

**Diplomarbeit**

**Analyse der Wertigkeit der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT beim  
kleinzelligen Bronchialkarzinom**

eingereicht von

**Thomas Hirsch**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin**

unter der Anleitung von

Dr.<sup>in</sup> Birgit Pernthaler

Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Reingard Aigner

*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 12.02.2017*

*Thomas Hirsch eh*

## Vorwort

Das kleinzellige Bronchialkarzinom stellt bis in die Gegenwart eine Erkrankung dar, die mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht. Nach dem heutigen Stand der Forschung ist die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ein wichtiger Teil der Diagnostik, des Staging und Restaging. Auch an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin am LKH-Universitätsklinikum Graz ist diese Untersuchung das bildgebende Verfahren der Wahl bei Verdacht auf das Vorliegen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Wir untersuchten ausschließlich PatientInnen, die ein histologisch gesichertes kleinzelliges Bronchialkarzinom hatten und die den strengen Ein-/Ausschlusskriterien entsprachen. Das Gesamtkollektiv betrug letztendlich 46 PatientInnen. Wir erhoben retrospektiv die Tumorparameter SUVmax, SUVmean, MTV und TLG des Primärtumors und korrelierten diese mittels Spearmans Korrelationskoeffizient mit dem Gesamtüberleben, um die prognostische Aussagekraft dieser Parameter zu evaluieren. Die Fragestellung unserer Studie ergab sich, da zu dieser spezifischen Fragestellung bis zum heutigen Tag nur wenig klinische Studien vorhanden sind.

## Danksagungen

Zuallererst möchte ich meinen Eltern danken, die mit Ihrer beruflichen Leidenschaft mein Interesse an der Medizin weckten und mir dieses Studium und all die großartigen Erfahrungen im Ausland, während meiner Studienzeit, ermöglichten.

Danken möchte ich auch meiner Freundin Nadja, die immer ein offenes Ohr für alle meine Probleme hatte, mir mit vielen Ratschlägen beim Erstellen der Arbeit zur Seite stand und mich mit Ihrer Zielstrebigkeit und Ihrer Motivation immer wieder angetrieben hat.

Ganz großer Dank gilt natürlich meiner Erstbetreuerin Dr.<sup>in</sup> Birgit Pernthaler, die immer wenn Fragen entstanden, erreichbar war und sich die Zeit nahm, um Alles ausreichend zu besprechen. Ich hätte mir keine bessere Betreuerin für meine Arbeit aussuchen können. Vielen Dank!

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Zweitbetreuerin Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Reingard Aigner, die Punkte bedachte, die man sonst eventuell übersehen hätte und die sich ausreichend Zeit nahm, um die Arbeit letztendlich genau zu korrigieren. Danke!

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ist die Untersuchung der Wahl bei dieser Tumorerkrankung und spielt in der Diagnostik, dem Staging und dem Restaging dieses Tumors eine essentielle Rolle. Ob der maximale und mittlere standardized uptake value (SUVmax, SUVmean), das metabolic tumour volume (MTV) und die total lesion glycolysis (TLG) des Primums eine Aussage zum Gesamtüberleben zulassen und welche Wertigkeit das  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT für Diagnostik und Therapieplanung hat, wurde in dieser Studie untersucht.

**Methoden:** 46 PatientInnen, mit histologisch gesichertem kleinzelligem Bronchialkarzinom G3, welche im Zeitraum von 01.01.2006 bis 15.01.2016 eine prätherapeutische  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin erhalten haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Der SUVmax, SUVmean, das MTV und die TLG des Primums wurden mittels volume of interest bestimmt und die Tumorparameter mit Hilfe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten mit dem overall survival (OS) korreliert.

**Ergebnisse:** Die PatientInnen hatten im Durchschnitt ein OS von 515,63 Tagen, wobei das maximale- und minimale Gesamtüberleben 2630 bzw. 9 Tage betrug. Zwischen SUVmax und OS ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von -0,318 und somit ein signifikant negativer Zusammenhang mit einem p-Wert von 0,031. Bei SUVmean, MTV und TLG ist das Signifikanzniveau nicht erreicht.

**Diskussion:** 3 der 46 PatientInnen, welche ein außergewöhnlich langes Überleben aufwiesen, hatten einen starken Einfluss auf die Ergebnisse der Korrelation. Schließt man jedoch diese 3 Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv aus, ergibt sich bei keiner der Korrelationen ein signifikanter Wert. Somit kommen wir zu dem Ergebnis, dass die Tumorparameter des Primums keine Aussage zum Gesamtüberleben zulassen. Um diese Fragestellung ausführlicher zu untersuchen, wäre eine weitere Studie nötig, welche eine größere Fallzahl beinhalten sollte und in der auch die Tumorparameter für die gesamte Tumorlast erfasst werden.

## Abstract

**Background:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT is the examination of choice in patients with SCLC and will play a very important role in the future because of its essential value in diagnostics, staging and restaging of SCLC. We evaluated if maximal and mean standardized uptake value (SUVmax, SUVmean), metabolic tumour volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) of the primary tumor are prognostic factors for overall survival (OS).

**Methods:** The subjects were 46 patients, with a histologically proven SCLC G3, who underwent pretreatment  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT between the time of 01.01.2006 to 15.01.2016 at the department of nuclear medicine at the LKH Universitätsklinikum Graz. SUVmax, SUVmean, MTV and TLG were determined by using a volume of interest analysis. The different tumor parameters were then correlated with the OS by using Spearman's rank correlation coefficient.

**Results:** Median overall survival was 515,63 days, with a minimum of 9 days and a maximum of 2630 days. There was a significant correlation between SUVmax and OS (p-value=0,031, significance level <0,05). SUVmean, MTV and TLG showed no correlation with OS.

**Conclusion:** 3 of 46 patients showed an unusually long survival and had a strong impact on the outcome of this study. The exclusion of these 3 patients leads to a very different outcome with no significant correlation between any tumor parameter and OS. This leads us to the conclusion that SUVmax, SUVmean, MTV and TLG of the primary tumor cannot be used as prognostic factors for OS. Further studies with a larger patient population and the measurement of the tumor parameters in all malignant lesions should be performed.

# Inhaltsverzeichnis

## Table of Contents

<b>Vorwort</b> .....	<b>ii</b>
<b>Danksagungen</b> .....	<b>iii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Definition und Nomenklatur</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Epidemiologie</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Lokalisationen</b> .....	<b>5</b>
<b>1.4 Einteilung und Klassifikation</b> .....	<b>6</b>
<b>1.5 Diagnostik</b> .....	<b>9</b>
1.5.1 Biochemische Diagnostik und Biomarker .....	9
1.5.2 Bildgebung und Lokalisation des Tumors .....	12
<b>1.6 Kleinzelliges Bronchialkarzinom</b> .....	<b>12</b>
1.6.1 Epidemiologie.....	12
1.6.2 Risikofaktoren.....	13
1.6.3 Prävention.....	14
1.6.4 Klassifikation von neuroendokrinen Tumoren der Lunge .....	15
1.6.5 Staging des SCLC.....	16
1.6.6 Klinisches Bild des SCLC .....	20
1.6.7 Prognose und Metastasierung des SCLC .....	21
1.6.8 Diagnostik .....	22
1.6.9 Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms.....	24
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>28</b>
<b>2.1 Allgemeines über Radioaktivität</b> .....	<b>28</b>
<b>2.2 Das Prinzip der PET</b> .....	<b>30</b>
<b>2.3 Das Prinzip der CT</b> .....	<b>30</b>
<b>2.4 Tracer und Radionuklide</b> .....	<b>32</b>
<b>2.5 Die <sup>18</sup>F-FDG PET/CT</b> .....	<b>33</b>
2.5.1 Durchführung des <sup>18</sup> F – FDG PET/CT .....	35
2.5.2 Strahlenexposition der PatientInnen.....	36
<b>2.6 Gemessene Parameter</b> .....	<b>37</b>
2.6.1 Nuklearmedizinische Parameter.....	37
2.6.2 Laborparameter.....	38
<b>2.7 Allgemeine Informationen zur Studie</b> .....	<b>41</b>
<b>3 Ergebnisse – Resultate</b> .....	<b>47</b>
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>57</b>
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>61</b>

## Glossar und Abkürzungen

3D.....	dreidimensional
AJCC.....	American Joint Committee on Cancer
bzw.....	beziehungsweise
CEA.....	Carcinoembryonales Antigen
CgA.....	Chromogranin A
CT.....	Computertomographie
CTvol.....	computed tomography volume
dl.....	Deziliter
EBUS.....	endobronchialer Ultraschall
ED.....	extensive disease
ENETS.....	European Neuroendocrine Tumor Society
EUS.....	endoskopischer Ultraschall
FDG.....	Fluorodesoxyglucose
g.....	Gramm
GEP-NET.....	gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor
Gy.....	Gray
hCG.....	humanes Choriongonadotropin
HWZ.....	Halbwertszeit
keV.....	Kiloelektronenvolt
kg.....	Kilogramm
l.....	Liter
LCNEC.....	large cell neuroendocrine carcinoma
LD.....	limited disease
LDH.....	Laktatdehydrogenase
MBq.....	Megabecquerel
MedStrSchV.....	medizinische Strahlenschutzverordnung
MIRD.....	Medical Internal Radiation Dose
ml.....	Milliliter
MRT.....	Magnetresonanztomographie
mSv.....	Millisievert
MTV.....	metabolic tumor volume
NCI.....	National Cancer Institute

NEC.....	neuroendokrines Karzinom
NEN.....	neuroendokrine Neoplasie
NET.....	neuroendokriner Tumor
ng.....	Nanogramm
NSCLC.....	non-small cell carcinoma
NSE.....	neuronenspezifische Enolase
OS.....	overall survival
PFS.....	progression free survival
p.i. ....	post injectionem
PET.....	Positronen-Emissions-Tomographie
PP.....	pankreatisches Polypeptid
py.....	Packyears
SCLC.....	small cell lung carcinoma
SEER.....	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SPECT.....	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SRS.....	Somatostatin-Rezeptor Szintigraphie
SUV.....	standardized uptake value
TLG.....	total lesion glycolysis
TMTV.....	total metabolic tumor volume
TSUVmax.....	total standardized uptake value
TTLG.....	total total lesion glycolysis
U.....	Enzymeinheit
VALSG.....	Veterans Administration Lung Study Group
VIP.....	vasoaktives intestinales Peptid
VLD.....	very limited disease
VOI.....	volume of interest
WBMTV.....	whole-body metabolic tumour volume
WHO.....	Weltgesundheitsorganisation / world health organisation
µg.....	Mikrogramm

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. 5-Jahres Überlebensrate von NET aller Lokalisationen, des Verdauungssystems und des Dünndarms in der US Population von 1973 bis 2002. Das Outcome hat sich kaum verändert. Daten aus der Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) Database. (2).....	4
Abbildung 2. US National Institute of Health Forschungsfinanzierung für Krebs von 1994-2002. (2).....	5
Abbildung 3. Verteilung von 49 012 NEN aus der SEER Database von 1973-2007. (1).....	6
Abbildung 4. Grading System für Neuroendokrine Tumoren (5).....	7
Abbildung 5. AJCC TNM Klassifikation, siebte Edition, Staging von Lungenkarzinomen, Seite 1/2 .....	18
Abbildung 6. AJCC TNM Klassifikation, siebte Edition, Staging von Lungenkarzinomen, Seite 2/2 .....	19
Abbildung 7. Abhängigkeit der Überlebenszeit vom TNM Stadium (7. Auflage) (47) .....	22
Abbildung 8. Algorithmus für die Primärtherapie (52).....	27
Abbildung 9. Schematischer Aufbau eines Radiotracers (60).....	32
Abbildung 10. Formel für den SUV .....	37
Abbildung 11. CT- und PET/CT-Aufnahme eines SCLC, Messung mittels VOI.....	43
Abbildung 12. PET in frontaler und sagittaler Ebene, Messung des Primums mittels VOI.....	44
Abbildung 13. Gleicher Patient wie in Abbildung 10, PET in transversaler Ebene	44
Abbildung 14. CT-, PET, und PET/CT-Aufnahme einer Patientin mit Primum in der linken Lunge und einer Rippenmetastase links. ....	45
Abbildung 15. Altersverteilung der PatientInnen.....	47
Abbildung 16. Histogramm zum Überleben der PatientInnen .....	48
Abbildung 17. Kaplan-Meier-Schätzer.....	49
Abbildung 19. Verteilung der Metastasen.....	50
Abbildung 20. Zusammenhang von SUVmax und OS.....	54

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Zusammenhang zwischen Differenzierung und Grade [modifiziert aus (5)].....	8
Tabelle 2. Symptome bei PatientInnen mit Lungenkarzinom (39).....	20
Tabelle 3. paraneoplastische Syndrome bei PatientInnen mit Lungenkarzinom (33).....	21
Tabelle 4. Zusammenfassung von Eigenschaften der wichtigsten Kernumwandlungsarten [modifiziert aus (61)].....	29
Tabelle 5. Halbwertszeiten, Energien und Reichweiten der wichtigsten PET-Nuklide in Gewebe [modifiziert aus (61)].....	32
Tabelle 6. Mittlere Strahlenexposition bei einem typischen PET/CT-Untersuchungsprotokoll [modifiziert aus (61)].....	37
Tabelle 7. Alter bei Diagnosestellung.....	47
Tabelle 8. Lokalisation des Primärtumors.....	49
Tabelle 9. Häufigkeit und Verteilung der Metastasen.....	50
Tabelle 10. Werte des SUVmax.....	51
Tabelle 11. Werte des SUVmean.....	51
Tabelle 12. Werte des MTV.....	51
Tabelle 13. Werte der TLG.....	51
Tabelle 14. Häufigkeit der Raucher und Anzahl der Packyears.....	52
Tabelle 15. Korrelation der Tumorparameter mit dem OS mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient.....	53
Tabelle 16. Korrelation der Tumorparameter mit dem OS mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient. Alle PatientInnen mit einem OS von mehr als 1500 Tagen wurden ausgeschlossen.....	54
Tabelle 17. Übersicht über die Werte der LDH.....	55
Tabelle 18. Werte des Gesamteiweiß in der Übersicht.....	55
Tabelle 19. Werte des Albumins in der Übersicht.....	56

# 1 Einleitung

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind schmerzlose und relativ seltene Neoplasien, die zum größten Teil langsam wachsen (1). In den letzten 30 Jahren zeigte die Erkrankung eine stark steigende Inzidenz, diesen Anstieg erklärt man sich mit einem, über die Jahre verstärktem ärztlichen Bewusstsein bezüglich der Erkrankung und auch durch die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten. Es dürfte aber auch ein genereller Anstieg der Inzidenz vorliegen, der sich nicht auf die genannten Gründe zurückführen lässt. Trotzdem blieb das Outcome gleich schlecht (2,3) und deshalb stellen diese Neoplasien eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung dar (1). Da NET oft keine bestimmten Symptome zeigen oder auch bis zur Diagnosestellung symptomlos bleiben können, kommt es oft zu einer langen Verzögerung, die im Durchschnitt zwischen 5 und 7 Jahre beträgt, bis die endgültige Diagnose gestellt werden kann. Da es außerdem keine sensitiven und spezifischen Methoden zur Früherkennung gibt, hat der Tumor bei Diagnosestellung oft bereits metastasiert oder lokal stark infiltriert (1,2).

In der folgenden Arbeit wird anhand des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ein Überblick über die neuroendokrinen Neoplasien geben und eine Analyse der Wertigkeit der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT bei diesem neuroendokrinen Tumor vorgenommen.

## 1.1 Definition und Nomenklatur

„Neuroendokrine Tumoren oder neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind epitheliale Neoplasien die von den Zellen des disseminierten neuroendokrinen Systems ausgehen und Hormone, Neurotransmitter oder parakrine Regulatoren (zum Beispiel Histamin, Serotonin) produzieren, speichern oder sezernieren“ (4,5).

Ob man den Begriff „neuroendokrin“ oder „endokrin“ verwenden soll, wird immer noch stark diskutiert. Der Begriff „neuroendokrin“ wurde gewählt, da man früher davon ausging, dass diese Tumoren ihren Ursprung von der Neuralleiste nehmen. Diese Theorie konnte später allerdings widerlegt werden und führte dazu, dass

etliche Experten den Begriff „endokrin“ durchsetzen wollten, um zu verdeutlichen, dass die meisten dieser epithelialen Neoplasien endodermalen Ursprungs sind. Die WHO hat aber in ihrer neuesten Klassifikation aus dem Jahr 2010 wieder die Verwendung des Begriffes „neuroendokrin“ empfohlen, da die Zellen der NET sowohl neurale als auch epitheliale Merkmale besitzen (5). Aus Gründen der Übersichtlichkeit werde ich mich in dieser Diplomarbeit auf den Begriff „neuroendokrin“ beschränken.

Des Weiteren wurde diskutiert, ob man statt dem Begriff „Tumor“ den Begriff „Neoplasie“ verwenden soll. Neoplasie ist für diese Läsionen sicher der genauere Terminus, da Tumor übersetzt nichts anderes als Masse bedeutet. Allerdings hat sich die Bezeichnung neuroendokriner Tumor (NET) über die Jahre durchgesetzt und wird deshalb meist immer noch statt der weniger akzeptierten, aber sicher präziseren Bezeichnung neuroendokrine Neoplasie, verwendet (5). In der neuesten WHO Klassifikation werden hochdifferenzierte Tumoren als „neuroendokrine Tumoren“ bezeichnet, wohingegen die Bezeichnung „neuroendokrine Karzinome“ (NEC) für niedrigdifferenzierte Tumoren verwendet wird (6).

Siegfried Oberndorfer führte 1907 den Begriff „Karzinoid“ ein, welcher ein weiteres Problem in der Terminologie darstellt (7–10). Die Bezeichnung wurde wiederholt kritisiert, da sie weder das maligne Potential, welches einige dieser Neoplasien haben vermittelt (5), noch verdeutlicht, dass es sich bei den Zellen um einen speziellen Zelltyp handelt (1,5,10). Außerdem bedeutet dieser Begriff für verschiedene Fachleute unterschiedliche Dinge. Einige verwenden ihn, um gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NET) zu beschreiben, andere ausschließlich für Serotonin produzierende Tumoren im Ileum, welche durch Metastasierung in die Leber zum Karzinoid Syndrom führen (10). Trotzdem findet der Begriff immer noch Verwendung, wie zum Beispiel in der WHO Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren der Lunge (11), aber auch als Synonym für NET an anderen Lokalisationen (5).

## **1.2 Epidemiologie**

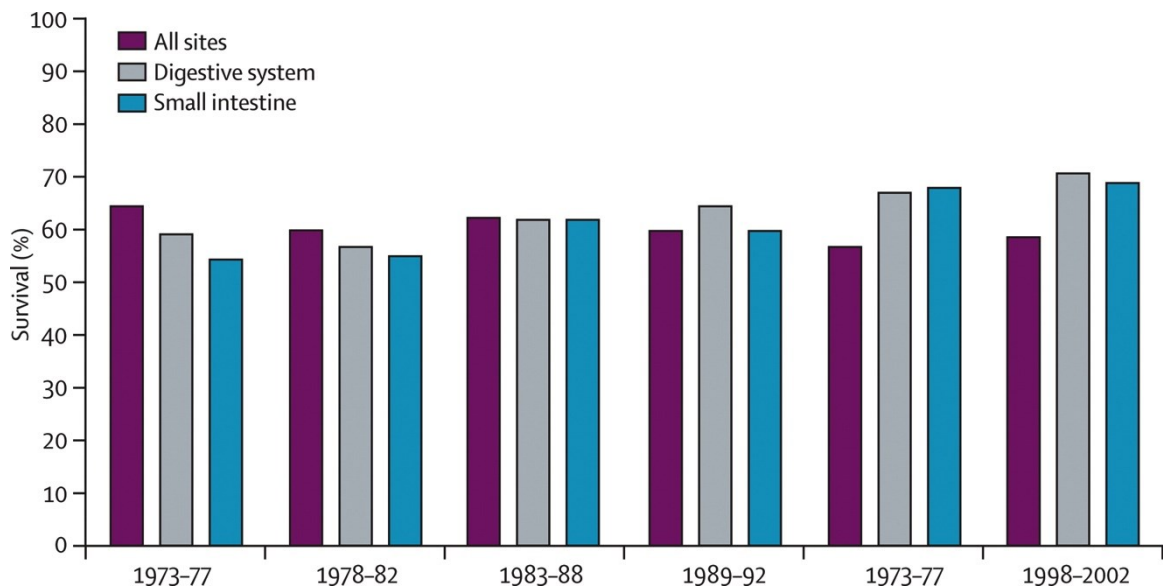
Auch wenn neuroendokrine Tumoren grundsätzlich selten sind, stieg ihre Inzidenz in den letzten 30 Jahren signifikant an, ohne dass sich eine wesentliche Verbesserung des Outcomes zeigte (siehe Abbildung 1) (2,3,6,12). Dieser Trend ist bereits seit etwa 50 Jahren sichtbar (12). Ein Teil des Anstiegs der Inzidenz lässt sich vermutlich durch sensitivere Methoden in der Diagnostik, einer erhöhten Aufmerksamkeit unter ÄrztInnen (1) und auch häufigere Zufallsbefunde, aufgrund der leichter verfügbaren endoskopischen und radiologischen Untersuchungen, erklären (2).

