

**Bestimmung der Staginggenauigkeit des PET/CT durch die  
Dual Time-Point Methode bei Lymphknotenmetastasen eines  
Bronchialkarzinoms.**

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Schmieder, Simon Marcel

aus Wolfach

Gießen 2014

Aus der Klinik für Nuklearmedizin  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Richard Bauer

Gutachter: Prof. Dr. Alzen  
Gutachter: Prof. Dr. Dr. Richard Bauer

Tag der der Disputation:  
13.01.2016

# Inhaltsverzeichnis:

<b>1. Einleitung</b>	1
1.1 Bronchialkarzinom	2
1.1.1 Epidemiologie des Lungenrundherdes	2
1.1.2 Ätiologie des Bronchialkarzinoms	3
1.2 NSCLC	5
1.2.1 Plattenepithelkarzinom	5
1.2.2 Adenokarzinom	5
1.2.3 Großzelliges Karzinom	6
1.2.4 Adenosquamöses Karzinom	6
1.2.5 TNM-Klassifikation	7
1.3 Fragestellung der Studie	9
<b>2. Material und Methodik</b>	10
2.1 Technische Grundlagen der PET/CT	10
2.2 FDG (2-Desoxy-2Fluor-18D-Glukose)	13
2.2.1 Stoffwechsel von F-18-FDG	13
2.2.2 F-18-FDG Stoffwechsel in Tumorgewebe	14
2.3 Messung der Aktivitätsspeicherung	15
2.4 Patientenkollektiv I	18
2.5 Patientenkollektiv II	20
2.6 Untersuchungsablauf	21
2.7 Auswertung der Bilder	22
2.8 Statistische Auswertung	24
<b>3. Ergebnisse</b>	25
3.1 Patientenkollektiv I: Histologische Verteilung	25
3.2 Ergebnisse für das Patientenkollektiv I	26
3.2.1 SUV <sub>max</sub> .früh	31
3.2.2 SUV <sub>max</sub> .spät	33
3.2.3 Intensitätsveränderung	35

3.2.4 Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät	37
3.2.5 Zusammenfassung: Ergebnisse Patientenkollektiv I	39
3.3 Patientenkollektiv II Histologische Verteilung	41
3.4 Ergebnisse Patientenkollektiv II	42
3.4.1 SUVmax.früh	45
3.4.2 SUVmax.spät	47
3.4.3 Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät	49
3.4.4 Zusammenfassung: Ergebnisse Patientenkollektiv II	51
<b>4. Diskussion</b>	<b>53</b>
4.1 Studiendesign bedingte Einflüsse auf die Ergebnisse	53
4.2 Patientenkollektiv I	54
4.2.1 Diskussion des Kriterium Intensitätsveränderung	57
4.3 Patientenkollektiv II	58
4.4 Vergleich der Ergebnisse Patientenkollektiv I und II	61
4.4.1 Vergleich der falsch eingestufteten Lymphknoten	64
4.5 Dual Time-Point oder Single Time-Point PET/CT?	66
4.5.1 Schlussfolgerung	68
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>75</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis</b>	<b>78</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b>	<b>80</b>
<b>10. Ehrenwörtliche Erklärung</b>	<b>87</b>
<b>11. Danksagung</b>	<b>88</b>
<b>12. Tabellarischer Lebenslauf</b>	<b>89</b>

# 1 Einleitung:

Die PET/CT ist ein Hybridgerät aus Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie. 1994 entwickelt, wurde die PET/CT 2001 zum ersten Mal in den klinischen Alltag eingeführt [5, 45].

In der PET/CT werden die mit Hilfe der CT erhobenen anatomischen Strukturen mit durch die PET detektierten Stoffwechseleigenschaften des Gewebes in einem Bild zusammengefügt. Die Bilderhebung dauert zirka 30 Minuten und wird, um Verschiebungen und Bewegungsartefakte zu vermindern, ohne Unterbrechung durchgeführt [71].

Die PET/CT wird häufig in der Diagnostik von onkologischen Fragestellungen genutzt, wie zum Beispiel bei der Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren, der Kontrolle von Rezidiven sowie der Interpretation der Wirksamkeit einer Chemotherapie [42, 73]. Es wird sich dabei zu Nutze gemacht, dass maligne Zellen einen erhöhten Glukose-Metabolismus aufweisen und somit vermehrt Fluor-18 markierte Glukose speichern. Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie kann die räumliche und zeitliche Verteilung der radioaktiv markierten Glukose im menschlichen Körper dargestellt werden [17, 71].

Obwohl sich ein SUVmax. von größer 2,5 als ein gutes Kriterium für Malignität bei Lungenrundherden erwiesen hat, besteht weiterhin eine nicht zu vernachlässigende Anzahl von falsch positiv sowie falsch negativ eingestuften Lymphknoten [47]. Auf der einen Seite können Lymphknotenmetastasen mit einem Durchmesser von weniger als 1,5 Zentimetern sowie gut differenzierte Tumore wie bronchoalveoläre Karzinome die Sensitivität der PET/CT beim Staging von Lymphknoten verschlechtern. Auf der anderen Seite haben entzündliche Prozesse wie eine obstruktive Pneumonie, Anthrakose und granulomatöse Entzündungen Einfluss auf die Spezifität der PET/CT beim Staging von Lymphknoten [19, 73, 82, 87].

Da aber die Therapie und Prognose von Lungentumoren von deren räumlicher Ausbreitung abhängt, ist es besonders wichtig, diesbezüglich über genaue Informationen zu verfügen [17].

## 1.1 Bronchialkarzinom:

### 1.1.1 Epidemiologie des Lungenrundherdes:

Im Jahr 2008 starben in Deutschland 844.439 Menschen. Nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen war das Krebsleiden mit 216.010 Toten die zweithäufigste Todesursache. Wie in Tabelle 1 dargestellt, entfielen allein auf Lungen- und Bronchialkrebs 42.319 Sterbefälle. Nach den bösartigen Neubildungen der Verdauungsorgane (68.052) ist der Lungenkrebs die zweithäufigste Todesursache unter den malignen Erkrankungen. Bei Männern ist das Bronchialkarzinom die häufigste Todesursache durch bösartige Tumore. Bei Frauen ist nach dem Mammakarzinom und Kolonkarzinom das Bronchialkarzinom die dritthäufigste Todesursache [47, 82].

Unter den Männern ist seit den 1980er Jahren ein Rückgang der Erkrankungshäufigkeit des Bronchialkarzinoms zu verzeichnen, wohingegen bei Frauen die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an Bronchialkarzinomen weiter ansteigt. Mittlerweile erkranken Frauen unter 40 Jahren genauso häufig an einem Bronchialkarzinom wie gleichaltrige Männer. Ein Grund dafür ist das veränderte Rauchverhalten zwischen Männern und Frauen. Während die Mortalitätsrate des Bronchialkarzinoms bei Frauen weiter ansteigt, ist sie bei den Männern weiter rückläufig [18, 19, 38, 47].

<b>Todesursache</b>	<b>Tote</b>	<b>Anteil in %</b>
<b>chronische, ischämische Herzkrankheit</b>	72.683	8,6
<b>akuter Myokardinfarkt</b>	56.775	6,7
<b>Herzinsuffizienz</b>	48.918	5,8
<b>bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge</b>	42.319	5,0
<b>Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet</b>	26.503	3,1
<b>sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit</b>	22.328	2,6
<b>Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet</b>	21.051	2,5
<b>Hypertensive Herzkrankheit</b>	19.235	2,3
<b>bösartige Neubildung des Dickdarmes</b>	17.920	2,1
<b>bösartige Neubildung der Brustdrüse</b>	17.345	2,1

*Tab. 1: Die 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland 2008 [82]*

### 1.1.2 Ätiologie des Bronchialkarzinoms:

Der häufigste Lungenkrebs ist das Bronchialkarzinom. Es bildet einen Altersgipfel in der 6. Lebensdekade und tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb des Lebens an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, liegt unter Männern bei 7,6% und unter Frauen bei 5,2% [19, 87].

Hauptfaktoren für die Entstehung des Bronchialkarzinoms sind die im Zigarettenrauch vorkommenden polyzyklischen Kohlenwasserstoffe, karzinogene Metallverbindungen, N-Nitroso-Verbindungen sowie aromatische Amine. Bis zu 90% der malignen Lungentumore sind auf das Rauchen von Zigaretten zurückzuführen [76, 88]. Andere karzinogene Noxen sind unter anderem:

- Asbest
- Arsen
- Silikat
- Chrom- und Nickeldämpfe
- ionisierende Strahlen
- allgemeine Luftverschmutzung
- radioaktive Stäube

Diese Stoffe stellen eine erhöhte gewerbliche Krebsgefährdung dar, verursachen aber deutlich weniger Bronchialkarzinome als die im Zigarettenrauch vorhandenen Karzinogene. So steigt das Lungenkrebsrisiko proportional mit der Dauer des Rauchens und der Anzahl konsumierter Zigaretten an [69, 88]. Nach einer Studie von Simonato et al. [81] ist das Risiko für rauchende Männer an Lungenkrebs zu erkranken, um den Faktor 24 höher als für lebenslange Nichtraucher. Für Raucherinnen ist das Risiko zirka neunmal so hoch. Durch Rauchverzicht kann das Lungenkrebsrisiko gesenkt werden.

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Ursachen nach Häufigkeit, die zur Entstehung eines Bronchialkarzinoms führen können.

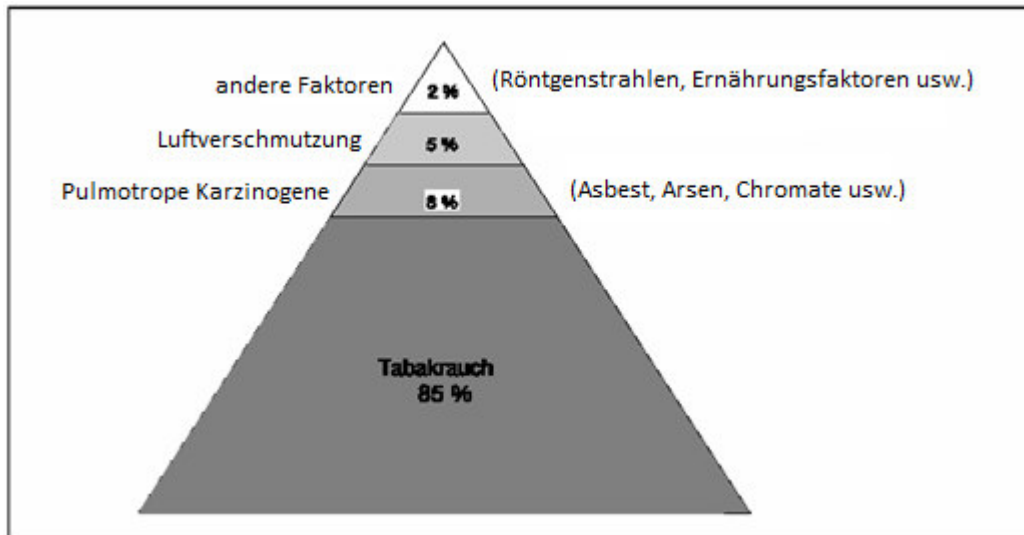


Abb. 1: Ursachen der Entstehung eines Bronchialkarzinoms [7]

Menschen, bei denen ein Bronchialkarzinom diagnostiziert wird, haben eine um durchschnittlich 12-13 Jahre verkürzte Lebenserwartung [47]. Aufgrund der unterschiedlichen Histologie wird beim Bronchialkarzinom zwischen einem Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) und Small Cell Lung Cancer (SCLC) unterschieden. Patienten mit dem häufiger vorkommenden NSCLC (80% der Bronchialkarzinome) haben, wenn sie unbehandelt bleiben, eine mittlere Überlebenszeit von etwa 6 Monaten. Das weniger häufige SCLC (20% der Bronchialkarzinome) hat eine weitaus schlechtere Prognose, mit einer mittleren Überlebenszeit unbehandelter Patienten von etwa 2 Monaten [85].

## **1.2 NSCLC:**

Das NSCLC wird anhand der Histologie in verschiedene Untergruppen unterteilt, wobei Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Großzellige Karzinome sowie Adeno-squamöse Karzinome am häufigsten vorkommen [88].

### **1.2.1 Plattenepithelkarzinom:**

Das Plattenepithelkarzinom ist mit zirka 40% der Bronchialkarzinome der häufigste Tumor des unteren Respirationstraktes. Es hat aufgrund seines verhältnismäßig langsamen Wachstums und der geringen Metastasierung die beste Prognose der Bronchialkarzinome [38, 88].

Das Plattenepithelkarzinom entsteht durch eine Metaplasie des Schleimhautepithels der Bronchien, wobei über 90% der Plattenepithelkarzinome bei Zigarettenrauchern entstehen. Da es zuerst in das Bronchuslumen hineinwächst und erst später in das Lungenparenchym, kann das Plattenepithelkarzinom verhältnismäßig früh klinisch auffällig werden. Metastasen kommen bei Plattenepithelkarzinomen seltener vor als bei anderen histologischen Typen des primären Bronchialkarzinoms. Die auf das Tumorstadium bezogene Überlebensrate des Plattenepithelkarzinoms ist signifikant besser als beim Adenokarzinom [88].

Histologisch wird zwischen den papillären, klarzelligen, kleinzelligen und basaloiden Typen des Plattenepithelkarzinoms unterschieden [18, 88].

### **1.2.2 Adenokarzinom:**

Mit zirka 30% der Bronchialkarzinome ist das Adenokarzinom der zweithäufigste Tumor des Respirationstraktes. Es manifestiert sich vor allem in der Lungenperipherie und zeigt ein schnelles Wachstum sowie frühe Metastasierung über die Lymph- und Blutwege [38]. Da Adenokarzinome für lange Zeit symptomlos bleiben, werden sie häufig erst in einer fortgeschrittenen Krankheitsphase entdeckt [88].

Es wird zwischen einem Bronchogenen und Bronchoalveolären Adenokarzinom unterschieden [27, 88].

**Bronchogenes AC:**

Das Bronchogene Adenokarzinom bildet früh Lymphknotenmetastasen, die mit einer geringen Lymphknotenvergrößerung einhergehen. Zumeist metastasiert das Bronchogene Adenokarzinom hämatogen in Gehirn, Leber, Niere, Knochen sowie in die Pleura (Pleurakarzinose). Es bildet häufiger als die anderen Lungentumore intrapulmonale Metastasen.

**Bronchoalveoläres AC:**

Synonym Alveolarkarzinom. Es infiltriert diffus das Lungengewebe und bildet früh hämatogene Metastasen. Mit einer mittleren Überlebenszeit ohne Behandlung von 8 Monaten hat es eine bessere Prognose als das Bronchogene Adenokarzinom.

**1.2.3 Großzelliges Bronchialkarzinom:**

Das Großzellige Bronchialkarzinom ist eine histologische Sammlung von entdifferenzierten Adeno- und Plattenepithelkarzinomen. Kennzeichnend für das Großzellige Bronchialkarzinom sind zytoplasmareiche, polymorphe Zellen. Es kommt bevorzugt in der Lungenperipherie vor und stellt insgesamt zirka 10% der Bronchialkarzinome. Die Prognose von Großzelligen Neuroendokrinen Bronchialkarzinomen ist mit der Prognose von Kleinzelligen Bronchialkarzinomen vergleichbar [88].

**1.2.4 Adenosquamöses Karzinom:**

Das Adenosquamöse Karzinom ist ein Karzinom aus Bestandteilen eines Plattenepithelkarzinoms sowie Adenokarzinoms, wobei ein Bestandteil mindestens 10% des Tumors ausmachen muss. Es kommt bei etwa 5% der Bronchialkarzinome vor und weist eine frühe Metastasierung sowie im Vergleich zu reinen Plattenepithelkarzinomen bzw. reinen Adenokarzinomen eine schlechte Prognose auf [88].

## 1.2.5 TNM-Klassifikation:

<b><u>T: Primärtumor</u></b>	
<b>Tx</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch ist der Tumor nicht radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
<b>T0</b>	kein Anhalt für Primärtumor.
<b>T1</b>	Tumor bis 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
<b>T1a</b>	Läsion bis 2 cm
<b>T1b</b>	Läsion größer 2 cm bis 3 cm
<b>T2</b>	Tumor > 3 cm < 7 cm mit Befall von Hauptbronchus > 2 cm entfernt von der Carina oder viszerale Pleura infiltriert oder Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
<b>T2a</b>	Läsion bis 5 cm
<b>T2b</b>	Läsion bis 7 cm
<b>T3</b>	T2 Tumor größer als 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von Brustwand oder Zwerchfell mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard Hauptbronchus < 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehem. T4)
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße. Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehem. M1)
<b><u>N: Regionale Lymphknoten</u></b>	
<b>Nx</b>	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors).
<b>N2</b>	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
<b>N3</b>	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus supraklavikulären Lymphknoten
<b><u>M. Metastasen</u></b>	
<b>Mx</b>	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Tab. 2: TNM Klassifikation des NSCLC, UICC 7. Auflage [18]

Die Prognose und Therapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist abhängig von der Ausbreitung des Primärtumors, vom Ausmaß des Lymphknotenbefalls sowie von Fernmetastasen [17, 71]. Dies wird in der TNM-Klassifikation berücksichtigt, die sich in die folgenden Untergruppen unterteilt.

- T = Tumor
- N = Lymphknotenmetastasen
- M = Metastasen

Tabelle 2 zeigt, die in dieser Studie verwendete 7. Auflage der TNM-Klassifikation, die seit dem 01.01.2010 zur Stadieneinteilung von Lungenkarzinomen gilt. Wie in Tabelle 3 dargestellt, wird die TNM-Klassifikation in der ISS-Klassifikation noch einmal in vier Stadien zusammengefasst. Die ISS-Klassifikation dient insbesondere zur Planung der Therapie der unterschiedlichen Tumorstadien. In der 2010 erschienenen S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sowie der Deutschen Krebsgesellschaft werden folgende stadien-spezifischen Therapien empfohlen:

- In den Stadien I, II und im Stadium T3, N1, M0 (IIIA) wird bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen eine radikale Resektion empfohlen (Lappenresektion). Wobei in den Stadien IA bis IIB die Vollständigkeit der Resektion den wichtigsten Prognosefaktor darstellt (Empfehlungsgrad A).
- Bei allen operierten Patienten ist eine systemische Lymphknotenresektion erforderlich, um ein genaues Staging zu ermöglichen (Empfehlungsgrad C).
- Nach einer R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA in gutem Allgemeinzustand eine adjuvante Chemotherapie erhalten (Empfehlungsgrad A).
- In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen (Empfehlungsgrad A).
- Für Patienten in den Stadien I und II, die aufgrund ihrer eingeschränkten Lungenfunktion oder Komorbidität nicht operabel sind, wird eine definitive Lungenparenchym sparende Strahlentherapie empfohlen (Empfehlungsgrad C).

- Im Stadium I und II wird nach einer R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie bzw. simultane adjuvante Chemotherapie nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B) [12].

<b>Okkultes Karzinom</b>	Tx	N0	M0
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3*	N0	M0
<b>Stadium IIIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T3*	N1	M0
	T3*	N2	M0
	T4 Ausdehnung	N0	M0
	T4 Ausdehnung	N1	M0
	T4 Herd ipsilateral #	N0	M0
T4 Herd ipsilateral #	N1	M0	
<b>Stadium IIIB</b>	T4 Ausdehnung	N2	M0
	T4 Herd ipsilateral #	N2	M0
	jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b

\*Herd/e im gleichen Lappen; #Tumorherd/e im anderen Lungenlappen ipsilateral

Tab. 3: Seit dem 01.01.2010 geltende Stadieneinteilung nach Vorschlag der IASLC (UICC 7. Auflage) [18]

### 1.3 Fragestellung der Studie:

Die Dual Time-Point Methode ist bei Bronchialkarzinomen ein etabliertes Verfahren zur Diagnostik. Ist jedoch die Dual Time-Point Methode ohne Weiteres auch auf die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen eines NSCLC übertragbar?

Mit dieser Studie soll die Sensitivität und Spezifität der PET/CT beim Staging von Lymphknotenmetastasen eines NSCLC bestimmt und die diagnostische Relevanz einer zweiten Aufnahme durch die Dual Time-Point Methode festgestellt werden.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Technische Grundlagen der PET/CT:

Die Untersuchungen der Patienten wurden mit dem in Abbildung 2 dargestellten Biograph 6 PET/CT Scanner von Siemens durchgeführt. Die Positronen-Emissions-Tomographie und die Computertomographie sind in einer Gantry zusammengefügt und werden von einer gemeinsamen Workstation gesteuert. Die Informationen aus der CT und der PET werden in einem Bild zusammengefasst. Dabei liefert die Computertomographie Informationen über die anatomische Struktur des Körpers und die PET mit Hilfe der 2-Desoxy-Fluor-18-D-Glukose über die Stoffwechseleigenschaften des Gewebes [71].



*Abb. 2: Biograph 6 PET/CT Scanner [27]*

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie wird dem Patienten intravenös ein Nuklid verabreicht, das sich im ganzen Körper verteilt. Die Wichtigsten in der PET verwendeten Radionuklide sind die neutronenarmen Isotope O-15, N-13, C-11 und F-18 (Positronenstrahler) [71].

Beim Zerfall des radioaktiven Nuklids F-18 wird im Atomkern ein Proton (F-18) in ein Neutron (O-18) umgewandelt. Es kommt zur Aussendung eines Positrons, das durch Ionisations- und Anregungsprozesse im Gewebe abgebremst wird. Wie in Abbildung 3 dargestellt, werden durch eine Vereinigung zwischen abgebremstem Positron und einem Elektron zwei Gammaquanten mit der Energie von 511keV in einem 180° Winkel

ausgesendet. Da die Vernichtung von Positron und Elektron nicht immer in Ruhe stattfindet, entsteht eine geringe Abweichung der emittierten Quanten von bis zu  $0,5^\circ$  [11, 26, 46].

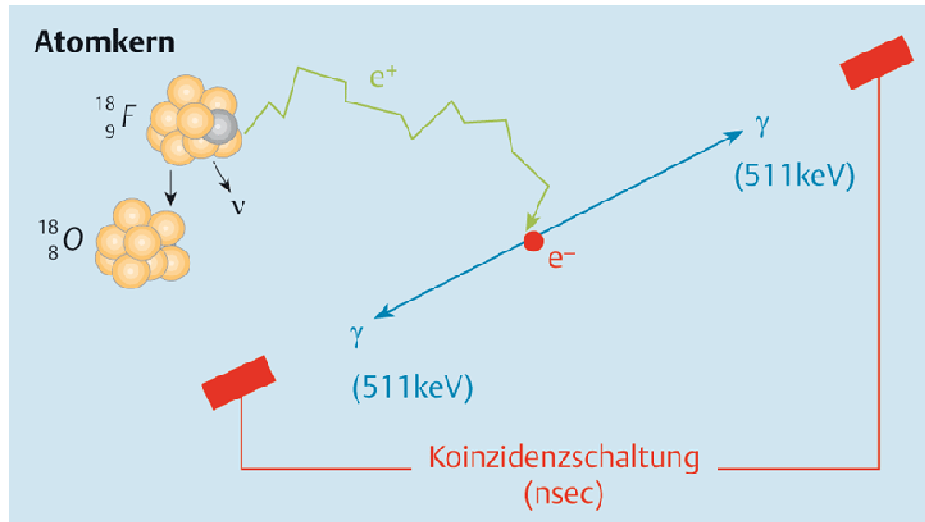


Abb. 3: Schematische Zeichnung des Kernzerfalls von F-18 sowie Annihilationsprozess des Positrons [46]

Wird nach einer Messung eines Gammaquants innerhalb des Koinzidenzintervalls (4-10 ns) an einem gegenüberliegenden Detektor ein zweites Quant registriert, geht man davon aus, dass beide Quanten aus einem gemeinsamen Annihilierungsprozess entstanden sind. Dieser Prozess wird Koinzidenzmessung genannt [10, 35].

