

Diplomarbeit

# **Korrelation von PET-Befunden mit Histologie und Lokalbefund von thoraxchirurgischen Patienten**

eingereicht von  
**Barbara Korak**  
Mat. Nr.: 0211284

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**  
an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Universitätsklinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Thorax-  
und hyperbare Chirurgie**

unter der Anleitung von  
**Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner**

Graz, 21.09.09

### **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 21.09.09

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit nur das Maskulinum verwendet. Selbstverständlich sind jedoch, sofern nicht explizit angegeben, immer beide Geschlechter gemeint.*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir während der Erstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind.

Allen voran danke ich Frau Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner für die Bereitstellung des Themas und die Unterstützung in der Schaffensphase der Arbeit.

Weiters gilt mein Dank Herrn Rektor Univ. Prof. Dr. Josef Smolle für die statistische Auswertung der Daten.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Univ. Prof. Dr. Reingard Aigner für die Unterstützung bei der Korrektur seitens der Nuklearmedizin bedanken.

Ebenfalls danke ich Herrn Ass. Dr. Paul Swatek für die hervorragende Betreuung. Er war mir beim Erstellen dieser Arbeit eine sehr große Hilfe und immer bemüht meine Fragen ehestmöglich zu beantworten.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Freund Martin, der das ganze Studium hindurch mein emotionaler Rückhalt war. Er ging mit mir durch alle Höhen und Tiefen, die das Studium so mit sich brachte, und wusste immer wieder, wie er mich aufheitern konnte. Außerdem danke ich ihm für seinen computerfachlichen Rat während der Erstellung der Diplomarbeit, er war mir wirklich eine unerlässliche Hilfe.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern bedanken. Ohne sie wäre ich nie so weit gekommen, denn sie haben immer an mich geglaubt. Nicht nur ihre finanzielle Unterstützung, sondern vor allem ihr seelischer Beistand hat mich so weit gebracht. Danke!

# Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i> .....	I
Danksagungen.....	II
Inhaltsverzeichnis .....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VII
Tabellenverzeichnis .....	VIII
Diagrammverzeichnis .....	IX
Abstract.....	XI
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Problemstellung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Allgemeine Grundlagen zur PET</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2.1 F18-FDG - Mehrspeicherung</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Physikalische Grundlagen der Positronenemissions-tomographie</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3.1 Beta – Plus – Zerfall</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3.2 Positronenstrahler für PET</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3.3 Das Indikatorprinzip („Tracerprinzip“)</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3.4 Koinzidenzmessung</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3.5 Flugzeitmessung („time of flight“, TOF)</b> .....	<b>7</b>
<b>1.3.6 Schichtbilderzeugung</b> .....	<b>8</b>
<b>1.3.6.1 Strahlungsnachweis im Detektor</b> .....	<b>8</b>
<b>1.3.6.2 Ortsbestimmung des Szintillationsereignisses</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3.6.3 Bestimmung der Koinzidenzlinien</b> .....	<b>10</b>
<b>1.3.6.4 2D- und 3D-Messung</b> .....	<b>10</b>
<b>1.3.6.5 Schichtbildrekonstruktion</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3.6.6 Schwächungskorrektur</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3.6.7 Streustrahlungskorrektur</b> .....	<b>12</b>
<b>1.3.7 Quantitative Aktivitätsbestimmung und SUV</b> .....	<b>13</b>
<b>1.3.8 Gerätetypen</b> .....	<b>13</b>
<b>1.3.9 Kombinierte PET/CT Geräte</b> .....	<b>14</b>
<b>1.4 Glucosestoffwechsel</b> .....	<b>15</b>
<b>1.4.1 Regulation des Glucosestoffwechsels</b> .....	<b>16</b>
<b>1.4.2 Glucoseaufnahme</b> .....	<b>17</b>
<b>1.4.3 Abbau von Glucose in der Glycolyse</b> .....	<b>18</b>
<b>1.4.4 F18-FDG Metabolismus</b> .....	<b>18</b>
<b>2 Patienten und Methoden</b> .....	<b>19</b>
<b>3 Ergebnisse – Resultate</b> .....	<b>22</b>

<b>3.1 Patientenimmanente Faktoren</b> .....	22
<b>3.2 Sensitivität und Spezifität</b> .....	23
<b>3.2.1 F18-FDG-PET</b> .....	23
<b>3.2.2 CT</b> .....	25
<b>3.2.3 Probeexcision</b> .....	25
<b>3.3 Ergebnisse bezogen auf das TNM-System</b> .....	27
<b>3.4 Therapie</b> .....	32
<b>4 Diskussion</b> .....	34
<b>4.1 Patientenimmanente Faktoren</b> .....	34
<b>4.2 Sensitivität und Spezifität</b> .....	35
<b>4.3 Ergebnisse bezogen auf das TNM-System</b> .....	37
<b>4.4 Schlussfolgerungen</b> .....	40
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	XII
<b>Lebenslauf</b> .....	XV

## Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
BGO	Wismutgermanat
Bq/ml	Bequerel pro Milliliter
bzw.	beziehungsweise
C <sup>11</sup>	Kohlenstoff
ca.	circa
Cs	Caesium
CT	Computertomographie
DG	Desoxyglucose
d. h.	das heisst
et al.	et altera
EUS	endoskopischer Ultraschall
F <sup>18</sup>	Fluor
FDG	Fluordesoxyglucose
Ge	Germanium
GLUT	Glucosetransporter
GSO	Gadolinium-Oxyorthosilikat
keV	Kiloelektronenvolt
kJ/mol	Kilojoule pro Mol
LSO	Lutetium-Oxyorthosilikat
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minuten
mm	Millimeter
mSv	Millisievert
N <sup>13</sup>	Stickstoff
NaI(Tl)	Natriumiodidkristalle
O <sup>15</sup>	Sauerstoff
OP	Operation
PE	Probeexcision
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SUV	standardized uptake value

TNM  
UICC

Tumor, Node, Metastase  
Union internationale contre le cancer

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schema einer Koinzidenzanordnung [3].....	7
Abbildung 2: Messung im 2D-Modus (mit Septen) und im 3D-Modus (ohne Septen) [3].....	11
Abbildung 3: Probeexcision verglichen mit F18-FDG-PET-Befund .....	26

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Glucosehomöostase bei Nahrungszufuhr und Nahrungskarenz [4].....	16
Tabelle 2: F18-FDG-PET: Sensitivität und Spezifität.....	24
Tabelle 3: Probeexcision: Sensitivität und Spezifität .....	26
Tabelle 4: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung Bronchuskarzinom [6] .....	28
Tabelle 5: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom [6].....	29
Tabelle 6: F18-FDG-PET-Untersuchung in der Lunge .....	36
Tabelle 7: Prozentanteile von Lungen- bzw. Ösophaguskarzinomen in T <sub>1</sub> -T <sub>4</sub> .....	38

## Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Verteilung der Organsysteme .....	23
Diagramm 2: Häufigkeiten der einzelnen T-Stadien .....	30
Diagramm 3: Häufigkeit der T-Stadien bezogen auf Organe.....	30
Diagramm 4: Häufigkeit der einzelnen N-Stadien.....	31
Diagramm 5: F18-FDG-PET-Befund im Vergleich mit OP-Häufigkeit.....	32

## Zusammenfassung

**Hintergrund und Fragestellung:** Das Speicherverhalten von Läsionen im F18-FDG-PET ist von der Höhe der Glucoseaufnahme in die Zelle abhängig. Nicht nur Neoplasien, sondern auch entzündliche Prozesse verfügen über einen erhöhten Glucosemetabolismus – daher ist es mitunter schwierig diese voneinander zu unterscheiden. Außerdem existieren auch innerhalb neoplastischer Läsionen große Unterschiede. Ziel unserer retrospektiven Studie war es zu klären, ob eine Beziehung zwischen PET-Befunden und Histologie oder Lokalbefunden bei thoraxchirurgischen Patienten der Universitätsklinik Graz gefunden werden kann.

**Patienten und Methoden:** 533 Patienten erhielten zwischen Jänner 2006 und März 2009 eine F18-FDG-PET-Untersuchung und waren gleichzeitig stationär an der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie. Ihre Daten wurden im Rahmen der Studie aus den Krankenakten erfasst. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien betrug die Patientenzahl 506 (343 Männer, 163 Frauen, Durchschnittsalter 61 Jahre).

**Ergebnisse:** Für die F18-FDG-PET-Untersuchung ergaben sich an der Universitätsklinik Graz eine Sensitivität von 92,6% und eine Spezifität von 39,6%. Für die CT-Untersuchung konnten eine Sensitivität und Spezifität von 95,5% bzw. 11,1% berechnet werden.

**Schlussfolgerungen:** In der vorliegenden Studie konnte bewiesen werden, dass die F18-FDG-PET-Untersuchung bei thoraxchirurgischen Patienten mit der Histologie der Operationspräparate korreliert. Bezüglich der Sensitivität konnte mit der CT-Untersuchung aber ein höherer Wert als mit der F18-FDG-PET-Untersuchung erzielt werden. Die hohe Anzahl an falsch negativen F18-FDG-PET-Befunden bei kleinen Läsionen – was eine eindeutige Schwachstelle von F18-FDG-PET- gegenüber CT-Untersuchungen darstellt - könnte sich durch neuere Geräte mit verbesserter Auflösung bald vermindern.

## Abstract

**Background and objective:** The behaviour of FDG uptake of lesions in F18-FDG-PET is dependent of the level of glucose uptake into the cell. Not only neoplasia, but also inflammations have a higher metabolism of glucose, that's why it is often difficult to distinguish between these. Within neoplastic lesions there exist big differences as well. The aim of our retrospective study was to assess whether there's a relation between PET-findings and histological specimen in patients of the Department of Thoracic and Hyperbaric Surgery at the University Hospital Graz, or not.

**Patients and methods:** 533 Patients underwent F18-FDG-PET imaging between January 2006 and March 2009 and were at the Department of Thoracic and Hyperbaric Surgery at the same time. Their data were gathered from the patient records. After the exclusion there were 306 patients (343 men, 163 women, median age 61 years).

**Results:** For F18-FDG-PET a sensitivity of 92,6% and a specificity of 39,6% were calculated. CT showed a sensitivity of 95,5% and a specificity of 11,1%.

**Conclusion:** In our study we could prove, that F18-FDG-PET imaging in patients of the Department of Thoracic and Hyperbaric Surgery correlates with histology. Regarding sensitivity CT could provide higher values than F18-FDG-PET imaging. The high number of false negative F18-FDG-PET findings in small lesions – which clearly illustrates the weak point of F18-FDG-PET imaging compared to CT – might decrease soon because of newer equipment with higher resolution.

# 1 Einleitung

## 1.1 Problemstellung

Patienten mit Beschwerden im Thoraxbereich konsultieren den Arzt meist mit sehr unspezifischen Symptomen, wie lang anhaltender Husten, Atemnot oder Druckgefühl in der Brust. Nach der physikalischen Untersuchung folgt dann meist noch ein Thoraxröntgen. Oft werden auch bei routinemäßigen Röntgenuntersuchungen Auffälligkeiten im Thorax – wie vergrößerte Lymphknoten, Lungenrundherde oder Ösophagusanomalien - entdeckt. Als Nächstes erfolgt die Überweisung zur Computertomographie um morphologische Schichtbilder des Thorax zu bekommen. Werden auch hier Auffälligkeiten beobachtet, wird der Patient meist auf die Thoraxchirurgie überwiesen. Um nicht primär invasiv vorgehen zu müssen, besteht seit einigen Jahren die Möglichkeit, vor der röntgengezielten Stanzbiopsie bzw. chirurgischen Probeexcision, eine Positronenemissionstomographie (PET) durchzuführen. Hierbei wird nicht die Morphologie - wie bei der CT-Untersuchung - dargestellt, sondern man erhält ein funktionelles Abbild des Stoffwechselprozesses im Gewebe. Der meistgenutzte Tracer für die PET ist Fluordesoxyglucose (F18-FDG).

Das Speicherverhalten von Läsionen im F18-FDG-PET ist vom Grad der Glucoseaufnahme in die Zelle abhängig. Nicht nur Neoplasien, sondern auch entzündliche Prozesse verfügen über einen erhöhten Glucosemetabolismus - daher ist es mitunter schwierig diese voneinander zu unterscheiden. Darüber hinaus ist auch das Speicherverhalten unterschiedlicher Neoplasien – sogar innerhalb einer einzigen Tumorentität – mitunter unterschiedlich.

Das Ergebnis der F18-FDG-PET-Untersuchung stellt eine wichtige Grundlage für die weitere Vorgehensweise in der Diagnostik bzw. der Therapieplanung dar.

