben. Es befasst sich mit allen modernen Aspekten der Diagnostik, Therapie, prä- und perioperativen Versorgung und Evaluation des Patienten sowie der Nachsorge.

Risikoabschätzung von Patienten mit Bronchialkarzinom vor Therapie

Joachim Fichter

Die operative Therapieoption geht beim Bronchialkarzinom mit einer höheren Erfolgsrate einher, im Vergleich zu einem nicht operierten Bronchialkarzinom, dessen Prognose ungünstiger ist. Daher ist die präoperative Abschätzung des Risikos vor einer Lungenresektion von eminenter Bedeutung.

Eine präzise Abschätzung der postoperativen kardiopulmonalen Funktion ist wünschenswert, zum einen, um eine schwere postoperative Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit zu vermeiden und zum anderen, um das perioperative Komplikationspotential abzuschätzen. Um dem Rechnung zu tragen, wurden 2009 von der ERS/ESTS (European Respiratory Society) und der amerikanischen ACCP 2007 Leitlinien zur Risikoabschätzung vor Therapie bei Patienten mit Bronchialkarzinom publiziert [3, 14].

Die Ursachen für die postoperative Morbidität und Mortalität sind vielgestaltig, daher kann kein einzelner funktioneller Test allein als Prädiktor für postoperative kardio-pulmonale Komplikationen eingesetzt werden. Patienten mit Bronchialkarzinom sind meist auch Raucher und sind dadurch häufig einem hohen Risikofaktorenprofil ausgesetzt.

Die am häufigsten untersuchten Parameter für die Einschätzung der Operabilität aus pneumologischer Sicht sind der atemmechanische Parameter FEV1, als Parameter für den Gasaustausch die Diffusionskapazität und als integrativer Parameter sowohl für pulmonale als auch für die kardiovaskuläre Funktion die maximale Sauerstoffaufnahme.

Zur präoperativen Einschätzung des kardialen Risikos wird in einer Reihe von Studien [4, 18, 20, 21, 24, 25] das kardiale Risiko bei Lungenresektionen gezeigt. Als wichtigster prädiktiver Test hat sich die Messung der körperlichen Belastbarkeit herausgestellt. Ein weiterer Test zum Ausschluss einer valvulären Herzerkrankung, einer Dysfunktion des linken Ventrikels oder einer pulmonalarteriellen Hypertension ist die Durchführung einer Echokardiographie.

Eine Optimierung der kardialen Funktion sollte erfolgen bei Patienten mit einer arteriellen Hypertension und sollte auch perioperativ weitergeführt werden [12, 19]. Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung sollten eine bereits begonnene Beta-Blocker-Therapie weiterführen. Ein Nutzen einer neu begonnenen Beta-Blocker-Therapie perioperativ ist nicht nachgewiesen [22, 29, 30].

Lungenfunktionstests

Der am besten untersuchte Test zur Risikoabschätzung bei einer Lungenresektion ist der geschätzte postoperative Wert des 1-Sekunden-volumens ppo-FEV1 (predicted post-operative forced expiratory volume in 1 s). In einer Reihe von Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich das perioperative Risiko deutlich erhöht, wenn der ppo-FEV1-Wert kleiner als 40 % des Sollwertes ist [1, 2, 6, 8, 23, 26, 27, 30].

Bei der Untersuchung der tatsächlichen Mortalitätsrate bei Patienten mit einer ppo-FEV1 <40 konnte nachgewiesen werden [13, 22], dass sie lediglich 4,8 % betrug. Diese Daten lassen sich durch den Lungenvolumenreduktionseffekt erklären, wobei es bei einer bekannten schweren COPD durch die Resektion eines Lappens nicht zu einer Verschlechterung der Atemmechanik kommen muss, sondern vereinzelt sogar zu einer Verbesserung, da die Zwerchfellfunktion postoperativ nach Lungenvolumenreduktion verbessert werden kann. Daher wird ein Wert bis zu 30 % ppo-FEV1 als noch ausreichend als Operabilitätsvoraussetzung angesehen.

Aufgrund der doch uneinheitlichen Daten der Risikoabschätzung durch die FEV1 wird nach den Richtlinien der ERS [3] die ppo-FEV1 nicht als alleiniger Parameter zur Beurteilung empfohlen, insbesondere bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD.

Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxyd (D_{LCO}) ist ein weiterer gut untersuchter Parameter zur Abschätzung des Operationsrisikos eines Patienten, der zur Lungenresektion ansteht [11]. Eine niedrige präoperative Messung der Diffusionskapazität war assoziiert mit einer schlechteren Lebensqualität postoperativ. Auch hier zeigte sich die Kalkulation des postoperativen D_{LCO} -Wertes als bester Prädiktor für das Ergebnis nach Lungenresektion [16]. Als Schwellenwert wird ein ppo- D_{LCO} Wert unter 40 % als Hinweis für ein hohes Risiko nach Lungenresektion angesehen [13]. Neuere Studien zeigen, dass selbst bei normaler FEV1 eine Messung der Diffusionskapazität zu empfehlen ist, da bei einer Reihe von Patienten trotz normaler Atemmechanik eine schwere Gasaustauschstörung im Rahmen der COPD vorliegt, die mit der Diffusionskapazität abge-

schätzt werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass die Diffusionskapazität ein wichtiger Prädiktor von postoperativen Komplikationen ist, unabhängig von der Klassifikation nach der ppo-FEV1 [13, 17]. Daraus wurde in [3] mit hohem Evidenzgrad empfohlen präoperativ die Diffusionskapazität zu bestimmen.