Godwin leistete 1975 einen großen Beitrag zu Erforschung der Epidemiologie neuroendokriner Tumore, indem er eine detaillierte Evaluation von Inzidenz, Verteilung in Bezug auf Rasse oder Geschlecht und Überlebensrate erstellte (12). Die Analyse schloss 2837 Patienten aus Akten des National Cancer Institutes (NCI) ein (13). Godwins Arbeit blieb bis 1997 das wichtigste Werk in Bezug auf die Epidemiologie von NET. Dann brachten Modlin und Sandor eine neue Analyse hervor, die den deutlichen Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten veranschaulichte (14). Die neuesten und aktuellsten Daten von Yao et al. sind von 2008 und beinhalten 35 825 Patienten (15).

Neuroendokrine Tumoren von bronchopulmonalem (27,4% aller NET) und gastrointestinalem (60,9% aller NET) Ursprung machen insgesamt etwa 0,49% aller Malignitäten aus (12). Die Inzidenz betrug 1973 1,09/100000 und stieg bis 2004 auf 5,25/100000, was einer prozentualen Zunahme von 381,65% entspricht (15).

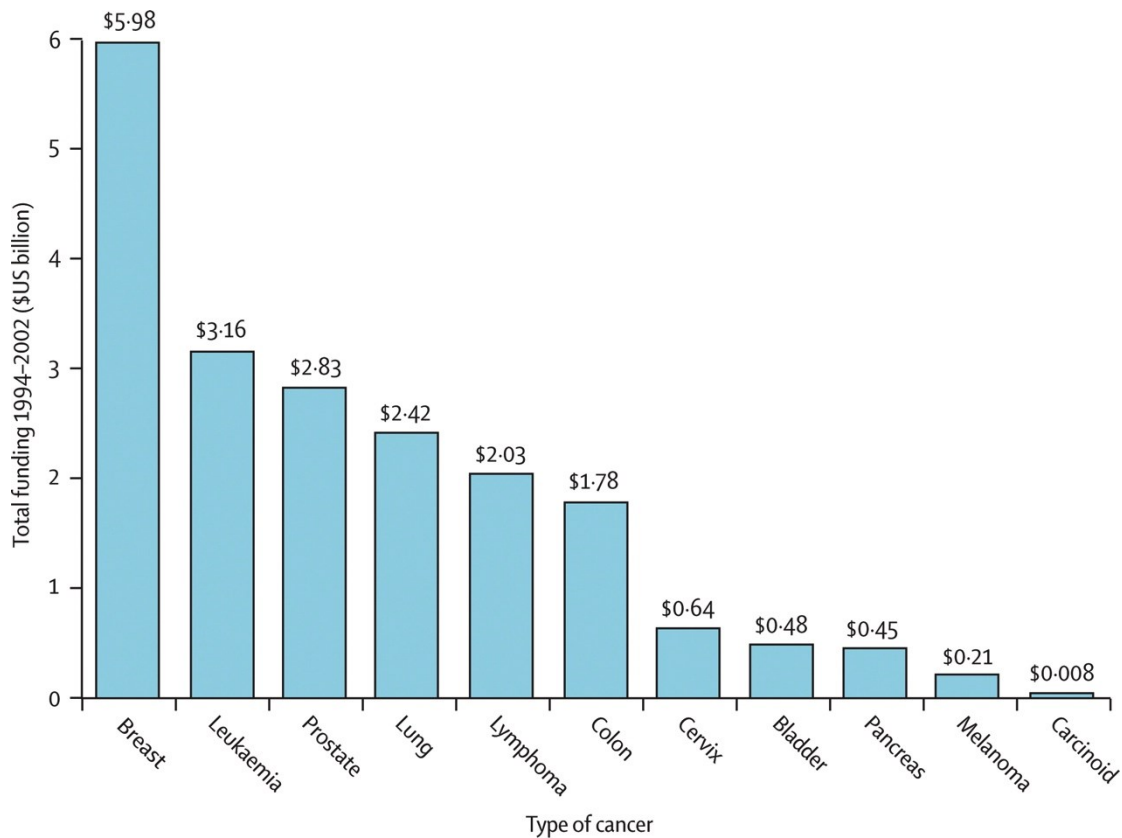
Bei Stellung der Diagnose haben bereits 12,9% der Patienten Fernmetastasen. Dieses Problem der verzögerten Diagnosestellung spiegelt sich auch in der 5-Jahres Überlebensrate wieder, die unabhängig von der Lokalisation des Tumors für alle NET 67,2% beträgt. Allerdings ist das Outcome und das klinische Erscheinungsbild je nach Tumortyp extrem unterschiedlich. Zum Beispiel beträgt die 5-Jahres Überlebensrate für benigne Insulinome 97%, dagegen wird beim kleinzelligen Bronchialkarzinom das Überleben immer noch in Monaten

angegeben (12). Das durchschnittliche Überleben bei PatientInnen mit Fernmetastasen liegt bei 8-12 Monaten. Bei begrenzter Ausbreitung ist dagegen ein Überleben von 14-20 Monaten möglich (16). Diese Daten zeigen, dass die immer noch oft vertretene Meinung der Benignität von neuroendokrinen Tumoren nicht mehr aktuell ist und eindeutig überdacht werden muss (12).



**Abbildung 1.** 5-Jahres Überlebensrate von NET aller Lokalisationen, des Verdauungssystems und des Dünndarms in der US Population von 1973 bis 2002. Das Outcome hat sich kaum verändert. Daten aus der Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) Database. (2)

Das gleichbleibende Outcome ist auch ein Ausdruck dafür, dass die Forschung bezüglich neuroendokriner Tumore in den letzten Jahren nicht ausreichend finanziert wurde. (2) (2). US National Institute of Health Forschungsfinanzierung für Krebs von 1994-2002. (2) (2). Aufgrund der neuen Daten entschieden sich das US National Cancer Institute und das National Institute of Health dazu, neuroendokrine Tumoren auf Platz zwei der Prioritätenliste für Finanzierung zu reihen (2).



**Abbildung 2.** US National Institute of Health Forschungsfinanzierung für Krebs von 1994-2002. (2)

### 1.3 Lokalisationen

Neuroendokrine Tumoren finden sich am häufigsten im Gastrointestinaltrakt (~60,9%) gefolgt vom bronchopulmonalem System (~27,4%) und selteneren Lokalisationen wie zum Beispiel Pankreas, Testes, Ovarien, Mamma, Prostata, Thymus oder dem hepato-biliären System (1,12,14,15,17). Je nach Studie schwanken die genauen Angaben um ein paar Prozent.

Bei den gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) kommen die meisten Tumore im Dünndarm vor (30,8%), gefolgt von Rektum (26,3%), Kolon (17,6%), Pankreas (12,1%), Magen (8,9%) und Appendix (5,7%). Das macht die GEP NEN zu den zweithäufigsten gastrointestinalen Tumoren hinter dem Kolonkarzinom (1).

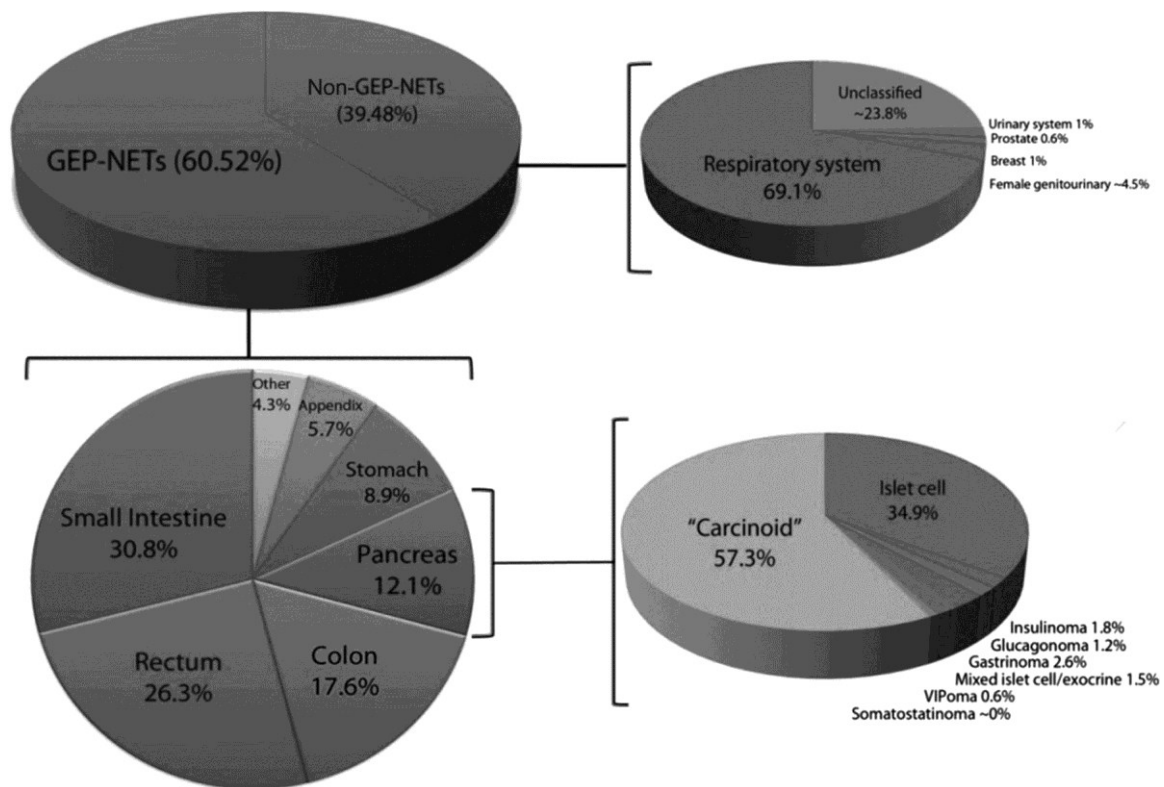


Abbildung 3. Verteilung von 49 012 NEN aus der SEER Database von 1973-2007. (1)

## 1.4 Einteilung und Klassifikation

Es gibt verschiedene Klassifikationen für NEN, im folgenden Absatz werde ich mich aber größtenteils auf die WHO Klassifikation beschränken. Im Jahr 2000 veröffentlichte die WHO eine Klassifikation für neuroendokrine Tumoren, welche in den Jahren 2004 und 2010 nochmals aktualisiert worden ist (3).

Im Allgemeinen werden neuroendokrine Neoplasien in gut- und schlecht differenziert unterteilt. Der Differenzierungsgrad bezieht sich auf den Grad der Übereinstimmung der Tumorzellen zu ihren nicht neoplastischen Ursprungszellen. Je mehr die neoplastischen Zellen den nicht neoplastischen ähneln, desto besser ist der Differenzierungsgrad (5).

In gut differenzierten Tumoren ordnen sich die eher einheitlichen Zellen in gewissen Mustern an, zum Beispiel trabekulär oder auch in Nestern. Außerdem produzieren sie meist neurosekretorische Produkte und können deshalb mittels Biomarkern, wie Chromogranin A oder Synaptophysin, markiert werden. Bei

schlecht differenzierten Tumoren ist die Immunoexpression von Tumormarkern meist schwächer und die Tumorzellen unterscheiden sich mehr von ihren Ursprungszellen (5).

Das Grading bezieht sich auf die biologische Aggressivität und die Proliferationsrate des Tumors, wobei high grade für eine hohe Aggressivität steht (5,6). Der wohl wichtigste Wert für die Bestimmung des Gradings ist der KI-67 Antigen Wert, ein Zellteilungsmarker, der ausnahmslos von Zellen während des Zellzyklus exprimiert wird. Der Prozentsatz an Zellen, die sich immunhistochemisch mit dem KI-67 Antikörper anfärben lassen, ergibt den KI-67 Index. Dieser Wert gibt Aufschluss darüber, wie viele Zellen sich gerade in diesem pathologischen Präparat in Zellteilung befinden. Des Weiteren wird auch noch der Mitotic Count bestimmt, indem man die Anzahl an Mitosen pro Hochleistungs-Feld zählt (1,18).

Durch den KI-Index werden neuroendokrine Tumoren unterteilt in (1,5,6):

- NEN G1 (KI-67 Index  $\leq 2\%$ )
- NEN G2 (3-20%)
- NET/NEC G3 (>20%)

**TABLE 4.** Grading Systems for Neuroendocrine Tumors

Grade	Lung and Thymus	GEP-NETs	Lung and Thymus	Pancreas
	(WHO) <sup>34</sup>	(ENETS, WHO) <sup>3,28,29</sup>	(Moran et al) <sup>23</sup>	(Hochwald et al) <sup>14</sup>
Low grade	<2 mitoses / 10 hpf AND no necrosis	<2 mitoses / 10 hpf AND <3% Ki67 index	$\leq 3$ mitoses / 10 hpf AND no necrosis	<2 mitoses / 50 hpf AND no necrosis
Intermediate grade	2–10 mitoses / 10 hpf OR foci of necrosis	2–20 mitoses / 10 hpf OR 3%–20% Ki67 index	4–10 mitoses / 10 hpf OR foci of necrosis	2–50 mitoses / 50 hpf OR foci of necrosis
High grade	>10 mitoses / 10 hpf	>20 mitoses / 10 hpf OR >20% Ki67 index	>10 mitoses / 10 hpf, Necrosis present	>50 mitoses / 50 hpf

In the pathology report, the actual proliferative rate (mitotic count and/or Ki67 index) should be specified, and a grade should be provided, with the specific grading system used to be specified in the report.

**Abbildung 4.** Grading System für Neuroendokrine Tumoren (5)

Das Grading ist deshalb wichtig, da es sowohl eine prognostische (6,18) als auch eine therapeutische Aussagekraft hat. (5,6). So haben Patienten mit G1-Tumoren im Durchschnitt ein längeres Überleben als PatientInnen mit G2- oder G3-Tumoren (19). NEC G3 Tumoren, wie das in dieser Arbeit behandelte kleinzellige Bronchialkarzinom, sind hoch aggressiv und haben generell eine sehr schlechte Prognose (5,6,18).

Auch wenn diese Begriffe im Einzelnen unterschiedliche Eigenschaften der Tumorzellen beschreiben, stehen sie trotzdem im Zusammenhang zueinander. Im Allgemeinen sind gut differenzierte Tumoren entweder low grade (Grade 1) oder intermediate grade (Grade 2) und eher durch ein langsames, indolentes biologisches Verhalten gekennzeichnet (5). Hoch proliferative Tumoren (high grade/Grade 3) sind meist schlecht differenziert, kleinzellig oder großzellig und werden dann als neuroendokrine Karzinome (NEC) bezeichnet. Sollte ein G3 Tumor aber gut differenziert sein, nennt man ihn neuroendokrinen Tumor (NET) (6).

Differentiation	Grade
Well differentiated	Low grade (ENETS G1) Intermediate grade (ENETS G2)
Poorly differentiated	High grade (ENETS G3)

**Tabelle 1.** Zusammenhang zwischen Differenzierung und Grade [modifiziert aus (5)]

In der neuesten WHO Klassifikation von 2010, welche mit Hilfe des Gradings auch das biologische Verhalten und die Proliferationseigenschaften der Tumoren berücksichtigt, werden alle NEN als maligne mit der Möglichkeit zum Metastasieren eingestuft (6,18,20,21). Unterschieden wird zwischen low-, intermediate- und high grade, wobei bei den high grade Tumoren entweder ein schlecht differenziertes, ein kleinzelliges- oder ein großzelliges neuroendokrines Karzinom vorliegt. Anerkannt ist außerdem, dass es bei NET auch gemischte Formen mit Anteilen von nicht-neuroendokrinen Tumoren gibt, wobei die nicht-neuroendokrinen Anteile meist Adeno- oder Plattenepithelkarzinome sind (5). Von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) gibt es außerdem einen Vorschlag für die TNM Klassifikation von GEP-NET (20,21).

Beide Systeme und auch die meisten anderen haben gemeinsam, dass klar zwischen 3 Grades, die stark von der Proliferationsrate abhängig sind, unterschieden wird, wobei G1- und G2-Tumoren immer gut differenziert und nah

miteinander verwandt sind (5). Für alle Klassifikationssysteme gilt, dass die unbedachte Verwendung der Begriffe NET oder NEC ohne eine Angabe zu Differenzierung und Grade nicht ausreichend ist und keine Aussage über Prognose und Therapie zulässt (5).

## **1.5 Diagnostik**

Die Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren beginnt meist mit einem klinischen Verdacht, der oft durch die Sekretion bestimmter Produkte durch funktionell aktive Tumoren bedingt ist. Anschließend folgt eine biochemische Diagnostik mit der Bestimmung von unspezifischen Markern wie Chromogranin A im Plasma und spezifischen Markern. Zusätzlich muss die Tumorlokalisierung, die Tumorausbreitung sowie die Größe erfasst werden, da diese entscheidende Faktoren für das weitere Management darstellen (3,6). Als letzter Schritt soll der Pathologe die Diagnose sichern (6).

### **1.5.1 Biochemische Diagnostik und Biomarker**

Ein Großteil der neuroendokrinen Tumoren produzieren bedeutende Mengen an biogenen Aminen und Peptidhormonen (3,22). Diese Neoplasien, die etwa zwei Drittel aller NET ausmachen, tragen den Namen „funktionelle Tumoren“ und führen je nach produzierter Substanz zu einer Hormonsymptomatik und dadurch zu speziellen Syndromen (3). Je nachdem welche Substanz vom NET sezerniert wird, können verschiedene Tumormarker bei der Diagnose, und sogar um eine Aussage über die Prognose stellen zu können, hilfreich sein. Das kleinzellige Bronchialkarzinom zum Beispiel tritt klinisch gelegentlich mit paraneoplastischen Syndromen, wie einem Cushing Syndrom bei ektooper ACTH-Produktion, in Erscheinung (23). Des Weiteren gibt es auch noch „nicht-funktionelle Tumoren“, die keine speziellen Produkte sezernieren (6).

### 1.5.1.1 Allgemeine/Unspezifische Tumormarker

Die Marker für neuroendokrine Tumoren können grundsätzlich in allgemeine oder unspezifische und spezifische Marker unterteilt werden (17).

Zu den unspezifischen Markern gehören:

- Chromogranin A (CgA)
- Pankreatisches Polypeptid
- neuronenspezifische Enolase (NSE)
- $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit des humanen Choriongonadotropin (hCG)

CgA spielt dabei als unspezifischer Tumormarker die mit Abstand wichtigste Rolle (6,17,24–26). CgA wird in den sekretorischen Granula der neuroendokrinen Zellen eingelagert und ist ein wasserlösliches, saures Glykoprotein (1,17,27). Die Messung im Plasma ist weit verbreitet, leicht verfügbar und bei 60-100% der GEP-NET ist der Marker im Plasma erhöht. Chromogranin A ist außerdem hilfreich, um eine Aussage über die Prognose treffen zu können, da dieser Marker mit der Tumormasse korreliert, eignet er sich daher gut, um den Verlauf der Therapie und das Tumorwachstum oder die Tumorregression zu überwachen (1,6,24,28–30). Die Sensitivität beträgt zwar 70-85%, trotzdem bleibt CgA ein unspezifischer Tumormarker, da er nicht nur bei GEP-NET, sondern auch beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom oder bei manchen Prostatakarzinomen erhöht sein kann (1).

Neben Chromogranin A gibt es auch noch andere weniger spezifische und sensitive, allgemeine Tumormarker. Die wichtigsten sind: Pankreatisches Polypeptid (PP), neuronenspezifische Enolase (NSE) und die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit des humanen Choriongonadotropin (hCG) (3,17,24,26). Um die Diagnose zu sichern und die Progression oder Regression des Tumors zu überwachen, sollte zusätzlich zu Chromogranin A oft noch ein weiterer allgemeiner Marker gemessen werden (20,24). Falls ein funktioneller NET vorliegt, sollte CgA mit der Messung eines spezifischen Tumormarkers kombiniert werden (26).

### 1.5.1.2 Spezifische Tumormarker

Für das kleinzellige Bronchialkarzinom gibt es bis heute keinen spezifischen Tumormarker. Der Anstieg der NSE gilt jedoch als wichtiger Parameter für eine Tumorprogression (23). Anderen funktionelle neuroendokrine Tumoren führen durch übermäßige Produktion von bestimmten Substanzen zu speziellen Syndromen wie zum Beispiel: Karzinoidsyndrom, Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom), Verner-Morrison-Syndrom (VIPom) und noch weitere. Die sezernierten Substanzen können gemessen werden und dienen so als spezifische Marker (1,3,26). Zu beachten ist, dass NET auch mehr als ein Hormon oder biogenes Amin produzieren können und es so eventuell zu einer Vermischung klinischer Syndrome kommen kann (17,26). Außerdem ist es möglich, dass es im Laufe des Lebens durch einen Wechsel des dominanten Hormons zu einem Wechsel des Syndroms kommt (26).