Bei pathologischem F18-FDG-PET-Befund wird als nächster diagnostischer Schritt eine Probeexcision zur histologischen Sicherung des Befundes durchgeführt. Handelt es sich um ein Malignom, wird je nach Stadium, Alter und körperlicher bzw. geistiger Verfassung des Patienten, für eine Operation mit kurativer Intention

oder für eine palliative Therapie entschieden. Bei bestimmten Tumortypen wird vor der Operation eine neoadjuvante Chemo- bzw. Chemo/Radiotherapie veranlasst. Spricht die Befundkonstellation jedoch für eine benigne Erkrankung kann je nach Diagnose nur kontrolliert, medikamentös therapiert oder chirurgisch interveniert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit soll in einer retrospektiven Datenanalyse die Korrelation von F18-FDG-PET-Befunden mit dem chirurgisch erhobenen Lokalbefund und dem histopathologischen Befund im thoraxchirurgischen Routinekollektiv untersucht werden. Ziel ist die Feststellung der Spezifität und Sensitivität von F18-FDG-PET-Untersuchungen in dieser Patientengruppe.

Der zweite Focus richtet sich auf Häufigkeit von Operationen nach F18-FDG-PET-Untersuchungen, Relation zwischen kurativen und palliativen Therapieansätzen, Früherkennung von Malignomen, Abhängigkeit des F18-FDG-PET-Ergebnisses von der Größe der Läsion und geschlechtsspezifische Unterschiede im untersuchten Kollektiv.

Zunächst sollen jedoch einige essentielle Grundlagen dargestellt werden.

## **1.2 Allgemeine Grundlagen zur PET**

Mit der F18-FDG-PET (= **Positronen-Emissions-Tomographie**) steht ein nichtinvasives Verfahren zur dreidimensionalen, regionalen Messung unterschiedlicher physiologischer Parameter zur Verfügung. Das physiologische Prinzip der F18-FDG-Anwendung beruht darauf, dass wie Glucose auch Desoxyglucose über einen Transporter in die Zelle gelangt. Während die Metaboliten von Glucose die Zelle rasch wieder verlassen, verbleibt die phosphorylierte DG aber über längere Zeit intrazellulär (metabolic trapping). Damit ist die Höhe der über Markierung mit  $^{18}\text{F}$  messbaren Aufnahme von DG ein Maß für den Glucosestoffwechsel. In Tumoren ist die Glucoseutilisation deutlich

gesteigert, ebenso akkumuliert F18-FDG z.B. im Herzmuskel proportional zur myokardialen Glucoseutilisation.

Ein für die onkologische Diagnostik entscheidender Vorteil ist die Möglichkeit der Ganzkörperdarstellung. Zu folgenden Fragestellungen kann die Ganzkörper-F18-FDG-PET wichtige Beiträge liefern:

- Stadieneinteilung durch Erfassung des Ausbreitungsgrades
- Vitalitätsbeurteilung zur Therapiekontrolle oder vor Biopsie
- Rezidivdiagnostik [1]

### **1.2.1 F18-FDG - Mehrspeicherung**

Eine erhöhte physiologische Glucoseaufnahme zeigt sich im Gehirn, im Myokard und partiell in der Darmwand. Pathologische Mehrspeicherung von F18-FDG zeigt sich nach dem unspezifischen Anreicherungsprinzip in Entzündungen und Tumoren. Das Prinzip der Anreicherung im entzündlichen Gewebe beruht einerseits auf einer erhöhten Glucoseaufnahme in aktivierte Leukozyten/Makrophagen im Rahmen akuter Prozesse. Aus der F18-FDG-Anreicherung auch in lymphoplasmazellulären, nichtgranulozytären Prozessen resultiert die Nachweismöglichkeit chronischer Entzündungen.

Im Verlauf maligner Transformation einer Zelle ist die Steigerung des Glucosetransportes ein frühzeitiges Ereignis, das sogar der morphologisch erkennbaren Gewebeveränderung vorausgeht. Deshalb ist F18-FDG als Marker des Glucosemetabolismus grundsätzlich für die frühe Diagnose eines Malignoms geeignet [2].

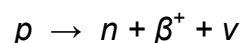
Der Tracer wird über die Nieren und die Harnblase innerhalb von 24 Stunden beinahe völlig ausgeschieden, wodurch diese Organe bei der F18-FDG-PET-Untersuchung nur eingeschränkt beurteilbar sind. Jedoch nicht nur die biologische Ausscheidung, sondern auch die Halbwertszeit von 110 Minuten spielt bei der Verminderung der Radioaktivität im Körper eine Rolle. Die Effektivdosis einer F18-FDG-PET-Untersuchung beträgt ca. 8 mSv.

## 1.3 Physikalische Grundlagen der Positronenemissionstomographie

In der PET – Technik werden Positronenstrahler verwendet, die eine Aufnahmetechnik ermöglichen, welche im Prinzip ohne Kollimatoren und deren empfindlichkeitsbegrenzende Eigenschaften auskommen. Gemessen werden die Gammaquanten – Paare der Vernichtungsstrahlung (Anihilationsstrahlung), welche als Folge von Beta – plus – Umwandlungen entsteht.

### 1.3.1 Beta – Plus – Zerfall

Kerne mit einem Protonenüberschuss – im Vergleich zu den in stabilen Nukliden vorliegenden Protonen- und Neutronenzahlen – sind instabil. Hier wandelt sich ein Proton um in ein Neutron und ein Positron. Das Positron oder Beta – Plus – Teilchen wird als Beta – Plus – Strahlung emittiert. Aus Impulserhaltungsgründen wird gleichzeitig ein weiteres Teilchen, ein Neutrino, abgegeben. Die kinetische Energie teilt sich auf Positron und Neutrino auf, es entsteht ein kontinuierliches Energiespektrum.



Positronen sind Träger einer positiven elektrischen Elementarladung und haben die gleiche Masse wie die Elektronen. Als Antiteilchen hat das Positron jedoch nur eine sehr kurze Lebensdauer, es vereinigt sich innerhalb weniger Mikrosekunden – nach Abgabe einer kinetischen Energie in Stößen mit umgebenden Atomhüllen – mit einem Elektron, wobei die Masse der beiden Teilchen in 2 Photonen mit je 511 keV Energie umgewandelt wird. Die beiden Photonen werden unter einem Winkel von  $180^\circ$  emittiert. Diese Strahlung nennt man Vernichtungsstrahlung (oder Anihilationsstrahlung), sie kann als Gammastrahlung nachgewiesen werden.



Für den Nachweis der Positronenstrahlung wird das gleichzeitige Auftreten der Vernichtungsquanten sowie deren Abstrahlung in einem Winkel von nahezu exakt  $180^\circ$  ausgenützt. Da nicht der Ort des Zerfalls nachgewiesen werden kann, sondern nur der Ort der Vernichtung, ist die Reichweite des Positrons in Gewebe von großem Interesse: Die energieabhängige maximale Reichweite stellt eine Untergrenze für die physikalische Ortsauflösung für die Untersuchungsgeräte dar.

### **1.3.2 Positronenstrahler für PET**

Die vier wichtigsten Positronenstrahler für die nuklearmedizinische PET-Diagnostik sind C-11, N-13, O-15 und F-18. Diese sehr kurzlebigen Radionuklide werden in Zyklotronen (=Kreisbeschleunigern) hergestellt. Für F-18 mit seiner vergleichsweise langen Halbwertszeit von 110 min ist ein Transport zu Krankenhäusern mit PET-Scannern ohne Zyklotron möglich. Die Halbwertszeiten der weiteren Nuklide sind 20 min und weniger. Die Verwendung dieser Nuklide ist daher an den Produktionsort gebunden und erfordert ein Zyklotron in unmittelbarer Nähe.

### **1.3.3 Das Indikatorprinzip („Tracerprinzip“)**

Dem Patienten wird eine Substanz verabreicht (meist durch intravenöse Injektion, seltener oral), die aus zwei Komponenten besteht, dem Indikator und der radioaktiven Markierung.

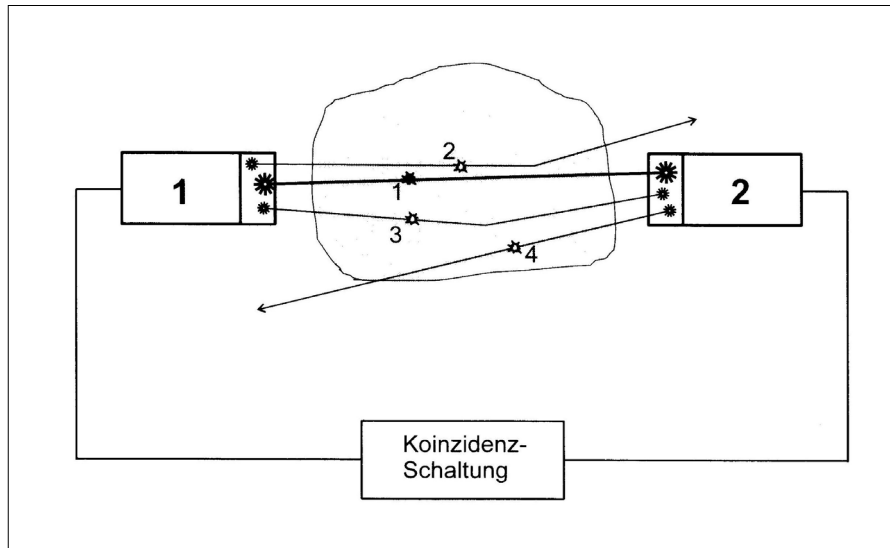
Der Indikator (Trägersubstanz, Pharmakon, Tracer) wird aufgrund der Fragestellung ausgewählt und reichert sich selektiv in einem bestimmten Organ oder in einer bestimmten Gewebeart an, oder ist Teil eines zu untersuchenden Stoffwechselprozesses.

Die diagnostische Information besteht im räumlichen und/oder zeitlichen Verteilungsmuster dieser Trägersubstanz. Da die Trägersubstanz allein nicht sichtbar ist, wird ein radioaktives Nuklid chemisch angekoppelt. Diese radioaktive Markierung dient der Sichtbarmachung der Verteilung der Trägersubstanz.

Die Verteilung des Radiopharmakons kann nun ermittelt werden, indem die vom Markierungsnuklid emittierte Strahlung, die den Körper des Patienten verlässt, gemessen wird.

#### **1.3.4 Koinzidenzmessung**

Der Nachweis der Positronenemitter erfolgt durch die Registrierung des pro Umwandlung entstehenden Vernichtungsquanten-Paares mit Hilfe von so genannten Koinzidenz-Detektoren. Ein derartiger Detektor besteht aus einem paar von Detektoren, die auf gegenüberliegenden Seiten des zu messenden Objekts angeordnet sind. Wird in gleichen Detektoren gleichzeitig („koinzident“) je ein Gammaquant registriert, so wird angenommen, dass diese beiden Quanten von einem Anihilationsprozess herrühren, der auf der Verbindungslinie – der Koinzidenzlinie – der beiden Detektoren stattgefunden hat. Als „gleichzeitig“ gelten zwei Ereignisse, die innerhalb des so genannten Koinzidenzfensters auftreten. Das Koinzidenzintervall beträgt je nach Detektortyp 6-12 ns.



**Abbildung 1: Schema einer Koinzidenzanordnung [3]**

- Ereignis 1: liegt auf einer Koinzidenzlinie und zählt zu den echten Koinzidenzen („trues“)
- Ereignis 2: wird zwar im Detektor 1 nachgewiesen, aber wegen Streuung des zweiten Gammaquants am Detektor 2 vorbei nicht registriert
- Ereignis 3: liegt nicht auf einer Koinzidenzlinie, wird aber wegen Streuung eines Gammaquants in den Detektor 2 registriert und örtlich falsch zugeordnet, zählt zu den gestreuten Koinzidenzen („scatter“)
- Ereignis 4: liegt nicht auf einer Koinzidenzlinie, wird in Detektor 2 als Beitrag zur Einzelzählrate nachgewiesen („singles“), aber nicht registriert
- Ereignis 2+4: wenn beide Ereignisse gleichzeitig auftreten, wird je ein Gammaquant in den gegenüberliegenden Detektoren gemessen und somit fälschlicherweise als Ereignis auf der Verbindungslinie registriert. Zufällige Koinzidenzen („randoms“)

### 1.3.5 Flugzeitmessung („time of flight“, TOF)

PET-Scanner, die Flugzeit- („time of flight“) Informationen nutzen, verbessern die Bildqualität durch eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses („signal-to-noise ratio“, SIN ratio) aufgrund einer verbesserten örtlichen Zuordnung der Anihilationsereignisse.

Bei der Anihilationsreaktion werden durch Umwandlung eines Positrons und eines Elektrons zwei Gammaquanten erzeugt. Treffen beide Quanten auf Detektorkristalle, dann haben sie im Allgemeinen vom Ort der Entstehung bis zu den Detektoren unterschiedlich lange Wege zurückgelegt. Die beiden

Gammaquanten treffen daher nicht gleichzeitig auf die beiden Detektoren auf, vielmehr ergibt sich aus den unterschiedlichen Wegstrecken ein sehr kleiner Zeitunterschied (in einer Nanosekunde legt ein Lichtquant eine Strecke von 30 cm zurück). Die Bestimmung dieses Zeitunterschiedes ergibt eine Information, wo auf der Verbindungslinie („line of response“, LOR) der beiden getroffenen Kristalle das Ereignis stattgefunden hat.