Messung der ppo-FEV1: Die erste Abschätzung der residualen Lungenfunktion sollte darauf basieren, wie viele Segmente postoperativ erhalten werden. Dies kann nach der Formel $\text{ppo-FEV1} = \text{präoperative FEV1} \times (1 - \text{Anzahl der nicht operierten Segmente, die reseziert werden sollen} / \text{durch die Gesamtzahl der nicht obstruierten Segmente})$ berechnet werden. Die vom Tumor bereits infiltrierten Segmente werden nicht berücksichtigt. Analog wird die ppo- D_{LCO} bestimmt als $\text{ppo-}D_{\text{LCO}} = \text{präoperative } D_{\text{LCO}} \times (1 - \text{Anzahl der nicht obstruierten Segmente, die reseziert werden} / \text{durch die gesamte Anzahl der nicht obstruierten Segmente})$.

Beispiel: Es soll der rechte Oberlappen reseziert werden, bestehend aus drei Segmenten, wobei Segment 3 nicht vom Tumor befallen ist. Die Gesamtzahl der nicht befallenen Segmente ist daher $19 - 2 = 17$ und die Zahl des nicht obstruierten resezierten Segmentes ist 1, sodass sich als Faktor $1 - 1/17$ ein Faktor von 0,941 ergibt, der mit der präoperativen FEV1 zu multiplizieren ist, also es gerade zu einem Abzug von etwas mehr als 5% vom präoperativen Wert kommt.

Als weiterer wichtiger Faktor hat sich die präoperative Belastungsuntersuchung als Instrumentarium für die Abschätzung des kardiopulmonalen Risikos erwiesen. Dabei wird das gesamte kardiopulmonale System bezüglich der Sauerstoffaufnahme gefordert und die physiologische Reserve abgeschätzt. Als bester Parameter zur Abschätzung des kardiopulmonalen Risikos konnte die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme gezeigt werden. Als hohes Risiko für eine operative Intervention der Lunge zeigte sich ein Wert $< 35\%$ des Sollwertes oder $< 10 \text{ ml/kg/min}$ [5, 7, 9, 10].

Multimodale Therapie

Bei der neoadjuvanten Therapie kann es sowohl durch die Radiotherapie als auch durch die Chemotherapie zu einer Pneumonitis, gewöhnlich einige Wochen nach Beendigung der Radiotherapie, kommen. Die Häufigkeit schwankt zwischen 5 und 15 % der Patienten, die eine klinische Pneumonitis entwickeln. Auch kann die Chemotherapie als Sensitizer für die Radiotherapie agieren, sodass bei einer Kombinationstherapie ein höheres Risiko für eine strahlenbedingte Lungenschädigung besteht [15, 28]. Daher wird empfohlen,

nach einer nedoadjuvanten Therapie eine erneute funktionelle Evaluation, besonders der Diffusionskapazität durchzuführen.

Literatur

- [1] Wahi R, McMurtry MJ, DeCaro LF, et al. (1989) Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 48: 33-37 [PubMed]
- [2] Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al. (1995) Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1472-1480 [PubMed]
- [3] Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Roco G, Sculier JP, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, de Ruyscher D, Goldman L, on behalf of the European respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons Joint Task Force on Fitness for Radical Therapy (2009) ERS/ESTS Clinical Guidelines on Fitness for Radical Therapy in Lung Cancer Patients (Surgery and Chemo-Radiotherapy). *European Respiratory Journal* 34: 782
- [4] Auerbach A, Goldman L (2006) Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery [eng]. *Circulation* 113: 1361-1376
- [5] Becharard D, Wetstein L (1987) Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection [eng]. *Ann Thorac Surg* 44: 344-349
- [6] Bolliger CT, Gückel C, Engel H, Stöhr S, Wyser CP, Schoetza A, Habicht J, Soler M, Tamm M, Perruchoud AP (2002) Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy [eng]. *Respiration* 69: 482-489
- [7] Bolliger CT, Jordan P, Soler M, Stulz P, Tamm M, Wyser C, Gonon M, Perruchoud AP (1996) Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J* 9: 415-421
- [8] Bolliger CT, Koegelenberg CFN, Kendal R (2005) Preoperative assessment for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med* 11: 301-306
- [9] Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Soler M, Perruchoud AP (1995) Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest* 108: 341-348
- [10] Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Stulz P, Soler M, Perruchoud AP (1996) Lungenszintigraphie und Spiroergometrie zur Voraussage des postoperativen Verlaufs bei Lungenresektionskandidaten mit erhöhtem Risiko für postoperative Komplikationen. *Pneumologie* 50: 334-341
- [11] Bousamra M, Presberg KW, Chammas JH, Tweddell JS, Winton BL, Bielefeld MR, Haasler GB (1996) Early and late morbidity in patients undergoing pulmonary resection with low diffusion capacity. *Ann Thorac Surg* 62: 968-74; discussion 974-5
- [12] Brady AR, Gibbs JSR, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR (2005) Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc. Surg* 41: 602-609
- [13] Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Sabbatini A, Xiumé F, Fianchini A (2002) Predictors of early morbidity after major lung resection in

- paitients with and without airflow limitation.
- Ann Thorac Surg*
- 74: 999-1003
- [14] Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT (2007) Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132: 161S-77S
 - [15] Esteban E, Villanueva N, Muñiz I, Fernández Y, Fra J, Luque M, Jiménez P, Llorente B, Capelan M, Vieitez JM, Estrada E, Buesa JM, Jiménez-Lacave A (2008) Pulmonary toxicity in patients treated with gemcitabine plus vinorelbine or docetaxel for advanced non-small cell lung cancer: outcome data on a randomized phase II study. *Invest New Drugs* 26: 67-74
 - [16] Ferguson MK, Reeder LB, Mick R (1995) Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109: 275-81; discussion 281-3
 - [17] Ferguson MK, Vigneswaran WT (2008) Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg* 85: 1158-64; discussion 1164-5
 - [18] Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE (2003) A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 348: 2059-2073
 - [19] Fleisher LA (2002) Evaluation of the patient with cardiac disease undergoing noncardiac surgery: an update on the original AHA/ACC guidelines. *Int Anesthesiol Clin* 40: 109-120
 - [20] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Tarkington LG, Yancy CW (2007) ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 50: e159-241
 - [21] Gilbert K, Larocque BJ, Patrick LT (2000) Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 133: 356-359
 - [22] Juul AB, Wetterslev J, Kofoed-Enevoldsen A (2004) Long-term postoperative mortality in diabetic patients undergoing major non-cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 21: 523-529
 - [23] Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ (1994) Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest* 105: 753-759