Für den Großteil der neuroendokrinen Tumoren sind der Nachweis eines allgemeinen Markers und des spezifischen, für das klinische Bild verantwortlichen Hormons ein geeigneter Test. Für das Insulinom, das Gastrinom und das Karzinoid Syndrom gibt es aber noch weitere Tests, die für die Diagnose hilfreich sein können. Der 72-Stunden-Fastentest ist immer noch ein sehr wichtiger Test für die Diagnose eines Insulinoms (6). Bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom ist die Messung von 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure, einem Abbauprodukt des Hormons Serotonin, für die Diagnosestellung essentiell (3,6,24). Für das Gastrinom, welches für das Zollinger-Ellison-Syndrom verantwortlich ist, ist der Nachweis einer Säurehypersekretion bei paralleler Hypergastrinämie unbedingt notwendig, da eine alleinige Hypergastrinämie viel häufiger durch eine Achlorhydrie, zum Beispiel bei Typ A Gastritis, bedingt ist. Deshalb soll der pH-Wert des Magensaftes gemessen werden, welcher bei einem Gastrinom immer unter 2 liegt, bei Achlorhydrie dagegen über 3 (6).

## **1.5.2 Bildgebung und Lokalisation des Tumors**

Um den Tumor zu lokalisieren gibt es den transabdominellen Ultraschall, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), verschiedene selektive Angiographien und endoskopische Untersuchungen (3,6). Bei Letzterem gibt es auch die Möglichkeit des endoskopischen Ultraschalls (EUS), welcher submukös gelegene Läsionen erfassen und auch bei der Diagnostik von sehr kleinen NEN des Pankreas, Magen, Duodenum und Rektum hilfreich sein kann (1,6). So können zum Beispiel Pankreasneoplasien ab 2mm erkannt werden, was vor allem bei der Diagnostik von sehr kleinen Insulinomen wichtig ist (6). Während eines EUS kann zusätzlich auch eine Feinnadelbiopsie durchgeführt werden, um die Läsion histologisch zu untersuchen (1).

Neben den genannten bildgebenden Verfahren gibt es nuklearmedizinische Verfahren wie die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), Skelettszintigraphie und auch intraoperative Methoden. Keine der genannten Bildgebungsverfahren hat eine 100%ige Sensitivität, so müssen eventuell mehrere Methoden durchgeführt werden um sehr kleine Neoplasien zu diagnostizieren (3).

## **1.6 Kleinzelliges Bronchialkarzinom**

### **1.6.1 Epidemiologie**

Etwa 25% der primären Lungentumoren sind neuroendokrine Tumoren, die restlichen 75% sind nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (non-small cell carcinoma oder NSCLC) und andere seltene Tumoren (11). Aktuelle Studien haben aber einen Rückgang der Inzidenz aller Lungenkarzinome gezeigt, so dass das kleinzellige Bronchialkarzinom (=small cell lung cancer - SCLC) etwa 10-15% aller Lungenkarzinome ausmacht (31–33). Damit ist das SCLC der häufigste NET der Lunge, gefolgt vom großzelligen neuroendokrinen Karzinom mit etwa 3%, dem typischen Karzinoidtumor mit 2% und dem atypischen Karzinoidtumor mit 0,2% (11,34,35).

Das SCLC wird vom National Cancer Institute wie folgt definiert: „An aggressive (fast-growing) cancer that forms in tissues of the lung and can spread to other parts of the body. The cancer cells look small and oval-shaped when looked at under a microscope.“ (36).

Diese Tumorerkrankung zeichnet sich durch eine hohe Zellteilungsrate und schnelles Wachstum aus, was dazu führt, dass diese Neoplasien eine sehr gute Strahlen- und Chemotherapiesensibilität aufweisen. Allerdings neigt der Tumor dazu früh zu metastasieren und weist eine hohe Rezidivrate auf, was die schlechte Prognose dieser Erkrankung erklärt (33). So betrug das Gesamtüberleben in 2 Vergleichsstudien welche sich mit einem ähnlichen Thema beschäftigten 11,2 bzw. 14 Monate (37,38).

Neben sehr seltenen extrapulmonalen Lokalisationen wie zum Beispiel der Cervix, der Prostata, der Harnblase und dem Ösophagus ist die Lunge mit 95% der mit Abstand häufigste Ursprungsort kleinzelliger Karzinome (11).

### **1.6.2 Risikofaktoren**

Faktoren welche das Risiko an einem Lungenkarzinom wie auch am SCLC zu erkranken erhöhen sind (16,39):

- exogene bzw. erworbene Faktoren
  - Rauchen und Passivrauchen
  - Ionisierende Strahlung (Radon, medizinische Strahlenexposition)
  - Asbest
  - Allgemeine Luftverunreinigungen/Feinstaub
  - Dieselmotorabgase
  - Berufliche Exposition (z.B. Arsen, Chrom, Nickel, Cadmium und weitere)
- endogene bzw. genetische Faktoren
  - Personen mit positiver Familienanamnese auf Lungenkarzinom bei einem Verwandten ersten Grades.

Der wichtigste Risikofaktor für das kleinzellige Bronchialkarzinom bzw. generell für Lungenkarzinome ist mit Abstand das Rauchen. Die Anzahl an gerauchten Zigaretten pro Tag sowie die Dauer des Nikotinkonsum (Packyears) korrelieren mit dem Risiko zu erkranken. Dasselbe gilt auch für das Passivrauchen (16,39).

### **1.6.3 Prävention**

#### **Primäre Prävention:**

Generelle Empfehlungen zur Prävention von Lungenkrebs betreffen den persönlichen Lebensstil und richten sich nach den wichtigsten Risikofaktoren (16,39):

- Nicht rauchen
- Vermeidung von Passivrauchen
- Vermeidung einer beruflichen Exposition
- Körperliche Aktivität sowie vermehrter Konsum von Gemüse und Obst

Da Rauchen wie beschrieben der mit Abstand wichtigste Risikofaktor ist, ist die Vermeidung des Rauchens die entscheidende Maßnahme in der Prävention. Dazu gehört jede politische sowie individuelle Maßnahme, die ein Beginnen des Zigarettenrauchens oder ein Fortsetzen des Konsums bekämpft (16,39).

Des Weiteren wurde der vermehrte Konsum von Gemüse und Früchten als protektiv beschrieben und verringert insbesondere bei Rauchern das Erkrankungsrisiko (16,39).

#### **Sekundäre Prävention/Früherkennung:**

Es wurden verschiedene Untersuchungen zur sekundären Prävention des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Studien untersucht, doch man kann bereits vorwegnehmen, dass es keine empfohlenen Methoden zur Früherkennung für diesen Tumor gibt.

Radiologische Methoden, wie Thoraxübersichtsaufnahmen oder die (low-dose) CT, bei asymptomatischen Risikopersonen werden laut Leitlinien aufgrund

fehlender Evidenz nicht empfohlen. Aus demselben Grund wird auch das Screening mittels Sputum Zytologie nicht angewendet. Aufgrund der Invasivität der Untersuchung ist auch die Bronchoskopie nicht als Methode zur Früherkennung geeignet. Letztendlich wurden auch Tumormarker in Studien untersucht. Auch diese werden nicht empfohlen, da der viel zu hohe Wert an falsch positiven Befunden zu einer erhöhten Anzahl an unbegründeten Tumorverdachten führen würde (16,39).

#### **1.6.4 Klassifikation von neuroendokrinen Tumoren der Lunge**

Die neueste WHO Klassifikation für Lungentumoren stammt aus dem Jahr 2015 und fasst im Gegensatz zu den vorherigen Klassifikationen alle NET der Lunge in eine Kategorie zusammen. Unterschieden werden 3 große Typen (geordnet nach Häufigkeit):

- das kleinzellige Bronchialkarzinom (small cell lung carcinoma oder SCLC),
- das großzellige neuroendokrine Karzinom (large cell neuroendocrine carcinoma oder LCNEC) und
- die Karzinoidtumoren.

Bei den ersten 2 Typen, welche im Gegensatz zu den Karzinoiden meist schlechter differenziert und aggressiver sind, gibt es jeweils noch einen kombinierten Subtyp, bei dem neben dem kleinzelligen- beziehungsweise großzelligen Anteil auch noch andere Tumorzellen vorhanden sind. Beim dritten Typ, den Karzinoidtumoren, wird in typische- (typical carcinoid tumor) und atypische Karzinoidtumoren (atypical carcinoid tumor) unterteilt (40).

Auch wenn die genannten Neoplasien alle in einer Gruppe zusammengefasst werden, so gibt es doch große Unterschiede bezüglich Histologie, Genetik, Epidemiologie und Klinik zwischen den Karzinoidtumoren und den aggressiven Tumortypen SCLC und LCNEC. Beispielsweise haben die aggressiven Tumortypen eine höhere Anzahl an Mitosen, zeigen mehr nekrotische Areale und können mit anderen Karzinomen kombiniert sein (35,40). Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom kommt die Kombination mit dem LCNEC am häufigsten vor,

gefolgt vom Adenokarzinom und dem Plattenepithelkarzinom (35). Des Weiteren zeigen die aggressiven Tumortypen mehr genetische Anomalien als Karzinoidtumoren (41).

Karzinoidtumoren betreffen eher jüngere Patienten (Durschnittsalter 45-50 Jahre), ohne auffällige Raucheranamnese. Im Gegensatz dazu haben das SCLC und das LCNEC eine deutlich schlechtere Prognose, kommen vor allem bei älteren Patienten vor (Durchschnittsalter 65 Jahre) und beinahe alle Erkrankten sind starke Raucher (11,31,35,40). Die Assoziation mit dem Rauchverhalten ist so stark, dass die Diagnose eines SCLC bei einem Nichtraucher noch einmal genau überprüft und überdacht werden sollte (11).

### **1.6.5 Staging des SCLC**

Das Staging dient dazu zu bestimmen, wie weit sich der Tumor bereits ausgebreitet hat und hat großen Einfluss auf die Therapieempfehlung und die Wahl des Therapieziels. Das SCLC kann im wesentlichen nach 2 Systemen eingeteilt werden (42):

- Veterans Administration Lung Study Group (VALSG) System
- American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM System

#### **Das VALSG System:**

Das relativ einfach aufgebaute VALSG System wurde im Jahr 1957 entwickelt und teilt kleinzellige Bronchialkarzinome entweder in limited stage disease (LD) oder extensive stage disease (ED) ein. Das System orientiert sich in erster Linie an der Durchführbarkeit einer Strahlentherapie und geht dabei nach folgenden Kriterien vor (33,42–44):

- **Limited disease (LD):**

Der Krebs beschränkt sich auf den ursprünglichen Hemithorax, mit oder ohne Metastasierung in die regionalen und supraclavikulären Lymphknoten, wobei diese, wenn vorhanden, adäquat behandelt werden können und

zusammen mit dem Primärtumor in ein sicheres Bestrahlungsfeld passen müssen.

- **Extensive disease (ED):**

Inoperable PatientInnen, die nicht den Kriterien der LD entsprechen. Dies trifft beispielsweise zu, wenn Metastasen in den kontralateralen hilären oder supraclavikulären Lymphknoten, Pleura- oder Perikarderguss oder Fernmetastasen vorhanden sind.

Zusätzlich nehmen manche eine weitere Unterteilung im Stadium „limited disease“ vor, indem sie PatientInnen ohne Beteiligung von mediastinalen Lymphknoten in eine Gruppe namens „very limited disease“ (VLD) einteilen und solche mit Beteiligung dieser Lymphknoten dem Stadium LD zuordnen (33).

Auch wenn das VALSG System bei der klinischen Arbeit meist zufriedenstellend ist, wird aufgrund der besseren prognostischen Aussagekraft und dem Streben nach einer einheitlichen Stadieneinteilung das AJCC TNM System empfohlen (33).

#### **Das AJCC TNM System:**

Das AJCC TNM System ist für viele andere Neoplasien, sowie für die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome die primäre Staging Methode, kommt aber beim kleinzelligen Bronchialkarzinom seltener zum Einsatz (42). Deshalb basiert ein großer Teil der veröffentlichten Daten im Forschungsgebiet des kleinzelligen Bronchialkarzinoms auf dem VALSG System. T steht dabei für die Größe und Ausbreitung des Primärtumors, N für die Metastasierung in regionäre Lymphknoten und M für die Fernmetastasierung. Diese drei Parameter werden dann bei einem Prozess namens „stage grouping“ kombiniert und führen so zu einem Stage zwischen 0 und IV, wobei die Stages I, II und III jeweils noch in ein Stadium A und B unterteilt werden können (42,45–47).

# Lung Cancer Staging

7th EDITION

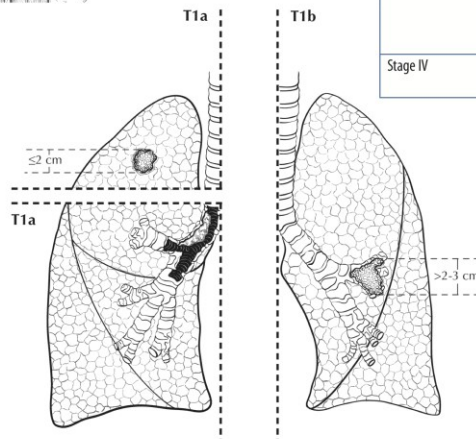
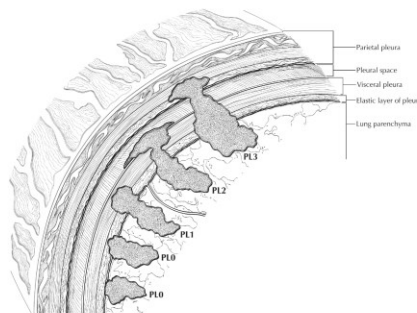
## Classifications

### Primary Tumor (T) Classification

- TX** Primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Tumor 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus
- T1a** Tumor 2 cm or less in greatest dimension
- T1b** Tumor more than 2 cm but 3 cm or less in greatest dimension
- T2** Tumor more than 3 cm but 7 cm or less or tumor with any of the following features (T2 tumors with these features are classified T2a if 5 cm or less): involves main bronchus, 2 cm or more distal to the carina; invades visceral pleura (PL1 or PL2); associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
- T2a** Tumor more than 3 cm but 5 cm or less in greatest dimension
- T2b** Tumor more than 5 cm but 7 cm or less in greatest dimension
- T3** Tumor more than 7 cm or one that directly invades any of the following: parietal pleural (PL3), chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus less than 2 cm distal to the carina but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe
- T4** Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina, separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe

### Distant Metastasis (M) Classification

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe, tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion
- M1b** Distant metastasis (in extrathoracic organs)



### ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS	TX	N0	M0
Occult Carcinoma	Tis	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Stage IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
	T4	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society

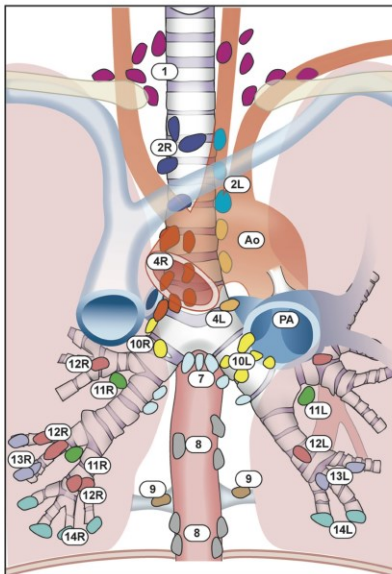


Copyright 2017 American Joint Committee on Cancer • Printed with permission from the AJCC

Abbildung 5. AJCC TNM Klassifikation, siebte Edition, Staging von Lungenkarzinomen, Seite 1/2

# Lung Cancer Staging

7th EDITION



### Supraclavicular zone

- 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

### Superior Mediastinal Nodes

#### Upper zone

- 2R Upper Paratracheal (right)
- 2L Upper Paratracheal (left)
- 3a Pre-vascular
- 3p Retrotracheal
- 4R Lower Paratracheal (right)
- 4L Lower Paratracheal (left)

### Aortic Nodes

#### AP zone

- 5 Subaortic
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

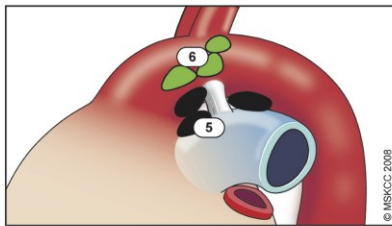
### Inferior Mediastinal Nodes

#### Subcarinal zone

- 7 Subcarinal

#### Lower zone

- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary ligament



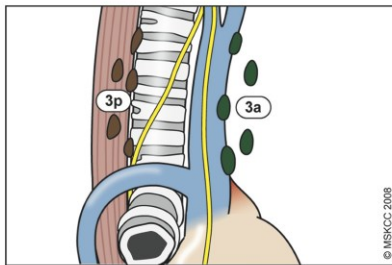
### N<sub>1</sub> Nodes

#### Hilar/Interlobar zone

- 10 Hilar
- 11 Interlobar

#### Peripheral zone

- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



### Regional Lymph Node (N) Classification

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0** No regional lymph node metastases
- N1** Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
- N2** Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
- N3** Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

### ILLUSTRATION

The IASLC lymph node map shown with the proposed amalgamation of lymph into zones.

(© Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2009.)



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society



Copyright 2017 American Joint Committee on Cancer • Printed with permission from the AJCC.

Abbildung 6. AJCC TNM Klassifikation, siebte Edition, Staging von Lungenkarzinomen, Seite 2/2

## 1.6.6 Klinisches Bild des SCLC

Grundsätzlich ergibt sich bei dieser Erkrankung ein ähnliches klinisches Bild wie bei PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Oft bleibt der Tumor lange symptomlos und äußert sich erst im fortgeschrittenen Stadium mit Symptomen. Tabelle 2 zeigt eine Liste von Symptomen, die durch SCLC oder dessen Metastasen verursacht werden kann.

Ursache	Symptom
lokal tumorbedingt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Husten</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Thoraxschmerzen</li> <li>• Hämoptysen</li> <li>• blutig tingiertes Sputum beim Husten</li> <li>• obere Einflusstauung (Vena cava superior Syndrom)</li> <li>• Dysphagie</li> <li>• Stridor</li> <li>• Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des N. recurrens)</li> <li>• Armschwäche (Infiltration des Plexus brachialis)</li> <li>• Horner Syndrom (Infiltration des Ganglion stellatum)</li> </ul>
metastasenbedingt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenschmerzen</li> <li>• Schwindel, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle</li> <li>• Lymphknotenschwellung (supraklavikulär)</li> <li>• Ikterus</li> </ul>
allgemein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsverlust</li> <li>• Fieber</li> <li>• Nachtschweiß</li> <li>• Schwäche</li> <li>• paraneoplastische Syndrome*               <ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimmun (Kollagenosen)</li> <li>• endokrin</li> <li>• hämatologisch einschl. Gerinnung</li> <li>• kutan, z. B. Dermatomyositis</li> <li>• metabolisch, z. B. SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom) mit Hyponatriämie</li> <li>• neurologisch, z. B. Lambert-Eaton Syndrom, Anti-Hu-Syndrom</li> <li>• ossär, z. B. hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger Syndrom)</li> <li>• renal</li> </ul> </li> </ul>

**Tabelle 2.** Symptome bei PatientInnen mit Lungenkarzinom (39).

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom treten durch ektope Hormonproduktion gehäuft paraneoplastische Syndrome auf. Tabelle 3 listet die häufigsten dieser Syndrome bei PatientInnen mit SCLC auf und gibt einen Überblick über deren prozentuelle Verteilung (33).

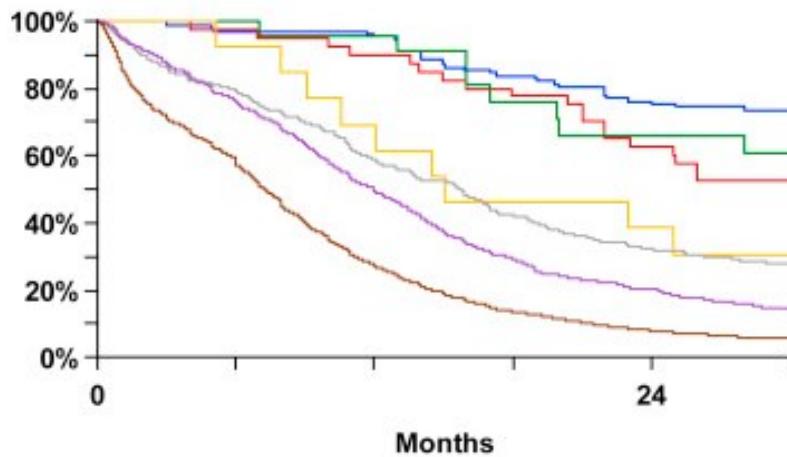
Syndrom	SCLC (% der Patienten)	NSCLC (% der Patienten)
SIADH	10	< 0,1
Cushing (ACTH)	2-4	< 0,1
Lambert Eaton	1	<0,1
andere Neuropathien	bis 5	< 0,1
Trommelschlegelfinger	< 1	5
Osteoarthropathie	< 1	5
Hyperkalzämie	< 1	bis 10

**Tabelle 3.** paraneoplastische Syndrome bei PatientInnen mit Lungenkarzinom (33)

### 1.6.7 Prognose und Metastasierung des SCLC

Die Prognose von neuroendokrinen Tumoren der Lunge hat eine sehr große Schwankungsbreite, abhängig vom Typ der Neoplasie. So haben typische Karzinoide eine sehr gute Prognose mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 87% (48,49). Das extreme Gegenteil dazu bildet das kleinzellige Bronchialkarzinom, bei dem das mittlere Überleben immer noch in Monaten angegeben wird (11).