Schnelle Detektoren mit einer hohen Lichtausbeute, welche erlauben die Flugzeitinformation zu nutzen, tragen zusammen mit geeigneten Rekonstruktionsalgorithmen zu einer Optimierung der Bildqualität durch Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses bei. Ein Maß für die erreichbare Bildqualität ist die Empfindlichkeit des Systems, angegeben durch die Anzahl der nachgewiesenen wahren Koinzidenzen pro applizierter Aktivität, oder besser durch die sogenannte „noise equivalent sensitivity“.

### **1.3.6 Schichtbilderzeugung**

Die Erzeugung der Schichtbilder aus den wahren Koinzidenzen bei der Positronenemissionstomographie ist ein rechenintensives und nach wie vor zeitaufwendiges Verfahren, welches in mehreren Schritten erfolgt:

- Strahlungsnachweis im Detektor
- Ortsbestimmung des Szintillationsereignisses
- Bestimmung der Koinzidenzlinien, Korrektur der zufälligen Koinzidenzen
- Schichtbildrekonstruktion
- Schwächungs- und Streustrahlungskorrektur

#### *1.3.6.1 Strahlungsnachweis im Detektor*

Als Detektoren für den Strahlungsnachweis werden in Positronen-Emissions-Tomographen Szintillationsdetektoren eingesetzt. Anders als bei den Gammakameras, wo sich der Thallium-dotierte Natriumiodid-Kristall als Detektor

durchgesetzt hat, sind im Bereich PET unterschiedliche Detektortypen mit jeweils spezifischen Vor- und Nachteilen im Einsatz.

Wismutgermanat (BGO) als Detektormaterial zeichnet sich durch die hohe effektive Ordnungszahl und damit durch eine hohe Nachweiswahrscheinlichkeit für die hochenergetische 511 keV-Strahlung aus. Nachteilig ist die relativ langsame Lichtentstehung.

Andere Detektoren aus Lutetium-Oxyorthosilikat (LSO) oder das mit Cer dotierte Gadolinium-Oxyorthosilikat (GSO) sind sehr rasche Szintillatoren, wodurch Messungen mit höheren Aktivitäten und Zählraten möglich werden. Allerdings ist die Nachweisempfindlichkeit geringer als bei BGO.

Auch mit entsprechend dicken Natriumiodidkristallen (NaI(Tl)) ist die Messung von 511 keV-Gammaquanten möglich. NaI zeichnet sich durch geringe Produktionskosten, hohe Lichtausbeute und gute Energieauflösung aus. Allerdings werden deutlich weniger Quanten durch den Photoeffekt absorbiert, woraus eine schlechtere Empfindlichkeit resultiert.

#### *1.3.6.2 Ortsbestimmung des Szintillationseignisses*

Beim „klassischen“ PET-Scanner mit BGO Detektoren wird zur Ortung der absorbierten Gammaquanten eine Vielzahl von kleinen Einzeldetektoren verwendet (mehr als 10.000). Jeweils mehrere (typisch  $8 \times 8 = 64$ ) Detektoren werden zu einem „Blockdetektor“ zusammengefasst. An der Rückseite dieses Detektorblockes sind 4 Photomultiplier angeordnet. Aus den Signalen der Photomultiplier wird der Ort der Szintillation wie bei einer Gammakamera lokalisiert.

Aus technischen Gründen werden die Blöcke in so genannte „buckets“ zusammengefasst, welche von der Elektronik gemeinsam angesprochen werden können. Diese buckets sind im Inneren der Gantry ringförmig angeordnet und bilden auf diese Weise die Detektorringe.

### *1.3.6.3 Bestimmung der Koinzidenzlinien*

Jeder der Einzeldetektoren eines Detektorringes ist mit einer Vielzahl von gegenüberliegenden Detektoren durch eine Koinzidenzschaltung verbunden, die entstehenden Koinzidenzlinien durchziehen das gesamte Messfeld.

Während der Akquisition wartet die Elektronik permanent auf das gleichzeitige Auftreten von Impulsen in zwei verschiedenen Einzeldetektoren. Gleichzeitig heißt in diesem Fall innerhalb des Koinzidenzfensters. Erkennt die Elektronik eine Koinzidenz, wird die Lage dieser Verbindungslinie der betreffenden Detektoren gespeichert. Aus diesen Daten werden anschließend die Schichtbilder berechnet.

### *1.3.6.4 2D- und 3D-Messung*

Die Ermittlung der Koinzidenzlinien wurde bisher nur in einer Ebene senkrecht zur Längsachse des Scanners diskutiert. Tatsächlich ist die Situation jedoch dreidimensional zu sehen: die Vernichtungsquanten werden in alle Raumrichtungen emittiert.

Bei 2D-Messungen wird die dreidimensionale Aufgabe durch „Septen“ wieder auf einen zweidimensionalen Fall reduziert. Die Septen sind ca. 1 mm dünne, 10 cm breite, ringförmige Lamellenscheiben aus Wolfram, welche axial zwischen die Detektorringe und radial zwischen die Detektorringe und den Patienten eingefahren werden können. Durch diese Scheiben werden schräg einfallende Quanten absorbiert und nur senkrecht zur Längsachse emittierte Quanten zu den Detektoren durchgelassen. Man spricht von einem Messbetrieb im „2D-Modus“.

Werden die Septen aus dem Gesichtsfeld der Detektoren ausgefahren, können die Gammaquanten auch schräg zur Längsachse des Scanners auf die Detektoren treffen. Man spricht vom „3D-Modus“.

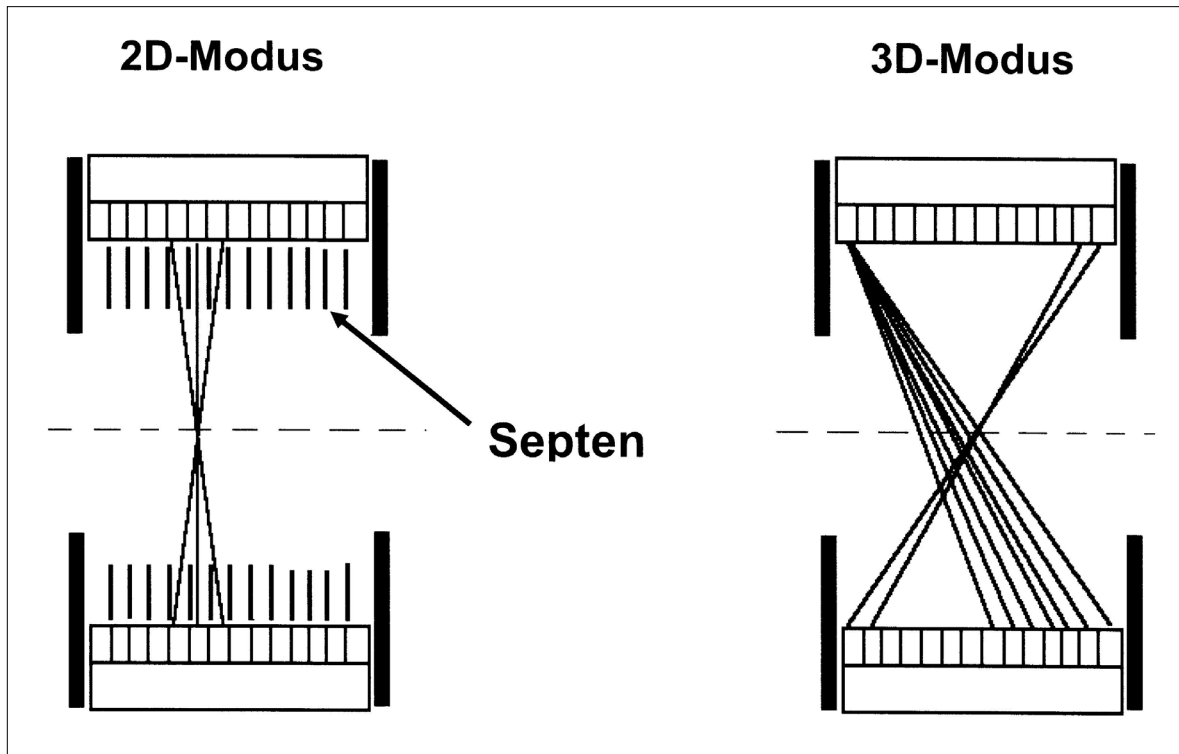


Abbildung 2: Messung im 2D-Modus (mit Septen) und im 3D-Modus (ohne Septen) [3]

#### 1.3.6.5 Schichtbildrekonstruktion

Aus den gemessenen Rohdaten wird die Aktivitätsverteilung innerhalb der einzelnen Schichten mit Hilfe einer besonderen Rechenvorschrift (Algorithmus) rekonstruiert.

Folgende Rekonstruktionsmethoden werden verwendet:

- gefilterte Rückprojektion
- iterative Verfahren

#### 1.3.6.6 Schwächungskorrektur

Auf dem Weg vom Ort der Strahlungsentstehung im Körper des Patienten bis zu den Detektoren wird die Strahlung durch das Gewebe des Patienten geschwächt. Strahlung aus der Körpermitte muss dabei einen längeren Weg zurücklegen, als Strahlung, die nahe der Körperoberfläche entsteht. Aus diesem Grund werden die

Aktivitäten in der Körpermitte des Patienten bei der Rekonstruktion unterbewertet, eine entsprechende Korrektur ist notwendig.

Im Gegensatz zur Gammakamera, wo Einzelphotonen aus der Körperoberfläche austreten und nachgewiesen werden, müssen bei PET wegen der Koinzidenzmessung immer beide bei der Annihilation entstehenden Photonen aus der Körperoberfläche austreten und auf Detektoren auftreffen.

Da bei der Gammakamera-Aufnahme die Tiefe der Aktivitätsanreicherung unbekannt ist, ist auch die von den Photonen im Gewebe zurückgelegte Wegstrecke und damit die Schwächung unbekannt. Anders bei PET: hier ist für die Schwächung immer die von beiden Photonen zurückgelegte Gesamtstrecke maßgebend, welche mit Hilfe einer Transmissionsmessung relativ einfach ermittelt werden kann. Die Transmissionsmessung erfolgt mit Hilfe einer externen Strahlungsquelle.

Als externe Strahlungsquellen für die Transmissionsmessung werden je nach Gerätetyp eingesetzt:

- Linienquellen des Strahlers  $^{68}\text{Ge}$
- eine Punktquelle des Strahlers  $^{137}\text{Cs}$
- eine Röntgenröhre (PET/CT)

#### *1.3.6.7 Streustrahlungskorrektur*

Vor allem im 3D-Modus strahlen auch außerhalb des Kameramessfeldes liegende, vor allem „heiße“ Organe – z.B. bei F18-FDG-Untersuchungen Hirn und Blase – auf die Detektoren ein und verursachen gestreute Koinzidenzen.

Für die Korrektur der Streustrahlungs-Koinzidenzen ist aufwendige Software notwendig. Z. B. wird versucht, aus den gemessenen Transmissionsdaten das Ausmaß der Streuung abzuschätzen („model based scatter correction“). In diesem Fall ist die Durchführung der Schwächungskorrektur Voraussetzung für die Berechnung der Streustrahlungskorrektur. Für quantitative Aussagen ist eine gute Streustrahlungskorrektur Voraussetzung.

### 1.3.7 Quantitative Aktivitätsbestimmung und SUV

Erfolgt zusätzlich zur Schwächungs- und Streustrahlkorrektur eine Kalibrierung des Scanners auf die gemessenen Impulse je Aktivitätseinheit (Efficiency-Kalibrierung), ist für eine gewählte Region eine quantitative Angabe in Bq/ml möglich.

Anstelle der Aktivitätsangabe pro Volumseinheit kann als weiterer Parameter der sogenannte „*Standardized Uptake Value*“ (SUV) angegeben werden. Der SUV ist die auf das Körpergewicht und die applizierte Aktivitätsmenge bezogene Aktivitätskonzentration:

$$SUV = \frac{K[Bq/ml]}{\frac{D[Bq]}{W[kg]}} \cdot 1000 \left[ \frac{ml}{kg} \right]$$

hierin bedeutet:	SUV:	standard uptake value (dimensionslos)
	K:	gemessene Aktivitätskonzentration in Bq/ml
	W:	Gewicht des Patienten in kg
	D:	verabreichte Aktivität in Bq
	1000:	Skalierungsfaktor (Anzahl der ml/kg für Wasser, näherungsweise Umrechnung des Patientengewichts in das Verteilungsvolumen)

### 1.3.8 Gerätetypen

- **Hybrid-Kamera**

Auch Gammakamera-PET bzw. Koinzidenzkameras genannt. Koinzidenzmessung mit Mehrkopf-Szintillationskameras. Diese Geräte sind sowohl für konventionelle Szintigraphie mit Gammastrahlern als auch für PET mit Positronenstrahlern einsetzbar.