- [24] Kumar R, McKinney WP, Raj G, Heudebert GR, Heller HJ, Koetting M, McIntire DD (2001) Adverse cardiac events after surgery: assessing risk in a veteran population. *J Gen Intern Med* 16: 507-518
- [25] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L (1999) Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100: 1043-1049
- [26] Pelletier C, Lapointe L, LeBlanc P (1990) Effects of lung resection on pulmonary function and exercise capacity. *Thorax* 45: 497-502
- [27] Reilly JJ (1999) Evidence-based preoperative evaluation of candidates for thoracotomy. *Chest* 116: 474S-476S
- [28] Thomas AL, Cox G, Sharma RA, Steward WP, Shields F, Jeyapalan K, Muller S, O'Byrne KJ (2000) Gemcitabine and paclitaxel associated pneumonitis in non-small cell lung cancer: report of a phase I/II dose-escalating study. *Eur J Cancer* 36: 2329-2334
- [29] Wetterslev J, Juul AB (2006) Benefits and harms of perioperative beta-blockade. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20: 285-302
- [30] Wetterslev J, Juul AB, Gluud C (2006) How to meta-analyze trials of perioperative beta blockade. *Surgery* 139: 583; author reply 584-5

Die Bedeutung von PET-CT in der Diagnostik von nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Lungentumoren

Peter Kies

Einleitung

Im Laufe des letzten Jahrhunderts haben sich die malignen Lungentumoren zur krebssassoziierten Todesursache Nummer eins entwickelt. Dies trifft sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu (Jemal 2009). Die Inzidenz der Erkrankung hat dabei in den letzten Jahren stetig zugenommen. Aktuell sind maligne Lungentumoren die zweithäufigste Krebsart in den westlichen Industrienationen, mit geschätzter 1 Million Neuerkrankungen bei Männern und ca. 500 000 Neuerkrankungen bei Frauen pro Jahr (Sant 2009).

Die Unterscheidung der verschiedenen histologischen Subtypen ist entscheidend, da große Unterschiede im Hinblick auf die Prognose und die therapeutischen Ansätze existieren. Aus diesem Grund ist ein exaktes initiales Staging bei Erstdiagnose der Erkrankung immens wichtig, um z.B. Patienten zu identifizieren, die von einem kurativen operativen Therapiekonzept profitieren können, und diese von solchen Patienten zu unterscheiden, bei denen schon Fernmetastasen aufgetreten sind und die primär systemisch behandelt werden.

Das konventionelle Staging beruht auf morphologischen Verfahren, wie Röntgen, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sowie nuklearmedizinischen, funktionellen Verfahren, klassischerweise in erster Linie der Skelettszintigraphie zur Detektion möglicher Knochenmetastasen.

Darüber hinaus hat sich jedoch auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit radioaktiv markierter Glukose (2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose ([18F]FDG)) zu einer wichtigen Säule des Stagings bei bösartigen Lungentumoren entwickelt, nachdem bereits Ende der siebziger Jahre die vermehrte [18F]FDG-Speicherung in malignen Tumorzellen nachgewiesen werden konnte (Gallagher 1978, Saif 2010). Der entscheidende Unterschied zwischen der Aufnahme von Glukose und [18F]FDG besteht jedoch darin, dass letzte-

re nicht weiter von der Zelle verstoffwechselt werden kann und damit in der Zelle verbleibt („metabolic trapping“). Beim nun folgenden radioaktiven Zerfall (Halbwertszeit 109,7 Minuten) werden letztendlich zwei Gamma-Quanten in 180° entgegengesetzter Richtung mit einer Energie von 511 keV freigesetzt. Diese können mit Hilfe der PET-Kamera gemessen (Koinzidenzen) und so der Ort der FDG-Anreicherung ermittelt werden.

Um die Intensität der [18F]FDG-Speicherung zu beschreiben und unterschiedliche Untersuchungen miteinander vergleichen zu können hat sich eine einfache Quantifizierung, d.h. die Angabe sogenannter SUV-Werte (= standardized uptake value) etabliert. Hierbei wird die Aktivitätskonzentration im Gewebe (MBq/g) multipliziert mit dem Körpergewicht des Patienten (g) und durch die verabreichte Aktivität (MBq) geteilt ($SUV = \text{activity concentration in tissue [MBq/g]} \times \text{body weight (g)} / \text{administered activity (MBq)}$). Die Umrechnung der im Patienten gemessenen Aktivitätswerte in tatsächliche Aktivitätskonzentrationen wird über einen experimentell ermittelten Kalibrierungsfaktor erreicht.

Die Entwicklung von integrierten Kamerasystemen, bei denen der Patient ohne Umlagerung sowohl morphologisch (CT) als auch funktionell (PET) in einer Sitzung untersucht werden kann, hat im Laufe der letzten 10 Jahre zu einer weiteren Verbesserung der Diagnostik (genauere Lokalisation von vitalem Tumorgewebe, Lokalisation von Lymphknoten- oder Fernmetastasen) geführt.

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Diagnostik von NSCLC und SCLC-Tumoren mit Hilfe der kombinierten PET-CT-Diagnostik.