Auch wenn die Prognose stark vom Staging abhängig ist, so hat das SCLC insgesamt eine sehr schlechte 5-Jahres Überlebensrate (47,50) (siehe Abbildung 4), da die meisten PatientInnen bei Diagnosestellung Stage 1 und meist auch Stage 2 bereits überschritten haben und deshalb nicht mehr für eine chirurgische Therapie in Frage kommen. Die mittlere Überlebenszeit der unbehandelten Erkrankung beträgt weniger als 3 Monate, kann aber aufgrund der hohen Therapiesensibilität bei einem Patienten/einer Patientin mit Fernmetastasierung auf 8 bis 12 erhöht werden. Bei begrenzter Ausbreitung ist ein Überleben von 14 bis 20 Monaten möglich und in vereinzelt Fällen (<1%) wird ein Überleben von mehr als 5 Jahren erreicht. Bei fehlender hämatogener Metastasierung ist ein potenziell kurativer Ansatz möglich (16), allerdings ist ein kleinzelliges Bronchialkarzinom als solitärer Tumor ohne Metastasierung in die hilären Lymphknoten oder Fernmetastasen sehr selten (35,51). Die häufigsten Lokalisationen für Metastasen in anderen Organen sind Hirn, Leber, Nebenniere, Knochen, Niere und die andere Lunge (11,46).



cTNM			12	24
7 <sup>th</sup> Ed.	Events / N	MST	Month	Month
IA	45 / 129	NR	95%	75%
IB	22 / 42	32.4	90%	63%
IIA	10 / 28	41.0	96%	66%
IIB	10 / 14	15.0	69%	38%
IIIA	203 / 270	15.7	59%	32%
IIIB	641 / 782	12.0	49%	20%
IV	2620 / 2926	7.3	27%	8%

Abbildung 7. Abhängigkeit der Überlebenszeit vom TNM Stadium (7. Auflage) (47)

### 1.6.8 Diagnostik

Beim SCLC gibt es in Diagnostik und Staging mehrere Stufen:

- **Stufe 1:**

Ziel der ersten Stufe ist der Nachweis der Raumforderung im Thorax. Die radiologische Bildgebung bietet dabei folgende Möglichkeiten:

Die beste Wahl ist eine CT oder alternativ ein Kontrastmittel MRT von Thorax und Oberbauch. Oft wird im klinischen Alltag aber zuerst ein Thorax Röntgen in 2 Ebenen angefordert.

Des weiteren wird im Zuge der Diagnostik meist ein Labor mit Blutbild, Elektrolyte, Nieren-, Leberparameter, Laktatdehydrogenase, Gerinnung, Harnsäure und eventuell neuronenspezifische Enolase abgenommen (52).

- **Stufe 2:**

Hier gilt es bei Verdacht auf einen Tumor aufgrund der Bildgebung die Raumforderung histologisch oder zytologisch zu bestätigen beziehungsweise auszuschließen. Dazu eignet sich eine Bronchoskopie mit Biopsie oder als mögliche Alternativen eine transthorakale Biopsie, eine Mediastinoskopie oder eine Thorakoskopie. In der Diagnostik sind neben der Morphologie des Tumors auch die immunhistologischen Marker wie zum Beispiel Chromogranin, CD56, Synaptophysin, NSE und Proliferationsmarker von großer Wichtigkeit (52).

- **Stufe 3:**

Diese Stufe dient dazu eine Fernmetastasierung auszuschließen. Dies erfolgt zum Teil mittels einer CT oder MRT des Abdomes, eines MRT des Schädels und einer Knochenszintigraphie. Alternativ dazu findet das <sup>18</sup>F-FDG PET/CT vor allem bei kurativem Ansatz vermehrt Anwendung (16,52).

- **Stufe 4:**

Stufe 4 bildet die Spezialdiagnostik, um die Ausbreitung des Tumors im Thorax zu bestimmen und so eine Entscheidung bezüglich der Therapie zu treffen. Auch hier ist die <sup>18</sup>F-FDG PET/CT eine wichtige Untersuchung zum Ausschluss einer Fernmetastasierung bei lokal resezierbaren oder bestrahlbaren Neoplasien. Der endoskopische Ultraschall (EUS) oder der endobronchiale Ultraschall (EBUS) sowie die Mediastinoskopie können bei einer potentiell resezierbaren Raumforderung, ohne Hinweis auf Stadium N2 oder N3 in der Bildgebung, eingesetzt werden, um einen Befall von mediastinalen Lymphknoten zu bestätigen. Die Mediastinoskopie ist vor allem dann wichtig, wenn EUS beziehungsweise EBUS negativ waren. Zum Nachweis eines malignen Pleuraergusses kann eine Pleurapunktion durchgeführt werden. Falls diese bei vorhandenem Pleuraerguss negativ ausfällt, kann eine Thorakoskopie hilfreich sein, um eine Pleuritis carcinomatosa zu diagnostizieren (52).

Die oben angeführten Schritte beschreiben gut die erforderliche interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Diagnostik des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (53).

Weiters ist zu sagen, dass die onkologischen Anforderungen an die Diagnostik des Kleinzellers vielfältig sind:

- Früherkennung
- Einschätzung der biologischen Eigenschaften
- Frühzeitiges Erkennung des Therapieansprechens
- Früherkennung von Rezidiven

Bei all den genannten Fragestellungen bietet die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT eine wertvolle Hilfestellung.

### **1.6.9 Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

Die Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms setzt an verschiedenen Punkten an, wobei die wichtigste Maßnahme in der Therapie die Kombinationschemotherapie darstellt, welche dann je nach Tumorstadium durch lokale Therapiemaßnahmen wie Strahlentherapie oder Operation ergänzt wird. Befindet sich der Patient/die Patientin im Stadium „limited disease“, besteht ein kurativer Ansatz, bei „extensive disease“ wird eine palliative Therapie angestrebt (16,52).

#### **1.6.9.1 Chemotherapie:**

Die Chemotherapie bildet die Grundlage der Therapie des SCLC in jedem Stadium (siehe Abbildung 7). Sie sollte meist direkt nach der Diagnosestellung begonnen werden, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu vermeiden. Dabei kommen verschiedene Zytostatika zum Einsatz, wobei Kombinationschemotherapien ein höheres Ansprechen zeigen als Monotherapien. Bereits nach dem ersten Zyklus kann beurteilt werden, ob der Patient/die Patientin auf die Therapie anspricht und gegebenenfalls die Therapie umgestellt werden. Die 1. Wahl ist die Kombination aus Cisplatin/Etoposid, welche den Vorteil hat, dass sie neben der besseren Wirksamkeit ohne Einschränkungen mit einer simultanen Strahlentherapie verabreicht werden kann (16,54,55). Die Chemotherapie sollte in

4 bis 6 Zyklen gegeben werden, wobei bei PatientInnen, welche eine lokale Erkrankung haben und zusätzlich eine Strahlentherapie bekommen, 4 Zyklen empfohlen werden und PatientInnen mit Metastasen 6 Zyklen erhalten sollten (16,52).

### **1.6.9.2 Operative Therapie:**

Die Operation ist ein wichtiger Teil in der Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, ist aber als alleinige Therapiemaßnahme nicht ausreichend und muss daher immer mit einer Chemotherapie kombiniert werden. Vor allem bei PatientInnen mit dem Stadium T1-2 N0-1 ohne Befall von mediastinalen Lymphknoten stellt die primäre Operation eine gerechtfertigte Therapiemöglichkeit dar. Bevor an eine Operation als Therapieform gedacht werden kann, muss eine ausführliche Diagnostik der mediastinalen Lymphknoten erfolgen, da bei PatientInnen mit einem Lymphknotenstatus von N2 oder N3 nicht primär operiert werden sollte. Auch bei PatientInnen im Stadium N1 wird darüber diskutiert ob eine Operation als Therapie sinnvoll ist. Generell sollte einer primären Operation immer eine adjuvante Chemotherapie folgen, da Studien gezeigt haben, dass eine Operation mit nachfolgender Chemotherapie das Langzeitüberleben verbessert, ein alleiniges operatives Vorgehen aber zu keiner Verlängerung führt. Das Ziel bei einer Operation ist die Entfernung der Neoplasie in sano, wobei eine Lobektomie einer Pneumektomie beim SCLC vorzuziehen ist (16,56).

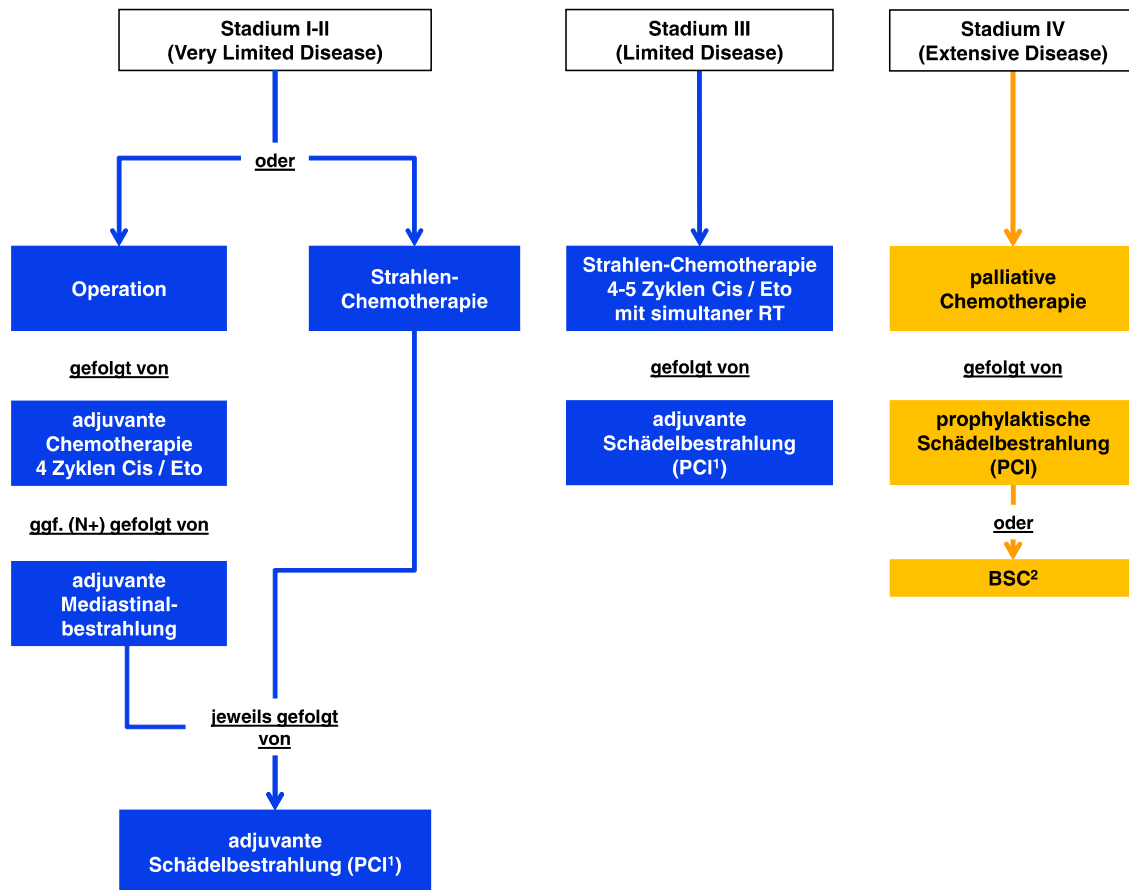
### **1.6.9.3 Strahlentherapie:**

Eine Strahlentherapie ist eine wirksame Therapie beim SCLC (57). Gerade die Bestrahlung des Primärtumors und des Mediastinums sowie die prophylaktische Radiatio des Schädels findet häufig Anwendung. Bei einer Lymphknotenklassifikation von N1 soll, je nach Verteilung der betroffenen Lymphknoten und Einschätzung des Chirurgen, eine Bestrahlung des Mediastinums erfolgen. Bei einem N2-Befall ist eine Mediastinalbestrahlung mit 50-60 Gy empfohlen (16,52).

Bei PatientInnen im Stadium LD oder VLD, bei denen nicht operiert wird, ist die Therapie der Wahl eine Chemotherapie in Kombination mit einer Bestrahlung. Dabei wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Chemo- und Strahlentherapie die 5-Jahres Überlebensrate um 5% steigert und der aufeinanderfolgenden Verabreichung vorzuziehen ist. Es ist darauf zu achten, dass die PatientInnen während dieser Zeit eine sehr gute supportive Therapie bekommen, da die gleichzeitige Strahlentherapie das Auftreten einer Neutropenie erhöht und Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie zu einem schlechteren Outcome führt (52).

#### **Die prophylaktische Schädelbestrahlung:**

Die prophylaktische Schädelbestrahlung führt zu einem besseren Gesamtüberleben und auch dazu, dass PatientInnen nach der Primärtherapie länger krankheitsfrei bleiben. Nach einer operativen Entfernung des Tumors wird deshalb unabhängig vom Staging eine prophylaktische Schädelbestrahlung empfohlen. Je nach Anzahl der Fraktionen (5-12) beträgt die Strahlendosis zwischen 20 und 30 Gray (Gy) (52).



Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie; BSC - Best Supportive Care, PCI - prophylactic cranial irradiation;

**Abbildung 8.** Algorithmus für die Primärtherapie (52).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Allgemeines über Radioaktivität

Definition: „Beim radioaktiven Zerfall wandelt sich der Atomkern eines chemischen Elements spontan und unter Aussendung von Strahlung in den Atomkern eines anderen chemischen Elements um. Diese Eigenschaft bezeichnet man als Radioaktivität, Nuklide mit dieser Eigenschaft als radioaktive Nuklide (Radionuklide).“ (58)

Radioaktivität ist definiert als die mittlere Anzahl an Zerfällen pro Zeiteinheit und wird in Becquerel angegeben:  $1\text{Bq} = 1\text{ Zerfall/s}$ . Die Angabe der Radioaktivität ohne das Radionuklid zu erwähnen ist sinnlos, da Becquerel nur die Zerfallsrate eines Stoffes beschreibt (59,60).

Das Curie [Ci] ist die historische Einheit. „Es ist definiert als die Menge eines radioaktiven Nuklids, in der  $3,7 \cdot 10^{10}$  Kernumwandlungen pro Sekunde stattfinden.“ 1 Curie ist also  $3,7 \cdot 10^{10}$  Zerfälle/s und entspricht 37 GBq (61).

Es lassen sich verschiedene Formen des radioaktiven Zerfalls unterscheiden, die bedeutendsten sind:

- **$\alpha$  – Zerfall:** Durch Aussendung eines  $\alpha$  – Teilchens (Heliumkern, aus zwei Protonen und zwei Neutronen) kommt es zur Umwandlung eines Elements in ein anderes. Dabei wird  $\alpha$  – Strahlung emittiert.
- **$\beta$  – Zerfall:** Bei dieser Form wird ein  $\beta$  – Teilchen (Elektron oder Positron) ausgesendet und so  $\beta$  – Strahlung emittiert. Hier kann zwischen  $\beta^-$  - und  $\beta^+$  - Zerfall unterschieden werden:
  - **$\beta^-$  - Zerfall:** ein Neutron wandelt sich durch Aussendung eines Elektrons und eines Antineutrinos in ein Proton um.
  - **$\beta^+$  - Zerfall:** ein Proton wandelt sich durch Aussendung eines Positrons und eines Neutrinos in ein Neutron um. Das ausgesendete Positron trifft dann auf Elektron in der Hülle und führt so zur

Entstehung von zwei Photonen (zwei  $\gamma$  Quanten mit einer Energie von jeweils 511keV), die sich diametral, also in einem Winkel von  $180^\circ$ , voneinander entfernen. Da dabei Positron und Elektron vernichtet werden, bezeichnet man die entstandene Gammastrahlung als Vernichtungsstrahlung. Dies wird bei der PET genutzt, bei der ein Dekteterring eingesetzt wird, um die im  $\beta^+$  - Zerfall entstandenen  $\gamma$ -Quanten nachzuweisen und so auf den Ort der „Vernichtung“ rückzurechnen.

- **$\gamma$  – Zerfall:** Diese Form des Zerfalls ist keine echte Kernumwandlung, da Ordnungs- und Massenzahl gleich bleiben. Ein durch  $\alpha$ - oder  $\beta$ - Zerfall angeregter Kern sendet ein Photon aus und geht so in einen Zustand geringerer Energie über. Dieser angeregte Kern kann in diesem Zustand Sekundenbruchteile bis zu Tagen verweilen und wird, wenn er längere Zeit so bleibt, als metastabil bezeichnet (53,58,60).

Die folgende Tabelle fasst die Eigenschaften der wichtigsten Kernumwandlungsarten zusammen.

Umwandlung	Strahlung	Art	Reichweite in Gewebe	Spektrumstyp
$\alpha$ – Zerfall	Alphastrahlung (Helium-Kerne)	Teilchen	ca. 100 $\mu\text{m}$	Linienpektrum
$\beta^-$ - Zerfall	$\beta^-$ - Strahlung (Elektronen)	Teilchen	ca. 10 mm	kontinuierlich
$\beta^+$ - Zerfall	$\beta^+$ - Zerfall (Positronen) und	Teilchen	ca. 10 mm	kontinuierlich
	Gammastrahlung	Photonen	unendlich	Linienpektrum
Elektronen-Einfang	Charakteristische Röntgenstrahlung	Photonen	unendlich	Linienpektrum
Übergang in den Grundzustand	Gammastrahlung	Photonen	unendlich	Linienpektrum

**Tabelle 4.** Zusammenfassung von Eigenschaften der wichtigsten Kernumwandlungsarten [modifiziert aus (61)]

## **2.2 Das Prinzip der PET**

Die Positronen-Emissions-Tomographie wird im klinischen Wörterbuch Pschyrembel wie folgt definiert: „Form der funktionellen Emissionscomputertomographie zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von Stoffwechselprozessen, Rezeptoraktivität und regionalen Blutflüssen in vivo.“ (4)

Die PET basiert auf der bereits beschriebenen Entstehung von Vernichtungsstrahlung oder Annihilationsstrahlung beim  $\beta^+$  - Zerfall. Eingebaut in das Gerät ist ein Detektorring, welcher sich rund um den Patienten/die Patientin befindet, sich aber während der Untersuchung nicht bewegt. Die 2 entstandenen Photonen (Gammastrahlung), die sich mit Lichtgeschwindigkeit fortbewegen und beide eine Energie von jeweils 511keV aufweisen, treffen an gegenüberliegenden Punkten fast gleichzeitig auf den Detektorring. So kann rechnergestützt rückgeschlossen werden, wo die Vernichtungsstrahlung entsteht. Da bei diesem Vorgang nicht der Ort des  $\beta^+$  - Zerfalls, sondern der Ort der Annihilation gemessen wird, ergibt sich eine physikalische Ortsunschärfe. Diese ist bei jedem Positronenstrahler anders, da sie von der mittleren kinetischen Energie des ausgesendeten Positrons abhängt. Die Zerfälle finden in einer großen Zahl statt und führen so zu einem Verteilungsmuster, welches in drei Ebenen rekonstruiert wird und eine quantitative Einschätzung von funktionellen und biochemischen Vorgängen ermöglicht (4,58,60,62).

## **2.3 Das Prinzip der CT**

Die 1967 vom Physiker Hounsfield entwickelte CT ist ein Röntgenschnittverfahren, das transversale Schichten erzeugt, welche Gewebe und Organe im Gegensatz zum konventionellen Röntgen ohne Überlagerungen zweidimensional darstellt. Die Gesamtheit dieser Schichtbilder gibt dem Untersucher die Information der 3. Dimension. Bei dieser tomographischen Bildgebungsmethode ist die Strahlungsquelle, wie bei herkömmlichen Röntgenaufnahmen, eine Röntgenröhre, welche im Fall einer CT allerdings um den Körper des Patienten/der Patientin

rotiert. In Verbindung mit einem Detektorfeld wird dann die Abschwächung der Strahlung durch den Körper gemessen.