Registrieren zwei sich gegenüberliegende Detektoren innerhalb eines Koinzidenzintervalls ein Gammaquant, so liegt der Zerfall des Positrons auf der gedachten Linie zwischen den beiden Detektoren. Diese Linie wird "line of response" (LOR) genannt. Jedem Zerfallsprozess kann eine "line of response" zugeordnet werden.

Aus allen gemessenen Zerfallsereignissen und den daraus berechneten LOR's kann computergestützt mit der Hilfe einer mathematischen Bildrekonstruktion jedem Punkt in einem Schnittbild eine Aktivitätskonzentration zugeordnet werden.

An Punkten mit sich häufig kreuzenden LOR's haben besonders viele Zerfallsprozesse von Positronen stattgefunden. Sie sind Ausdruck hoher Aktivitätskonzentrationen in diesem Bereich [29, 40, 60].

Durch Streuung der Quanten, totale Abschwächung eines Quants oder zufällige Koinzidenz zweier Quanten, die aus verschiedenen Annihilierungsprozessen entstanden sind, wird die Bildqualität der PET/CT verschlechtert. Abbildung 4 zeigt die

schematische Darstellung einer PET/CT-Aufnahme. Bei der Spiral-CT erzeugt eine um den Patienten kreisende Röntgenröhre fächerartige Röntgenstrahlen. Durch gegenüberliegende Detektoren wird die durch das Gewebe abgeschwächte Strahlung gemessen und mit Hilfe einer mathematischen Bildrekonstruktion jedem Punkt in einem Schnittbild ein Schwächungs- bzw. Absorptionskoeffizient zugeordnet [45, 71]. Mit Hilfe der in der Schwächungs-CT gewonnenen Daten werden Schwächungskorrekturen an den gemessenen PET-Daten gemacht, um eine bessere Bildqualität zu erhalten (korrigierte PET) [27, 29]. Eine weitere Verbesserung der Bildqualität konnte durch die Einführung der iterativen Bildrekonstruktion sowie des Time-of-Flight Verfahrens erzielt werden [29, 39, 40].

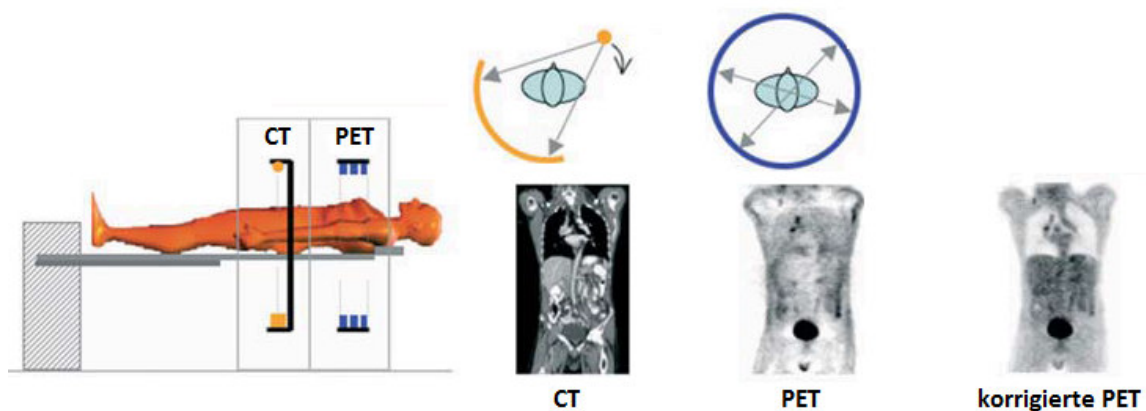


Abb. 4: Schematische Darstellung einer PET/CT Aufnahme [68]

Die Strahlendosis einer einfachen Ganzkörper F-18-FDG-PET Untersuchung beträgt im 3D Modus etwa 3-4 mSv für Erwachsene. Es wird dabei eine Aktivität von 2,5-3 MBq/kg Körpergewicht F-18-FDG verabreicht. Die gesamte Strahlenbelastung bei der Durchführung einer PET/CT erzeugt eine effektive Dosis von ca. 6-10 mSv [45, 71, 89]. Im Vergleich dazu beträgt die jährliche Strahlenbelastung eines Menschen in Deutschland je nach Wohnort 1-6 mSv (durchschnittlich 2,1 mSv) [71].

## 2.2 FDG (2-Desoxy-2-Fluor-18-D-Glukose):

F-18-FDG ist ein Radiopharmakon, bei dessen Glukosemolekül am zweiten Kohlenstoffatom die Hydroxygruppe durch ein Fluor-18-Atom ersetzt ist. Der Einbau des F-18 Isotops dient zur Markierung des Glukosemoleküls, wobei gemäß dem Tracerprinzip die biochemischen Eigenschaften der Glukose nicht verändert werden [35, 60].

Durch den radioaktiven Zerfall des Isotops ermöglicht die Kopplung der Glukose mit F-18 die Darstellung der Glukoseverteilung im Körper mittels PET bzw. PET/CT. Dies kann unter anderem zur Tumorbildgebung und Abschätzung des Glukoseverbrauchs in malignen Läsionen genutzt werden [23, 71].

In Abbildung 5 wird die Strukturformel der 2-Desoxy-2-Fluor-18-D-Glukose (F-18-FDG) noch einmal genauer dargestellt.

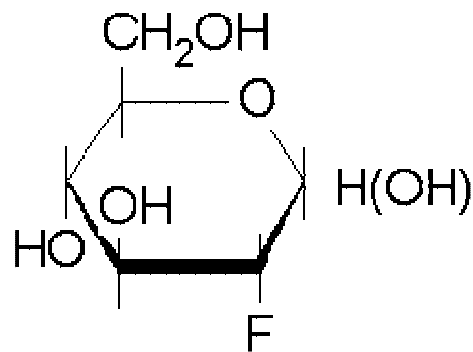


Abb.5: 2-Desoxy-2-Fluor-18-D-Glucose [28]

### 2.2.1 F-18-FDG-Stoffwechsel:

F-18-FDG wird wie ein Glukosemolekül mittels sich in der Zellmembran befindender Glukosetransporter in die Zelle aufgenommen und dient der Glykolyse als Substrat. In Tumoren und Hirngewebe wird F-18-FDG besonders durch GLUT-1 Transporter aufgenommen. In Skelettmuskel- sowie Herzmuskelzellen wird die Glukose zusätzlich durch den insulinabhängigen GLUT-4 Transporter aufgenommen [33, 62, 90].

Das durch die Hexokinase phosphorylierte F-18-FDG ist kein Metabolit der kompletten Glykolyse. Das Enzym Phosphoglukose-Isomerase kann FDG-6-Phosphat, aufgrund der Fluor-Bindung am zweiten Kohlenstoffatom, nicht weiter umsetzen. Es müsste wie bei der Glukose eine OH-Gruppe vorliegen, damit FDG-6-Phosphat weiter in der Glykolyse

verstoffwechselt werden kann. Somit kommt die Glykolyse an dieser Stelle zum Erliegen. Wie in Abbildung 6 dargestellt, erweist sich FDG-6-Phosphat als Endmetabolit und akkumuliert in der Zelle. Dieser Mechanismus wird als "metabolic trapping" bezeichnet [9, 23].

Eine Ausnahme bildet das Enzym Glukose-6-Phosphatase, das FDG-6-Phosphat dephosphorylieren kann. Dies hat eine schwächere F-18-FDG-Anreicherung in Glukose-6-Phosphat reichen Geweben zur Folge, weshalb es besonders in der Leber und im Darm zu einer geringeren F-18-FDG-Anreicherung kommen kann [9, 72].

In benignem Gewebe kommt es aufgrund der geringeren Konzentration an Hexokinase und Phosphofruktokinase sowie einer höheren Konzentration von Glukose-6-Phosphatase zu einer weniger ausgeprägten F-18-FDG Aufnahme als in malignen Zellen [41, 42].

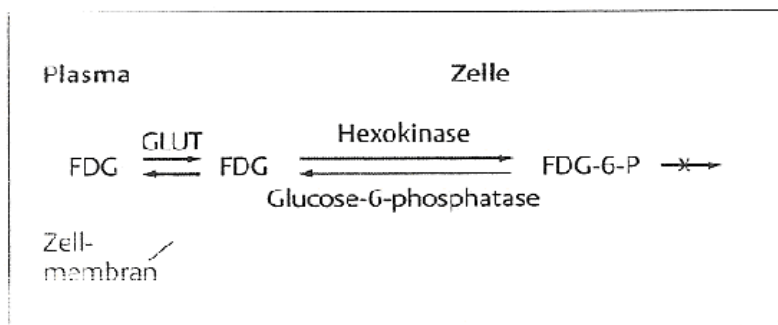


Abb. 1.11 Mechanismus der intrazellulären Anreicherung der [18F]FDG („metabolic trapping“).

Abb. 6: Schema des F-18-FDG-Stoffwechsels [35]

## 2.2.2 F-18-FDG-Stoffwechsel in Tumorgewebe:

In Tumorzellen wird der Energiebedarf durch die ineffiziente anaerobe Glykolyse gedeckt, die im Vergleich zur aeroben Glykolyse, deutlich weniger ATP pro umgesetztem Glukosemolekül herstellen kann [12, 61, 75]. Des Weiteren liegt in malignen Zellen eine erhöhte Konzentration der Enzyme Hexokinase und Phosphofruktokinase vor [50, 79, 95]. Durch den gesteigerten Stoffwechsel im Tumorgewebe kommt es zu einem erhöhten Glukosebedarf in einer Tumorzelle, die verstärkt Glukose-transporter auf ihrer Oberfläche exprimiert [12, 16]. Im Vergleich zu gesundem Gewebe

führt der stärkere F-18-FDG-Transport in die Zelle und ein erhöhter Hexokinaseumsatz zu einer stärkeren FDG-6-Phosphat Speicherung in malignen Zellen [59]. Auch eine geringere Konzentration an Glukose-6-Phosphatase in Tumorzellen spielt eine Rolle bei der höheren Akkumulation von FDG-6-Phosphat in Tumoren [74]. Die erhöhte F-18-FDG-Speicherung in Tumoren lässt sich schließlich in der PET/CT anhand des "standardized uptake value" messen [4, 65].

## 2.3 Messung der Aktivitätsspeicherung:

Zur Messung der im Gewebe gespeicherten Aktivität dient der SUV („standardized uptake value“).

$$\text{SUV} = \frac{\text{(Aktivitätskonzentration (MBq/g) x Körpergewicht (g))}}{\text{verabreichte Aktivität (MBq)}}$$

Um die tatsächliche Aktivitätskonzentration zu erhalten, muss die im Patientengewebe gemessene Aktivität in tatsächliche Aktivitätskonzentrationen mit Hilfe eines experimentell ermittelten Kalibrierungsfaktors umgerechnet werden. Der Kalibrierungsfaktor beinhaltet eine Schwächungskorrektur, Streustrahlenkorrektur und Zerfallskorrektur des verwendeten Radionuklids. Das Körpergewicht dient zur Abschätzung des Patientenvolumens [23, 71].

Ein SUV von 1 bedeutet, dass die verabreichte Aktivität sich genau gleichmäßig im gesamten Körper verteilt.

Ein SUV > 1 bedeutet, dass sich die verabreichte Gesamtaktivität im ausgemessenen Volumen stärker angereichert hat als im übrigen Körper. Ebenso gilt umgekehrt für einen SUV < 1, dass die Gesamtaktivität sich weniger im ausgemessenen Volumen angereichert hat. SUV-Werte von deutlich über 2 sind tumorverdächtig. In Organen wie der Niere, Blase, Herz und dem Gehirn, können die SUV-Werte aufgrund physiologischer Glukoseanreicherung erhöht sein [9, 23, 90].

Als Messvolumen dient eine VOI (Volume of Interest), die manuell durch den Untersucher über das zu untersuchende Areal gelegt wird. Das Messvolumen einer VOI gleicht einer dreidimensionalen Ellipsenform und dient dazu, regionale Aktivitätskonzentrationen im Körper zu messen [71].

Wichtig ist die Angabe der Messmethode. Es wird zwischen einem maximalen SUV und einem mittleren SUV unterschieden. Bei der Angabe des SUV<sub>max.</sub> wird in einer VOI nur das Voxel mit der höchsten Aktivitätskonzentration angegeben. Dies kann zu einem Überschätzen der wahren Aktivitätskonzentration in einer Läsion führen. Insgesamt wird die Messung mit Hilfe des SUV<sub>max.</sub> wesentlich geringer durch den Partialvolumeneffekt beeinträchtigt und ist unabhängig von der untersuchenden Person [4].

Bei der Angabe von mittleren SUV-Werten spielt das Messvolumen eine entscheidende Rolle. So kann der mittlere SUV-Wert durch eine zu groß gewählte VOI einen verhältnismäßig kleinen Wert annehmen. Dies mindert die Aussagekraft der Messung, da vermehrt nicht tumoröse Gewebeanteile in die Berechnung des mittleren SUV-Wertes mit einfließen. Des Weiteren zeigt diese Messmethode durch das manuelle Einfügen der VOI eine hohe Abhängigkeit vom Untersucher [4, 23].

Aufgrund der Unabhängigkeit vom Untersucher und der besseren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde in dieser Studie der SUV<sub>max.</sub> zur Messung der Aktivitätskonzentration verwendet.

Weitere Faktoren, die auf den gemessenen SUV Einfluss nehmen, sind: [35, 90]

- Körperhabitus
- Serum-Zuckerspiegel
- Uptake
- Partialvolumeneffekt
- Rekonstruktionsparameter

Die Lagerung des Patienten kann die Bildqualität der PET/CT beeinträchtigen. Durch das Anlagern der Arme an den Rumpf des Patienten können Strahlenhärtungsartefakte in der CT entstehen. Da die Messdaten der Computertomographie zur Schwächungskorrektur der PET-Bilder eingesetzt werden, kann es zu einer falsch positiven F-18-

FDG Anreicherung kommen. Deshalb sollten nach Möglichkeit die Arme des Patienten während der PET/CT Untersuchung über dem Kopf gelagert werden [60].

Ein erhöhter Plasmaglukosespiegel verringert die Sensitivität der PET/CT, da die Aufnahme von F-18-FDG durch nicht mit einem Nuklid versetzte Glukose blockiert wird. Es kommt zu einer schwächeren Anreicherung von F-18-FDG in der Zelle und einem erniedrigten SUV-Wert, was eine schlechtere Sensitivität der PET/CT bei Patienten mit erhöhtem Glukosespiegel zur Folge hat [35, 90]. Kubota et. al. konnte zeigen, dass bei einem Glukosespiegel von unter 1400 mg/l die Sensitivität der PET/CT beim Staging von Lymphknoten eines Bronchialkarzinoms nicht beeinträchtigt wird [44].

Durch Muskelverspannungen sowie durch das Bewegen der Extremitäten kann es zu einer erhöhten Aufnahme von F-18-FDG in Muskelzellen kommen, da in der quergestreiften Muskulatur die Aufnahme des Tracers mit der Aktivität der Muskulatur zusammenhängt [77]. Deshalb sollte vor und während der PET/CT Untersuchung die körperliche Aktivität des Patienten auf das Nötigste beschränkt sein.

Die Aktivitätskonzentration von kleinen Läsionen werden in der Positronen-Emissions-Tomographie durch den Partialvolumeneffekt unterschätzt. Dieser ist Abhängig von der Auflösung des PET-Gerätes sowie der Größe des zu untersuchenden Objekts. Die Tracerverteilung im Körper wird anhand eines Voxelgitters dargestellt. Da die Kontur eines Voxel nicht mit der Kontur der Aktivitätsverteilung in Tumoren bzw. Lymphknotenmetastasen übereinstimmt, beinhalten die meisten Voxel Aktivitätskonzentrationen aus verschiedenen Geweben. Ein Voxel zeigt schließlich den Mittelwert aller in ihm beinhalteten Aktivitätskonzentrationen an, was zu einer Unterschätzung der eigentlichen Aktivität führt. Insgesamt gilt, dass, je kleiner der Tumor ist, desto mehr die in ihm gespeicherte Aktivitätskonzentration unterschätzt wird.

Durch eine Teilvolumenkorrektur kann eine höhere diagnostische Genauigkeit beim Einstufen von kleinen Lymphknoten mit geringen SUV-Werten erzielt werden. Jedoch erreicht die PET/CT durch die Teilvolumenkorrektur ("partial volume correction") insgesamt eine geringere Spezifität, da auch die SUV-Werte von gutartigen Strukturen durch diese Methode erhöht werden [1, 23, 56].

## 2.4 Patientenkollektiv I:

In dieser retrospektiven Studie wurden alle PET/CT Untersuchungen von Patienten mit dem Verdacht auf einen Lungentumor im Zeitraum vom 01.03.2008 - 01.03.2011 in der Klinik für Nuklearmedizin der Justus-Liebig Universität untersucht. Anhand der später folgenden Einschlusskriterien wurden die Patienten für die Studie aus dem PACS ausgesucht ("picture archiving and communication system"). Die durch die PET/CT ermittelte Diagnose wurde anhand einer anschließend durchgeführten Histologie überprüft. Insgesamt wurden 150 Patienten mit der PET/CT untersucht. Davon erfüllten 77 Patienten die Einschlusskriterien und konnten in die Studie aufgenommen werden. 61 von insgesamt 98 untersuchten Lymphknoten waren benigne. Von insgesamt 37 malignen Lymphknoten befanden sich 7 im Stadium N1, 21 im Stadium N2 und 9 im Stadium N3. Bei 73 Patienten gab es keine Histologie um die Diagnose zu überprüfen. 60 der insgesamt 77 in die Studie aufgenommenen Patienten waren Männer (77,9%) und 17 Frauen (22,1%). Somit ergab sich ein Patientenverhältnis von Frauen zu Männern von 1:3,5. Dies entspricht in etwa dem Verhältnis der Inzidenz des Bronchialkarzinoms von Frauen zu Männern in Deutschland [14]. Zum Zeitpunkt der ersten PET/CT Aufnahme waren die Patienten zwischen 33 und 83 Jahre alt (Mittelwert  $63 \pm 10$  Jahre). Bei den untersuchten Patienten wurde ein durchschnittlicher Blutzuckerspiegel von 1036 mg/l ( $\pm 151$  mg/l) vor der ersten PET/CT-Aufnahme gemessen (830 mg/l - 1390 mg/l), wobei alle untersuchten Patienten unter der als Einschlusskriterium festgelegten Grenze von 1400 mg/l lagen.

### **Einschlusskriterien:**

- Glukosespiegel < 1400 mg/l
- Es muss eine nach der PET/CT Untersuchung gewonnene Histologie der Lymphknotenmetastasen vorhanden sein.

### **Ausschlusskriterien:**

- Glukosespiegel > 1400 mg/l
- Zeitspanne zwischen der 1. und 2. Aufnahme < 30 Min.
- keine eindeutige Histologie
- eine durchgeführte Bestrahlung oder Chemotherapie vor der Operation.

Patienten mit einem Glukosespiegel größer als 1400 mg/l wurden von der Studie ausgeschlossen. Wie bereits im Kapitel "Messung der Aktivitätsspeicherung" dargestellt, kann ein erhöhter Glukosespiegel die Sensitivität der PET/CT beim Lymphknotenstaging vermindern [35, 90].

Aufgrund der Einflüsse auf das Ergebnis wurden Patienten mit einer bereits eingeleiteten Strahlentherapie bzw. Chemotherapie von der Studie ausgeschlossen. Denn eine Strahlentherapie kann zu gesteigerten Stoffwechselaktivitäten insbesondere in Schleimhäuten führen und somit die Diagnostik der PET/CT beeinflussen. Des Weiteren ist bei Patienten mit einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer geplanten Resektion die Treffsicherheit der F-18-FDG PET deutlich verringert [20, 73].

## 2.5 Patientenkollektiv II:

Da eine hohe zeitliche Streuung der zweiten PET/CT-Aufnahme einen Einfluss auf die Ergebnisse in dieser Studie haben könnte, wurde ein zweites Patientenkollektiv mit folgenden Bedingungen erstellt. Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Ein- bzw. Ausschlusskriterien musste bei den Patienten eine erste PET/CT-Aufnahme in einem Zeitintervall zwischen der 60. und 75. Minute und eine zweite PET/CT-Aufnahme in einem Zeitintervall zwischen der 105. und 120. Minute durchgeführt worden sein. 41 von insgesamt 77 in die Studie aufgenommene Patienten erfüllten die erweiterten Ein- bzw. Ausschlusskriterien. Von insgesamt 56 untersuchten Lymphknoten waren 28 benigne und weitere 28 maligne, von denen sich 6 im Stadium N1, 15 im Stadium N2 und 7 im Stadium N3 befanden.

### **Einschlusskriterien:**

- Glukosespiegel < 1400 mg/l
- Es muss eine nach der PET/CT Untersuchung gewonnene Histologie der Lymphknotenmetastasen vorhanden sein.
- 1. Aufnahme innerhalb eines Zeitintervalls der 60. - 75. Minute und 2. Aufnahme innerhalb eines Zeitintervalls der 105. - 120. Minute

### **Ausschlusskriterien:**

- Glukosespiegel > 1400 mg/l
- keine eindeutige Histologie
- eine durchgeführte Bestrahlung oder Chemotherapie vor der Operation
- Zeitspanne zwischen der 1. und 2. Aufnahme < 30 Min.

## 2.6 Untersuchungsablauf:

### CT Protokolle

1. Für Patienten ohne vorliegende CT wurde eine zweiphasige, kontrastmittelgestützte CT erstellt. Die arterielle Phase wurde mit einer Verzögerung von 35 Sekunden bei Inspiration durchgeführt und die zweite Phase (portalvenöse Phase) mit einer Verzögerung von 80 Sekunden in Atemmittellage.

2. Bei Patienten mit bereits vorhandener aktueller kontrastmittelgestützter CT wurde nur eine einphasige CT ohne Kontrastmittel erstellt.

Zur Vorbereitung der Untersuchung wurde ein peripher venöser Zugang gelegt, das Gewicht protokolliert sowie der Blutzucker und für eine kontrastmittelgestützte CT wichtige Laborwerte (Kreatinin, TSH) kontrolliert.

Zu Beginn der Untersuchungsvorbereitung wurde jedem Patienten 2,5-3 MBq F-18-FDG je Kilogramm Körpergewicht verabreicht. Es folgte eine im Durchschnitt 63 Minuten dauernde Wartezeit (60 Min. - 75 Min.) bis zur ersten PET/CT Aufnahme.

Nach Festlegung des zu untersuchenden Areals erfolgte die Verabreichung des jodhaltigen Kontrastmittels (Ultravist 300 von Schering) mit einem Fluss von 3 ml/s. Das zu verabreichende Kontrastmittelvolumen wurde gewichtsabhängig bestimmt (ml/kg Körpergewicht). In der ersten Aufnahme der PET/CT wurde eine Stamm-CT, in der später folgenden zweiten Aufnahme eine Schwächungs-CT (AC/CT) erstellt.