- **Dedizierte PET-Systeme**

Speziell für die PET-Technologie werden Geräte mit unterschiedlichen Detektormaterialien produziert, die jeweils spezifische Vor- und Nachteile aufweisen:

- ***PET-Scanner mit NaI(Tl)-Detektoren***

Mit flächigen Detektoren wie bei Gammakameras und ausgehend von der Non-Anger-Technologie, jedoch mit speziell auf hohe Zählraten getrimmter Nachweiselektronik, können PET-Koinzidenzmessungen vorgenommen werden. Vorteilhaft sind vergleichsweise geringe Anschaffungskosten bei akzeptabler Bildqualität. Nachteile sind die vergleichsweise doch geringen maximalen Zählraten.

- ***PET-Scanner mit BGO-Detektoren***

BGO-Vollringscanner zeichnen sich durch sehr hohe Empfindlichkeit aus.

- ***PET-Scanner mit anderen Detektoren***

Diese Detektoren zeichnen sich durch kleine Koinzidenzfensterbreiten aus und eignen sich für hohe Zählraten.

### **1.3.9 Kombinierte PET/CT Geräte**

Bei kombinierten PET/CT-Geräten sind CT und PET in einer einzigen Gantry untergebracht, oder es sind eine CT-Gantry und eine PET-Gantry unmittelbar hintereinander angeordnet. Der Patient kann ohne Umlagerung durch einfaches Verschieben der Untersuchungsliege sowohl einer CT- als auch einer PET-Untersuchung zugeführt werden.

#### **Wesentlich Vorteile dieser Geräte sind:**

- Quasi-simultane Akquisition der anatomischen Information (CT) und der funktionellen Information (PET). Dadurch ist die bestmögliche anatomische

Zuordnung durch Überlagerung der PET- mit der CT-Aufnahme gegeben. Dies ist zwar auch mit getrennten Geräten möglich, erfordert dort jedoch einen höheren Zeit- und Software-Aufwand für die korrekte Registrierung der beiden Bildserien.

- Verkürzte Untersuchungszeit, da die für die Schwächungskorrektur notwendige Transmissionsmessung mit der Röntgenröhre wesentlich schneller erfolgt als mit der Transmissionsquelle und in weniger als 1 min pro Ganzkörper abgeschlossen ist.
- Im Allgemeinen verbesserte Schwächungskorrektur, da die CT-Transmissionsmessung aufgrund der besseren Statistik genauer ist als die Transmissionsmessung mit Hilfe radioaktiver Quellen.
- In Verbindung mit einem Therapieplanungsgerät: Verbesserte Therapieplanung durch exakte anatomische Zuordnung des Planungsbereiches.

**Probleme:**

- Umrechnung der Schwächung der relativ niederenergetischen Röntgenstrahlen auf die Schwächung der 511 keV Vernichtungsstrahlung (PET). Problematisch sind Kontrastmittel und Metallimplantate.
- Höhere Strahlenexposition des Patienten [3].

## **1.4 Glucosestoffwechsel**

Die Resorption von Glucose – wie von allen anderen Monosacchariden – beginnt mit der Aufnahme in die intestinalen Mucosazellen. Die Aufnahme erfolgt als sekundär aktiver Symport mit Natriumionen. In die Pfortader gelangen die Monosaccharide durch Carrier-vermittelte erleichterte Diffusion auf der basolateralen Seite der Mucosazellen. Über die Pfortader kommen die Monosaccharide zunächst mit der Leber in Kontakt.

Besondere Funktionen der Leber:

- Aufnahme von Glucose proportional zu deren Konzentration in der Pfortader
- Umwandlung der Monosaccharide Galactose und Fructose in Glucose
- Speicherung von überschüssig aufgenommener Glucose als Glycogen
- Biosynthese von Glucose (Gluconeogenese) aus Nichtkohlenhydraten wie Lactat, Pyruvat, Aminosäuren oder Glycerin
- Abgabe von Glucose in Mengen, die eine physiologische Glucosekonzentration aufrechterhalten.

### 1.4.1 Regulation des Glucosestoffwechsels

Mit Ausnahme der für die Glucoseresorption zuständigen Enterocyten des Intestinaltraktes sowie der von der Pfortader versorgten Hepatocyten sind alle Zellen des Organismus an eine extrazelluläre Glucosekonzentration von etwa 5 mmol/l angepasst, die normalerweise nur wenig über- bzw. unterschritten wird [4].

**Tabelle 1: Glucosehomöostase bei Nahrungszufuhr und Nahrungskarenz [4]**

	<b>Erhöhung der Blutglucose-Konzentration</b>	<b>Senkung der Blutglucose-Konzentration</b>
Nahrungszufuhr	Resorption von Nahrungskohlenhydraten	Gesteigerte Glycogenbiosynthese in Leber und Muskulatur; gesteigerte Triacylglycerinbiosynthese aus Glucose im Fettgewebe; bevorzugte Glucoseoxidation in vielen Geweben; Verantwortliches Hormon: Insulin
Nahrungskarenz	Glycogenolyse der Leber; Gluconeogenese aus Aminosäuren, Lactat und Glycerin in Leber und Nieren; Verantwortliche Hormone: Glucagon, Adrenalin, Noradrenalin, Glucocorticoide; Hemmung der Glucoseoxidation durch gesteigerten Fettsäureabbau in vielen Geweben	Glucoseoxidation des Nervensystems, der Erythrozyten, des Nierenmarks

### 1.4.2 Glucoseaufnahme

Da die Plasmamembranen für Glucose impermeabel sind, kann sie nur mit Hilfe geeigneter Transportproteine aufgenommen werden. Derartige Transportproteine sind inzwischen in allen Geweben identifiziert worden:

- Ein sekundär aktiver Symport von Glucose mit Natriumionen ermöglicht die Glucoseresorption in den Enterocyten des Intestinaltraktes sowie die Rückresorption der Glucose in den Tubulusepithelien der Nieren.
- Eine Glucoseaufnahme als Uniport durch erleichterte Diffusion ermöglicht die Glucoseaufnahme in allen anderen Zellen des Organismus.
- Glucosetransporter für die erleichterte Diffusion von Glucose bilden eine Gruppe von bis zu acht verschiedenen Proteinen. Es handelt sich um Membranproteine mit 12 Transmembranhelices, die die für den Glucosetransport benötigte Pore bilden. Von besonderer Bedeutung sind die Transporter GLUT 2 und GLUT 4.

In den extrahepatischen Geweben Skelettmuskulatur und Fettgewebe wird Glucose durch GLUT 4 in die Zelle aufgenommen. Dieser Vorgang wird durch Insulin stimuliert, außerdem ist Insulin ein Induktor von GLUT 4. Wegen der in diesen Geweben vorkommenden Hexokinase wird die aufgenommene Glucose sofort zu Glucose-6-Phosphat phosphoryliert. Insulin ist auch ein Induktor der Hexokinase. Glucose-6-Phosphat ist ein Endproduktinhibitor der Hexokinase und ein Aktivator der Glycogenbiosynthese.

Der Glucosetransporter GLUT 2 transportiert Glucose in Abhängigkeit von ihrer extrazellulären Konzentration in den Hepatocyten. Die für die Phosphorylierung von Glucose verantwortliche Glucokinase liegt in inaktiver Form im Komplex mit einem als GkRP bezeichneten Glucokinase-Regulatorprotein vor. Jeder Anstieg der Glucosekonzentration im Hepatocyten führt zu einer Lösung dieser Bindung und damit zur Aktivierung der Glucokinase. Ähnlich wie in extrahepatischen Geweben stimuliert Glucose-6-Phosphat in der Leber die Glycogenbiosynthese. Insulin ist ein Induktor der Glucokinase.

### 1.4.3 Abbau von Glucose in der Glycolyse

In der Glycolyse wird Glucose anaerob unter ATP-Gewinn zu Lactat abgebaut. In der als Glycolyse (Milchsäuregärung) bezeichneten Reaktionsfolge wird Glucose nach der Summenformel



zerlegt. Für diese Reaktionssequenz werden elf Enzyme benötigt. Die Glycolyse kommt im Cytosol aller tierischen und pflanzlichen Zellen, in einfachen eukaryoten Organismen und in vielen Mikroorganismen vor [4].

### 1.4.4 F18-FDG Metabolismus

F18-FDG wird zunächst ähnlich wie die natürliche Glucose über einen Transporter in die Zelle aufgenommen. In der Zelle erfolgt dann eine Phosphorylierung über das Enzym Hexokinase. Die phosphorylierte Desoxyglucose wird dann allerdings nicht weiter abgebaut, kann jedoch die Zelle auch nicht mehr verlassen. Es kommt somit zu einer Akkumulation des Moleküls in der Zelle, deren Intensität eng mit dem Glucoseverbrauch gekoppelt ist. Dieser auch als „trapping“ bezeichnete Mechanismus ermöglicht es erst, den Glucoseverbrauch auch bildlich darzustellen [2].

## 2 Patienten und Methoden

An der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz wurde eine retrospektive Single-Center Studie über die Korrelation von F18-FDG-PET-Befunden mit Histologie und Lokalbefund von thoraxchirurgischen Patienten durchgeführt. Primäres Ziel der Studie war es, die Treffsicherheit der F18-FDG-PET-Untersuchung im Hinblick auf Diagnose bzw. Ausschluß eines Malignoms festzustellen. Für die Durchführung dieser retrospektiven Analyse liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor.

Alle Patienten, die zwischen 19.01.2006 und 09.03.2009 sowohl einer F18-FDG-PET-Untersuchung unterzogen wurden, als auch an der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie stationär waren, wurden in die Studie aufgenommen.

Die F18-FDG-PET-Untersuchung wurde bei allen Patienten wie folgend durchgeführt: Den nüchternen Patienten, die mit einem Blutzuckerwert unter 140 mg/dl zur Untersuchung kamen, wurde F18-FDG nach Körpergewicht berechnet und intravenös verabreicht. Für etwa 60 Minuten wurde eine Ruhephase in einem abgeschirmten Raum eingehalten. Jegliche Muskelanstrengung wurde vermieden, um eine gleichmäßige Anflutung des Tracers im ganzen Körper zu garantieren und mögliche störende Anreicherungen in bewegten Muskeln zu minimieren. Daher wurden die Patienten gebeten, die Augen geschlossen zu halten.

Die darauf folgenden Aufnahmen nahmen etwa 20 Minuten in Anspruch. Danach erfolgte die Auswertung über das Computersystem GE und die Rückrechnung inklusive Schwächungskorrektur. Abhängig von der primären Befundung wurde entschieden, ob Spätaufnahmen erforderlich waren.

Die initiale Patientenzahl betrug 533. Die Patientendaten wurden im Krankenhausinformationssystem Medocs® systematisch erhoben und in einer Microsoft Excel Tabelle verwaltet.

Folgende Parameter wurden erfasst:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Datum der F18-FDG-PET-Untersuchung
- Alter zum Zeitpunkt der F18-FDG-PET-Untersuchung
- Ergebnis der F18-FDG-PET-Untersuchung
- Durchführung einer CT-Untersuchung
- Ergebnis der CT-Untersuchung
- Größe der Läsion im CT
- Lokalisation der Läsion
- Durchführung einer Probenentnahme
- Ergebnis der Probenentnahme
- Durchführung einer Operation
- TNM-Klassifikation und Differenzierung des OP-Präparates
- Neoadjuvante Therapie
- Operation
- Adjuvante Therapie
- Palliative Therapie

Als nächster Schritt wurden die Patienten, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, ausgeschlossen.

Als Ausschlusskriterien galten:

- kein prätherapeutischer F18-FDG-PET Ausgangsbefund
- Alter < 18
- kein Gewebefund vorliegend (weder aus Probeentnahme noch vom OP-Präparat)
- Schwangerschaft

Auf der Basis dieser Kriterien mussten 27 Patienten ausgeschlossen werden, 506 Patientendateien waren somit für die Studie auswertbar.

Die Daten dieser 506 Patienten wurden in eine Microsoft Excel Tabelle eingetragen und anschließend für die Auswertung anonymisiert.

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson sowie des Exakter Test nach Fisher durchgeführt, wobei p-Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant galten. Als Auswertungssoftware wurde SPSS verwendet.

## **3 Ergebnisse – Resultate**

An der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz wurde im Zeitraum Jänner 2006 bis März 2009 an 533 stationären Patienten eine F18-FDG-PET-Untersuchung durchgeführt. Davon wurden nach Anwendung der Ausschlusskriterien 506 in die Studie eingeschlossen.