NSCLC

Die NSCLC sind unter den bösartigen Lungentumoren mit bis zu 85-90% die größte Gruppe (Tyczynski 2003). Sie bestehen aus mehreren histologischen Subtypen, den squamösen Karzinomen, den Adenokarzinomen sowie den großzelligen Karzinomen, wobei die ersten beiden Formen knapp 80% aller bösartigen Lungentumoren weltweit ausmachen. Adenokarzinome sind dabei auch bei Nichtrauchern und gehäuft bei Frauen zu finden, wohingegen die squamösen Karzinome mit einer Raucheranamnese assoziiert werden können. Adenokarzinome zeichnen sich durch ein schnelleres Wachstum aus, sind häufiger in der Lungenperipherie zu finden und zeigen häufig schon initial eine Metastasierung, die squamösen Karzinome hingegen wachsen relativ langsamer, sind häufiger im Zentrum der Lunge lokalisiert (Langer 2010) und haben eine insgesamt bessere Prognose.

Die Therapiekonzepte sind abhängig vom initialen Ausmaß der Erkrankung. Auf die Einteilung der Lungenkarzinome mittels TNM- und ISS-Klassifikation (International Staging System) wurde bereits in den vorherigen Kapiteln Bezug genommen. Kurz gesagt gelten Lungenkarzinome, die das T4-Stadium erreicht haben, als nicht mehr chirurgisch resektabel. Das Gleiche gilt für Lungenkarzinome im N3- bzw. M1-Stadium, die primär systemisch behandelt werden. Für die ISS-Klassifikation ergibt sich respektive eine Einteilung der chirurgisch resektablen Karzinome bis zu einem Stadium IIIA.

Aus diesen Einteilungen ergeben sich direkt die Anforderungen an die bildgebende Diagnostik.

Da pulmonale Rundherde $< 1\text{ cm}$ im Durchmesser häufig als Zufallsbefunde bei computertomographischen Untersuchungen auffallen, ist die Unterscheidung zwischen primär gutartigen und bösartigen Läsionen die erste Anforderung an die Bildgebung. Dabei sollten maligne Tumoren mit der höchstmöglichen Sicherheit ausgeschlossen werden. Morphologische Kriterien, die einen hohen prädiktiven Wert für eine benigne Ursache besitzen, sind dabei bestimmte Formen der Kalzifizierung sowie der Nachweis von Fett (Erasmus 2000). Zusätzliche Informationen können durch kurzfristige Verlaufskontrollen (Größenzunahme) gewonnen werden. Die FDG-PET kann ebenfalls zusätzlich Informationen über das Glukosespeicherverhalten liefern, wodurch auch maligne von benignen Läsionen unterscheidbar werden (Divisi 2010, Patz 1993, Yi 2006). Man muss jedoch beachten, dass bei kleinen Rundherden ($< 5\text{ mm}$) falsch negative Befunde vorkommen (Auflösungsvermögen der PET, Atembewegungen, Subtypen wie bronchoalveoläre Karzinome, die nur einen geringen Glukoseuptake zeigen) und andererseits falsch positive Befunde durch entzündlich bedingte Ursachen möglich sind.

T-Staging

Aufgrund des exzellenten Auflösungsvermögens ist die CT weiterhin die Standardmethode zur Bestimmung des T-Stadiums. Das genaue Stadium ist entscheidend, um zu unterscheiden, ob ein Tumor noch resektabel ist oder nicht. Definitive Zeichen eines T4-Stadiums sind Infiltrationen der großen Gefäße oder knöcherne Destruktionen. Häufig sind diese rein morphologisch jedoch nicht eindeutig zu bestimmen, da ein Kontakt des Tumors zu umliegenden Strukturen noch nicht die Infiltration beweist. Ein weiteres Problem besteht bei der Bestimmung einer möglichen Thoraxwandinfiltration.

Aufgrund des limitierten anatomischen Auflösungsvermögens ist die FDG-PET alleine bei der Bestimmung des T-Stadiums der CT deut-

lich unterlegen. Deshalb beruht die Bestimmung des T-Stadiums aus kombinierten PET-CT-Untersuchungen auch hauptsächlich auf der CT-Komponente. Es ist hierbei unabdingbar, zwischen PET-CT-Untersuchungen mit hochauflösenden, kontrastmittelunterstützten CTs und solchen mit niedrigdosierten CTs zur Abschwächungskorrektur zu unterscheiden (Pfannenberg 2007). Ein möglicher Vorteil der FDG-PET gegenüber der CT besteht jedoch im Nachweis einer disseminierten Pleurabeteiligung. Mehrere Studien zeigten, dass mit Hilfe der FDG-PET eine Pleurabeteiligung mit hohem positiven und negativem Vorhersagewert nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden konnte (Erasmuss 2000a, Gupta 2002). Dadurch ist es möglich, den Patienten im Falle einer negativen FDG-PET-Untersuchung mehrfache invasive Biopsien zu ersparen bzw. im Falle einer positiven FDG-PET-Untersuchung gezielt weitere diagnostische Abklärungen einzuleiten.

Auch die Unterscheidung zwischen vitalem Tumorgewebe und tumorbedingter Atelektase ist in Zusammenschau von CT und FDG-PET besser möglich, als mit einer Technik allein.