Nach der Stamm-CT folgte die erste PET-Aufnahme in Atemmittellage von der Schädelbasis bis zur Symphyse mit insgesamt 6-7 Bettpositionen. Eine Bettposition beschreibt den axialen Messbereich der PET-Detektoren, der je nach PET/CT Gerät zwischen 15 und 20 Zentimetern liegt. Bei einer Aufnahmezeit von 3 Minuten (für Patienten über 100 kg/KG 4 Min.) je Bettposition dauerte die gesamte erste PET-Aufnahme zwischen 18 und 21 Minuten.

Die zweite Aufnahme wurde mit einer Akquisitionszeit von 5 Minuten pro Bettposition durchgeführt und erfolgte durchschnittlich nach 113 Minuten (90 Min. - 135 Min.), im Mittel 50 Minuten nach der 1. Aufnahme (30 Min. - 72 Min.).

## 2.7 Auswertung der Bilder:

Die untersuchten Lymphknoten wurden anhand folgender Diagnosekriterien in gutartige und bösartige Lymphknoten eingestuft. Diese Kriterien kommen auch beim Staging des Primärtumors zum Einsatz.

Für einen bösartigen Tumor sprechen folgende Eigenschaften:

- hoher SUVmax.
- Zunahme des SUVmax. zwischen der 1. und 2. Aufnahme

Für einen gutartigen Tumor sprechen folgende Eigenschaften:

- niedriger SUVmax.
- keine Veränderung bzw. Abnahme des SUVmax. zwischen der 1. und 2. Aufnahme

### **Kombination des SUVmax.früh und SUVmax.spät:**

Anhand der Kombination der Kriterien SUVmax.früh + SUVmax.spät soll untersucht werden, ob die Dual Time-Point Methode der Single Time-Point Methode beim Lymphknotenstaging eines Bronchialkarzinoms überlegen ist. Wie bei den Kriterien SUVmax.früh und SUVmax.spät, so gilt auch bei einer Kombination der beiden Kriterien, dass ein hoher Wert für einen malignen Lymphknoten spricht.

In den Abbildungen 7-9 ist die Vermessung eines infrakarinalen Lymphknotens dargestellt. Im Fadenkreuz befindet sich die VOI, die das in der PET/CT auszumessende Volumen eingrenzt.

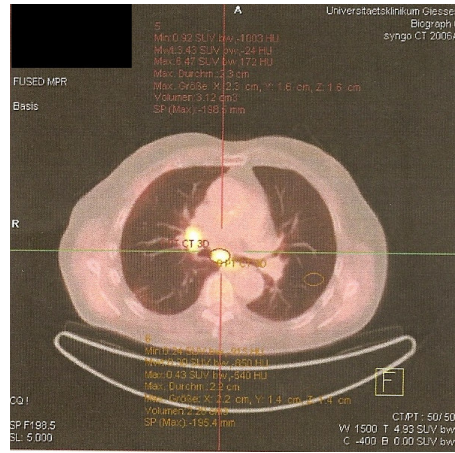
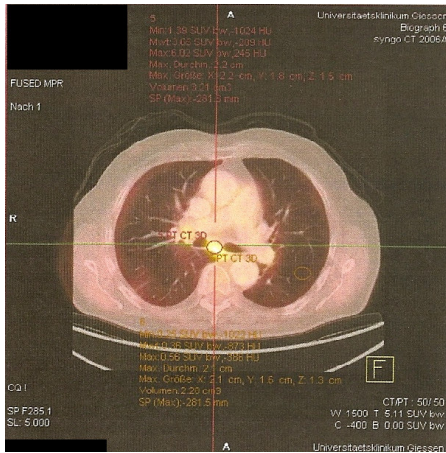


Abb. 7: Axialer Schnitt eines infrakardinalen Lymphknotens, links frühe Aufnahme, rechts späte Aufnahme (die braune Ellipse entspricht dem VOI)

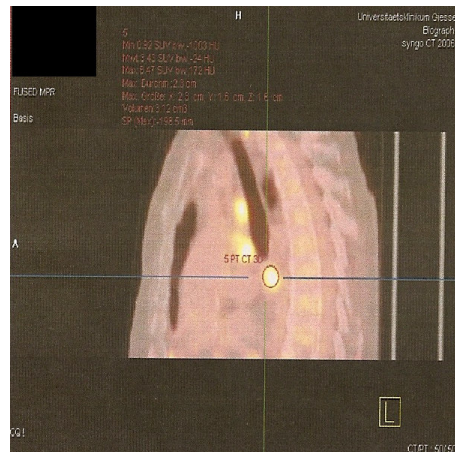
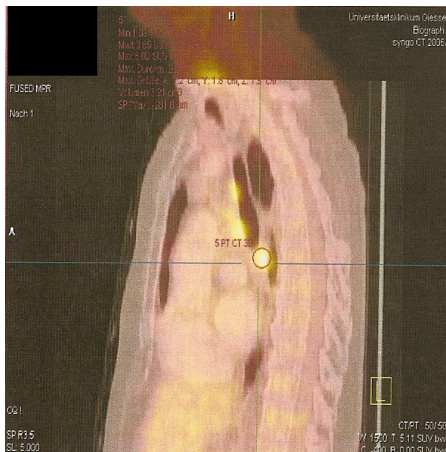


Abb. 8: Sagittaler Schnitt des infrakardinalen Lymphknotens, links frühe Aufnahme, rechts späte Aufnahme (braune Ellipse entspricht dem VOI)

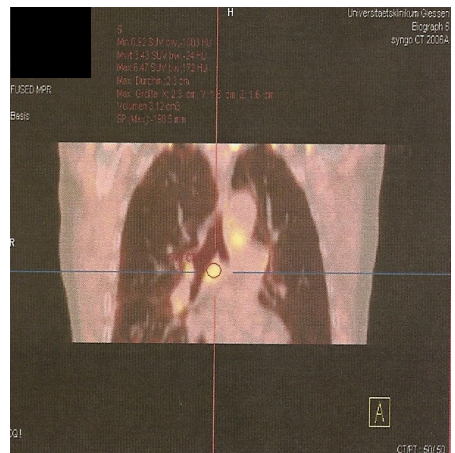
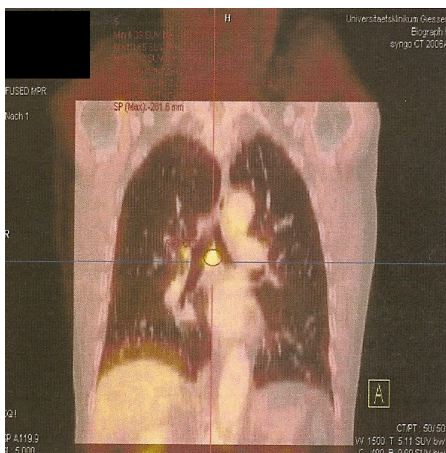


Abb. 9: Coronarer Schnitt des infrakardinalen Lymphknotens, links frühe und rechts späte Aufnahme (braune Ellipse entspricht dem VOI)

## 2.8 Statistische Auswertung:

Die statistische Auswertung wurde von der Arbeitsgruppe medizinische Statistik der Justus-Liebig Universität Giessen unterstützt.

Zur statistischen Auswertung wurde das Computerprogramm SPSS 20.0 genutzt, um die Sensitivität, Spezifität und den positiven bzw. negativen Vorhersagewert der PET/CT beim Staging von Lymphknotenmetastasen zu ermitteln. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Mit Hilfe einer ROC-Analyse wurden für die Kriterien SUVmax.früh, SUVmax.spät, Intensitätsveränderung und Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät die Unterscheidungspunkte (Cut-off) mit der höchsten Genauigkeit bei der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten berechnet. Die Cut-off Werte berechnen sich wie folgt:  $(\text{Sensitivität} + \text{Spezifität})/2$ .

Anhand von Vierfeldertafeln für den besten Unterscheidungspunkt eines Kriteriums sowie der "area under curve" wurden die Kriterien miteinander verglichen und das Kriterium mit der besten Präzision beim Lymphknotenstaging eines Bronchialkarzinoms bestimmt. Die "area under curve" ist ein Maß für die Güte bzw. Trennschärfe eines Kriteriums. Sie zeigt, wie gut das Kriterium zwischen malignen und benignen Lymphknoten unterscheiden kann.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch die Programme Excel-Diagramme bzw. GraphPad Prism 5.

### 3 Ergebnisse:

#### 3.1 Patientenkollektiv I Histologische Verteilung:

Insgesamt wurden 98 Lymphknoten von 77 verschiedenen Patienten untersucht. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung ergab die in Tabelle 4 dargestellte Einteilung der Lymphknoten anhand der TNM-Klassifikation des NSCLC (UICC 7. Auflage). 61 von 98 untersuchten Lymphknoten waren benigne. Von insgesamt 37 malignen Lymphknoten befanden sich 7 im Stadium N1, 21 im Stadium N2 und 9 im Stadium N3.

Stadium	Anzahl	Prozent
N0	61	62
N1	7	7
N2	21	22
N3	9	9
Insgesamt	98	100

Tab. 4: Verteilung der Lymphknotenstadien

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Histologie aller untersuchten Lymphknoten. Bei 61 benignen und 37 malignen entnommenen Lymphknoten beträgt das Verhältnis zwischen benigne und maligne zirka 1:1,6. Zu den 37 malignen Lymphknoten zählen Metastasen aus Plattenepithelkarzinomen, Adenokarzinomen und Adenosquamösen Karzinomen. Alle Patienten mit Großzelligen Karzinomen wiesen keine malignen Lymphknoten auf und gingen somit in die Statistik der benignen Lymphknoten mit ein.

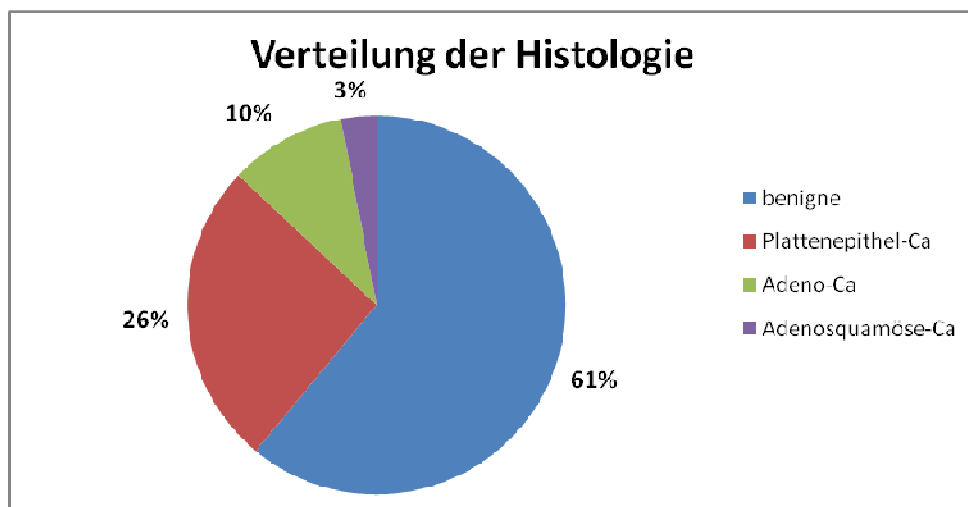


Abb. 10: Histologische Verteilung der untersuchten Lymphknoten

Nach einer im Durchschnitt 63 Minuten dauernden Wartezeit (60 Min. - 75 Min.) erfolgte die erste PET/CT-Aufnahme. Die zweite Aufnahme erfolgte im Durchschnitt nach 113 Minuten (90 Min. - 135 Min.), mit einem Zeitabstand von durchschnittlich 50 Minuten nach der ersten Aufnahme (30 Min. - 72 Min.). Wie die Abbildung 11 zeigt, kam es zu keiner zeitlichen Überschneidung zwischen der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme. Der geringste Abstand zwischen der am spätesten durchgeführten ersten PET/CT-Aufnahme und der am frühesten durchgeführten zweiten PET/CT-Aufnahme betrug 15 Minuten.

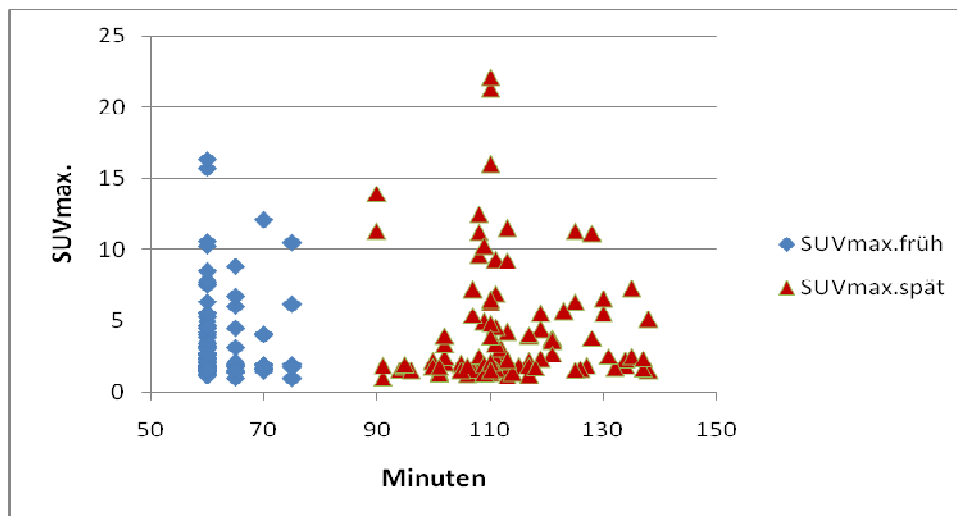


Abb. 11: SUVmax.früh und spät in der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme für das Patientenkollektiv I:

### 3.2 Ergebnisse für das Patientenkollektiv I:

Der mittlere SUVmax. aller benignen und malignen Lymphknoten zusammen betrug

1. Aufnahme: SUVmax. von 3,5 ( $\pm$  3,1)
2. Aufnahme: SUVmax. von 4,3 ( $\pm$  4,1)

Werden die Lymphknoten in eine maligne und eine benigne Lymphknotengruppe unterteilt, lässt sich ein deutlicher Unterschied in der F-18-FDG Aufnahme zwischen den beiden Gruppen feststellen. Wie in Tabelle 5 dargestellt, haben maligne Lymphknoten (SUVmax.früh 6,0 ( $\pm$  3,7)) im Durchschnitt einen zirka dreimal höheren SUVmax.früh als benigne Lymphknoten (SUVmax.früh 2,0 ( $\pm$  0,9)). Gleiches gilt für

das Kriterium SUVmax.spät mit einem Mittelwert maligner Lymphknoten von 7,6 ( $\pm 5,1$ ) und benigner Lymphknoten von 2,3 ( $\pm 1,4$ ).

	Mittelwert		Median	
	maligne	benigne	maligne	benigne
<b>SUVmax.früh</b>	6,0 ( $\pm 3,7$ )	2,0 ( $\pm 0,9$ )	5,0	1,7
<b>SUVmax.spät</b>	7,6 ( $\pm 5,1$ )	2,3 ( $\pm 1,4$ )	6,4	1,8

Tab. 5: Mittelwert und Median der Kriterien SUVmax.früh bzw. SUVmax.spät der malignen und benignen Lymphknoten

In den Abbildungen 12 und 13 ist noch einmal die Verteilung der Kriterien SUVmax.früh bzw. SUVmax.spät für maligne und benigne Lymphknoten dargestellt. Abbildung 12 zeigt, dass maligne Lymphknoten für das Kriterium SUVmax.früh einen Median von 5,0 aufweisen, wobei 50% der Lymphknoten zwischen einem SUVmax.früh von 3,5 und 7,7 liegen. Der maligne Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme zeigte einen SUVmax.früh von 1,3 bzw. die größte Traceraufnahme für einen malignen Lymphknoten wurde mit einem SUVmax.früh von 16,4 erreicht.

Benigne Lymphknoten weisen für das Kriterium SUVmax.früh einen Median von 1,7 auf, wobei 50% der Lymphknoten zwischen einem SUVmax.früh von 1,5 und 2,1 liegen. Der benigne Lymphknoten mit der größten Traceraufnahme zeigte einen SUVmax.früh von 5,6.

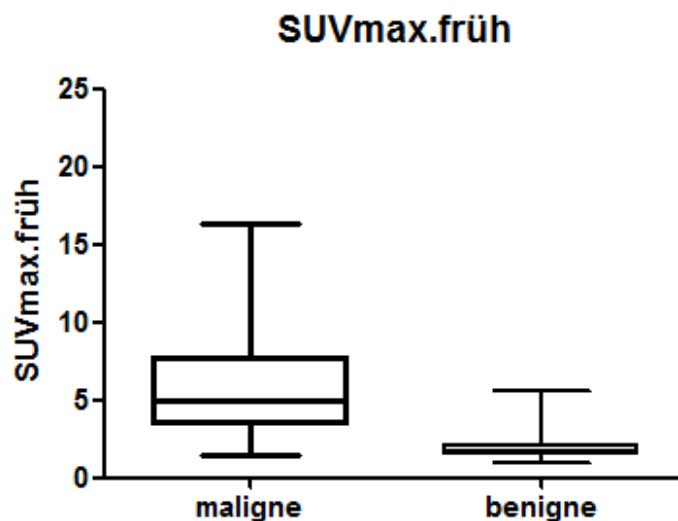


Abb. 12: Median, maximaler und minimaler SUVmax.früh sowie 25. und 75. Perzentil des Kriteriums SUVmax.früh für maligne und benigne Lymphknoten

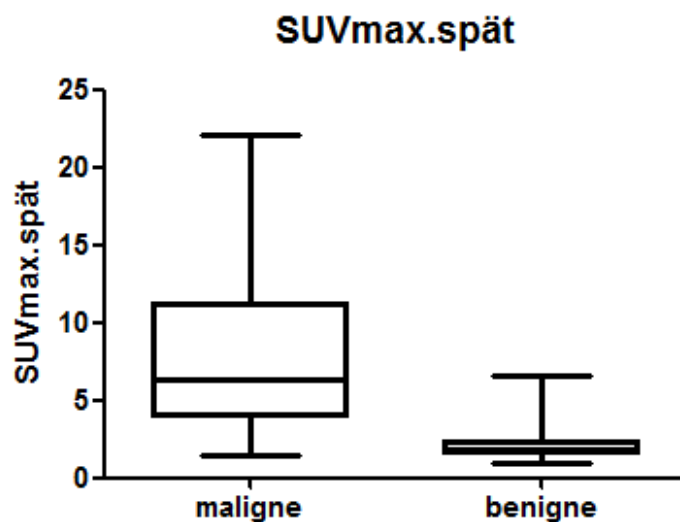


Abb. 13: Median, maximaler und minimaler SUVmax.spät sowie 25. und 75. Perzentil des Kriteriums SUVmax.spät für maligne und benigne Lymphknoten

Abbildung 13 zeigt, dass maligne Lymphknoten für das Kriterium SUVmax.spät einen Median von 6,4 aufweisen, wobei 50% der Lymphknoten zwischen einem SUVmax.spät von 4,0 und 11,2 liegen. Der maligne Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme zeigte einen SUVmax.spät von 1,4 bzw. die größte Traceraufnahme für einen malignen Lymphknoten wurde mit einem SUVmax.spät von 22,0 erreicht.

Benigne Lymphknoten weisen für das Kriterium SUVmax.spät einen Median von 1,8 auf, wobei 50% der Lymphknoten zwischen einem SUVmax.spät von 1,6 und 2,4 liegen. Der benigne Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme zeigte einen SUVmax.spät von 0,8 bzw. die größte Traceraufnahme für einen benignen Lymphknoten wurde mit einem SUVmax.spät von 6,5 erreicht.

Mit einem Mittelwert von 23% ( $\pm 17\%$ ) zeigen maligne Lymphknoten eine höhere Intensitätsveränderung als benigne Lymphknoten (14% ( $\pm 25\%$ )), wobei der Unterschied zwischen malignen und benignen Lymphknoten weniger eindeutig ist als bei den Kriterien SUVmax.früh und SUVmax.spät. Tabelle 6 zeigt, dass bei Betrachtung des Median maligne Lymphknoten mit einem Median von 21% eine höhere Intensitätsveränderung aufweisen als benigne Lymphknoten (Median 5%).

	Mittelwert		Median	
	maligne	benigne	maligne	benigne
<b>Intensitätsveränderung (%)</b>	23 ( $\pm$ 17)	14 ( $\pm$ 25)	21	5

Tab. 6: Mittelwert und Median des Kriteriums Intensitätsveränderung der malignen und benignen Lymphknoten

Abbildung 14 zeigt, dass maligne Lymphknoten für das Kriterium Intensitätsveränderung einen Median von 21% aufweisen, wobei 50% der Lymphknoten eine Veränderung zwischen 8% und 36% zwischen der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme aufweisen. Einige Lymphknoten zeigten zwischen der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme eine Abnahme der Intensität. Der maligne Lymphknoten mit der größten Intensitätsabnahme zeigte eine Veränderung von -12% bzw. die größte Intensitätszunahme für einen malignen Lymphknoten wurde mit einer Veränderung von 36% erreicht.

Benigne Lymphknoten weisen für das Kriterium Intensitätsveränderung einen Median von 5% auf, wobei 50% der Lymphknoten eine Veränderung zwischen -4% und 32% zwischen der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme aufweisen. Der benigne Lymphknoten mit der stärksten Abnahme zeigte eine Intensitätsveränderung von -25% bzw. die größte Zunahme für einen benignen Lymphknoten wurde mit einer Intensitätsveränderung von 76% erreicht.

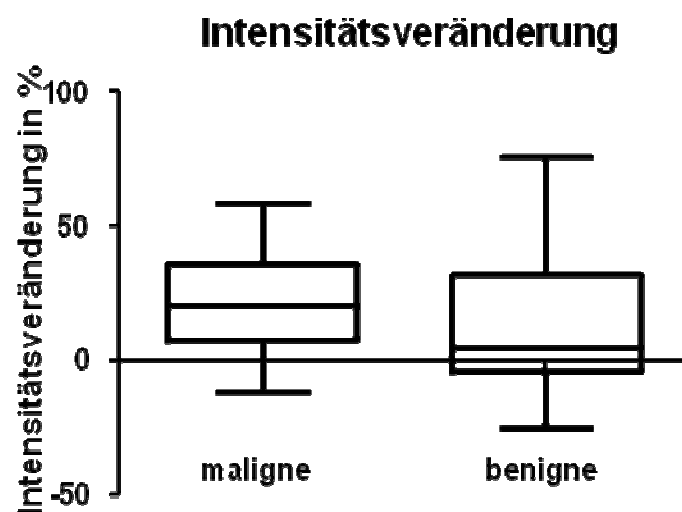


Abb. 14: Median, maximale und minimale Intensitätsveränderung sowie 25. und 75. Perzentil des Kriteriums Intensitätsveränderung für maligne und benigne Lymphknoten

In Abbildung 15 wird die Sensitivität und Spezifität der PET/CT zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lymphknoten für das Kriterium SUVmax.früh dargestellt. Die SUVmax-Werte sind als Grenzwerte zu sehen. Es gilt, dass für den SUVmax-Wert und alle darüber liegenden SUVmax-Werte der gemessene Lymphknoten als maligne anzusehen ist. Für einen hoch gewählten SUVmax. ist die Sensitivität gering, da alle Lymphknotenmetastasen unterhalb der Grenze nicht als maligne eingestuft werden und deshalb falsch negativ sind. Andersherum wird durch einen hohen Grenzwert eine hohe Spezifität erzielt, da alle benignen Lymphknoten auch unter den SUVmax-Grenzwert fallen.

Mit Hilfe der ROC-Analyse wird für das Kriterium SUVmax.früh der Cut-off Wert mit der höchsten Genauigkeit in der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten ermittelt.