Somit ermöglicht die CT die hochauflösende Darstellung anatomischer Beziehungen, Lokalisation und Bestimmung der Ausdehnung maligner Raumforderungen und Detektion anderer krankhafter Geschehen (58,59,63).

Ein CT-Gerät besteht aus folgenden Komponenten:

- Gantry: Röntgenröhre und Strahlendetektor(en) sind unter anderem in der Gantry enthalten
- Untersuchungstisch
- Bedienpult
- Computer

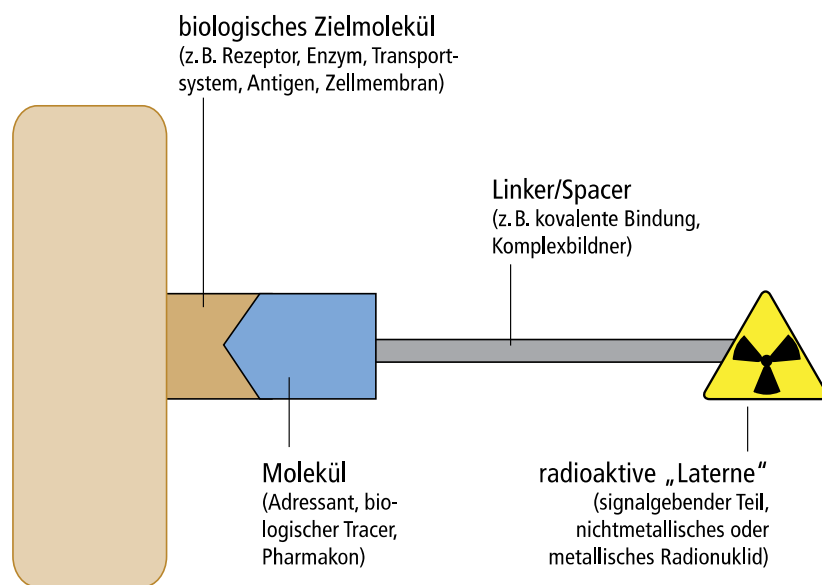
Bei den heute verwendeten Geräten rotiert die Röntgenröhre um den Patienten/die Patientin und sendet mithilfe eines Blendensystems einen fächerförmigen Röntgenstrahl aus. Dieser erfasst den kompletten Querschnitt des Patienten/der Patientin und kann auch, je nach gewünschter Dicke der Schicht, in seiner Breite verstellt werden. Bei Geräten der 3. Generation rotieren Röntgenröhre und die gegenüberliegenden Detektoren gemeinsam um den Patienten/die Patientin. Dagegen rotiert bei Geräten der 4. Generation nur die Röntgenröhre, da hier ein Detektorkranz verwendet wird, welcher unbeweglich rund um den Patienten/die Patientin angeordnet ist (58,59).

Heute wird großteils die Spiral-CT durchgeführt, bei der die Röhre dauerhaft rotiert und der Patientenlagerungstisch kontinuierlich vorgeschoben wird. Anschließend kann mithilfe von Rekonstruktionsalgorithmen der Volumensdatensatz in Schichten beliebiger Dicke rekonstruiert werden. Des Weiteren bietet die Spiral-CT die Möglichkeit der dreidimensionalen (3D) Rekonstruktion (58,59).

## 2.4 Tracer und Radionuklide

Normalerweise besteht ein Radiotracer aus drei Komponenten (60):

- einem **Molekül**, das an ein individuelles Target bindet oder von diesem verstoffwechselt wird. Dieses entscheidet darüber, wie und wo sich der Tracer verteilt.
- einem **Linker**, welcher die Verbindung zu
- einem **radioaktiven Isotop** herstellt. Dieses macht es möglich das Molekül zu detektieren.



**Abbildung 9.** Schematischer Aufbau eines Radiotracers (60)

Für die nuklearmedizinische PET-Diagnostik wichtige Positronenstrahler sind F-18, C-11, N-13 und O-15. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die physikalischen Eigenschaften dieser Radionuklide.

Nuklid	$T_{1/2}$ [min]	$E_{\beta\text{mean}}$ [keV]	$R_{\text{mean}}$ [mm]	$E_{\beta\text{max}}$ [keV]	$R_{\text{max}}$ [mm]	$E_{\gamma}$ [keV]
$^{18}\text{F}$	109,8	250	0,57	633	2,2	511
$^{11}\text{C}$	20,4	386	1,08	960	3,7	511
$^{13}\text{N}$	10,0	492	1,52	1198	4,9	511
$^{15}\text{O}$	2,0	735	2,63	1732	7,6	511

**Tabelle 5.** Halbwertszeiten, Energien und Reichweiten der wichtigsten PET-Nuklide in Gewebe [modifiziert aus (61)]

### **<sup>18</sup>Fluor (F):**

<sup>18</sup>Fluor wird im Zyklotron hergestellt, indem in einem Vakuum stabile Kerne mit schweren geladenen Kernen (zum Beispiel  $\alpha$  – Teilchen, Protonen) beschossen werden. Da dafür ein Teilchenbeschleuniger benötigt wird und die Ausbeute nicht sehr hoch ist, sind die so hergestellten Isotope verhältnismäßig teuer (58). <sup>18</sup>Fluor hat eine Halbwertszeit (HWZ) von 109,8 Minuten (58,61,62) und kann für das Markieren von verschiedenen Radionukliden verwendet werden.

Fluorodesoxyglucose (FDG) ist ein Glukose Analogon, welches durch die Zellmembran mit Hilfe eines Glukosetransporters aufgenommen und anschließend beim ersten Schritt der Glykolyse eingebaut wird (62). Durch die verstärkte Expression von Glukosetransportern (Glut I) und einer erhöhten Aktivität der Hexokinasen erklärt man sich den für viele Tumoren charakteristischen, gesteigerten Umsatz von Glukose. Dieser Umsatz ist proportional zur Akkumulation von FDG im Gewebe und kann somit gemessen werden (62,63).

<sup>18</sup>F-FDG ist der am meisten eingesetzte und bekannteste radioaktive Tracer für die PET und simuliert den Umsatz von Glucose in verschiedenen Zielgeweben (60).

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

Auch wenn bereits während der 1980er Jahre Methoden zur Koregistrierung von CT- und PET Aufnahmen entwickelt wurden und so bereits überlagerte Bilder erstellt werden konnten, führte erst die Einführung von kombinierten PET/CT Systemen zu einem Durchsetzen dieser Bildgebungsmethode (63).

Eine PET/CT kann je nach Fragestellung für den ganzen Körper oder nur gewisse Bereiche durchgeführt werden:

- Eine erweiterte Ganzkörper PET/CT ist eine vollständige Aufnahme des Körpers und reicht somit von der Schädelkalotte bis zur Fußsohle. Diese Art von Untersuchung ist nur in speziellen Fällen notwendig. Sie kommt bei Neoplasien zum Einsatz die auch in die untere Extremitäten, Schädel, Hirn und Kopfhaut metastasieren.

- Eine  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT des sogenannten Ganzkörpers reicht von der Schädelbasis bis ca. zur Mitte der Oberschenkel und ist für den Großteil der Fragestellungen in der Onkologie ausreichend, da die für die Onkologie wichtigen Körperabschnitte erfasst sind.
- Wird nur jenes Untersuchungsfeld gewählt, in dem sich der Tumor befindet, so spricht man von einer Teilkörper PET/CT. Diese Art von Untersuchung kann bei Verlaufskontrollen von Tumoren, welche nur eine bestimmte Region betreffen, eingesetzt werden (63).

Diese Bildgebungsmethode zeichnet die Aufnahme eines Positronen emittierenden Radioisotops, in diesem Fall das am häufigsten verwendete Radiopharmakon  $^{18}\text{F}$ -FDG, im Körper auf (42,62).

Da die PET alleine des öfteren nicht ausreichend anatomische Information bietet, wurden Hybridgeräte entwickelt, die sowohl PET- als auch CT-Aufnahmen erstellen. Um dies zu ermöglichen, stehen PET- und CT-Systeme direkt nacheinander in einem Außengehäuse, sodass der Patient/die Patientin zwischen den Aufnahmen nicht umgelagert werden muss. Anschließend werden die dreidimensionalen Bilddatensätze überlagert und „Fusionsbilder“ erstellt. Dies verbindet die Detektion von pathologischen Stoffwechselprozessen der PET mit der anatomischen Information aus der CT und macht eine genaue anatomische Zuordnung möglich (58,60). So kann die individuelle  $^{18}\text{F}$ -FDG Aufnahme einer Läsion oder auch die gesamte Krankheitslast ermittelt werden (42). Die PET mit  $^{18}\text{F}$ -FDG stellt somit eine sensitive Bildgebungsmethode für Detektion, Staging, Restaging und die Kontrolle des Therapieansprechens dar (62,64,65). Eine PET Untersuchung ohne CT wird vor allem bei klinischen Fragestellungen nur mehr sehr selten isoliert durchgeführt. Die PET mit  $^{18}\text{F}$ -FDG zeigt metabolisch aktive Bereiche an und kann deshalb hilfreich sein, um zwischen benignen und malignen Neoplasien zu unterscheiden oder anatomisch unauffällige Metastasen aufgrund ihrer Stoffwechselaktivität zu erkennen.

Neben den vielen Vorteilen dieser modernen Untersuchung gibt es aber auch Einschränkungen, die beachtet werden sollten. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG Aufnahme einer Läsion bedeutet nicht immer eine bösartige Erkrankung, da auch entzündliche

Prozesse zu einer Aufnahme des Radiopharmakons und so zu falsch-positiven Ergebnissen führen können (60). Des Weiteren können falsch-negative Ergebnisse entstehen, da sehr kleine maligne Neoplasien oft keine oder nur sehr wenig Tracer-Aufnahme zeigen. Außerdem ist zu bedenken, dass man die Patienten/innen ionisierender Strahlung aussetzt. Die Strahlenexposition wird in einem weiteren Punkt noch behandelt, ist aber im Zusammenhang mit der sehr schlechten Prognose des SCLC von geringerer Wichtigkeit (42).

Vor kurzem sind auch PET/MRT Geräte auf den Markt gekommen, welche aber noch nicht weit verbreitet sind und sich noch in der Entwicklung befinden (62,66,67)

### **2.5.1 Durchführung des $^{18}\text{F}$ – FDG PET/CT**

#### **Patientenvorbereitung:**

Die passende PatientInnenvorbereitung dient dazu, die Aufnahme des Tracers in normales Gewebe, wie Skelett- oder Herzmuskulatur, zu verringern und dabei eine ausreichende Traceraufnahme in das Zielgewebe (Tumor) zu gewährleisten (63).

Die PatientInnen dürfen jedenfalls 4 bis 12 Stunden vor der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT keine Speisen und Getränke, abgesehen von Wasser, mehr zu sich nehmen. Auch Infusionen, welche Glucose enthalten, sowie eine parenterale Ernährung müssen 4 bis 6 Stunden vorher abgesetzt werden. Dies dient dazu, den Blutzucker und Insulinspiegel im Serum ausreichend zu senken. Eine vorher erhobene Anamnese soll sämtliche Fragen, wie beispielsweise das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder Platzangst, klären (63).

Der Blutzuckerspiegel wird vor der Injektion von  $^{18}\text{F}$ -FDG bestimmt, da bei erhöhtem Wert weniger  $^{18}\text{F}$ -FDG aufgenommen wird. Bei einem Blutglukosespiegel höher als 150mg/dl sollte man wenn möglich abwarten, um den Wert später ein weiteres Mal zu bestimmen oder den Patienten/die Patientin zu einem späteren Termin wiederbestellen (63)

Während der intravenösen Injektion des Radiopharmakons und in der Zeit der Verteilungsphase, sollte der Patient/die Patientin entspannt sitzen oder liegen, nicht sprechen oder Kaugummi kauen, da dies zu einer erhöhten Aufnahme des Tracers in die Gesichtsmuskulatur führen würde. Der Patient/die Patientin muss unmittelbar vor Durchführung der PET-CT Untersuchung seine Harnblase entleeren. Dies verbessert die Qualität der Aufnahmen und führt außerdem zu einer Verringerung der Strahlenexposition der Harnblase (63).

In den von der DGN veröffentlichten Leitlinien wird bei einem/einer 70kg schweren Patienten/Patientin eine Applikation von 350 MBq sowie ein Aufnahmebeginn 60 min p.i. empfohlen (63).

### **2.5.2 Strahlenexposition der PatientInnen**

Im Rahmen einer  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT-Untersuchung sind verschiedene Verordnungen sowie Gesetze zu befolgen, da bei dieser Untersuchungsmethode sowohl Röntgenstrahlung als auch radioaktive Stoffe eingesetzt werden. Zu beachten sind die Vorschriften der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV), der Röntgenverordnung (RöV) sowie weitere für diesen Bereich zutreffende Rechtsvorschriften, wie zum Beispiel Teile aus dem Arzneimittelgesetz, dem Arzneibuch oder dem Medizinproduktegesetz und Verordnungen welche aufgrund dieser Gesetze erlassen wurden (63).

In den letzten Jahren wurden Qualitätskriterien und diagnostische Referenzwerte beschlossen, um die Strahlenexposition so gut wie möglich zu begrenzen. Eine deutsche Multicenter-Studie führte dazu, dass heutzutage normalerweise Aktivitäten von 300-400MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG verabreicht werden. Bei einem Patienten/einer Patientin mit einem Gewicht von 70 kg werden laut Leitlinie 350 MBq empfohlen. Diese Aktivitätsmenge entspricht laut Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee einer effektiven Dosis von etwa 6,7 mSv.

Da sich bei dieser Untersuchung die Strahlenbelastung aus der Strahlenexposition der CT und der des PET-Radiopharmakons zusammensetzt, bedarf die PET-CT ebenso wie die Anwendung anderer bildgebender Methoden mit ionisierender Strahlung sowohl einer Indikationsstellung als auch einer Indikationsprüfung. Es ist wichtig die Strahlenexposition des Patienten/der Patientin immer im Zusammenhang mit der Erkrankung zu sehen, weshalb die Strahlenexposition beim SCLC aufgrund der schlechten 5-Jahres Überlebensrate eine zweitrangige Rolle spielt (63).

	effektive Dosis
CT-Topogramm zur Ermittlung des Untersuchungsbereiches	0,5 mSV
„Low-Dose“-CT für die Schwächungskorrektur	2,5 mSV
PET-Emissions-Scan	6,5 mSV
diagnostisches CT mit Kontrastmittel	16,5 mSV
<i>ergibt gesamt</i>	<i>26 mSV</i>

**Tabelle 6.** Mittlere Strahlenexposition bei einem typischen PET/CT-Untersuchungsprotokoll [modifiziert aus (61)]

## 2.6 Gemessene Parameter

Das PET ermöglicht die Aktivitätskonzentration im Patienten/in der Patientin quantitativ zu erfassen. Meist wird dazu der standardized uptake value (SUV) berechnet, welcher die Aktivitätskonzentration in einem ausgewählten Bereich, bezogen auf die pro kg Körpergewicht verabreichte Aktivität, darstellt (61).

### 2.6.1 Nuklearmedizinische Parameter

#### Standardized uptake value (SUV)

Der SUV liefert einen quantitativen Wert für eine Tracer Anreicherung und wird wie folgt berechnet:

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration}[Bq \times g^{-1}] \times \text{Körpergewicht}[g]}{\text{applizierte Aktivität}[Bq]}$$

**Abbildung 10.** Formel für den SUV

Bei einer gleichmäßigen Verteilung im gesamten Körper wäre der SUV an jeder Stelle 1. Da sich der radioaktive Tracer aber auch beim Gesunden nicht gleich verteilt, liegen die Normalwerte für die meisten Organe zwischen 1 und 2. Neben pathologischen Vorgängen, wie Entzündungen und Tumoren, können auch physiologische Prozesse, wie Muskelkontraktionen, zu einer verstärkten Anreicherung führen.

Der Nuklearmediziner/die Nuklearmedizinerin wählt dann einen Bereich mittels volume of interest (VOI) aus, in welchem der maximale SUV (SUVmax) und der durchschnittliche SUV (SUVmean) bestimmt werden (60,61).

Zusätzlich zu SUVmax und SUVmean wurden im Rahmen der Studie auch das metabolic tumor volume (MTV) und die total lesion glycolysis (TLG) gemessen. Das MTV ist das Volumen des Tumors, in welchem ein Umsatz von  $^{18}\text{F}$ -FDG stattfindet. Bestimmt man das MTV für die gesamte Tumormasse, müssen das Primum und sämtliche Metastasen vermessen werden. In unserer Studie bestimmten wir ausschließlich das MTV des Primärtumors. Die TLG errechnet sich durch Multiplikation von SUVmean und MTV.

## **2.6.2 Laborparameter**

Bestimmte Laborparameter können bei der Diagnostik einen Hinweis auf eine Tumorerkrankung geben und spielen vor allem im Rahmen der Verlaufskontrolle eine wichtige Rolle. Im Fall des kleinzelligen Bronchiolärcarzinoms werden meist Neuronenspezifische Enolase (NSE), Carcinoembryonales Antigen (CEA), Laktatdehydrogenase (LDH), Gesamteiweiß und Albumin bestimmt.

### **2.6.2.1 Neuronenspezifische Enolase – NSE**

Dieses Enzym gehört zu den Lyasen und spielt im Rahmen des Glukosestoffwechsels eine Rolle. Die NSE wird als diagnostischer Marker unter anderem für neuroendokrine Tumoren, Cushing Syndrom, Neuroblastom oder Creutzfeldt-Jakob-Krankheit verwendet. Eine Erhöhung der NSE ist im

Zusammenhang mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom ein wichtiger Hinweis auf eine Tumorprogression (4,23).

### **2.6.2.2 Carcinoembryonales Antigen - CEA**

Das CEA wird physiologisch im Gastrointestinaltrakt, der Harnblase und den Zellen der Zervix produziert und kann bei Rauchern oder alten Menschen einen erhöhten Wert aufweisen. Deshalb sollte der Basiswert für jeden Patienten/jede Patientin individuell bestimmt werden. Das CEA ist ein unspezifischer Tumormarker, der insbesondere beim kolorektalen Karzinom, sowie dem Mamma- und dem Zervixkarzinom zum Einsatz kommt. Der Tumormarker ist aber auch bei anderen Tumorerkrankungen besonders in der Verlaufskontrolle hilfreich, da der Wert mit der Tumormasse korreliert und durch Progredienz oder Metastasierung steigt. Es gilt aber zu bedenken, dass auch entzündliche Vorgänge in Leber, Pankreas oder Gastrointestinaltrakt zu einer Erhöhung des Wertes führen können (4).

### **2.6.2.3 Laktatdehydrogenase 37°C - LDH**

Die LDH ist ein Enzym welches eine wichtige Rolle im aeroben Abbau von Pyruvat spielt. Pyruvat ist das Endprodukt der Glykolyse und wird je nachdem ob aerobe oder anaerobe Verhältnisse herrschen, unterschiedlich verstoffwechselt. Die LDH reduziert Pyruvat im Zytosol zu Laktat, welches dann vor allem in Leber und Herz abgebaut wird, indem es wiederum zu Pyruvat oxidiert wird, um es aus dem Körper auszuschleiden. Auch wenn die LDH eigentlich ein intrazelluläres Enzym ist, befindet sich ein gewisser Anteil im Blut, da Zellen, insbesondere Erythrozyten, immer wieder zu Grunde gehen und LDH somit freigesetzt wird. Der Wert der LDH im Blut kann bestimmt werden und sollte in einem Referenzbereich von 120-240U/l liegen. Eine Erhöhung des Wertes weist auf einen verstärkten, eventuell pathologischen Zerfall von Zellen hin (68).

#### **2.6.2.4 Gesamteiweiß**

Das Totalprotein (TP), oder auch Gesamtprotein/Gesamteiweiß, ist definiert als der gesamte Proteingehalt des Plasmas oder des Serums. Im Plasma finden sich folgende Proteine:

- Gerinnungsfaktoren
- Transportprotein, wie z.B. Albumin
- Antikörper
- Hormone, Lipoproteine und andere Eiweißstoffe

Im Gegensatz dazu ist das Serum ein wenig ärmer an Proteinen, da die Gerinnungsfaktoren bereits verbraucht sind.

Das TP hat im Labor des LKH-Universitätsklinikums einen Normwert von 6,6 – 8,3 g/dl

Eine Verminderung des Gesamtprotein kann viele verschiedene Gründe haben, unter anderem kann eine durch einen Tumor bedingte Kachexie dazu führen (4).