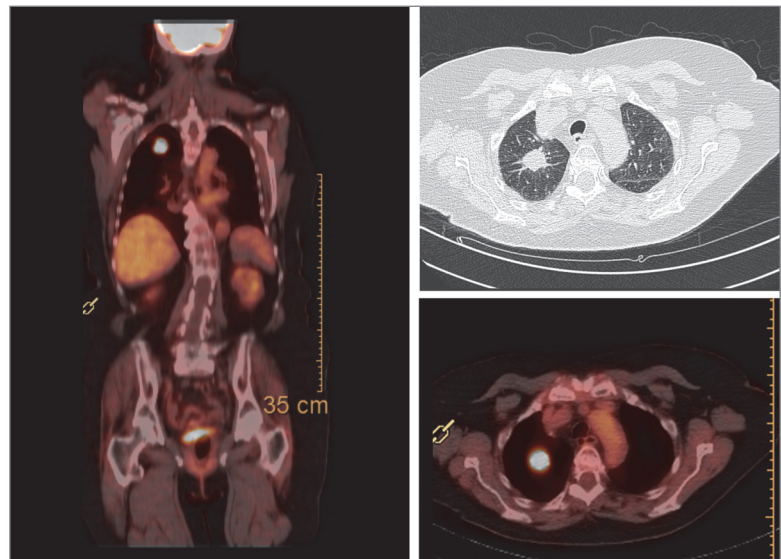


Abb. 1: NSCLC im rechten Oberlappen. Der Primärtumor zeigt eine intensive FDG-Speicherung. Links fusionierte FDG-PET/CT in koronaler Schicht. Rechts oben CT im Lungenfenster in axialer Schicht, rechts unten fusionierte FDG-PET/CT in axialer Schicht.

N-Staging

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und insbesondere ihre genaue Lokalisation haben großen Einfluss auf das weitere therapeutische Vorgehen (Bille 2009). Viele Studien haben bis heute den Wert der FDG-PET-CT gerade bei dieser Fragestellung untersucht. Die Ergebnisse sind in einer Meta-Analyse aktuell erneut publiziert (Wu 2013).

Vor allem geht es darum, die Stadien N0-N2, die noch chirurgisch resektabel sind, vom Stadium N3 (kontralaterale, mediastinale Lymphknotenmetastasen) zu unterscheiden.

Durch Analyse der CT allein entgehen viele Mikrometastasen dem Nachweis. Bei Annahme eines Cutoff-Wertes von 1 cm als Kriterium für Malignität können lediglich Sensitivitäten und Spezifitäten von 60-80% erreicht werden (Gould 2003), was zu vielen falsch negativen Befunden führt. In der kürzlich publizierten Meta-Analyse von Wu et al. zur Wertigkeit der FDG-PET/CT wurden Werte für Sensitivität und Spezifität von 72% bzw. 91% angegeben (für alle NSCLC). In einer Subgruppenanalyse von T1-Patienten waren die Angaben 51% und 98%, in einer Subgruppe von Patienten mit hoher Prävalenz für TBC sank die Spezifität auf 89% (Sensitivität 64%).

Eine 100%ige Sensitivität beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen wird jedoch auch in Zukunft mit der FDG-PET/CT nicht gelingen können. Das liegt zum einen daran, dass auch mit verbesserten Kamerasystemen einige Mikrometastasen weiterhin dem Nachweis entgehen, sei es aufgrund des Auflösungsvermögens oder aber auch der metabolischen Aktivität der verschiedenen histologischen Subtypen. Falsch positive Befunde können wiederum in der FDG-PET durch entzündliche Veränderungen entstehen. Ein klarer Cutoff-Wert der SUV-Werte (= standardized uptake value) von Lymphknoten zur Unterscheidung maligne – benigne konnte bislang nicht ermittelt werden, zum einen auch aufgrund unterschiedlicher Untersuchungsprotokolle (eingesetzte FDG-Aktivitäten, etc.).

Daraus folgt, dass auf die histologische Sicherung FDG-positiver Lymphknoten mittels Mediastinoskopie weiterhin nicht verzichtet werden kann. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass durch die FDG-PET/CT ggf. positive, stoffwechselaktive Lymphknoten identifiziert werden können, die aufgrund ihrer Lage im Falle einer Mediastinoskopie nicht routinemäßig erreicht werden (z.B. posteriore, subcarinale Region). Hier liefert die Bildgebung wichtige Informationen, welche Lymphknoten zur histologischen Sicherung der Diagnose gewonnen bzw. punktiert werden sollen (Detterbeck 2003).

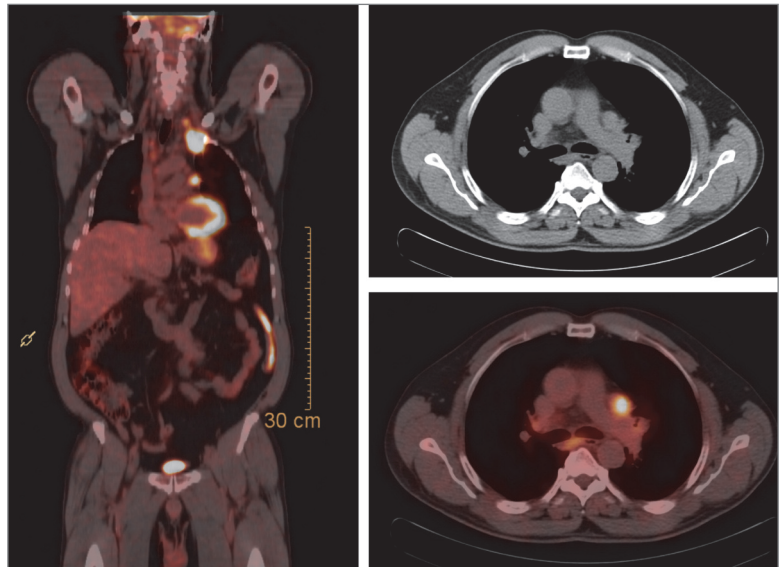


Abb. 2: NSCLC links apikal mit mediastinaler Lymphknotenmetastasierung. Links fusionierte FDG-PET/CT in koronaler Schicht. Rechts oben CT im Weichteilfenster in axialer Schicht, rechts unten fusionierte FDG-PET/CT in axialer Schicht.