Gleiches gilt für die später folgenden Diagramme mit den Werten für die Kriterien SUVmax.spät, Intensitätsveränderung und Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät.

### 3.2.1 SUVmax.früh:

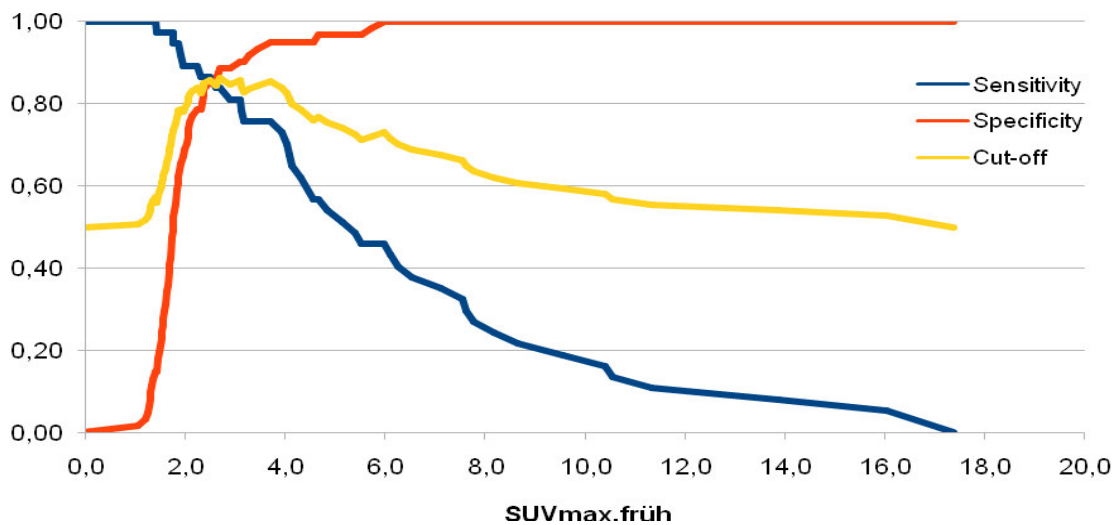


Abb. 15: Abhängigkeit der Sensitivität bzw. Spezifität für das Kriterium SUVmax.früh

Abbildung 15 zeigt, dass der höchste Cut-off (0,862) für einen SUVmax.früh von 2,7 mit einer Sensitivität von 84% und Spezifität von 90% erreicht wurde.

Für einen SUVmax.früh zwischen 2,4 und 4 sind die Cut-off Werte nahezu gleich hoch. In diesem Bereich steigt die Spezifität nahezu im gleichen Verhältnis wie die Sensitivität sinkt. Ab einem SUVmax.früh größer 4 lässt die Sensitivität stark nach und sinkt unter 70%. Für einen SUVmax.früh größer 4 liegt der Anteil der falsch positiven Lymphknoten bei 5% (Spezifität 95%). Ab einem SUVmax.früh von > 6,0 sind alle Lymphknoten die durch das PET/CT maligne eingestuft werden auch wirklich maligne (Spezifität 100%).

Der Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme, der durch das PET/CT mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.früh falsch negativ eingestuft wurde, hatte einen SUVmax.früh von 1,4. Für den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums SUVmax.früh mit einem SUV-Wert von 2,7 wurden von insgesamt 98 untersuchten Lymphknoten 7 Lymphknoten falsch positiv und 6 Lymphknoten falsch negativ eingestuft.

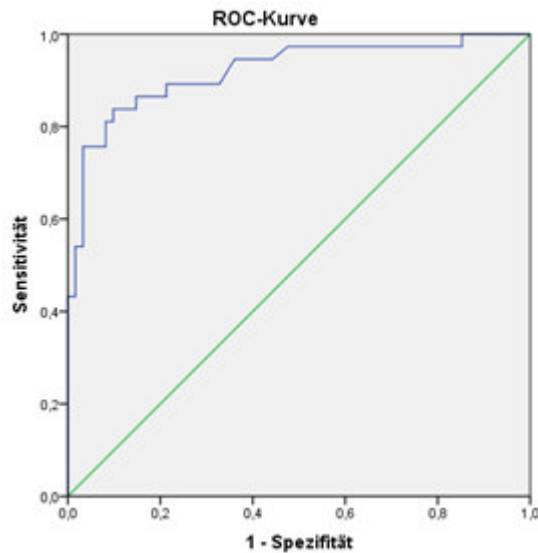


Abb. 16: ROC-Kurve für das Kriterium SUVmax.früh

Abbildung 16 stellt die ROC-Kurve für das Kriterium SUVmax.früh dar. Durch die ROC-Kurve wird die Genauigkeit ermittelt, mit der das Kriterium SUVmax.früh zwischen malignen und benignen Lymphknoten unterscheidet.

Mit einer "area under curve" von 0,920, ( $p < 0,001$ ) ist der SUVmax.früh ein Kriterium mit einer hohen Aussagekraft für die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten. Durch das Kriterium SUVmax.früh 2,7 wird mit der PET/CT ein positiver prädiktiver Wert von 82% und ein negativer prädiktiver Wert von 91% beim Staging von Lymphknoten erzielt. Tabelle 7 fasst noch einmal die wichtigsten Ergebnisse des Kriteriums SUVmax.früh 2,7 zusammen.

	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV
<b>SUVmax.früh 2,7</b>	84%	90%	91%	82%

Tab. 7: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums SUVmax.früh für einen Cut-off von 2,7

### 3.2.2 SUVmax.spät:

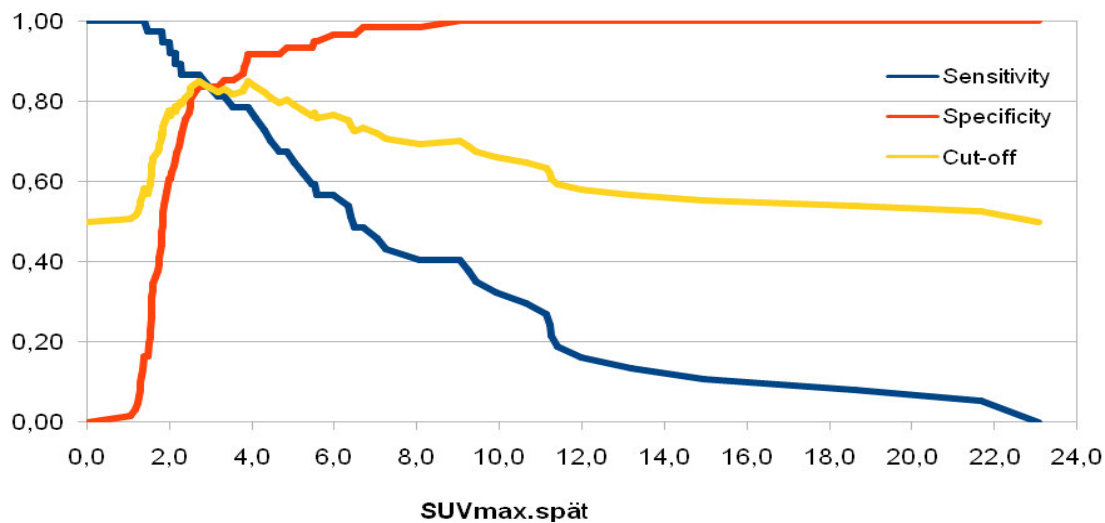


Abb. 17: Abhängigkeit der Sensitivität bzw. Spezifität für das Kriterium SUVmax.spät

Abbildung 17 zeigt, dass der höchste Cut-off (0,851) für einen SUVmax.spät von 3,9 mit einer Sensitivität von 78% und Spezifität von 93% erreicht wurde.

Für einen SUVmax.spät zwischen 2,7 und 4 ist der Cut-off nahezu gleich hoch, mit zwei Hochpunkten bei einem SUVmax.spät von 2,8 (0,850) und 3,9 (0,851). Das Kriterium SUVmax.spät ergab bei einem SUV-Wert von 2,8 eine Sensitivität von 87% und Spezifität von 84%. Für einen SUVmax.spät größer 4 liegt der Anteil der falsch positiven Lymphknoten bei 8% (Spezifität 92%).

Ab einem SUVmax.spät von > 8,9 sind alle Lymphknoten die durch das PET/CT maligne eingestuft wurden auch wirklich maligne (Spezifität 100%). Der Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme, der durch die PET/CT mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.spät falsch negativ eingestuft wurde, hatte einen SUVmax.spät von 1,5.

Für den besten Unterscheidungspunkt von SUVmax.spät bei 3,9 wurden von insgesamt 98 eingestuften Lymphknoten 5 Lymphknoten falsch positiv und 7 Lymphknoten falsch negativ eingestuft.

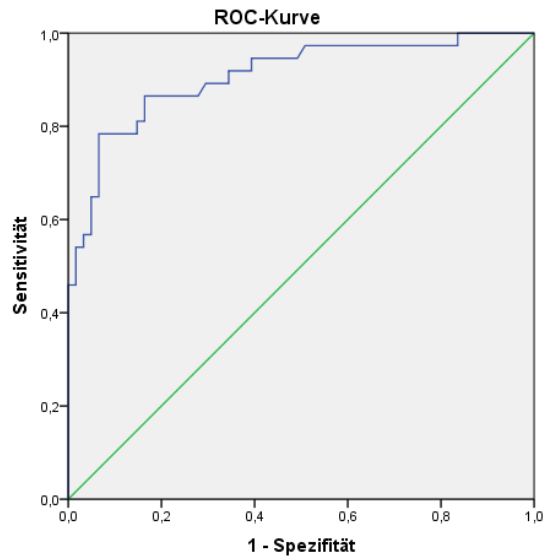


Abb. 18: ROC-Kurve für das Kriterium SUVmax.spät

Abbildung 18 stellt die ROC-Kurve für das Kriterium SUVmax.spät dar. Die ROC-Analyse zeigt mit einer "area under curve" von 0,908, ( $p < 0,001$ ) eine hohe Aussagekraft des SUVmax.spät für die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten. Mit Hilfe eines SUVmax.spät von 3,9 wird mit der PET/CT ein positiver prädiktiver Wert von 83% und ein negativer prädiktiver Wert von 91% erzielt. Die wichtigsten Ergebnisse des Kriteriums SUVmax.spät 3,9 sind noch einmal in Tabelle 8 zusammengefasst.

	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV
<b>SUVmax.spät 3,9</b>	78%	93%	91%	83%

Tab. 8: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums SUVmax.spät für einen Cut-off von 3,9

### 3.2.3 Intensitätsveränderung:

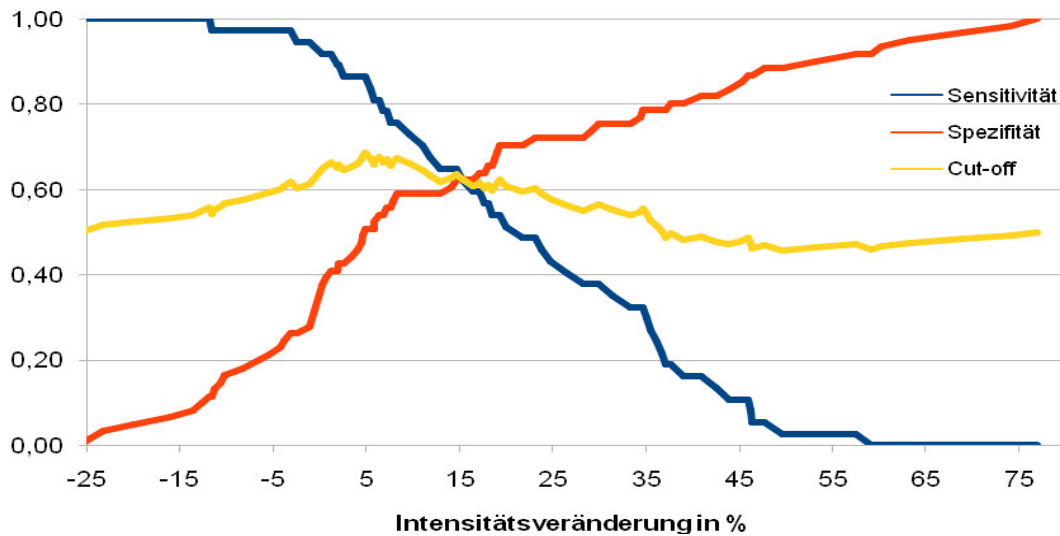


Abb. 19: Abhängigkeit der Sensitivität bzw. Spezifität für das Kriterium Intensitätsveränderung

Abbildung 19 zeigt, dass der höchste Cut-off (0,708) für eine Intensitätsveränderung von 5% erreicht wurde. Die Sensitivität betrug 89% und die Spezifität 53%. Bis zu einer Intensitätsveränderung von - 12% zwischen der 1. und 2. Aufnahme sind alle Lymphknoten die durch das PET/CT benigne eingestuft werden auch wirklich benigne. Ab einer Intensitätszunahme von + 68% sind alle Lymphknoten die durch das PET/CT maligne eingestuft wurden auch wirklich maligne (Spezifität 100%). Der Lymphknoten mit der geringsten Intensitätsveränderung, der durch das PET/CT mit Hilfe des Kriteriums Intensitätsveränderung falsch negativ eingestuft wurde, hatte einen Intensitätsabnahme von -11%.

Für den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums Intensitätsveränderung mit einer Intensitätszunahme von 5% wurden von insgesamt 98 untersuchten Lymphknoten 31 Lymphknoten falsch positiv und 5 Lymphknoten falsch negativ eingestuft.

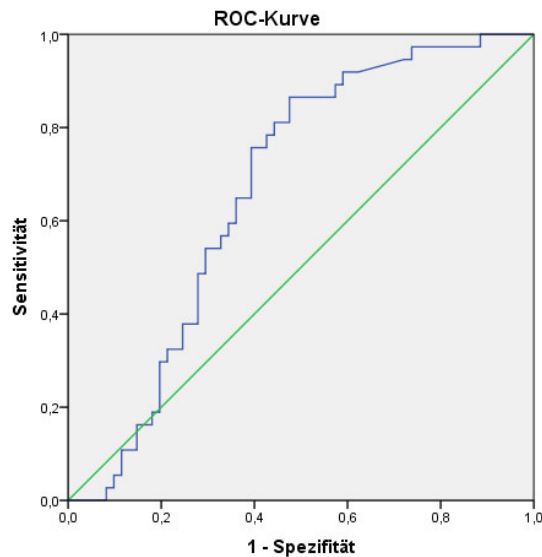


Abb. 20: ROC-Kurve für das Kriterium Intensitätsveränderung

Abbildung 20 stellt die ROC-Kurve für das Kriterium Intensitätsveränderung dar. Für die Intensitätsveränderung ergibt die ROC Analyse eine "area under curve" von 0,684, ( $p= 0,002$ ). Durch eine Intensitätszunahme von 5% wird mit der PET/CT ein positiver prädiktiver Wert von 75% und ein negativ prädiktiver Wert von 89% erzielt. Tabelle 9 fasst noch einmal die wichtigsten Ergebnisse für das Kriterium Intensitätsveränderung 5% zusammen. Der Verlauf der ROC-Kurve nahe der Mittellinie bestätigt, dass die Intensitätszunahme kein gutes Kriterium zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten ist.

	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV
<b>Intensitätsveränderung 5%</b>	89%	53%	89%	75%

Tab. 9: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums Intensitätsveränderung für einen Cut-off von 5%.

### 3.2.4 Kombination des SUVmax.früh und SUVmax.spät:

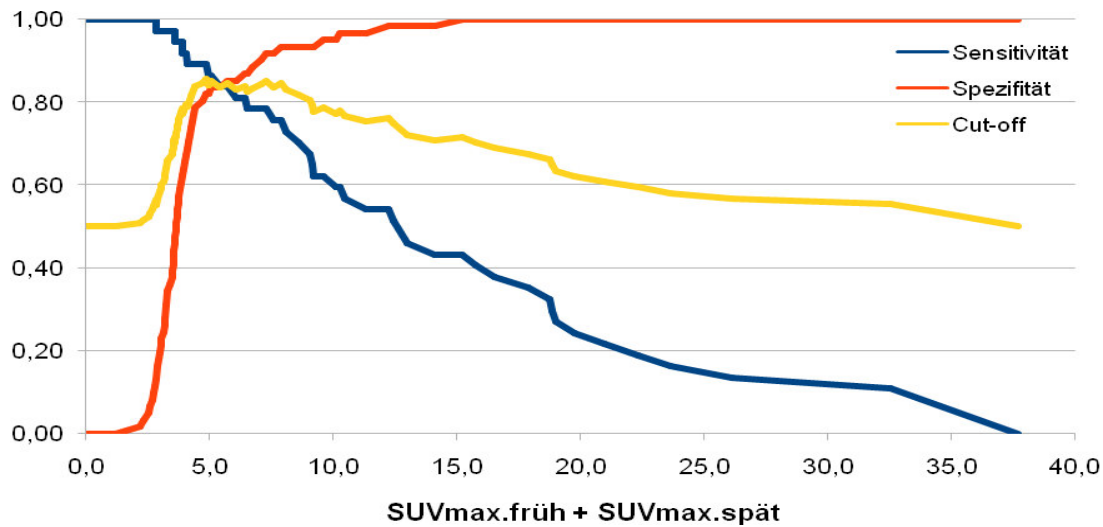


Abb. 21: Abhängigkeit der Sensitivität bzw. Spezifität für das Kriterium Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät

Abbildung 21 zeigt, dass der höchste Cut-off (0,856) für das Kriterium Kombination des SUV.max.früh + SUVmax.spät von 4,9 mit einer Sensitivität von 89% und Spezifität von 82% erreicht wurde.

Für einen Wert zwischen 4,5 und 8,0 ist der Cut-off nahezu gleich hoch, mit zwei Hochpunkten bei einem SUVmax.früh + spät von 4,9 (0,856) und 7,3 (0,851). Das Kriterium SUVmax.früh + spät ergab bei einem SUV-Wert von 7,3 eine Sensitivität von 78% und Spezifität von 92%. Für einen SUVmax.früh + spät größer 8 liegt der Anteil der falsch positiven Lymphknoten bei 7% (Spezifität 93%).

Ab einem SUVmax.früh + spät von > 15 sind alle Lymphknoten die durch die PET/CT maligne eingestuft wurden auch wirklich maligne (Spezifität 100%). Der Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme, der durch die PET/CT mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.früh + spät falsch negativ eingestuft wurde, hatte einen SUV-Wert von 2,9.

Für den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät von 4,9 wurden von insgesamt 98 eingestuften Lymphknoten 11 Lymphknoten falsch positiv und 4 Lymphknoten falsch negativ eingestuft.

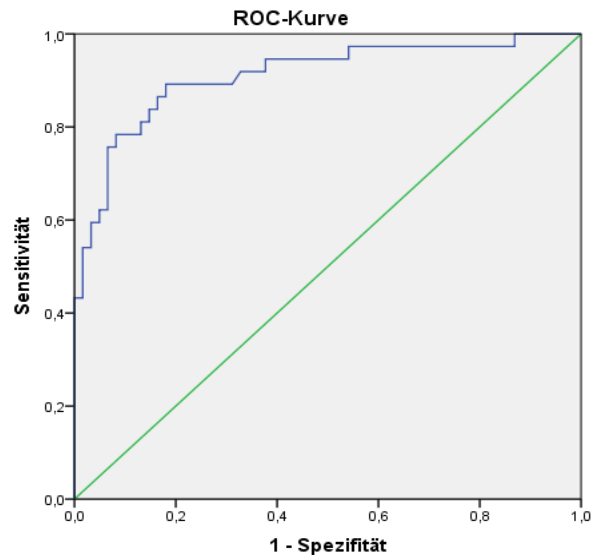


Abb. 22: ROC-Kurve für das Kriterium Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät

Abbildung 22 stellt die ROC-Kurve für das Kriterium Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät dar. Die ROC-Analyse zeigt mit einer "area under curve" von 0,916, ( $p < 0,001$ ) eine hohe Aussagekraft dieses Kriteriums für die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten. Für einen Wert von 4,9 wird mit der PET/CT ein positiver prädiktiver Wert von 75% und ein negativer prädiktiver Wert von 93% erzielt. Die wichtigsten Ergebnisse des Kriteriums SUVmax.früh + SUVmax.spät 4,9 sind noch einmal in Tabelle 10 zusammengefasst.

	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV
<b>SUVmax.früh + spät 4,9</b>	89%	82%	93%	75%

Tab. 10: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät für einen Cut-off von 4,9

### 3.2.5 Zusammenfassung: Ergebnisse des Patientenkollektiv I:

Tabelle 11 zeigt, dass im Patientenkollektiv I mit einer Sensitivität von 84% und Spezifität von 90% mit einem SUVmax.früh von 2,7 am besten zwischen malignen und benignen Lymphknoten unterschieden werden konnte. Auch das Kriterium SUVmax.spät 3,9 zeigte eine gute Unterscheidung von malignen und benignen Lymphknoten ("area under curve" 0,908, Sensitivität 78%, Spezifität 93%). Wie in Tabelle 11 dargestellt ergab auch eine Kombination des SUVmax.früh mit dem SUVmax.spät ("area under curve" 0,916) keine bessere Trennschärfe beim Unterscheiden zwischen malignen und benignen Lymphknoten eines NSCLC als durch das Kriterium SUVmax.früh ("area under curve" 0,920). Für den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums SUVmax.früh + SUVmax.spät 4,9 beträgt die Sensitivität 89% und die Spezifität 82%.

	SUVmax.früh 2,7	SUVmax.spät 3,9	SUVmax.früh + spät 4,9	Intensitäts- zunahme > 5%
<b>Sensitivität (%)</b>	84	78	89	89
<b>Spezifität (%)</b>	90	93	82	53
<b>PPV (%)</b>	82	83	75	75
<b>NPV (%)</b>	91	91	93	89
<b>"area under curve"</b>	0,920	0,908	0,916	0,684

Tab. 11: Vergleich des SUVmax.früh, SUVmax.spät sowie Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät

Abbildung 23 zeigt die Verläufe aller ROC-Kurven für die Kriterien SUVmax.früh, SUVmax.spät, SUVmax.früh + spät sowie die Intensitätsveränderung. Die Abbildung verdeutlicht noch einmal, dass anhand der Kriterien SUVmax.früh bzw. spät sowie SUVmax.früh + spät nahezu gleichgut zwischen malignen und benignen Lymphknoten unterschieden werden kann. Wie zuvor beschrieben konnte für das Patientenkollektiv I mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.früh am besten zwischen benignen und malignen Lymphknoten eines NSCLC unterschieden werden. Das Kriterium Intensitätsveränderung zeigt jedoch eine äußerst schlechte Trennung zwischen malignen und benignen Lymphknoten ("area under curve" 0,684, Sensitivität 89%, Spezifität 53%).