### **3.1 Patientenimmanente Faktoren**

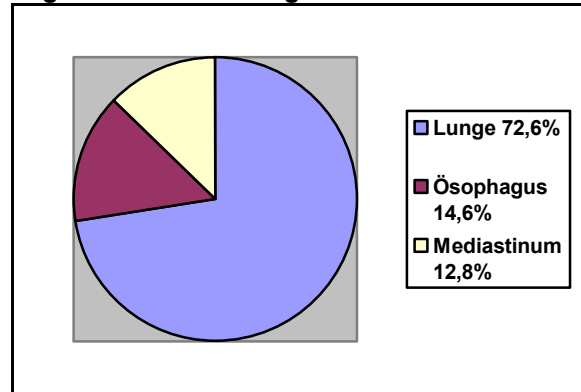
Die Geschlechtsverteilung war nicht gleichmäßig. Von den 506 Patienten waren 343 männlich (67,8%) und 163 weiblich (32,2%).

Der jüngste Patient war 20, der älteste 87 Jahre alt, das gesamte Patientenkollektiv wies ein Durchschnittsalter von 61,07 Jahren auf.

Das Indikationsspektrum der Thoraxchirurgie kann grob auf die Bereiche Lunge, Ösophagus und Mediastinum unterteilt werden. Im untersuchten Kollektiv stellten Erkrankungen der Lunge den größten Teil mit 72,6%, gefolgt von den Erkrankungen des Ösophagus mit 14,6% und den Raumforderungen im Mediastinum mit 12,8%.

Bei den speziellen Krankheitsbildern, die in die Studie eingeschlossen wurden, handelt es sich in der Lunge um Bronchuskarzinome, im Ösophagus um Ösophaguskarzinome und im Mediastinum um Sarkoidose, mediastinale Lymphome, Mesotheliome und Thymome.

**Diagramm 1: Verteilung auf Indikationsbereiche**



Die F18-FDG-PET-Untersuchung der 506 Patienten wurde in 448 Fällen (88,5%) als pathologisch und bei 58 Patienten (11,5%) als nicht pathologisch beschrieben.

Von den Frauen hatten 136 (83,3%) einen pathologischen F18-FDG-PET-Befund, 27 (16,7%) waren nicht pathologisch. Bei den Männern war der F18-FDG-PET-Befund bei 312 (91,0%) Fällen pathologisch bzw. bei 31 (9,0%) nicht pathologisch. Es besteht somit ein Trend zu einer höheren Rate pathologischer F18-FDG-PET-Befunde bei Männern.

Bezogen auf das Alter ergab sich bei den nicht pathologischen F18-FDG-PET-Befunden ein Mittelwert von 57,61 Jahren, bei den pathologischen F18-FDG-PET-Befunden ein Altersmittel von 61,51 Jahren.

## **3.2 Sensitivität und Spezifität**

### **3.2.1 F18-FDG-PET**

Verglichen mit den histologischen Ergebnissen der Probeexcisionen und der OP-Präparate ergaben sich für die F18-FDG-PET-Untersuchung an der Universitätsklinik Graz eine Sensitivität von 92,6% und eine Spezifität von 39,6%.

**Tabelle 2: F18-FDG-PET: Sensitivität und Spezifität**

			PE und OP-Präparat pathologisch		
			nein	ja	Gesamt
PET pathologisch	Nein	Anzahl	19	30	49
		% von PET pathologisch	38,8%	61,2%	100,0%
		% von PE und OP-Präparat pathologisch	<b>39,6%</b>	7,4%	10,9%
	Ja	Anzahl	29	373	402
		% von PET pathologisch	7,2%	92,8%	100,0%
		% von PE und OP-Präparat pathologisch	60,4%	<b>92,6%</b>	89,1%
	Gesamt	Anzahl	48	403	451
		% von PET pathologisch	10,6%	89,4%	100,0%
		% von PE und OP-Präparat pathologisch	100,0%	100,0%	100,0%

**Erläuterungen zur Tabelle:** Von den insgesamt 48 nicht pathologischen Probeexcisions- und OP-Befunden waren im F18-FDG-PET 19 ebenso nicht pathologisch und 29 pathologisch. Daraus ergibt sich für die F18-FDG-PET-Untersuchung eine Spezifität von 39,6%. Die Spezifität ist der Anteil gesunder Individuen, die im Test (hier die F18-FDG-PET-Untersuchung) korrekt als gesund erkannt werden. Sie wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Richtig negative (= Gesunde mit negativem Testresultat)}}{\text{Richtig negative + falsch positive (= alle Gesunden)}}$$

Von den 403 pathologischen Probeexcisions- und OP-Befunden waren im F18-FDG-PET 30 nicht pathologisch und 373 ebenso pathologisch. Daraus leitet sich für die F18-FDG-PET-Untersuchung eine Sensitivität von 92,6% ab. Die Sensitivität ist der Anteil kranker Individuen, welche im Test korrekt als krank diagnostiziert werden. Sie wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Richtig positive (= Kranke mit positivem Testresultat)}}{\text{Richtig positive + falsch negative (= alle Kranken)}}$$

### **3.2.2 CT**

Neben der F18-FDG-PET-Untersuchung waren bei 236 Patienten auch Befunddaten einer CT-Untersuchung verfügbar. Davon waren 226 Befunde (95,8%) pathologisch und 10 (4,2%) nicht pathologisch.

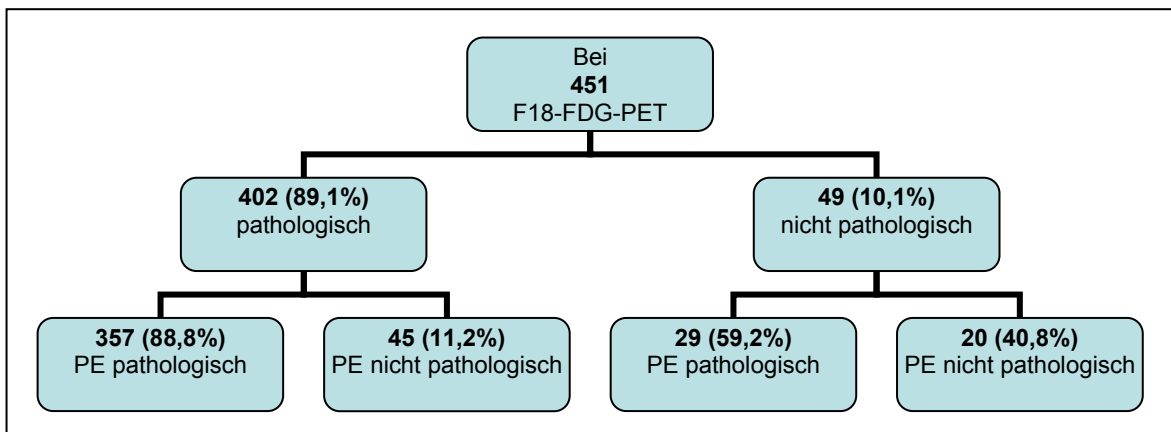
Bei 211 Patienten war die Größe der Läsion im Thorax erfassbar. Dabei maß die kleinste Expansion 2 mm, die größte 159 mm, der Mittelwert betrug 34,6 mm. Mit der CT-Untersuchung fand man in 21 Fällen eine Läsion, die im F18-FDG-PET kein pathologisches Speicherverhalten aufwies. Der Größenmittelwert dieser F18-FDG-PET-negativen Läsionen betrug 19,95 mm. Bei den restlichen 190 Läsionen, die eine pathologische Speicherung im F18-FDG-PET aufwiesen, war der Größenmittelwert 36,22 mm. Daraus könnte man ableiten, dass kleinere Läsionen eher im CT als in der F18-FDG-PET-Untersuchung entdeckt werden.

Für die CT-Untersuchung ergeben sich eine Sensitivität von 95,5% und eine Spezifität von 11,11%.

Hieraus lässt sich erkennen, dass für das untersuchte Kollektiv eine F18-FDG-PET-Untersuchung zwar bessere Ergebnisse hinsichtlich Spezifität bringt, die Sensitivität aber bei der CT-Untersuchung größer ist.

### **3.2.3 Probeexcision**

Bei 451 (89,1%) von den 506 Patienten wurde eine Probeexcision durchgeführt. Diese war bei 386 Patienten (85,6%) pathologisch und bei 65 Patienten (14,4%) nicht. Bei denselben 451 Patienten war die F18-FDG-PET-Untersuchung bei 402 (89,1%) pathologisch und bei 49 (10,9%) nicht. Von diesen 402 pathologischen F18-FDG-PET-Befunden waren bei der Probeexcision nur 357 (88,8%) pathologisch und 45 (11,2%) nicht. Umgekehrt waren von den 49 nicht pathologischen F18-FDG-PET-Befunden bei der Probeexcision 29 Proben (59,2%) pathologisch und 20 (40,8%) nicht.



**Abbildung 3: Probeexcision verglichen mit F18-FDG-PET-Befund**

Verglichen mit den histologischen Ergebnissen der OP-Präparate konnten für die Probeexcision eine Sensitivität von 89,02% und eine Spezifität von 44,44% errechnet werden. Die geringe Spezifität ergibt sich daraus, dass die fünf falsch-positiven Ergebnisse zum Zeitpunkt der Probeexcision noch pathologisch – und damit richtig - waren. Danach wurde aber eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, weshalb die Operationspräparate, die als Vergleich dienten, dann tumorfrei waren.

**Tabelle 3: Probeexcision: Sensitivität und Spezifität**

	<b>OP-Präpart pathologisch, Patient ist krank</b>	<b>OP-Präparat nicht pathologisch, Patient ist nicht krank</b>
<b>Probeexcision pathologisch</b>	146 (richtig positiv)	5 (falsch positiv)
<b>Probeexcision nicht pathologisch</b>	18 (falsch negativ)	4 (richtig negativ)

**Erläuterungen zur Tabelle:** Hier ergibt sich für die Probeexcision eine Sensitivität von 89,02% und eine Spezifität von 44,44%.

### 3.3 Ergebnisse bezogen auf das TNM-System

In 208 Fällen konnte eine p-Stadieneinteilung der OP-Präparate nach dem TNM-System vorgenommen werden. Die TNM-Klassifikation dient der Stadieneinteilung von malignen Tumoren und wird von der UICC (Union internationale contre le cancer) festgelegt. Die Klassifikation hat sich in vielen Ländern durchgesetzt und wird unter anderem von Krebsregistern herangezogen. Die Einstufung einer soliden Tumorerkrankung in die einzelnen Kategorien des TNM-Systems erlaubt prognostische Aussagen und bestimmt häufig auch die weitere Therapie. [5] Bei mediastinalen Tumoren, die vielfach hämatologische Erkrankungen darstellen, kommen andere Stadieneinteilungen zum Tragen. Sie sind hier nicht inkludiert.

TNM ist eine Abkürzung für

- T = Tumor, Beschreibung von Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors.
- N = Nodes = Lymphknoten, Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen.
- M = Metastasen, Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen. [5]

Die TNM-Klassifikation für die zwei häufigsten Tumorentitäten in der Thoraxchirurgie im Detail:

**Tabelle 4: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung Bronchuskarzinom [6]**

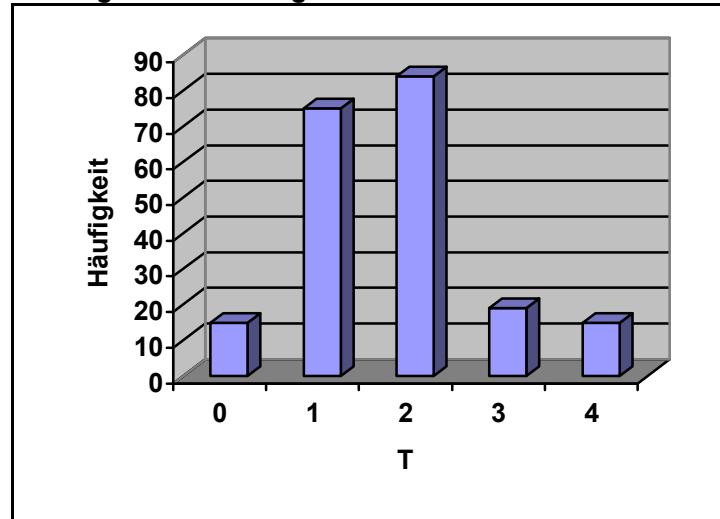
<b>T-Stadien</b>	
T <sub>1</sub>	Durchmesser 3 cm oder weniger, umgeben von Lungengewebe oder Pleura, Hauptbronchien frei
T <sub>2</sub>	Durchmesser größer 3 cm oder Infiltration Hauptbronchus bis 2cm vor Karina oder Infiltration viszerale Pleura
T <sub>3</sub>	Infiltration einer der Strukturen: Brustwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura, Hauptbronchus bis < 2 cm vor Karina
T <sub>4</sub>	Infiltration einer der Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina oder vom Primärtumor getrennte Herde im gleichen Lappen, maligner Pleuraerguss
<b>N-Stadien</b>	
N <sub>1</sub>	Ipsilaterale Hiluslymphknoten
N <sub>2</sub>	Ipsilaterale mediastinale und/oder subkarinale Lymphknoten
N <sub>3</sub>	Kontralaterale mediastinale, kontralaterale Hilus-, ipsi- oder kontralaterale Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten
<b>M-Stadien</b>	
M <sub>0</sub>	Keine Fernmetastasen
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen, einschließlich vom Primärtumor getrennter Tumorherde in einem anderen Lungenlappen (ipsilateral oder kontralateral)
<b>Stadieneinteilung</b>	
Ia	T <sub>1</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
Ib	T <sub>2</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
IIa	T <sub>1</sub> , N <sub>1</sub> , M <sub>0</sub>
IIb	T <sub>2</sub> , N <sub>1</sub> , M <sub>0</sub> oder T <sub>3</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
IIIa	T <sub>3</sub> , N <sub>1</sub> , M <sub>0</sub> oder T <sub>1</sub> , N <sub>2</sub> , M <sub>0</sub> oder T <sub>2</sub> , N <sub>2</sub> , M <sub>0</sub> oder T <sub>3</sub> , N <sub>2</sub> , M <sub>0</sub>
IIIb	Jedes T, N <sub>3</sub> , M <sub>0</sub> oder T <sub>4</sub> , jedes N, M <sub>0</sub>
IV	Jedes T, jedes N, M <sub>1</sub>