M-Staging

Bei ungefähr 18-36% aller NSCLC-Patienten können zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose bereits Fernmetastasen diagnostiziert werden (Quint 2007). Diese Fernmetastasen kommen in Leber, Nebennieren, Skelett, Hirn und Lunge vor (absteigende Häufigkeit). Der Nachweis dieser Fernmetastasen ist deshalb so wichtig, da sich hieraus direkt therapeutische Konsequenzen ergeben, da eine chirurgische Resektion entfällt und direkt mit einer systemischen Therapie begonnen wird. Van Tinteren et al. konnten bereits 2002 in einer randomisierten Studie zeigen, dass eine FDG-PET-Untersuchung zusätzlich zum konventionellen Staging (CT des Thorax und Oberbauches, ggf. Skelettszintigraphie und MRT des Schädels) die Anzahl der chirurgischen Therapien reduziert (in Patienten der Stadien I-II von 46% auf 25% und im Stadium III von 29% auf 11%). Dies ist nicht nur für den einzelnen Patienten wichtig, der von Beginn an individuell eine optimierte Therapie bekommt, sondern auch unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten hinsichtlich der Kosteneffizienz (Schreyögg 2010).

Nebennierenläsionen können mit Hilfe der FDG-PET mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden (jeweils > 90%; Kumar

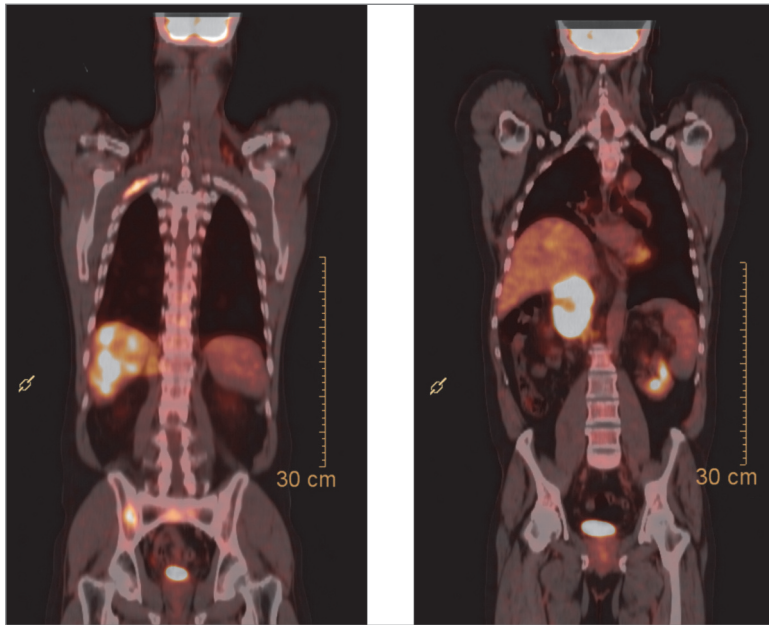


Abb. 3: Fusionierte FDG-PET/CT in koronaler Schicht. Links NSCLC mit ossären Metastasen im rechten Os ilium sowie in einer Rippe rechts apikal. Rechts NSCLC mit Nebennierenmetastase rechts.

2004), auch beim Nachweis von Knochenmetastasen ist die FDG-PET der Skelettszintigraphie überlegen (Cheran 2004, Liu 2010). Beim Nachweis von Lebermetastasen zeigte die FDG-PET bei gleich hoher Sensitivität eine höhere Spezifität als die CT allein (Marom 1999), aufgrund unterschiedlicher FDG-Anreicherungen in gutartigen und bösartigen Leberläsionen. Eine Kombination beider Verfahren mittels FDG-PET-CT bietet die größtmögliche Sicherheit beim Nachweis von Fernmetastasen aufgrund der besseren Lokalisation pathologisch erhöhter FDG-Anreicherungen (de Wever 2007). Lediglich beim Nachweis von Hirnmetastasen ist die FDG-PET aufgrund des hohen physiologischen zerebralen Glukosestoffwechsels nicht geeignet. Hier ist die MRT das Verfahren der Wahl.

Besondere Schwierigkeiten

Auch die Kombination der morphologischen (CT) mit der funktionellen (PET) Bildgebung kann 100%ige Sensitivitäten und Spezifitäten nicht erreichen.

Falsch negative Befunde können bei Mikrometastasen auftreten, die auch in der FDG-PET aufgrund des Auflösungsvermögens dem Nachweis entgehen können. Bei kleinen pulmonalen Rundherden ist auch die Atemverschieblichkeit der Herde in der PET-Untersuchung ein Problem, da es hier zu einem „Verschmieren“ des FDG-Signals kommen kann. Hier bleibt abzuwarten, ob in Zukunft durch geeignete Atemtriggerungsverfahren eine genauere und schärfere Lokalisation der FDG-Speicherung intrapulmonal zu einer Verbesserung der Diagnostik führen wird. Ein weiterer Grund falsch negativer Befunde kann in der Tumorbilogie liegen, d.h. dass bestimmte Lungenkarzinome (BAC, neuroendokrine Tumoren) schlechter FDG speichern als beispielsweise Adenokarzinome. Hier kann der Einsatz von weiteren Tracern, z.B. [18F]FLT als Proliferationsmarker oder [68Ga]DOTATATE für die Karzinoide neue diagnostische Perspektiven bieten. Die Wertigkeit dieser Verfahren kann jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht sicher beurteilt werden.