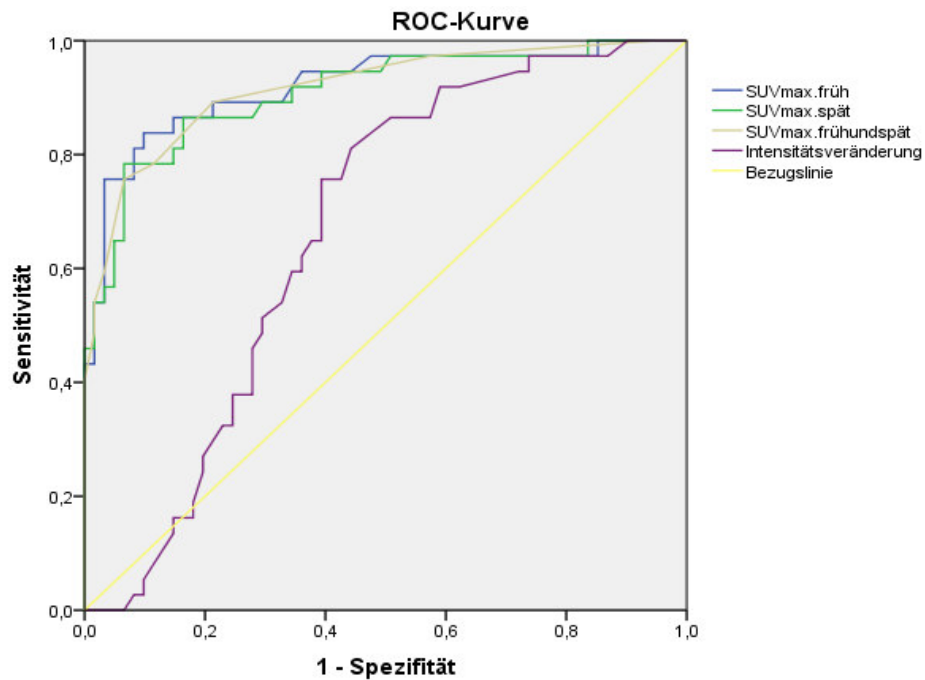


Abb. 23: Verlauf der ROC-Kurve aller Kriterien des Patientenkollektiv I:

In Tabelle 12 sind die falsch positiv sowie falsch negativ eingestuftem Lymphknoten zusammengefasst. Mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.früh 2,7, SUVmax.spät 3,9 sowie durch das Kriterium SUVmax.früh + spät 4,9 wurden jeweils 13 Lymphknoten falsch eingestuft.

	SUVmax.früh 2,7	SUVmax.spät 3,9	SUVmax.früh + spät 4,9
<b>falsch positiv</b>	7	5	9
<b>falsch positive in %</b>	10%	7%	18%
<b>falsch negativ</b>	6	8	4
<b>falsch negative in %</b>	16%	22%	11%

Tab. 12: Vergleich der falsch positiv bzw. falsch negativ eingestuftem Lymphknoten

### 3.3 Patientenkollektiv II: Histologische Verteilung:

Um die zeitliche Streuung der zweiten PET/CT-Aufnahme zu verringern, wurde ein zweites Patientenkollektiv mit verschärften Bedingungen erstellt, bei dessen Patienten eine erste PET/CT-Aufnahme in einem Zeitintervall zwischen 60 und 75 Minuten (Mittelwert 63 Minuten) und eine zweite PET/CT-Aufnahme in einem Zeitintervall zwischen 105 und 120 Minuten (Mittelwert 112 Minuten) durchgeführt wurde. Bei 41 von insgesamt 77 in die Studie aufgenommene Patienten wurde die erste und zweite PET/CT-Aufnahme in den oben genannten Zeitintervallen durchgeführt. Von insgesamt 56 untersuchten Lymphknoten waren 28 benigne und weitere 28 maligne. Von insgesamt 28 malignen Lymphknoten befanden sich 6 im Stadium N1, 15 im Stadium N2 und 7 im Stadium N3.

Stadium	Anzahl	Prozent
<b>N0</b>	28	50
<b>N1</b>	6	11
<b>N2</b>	15	27
<b>N3</b>	7	12
<b>Insgesamt</b>	56	100

*Tab. 13: Verteilung der Lymphknotenstadien Patientenkollektiv II:*

Abbildung 24 zeigt die Verteilung der Histologie der in das zweite Patientenkollektiv eingeschlossenen Lymphknoten. Bei 28 benignen sowie 28 malignen Lymphknoten beträgt das Verhältnis zwischen benigne und maligne 1:1. Zu den 28 malignen Lymphknoten zählen Metastasen aus Plattenepithelkarzinomen sowie Adenokarzinomen. Die im Patientenkollektiv vorhandenen Adenosquamösen Karzinome waren aufgrund der zeitlichen Einschränkung der zweiten PET/CT-Aufnahme im Patientenkollektiv II nicht vorhanden.

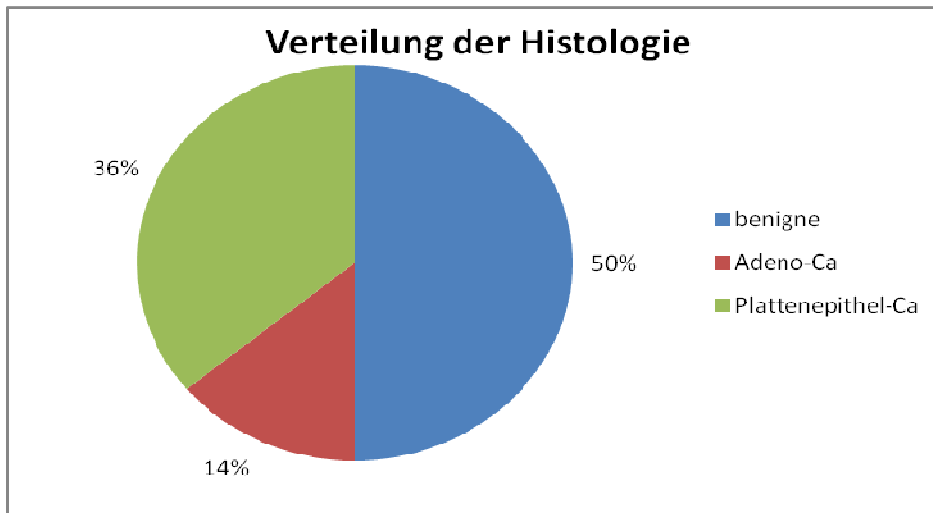


Abb. 24: Histologische Verteilung der Lymphknoten für das Patientenkollektiv II:

Abbildung 25 zeigt die zeitliche Verteilung der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme der Kriterien SUVmax.früh bzw. SUVmax.spät des zweiten Patientenkollektivs. Die erste PET/CT-Aufnahme erfolgte in einem Zeitintervall zwischen der 60. und 75. Minute, die zweite PET/CT-Aufnahme in einem Zeitintervall zwischen der 105. und 120. Minute.

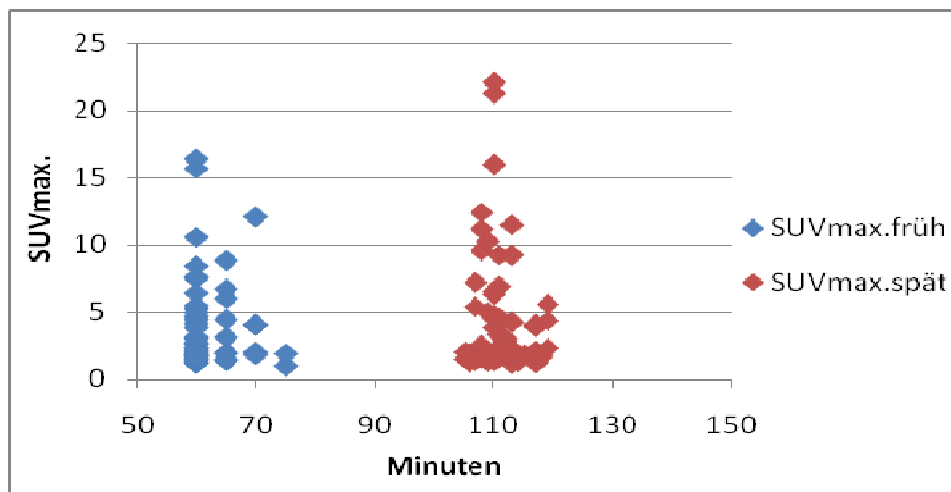


Abb. 25: SUVmax.früh und spät in der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme für das Patientenkollektiv II.

### 3.4 Ergebnisse Patientenkollektiv II:

Wie in Tabelle 14 dargestellt, hatten maligne Lymphknoten im eingegrenzten Patientenkollektiv einen Mittelwert des SUVmax.früh von 6,1 ( $\pm$  3,8) und benigne Lymphknoten einen SUVmax.früh von 1,8 ( $\pm$  0,5). Für das Kriterium SUVmax.spät ergab sich ein Mittelwert der malignen Lymphknoten von 7,6 ( $\pm$  5,2) und der benignen Lymphknoten von 1,9 ( $\pm$  0,8). Auch der von stark abweichenden Werten weniger beeinflusste Median zeigt, dass auch im zweiten Patientenkollektiv maligne Lymphknoten deutlich mehr F-18-FDG aufnehmen als benigne Lymphknoten.

	Mittelwert		Median	
	maligne	benigne	maligne	benigne
SUVmax.früh	6,1 ( $\pm$ 3,8)	1,8 ( $\pm$ 0,5)	4,8	1,7
SUVmax.spät	7,6 ( $\pm$ 5,2)	1,9 ( $\pm$ 0,8)	5,9	1,8

Tab. 14: Mittelwert und Median des SUVmax.früh bzw. SUVmax.spät der malignen und benignen Lymphknoten

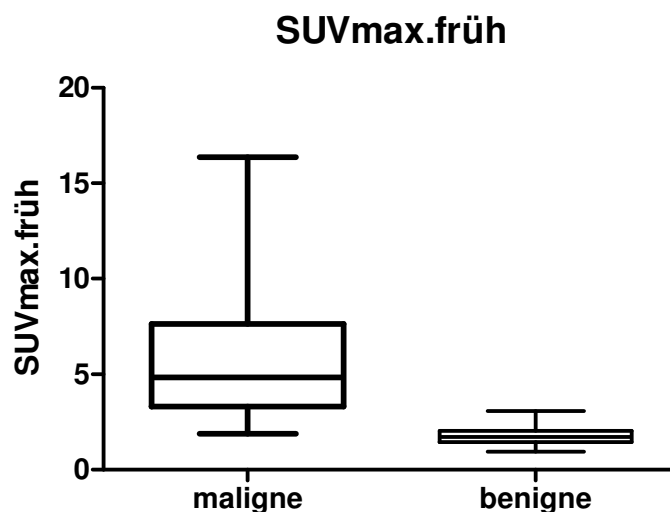


Abb. 26: Boxplot des Kriteriums SUVmax.früh für maligne und benigne Lymphknoten

In der Abbildung 26 ist noch einmal die Verteilung der Kriterien SUVmax.früh bzw. SUVmax.spät für maligne und benigne Lymphknoten dargestellt. Abbildung 26 zeigt, dass maligne Lymphknoten für das Kriterium SUVmax.früh einen Median von 4,8 aufweisen, wobei 50% der Lymphknoten zwischen einem SUVmax.früh von 3,3 und 7,6 liegen. Der maligne Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme zeigte einen

SUVmax.früh von 1,4 bzw. die größte Traceraufnahme für einen malignen Lymphknoten wurde mit einem SUVmax.früh von 16,4 erreicht.

Benigne Lymphknoten weisen für das Kriterium SUVmax.früh einen Median von 1,7 auf, wobei 50% der Lymphknoten zwischen einem SUVmax.früh von 1,5 und 2,1 liegen. Der benigne Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme zeigte einen SUVmax.früh von 0,9 bzw. die größte Traceraufnahme für einen benignen Lymphknoten wurde mit einem SUVmax.früh von 5,6 erreicht.

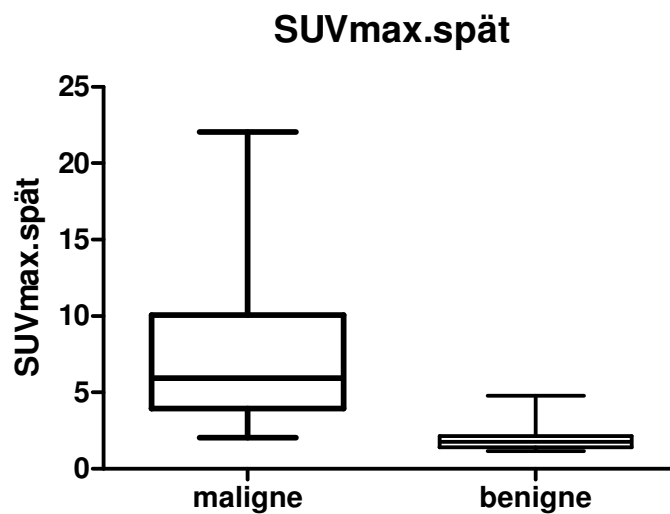


Abb. 27: Boxplot des Kriteriums SUVmax.spät für maligne und benigne Lymphknoten

Abbildung 27 zeigt, dass maligne Lymphknoten für das Kriterium SUVmax.spät einen Median von 5,9 aufweisen, wobei 50% der Lymphknoten zwischen einem SUVmax.spät von 3,9 und 10,0 liegen. Der maligne Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme zeigte einen SUVmax.spät von 1,4 bzw. die größte Traceraufnahme für einen malignen Lymphknoten wurde mit einem SUVmax.spät von 19,0 erreicht.

Benigne Lymphknoten weisen für das Kriterium SUVmax.spät einen Median von 1,8 auf, wobei 50% der Lymphknoten zwischen einem SUVmax.spät von 1,5 und 2,2 liegen. Der benigne Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme zeigte einen SUVmax.spät von 1,0 bzw. die größte Traceraufnahme für einen benignen Lymphknoten wurde mit einem SUVmax.spät von 5,7 erreicht.

### 3.4.1 SUVmax.früh:

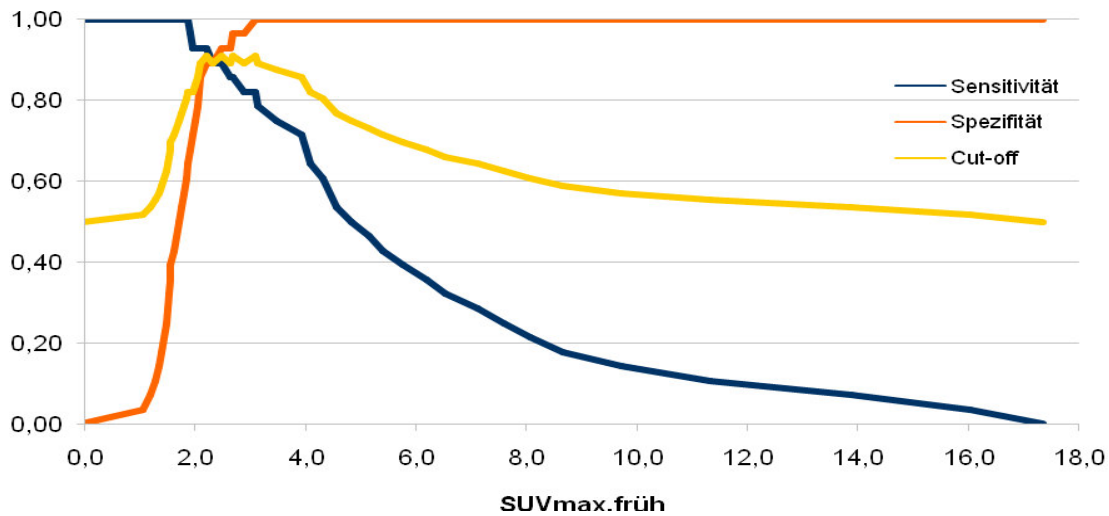


Abb. 28: Abhängigkeit der Sensitivität bzw. Spezifität des Kriteriums SUVmax.früh für das zweite Patientenkollektiv

Abbildung 28 zeigt, dass der höchste Cut-off (0,911) für das Kriterium des SUVmax.früh von 2,7 mit einer Sensitivität von 86% und Spezifität von 96% erreicht wurde.

Für einen Wert zwischen 2,1 und 3,1 ist der Cut-off nahezu gleich hoch (ca. 0,9). Ab einem SUVmax.früh von > 3,5 sind alle Lymphknoten die durch die PET/CT maligne eingestuft wurden auch wirklich maligne (Spezifität 100%). Der Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme, der durch die PET/CT mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.früh falsch negativ eingestuft wurde, hatte einen SUV-Wert von 1,9.

Für den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums Kombination SUVmax.früh von 2,7 wurden von insgesamt 56 eingestuften Lymphknoten 1 Lymphknoten falsch positiv und 4 Lymphknoten falsch negativ eingestuft.

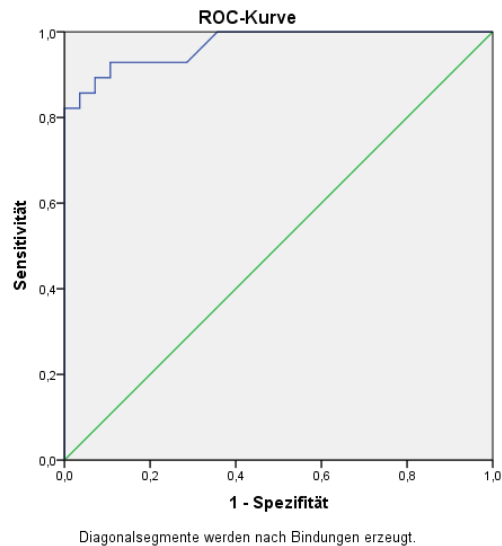


Abb. 29: ROC-Kurve für das Kriterium SUVmax.früh

Abbildung 29 stellt die ROC-Kurve für das Kriterium Kombination SUVmax.früh dar. Die ROC-Analyse zeigt mit einer "area under curve" von 0,969, ( $p < 0,001$ ) eine hohe Aussagekraft dieses Kriteriums für die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten. Für einen Wert von 2,7 wird mit der PET/CT ein positiver prädiktiver Wert von 96% und ein negativer prädiktiver Wert von 87% erzielt. Die wichtigsten Ergebnisse des Kriteriums SUVmax.früh 2,7 sind noch einmal in Tabelle 15 zusammengefasst.

	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV
<b>SUVmax.früh 2,7</b>	86%	96%	87%	96%

Tab. 15: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums Kombination SUVmax.früh für einen Cut-off von 2,7

### 3.4.2 SUVmax.spät:

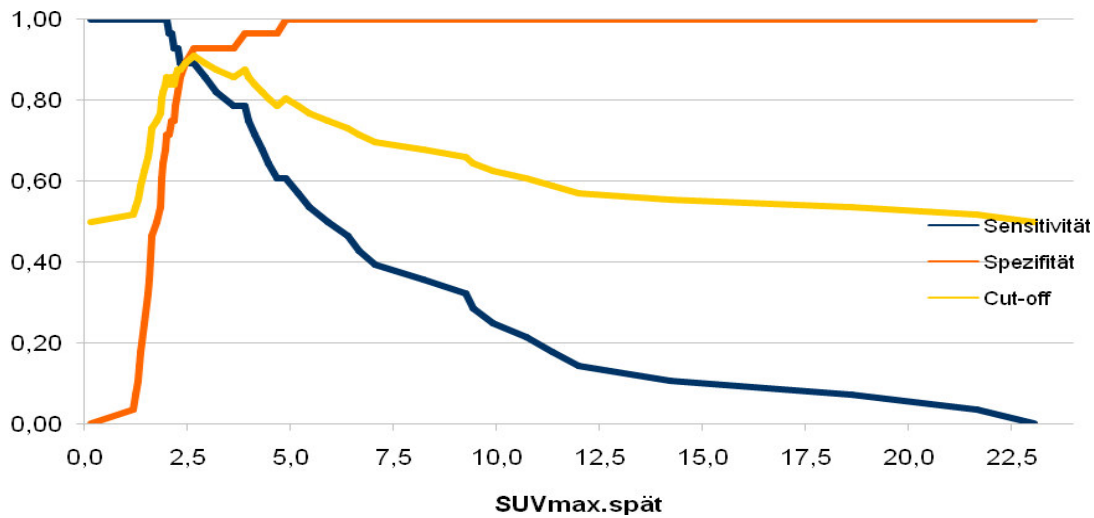


Abb. 30: Abhängigkeit der Sensitivität bzw. Spezifität des Kriteriums SUVmax.spät für das zweite Patientenkollektiv

Abbildung 30 zeigt, dass der höchste Cut-off (0,961) für das Kriterium SUVmax.spät von 2,7 mit einer Sensitivität von 89% und Spezifität von 93% erreicht wurde. Im Gegensatz zu dem Kriterium SUVmax.früh zeigt die späte Aufnahme einen eindeutigen Höhepunkt des CUT-off beim Unterscheiden zwischen malignen und benignen Lymphknoten eines NSCLC bei einem SUVmax.spät von 2,7.

Ab einem SUVmax.früh + spät von > 4,9 sind alle Lymphknoten die durch die PET/CT maligne eingestuft wurden auch wirklich maligne (Spezifität 100%). Der Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme, der durch die PET/CT mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.spät falsch negativ eingestuft wurde, hatte einen SUV-Wert von 2,0.

Für den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums SUVmax.spät von 2,7 wurden von insgesamt 56 eingestuften Lymphknoten 2 Lymphknoten falsch positiv und 3 Lymphknoten falsch negativ eingestuft.

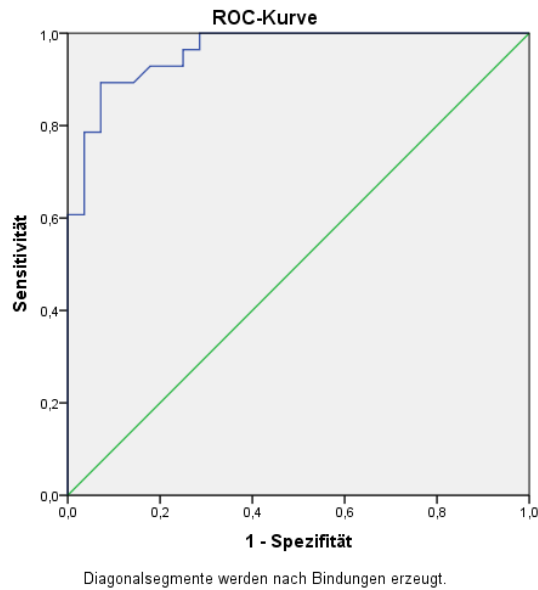


Abb. 31: ROC-Kurve für das Kriterium SUVmax.spät

Abbildung 31 stellt die ROC-Kurve für das Kriterium SUVmax.spät dar. Die ROC-Analyse zeigt mit einer "area under curve" von 0,961, ( $p < 0,001$ ) eine hohe Aussagekraft dieses Kriteriums für die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten. Für einen Wert von 2,7 wird mit der PET/CT ein positiver prädiktiver Wert von 93% und ein negativer prädiktiver Wert von 93% erzielt. Die wichtigsten Ergebnisse des Kriteriums SUVmax.spät 42,7 sind noch einmal in Tabelle 16 zusammengefasst.