**Tabelle 5: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom [6]**

<b>T-Stadien</b>	
T <sub>1</sub>	a: Infiltration Lamina propria
	b: Infiltration Submukosa
T <sub>2</sub>	Infiltration Muscularis propria
T <sub>3</sub>	Infiltration Adventitia
T <sub>4</sub>	Infiltration Nachbarstrukturen
<b>N-Stadien</b>	
N <sub>1</sub>	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M-Stadien</b>	
M <sub>0</sub>	Keine Fernmetastasen
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen
<b>Stadieneinteilung</b>	
I	T <sub>1</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
IIa	T <sub>2-3</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
IIb	T <sub>1-2</sub> , N <sub>1</sub> , M <sub>0</sub>
III	T <sub>3</sub> , N <sub>1</sub> , M <sub>0</sub> oder T <sub>4</sub> , jedes N, M <sub>0</sub>
IV	Jedes T, jedes N, M <sub>1</sub>

Für das an der Universitätsklinik Graz untersuchte Patientenkollektiv konnte in 15 Fällen (7,2%) ein T<sub>0</sub> Stadium, in 75 Fällen (36,1%) ein T<sub>1</sub> Stadium, in 84 Fällen (40,4%) ein T<sub>2</sub> Stadium, in 19 Fällen (9,1%) ein T<sub>3</sub> Stadium und in 15 Fällen (7,2%) ein T<sub>4</sub> Stadium festgelegt werden.

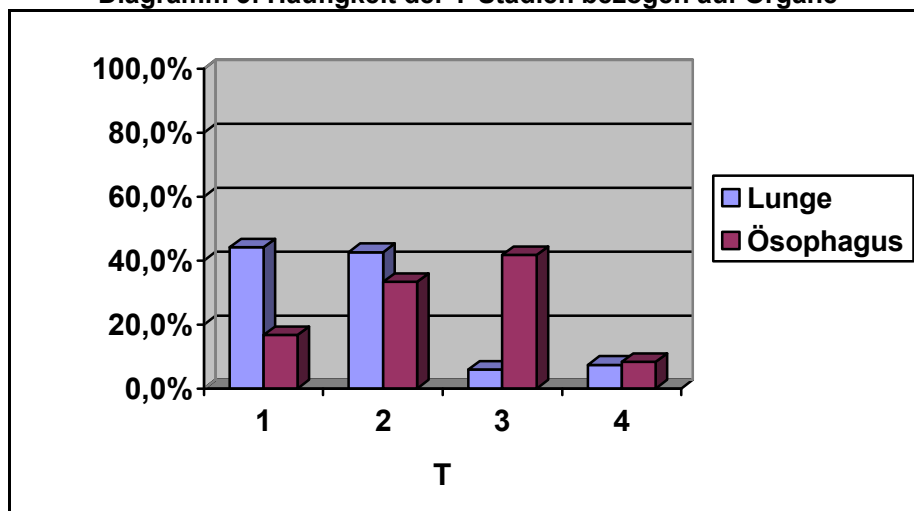
Diagramm 2: Häufigkeiten der einzelnen T-Stadien



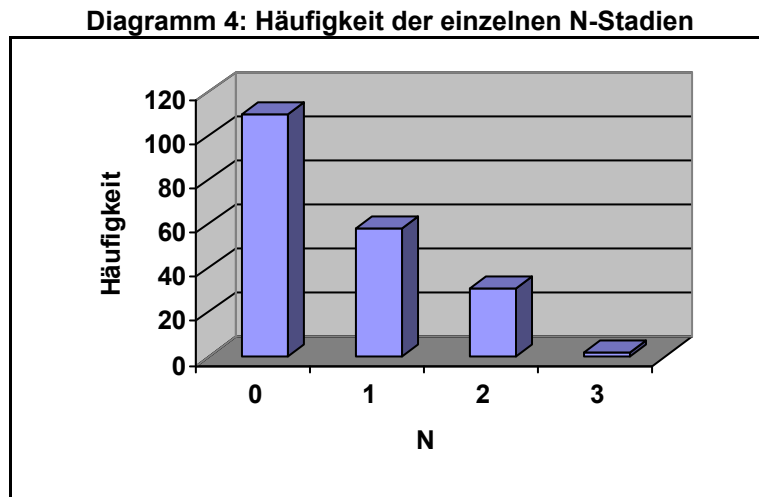
Im Vergleich der Hauptlokalisationen Lunge und Ösophagus mit den OP-Präparaten nach den Tumorstadien T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub>, ergab sich ein interessantes Bild. In der Lunge wurden 30 Patienten (44,1%) im T<sub>1</sub> Stadium operiert, 29 Patienten (42,6%) im T<sub>2</sub> Stadium, 4 (5,9%) im T<sub>3</sub> Stadium und 5 (7,4%) im T<sub>4</sub> Stadium.

Bei den Ösophaguskarzinomen wurden 2 Patienten (16,7%) im T<sub>1</sub> Stadium operiert, 4 (33,3%) im T<sub>2</sub> Stadium, 5 (41,7%) im T<sub>3</sub> Stadium und 1 (8,3%) im T<sub>4</sub> Stadium. Daraus lässt sich ablesen, dass an der Universitätsklinik Graz Ösophaguskarzinom-Patienten häufiger in höheren Stadien operiert werden als Bronchuskarzinom-Patienten, und dass die Früherkennung bei Bronchuskarzinomen eher als bei Ösophaguskarzinomen stattfindet.

Diagramm 3: Häufigkeit der T-Stadien bezogen auf Organe



Bei 201 Patienten waren histopathologische Daten über Lymphknotenmetastasen vorhanden. Ein N<sub>0</sub> Stadium – also keine Lymphknotenmetastasen - lag bei 110 (54,7%) der operierten Patienten vor. 58 (28,9%) hatten ein N<sub>1</sub> Stadium, 31 (15,4%) ein N<sub>2</sub> Stadium und 2 (1,0%) ein N<sub>3</sub> Stadium.



Histopathologische Befunde über Fernmetastasen gab es nur in 22 Fällen. Davon waren 14 Patienten (63,6%) metastasenfrei – also M<sub>0</sub>. Bei 8 Patienten (36,4%) wurde ein M<sub>1</sub> Stadium festgestellt.

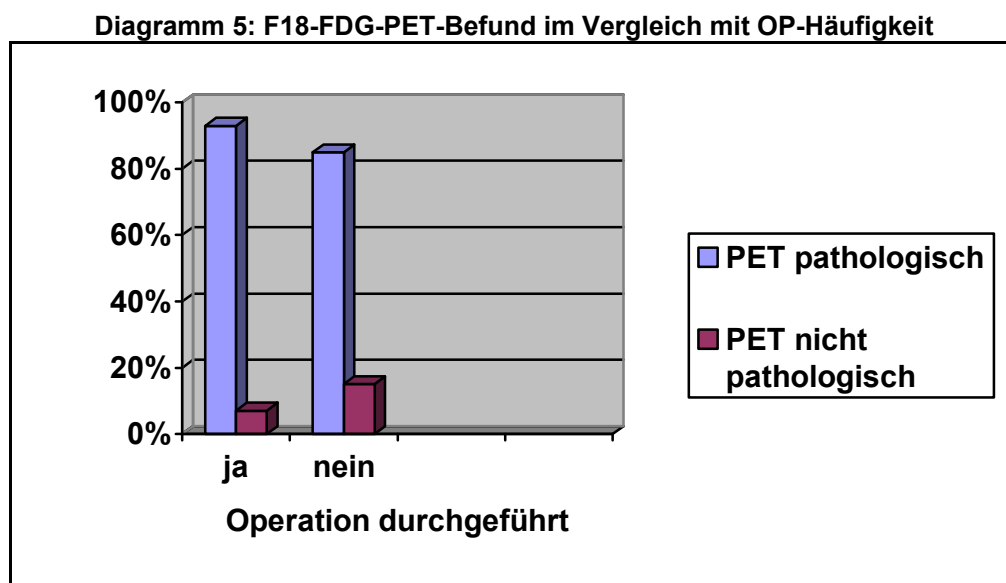
Der F18-FDG-PET-Untersuchungsbefund verglichen mit der Tumorausdehnung – angegeben in T<sub>1</sub> –T<sub>4</sub>, wobei T<sub>1</sub> die kleinste und T<sub>4</sub> die größte Ausbreitung anzeigt – war bei 11 der operierten Patienten nicht pathologisch. Auffällig war, dass vor allem kleinere Tumore im F18-FDG-PET nicht erkannt wurden, da 8 der 11 F18-FDG-PET-negativen Tumore im T<sub>1</sub> Stadium waren. Dies weist wieder darauf hin, dass der Schwachpunkt der F18-FDG-PET-Untersuchung in der Entdeckung von kleinen Läsionen besteht.

Von den 193 im F18-FDG-PET als pathologisch bezeichneten Fällen war bei 11 (5,7%) keine Pathologie im OP-Präparat nachzuweisen.

### 3.4 Therapie

In 240 Fällen (47,4%) wurde als Therapie eine Operation durchgeführt, in 259 Fällen wurde ein nichtchirurgisches Vorgehen gewählt. Bei den übrigen sieben Patienten gab es diesbezüglich keine Angaben. In 25 Fällen (4,9%) wurde vor der Operation eine neoadjuvante Chemotherapie veranlasst. Eine adjuvante Therapie wurde bei 77 Patienten (15,2%) durchgeführt. 162 Patienten (32,0%) wurden von Beginn an palliativ behandelt.

Von den 240 Patienten, die operiert wurden, hatten 223 (92,9%) einen pathologischen F18-FDG-PET-Befund und 17 (7,1%) einen nicht pathologischen Befund. Von den restlichen 259 Patienten, die nicht operiert wurden, hatten 220 (84,9%) einen pathologischen F18-FDG-PET-Befund und 39 (15,1%) einen nicht pathologischen Befund.



Hier darf nicht der Anschein erweckt werden, dass die F18-FDG-PET-Untersuchung bei diesen 220 Patienten falsch positiv war und sie deshalb nicht operiert wurden. Unter diese 220 Patienten fallen die Erkrankten, die an einem bereits fortgeschrittenem Malignom litten, und deshalb von Beginn an palliativ behandelt wurden.

Als Therapieoption neben der Operation mit kurativen Absichten, die in 59,7 % der Fälle durchgeführt wurde, wurde in 40,3 % eine palliative Therapie veranlasst, die

in erster Linie auf eine Verbesserung der Lebensqualität, nicht auf Lebensverlängerung abzielt.

In einer weiteren Studie könnte die kurative Therapie der palliativen Therapie gegenübergestellt werden. Interessant wären die Überlebenszeit und die Lebensqualität der Tumorpatienten zu untersuchen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenimmanente Faktoren

In unserer Studie war der Anteil männlicher Patienten 67,8%, der von weiblichen 32,2%. In der internationalen Literatur ist das Verhältnis männlich zu weiblich 64,9% zu 35,1% [25] und 54,9% zu 45,1% [26]. Chiang et al. [27] sprechen von einer Alters-standardisierten Inzidenzrate für Lungenkrebs von 35,5 pro 100.000 Männern und 12,1 pro 100.000 Frauen. Das erklärt, warum das thoraxchirurgische Patientenkollektiv größtenteils aus Männern besteht.