Falsch positive Befunde in der FDG-PET können sich bei entzündlichen Veränderungen ergeben. Schwierig wird die Abgrenzung hier, wenn sich die zu Grunde liegenden Erkrankungen ebenfalls mit soliden pulmonalen Rundherden in der morphologischen Bildgebung bemerkbar machen (z.B. Aspergillome). Auch die physiologische FDG-Anreicherung in Muskel- oder braunem Fettgewebe kann diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Hier ist jedoch die anatomische Zuordnung der FDG-Speicherungen durch das CT entscheidend. Auch kann die FDG-Speicherung im braunen Fettgewebe (häufig bei jungen, schlanken Menschen) durch Wärmezufuhr (Zudecken) bzw. medikamentöse Vorbereitung (Beta-Blockergabe, falls klinisch vertretbar) reduziert werden.

Schlussfolgerungen

Die FDG-PET-CT ist als Kombinationsuntersuchung im Staging des NSCLC klinisch etabliert und den jeweils einzelnen Verfahren (CT oder PET allein) überlegen.

Aufgrund einer genaueren bildgebenden Diagnostik können individuell für den Patienten die therapeutischen Möglichkeiten besser genutzt und unnötige chirurgische Eingriffe vermeiden werden. Dies ist auch unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten ein wichtiger Vorteil gegenüber dem konventionellen Staging.

Ein weiterer Vorteil liegt in der Erhebung von Ausgangsbefunden (FDG-Speicherung im Primärtumor vor Beginn der Therapie), die im Verlauf der weiteren Nachsorge zur Therapiekontrolle und Rezidiv-

diagnostik (Nachweis von vitalem Tumorgewebe) genutzt werden können.

Einige Autoren haben sich auch mit dem prognostischen Wert der initialen FDG-Anreicherung im Primärtumor beschäftigt. Trotz einiger interessanter Arbeiten (Wainer 2012, Zhang 2012) kann noch nicht abschließend geklärt werden, ob die Intensität der FDG-Speicherung einen prognostischen Wert hinsichtlich der Überlebensrate oder möglicher Rezidive besitzt.

SCLC

Anders als das NSCLC ist das SCLC ein sehr aggressiver Tumor. Die SCLC wachsen in der Regel sehr schnell und bei ca. 70-80% der Patienten können bereits bei der initialen Diagnosestellung Metastasen nachgewiesen werden. Die therapeutischen Optionen und die Prognose der Patienten sind somit deutlich schlechter als bei den NSCLC-Tumoren. Von einigen Autoren werden die SCLC deshalb als primär systemische Erkrankung eingestuft, unabhängig vom Tumorstadium (Argiris 2001).

Traditionell werden die SCLC in Anlehnung an das System der Veterans Administration Lung Cancer Study Group (Mountain 1978) mit einem einfacheren System klassifiziert. Unterschieden werden „limited disease (LD)“ und „extensive disease (ED)“.

Tumoren im Stadium LD sind dabei auf einen Hemithorax begrenzt (inklusive mediastinaler und supraclavikulärer Lymphknoten), wohingegen alle Tumoren, die über einen Hemithorax hinausreichen als ED klassifiziert werden.

Der Unterschied in der Therapie beider Stadien ist, dass zusätzlich zur systemischen Therapie bei den Patienten mit limited disease noch eine Bestrahlungstherapie möglich ist.

Die Anforderung an die Bildgebung, die im konventionellen Staging aus den gleichen Untersuchungen besteht wie bei den NSCLC-Patienten, besteht darin, die SCLC-Patienten den beiden Gruppen korrekt zuzuordnen.

Mit Hilfe der FDG-PET-CT konnten Fischer et al. (Fischer 2007) zeigen, dass bei gleicher Spezifität die Sensitivität von 79% auf 93% gegenüber dem konventionellen Staging gesteigert werden konnte. In dieser und einer weiteren Studie (Brink 2004) mussten dadurch die therapeutischen Strategien bei 17 bzw. 12% der Patienten korrigiert werden.

Hinsichtlich der Limitierungen (hoher FDG-Uptake im Gehirn – schlechterer Nachweis von Hirnmetastasen) sei auf die Ausführungen bei den NSCLC verwiesen.

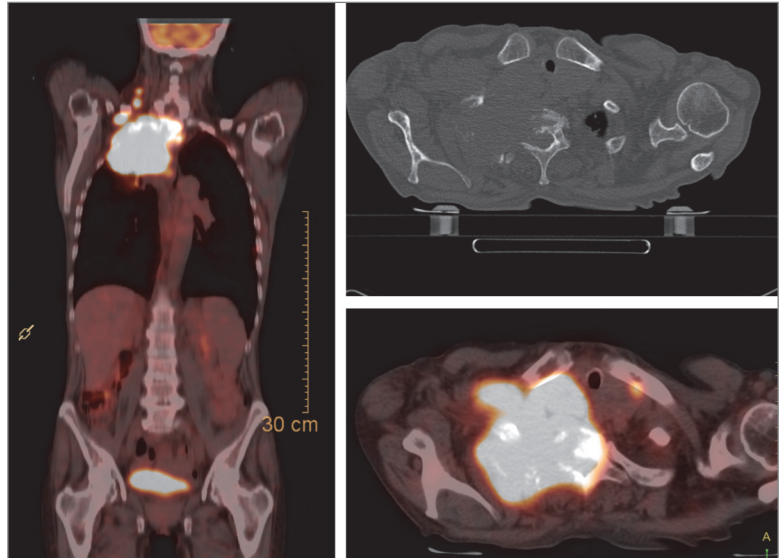


Abb. 4 a: SCLC rechts apikal (Pancoast-Tumor) mit ossärer Destruktion des Wirbelkörpers und der angrenzenden Rippen rechts. Links fusionierte FDG-PET/CT in koronaler Schicht. Rechts oben CT im Knochenfenster in axialer Schicht, rechts unten fusionierte FDG-PET/CT in axialer Schicht.