	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV
<b>SUVmax.spät 2,7</b>	89%	93%	90%	93%

Tab. 16: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums Kombination SUVmax.spät einen Cut-off von 2,7

### 3.4.3 Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät:

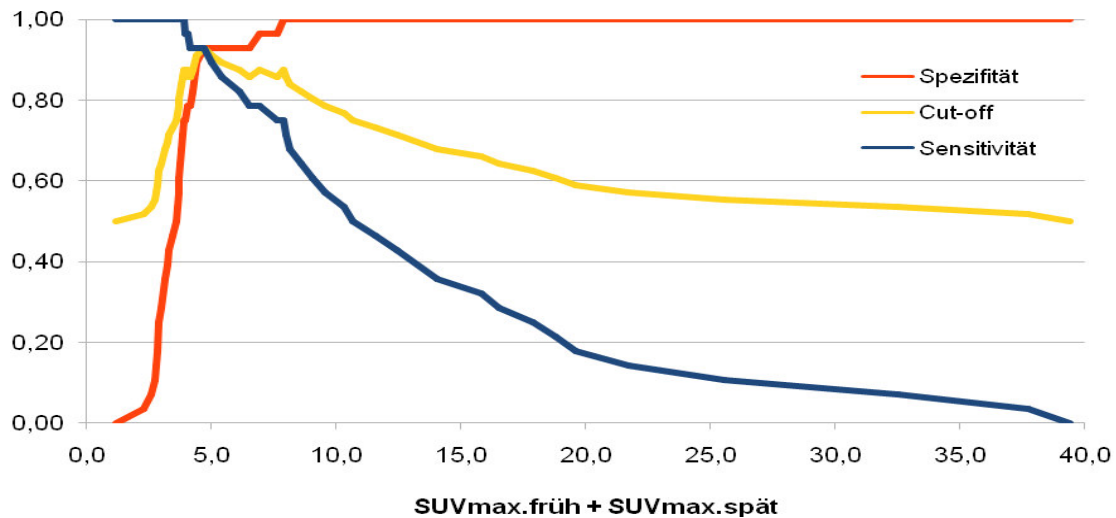


Abb. 32: Abhängigkeit der Sensitivität bzw. Spezifität für das Kriterium Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät für das zweite Patientenkollektiv

Abbildung 32 zeigt, dass der höchste Cut-off (0,929) für das Kriterium Kombination des SUVmax.früh + SUVmax.spät 4,7 mit einer Sensitivität von 93% und Spezifität von 93% erreicht wurde. Auch das Kriterium SUVmax.früh + spät zeigt einen eindeutigen Höhepunkt bei einem CUT-off von 0,972. Ab einem SUVmax.früh + spät von > 8 sind alle Lymphknoten die durch die PET/CT maligne eingestuft wurden auch wirklich maligne (Spezifität 100%). Der Lymphknoten mit der geringsten Traceraufnahme, der durch die PET/CT mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.früh + spät falsch negativ eingestuft wurde, hatte eine Summe der SUV-Werte von 3,9. Für den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät von 4,7 wurden von insgesamt 56 eingestuften Lymphknoten 2 Lymphknoten falsch positiv und 2 Lymphknoten falsch negativ eingestuft.

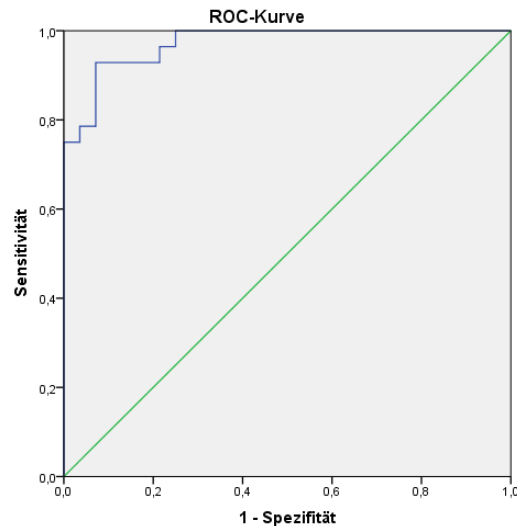


Abb. 33: ROC-Kurve für das Kriterium Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät bei einem eingegrenzten Patientenkollektiv

Abbildung 33 stellt die ROC-Kurve für das Kriterium Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät dar. Die ROC-Analyse zeigt mit einer "area under curve" von 0,972, ( $p < 0,001$ ) eine hohe Aussagekraft dieses Kriteriums für die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten. Für einen Wert von 4,7 wird mit der PET/CT ein positiver prädiktiver Wert von 93% und ein negativer prädiktiver Wert von 93% erzielt. Die wichtigsten Ergebnisse des Kriteriums SUVmax.früh + SUVmax.spät 4,7 sind noch einmal in Tabelle 17 zusammengefasst.

	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV
<b>SUVmax.früh + spät 4,7</b>	93%	93%	93%	93%

Tab. 17: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät für einen Cut-off von 4,7

### 3.4.4 Zusammenfassung: Ergebnisse des Patientenkollektiv II:

Tabelle 18 zeigt, dass im zweiten Patientenkollektiv mit einer ersten PET/CT-Aufnahme zwischen der 60. und 75. Minute und einer zweiten PET/CT-Aufnahme zwischen der 105. und 120. Minute die Genauigkeit der PET/CT beim Lymphknotenstaging eines Bronchialkarzinoms steigt. Durch den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums SUVmaxfrüh 2,7 konnte eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 96% erzielt werden. Mit Hilfe des besten Unterscheidungspunkts des Kriteriums SUVmax.spät 2,7 wurde eine Sensitivität von 89% und Spezifität von 93% erreicht. Auch im zweiten Patientenkollektiv kann mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.spät ("area under curve" 0,961) nicht besser zwischen malignen und benignen Lymphknoten unterschieden werden als durch das Kriterium SUVmax.früh ("area under curve" 0,969, Sensitivität 89%, Spezifität 93%).

	SUVmax.früh 2,7	SUVmax.spät 2,7	SUVmax.früh + spät 4,7
<b>Sensitivität (%)</b>	86	89	93
<b>Spezifität (%)</b>	96	93	93
<b>PPV (%)</b>	96	93	93
<b>NPV (%)</b>	87	90	93
<b>"area under curve"</b>	0,969	0,961	0,972

Tab. 18: Vergleich der besten Unterscheidungspunkte der Kriterien SUVmax.früh, SUVmax.spät und Kombination SUVmax.früh + spät

Allerdings konnte durch den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät 4,7 eine Sensitivität von 93% und Spezifität von 93% erreicht werden. Mit einer "area under curve" von 0,972 zeigt das Kriterium SUVmax.früh + spät die beste Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten eines Bronchialkarzinoms. Wenn das Lymphknotenstaging eines Bronchialkarzinoms mit einer frühen PET/CT-Aufnahme nach 60 bis 75 Minuten und einer späten PET/CT-Aufnahme nach 105 bis 120 Minuten durchgeführt wird, kann in dieser Studie mit Hilfe der Dual Time-Point PET/CT besser zwischen malignen und benignen Lymphknoten eines Bronchialkarzinoms unterschieden werden als durch eine Single Time-Point PET/CT.

Abbildung 34 zeigt noch einmal den Verlauf der ROC-Kurven für die Kriterien SUVmax.früh, SUVmax.spät sowie SUVmax.früh + spät für das Patientenkollektiv II.

Die nahezu identische Verlaufsform der ROC-Kurven verdeutlicht, dass anhand der drei Kriterien nahezu gleich gut zwischen benignen und malignen Lymphknoten eines NSCLC unterschieden werden kann.

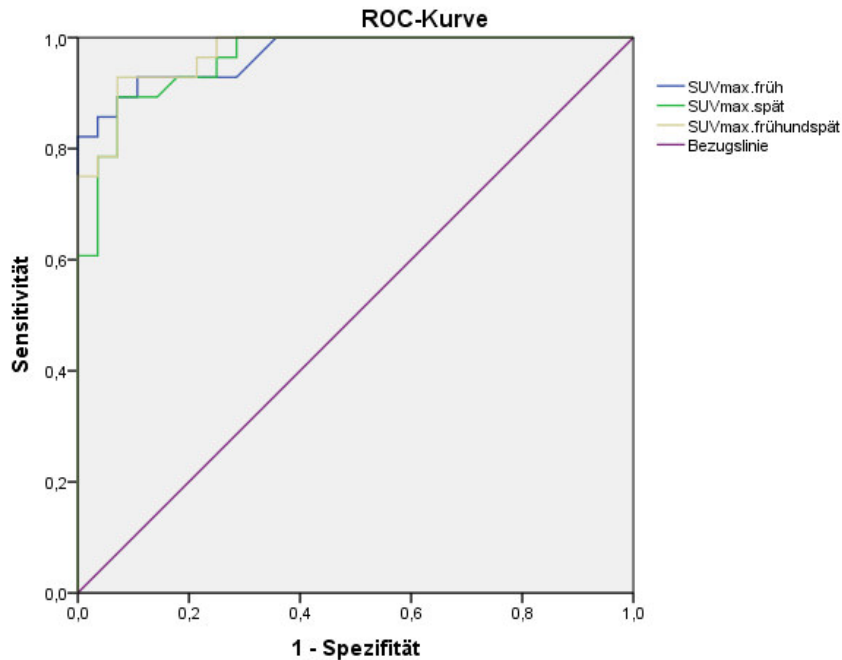


Abb. 34: Verlauf der ROC-Kurve aller Kriterien des Patientenkollektiv II:

In Tabelle 19 sind die durch die Kriterien SUVmax.früh, SUVmax.spät und Kombination des SUVmax.früh + spät falsch positiv und falsch negativ eingestuft Lymphknoten noch einmal zusammengefasst. Durch das Kriterium SUVmax.früh 2,7 bzw. SUVmax.spät 2,7 wurden jeweils 5 Lymphknoten falsch eingestuft. Durch eine Kombination der beiden Einzelkriterien konnte die Anzahl auf insgesamt 4 falsch eingestufte Lymphknoten gesenkt werden.

	SUVmax.früh 2,7	SUVmax.spät 2,7	SUVmax.früh + spät 4,7
<b>falsch positiv</b>	1	2	2
<b>falsch positiv in %</b>	4%	7%	7%
<b>falsch negativ</b>	4	3	2
<b>falsch negativ in %</b>	14%	11%	7%

Tab. 19: Anzahl der falsch positiv bzw. falsch negativ eingestuften Lymphknoten

## 4 Diskussion:

### 4.1 Studiendesign bedingte Einflüsse auf die Ergebnisse:

Durch erhöhte Plasmaglukosespiegel könnte die Sensitivität und Spezifität der PET/CT beim Lymphknotenstaging beeinträchtigt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Blutzuckerspiegel kommt es zu einer schwächeren Anreicherung von F-18-FDG in der Zelle und einem erniedrigten SUV-Wert, da die Aufnahme von F-18-FDG durch nicht mit einem Nuklid versetzter Glukose blockiert wird [35, 90]. Für diese Studie wurde eine Höchstgrenze des Glukosespiegels auf 1400 mg/l festgelegt, da Kubota et al. [44] zeigen konnte, dass die Sensitivität und Spezifität der PET/CT beim Lymphknotenstaging nicht beeinträchtigt wird, wenn der Glukosespiegel unterhalb 1400 mg/l liegt.

Desweiteren könnte der Zeitabstand zwischen der PET/CT-Untersuchung und der erfolgten Operation Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie haben. Bei einer zu großen Zeitspanne könnten durch die PET/CT richtig negativ eingestufte Lymphknoten durch eine zwischenzeitliche Metastasierung der Lymphknoten falsch negativ eingestuft werden. In einer Studie von Booth et al. [8] nahm die Sensitivität der PET/CT beim Staging von Lymphknoten eines Bronchialkarzinoms ab, wenn die Zeitspanne zwischen der PET/CT-Untersuchung und der Operation mehr als 9 Wochen betrug. Bei den in dieser Studie aufgenommenen Patienten erfolgte im Durchschnitt 24 Tage (4 Tage - 50 Tage) nach der PET/CT-Untersuchung eine zeitnahe Operation.

Ein zu geringer Zeitabstand zwischen der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme könnte die Aussagekraft des Kriteriums SUV<sub>max.spät</sub> vermindern, da sich durch einen zu kurzen Zeitabstand der Aufnahmen keine relevanten Unterschiede in der Traceraufnahme der Lymphknoten ergeben. In diesem Fall würde die Dual Time-Point Methode gegenüber der Single Time-Point Methode keinen zusätzlichen Nutzen aufweisen. Um mögliche Überschneidungen der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahmen zu begrenzen, wurden im Patientenkollektiv II nur Lymphknoten untersucht, deren erste PET/CT-Aufnahme in einem Zeitintervall zwischen der 60. und 75. Minute und einer zweiten PET/CT-Aufnahme zwischen der 105. und 120. Minute durchgeführt wurden.

## 4.2 Patientenkollektiv I:

Wie bereits im Kapitel " Zusammenfassung der Ergebnisse des Patientenkollektiv I" dargestellt, zeigt Tabelle 20 noch einmal, dass für Lymphknoten des Patientenkollektivs I mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.früh 2,7 am besten zwischen benignen und malignen Lymphknoten unterschieden werden konnte. Eine zweite PET/CT-Aufnahme bzw. eine Kombination der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme konnte die Sensitivität bzw. Spezifität der PET/CT beim Lymphknotenstaging eines NSCLC nicht steigern.

	SUVmax.früh 2,7	SUVmax.spät 3,9	SUVmax.früh + spät 4,9	Intensitäts- zunahme > 5%
Sensitivität (%)	84	78	89	89
Spezifität (%)	90	93	82	53
"area under curve"	0,920	0,908	0,916	0,684

Tab. 20: Ergebnisse des Patientenkollektivs I

Hamberg et al. [22] und Loewe et al. [52] konnten zeigen, dass benigne Lymphknoten ihr Intensitätsmaximum bereits nach zirka 30 Minuten erreichen bzw. maligne Lymphknoten erst nach mehreren Stunden. Abbildung 35 stellt die F-18-FDG Traceraufnahme im Zeitverlauf für maligne Lymphknoten (A) sowie für benigne Lymphknoten (B) dar. Die untersuchten Lymphknoten sind jeweils nummeriert in der Legende aufgelistet. Unter malignen Lymphknoten wird auch nach 60 Minuten (Aufnahmezeitpunkt der ersten PET/CT-Aufnahme) weiterhin Tracer aufgenommen, wohingegen unter den meisten benignen Lymphknoten die Traceraufnahme zu diesem Zeitpunkt bereits stagniert. Somit müsste mit einer zweiten PET/CT-Aufnahme zu einem späteren Zeitpunkt die Differenz der Traceraufnahme zwischen malignen und benignen Lymphknoten stärker ausgeprägt sein. Deshalb müsste normalerweise durch eine zweite PET/CT-Aufnahme eine Verbesserung des Lymphknotenstagings von NSCLC erzielt werden können [52]. Dies konnte in dieser Studie anhand der in Tabelle 20 beschriebenen Ergebnisse für das Patientenkollektiv I nicht bestätigt werden. Mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.früh 2,7 konnte am besten zwischen malignen und benignen Lymphknoten unterschieden werden. Durch eine zweite PET/CT-Aufnahme konnte weder durch das Kriterium SUVmax.spät 3,9 noch durch das Kriterium SUVmax.früh + spät 4,9 das Lymphknotenstaging verbessert werden.

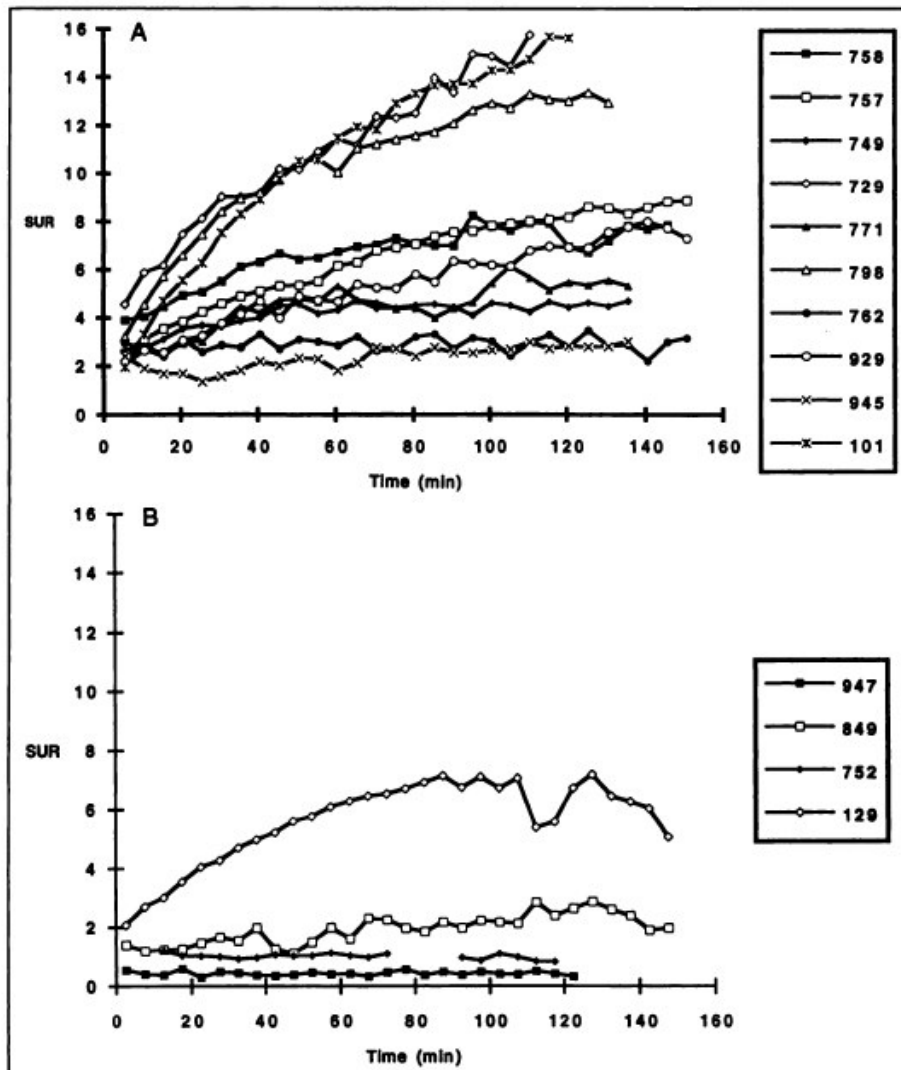


Abb. 35: Traceraufnahme im Zeitverlauf von malignen Lymphknoten (A) sowie benignen Lymphknoten (B) [52]

Eine mögliche Ursache könnte der zu geringe Zeitabstand zwischen der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme sein. Hierdurch könnten sich die Aufnahmezeiten der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme überschneiden. Dies führte zu einem "Vermischen" der SUV-Werte der ersten bzw. zweiten PET/CT-Aufnahme.

Abbildung 36 zeigt, dass die erste PET/CT-Aufnahme innerhalb 60 - 75 Minuten und die zweite PET/CT-Aufnahme innerhalb von 90 - 135 Minuten erfolgte. Somit sind die Daten der ersten Aufnahme und der zweiten Aufnahme klar getrennt. Allerdings beträgt der minimalste Abstand zwischen der spätesten ersten PET/CT-Aufnahme (75. Minute) und der frühesten zweiten PET/CT-Aufnahme (90. Minute) nur 15 Minuten. Dies könnte dazu geführt haben, dass eine zweite PET/CT-Aufnahme für das Patientenkollektiv I keinen zusätzlichen Nutzen beim Lymphknotenstaging eines

NSCLC bringt. Ist der Zeitabstand zwischen der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme zu gering so ergibt sich keine deutliche Differenz in der Traceraufnahme der Lymphknoten zwischen der ersten und zweiten Aufnahme.

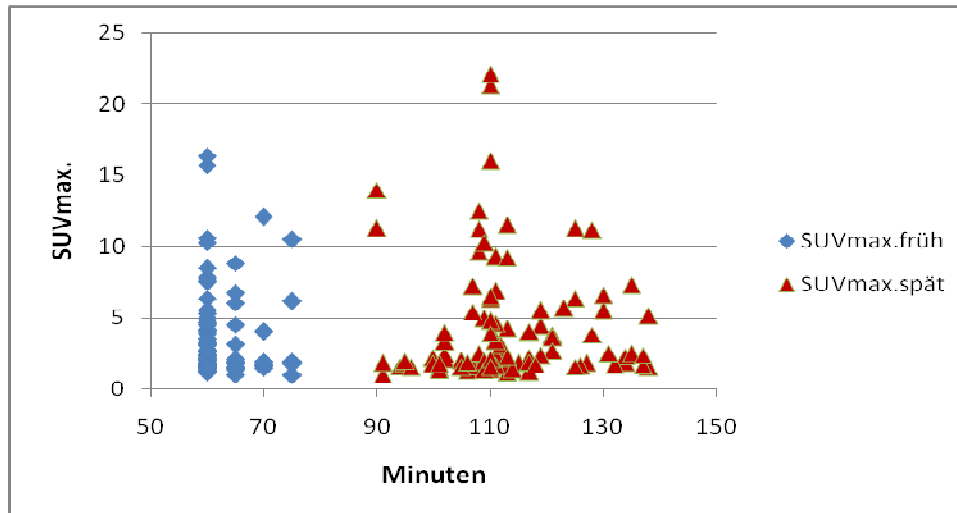


Abb. 36: SUVmax.früh und spät in der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme für das Patientenkollektiv I:

Des weiteren erfolgte die Messung der ersten PET/CT-Aufnahme in einem Zeitintervall von 15 Minuten (60. - 75. Minute). Die zweite PET/CT-Aufnahme erfolgte in einem Zeitintervall von 45 Minuten (90. - 135. Minute). Die Aufnahmezeiten der zweiten PET/CT-Aufnahme für das Patientenkollektiv I sind deutlich unpräziser als für die erste PET/CT-Aufnahme. Der Zeitunterschied innerhalb des Kriteriums SUVmax.spät ist mit maximal 45 Minuten deutlich größer als der geringste Zeitunterschied zwischen einer ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme. Dies könnte ebenfalls ein Grund dafür sein, weshalb durch das Kriterium SUVmax.spät keine Verbesserung beim Lymphknotenstaging erzielt werden konnte. Wie bereits beschrieben nimmt der SUVmax. von Lymphknoten mit der Zeit zu, wobei maligne Lymphknoten später den Maximalwert erreichen als benigne Lymphknoten. Zumindest unter malignen Lymphknoten wurde die späte PET/CT-Aufnahme mit einem Zeitintervall von 90 - 135 Minuten vor Erreichen des maximalen SUV-Wertes durchgeführt. Das heißt, dass wenn die Aufnahmezeitpunkte der zweiten Aufnahme weit auseinander liegen fälschlicherweise auch die SUV-Werte stärker differieren, da zum Beispiel ein Lymphknoten, dessen zweite PET/CT-Aufnahme bereits nach 90 Minuten durchgeführt wurde, deutlich weniger Tracer aufnehmen konnte als der gleiche Lymphknoten bei einer Aufnahmezeit

nach z.B. 135 Minuten. Je näher die Aufnahmezeitpunkte der PET/CT-Aufnahmen beieinander liegen, desto präziser müsste zwischen benignen und malignen Lymphknoten unterschieden werden können.

#### 4.2.1 Diskussion des Kriterium Intensitätsveränderung:

Anhand der Abbildung 37 ist ersichtlich, dass die Intensitätsveränderung maligner Lymphknoten sowie benigner Lymphknoten nahezu identisch ist. Desweiteren weist das Kriterium Intensitätsveränderung unter benignen Lymphknoten eine hohe Streuung auf. Durch den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums Intensitätsveränderung mit einer Intensitätszunahme  $>5\%$  werden besonders viele Lymphknoten falsch positiv eingestuft.