#### **2.6.2.5 Albumin**

Albumin ist ein Plasmaprotein, das etwa 60% sämtlicher Plasmaproteine ausmacht und dadurch das wichtigste Protein für den kolloidosmotischen Druck des Blutplasmas darstellt. Die restlichen 40% der Plasmaproteine werden durch die Gruppe der Globuline gebildet. Albumin kommt im Blut im Durchschnitt mit einem Wert von 4,5g/dl vor und hat im Labor des Universitätsklinikums Graz einen Normwert von 3.5-5.3g/dl. Betrachtet man das Gesamtalbumin des Körpers, so gilt es zu beachten, dass sich nur 40% des gesamten Albumins im Blutplasma befinden und sich der restliche Teil in anderen extrazellulären Flüssigkeiten, wie zum Beispiel in Liquor, Lymphe, Tränenflüssigkeit, Schweiß oder im Speichel, befindet. Neben der wichtigen Rolle bei der Regelung des kolloidosmotischen Drucks ist Albumin, welches eine hohe Wasserbindungsfähigkeit besitzt, auch ein Transportprotein für wasserunlösliche Stoffe, wie zum Beispiel unkonjugiertes Bilirubin, nicht-veresterte Fettsäuren, Magnesium, Kalzium oder auch Arzneimittel (68–70).

## **2.7 Allgemeine Informationen zur Studie**

Diese retrospektive Studie wurde an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin durchgeführt und schließt ausschließlich PatientInnen mit ein, die im Zeitraum von 01.01.2006 bis 15.01.2016 ein prätherapeutisches  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT erhalten haben. Nach der Zustimmung der Ethikkommission wurden die entsprechenden PatientInnen aus dem openMedocs System gesammelt und in einer Microsoft Excel Tabelle erfasst.

Insgesamt sammelten wir 84 PatientInnen, welche folgende Kriterien erfüllen mussten:

### **Einschlusskriterien:**

- Mindestalter 18 Jahre
- histologisch gesichertes kleinzelliges Bronchialkarzinom G3
- $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT zum Primärstaging an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik für Radiologie Graz vor Therapiebeginn

### **Ausschlusskriterien:**

- Operation, Chemotherapie oder Radiotherapie vor dem  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT
- andere Malignome in der Vorgeschichte
- insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- chronische Niereninsuffizienz
- Leberzirrhose

Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien mussten 38 Personen wieder aus der Studie ausgeschlossen werden. 24 PatientInnen aufgrund des histopathologischen Befundes, der zeigte, dass kein reines SCLC vorlag, sondern auch andere Tumoranteile zu finden waren. Weitere 14 Personen wurden aufgrund ihrer Nebendiagnosen aus der Studie ausgeschlossen: 9 PatientInnen aufgrund eines aktuell oder in der Vergangenheit bestätigten zweiten malignen

Tumors, weitere 3 PatientInnen hatten einen insulinpflichtigen Diabetes, eine Person litt an einer Leberzirrhose im Stadium Child B. Bei einer Person waren die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Aufnahmen nicht mehr aus dem Archiv abrufbar, somit musste auch dieser Patient/diese Patientin aus der Studie ausgeschlossen werden.

In unsere Studie konnten somit letztendlich 46 PatientInnen, 30 Männer und 16 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 62,78 Jahren zum Zeitpunkt der Aufnahme der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT eingeschlossen werden. Die 46 PatientInnen wurden in einer Microsoft Excel Tabelle eingetragen, jedem Patienten/jeder Patientin eine Nummer zugewiesen und somit die Patientendaten anonymisiert.

Im  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT wurden nach entsprechender Bildarchivierung mittels VOI die folgenden quantifizierbaren Parameter bestimmt:

- maximaler standardized uptake value (SUVmax)
- durchschnittlicher standardized uptake value (SUVmean)
- metabolic tumor volume (MTV)
- total lesion glycolysis (TLG)

Die TLG wurde errechnet und ergibt sich durch Multiplikation von SUVmean und MTV. Die gemessenen beziehungsweise errechneten Werte wurden anschließend in die Microsoft Excel Tabelle übertragen.

Aus den Werten von SUVmax, SUVmean, MTV und TLG wurde jeweils das Maximum und das Minimum eruiert, sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung errechnet, um einen deskriptiven Überblick über die Werte zu bekommen.

Die entsprechenden Befunde der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Aufnahmen wurden analysiert, um das Ausmaß der Metastasierung zu erfassen. Dabei wurden Lymphknoten-, Leber-, Knochen-, Weichteil-, Nebennieren- und Hirnmetastasen erfasst und in der Excel Tabelle vermerkt.

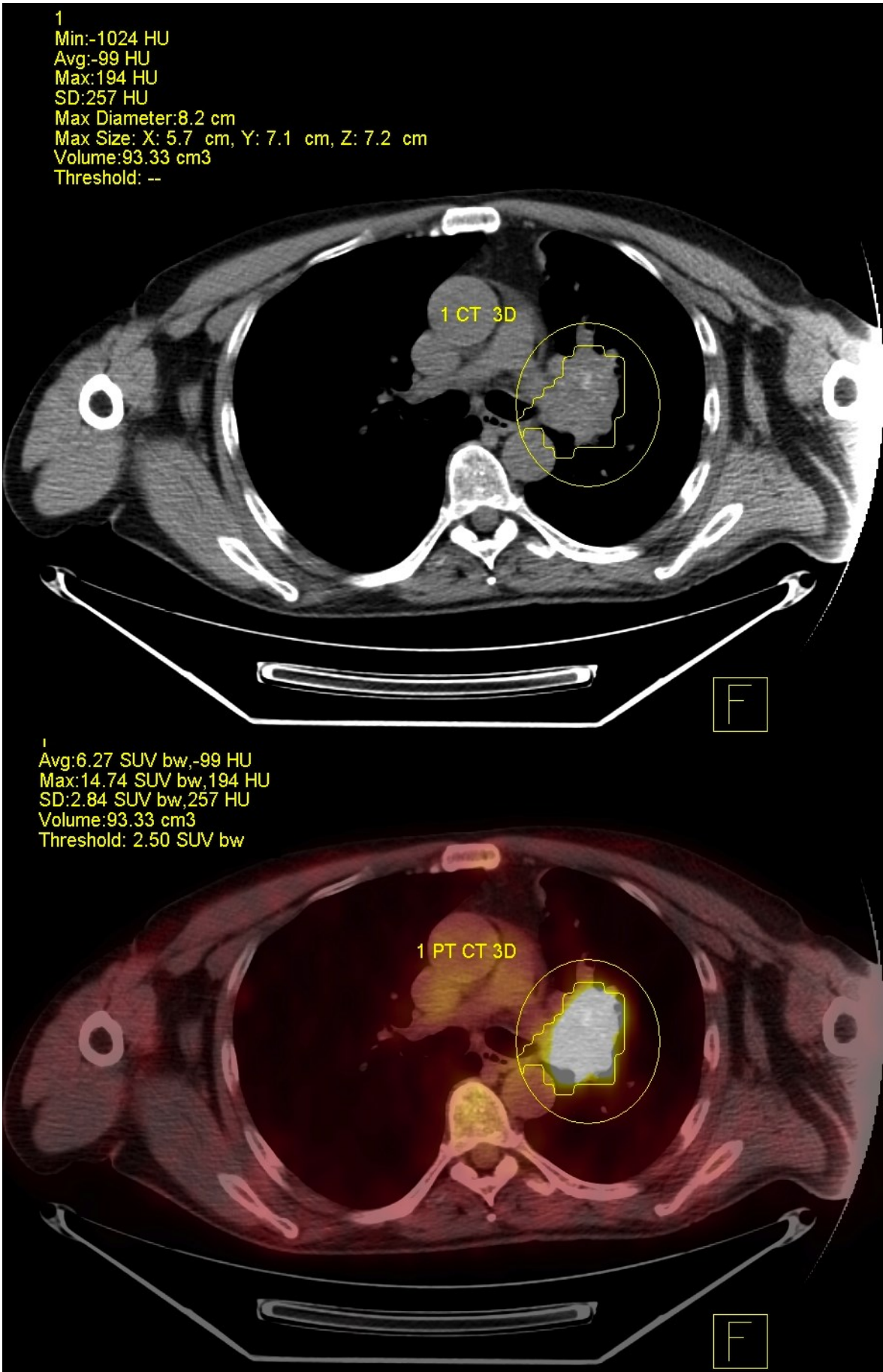
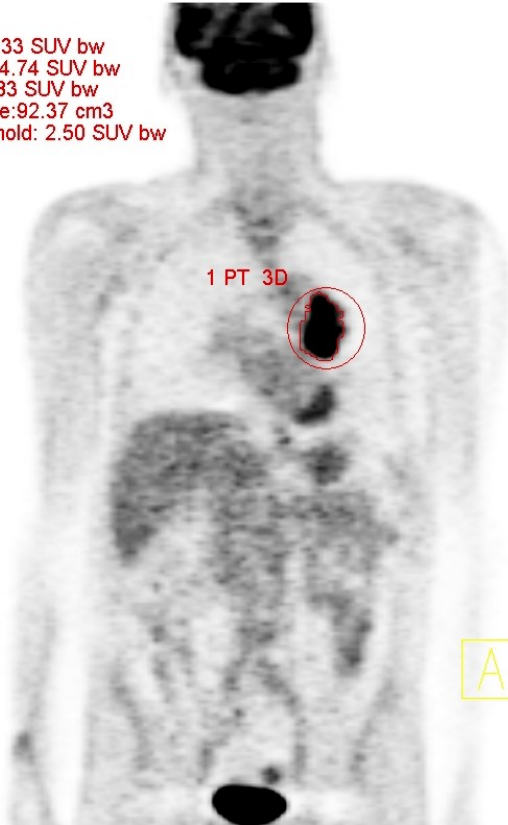


Abbildung 11. CT- und PET/CT-Aufnahme eines SCLC, Messung mittels VOI

1  
Avg:6.33 SUV bw  
Max:14.74 SUV bw  
SD:2.83 SUV bw  
Volume:92.37 cm3  
Threshold: 2.50 SUV bw

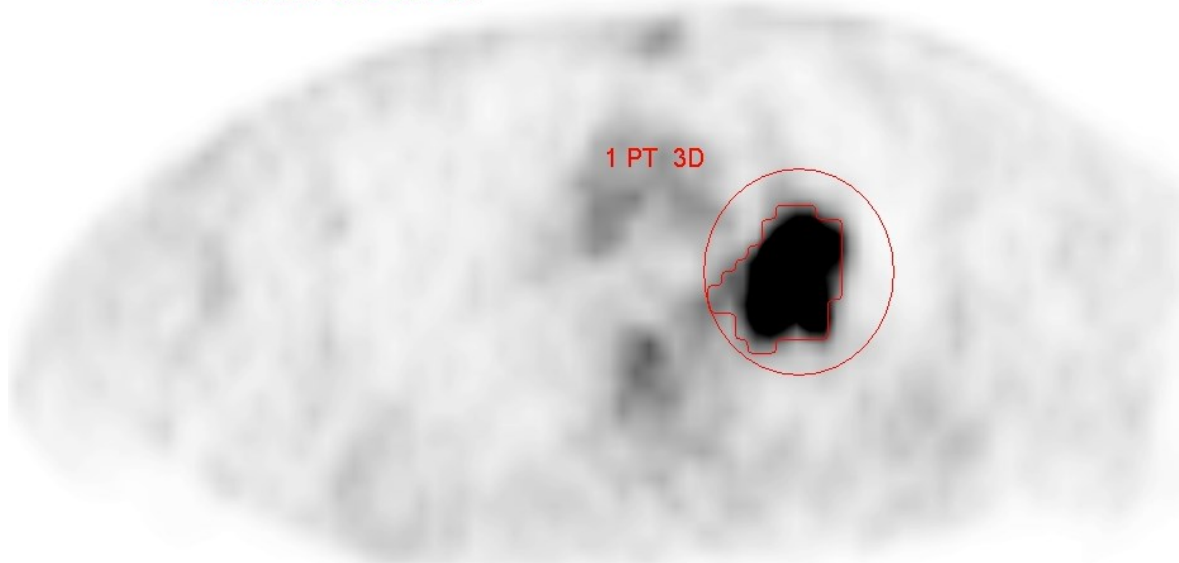


1  
Avg:6.33 SUV bw  
Max:14.74 SUV bw  
SD:2.83 SUV bw  
Volume:92.37 cm3  
Threshold: 2.50 SUV bw



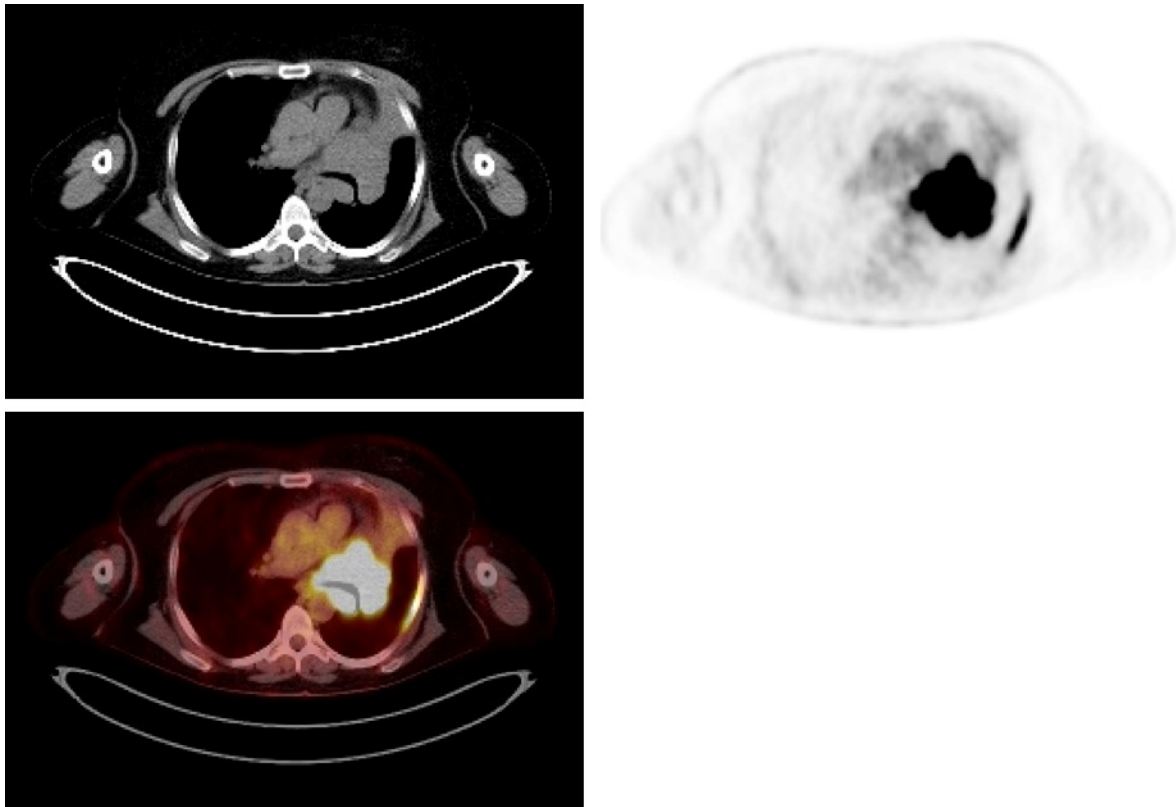
**Abbildung 12.** PET in frontaler und sagittaler Ebene, Messung des Primums mittels VOI

1  
Avg:6.33 SUV bw  
Max:14.74 SUV bw  
SD:2.83 SUV bw  
Volume:92.37 cm3  
Threshold: 2.50 SUV bw



**Abbildung 13.** Gleicher Patient wie in Abbildung 10, PET in transversaler Ebene

Bei der Bestimmung von SUVmax, SUVmean, und MTV mittels VOI ist darauf zu achten, dass die Raumforderung in jeder Ebene im VOI eingeschlossen ist. Bei einer Metastase, die sich nahe am Primum befindet, ist es wichtig das VOI so zu wählen, dass nur das Primum eingeschlossen wird, um richtige Werte zu erhalten.



**Abbildung 14.** CT-, PET, und PET/CT-Aufnahme einer Patientin mit Primum in der linken Lunge und einer Rippenmetastase links.

Aus dem openMedocs System wurden die folgenden im Blut bestimmbaren Laborwerte erhoben:

- Laktatdehydrogenase (LDH) in [U/l]
- Gesamteiweiß in [g/dl]
- Albumin in [g/dl]
- Neuronenspezifische Enolase (NSE) in [ng/ml] oder [ $\mu\text{g/l}$ ]
- Carcinoembryonales Antigen (CEA) in [ng/ml]

Da nicht bei jedem Patienten/jeder Patientin alle Tumormarker und Laborwerte bestimmten wurden, konnten wir nicht bei allen PatientInnen Laborwerte dokumentieren. Die Werte der NSE und des CEA waren nur so selten bestimmt worden, dass eine statistische Auswertung keine Aussagekraft gehabt hätte. Wenn ein Parameter mehrmals bestimmt worden ist, wählten wir immer den Wert, welcher zeitlich am nächsten zum Datum der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Untersuchung abgenommen wurde. Diese Labordaten wurden ebenfalls in der Microsoft Excel Tabelle dokumentiert.

Des Weiteren untersuchten wir in welchem Teil der Lunge sich die Neoplasie entwickelte. Dabei wurde zwischen zentral/hilär und peripher unterschieden.

Die Raucheranamnese, welche in Packyears (py) angegeben wird, entnahmen wir meist aus den Erstbefunden der präoperativen Durchuntersuchung, aus den Befunden der onkologischen Nachsorge oder anderen Arztbriefen.

Mittels SPSS wurde ein Kaplan-Meier-Schätzer errechnet, um einen Überblick über das Überleben der PatientInnen zu erhalten. Dabei wurde zwischen dem Ereignis PatientIn verstorben/nicht verstorben unterschieden.

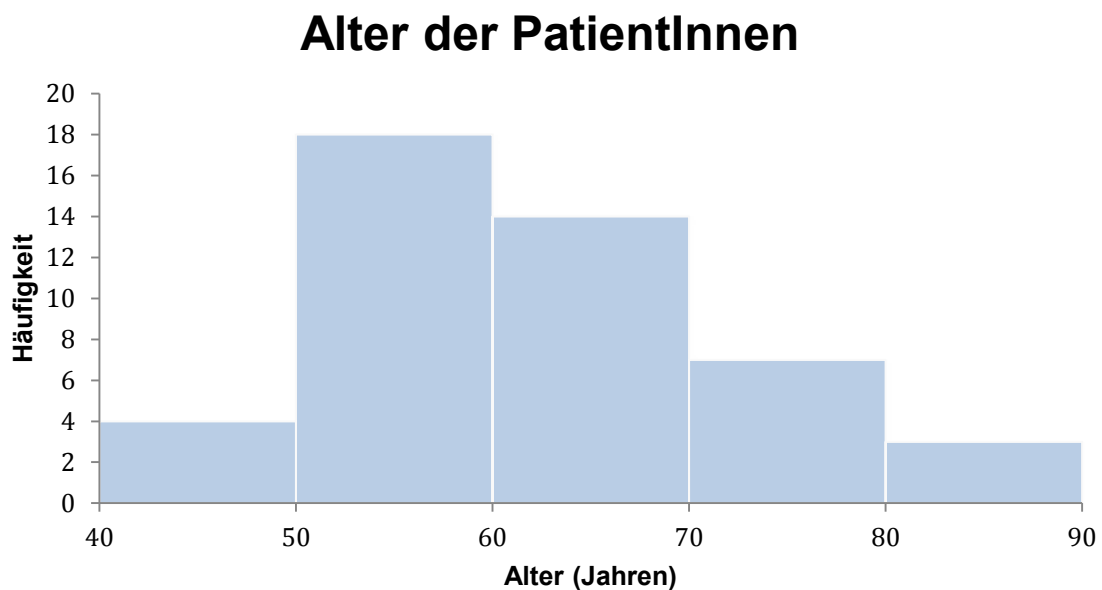
Des Weiteren wurde mittels SPSS die Korrelation zwischen den Tumorparametern SUVmax, SUVmean, MTV, TLG und dem overall survival berechnet. Dazu wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient berechnet und Streudiagramme zu den errechneten Werten erstellt.

### 3 Ergebnisse – Resultate

Das Alter der 46 PatientInnen zum Zeitpunkt der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT reicht von 44 bis 90 Jahren und beträgt im Durchschnitt 62,78 Jahre ( $\pm$  SD 9,72). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt laut der Leitlinie der DGHO bei über 70 Jahren ist bei unserer Studie somit diskret niedriger (52).