Eine weitere Auffälligkeit ist, dass unter den Lungenkarzinomen ein Typ – nämlich das Adenokarzinom - besonders unter den Frauen zunimmt [25,27]. In den letzten Jahrzehnten nahm die Inzidenz von Lungenkrebs generell unter Frauen zu, wohingegen die Inzidenz unter den Männern abnahm, sodass das männliche Geschlecht bezüglich Mortalität und Inzidenz fast überholt wurde [25,29]. Neuere Erkenntnisse aus den Niederlanden [29], wo die Häufigkeit von Lungenkrebs im weiblichen Geschlecht besonders hoch ist, zeigen einen ersten Rückgang der hohen Inzidenz von Lungenkrebs unter Frauen. Bis jetzt betrifft dieser Rückgang aber nur Frauen, die nach den 50er Jahren geboren wurden, weitere Rückgänge auch bei älteren Frauen werden aber erwartet, da die Zahl der Raucherinnen in den Niederlanden seit 1970 abnimmt [29]. In Österreich nimmt die Rate an rauchenden Frauen leider noch immer zu.

Bezogen auf das Alter fanden sich in der Literatur mehrere Hinweise, dass jüngere Patienten ein besseres Langzeitüberleben zeigen [27,28,30]. Pfannschmidt et al. [28] berichten über eine alterskorrigierte 5-Jahres-Überlebensrate von 52,5% für unter 65-Jährige, und von 47% für über 65-Jährige. Tian et al. [30] haben eine Studie mit Lungenkrebs-Patienten unter 40 Jahren durchgeführt. Hier ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 46% für die unter 40-Jährigen, ein signifikant höherer Wert als der der Kontrollgruppe bestehend aus über 40-Jährigen. Auch Chiang et al. [27] fanden heraus, dass mit steigendem Alter das Langzeitüberleben abnimmt. Dies sei vor allem darauf zurückzuführen, dass mit

dem Alter die Ansprechrate für die verschiedenen Therapiemöglichkeiten abnimmt und der Gesundheitszustand bei älteren Patienten generell schlechter ist.

## **4.2 Sensitivität und Spezifität**

Im Rahmen unserer Studie ergaben sich für die F18-FDG-PET-Untersuchung an der Universitätsklinik Graz eine Sensitivität von 92,6% und eine Spezifität von 39,6%. Für die CT-Untersuchung konnten eine Sensitivität und Spezifität von 95,5% bzw. von 11,1% errechnet werden. Es ist ersichtlich, dass die F18-FDG-PET- und die CT-Untersuchung eine ähnlich hohe Sensitivität aufweisen, bezüglich der Spezifität aber große Unterschiede vorliegen. Bei der CT-Untersuchung ist die Spezifität deshalb bedeutend niedriger, weil sie sehr viele falsch positive Ergebnisse liefert. Diese entstehen aufgrund der Tatsache, dass in unserer Studie der Schwerpunkt auf der Malignomdiagnostik lag, das CT aber alle anatomischen Auffälligkeiten darstellt und schwer zwischen benignen und malignen Läsionen unterscheiden kann.

In der Literatur finden sich diesbezüglich unterschiedliche Angaben. Während wir in unserer Studie die Aussagekraft für das gesamte, thoraxchirurgische Routinekollektiv untersucht haben, und daher eine Gesamtsicht über die Tumore in Lunge, Mediastinum und Ösophagus haben, wurden die Ergebnisse in der Literatur organspezifisch betrachtet

Bei Läsionen in der Lunge konnten Quiaia et al. [8] für die CT-Untersuchung eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 63% erreichen, dieselben Parameter erreichten in dieser Studie für die F18-FDG-PET-Untersuchung 79% bzw. 27%.

Laut Yap et al. [7] betragen die Sensitivität bzw. Spezifität für die F18-FDG-PET in der Lunge 79% bzw. 91%. In dieser Studie verglich man die Tracer F18-FDG und F18-Fluorothymidine. Daraus erhoffte man sich Vorteile von F18-FLT als Tracer zu entdecken. Die Ergebnisse waren aber eher bescheiden. Hinsichtlich Entdeckung von Tumoren und Metastasen in der Lunge war F18-FDG als Tracer überlegen, vor allem wegen dem viel geringeren Uptake von F18-FLT im

Tumorgewebe. Nur die Korrelation vom Tracer-uptake mit der zellulären Proliferation war für F18-FLT etwas besser als für F18-FDG [7].

Bei Matthies et al. [11] betragen die Sensitivität und Spezifität 80% bzw. 94%. Ferran et al. [12] vergleichen die F18-FDG-PET mit der <sup>99m</sup>Tc-depreotide SPECT-Untersuchung in unklaren Lungenläsionen und kommen bei der F18-FDG-PET-Untersuchung auf eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 89%. Die SPECT-Untersuchung hat eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 88%. Wegen den sehr ähnlichen Werten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden festgelegt werden [12].

Der große Unterschied vor allem in den Spezifitäten könnte daher rühren, dass häufige, benigne Läsionen wie Granulome oder chronisch entzündliche Prozesse im F18-FDG-PET vermehrt FDG speichern und so als falsch positiv erkannt werden [8]. In Quiaia et al. [8] machten diese benignen Läsionen einen relativ hohen Anteil aus. Außerdem wurden hier [8] die benignen CT-Befunde ausgeschlossen.

**Tabelle 6: F18-FDG-PET-Untersuchung in der Lunge**

Autor	Jahr	Sensitivität	Spezifität
Matthies et al. [11]	2002	80%	94%
Yap et al. [7]	2006	79%	91%
Ferran et al. [12]	2006	95%	84%
Quaia et al. [8]	2008	79%	27%

In der Literatur finden sich auch einige Angaben über die Sensitivität und Spezifität von CT und/oder F18-FDG-PET bezüglich mediastinaler Lymphknotenmetastasen von primären Lungentumoren. Fritscher-Ravens et al. [9] berichten für die CT-Untersuchung alleine von einer Sensitivität von 57% und einer Spezifität von 74%, für die F18-FDG-PET alleine 73% bzw. 83%. Im Vergleich dazu liegt die Sensitivität der F18-FDG-PET-Untersuchung bei Veit et al. [18] im Bereich von 79% bis 94% und die Spezifität von 86% bis 96%. Für die F18-FDG-PET/CT-Untersuchung wurden eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 94% angegeben. Auch verschiedene andere Studien [18] zeigen, dass die F18-FDG-

PET/CT genauere Ergebnisse im Lymphknoten-Staging als die F18-FDG-PET-Untersuchung alleine bringt.

Im Bezug auf Läsionen im Ösophagus gibt es in der Literatur mehrere Hinweise [15,16,17], dass der endoskopische Ultraschall (EUS) die höchste Genauigkeit in der Bestimmung der regionalen Ausbreitung des Primärtumors (T-Staging) besitzt. F18-FDG-PET- bzw. CT-Untersuchungen erkannten das pathologische Tumorstadium nur zu 42%, EUS zu 71% [15]. Außerdem ist die F18-FDG-PET-Untersuchung im Verhältnis zum kosteneffizienteren und genaueren EUS immer noch teurer [15,17]. Dem steht die Invasivität der EUS als für den Patienten subjektiv belastenderer Eingriff gegenüber.

Betrachtet man den Lymphknotenbefall im Rahmen von Ösophaguskarzinomen, erkennt man, dass auch hier der EUS die höchste Genauigkeit bringt. Trotzdem wird heute meist eine Kombination aus F18-FDG-PET/CT und EUS durchgeführt. Da die Ergebnisse der F18-FDG-PET/CT-Untersuchung immer besser werden, ist in naher Zukunft zu erwarten, dass die invasive EUS-Untersuchung ganz vom F18-FDG-PET/CT abgelöst wird [15].

Zum Ausschluß von Fernmetastasen werden CT-Untersuchungen routinemäßig durchgeführt [15]. In mehreren Studien [15,17] wurde jedoch bewiesen, dass man mit der F18-FDG-PET/CT-Untersuchung die besten Ergebnisse erhält. Von einigen Autoren wird sogar empfohlen, bei jedem Ösophaguskarzinom-Patienten vor einer EUS- oder einer CT-Untersuchung ein F18-FDG-PET/CT durchzuführen [15].

### **4.3 Ergebnisse bezogen auf das TNM-System**

Ösophaguskarzinom-Patienten wurden in unserer Studie zu 16,7% im T<sub>1</sub>-Stadium operiert, zu 33,3% im T<sub>2</sub>-Stadium, zu 41,7% im T<sub>3</sub>-Stadium und zu 8,3% im T<sub>4</sub>-Stadium. Diese Daten entsprechen im Wesentlichen den in der internationalen Literatur publizierten. Cerfolio et al. [21] berichten von Ergebnissen ihrer Studie, worin 54,7% im T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>-Stadium operiert wurden und 45,3% im T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>-Stadium. Bei Wijnhoven et al. [22] wurden 17% im T<sub>1</sub>-Stadium operiert, 14% im T<sub>2</sub>-Stadium

(also 31% in T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>), 68% im T<sub>3</sub>-Stadium und 1% im T<sub>4</sub>-Stadium (69% in T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>). Außerdem wurden hier [22] – wie in Graz – die meisten Patienten im T<sub>3</sub>-Stadium operiert. Die hier niedrige Rate an Resektionen im Stadium T<sub>1</sub> ist auf die relative Indolenz des häufig alkoholkranken Kollektivs zurückzuführen. Ein Arzt wird in den meisten Fällen erst bei Einsetzen höhergradiger Dysphagie aufgesucht.

Cerfolio et al. [21] postulieren, dass der maxSUV von einer malignen Läsion im Ösophagus ein unabhängiger Prognosefaktor hinsichtlich Tumorausbreitung, Tumorcharakteristik und Überleben sei. Außerdem würde er eine genauere Vorhersage von Langzeitüberleben als das aktuelle TNM-System ermöglichen. Der maxSUV ist der maximale standardized uptake value, der die Menge von metabolischer Aktivität in einem Pixel angibt. Da dieser Wert in Relation zum klinischen Verhalten von einem bestimmten Tumor in einem bestimmten Patienten steht, kann der maxSUV quantitative Informationen liefern, die zur Therapieplanung wie auch zur Erstellung von Prognosen für Patienten mit Malignomen dienen können [21]. Bei unseren Patienten wurde der maxSUV nicht routinemäßig bestimmt, und daher nicht ausgewertet.

In der Lunge wurden in unserer Studie 44,1% der Patienten im T<sub>1</sub>-Stadium operiert, 42,6% im T<sub>2</sub>-Stadium, 5,9% im T<sub>3</sub>-Stadium und 7,4% im T<sub>4</sub>-Stadium. Vesselle et al. [23] berichten von 26,3%, die im T<sub>1</sub>-Stadium operiert wurden, von 48% im T<sub>2</sub>-Stadium, 9,7% im T<sub>3</sub>-Stadium und 16% im T<sub>4</sub>-Stadium. In Chin et al. [24] wurden 26,0% im T<sub>1</sub>-Stadium, 56,1% im T<sub>2</sub>-Stadium, 9,8% im T<sub>3</sub>-Stadium und 8,1% im T<sub>4</sub>-Stadium. Im Internationalen Vergleich wird somit in Graz aufgrund einer besser entwickelten Frühdiagnostik ein höherer Anteil der Lungenkarzinome bereits im T<sub>1</sub>-Stadium operiert.

**Tabelle 7: Prozentanteile von Lungen- bzw. Ösophaguskarzinomen in T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub>**

<b>Autor</b>	<b>T<sub>1</sub></b>	<b>T<sub>2</sub></b>	<b>T<sub>3</sub></b>	<b>T<sub>4</sub></b>
Cerfolio et al. [21]	54,7%		45,3%	
Vijnhoven et al. [22]	17%	14%	68%	1%
Vesselle et al. [23]	26,3%	48%	9,7%	16%
Chin et al. [24]	26%	56,1%	9,8%	8,1%

Somit kann abschließend behauptet werden, dass die Universitätsklinik Graz sehr gut im internationalen Schnitt bezüglich der Früherkennung von Lungen- und Ösophaguskarzinomen liegt.

In unserer Studie fanden sich Hinweise darauf, dass kleinere Läsionen (T<sub>1</sub>-Stadium) im F18-FDG-PET eher als im CT übersehen werden. Die Ursache dürfte in der unterschiedlichen Auflösung liegen: Computertomographen haben eine Auflösung von ca. 2 mm, bei PET-Geräten beträgt sie jedoch ca. 8 mm.

In der Literatur findet man diesbezüglich viele Angaben. Besonders im Thorax kommt das Problem mit der geringeren Auflösung von PET-Geräten zu tragen, da durch die Atembewegungen zusätzliche Probleme der Auflösung entstehen [18].

Lindell et al. [19] schreiben, dass eine Korrelation zwischen falsch negativen F18-FDG-PET-Befunden und kleiner Tumorgröße zu finden ist, selbst wenn der Tumor niedrig differenziert ist, und grundsätzlich gut speichert. Die F18-FDG-PET-Fehlerrate liegt bei Läsionen kleiner oder gleich 1 cm bei ca. 27%, zwischen 1 und 2 cm bei 10% und 12% bei Läsionen größer als 2 cm.