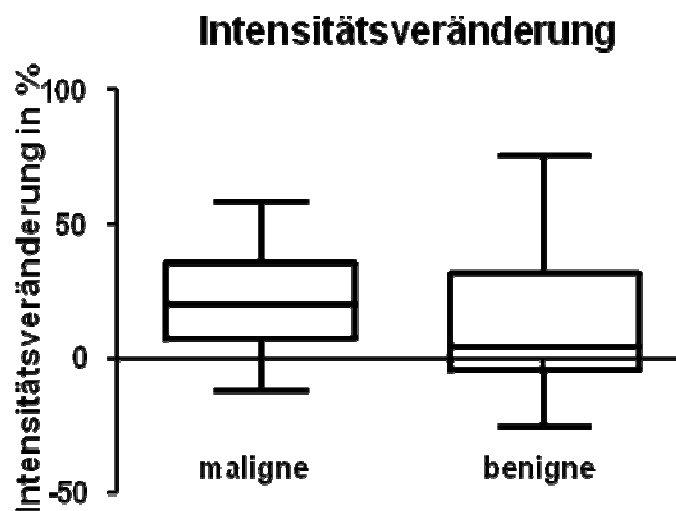


Abb. 37: Median, maximale und minimale Intensitätsveränderung sowie 25. und 75. Perzentil des Kriteriums Intensitätsveränderung für maligne und benigne Lymphknoten

Dies könnte daran liegen, dass der optimale Unterscheidungspunkt in anderen Studien mit einer Intensitätszunahme von 10-18% etwas höher war und dementsprechend weniger Lymphknoten falsch positiv eingestuft wurden [80, 91]. 34 von 37 (91,8%) malignen Lymphknoten aber auch 38 von 61 (62,3%) benignen Lymphknoten nehmen zwischen der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme zu, wobei dies zu einer hohen Anzahl an falsch positiv eingestuften Lymphknoten führt (insgesamt 31). Auch andere Studien zeigen, dass es unter den benignen Lymphknoten zu einer weiteren Intensitätszunahme zwischen den beiden PET/CT-Aufnahmen kommt. Dies verringerte die Aussagekraft des Kriteriums Intensitätsveränderung beim Lymphknotenstaging [34, 37, 78].

### 4.3 Patientenkollektiv II:

Durch den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums SUVmax.früh 2,7 konnte eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 96% erzielt werden. Mit Hilfe des besten Unterscheidungspunkts des Kriteriums SUVmax.spät 2,7 wurde eine Sensitivität von 89% und Spezifität von 93% erreicht. Auch beim Patientenkollektiv II kann mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.spät ("area under curve" 0,961) nicht besser zwischen malignen und benignen Lymphknoten unterschieden werden als durch das Kriterium SUVmax.früh ("area under curve" 0,969). Allerdings konnte durch den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät 4,7 eine Sensitivität von 93% und Spezifität von 93% erreicht werden. Mit einer "area under curve" von 0,972 zeigt das Kriterium SUVmax.früh + spät die beste Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten eines Bronchialkarzinoms.

Patientenkollektiv II	SUVmax.früh 2,7	SUVmax.spät 2,7	SUVmax.früh + spät 4,7
Sensitivität (%)	86	89	93
Spezifität (%)	96	93	93
"area under curve"	0,969	0,961	0,972

Tab. 21: Ergebnisse des Patientenkollektiv II

Es stellte sich jedoch die Frage, weshalb die in Abbildung 38 dargestellte Begrenzung der Aufnahmezeiten der zweiten PET/CT-Aufnahme auf 105-120 Minuten auch zu einer Verbesserung der Staginggenauigkeit des Kriteriums SUVmax.früh führte.

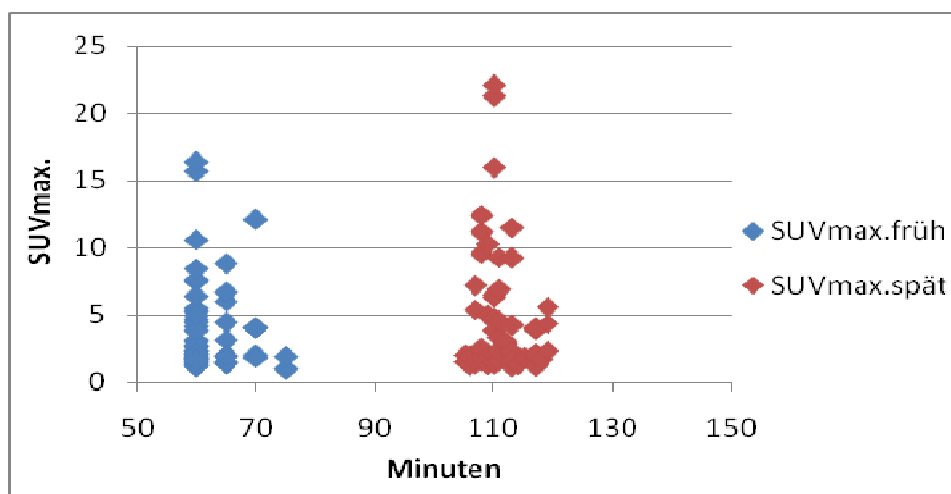


Abb. 38: SUVmax.früh und spät in der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme für das Patientenkollektiv II.

Abbildung 39 zeigt, dass obwohl für das Patientenkollektiv I wie auch für das Patientenkollektiv II alle Bilder der ersten PET/CT-Aufnahme in einem Zeitintervall zwischen der 60. und 75. Minute erfolgten, die Verteilung der Aufnahmen sich unterscheidet. Für das Patientenkollektiv II erfolgte häufiger eine Aufnahme bereits nach 65 bzw. 70 Minuten, weshalb es insgesamt zu einem exakteren ersten Messzeitpunkt kommt. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass das Kriterium SUV<sub>max</sub>.früh eine höhere Messgenauigkeit für das Patientenkollektiv II gegenüber dem Patientenkollektiv I aufweist, obwohl die erste PET/CT-Aufnahme für beide Patientenkollektive in einem Zeitintervall zwischen der 60. und 75. Minute durchgeführt wurden.

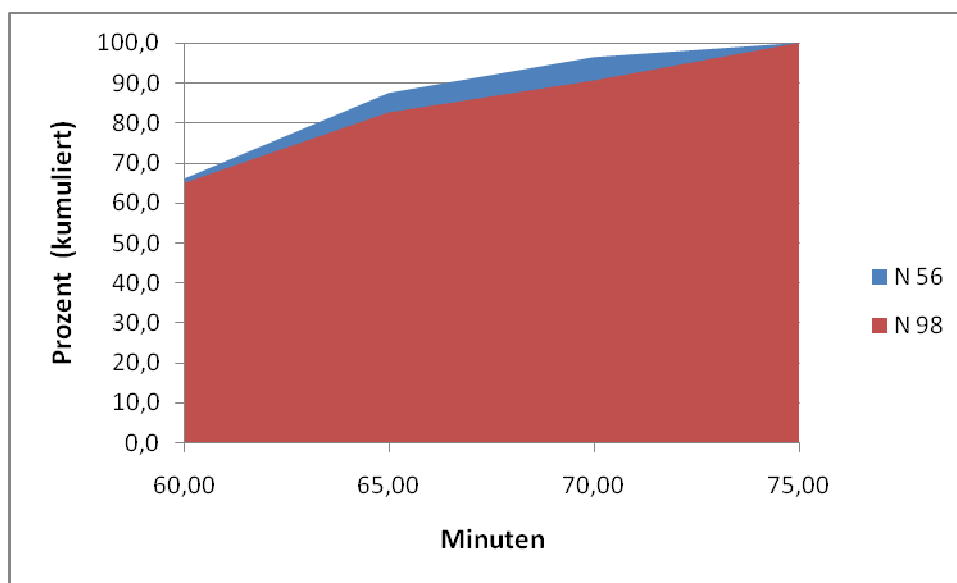


Abb. 39: Prozentuale Verteilung der ersten Aufnahme zwischen der 60. und 75. Minute für das Patientenkollektiv II (N=56) sowie I (N=98).

Auffällig ist des Weiteren, dass für das Patientenkollektiv II sowohl das Kriterium SUV<sub>max</sub>.früh wie auch das Kriterium SUV<sub>max</sub>.spät einen SUV-Wert von 2,7 als besten Unterscheidungspunkt aufweisen. Normalerweise müsste sich aufgrund der weiteren Traceraufnahme mit der Zeit eine Zunahme des SUV für den besten Messpunkt zwischen der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme ergeben [22, 52]. Für das Patientenkollektiv I ergaben sich die besten Unterscheidungspunkte für einen SUV<sub>max</sub>.früh von 2,7 sowie für einen SUV<sub>max</sub>.spät von 3,9 beim Staging von Lymphknoten eines NSCLC.

Bei genauerem Betrachten der Cut-Off Kurven der jeweiligen Kriterien zeigt sich, dass das Kriterium SUV<sub>max</sub>.früh sowohl für das Patientenkollektiv I wie auch für das

Patientenkollektiv II keinen exakten Höhepunkt aufweist. Stattdessen gibt es einen Mess-bereich mit einer nahezu gleichguten Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten in einem Bereich zwischen einem SUVmax.früh von 2,4 bis 3,9 für das Patientenkollektiv I sowie in einem Bereich von 2,1 bis 3,1 für das Patientenkollektiv II. Auch die Kriterien SUVmax.spät sowie SUVmax.früh + spät weisen sowohl für das Patientenkollektiv I wie auch für das Patientenkollektiv II keinen exakten Höhepunkt mit der höchsten Genauigkeit beim Lymphknotenstaging auf, sondern einen Bereich mit gleichguter Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten.

Abbildung 40 zeigt, dass sich die Messbereiche mit einer hohen Genauigkeit beim Lymphknotenstaging der Kriterien SUVmax.früh (2,1 - 3,1) und SUVmax.spät (2,5 - 2,9) für das zweite Patientenkollektiv überlappen. Dies ist ein Grund dafür, weshalb für das Patientenkollektiv II der beste Unterscheidungspunkt des Kriteriums SUVmax.spät gegenüber dem Kriterium SUVmax.früh 2,7 nicht angestiegen ist.

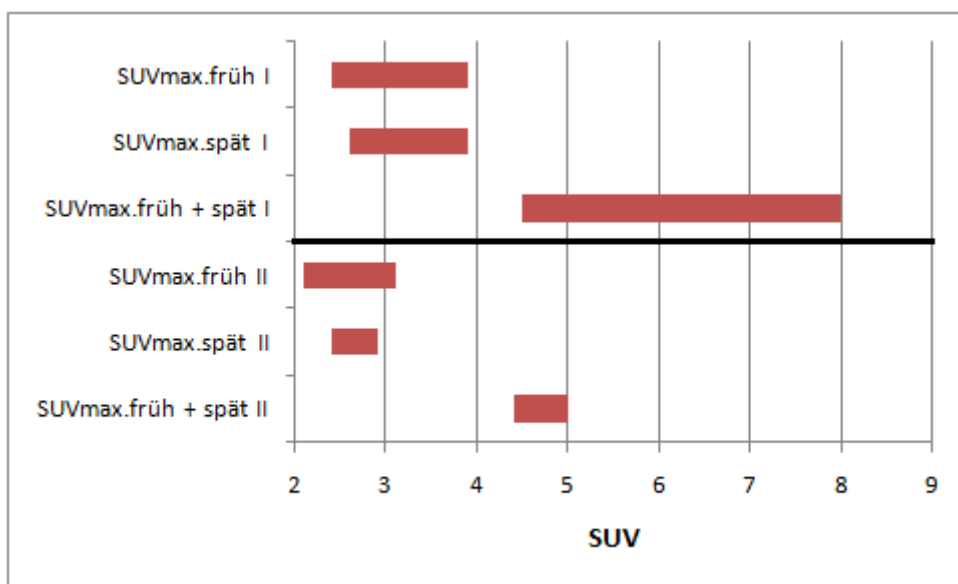


Abb. 40: Messbereiche der einzelnen Kriterien mit einem hohen CUT-off beim Lymphknotenstaging für das Patientenkollektiv I sowie II

## 4.4 Vergleich der Ergebnisse Patientenkollektiv I und II:

Tabelle 22 zeigt, dass insgesamt durch das Begrenzen der zeitlichen Streuung mit einer ersten PET/CT-Aufnahme nach 60 bis 75 Minuten sowie einer zweiten PET/CT-Aufnahme nach 105 bis 120 Minuten die Genauigkeit der PET/CT beim Lymphknotenstaging eines NSCLC gesteigert werden konnte.

Patientenkollektiv I	SUVmax.früh 2,7	SUVmax.spät 3,9	SUVmax.früh + spät 4,9
Sensitivität (%)	84	78	89
Spezifität (%)	90	93	82
"area under curve"	0,920	0,908	0,916
Patientenkollektiv II	SUVmax.früh 2,7	SUVmax.spät 2,7	SUVmax.früh + spät 4,7
Sensitivität (%)	86	89	93
Spezifität (%)	96	93	93
"area under curve"	0,969	0,961	0,972

Tab. 22: Vergleich der Ergebnisse des Patientenkollektivs I sowie II.

Sowohl bei den Einzelkriterien SUVmax.früh und SUVmax.spät sowie bei einer Kombination der Kriterien SUVmax.früh + spät konnte für den jeweiligen besten Unterscheidungspunkt die Sensitivität und Spezifität der PET/CT gesteigert werden. Auch anhand der "area under curve" lässt sich zeigen, dass bei allen drei Kriterien eine Steigerung der Genauigkeit der PET/CT beim Staging von Lymphknoten eines NSCLC erzielt werden konnte.

Es stellte sich jedoch die Frage, ob nur die exakteren Aufnahmezeiten zu einem besseren Lymphknotenstaging geführt haben oder andere Einflussfaktoren wie zum Beispiel die Lymphknotengröße oder die Histologie der Lymphknoten durch eine zufällige Auswahl die Ergebnisse des Lymphknotenstagings für das Patientenkollektiv II beeinträchtigt haben.

Da die Sensitivität der PET/CT von der Lymphknotengröße abhängt, könnten die Werte für das Patientenkollektiv II durch eine zufällige Auswahl sehr großer Lymphknoten das Ergebnis verfälscht haben, da die Wahrscheinlichkeit für Malignität mit der Lymphknotengröße steigt [24, 25, 26, 36, 64]. Khalaf et al. [36] und Nomori et al. [67] konnten des weiteren zeigen, dass die Sensitivität der PET/CT bei Lymphknoten mit einem Durchmesser von weniger als 1,5 cm deutlich verschlechtert ist. Bei noch kleineren

Lymphknoten mit einem Durchmesser kleiner als 1 cm konnten nur 38% der Lymphknotenmetastasen mit Hilfe des PET/CT nachgewiesen werden [67]. Außerdem sind sehr kleine Metastasen, die kleiner als 4 mm sind, durch die PET nicht nachzuweisen [63].

Abbildung 41 zeigt, dass die Verteilung der Lymphknotengröße für benigne wie auch für maligne Lymphknoten in den beiden Patientenkollektiven nahezu übereinstimmen. Unter benignen Lymphknoten ist kein Unterschied zu erkennen. Unter malignen Lymphknoten kam es zu einer stärkeren Verdichtung mit einer geringeren Differenz der Lymphknotengröße zwischen dem 25. und 75. Perzentil. Es zeigten sich allerdings keine deutlichen Unterschiede in der Zusammensetzung der beiden Patientenkollektive was die Lymphknotengröße betrifft, sodass von keiner Beeinträchtigung der Statistik ausgegangen werden kann.

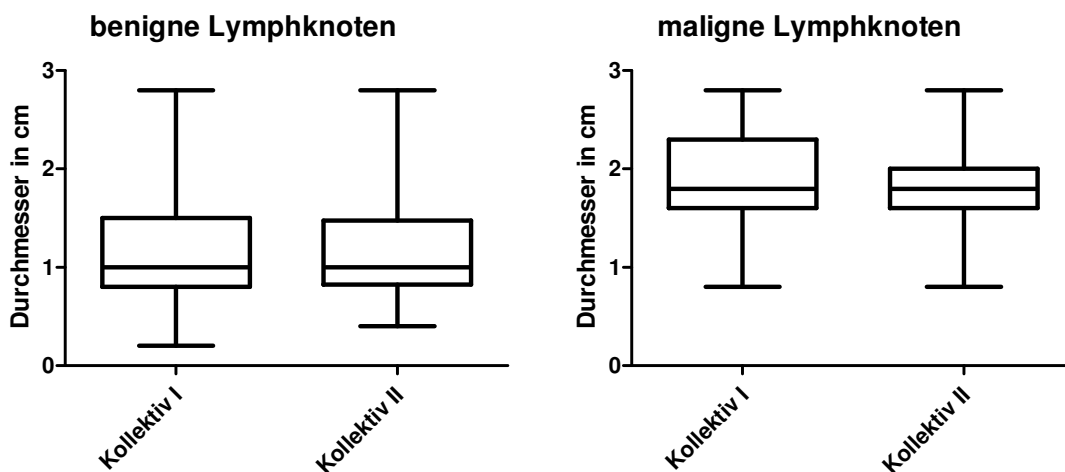


Abb. 41: Median, maximaler und minimaler Lymphknotendurchmesser sowie 25. und 75. Perzentil für maligne und benigne Lymphknoten des I. und II. Patientenkollektivs.

Ein anderer Einflussfaktor auf die Genauigkeit des Lymphknotenstaging könnte eine Veränderung der Zusammensetzung der Histologie des Patientenkollektiv I gegenüber dem Patientenkollektiv II haben. In der Literatur kommen Plattenepithelkarzinome etwa doppelt so häufig wie Adenokarzinome vor [38, 88]. Unter den falsch eingestuftem Lymphknoten finden sich jedoch häufiger Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms als Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms. In einer Studie von Bille et al. [6] konnten diese eine Sensitivität von 53% und Spezifität von 91% der PET/CT beim Staging von Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms messen. Für

die Gruppe der Plattenepithelkarzinome ergab sich eine Sensitivität von 87% und Spezifität von 82%. Somit war die Sensitivität der PET/CT beim Staging von Lymphknoten eines Adenokarzinoms schlechter als beim Staging von Lymphknoten eines Plattenepithelkarzinoms [6].

Dies könnte daran liegen, dass Adenokarzinome eine geringere Traceraufnahme im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen aufweisen [6, 13]. Die erhöhte Traceraufnahme von Plattenepithelkarzinomen ist bedingt durch eine kürzere Verdopplungszeit der Tumorgroße, die zu einem stärkeren Glukose-Metabolismus führt. Des Weiteren zeigen Zellen eines Plattenepithelkarzinoms im Vergleich zu Zellen eines Adenokarzinoms eine höhere Expression von GLUT-1 Transportern an der Zelloberfläche. Dies führt zu einer stärkeren Glukoseaufnahme in die Zellen [15, 53, 83].

Matthies et al. [57] bzw. Pieterman et al. [73] konnten zeigen, dass auch gut differenzierte maligne Tumore wie zum Beispiel bronchoalveoläre Karzinome oder Karzinoide aufgrund deren geringer F-18-FDG Aufnahme häufig falsch negativ befundet werden. Aber auch benigne Lymphknoten die aufgrund einer entzündlichen Veränderung wie einer Sarkoidose, Aspergillose, Tuberkulose oder anthrakotisch veränderte Lymphknoten eine erhöhte Traceraufnahme aufweisen, können für falsch positive Ergebnisse sorgen [30, 43, 52].

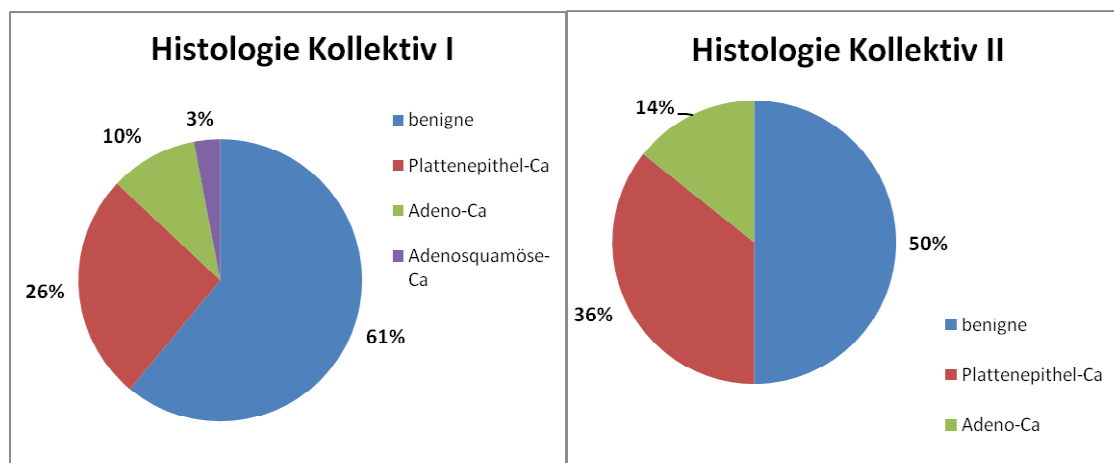


Abb. 42: Verteilung der Histologie für das Patientenkollektiv I sowie II

Abbildung 42 stellt die prozentuale Zusammensetzung der Histologie des jeweiligen Patientenkollektivs dar. Trotz der Reduktion der Anzahl der Lymphknoten von 98 Lymphknoten im ersten Patientenkollektiv auf 56 Lymphknoten im zweiten Patientenkollektiv, bleibt das Verhältnis der histologischen Zusammensetzung gleich. Sowohl im

Patientenkollektiv I wie auch im Patientenkollektiv II sind jeweils zirka 2,5 mal so viele Plattenepithelkarzinome wie Adenokarzinome vorhanden. Drei Lymphknoten mit einer Metastase eines Adenosquamösen-Karzinoms fallen aufgrund der zeitlichen Begrenzung heraus. Somit ist davon auszugehen, dass die histologische Zusammensetzung der Patientenkollektive keinen Einfluss auf die Verbesserung der Staginggenauigkeit zwischen dem ersten und zweiten Patientenkollektiv in dieser Studie hatten.

#### 4.4.1 Vergleich der falsch eingestuften Lymphknoten:

Tabelle 23 zeigt, dass der prozentuale Anteil der falsch positiv bzw. falsch negativ eingestuften Lymphknoten für die Kriterien SUVmax.früh, SUVmax.spät sowie SUVmax.früh + spät des Patientenkollektivs II gegenüber dem Patientenkollektiv I gesunken ist. Mit insgesamt 7% falsch positiv sowie 7% falsch negativ eingestuften Lymphknoten zeigte das Kriterium SUVmax.früh + spät 4,7 für das zweite Patientenkollektiv die geringste Anzahl an falsch eingestuften Lymphknoten.

<b>Patientenkollektiv I</b>	<b>SUVmax.früh 2,7</b>	<b>SUVmax.spät 3,9</b>	<b>SUVmax.früh + spät 4,9</b>
<b>falsch positive in %</b>	10%	7%	18%
<b>falsch negative in %</b>	16%	22%	11%
<b>Patientenkollektiv II</b>	<b>SUVmax.früh 2,7</b>	<b>SUVmax.spät 2,7</b>	<b>SUVmax.früh + spät 4,7</b>
<b>falsch positive in %</b>	4%	7%	7%
<b>falsch negative in %</b>	14%	11%	7%

Tab. 23: Vergleich der falsch positiv bzw. falsch negativ eingestuften Lymphknoten des Patientenkollektivs I (N=98) bzw. Patientenkollektivs II (N=56).

Abbildung 43 stellt die Verteilung der Histologie der im Patientenkollektiv I durch das beste Kriterium SUVmax.früh 2,7 falsch positiv bzw. falsch negativ eingestuften Lymphknoten dar. Es zeigt sich, dass im Patientenkollektiv I unter den falsch negativ eingestuften Lymphknoten besonders viele Adenokarzinome waren. Desweiteren sorgten inflammatorisch veränderte Lymphknoten für eine höhere Anzahl an falsch positiv eingestuften Lymphknoten. Dies entspricht den Ergebnissen der zuvor

diskutierten Studien für histologische Einflussfaktoren auf das Lymphknotenstaging [30, 43, 52, 57, 73].