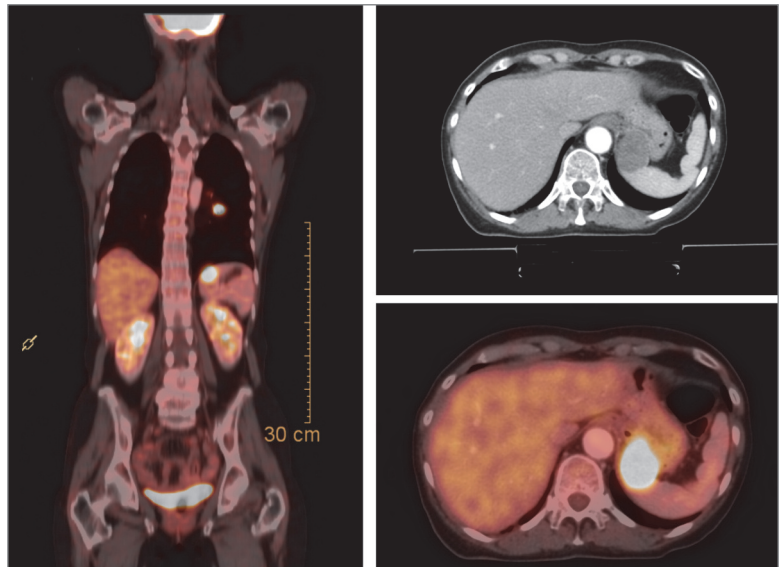


Abb. 4 b: SCLC mit Metastase in der Milz. Links fusionierte FDG-PET/CT in koronaler Schicht. Rechts oben CT im Weichteilfenster in axialer Schicht, rechts unten fusionierte FDG-PET/CT in axialer Schicht.

Auch bei den SCLC-Patienten gibt es Arbeiten, die sich mit der prognostischen Wertigkeit der initialen FDG-PET/CT-Untersuchung befassen. Insgesamt scheint ein hoher initialer FDG-Uptake mit einer schlechteren Überlebensrate einherzugehen, wobei die Datenlage zu einer abschließenden Beurteilung oder der Angabe eines Cutoff-Wertes in der SUV-Analyse nicht ausreichend ist.

Literatur

- [1] Argiris A, Murren JR (2001) Staging and clinical prognostic factors for small-cell lung cancer. *Cancer J* 7: 437-447
- [2] Bille A, Pelosi E, Skanjeti A, et al. (2009) Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothoracic Surg* 36: 440-445
- [3] Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. (2004) Impact of [18F]FDG-PET on the primary strategy of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 1614-1620
- [4] Cheran SK, Herndon JE, Patz EF, et al. (2004) Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 44: 317-325
- [5] Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ, et al. (2003) Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 123: 167S-175S
- [6] De Wever W, Ceyssens S, Mortelmans L, et al. (2007) Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 17: 23-32.
- [7] Divisi D, Di Tommaso S, Di Leonardo G, et al. (2010) 18-Fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computerized tomography versus computerized tomography alone for the management of solitary lung nodules with diameters inferior to 1.5 cm. *Thorac Cardiovasc Surg* 58: 422-426
- [8] Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, et al. (2000) Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 20: 43-58
- [9] Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, et al. (2000a) FDG PET of pleura effusions in patients with non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 175: 245-249
- [10] Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. (2007) A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 18: 338-345
- [11] Gallgher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. (1978) Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 19: 1154-1161
- [12] Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. (2003) Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 139: 879-892

- [13] Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, et al. (2002) Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 122: 1918-1924
- [14] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. (2009) Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59: 225-249
- [15] Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, et al. (2004) 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 45: 2058-2062
- [16] Langer CJ, Besse B, Gualberto A, et al. (2010) The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*
- [17] Liu T, Xu JY, Xu W, et al. (2010) Fluorine-18 deoxyglucose Positron emission tomography, magnetic resonance imaging and bone scintigraphy for the diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer: which one is the best? A Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*
- [18] Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. (1999) Staging non-small cell lung cancer with whole body PET. *Radiology* 212: 803-809
- [19] Mountain CF (1978) Clinical biology of small cell carcinoma: relationship to surgical therapy. *Semin Oncol* 5: 272-279
- [20] Patz EFJr, Lowe VJ, Hoffmann JM, et al. (1993) Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 188: 487-490
- [21] Pfannenberger AC, Aschoff P, Brechtel K, et al. (2007) Low dose non-enhanced CT versus standard dose contrast-enhanced CT in combined PET/CT protocols for staging and therapy planning in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34: 36-44
- [22] Quint LE (2007) Staging non-small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 7: 148-159
- [23] Saif MW, Tzannou I, Makrilia N, et al. (2010) Role and cost effectiveness of PET/CT in management of patients with cancer. *Yale J Biol Med* 83: 53-65
- [24] Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. (2009) EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 45: 931-991
- [25] Schreyögg J, Weller J, Stargardt T, et al. (2010) Cost-Effectiveness of Hybrid PET/CT for Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med* 51: 1668-1675
- [26] Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM (2003) Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol* 4: 45-55
- [27] Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. (2002) Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomized trial. *Lancet* 359: 1388-1393
- [28] Wainer Z, Daniels MC, Callahan J, et al. (2012) Sex and SUVmax: Sex-dependent prognostication in early non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 53: 1-10
- [29] Wu Y, Li P, Zhang H, et al. (2013) Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 132: E37-47

- [30] Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. (2006) Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med* 47: 443-450
- [31] Zhang H, Wroblewski MSK, Liao S, et al. (2012) Prognostic value of metabolic tumor burden from 18F-FDG PET in surgical patients with non-small-cell lung cancer. *Acad Radiol*