Als zweiter Schwachpunkt der F18-FDG-PET-Untersuchung findet sich in mehreren Artikeln [19,20] die Tatsache, dass hochdifferenzierte Lungenkarzinome, wie Bronchioloalveolarzell-Karzinome oder Karzinoide, häufig einen negativen F18-FDG-PET-Befund aufweisen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass diese Tumore über einen niedrigen Glucosemetabolismus verfügen [20]. Lindell et al. [19] fanden in ihrer Studie heraus, dass die Höhe der F18-FDG-Aufnahme mit der Tumorteilungsrate korreliert. Außerdem waren alle F18-FDG-PET-negativen Fälle Stadium Ia Tumore. Lindell schloss daraus, dass F18-FDG-PET-negative Lungenkarzinome weniger aggressiv sein könnten, und eine bessere Prognose haben könnten [19].

Nicht nur in der Lunge, sondern auch im Ösophagus ist der Nachweis von malignen Tumoren mittels F18-FDG-PET oft schwierig. F18-FDG-Hypermetabolismus findet sich nicht nur in malignem Gewebe, sondern auch bei Ösophagitis hervorgerufen durch Chemo- bzw. Strahlentherapie, Candida-Infektion, Barrett-Ösophagus, Gastroösophagealem Reflux, bakterieller Ösophagitis, sowie bei benignen Läsionen wie Leiomyomen [15]. Aber auch negative F18-FDG-PET-Ergebnisse sollten genau interpretiert und hinterfragt werden, da auch beim Ösophaguskarzinom oberflächliche (T<sub>1</sub>) und In-situ Tumore

im F18-FDG-PET gewöhnlich „stumm“ sind. Stadium Ia und In-situ Tumore waren zu 100% F18-FDG-PET-negativ, Stadium Ib Tumore zu 39%. Als Ursachen für die niedrige F18-FDG-Aufnahme werden Unterschiede in der GLUT-1 oder GLUT-3 Rezeptor-Expression, verminderte intrazelluläre Hexokinaseaktivität oder geringes Tumorzellvolumen pro Volumseinheit der Tumormasse angegeben [15].

#### **4.4 Schlussfolgerungen**

Mit den Ergebnissen unserer Studie konnten wir beweisen, dass eine Beziehung zwischen der Histologie bzw. den operativen Lokalbefunden und den Ergebnissen der vorher durchgeführten F18-FDG-PET-Untersuchungen besteht. Für die F18-FDG-PET-Untersuchung an der Universitätsklinik Graz konnte eine Sensitivität von 92,6% und eine Spezifität von 39,6% errechnet werden. Für die CT-Untersuchungen ergaben sich eine Sensitivität und eine Spezifität von 95,5% bzw. 11,11%.

Der Vergleich unserer Erkenntnisse mit Daten aus der internationalen Literatur stellte sich als nicht einfach dar, da unser Patientenkollektiv alle Krankheitsentitäten im Thorax beinhaltete. Die internationalen Studien arbeiteten mit sehr eingeschränkten Patientengruppen, die meist nur einzelne Tumorarten oder Tumorstadien in die Untersuchung einschlossen. Außerdem waren die Patientenzahlen meist vergleichsweise niedrig, und die errechneten Sensitivitäten daher nicht immer repräsentativ. Das erklärt zum Teil die Unterschiede zwischen unseren, und den publizierten Ergebnissen. In diesem Vergleich fällt auf, dass die Sensitivitäten in allen Studien ähnlich hoch sind, die Höhe der Spezifitäten aber stark schwankt. Unsere - im Vergleich - niedrigen Spezifitäten können am ehesten darauf zurückgeführt werden, dass mit der F18-FDG-PET bzw. CT-Untersuchung Läsionen gefunden wurden, die später im Operationspräparat zwar als pathologisch, nicht aber als maligne diagnostiziert wurden, und daher der F18-FDG-PET- bzw. CT-Befund als falsch positiv gewertet wurde.

Wir konnten mit unserer Studie bestätigen, dass ein Schwachpunkt der F18-FDG-PET-Untersuchung in der Entdeckung von kleinen Läsionen besteht. Vor allem Läsionen kleiner als 1cm werden im F18-FDG-PET oft übersehen, obwohl sie im CT nachweisbar sind.

Das am Resektat objektivierte Tumorstadium (angegeben in pT<sub>1</sub>-T<sub>4</sub>), war in unserer Studie im Vergleich zu Angaben aus der internationalen Literatur durchwegs niedriger. Dies drückt sich in dem höheren Prozentanteil von T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>-Stadien in unserem Patientenkollektiv gegenüber den verglichenen internationalen Daten aus. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die Früherkennungslogistik von Malignomen an der Universitätsklinik Graz sehr gut entwickelt ist.

## Literaturverzeichnis

- [1] Kauffmann G.W., Moser E., Sauer R. (2001). Radiologie. 2. Auflage. München. Urban & Fischer Verlag.
- [2] Schicha H., Schober O. (2007). Nuklearmedizin – Basiswissen und klinische Anwendung. 6. Auflage. Stuttgart. Schattauer GmbH
- [3] Nicoletti R., Oberladstätter M., König F. (2006). Messtechnik und Instrumentierung in der Nuklearmedizin. 2. Auflage. Wien. Facultas Verlags- und Buchhandels AG.
- [4] Löffler G. (2003). Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 5. Auflage. Berlin. Springer-Verlag.
- [5] [de.wikipedia.org/wiki/TNM-Klassifikation/](http://de.wikipedia.org/wiki/TNM-Klassifikation/)
- [6] [www.fornaro.org/verschiedens/tnm/tnm\\_oesophagus.php](http://www.fornaro.org/verschiedens/tnm/tnm_oesophagus.php)
- [7] Yap C, Czernin J, Fishbein M, Cameron R, Schiepers C, Phelps M, Weber W, Evaluation of thoracic tumors with 18F-Fluorothymidine and 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron-Emissions-Tomography, CHEST 2006;129:393-401.
- [8] Quaia E, Tona G, Gelain F, Lubin E, Pizzolato R, Boscolo E, Bussoli L, Integrated fluorine-18 fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) PET/CT compared to standard contrast-enhanced CT for characterization and staging of pulmonary tumors eligible for surgical resection, Acta Radiol 2008;49:995-1004.
- [9] Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki K, Brandt L, Babrowski C, Lund C, Knöfel T, Pforte A, Mediastinal lymph node involvement in potentially respectable lung cancer, CHEST 2003;123:442-451.
- [10] Bar-Shalom R, Kagna O, Israel O, Guralnik L, Noninvasive diagnosis of solitary pulmonary lesions in cancer patients based on 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose avidity on positron emission tomography/computed tomography, Cancer 2008;113:3213-21.
- [11] Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A, Dual time point <sup>18</sup>F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules, J Nucl Med 2002;43:871-875
- [12] Ferran N, Ricart Y, Lopez M, Martinez-Ballarín I, Roca M, Gámez C, Carrerea D, Guirao S, Leon A, Martín-Comin J, Characterization of radiologically indeterminate lung lesions: <sup>99m</sup>Tc-depreotide SPECT versus <sup>18</sup>F-FDG PET, Nucl Med Commun 2006; 27:507-514.
- [13] Yi CA, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Kwon OJ, Kim H, et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT, J Nucl Med 2006;47:443-50.

- [14] Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary nodules, *J Nucl Med* 2007;48:214-20.
- [15] Salavati A, Basu S, Heidari P, Alavi A, Impact of fluorodeoxyglucose PET on the management of esophageal cancer, *Nucl Med Commun* 2009;30:95-116.
- [16] Jamil LH, Gill KR, Wallace MB, Staging and restaging of advanced esophageal cancer, *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:530-534.
- [17] Junginger T, Kneist W, Schreckenberger M, Menzel C, Oberholzer K, Bartenstein P, Positronen-Emissions-Tomographie zum präoperativen Staging des Ösophaguskarzinoms, *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:1935-1941.
- [18] Veit P, Ruehm S, Kuehl H, Stergar H, Mueller S, Bockisch A, Antoch G, Lymph node staging with dual-modality PET/CT: Enhancing the diagnostic accuracy in oncology, *European Journal of Radiology* 2006;58:383-389.
- [19] Lindell RM, Hartmann TE, Swenson SJ, Jett JR, Midthun DE, Nathan ME, Lowe VJ, Lung cancer screening experience: A retrospective review of PET in 22 non-small cell lung carcinomas detected on screening chest CT in a high-risk population, *AJR* 2005;185:126-131.
- [20] Fischer BM, Mortensen J, Dirksen A, Eigtved A, Hojgaard L, Positron emission tomography of incidentally detected small pulmonary nodules, *Nucl Med Commun* 2004;25:3-9.
- [21] Cerfolio RJ, Bryant AS, Standardized uptake values on positron emission tomography of esophageal cancer predicts stage, tumor biology and survival, *Ann Thorac Surg* 2006;82:391-95.
- [22] Wijnhoven B, Tran K, Esterman A, Watson D, Tilanus H, An evaluation of prognostic factors and tumor staging of resected carcinoma of the esophagus, *Ann Surg* 2007;245:717-725.
- [23] Vesselle H, Turcotte E, Wiens L, Schmidt R, Takasugi JE, Lalani T, Vallières E, Wood DE, Relationship between non-small cell lung cancer fluorodeoxyglucose uptake at positron emission tomography and surgical stage with relevance to patient prognosis, *Clinical Cancer Research* 2004;10:4709-4716.
- [24] Chin A.Y., Kyung M.S., Kyung S.L., Kim B.-T., Kim H., O J.K., Joon Y.C., Myung J.C., Non-small cell lung cancer staging: Efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging, *Radiology* 2008;248:632-42.
- [25] Kabir Z, Connolly GN, Claney L, Sex-differences in lung cancer cell-types? An epidemiologic study in Ireland, *Ulster Med J* 2008;77(1):31-35.

- [26] Sutherland T, Aitken D, Ethnic and socioeconomic inequalities in lung cancer in a New Zealand population, *Respirology* 2008;13:590-593.
- [27] Chiang TA, Chen PH, Wu PF, Wang TN, Chang PY, Ko A, Huang MS, Ko YC, Important prognostic factors for the long-term survival of lung cancer subjects in Taiwan, *BMC Cancer* 2008;8:324.
- [28] Pfannschmidt J, Muley T, Bülzebruck H, Dienemann H, Stadienabhängige Prognose nach lokaler kompletter Resektion des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:2643-2648.
- [29] Karim-Kos HE, Janssen-Heijnen M, van Iersel C, van der Meer RM, de Vries E, Coebergh JW, The beginning of the end of the lung cancer epidemic in Dutch women? *Int N Cancer* 2008;123:1472-1475.
- [30] Tian DL, Liu HX, Zhang L, Yin HN, Hu YX, Zhao HR, Chen DY, Han LB, Li Y, Li HW, Surgery for young patients with lung cancer, *Lung Cancer* 2003;42:215-220.

# Lebenslauf

## **Persönliche Daten**

Name: Barbara Korak  
Geboren am 25.09.1983 in Klagenfurt  
Staatsbürgerschaft: Österreich  
Familienstand: ledig

## **Hochschulausbildung**

10/2009 Voraussichtlicher Abschluss des Studiums  
12/2008 – 03/2009 Fächergruppe Chirurgie: Unfallchirurgie, LKH Graz  
11/2008 Pflichtfamulatur Allgemeinmedizin: Dr. Heinz Ludwig, Brückl  
10/2008 Fächergruppe kleines Fach: HNO, KH der Elisabethinen Graz  
04 – 06/2008 Fächergruppe Innere Medizin: Rheumatologie, LKH Graz  
07/2007 Pflichtfamulatur Unfallchirurgie, Unfallkrankenhaus Klagenfurt (4 Wochen)  
07/2006 Pflichtfamulatur Chirurgie, Ospedale Policlinico di Bari (4 Wochen)  
07/2005 Pflichtfamulatur Innere Medizin, KH der Barmherzigen Brüder St. Veit/Glan (4 Wochen)  
07/2004 Pflichtfamulatur Gynäkologie und Geburtshilfe, KH der Barmherzigen Brüder St. Veit/Glan (4 Wochen)  
10/2002 Studienbeginn Medizin an der Universität Graz

## **Schulbildung**

09/1994 – 06/2002

Alpen-Adria-Gymnasium Völkermarkt

## **Besondere Kenntnisse**

EDV

MS-Word, MS-Excel, MS-Powerpoint

Sprachen

Englisch sehr gut in Wort und Schrift

Französisch Grundkenntnisse

Italienisch Grundkenntnisse

## **Persönliche Interessen**

Sport

Segeln, Wandern, Schifahren

Sonstiges

Kino, Lesen