	Alter bei Diagnosestellung
Minimum	44
Maximum	90
Mittelwert	62,80
Median	62
Standardabweichung	9,72

**Tabelle 7.** Alter bei Diagnosestellung

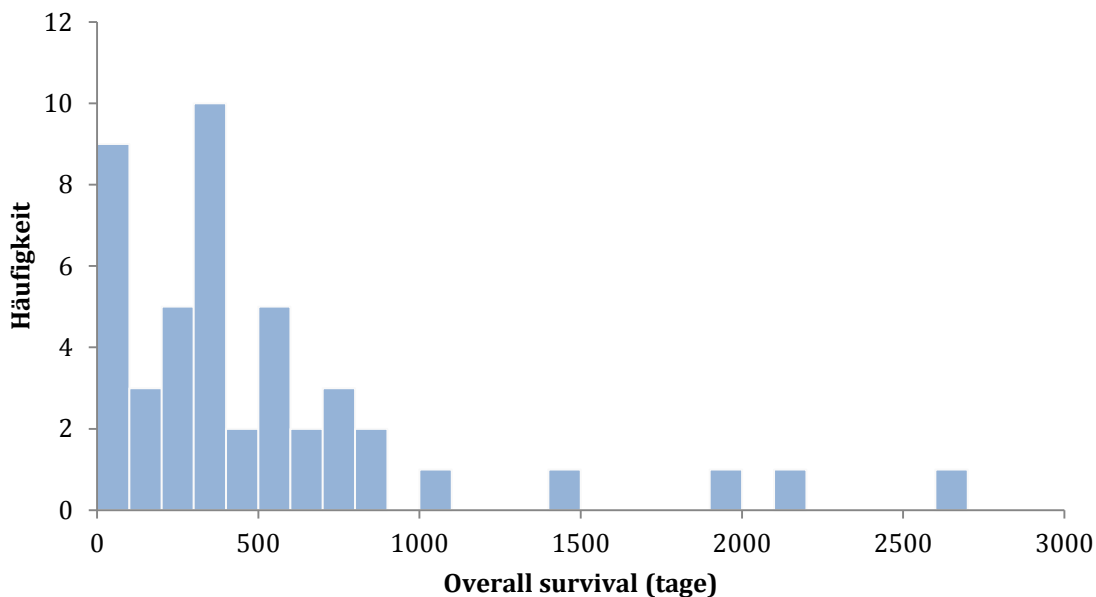


**Abbildung 15.** Altersverteilung der PatientInnen

Von den 46 PatientInnen, welche in die Studie eingeschlossen wurden, waren 30 Männer (65,22%) und 16 Frauen (34,78%). In der Leitlinie beträgt die Inzidenz bei Männern 15/100.000 und bei Frauen 7/100.000, somit entspricht unsere Verteilung ziemlich genau den Daten von Onkopedia (52).

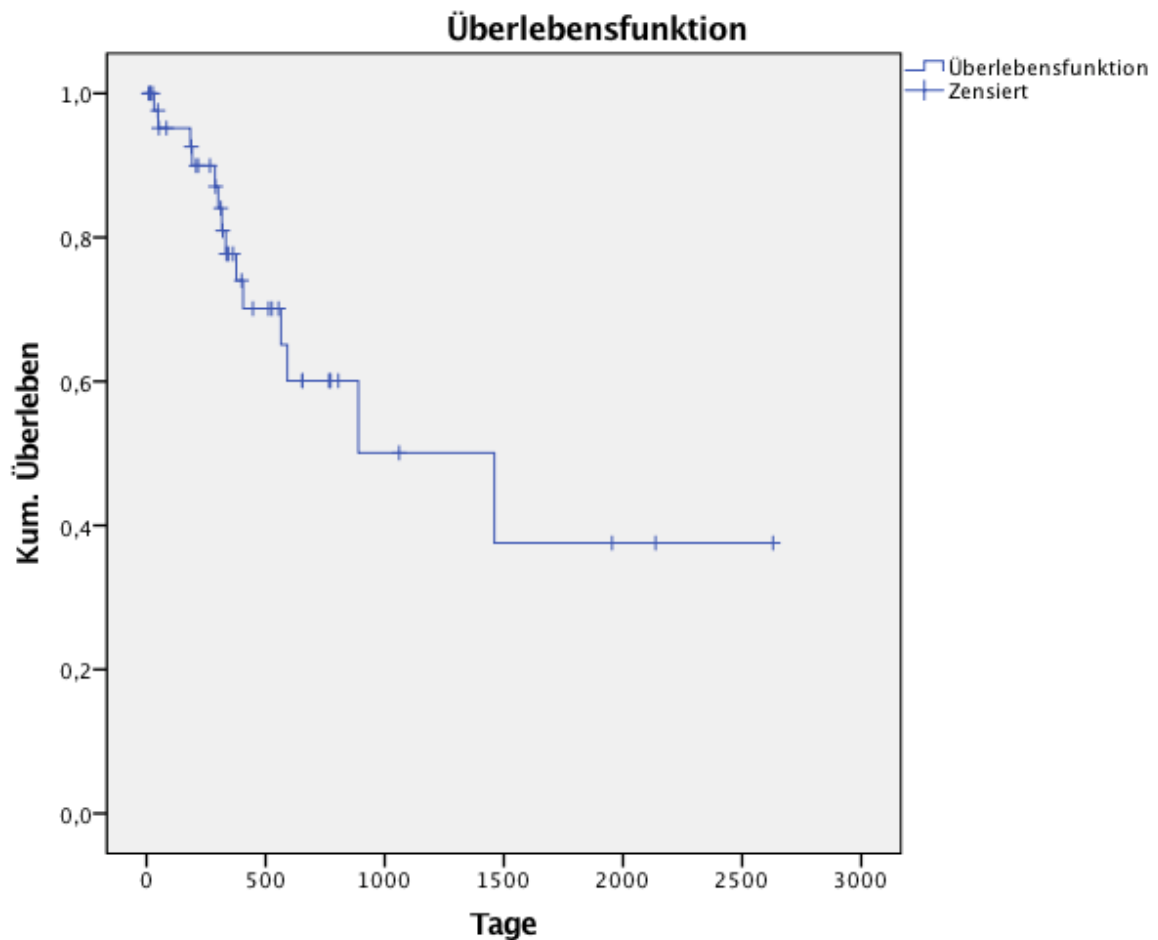
Das overall survival (OS) wurde vom Zeitpunkt der Diagnosestellung, also dem Datum des histologischen Befundes, bis zum letzten Beobachtungsdatum bzw.

dem Sterbedatum berechnet. 14/46 PatientInnen (30.43%) sind während des Beobachtungszeitraums laut Dokumentation im openMedocs System verstorben. Bei den restlichen 32/46 PatientInnen (69.57%) wurde kein Sterbedatum dokumentiert, somit endet hier die Beobachtung mit dem letzten Bewegungsdatum. Diese PatientInnen werden bei der Berechnung des Kaplan-Meier-Schätzer (Abbildung 17) als zensiert angegeben, da ihre Beobachtung vor eintreten des Ereignisses endet.



**Abbildung 16.** Histogramm zum Überleben der PatientInnen

Das maximale- und das minimale OS ergibt einen Wert von 2630 bzw. 9 Tagen. Der Mittelwert ist 515,63 Tage (=16,95 Monate) mit einer Standardabweichung von 546,61 Tagen. Wie in Abbildung 16 ersichtlich hatten 3 PatientInnen ein außergewöhnlich langes Überleben.



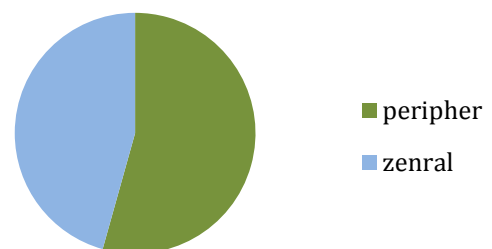
**Abbildung 17.** Kaplan-Meier-Schätzer

Im Rahmen unserer Studie untersuchten wir auch die Lokalisation des Primums in der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. 21 PatientInnen (45.65%) hatten ein zentrales und 25 PatientInnen (54.35%) ein peripheres kleinzelliges Bronchialkarzinom.

	Anzahl	In Prozent
peripher	25/46	54,35%
zentral	21/46	45,65%

**Tabelle 8.** Lokalisation des Primärtumors

### Lokalisation des Primums



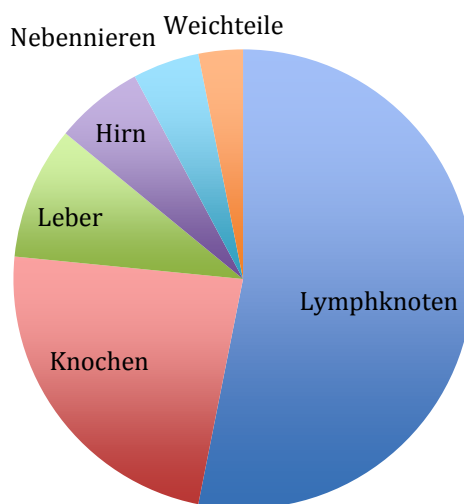
**Abbildung 18.** Lokaliastion des Primums

	Metastasen vorhanden	Keine Metastasen	Total
N	37 (80.44%)	9 (19.56%)	46
Miss	0	0	0
Lokalisation		Prozent	
Lymphknoten	34/46	73.91%	
Knochen	15/46	32.61%	
Leber	6/46	13.04%	
Hirn	4/46	8.7%	
Nebenniere	3/46	6.52%	
Weichteile	2/46	4.35%	

**Tabelle 9.** Häufigkeit und Verteilung der Metastasen

Neun der 46 PatientInnen hatten in der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT keine Metastasen, dies entspricht einem Prozentwert von 19,56 %. Bei den restlichen 37 PatientInnen wurde lediglich erfasst, ob und in welchem Organ eine Metastasierung stattgefunden hat, und nicht die Anzahl der Absiedelungen.

## Verteilung der Metastasen



**Abbildung 19.** Verteilung der Metastasen

Bei den Daten der Messungen des SUVmax zeigte sich eine große Schwankungsbreite der Werte. So betrug das Minimum 1,33, das Maximum 27,13 und der Mittelwert 11,07 ( $\pm$ SD 5,61).

	SUVmax
Minimum	1,33
Maximum	27,13
Mittelwert	11,07
Median	11,75
Standardabweichung	5,61

**Tabelle 10.** Werte des SUVmax

Der SUVmean zeigt einen minimalen Wert von 1,32 und ein Maximum von 8,17. Der Mittelwert und Median ergeben Werte von 4,79 bzw. 5,01. Die Standardabweichung wurde mit 1,45 berechnet.

	SUVmean
Minimum	1,32
Maximum	8,17
Mittelwert	4,79
Median	5,01
Standardabweichung	1,45

**Tabelle 11.** Werte des SUVmean

Das MTV des Primums ergibt ein Minimum von 0,01 und ein Maximum von 923,99. Der Mittelwert errechnet sich mit 131,73 mit einer Standardabweichung von 187,85. Der Median ist 100,61.

	MTV
Minimum	0,01
Maximum	923,99
Mittelwert	131,73
Median	100,61
Standardabweichung	187,85

**Tabelle 12.** Werte des MTV

Die Werte der TLG zeigen eine sehr große Schwankungsbreite mit einem Minimum von 0,0132 und einem Maximum von 7493,56. Median und Mittelwert sind 564,85 bzw. 937,16 und die Standardabweichung errechnet sich mit 1283,65.

	TLG
Minimum	0,0132
Maximum	7493,56
Mittelwert	937,16
Median	564,85
Standardabweichung	1283,65

**Tabelle 13.** Werte der TLG

Anamnestisch war zu erheben, dass 39/46 PatientInnen RaucherInnen waren. Bei den restlichen 7 PatientInnen wurden keine Angaben zum Rauchverhalten gemacht. Somit ist nicht dokumentiert, ob es PatientInnen in unserer Studie gegeben hat, die Nichtraucher waren. Im Durchschnitt erreichten die 39 PatientInnen einen Wert von 64,77 Packyears.

	Anzahl	In Prozent
Raucher	39/46	84.78%
Nichtraucher	0/46	
Miss	7/46	15.22%
Packyears Mittelwert	64,77	

**Tabelle 14.** Häufigkeit der Raucher und Anzahl der Packyears

Die Korrelation von SUVmax, SUVmean, MTV und TLG mit dem overall survival mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient ist in der folgenden Tabelle abgebildet.

Korrelationen

			Overall Survival (Os)	SUVmax	SUV mean	MTV	TLG
Spearman-Rho Overall Survival (Os)	Korrelationskoeffizient		1,000	-,318*	-,239	-,444**	-,432**
	Sig. (2-seitig)		.	,031	,110	,002	,003
	N		46	46	46	46	46
SUVmax	Korrelationskoeffizient		-,318*	1,000	,922**	,629**	,686**
	Sig. (2-seitig)		,031	.	,000	,000	,000
	N		46	46	46	46	46
SUV mean	Korrelationskoeffizient		-,239	,922**	1,000	,529**	,608**
	Sig. (2-seitig)		,110	,000	.	,000	,000
	N		46	46	46	46	46
MTV	Korrelationskoeffizient		-,444**	,629**	,529**	1,000	,991**
	Sig. (2-seitig)		,002	,000	,000	.	,000
	N		46	46	46	46	46
TLG	Korrelationskoeffizient		-,432**	,686**	,608**	,991**	1,000
	Sig. (2-seitig)		,003	,000	,000	,000	.
	N		46	46	46	46	46

\*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

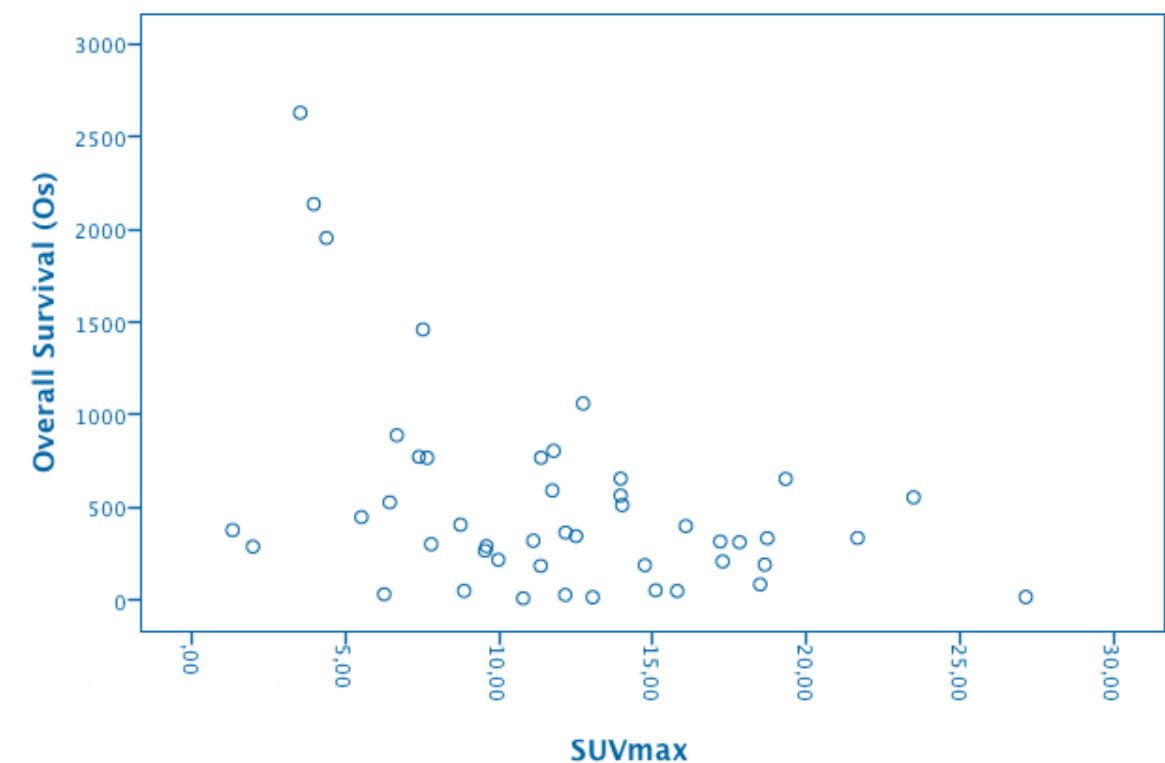
\*\*.. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

**Tabelle 15.** Korrelation der Tumorparameter mit dem OS mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient

Wie in Tabelle 15 ersichtlich ergibt sich zwischen SUVmax und OS ein Korrelationskoeffizient von -0,318 und somit ein signifikant negativer Zusammenhang mit einem Wert von 0,031.

Bei SUVmean, MTV und TLG ist das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Um diese Korrelation graphisch darzustellen, wurde ein Punktdiagramm (siehe Abbildung 20) erstellt. In diesem zeigt sich, dass vor allem 3 PatientInnen mit einem überdurchschnittlich langen Überleben für den signifikanten Zusammenhang von SUVmax und overall survival verantwortlich sind. Aus diesem Grund wurde ein weiteres Mal Spearmans Korrelationskoeffizient berechnet und alle PatientInnen mit einem Überleben von mehr als 1500 Tagen ausgeschlossen (siehe Tabelle 16). Diese Bedingung führt zum Ausschluss der 3 unüblich lang überlebenden Personen, welche im Punktdiagramm (Abbildung 20) links oben ersichtlich sind.



**Abbildung 20.** Zusammenhang von SUVmax und OS

**Korrelationen**

			Overall Survival (Os)	SUVmax	SUV mean	MTV	TLG
Spearman-Rho	Overall Survival (Os)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,186	-,090	-,349*	-,331*
		Sig. (2-seitig)	.	,231	,564	,022	,030
		N	43	43	43	43	43
	SUVmax	Korrelationskoeffizient	-,186	1,000	,904**	,554**	,621**
		Sig. (2-seitig)	,231	.	,000	,000	,000
		N	43	43	43	43	43
	SUV mean	Korrelationskoeffizient	-,090	,904**	1,000	,435**	,527**
		Sig. (2-seitig)	,564	,000	.	,004	,000
		N	43	43	43	43	43
	MTV	Korrelationskoeffizient	-,349*	,554**	,435**	1,000	,989**
		Sig. (2-seitig)	,022	,000	,004	.	,000
		N	43	43	43	43	43
	TLG	Korrelationskoeffizient	-,331*	,621**	,527**	,989**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,030	,000	,000	,000	.
		N	43	43	43	43	43

\*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

\*\*.. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

**Tabelle 16.** Korrelation der Tumorparameter mit dem OS mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient. Alle PatientInnen mit einem OS von mehr als 1500 Tagen wurden ausgeschlossen.

Tabelle 16 zeigt, dass sich durch den Ausschluss der 3 überdurchschnittlich lang überlebenden PatientInnen die Signifikanzwerte deutlich verändern. Somit ergibt

sich in dieser Auswertung bei keinem metabolischen Tumorparameter ein signifikanter Wert mehr. Der Korrelationskoeffizient von SUVmax zu OS ändert sich von -0,318 auf -0,186, dies bedeutet, dass die Korrelation abnimmt, da sich der Korrelationskoeffizient 0 weiter annähert. Der Signifikanzwert ändert sich von 0,031 auf 0,231, ist nun also größer als 0,05 und damit nicht mehr unter dem Signifikanzniveau.

	Im Normbereich	Erhöht	Keine Werte vorhanden	Gesamt
LDH	26 (56.52%)	15 (32.61%)	5 (10.87%)	46
	LDH (U/l)			
Maximum	1644			
Mittelwert	309,73			
Median	196			
Standardabweichung	322,1			

**Tabelle 17.** Übersicht über die Werte der LDH

Der Normbereich für die LDH beträgt im „Zentrallabor“ des Universitätsklinikum Graz 120-240 U/l und wird bei 37°C gemessen. Bei 26/46 PatientInnen (56,52%) war die LDH im Normbereich, bei 15/46 PatientInnen (32,61%) erhöht und bei 5/46 Personen (10,87%) wurde die LDH nicht bestimmt.

Betrachtet man die Prozentwerte für die 41 Personen, bei welchen die LDH Werte verfügbar waren, ergeben sich folgende Werte: 26/41 im Normbereich (63,42%), 15/41 (36,59%) hatten erhöhte Werte.

	Im Normbereich	Erniedrigt	Keine Werte vorhanden	Gesamt
Gesamteiweiß	30 (65.22%)	12 (26.09%)	4 (8.7%)	46
	Gesamteiweiß (g/dl)			
Minimum	5,1			
Maximum	8,4			
Mittelwert	7,07			
Median	7,2			
Standardabweichung	0,86			

**Tabelle 18.** Werte des Gesamteiweiß in der Übersicht

Das Gesamteiweiß hat einen Normbereich von 6,6 – 8,3 g/dl. 30/46 PatientInnen (65,22%) hatten ein Gesamtprotein im Normbereich, bei 12/46 (26,09%) war der Wert erniedrigt und bei 4 Personen (8,7%) wurde das Gesamteiweiß nicht bestimmt. Somit bleiben 42 PatientInnen übrig, bei welchen die Werte des Gesamtproteins vorhanden waren. Die 30/42 PatientInnen entsprechen somit einem Prozentwert von 71,43%, und die 12/42 Personen, welche erniedrigte Werte hatten 28,57%.

	Im Normbereich	Erniedrigt	Keine Werte vorhanden	Gesamt
Albumin	32 (69.57%)	8 (17.39%)	6 (13.04%)	46
	Albumin (g/dl)			
Minimum	2,5			
Maximum	4,8			
Mittelwert	3,878			
Median	3,95			
Standardabweichung	0,57			

**Tabelle 19.** Werte des Albumins in der Übersicht

Im „Zentrallabor“ beträgt der Normbereich für Albumin 3,5-5,3 g/dl. In diesem Bereich lagen in unserer Studie 30/46 PatientInnen, 12/46 PatientInnen hatten einen erniedrigten Albuminwert und bei 4 Personen konnten keine Werte gesammelt werden.

Somit bleiben 42 PatientInnen, bei welchen der Albuminwert gemessen wurden. Die 30 Personen, welche im Normbereich lagen entsprechen 71,43% und die restlichen 12 PatientInnen entsprechen einem Prozentanteil von 28,57%.

## 4 Diskussion

Die <sup>18</sup>F-FDG PET/CT hat sich zu einer sehr wichtigen Modalität im Management des kleinzelligen Bronchialkarzinoms entwickelt und spielt eine essentielle Rolle bei der Diagnosestellung, dem Staging und der Kontrolle des Therapieansprechens (71–73). Für diverse maligne Neoplasien wurde bereits in zahlreichen Studien bewiesen, dass MTV und TLG als Prognosefaktoren eine Rolle spielen (74–76). Vergleichsstudien bezüglich der prognostischen Aussagekraft von Tumorparametern beim SCLC gibt es hingegen nur wenige.

Die Studie von Zer et al. aus dem Jahr 2015 beschäftigte sich mit dem prognostischen Wert von SUVmax, MTV, TLG und dem computed tomography volume (CTvol) (77). Neben den genannten Parametern des Primums wurden auch Messungen, welche die hilären und mediastinalen Lymphknoten mit einschließen durchgeführt. Diese Parameter wurden als total SUVmax (TSUVmax), total MTV (TMTV) und total TLG (TTLG) bezeichnet. Bei sämtlichen Parametern wurde untersucht, ob diese als Prädiktoren für das overall survival (OS) und das progression free survival (PFS) dienen. Zusätzlich dazu wurde ermittelt, bei wie vielen PatientInnen das <sup>18</sup>F-FDG PET/CT zu einer Änderung des Stagings führte.

Die Studie schloss 55 PatientInnen mit ein und zeigte, dass bei 6/55 PatientInnen die PET/CT (10.9%) zu einer Anpassung des Stagings auf extensive disease führte. Des Weiteren kamen Zer et al. zu dem Ergebnis, dass der TTLG Wert eine prognostische Aussagekraft hat, da bei einem TTLG von >443.8 das mittlere OS 13,4 Monate betrug, während bei einem TTLG von <443.8 das mittlere OS bereits 25,7 Monate war. Der TMTV Wert zeigte einen signifikanten Zusammenhang zum PFS. So war der Wert für das PFS bei einem TMTV über 72,4 nur 12,1 Monate und bei einem TMTV über 72,4 26,2 Monate. Zer et al. kamen also zu dem Ergebnis, dass TTLG und TMTV eine prognostische Aussagekraft für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben beim SCLC haben (77).

Die Studie von Park et al. (37) aus dem Jahr 2015 kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei dieser Studie wurden 202 PatientInnen miteingeschlossen, bei welchen dieselben Parameter wie bei unserer Studie gemessen wurden.

Allerdings wurden bei jedem Patienten/jeder Patientin sämtliche intrathorakalen (Lunge, Pleura und Mediastinum), malignen, hypermetabolischen Strukturen vermessen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Summe des MTV und des TLG neben Alter und klinischem Tumorstadium eigenständige Prognosefaktoren sind. Park et al. geben aber an, dass diese Faktoren im Stadium limited disease aussagekräftiger sind. Sie kamen zu diesem Schluss, da im Rahmen der Studie zusätzlich Analysen der Subgruppen limited- und extensive disease durchgeführt wurden und die Summe von MTV und TLG nur im Stadium LD signifikante Prognosefaktoren waren (37).

Oh et al. werteten im Jahr 2011 im Rahmen einer retrospektiven Studie (78) die Daten von 106 PatientInnen aus und wollten herausfinden, ob das MTV des gesamten Körpers (=whole-body metabolic tumour volume (WBMTV)) ein prognostischer Faktor für das SCLC ist. Neben dem WBMTV wurden auch die Faktoren Alter, Geschlecht, Leistungsstatus, LDH, Behandlung, Stage und SUVmax auf ihre prognostische Aussagekraft untersucht. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass sowohl das Tumorstadium als auch das WBMTV eigenständige Prognosefaktoren sind. Des Weiteren schrieben Oh et al., dass die Kombination von WBMTV und der TNM Klassifikation ein genaueres Voraussagen der Prognose ermöglichen als die Kombination von WBMTV mit der VALSG Klassifikation (LD oder ED) oder das Tumor Staging allein (78).

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie die im vorherigen Absatz beschriebene Studie kamen Kim et al. in einer Studie (79) aus dem Jahr 2013. Ihr PatientInnenkollektiv bestand aus 114 Personen, welche, wie auch in unserer Studie, ein histologisch bestätigtes SCLC hatten und prätherapeutisch ein <sup>18</sup>F-FDG PET/CT erhalten haben. Gemessen wurde der SUVmax des Primärtumors, sowie die Summe (SUVsum) und der Mittelwert des SUVmax aller malignen Läsionen im Körper.

Diese Studie zeigte, dass PatientInnen mit einem hohen SUVsum Wert ein kürzeres Gesamtüberleben und auch ein schlechteres progressionsfreies Überleben hatten als PatientInnen mit einem niedrigen SUVsum. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Korrelation des SUVsum Wertes mit bereits bekannten Faktoren für eine schlechte Prognose: NSE, CYFRA 21-1 und Stadium

ED. Im Gegensatz dazu waren der SUVmax des Primums und der Mittelwert des SUVmax aller Läsionen keine signifikanten Prognosefaktoren (79).

Eine Studie aus Südkorea von Kim S-J, Chang S. aus dem Jahr 2015 (38) untersuchte bei 82 PatientInnen mit neu diagnostiziertem kleinzelligem Bronchialkarzinom den Zusammenhang von SUVmax und Gesamtüberleben bzw. progressionsfreiem Überleben. Die Ergebnisse zeigten, passend zu den bereits beschriebenen Vergleichsstudien, dass kein signifikanter Unterschied von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben zwischen den Gruppen mit hohem und niedrigem SUVmax bestand. Somit kamen die Forscher zu der Schlussfolgerung, dass die Verwendung des SUVmax beim prätherapeutischen <sup>18</sup>F-FDG PET/CT als prognostischer Faktor nicht empfohlen wird (38).

In unserer vorliegenden Studie wurde untersucht, welchen prognostischen Wert die Tumorparameter SUVmax, SUVmean, MTV und TLG des Primums haben und ob die <sup>18</sup>F-FDG PET/CT hilfreich sein kann, eine Aussage zur Prognose zu treffen. Bei einem PatientInnenkollektiv von 46 Personen wurden der maximale und mittlere standardized uptake value (SUVmax, SUVmean) das metabolic tumour volume (MTV) und die total lesion glycolysis (TLG) des Primums bestimmt und mit Hilfe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten mit dem overall survival (OS) korreliert. Das durchschnittliche OS beträgt 515,63 Tage. Zwischen SUVmax und OS ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von -0,318 und somit ein signifikant negativer Zusammenhang mit einem p-Wert von 0,031. Bei SUVmean, MTV und TLG ist das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Es ist wichtig kritisch zu hinterfragen warum das Signifikanzniveau bei der Korrelation von SUVmax des Primums und overall survival erreicht wurde. Wie in den Ergebnissen ersichtlich, ergibt der Signifikanzwert von 0,031 bei der Berechnung der Spearman-Korrelation zwischen SUVmax und OS ein statistisch signifikantes Ergebnis. Allerdings gilt es zu beachten, dass diese Signifikanz deshalb zustande kommt, da 3 PatientInnen ein überdurchschnittlich langes Überleben zeigten. Diese 3 Personen haben aufgrund der geringen Fallzahl von 46 PatientInnen eine starke Auswirkung auf die statistische Auswertung. Ein Ausschluss dieser 3 PatientInnen führt dazu, dass sich der Signifikanzwert auf 0,231 ändert. Ein Wert, der bereits deutlich über dem Signifikanzniveau von 0,05

liegt und den großen Einfluss dieser 3 Personen zeigt. Bei der Korrelation von SUVmean, MTV und TLG mit dem overall survival ist das Signifikanzniveau nicht erreicht. Auch bei diesen Tumorparametern zeigt sich nach Ausschluss der 3 PatientInnen, ähnlich wie bei SUVmax, eine deutliche Veränderung des Signifikanzniveaus. Die gemessenen Laborwerte von Gesamteiweiß, Albumin und LDH wurden statistisch nur deskriptiv beschrieben und nicht in die Korrelation einbezogen, da bei einigen PatientInnen einzelne Werte nicht bestimmt wurden.

Die <sup>18</sup>F-FDG PET/CT spielt somit in der Diagnostik, dem Staging und dem Restaging des kleinzelligen Bronchialkarzinoms eine essentielle Rolle. Dies wurde auch anhand der vorliegenden Studie bestätigt. Sie ist und wird auch noch längere Zeit die Untersuchung der Wahl bei dieser Tumorerkrankung bleiben. Die volumetrischen und funktionellen Tumorparameter des Primums haben nach Berechnung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten aber, abgesehen von SUVmax, keine prognostische Aussagekraft. Auch der SUVmax ist, nach Ausschluss der 3 überdurchschnittlich lang überlebenden PatientInnen, kein verlässlicher Prognosefaktor. Unsere Analyse kommt somit zum gleichen Ergebnis wie die angeführten Vergleichsstudien und zeigt, dass die Tumorparameter des Primums keine eigenständigen Prognosefaktoren sind und daher nicht zur Abschätzung der Prognose empfohlen werden. Die internationalen Vergleichsstudien kommen hingegen zu dem Ergebnis, dass besonders das MTV, die TLG sowie in einer Studie auch der SUV des gesamten Körpers eine Aussage über das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zulassen. Allerdings ist die Messung des Primums zusammen mit sämtlichen Metastasen sehr zeitaufwendig und ist im Alltag auch aus Kostengründen schwierig umsetzbar.

Es bedarf weiterer Studien mit einer größeren Fallzahl, um Ergebnisse mit einer noch stärkeren Aussagekraft zu erhalten. Des Weiteren muss wohl die gesamte Tumorlast gemessen werden. Dazu müssen das Primum und sämtliche Metastasen mittels VOI erfasst werden und die gemessenen Werte von SUV, MTV und TLG des gesamten Körpers mit dem overall survival korreliert werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Frilling A, Akerstrom G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer*. 2012 Sep 14;19(5):R163–85.
2. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61–72.
3. Öberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev*. 2011 Mar;30(S1):3–7.
4. Pschyrembel Redaktion. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch [Internet]. 2014 [cited 2016 Mar 14]. Available from: <https://www.pschyrembel.de/>
5. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707–12.
6. Rinke A, Arnold R. Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie*. 2014;32:2–13.
7. Klöppel G. Oberndorfer and His Successors: From Carcinoid to Neuroendocrine Carcinoma. *Endocr Pathol*. 2007 Dec 5;18(3):141–4.
8. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried oberndorfer: Origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol*. 2004 Dec;35(12):1440–51.
9. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M, Eick G. Siegfried oberndorfer and the evolution of carcinoid disease. *Arch Surg*. 2007;142(2):187–97.
10. Chetty R. Requiem for the term “carcinoid tumour” in the gastrointestinal tract? *Can J Gastroenterol*. 2008 Apr;22(4):357–8.
11. Rekhman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(11):1628–38.
12. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):934–59.
13. Godwin JD. Carcinoid Tumors An analysis of 2837 cases. *Cancer*. 1975 Aug 1;36(2):560–9.
14. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997;79(4):813–29.
15. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):3063–72.

16. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*. 2010;64(S 02):e1–164.
17. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(1):1–18.
18. Jernman J, Välimäki MJ, Louhimo J, Haglund C, Arola J. The Novel WHO 2010 Classification for Gastrointestinal Neuroendocrine Tumours Correlates Well with the Metastatic Potential of Rectal Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2012;95(4):317–24.
19. Pape U, Jann H, Müller- Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008 Jul 15;113(2):256–65.
20. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006 Oct;449(4):395–401.
21. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007 Sep 25;451(4):757–62.
22. Eriksson B, Öberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion*. 2000;62(Suppl. 1):33–8.
23. Heitz PU, Böcker W, Denk H, Moch H. *Pathologie*. 4. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2008.
24. Lamberts SWJ, Hofland LJ, Nobels FRE. Neuroendocrine Tumor Markers. *Front Neuroendocrinol*. 2001 Oct;22(4):309–39.
25. Oberg K. Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumor. *Yale J Biol Med*. 1997;70(5-6):501.
26. Warner RRP. Enteroendocrine Tumors Other Than Carcinoid: A Review of Clinically Significant Advances. *Gastroenterology*. 2005 May;128(6):1668–84.
27. Nobels, Kwekkeboom, Bouillon, Lamberts. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(6):431–40.
28. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A—Biological Function and Clinical Utility in Neuro Endocrine Tumor Disease. *Ann Surg Oncol*. 2010 Sep;17(9):2427–43.
29. Eriksson B, Oberg K. Peptide Hormones as Tumor Markers in Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors. *Acta Oncol*. 1991 Jan;30(4):477–83.
30. Pirker, A. R, Pont J, Pöhl R. Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumours. *Clin Chem Lab Med*. 2005;36(11):837–40.

31. Riaz SP, Lüchtenborg M, Coupland VH, Spicer J, Peake MD, Møller H. Trends in incidence of small cell lung cancer and all lung cancer. *Lung Cancer*. 2012 Mar;75(3):280–4.
32. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest*. 2009 Jul;136(1):260–71.
33. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [Internet]. [cited 2016 Sep 18]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@view/html/index.html>
34. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, Sun R, Ozretić L, Seidel D, et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun* [Internet]. 2014 Mar 27 [cited 2016 May 2];5. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ncomms4518>
35. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(9):1184–97.
36. Definition of small cell lung cancer - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45327>. 2016. Available from: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45327>
37. Park SB, Choi JY, Moon SH, Yoo J, Kim H, Ahn YC, et al. Prognostic value of volumetric metabolic parameters measured by [18F] Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer. *Cancer Imaging*. 2014;14(1):2.
38. Kim S-J, Chang S. Limited Prognostic Value of SUV<sub>max</sub> Measured by F-18 FDG PET/CT in Newly Diagnosed Small Cell Lung Cancer Patients. *Oncol Res Treat*. 2015 Oct 21;38(11):577–85.
39. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) — Onkopedia [Internet]. [cited 2016 Sep 18]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>
40. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1243–60.
41. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM). A Genomics-Based Classification of Human Lung Tumors. *Sci Transl Med*. 2013 Oct 30;5(209):209ra153–209ra153.
42. Treadwell JR, Mitchell MD, Tsou A, Torigian D, Aggarwal C, Schoelles KM. Imaging for the Pretreatment Staging of Small Cell Lung Cancer. *PubMed Health* [Internet].

2016 Apr [cited 2016 May 30]; Available from: <http://www-1.ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/books/PMH0087634/>

43. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh K-M, Bittinger F, Hengstler J-G, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer—what limits limited disease? *Lung Cancer*. 2002;37(3):271–6.
44. aktas gokmen, Tulay K, kalender mehmet emin, sevinc alper, camci celaletdin, kul seval. Survival analysis in second-line and third-line chemotherapy with irinotecan followed by topotecan or topotecan followed by irinotecan for extensive-stage small-cell lung cancer patients: a single-center retrospective study. *OncoTargets Ther*. 2016 Apr;1921.
45. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471–4.
46. How is small cell lung cancer staged? [Internet]. [cited 2016 May 30]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-smallcell/detailedguide/small-cell-lung-cancer-staging>
47. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Mar;11(3):300–11.
48. Charles Jr F, Tazelaar HD, Jett JR, others. Typical and Atypical Pulmonary Carcinoids (\*). *Chest*. 2001;119(4):1143–1143.
49. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(8):934–44.
50. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2(12):1067–77.
51. Lassen U, Hansen HH. Surgery in limited stage small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 1999 Apr;25(2):67–72.
52. Zur Diagnostik E der F. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). [cited 2016 Sep 18]; Available from: <https://alt.onkopedia.com/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc.pdf>
53. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T. *Nuklearmedizin*. 4. Auflage. Thieme; 2007. 500 p.

54. Sundström S, Bremnes R, Kaasa S, Aasebø U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. - NCBI [Internet]. [cited 2016 Sep 8]. Available from: <http://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pubmed/?term=Cisplatin+and+etoposide+re-gimen+is+superior+to+cyclophosphamide%2C+epirubicin%2C+and+vincristine+regimen+in+small+cell+lung+cancer>
55. Wolf M, Havemann K, Holle R, Gropp C, Drings P, Hans K, et al. Cisplatin/etoposide versus ifosfamide/etoposide combination chemotherapy in small-cell lung cancer: a multicenter German randomized trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2016 Sep 8]. Available from: <http://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pubmed/?term=Cisplatin%2Fetoposide+versus+ifosfa-mide%2Fetoposide+combination+chemotherapy+in+small-cell+lung+can-cer%3A+a+multicenter+German+randomized+trial>
56. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 May;129(5):977–83.
57. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: Current Chemoradiotherapy Treatment Paradigms. *The Oncologist.* 2010 Feb 1;15(2):187–95.
58. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie.* 3. Auflage. Thieme; 2011. 744 p.
59. Kaufmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie.* 3. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2006. 772 p.
60. Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung.* 7. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2013. 441 p.
61. Nicoletti R, Oberladstätter M, König F. *Messtechnik und Instrumentierung in der Nuklearmedizin - Eine Einführung.* 3. Auflage. Facultas Universitätsverlag; 2010. 300 p.
62. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Feb;42(2):328–54.
63. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, et al. FDG-PET/CT in der Onkologie - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [Internet]. [www.nuklearmedizin.de](http://www.nuklearmedizin.de). 2016 [cited 2016 Sep 28]. Available from: [http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/tumo\\_pet\\_ct.php?navId=](http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/tumo_pet_ct.php?navId=)
64. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med.* 2005;46(6):983–95.

65. Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, González-Maté A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med.* 2003;44(8):1301–14.
66. Bailey DL, Barthel H, Beuthin-Baumann B, Beyer T, Bisdas S, Boellaard R, et al. Combined PET/MR: Where Are We Now? Summary Report of the Second International Workshop on PET/MR Imaging April 8–12, 2013, Tübingen, Germany. *Mol Imaging Biol* [Internet]. 2014 Mar 26 [cited 2016 Sep 3]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11307-014-0725-4>
67. Bailey DL, Barthel H, Beyer T, Boellaard R, Gückel B, Hellwig D, et al. Summary Report of the First International Workshop on PET/MR Imaging, March 19–23, 2012, Tübingen, Germany. *Mol Imaging Biol.* 2013 Aug;15(4):361–71.
68. Horn F. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium.* 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012. 664 p.
69. Pschyrembel Online | Albumin [Internet]. [cited 2016 Oct 2]. Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-1pschyrembel.han.medunigraz.at/Albumin/K01XV/doc/>
70. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. *Biochemie & Pathobiochemie.* Heidelberg: Springer; 2006. 1266 p.
71. Azad A, Chionh F, Scott AM, Lee ST, Berlangieri SU, White S, et al. High Impact of 18F-FDG-PET on Management and Prognostic Stratification of Newly Diagnosed Small Cell Lung Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2010 Aug;12(4):443–51.
72. Brink I, Schumacher T, Mix M, Ruhland S, Stoelben E, Digel W, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Dec;31(12):1614–20.
73. Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT, Stumpe KD, von Schulthess GK, Steinert HC. Whole-body 18F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2003;44(12):1911–7.
74. Kim BS, Kim IJ, Kim S-J, Nam H-Y, Pak KJ, Kim K, et al. The Prognostic Value of the Metabolic Tumor Volume in FIGO stage IA to IIB Cervical Cancer for Tumor Recurrence: Measured by F-18 FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Mar;45(1):36–42.
75. Hyun SH, Choi JY, Shim YM, Kim K, Lee SJ, Cho YS, et al. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume Measured by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Esophageal Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jan;17(1):115–22.
76. Moon SH, Choi JY, Lee HJ, Son Y-I, Baek C-H, Ahn YC, et al. Prognostic value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of the tonsil: Comparisons of volume-based metabolic parameters. *Head Neck.* 2013 Jan;35(1):15–22.

77. Zer A, Domachevsky L, Rapson Y, Nidam M, Flex D, Allen AM, et al. The Role of 18F-FDG PET/CT on Staging and Prognosis in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Eur Radiol.* 2016 Sep;26(9):3155–61.
78. Oh J-R, Seo J-H, Chong A, Min J-J, Song H-C, Kim Y-C, et al. Whole-body metabolic tumour volume of 18F-FDG PET/CT improves the prediction of prognosis in small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Jun;39(6):925–35.
79. Kim M-H, Lee JS, Mok JH, Lee K, Kim KU, Park H-K, et al. Metabolic Burden Measured by <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Is a Prognostic Factor in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat.* 2014 Apr 15;46(2):165–71.