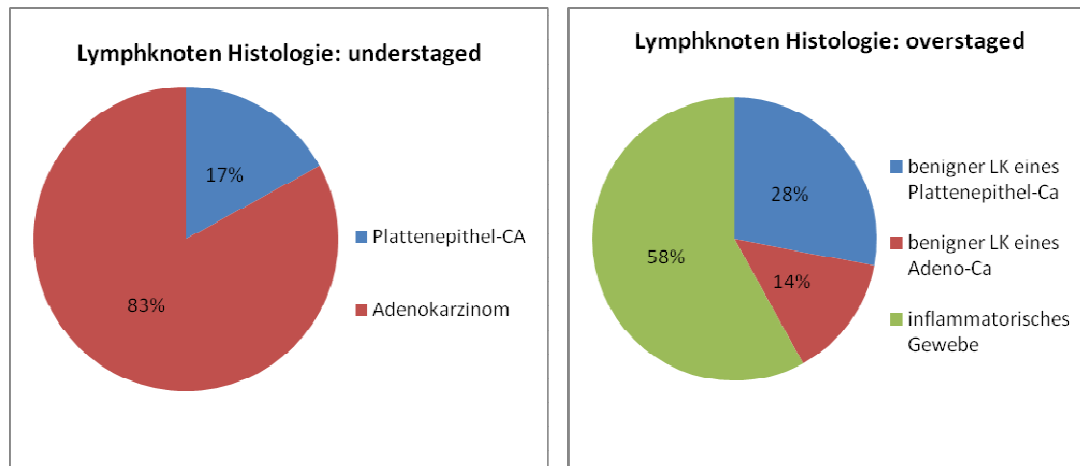


Abb. 43: Verteilung der Histologie durch das Kriterium SUVmax.früh 2,7 falsch positiv bzw. falsch negativ eingestufter Lymphknoten des Patientenkollektiv I

Die im Patientenkollektiv II durch das beste Kriterium SUVmax.früh + spät falsch negativ eingestuften Lymphknoten waren zu 100% Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms. Bei allen falsch positiv eingestuften Lymphknoten zeigte sich inflammatorisch verändertes Gewebe.

## 4.5 Dual Time-Point oder Single Time-Point PET/CT?

Für das Patientenkollektiv II weist das Kriterium SUV<sub>max.früh</sub> innerhalb des Messbereichs SUV<sub>max.früh</sub> 2,4 bis 3,9 eine hohe Aussagekraft beim Lymphknotenstaging von NSCLC auf, mit dem besten Unterscheidungspunkt SUV<sub>max.früh</sub> 2,7. Mit zunehmendem SUV-Wert nimmt die Spezifität zu bzw. die Sensitivität beim Lymphknotenstaging ab. Gerade in diesem Messbereich ist es besonders wichtig, ein Kriterium mit der besten Präzision beim Lymphknotenstaging anzuwenden, da ansonsten schnell Lymphknoten falsch positiv bzw. falsch negativ eingestuft werden können. Für Lymphknoten deren SUV-Wert nach der ersten PET/CT-Aufnahme deutlich über bzw. unter einem SUV<sub>max.früh</sub> von 2,4 bis 3,9 liegt, ist keine zweite PET/CT-Aufnahme nötig. Wie Tabelle 24 zeigt, wurden diese Lymphknoten auch mit Hilfe einer zweiten PET/CT-Aufnahme falsch eingestuft. Zwei Lymphknoten die nach der ersten PET/CT-Aufnahme falsch negativ befundet wurden konnten durch eine zweite PET/CT-Aufnahme richtig eingestuft werden. Für das Patientenkollektiv II konnte in dieser Studie mit Hilfe der Dual Time-Point PET/CT am besten zwischen malignen und benignen Lymphknoten eines NSCLC unterschieden werden.

SUV <sub>max.früh</sub> (CUT-Off 2,7)		SUV <sub>max.früh + spät</sub> (CUT-Off 4,7)	
2,6	falsch negativ	4,9	richtig positiv
2,4	falsch negativ	5,1	richtig positiv
1,4	falsch negativ	2,9	falsch negativ
1,8	falsch negativ	3,6	falsch negativ

Tab. 24: Vergleich der mittels des Kriteriums SUV<sub>max.früh</sub> 2,7 falsch negativ eingestuften Lymphknoten mit dem Kriterium SUV<sub>max.früh + spät</sub> 4,7

SUV <sub>max.früh</sub> (CUT-Off 2,7)		SUV <sub>max.früh + spät</sub> (CUT-Off 4,7)	
5,55	falsch positiv	12,09	falsch positiv
4,64	falsch positiv	10,15	falsch positiv

Tab. 25: Vergleich der mittels des Kriteriums SUV<sub>max.früh</sub> 2,7 falsch positiv eingestuften Lymphknoten mit dem Kriterium SUV<sub>max.früh + spät</sub> 4,7

Auch in den Studien von Suga et al. [34] und Man et al. [55] konnte mit der Dual Time-Point PET/CT die höchste Genauigkeit beim Lymphknotenstaging eines Bronchial-

karzinoms erzielt werden. Tabelle 26 zeigt, dass in beiden Studien die erste und zweite PET/CT-Aufnahme in einem möglichst exakten Zeitintervall durchgeführt wurde. Die Zeitpunkte der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahmen entsprechen nahezu den Aufnahmezeiten der in dieser Studie für das zweite Patientenkollektiv durchgeführten Untersuchungen (erste PET/CT-Aufnahme 60. - 75. Minute und zweite PET/CT-Aufnahme 105. - 120. Minute).

	1. Aufnahme	2. Aufnahme
<b>Suga et. al.</b>	56. - 65. Min.	110. - 131. Min.
<b>Man et. al.</b>	50. - 65. Min.	110. - 140. Min.

*Tab. 26: Aufnahmezeiten der ersten und zweiten PET-Aufnahme*

Kazuyoshi Suga et al. [34] konnte zeigen, dass eine Kombination der besten Unterscheidungspunkte der ersten und zweiten Aufnahme die Sensitivität der PET/CT beim Staging von Lymphknotenmetastasen eines NSCLC verbessern kann. In seiner Studie konnte mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.früh 3,0 eine Sensitivität von 86% und Spezifität von 70% erreicht werden bzw. mit Hilfe des Kriteriums SUVmax.spät 4,0 eine Sensitivität von 73% und Spezifität von 80%. Durch eine Kombination der Kriterien SUVmax.früh 3,0 und SUVmax.spät 4,0 wurde eine Sensitivität von 83% und Spezifität von 80% erreicht. Auch in der Studie von Suga et al. [34] wird mittels einer Kombination der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme die Genauigkeit der PET/CT beim Lymphknotenstaging gesteigert.

In der Studie von Man et al. [55] konnte durch die Single Time-Point PET/CT eine Sensitivität von 68% und Spezifität von 75% erzielt werden und durch die Dual Time-Point PET/CT eine Sensitivität von 85% und Spezifität von 86%. Die geringere Sensitivität sowie Spezifität in der Studie von Man et al. [55] dürfte damit zusammenhängen, dass ein hoher Anteil der untersuchten Patienten eine Begleiterkrankung wie eine interstitielle Pneumonie, Atelektase oder eine Tuberkulose aufwiesen. Hustinx et al. [30], Kubota et al. [43] sowie Lowe et al. [52] konnten zeigen, dass Lymphknoten mit entzündlichen Prozessen für eine erhöhte Anzahl an falsch positiven Befunden beim Lymphknotenstaging eines NSCLC mittels PET/CT sorgen.

Beide Studien bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit und zeigen, dass wenn die erste und zweite PET/CT-Aufnahme zu möglichst exakten Zeitpunkten durchgeführt wird,

mit der Dual Time-Point PET/CT am besten zwischen benignen und malignen Lymphknoten eines Bronchialkarzinoms unterschieden werden kann.

Auf der anderen Seite konnte in einer Studie von Kasai et al. [84] mit Hilfe des Kriteriums SUV<sub>max.früh</sub> 2,5 mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 81% am besten zwischen benignen und malignen Lymphknoten unterschieden werden. Die erste PET/CT-Aufnahme erfolgte nach 60 Minuten und die zweite Aufnahme nach 120 Minuten. Es wurden keine genaueren Angaben über die exakten Messbereiche der einzelnen PET/CT-Aufnahmen gemacht. Da viele kleine Lymphknoten mit einer geringen Traceraufnahme in die Statistik der Studie von Kasai et al. [84] eingeflossen sind, ist die Sensitivität und Spezifität in seiner Studie deutlich geringer als in dieser Studie (SUV<sub>max.früh</sub> 2,7 Sensitivität 86% und Spezifität 96%). Dies könnte auch ein Grund dafür sein, dass in der Studie von Kasai et. al. eine Single Time-Point PET/CT der Dual Time-Point PET/CT überlegen ist. Wie bereits zu Beginn dieses Kapitels beschrieben, konnte bei Lymphknoten mit einem SUV<sub>max.früh</sub> unterhalb von 2,4 auch in dieser Studie durch eine zusätzliche zweite PET/CT-Aufnahme das Lymphknotenstaging nicht verbessert werden. Die Sensitivität und Spezifität der PET/CT ist bei kleinen Lymphknotenmetastasen deutlich verschlechtert [36, 63, 67]. Auch eine zusätzliche zweite PET/CT-Aufnahme zeigt keinen diagnostischen Vorteil beim Lymphknotenstaging.

#### **4.5.1 Schlussfolgerung:**

Wenn das Lymphknotenstaging eines Bronchialkarzinoms mit einer frühen PET/CT-Aufnahme nach 60 bis 75 Minuten und einer späten PET/CT-Aufnahme nach 105 bis 120 Minuten durchgeführt wird, so kann mit Hilfe der Dual Time-Point PET/CT besser zwischen malignen und benignen Lymphknoten eines Bronchialkarzinoms unterschieden werden als durch eine Single Time-Point PET/CT. Durch den besten Unterscheidungspunkt des Kriteriums Kombination SUV<sub>max.früh</sub> + SUV<sub>max.spät</sub> 4,7 konnte eine Sensitivität von 93% und Spezifität von 93% erreicht werden. Mit einer "area under curve" von 0,972 zeigt das Kriterium SUV<sub>max.früh</sub> + spät die beste Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten eines Bronchialkarzinoms.

In dieser Studie wurden Lymphknoten die nach einer ersten PET/CT-Aufnahme einen SUV<sub>max.früh</sub> unterhalb von 2,4 oder oberhalb von 3,9 zeigten auch durch eine

zusätzliche zweite Aufnahme nicht besser befundet. Zwei Lymphknoten die nach der ersten PET/CT-Aufnahme falsch negativ befundet wurden und einen SUV-Wert zwischen 2,4 und 3,9 aufwiesen, konnten durch eine zusätzliche Aufnahme richtig eingestuft werden. Für Lymphknoten die nach der ersten PET/CT Aufnahme eine geringe Traceraufnahme aufweisen (in dieser Studie unterhalb eines SUV<sub>max.</sub> von 2,4) ist eine zweite Aufnahme nicht nötig. Maligne Lymphknotenmetastasen konnten auch durch eine zusätzliche zweite PET/CT-Aufnahme nicht erkannt werden. Umgekehrt gilt, dass für Lymphknoten die nach der ersten PET/CT-Aufnahme eine hohe Traceraufnahme aufweisen (in dieser Studie oberhalb eines SUV<sub>max.</sub> von 3,9) ebenso eine zweite PET/CT-Aufnahme nicht nötig ist. Benigne Lymphknoten mit einer hohen Traceraufnahme wurden auch durch eine zusätzliche zweite PET/CT-Aufnahme falsch positiv eingestuft.

Insgesamt kann das F-18-FDG PET/CT durch falsch negative sowie falsch positive Befunde eine durch invasive Eingriffe gewonnene Histologie nicht vollständig ersetzen [6, 48, 92]. Lymphknotenmetastasen mit einem Durchmesser von weniger als 1,5 cm sowie gut differenzierte maligne Tumore wie zum Beispiel bronchoalveoläre Karzinome und Karzinoide auf der einen Seite, aber auch entzündliche Prozesse wie eine Sarkoidose, Aspergillose, Tuberkulose oder anthrakotisch veränderte Lymphknoten auf der anderen Seite, können die Sensitivität und Spezifität der PET/CT beim Lymphknotenstaging beeinträchtigen [30, 36, 43, 52, 57, 67, 73].

## 5 Zusammenfassung:

Aufgrund des zunehmenden Einsatzes der PET/CT in der Diagnostik von NSCLC und deren Lymphknotenmetastasen ist es wichtig die Genauigkeit dieser Diagnosemethode zu kennen.

Mit dieser Studie sollte die Sensitivität und Spezifität der PET/CT beim Staging von Lymphknotenmetastasen bestimmt und die diagnostische Relevanz einer zweiten Aufnahme durch die Dual Time-Point Methode festgestellt werden.

Maligne Lymphknoten zeigten in dieser Studie durchschnittlich einen dreimal höheren SUV<sub>max</sub> im Vergleich zu benignen Lymphknoten. Maligne Lymphknoten zeigten gegenüber benignen Lymphknoten ebenfalls eine höhere Intensitätszunahme, allerdings war der Unterschied weniger deutlich ausgeprägt als beim Kriterium SUV<sub>max</sub>. Deshalb erwies sich die Intensitätsveränderung als ein schlechtes Kriterium für das Lymphknotenstaging (Sensitivität 89%, Spezifität 53%).

Diese Studie zeigt, dass mit Hilfe des Kriteriums SUV<sub>max</sub>.früh 2,7 sehr gut zwischen malignen und benignen Lymphknoten eines NSCLC unterschieden werden kann, sofern die PET/CT-Aufnahmen zu einem möglichst exakten Zeitpunkt durchgeführt wurden. Bei einem Aufnahmezeitpunkt zwischen der 60. und 75. Minute wird durch das Kriterium SUV<sub>max</sub>.früh 2,7 eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 96% erreicht.

Durch eine zusätzliche zweite PET/CT-Aufnahme die zwischen der 105. und 120. Minute durchgeführt wurde, konnte mit Hilfe des Kriteriums SUV<sub>max</sub>.früh + spät 4,7 eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 93% erreicht werden. Somit konnte durch eine zweite PET/CT-Aufnahme die Genauigkeit der PET/CT beim Lymphknotenstaging eines NSCLC etwas verbessert werden, wenn beide PET/CT-Aufnahmen zu möglichst exakten Zeitpunkten durchgeführt werden. (In dieser Studie wurde die erste PET/CT-Aufnahme in einem Zeitintervall zwischen der 60.-75. Minute und die zweite PET/CT-Aufnahme zwischen der 105.-120. Minute durchgeführt).

Trotzdem konnten Lymphknoten, die nach einer ersten PET/CT-Aufnahme einen SUV<sub>max</sub>.früh unterhalb von 2,4 oder oberhalb von 3,9 zeigten, auch durch eine zusätzliche zweite PET/CT-Aufnahme nicht besser befundet werden.

Wenn das Lymphknotenstaging eines Bronchialkarzinoms mit einer frühen PET/CT-Aufnahme nach 60 bis 75 Minuten und einer späten PET/CT-Aufnahme nach 105 bis 120 Minuten durchgeführt wird, konnte in dieser Studie mit Hilfe der Dual Time-Point PET/CT das Lymphknotenstaging eines Bronchialkarzinoms verbessert werden, wenn nach der ersten PET/CT-Aufnahme die Lymphknoten einen SUV<sub>max</sub> zwischen 2,4 und 3,9 aufwiesen.

## Summary:

Due to the increasing utilization of PET/CT to diagnose non small lung cancer and their lymph nodes it's important to know the accuracy of this method. This study aims to determine the sensitivity and specificity of PET/CT for the detection of non small lung cancer and their lymph nodes. Furthermore it seeks to investigate a possible advantage of the dual time-point method in tumor staging of NSCLC lymph nodes.

This study showed that a SUVmax.early of 2,7 is a good criterion to distinguish between malignant and benign lymph nodes of NSCLC's, if PET/CT images are taken at specific time points. If the first PET/CT image is taken in a time period between 60 and 75 minutes, the criterion SUVmax.early 2,7 showed a sensitivity of 86% and specificity of 96%.

Using a second PET/CT image for lymph node staging the accuracy of PET/CT could be increased by using the criterion SUVmax.early + delayed 4,7 if the images are taken between 105 and 120 minutes (sensitivity 93% and specificity 93%).

However lymph nodes which showed a SUVmax.early below 2,4 or above 3,9 couldn't be staged better by using a second PET/CT image.

If lymph nodes of bronchial carcinoma are staged with a first PET/CT image after 60 to 75 minutes and a second PET/CT image after 105 to 120 minutes dual time-point PET/CT could improve the quality of NSCLC lymph node staging if the first PET/CT image showed a SUVmax.early between 2,4 and 3,9.

## 6 Abkürzungsverzeichnis:

AC	Adenokarzinom
Abb.	Abbildung
BC	Bronchialkarzinom
Bq	Becquerel, SI-Einheit der Radioaktivität
C-11	Kohlenstoff 11
ca.	zirka
CA	Karzinom
cm	Zentimeter
CT	Computer Tomographie
Cut-off	Wert der die Unterscheidungsgenauigkeit der Methode anzeigt
bzw.	beziehungsweise
EBUS	endobronchialer Ultraschall
F-18	Fluor 18
FDG	2-[18F]-Fluor-2-Desoxyglukose
GLUT	Glukosetransporter
HE	Hounsfield-Einheit
H <sup>-</sup>	Hydridion
ISS	International Staging System
LOR	line of response
LK	Lymphknoten
max.	maximal
Min.	Minute
N-13	Stickstoff 13
NPV	negative predicitive value
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
O-15	Sauerstoff 15
OH <sup>-</sup>	Hydroxygruppe
PACS	picture archiving and communication system
P53	Protein 53 (Tumorsuppressorprotein)
PET	Positronen Emissions Tomographie
PPV	positive predicitive value

RAS	Rat Sarcoma (Protoonkogen)
Rb	Retinoblastom (Tumorsuppressorprotein)
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic Kurve
VOI	Volume of interest
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
SPSS	Statistical Programm for the Social Science
SUV	Standardized Uptake Value
Sv	Sievert
Tb.	Tabelle
TNM	Tumor, Nodule (Lymphknoten), Metastasen
UICC	Union international contre le cancer

## 7 Abbildungsverzeichnis:

*Abbildung 1: Ursachen der Entstehung eines Bronchialkarzinoms*

*Abbildung 2: Biograph 6 PET/CT Scanner*

*Abbildung 3: Schematische Zeichnung des Kernzerfalls von F-18 sowie Annihilationsprozess des Positrons*

*Abbildung 4: Schematische Darstellung einer PET/CT Aufnahme*

*Abbildung 5: 2-Desoxy-2-Fluor-18-D-Glucose*

*Abbildung 6: Schema des F-18-FDG-Stoffwechsels*

*Abbildung 7: Axialer Schnitt eines infrakarinalen Lymphknotens, links frühe Aufnahme rechts späte Aufnahme (die braune Ellipse entspricht dem VOI)*

*Abbildung 8: Sagittaler Schnitt des infrakarinalen Lymphknotens, links frühe Aufnahme rechts späte Aufnahme (braune Ellipse entspricht dem VOI)*

*Abbildung 9: Coronarer Schnitt des infrakarinalen Lymphknotens, links frühe und rechts späte Aufnahme (braune Ellipse entspricht dem VOI)*

*Abbildung 10: Histologische Verteilung der untersuchten Lymphknoten*

*Abbildung 11: SUV<sub>max</sub>.früh und spät in der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme für das Patientenkollektiv I:*

*Abbildung 12: Median, maximaler und minimaler SUV<sub>max</sub>.früh sowie 25. und 75. Perzentil des Kriteriums SUV<sub>max</sub>.früh für maligne und benigne Lymphknoten*

*Abbildung 13: Median, maximaler und minimaler SUV<sub>max</sub>.spät sowie 25. und 75. Perzentil des Kriteriums SUV<sub>max</sub>.spät für maligne und benigne Lymphknoten*

*Abbildung 14: Median, maximale und minimale Intensitätsveränderung sowie 25. und 75. Perzentil des Kriteriums Intensitätsveränderung für maligne und benigne Lymphknoten*

*Abbildung 15: Verteilung der Sensitivität bzw. Spezifität für das Kriterium SUV<sub>max</sub>.früh*

*Abbildung 16: ROC-Kurve für das Kriterium SUVmax.früh*

*Abbildung 17: Verteilung der Sensitivität bzw. Spezifität für das Kriterium SUVmax-spät*

*Abbildung 18: ROC-Kurve für das Kriterium SUVmax.spät*

*Abbildung 19: Sensitivität bzw. Spezifität für das Kriterium Intensitätsveränderung*

*Abbildung 20: ROC-Kurve für das Kriterium Intensitätsveränderung*

*Abbildung 21: Verteilung der Sensitivität bzw. Spezifität für das Kriterium Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät*

*Abbildung 22: ROC-Kurve für das Kriterium Kombination SUVmax.früh + SUVmax-spät*

*Abbildung 23: Verlauf der ROC-Kurve aller Kriterien des Patientenkollektiv I:*

*Abbildung 24: Histologische Verteilung der Lymphknoten für das Patientenkollektiv 2:*

*Abbildung 25: SUVmax.früh und spät in der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme für das Patientenkollektiv II*

*Abbildung 26: Boxplot des Kriteriums SUVmax.früh für maligne und benigne Lymphknoten*

*Abbildung 27: Boxplot des Kriteriums SUVmax.spät für maligne und benigne Lymphkn*

*Abbildung. 28: Abhängigkeit der Sensitivität bzw. Spezifität des Kriteriums SUVmax.früh für das zweite Patientenkollektiv*

*Abbildung 29: ROC-Kurve für das Kriterium SUVmax.früh*

*Abbildung 30: Abhängigkeit der Sensitivität bzw. Spezifität des Kriteriums SUVmax.spät für das zweite Patientenkollektiv*

*Abbildung 31: ROC-Kurve für das Kriterium SUVmax.spät*

*Abbildung 32: Abhängigkeit der Sensitivität bzw. Spezifität für das Kriterium Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät für das zweite Patientenkollektiv*

*Abbildung 33: ROC-Kurve für das Kriterium Kombination SUVmax.früh + SUVmax-spät bei einem eingegrenzten Patientenkollektiv*

*Abbildung 34: Verlauf der ROC-Kurve aller Kriterien des Patientenkollektiv II:*

*Abbildung 35: Traceraufnahme im Zeitverlauf von malignen Lymphknoten (A) sowie benignen Lymphknoten (B)*

*Abbildung 36: SUVmax.früh und spät in der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme für das Patientenkollektiv I:*

*Abbildung 37: Median, maximale und minimale Intensitätsveränderung sowie 25. und 75. Perzentil des Kriteriums Intensitätsveränderung für maligne und benigne Lymphknoten*

*Abbildung 38: SUVmax.früh und spät in der ersten und zweiten PET/CT-Aufnahme für das Patientenkollektiv II.*

*Abbildung 39: Prozentuale Verteilung der ersten Aufnahme zwischen der 60. und 75. Minute für das Patientenkollektiv II (N=56) sowie I (N=98)*

*Abbildung 40: Messbereiche der einzelnen Kriterien mit einem hohen CUT-off beim Lymphknotenstaging für das Patientenkollektiv I sowie II*

*Abbildung 41: Median, maximaler und minimaler Lymphknotendurchmesser sowie 25. und 75. Perzentil für maligne und benigne Lymphknoten des I. und II. Patientenkollektivs.*

*Abbildung 42: Verteilung der Histologie für das Patientenkollektiv I sowie II*

*Abbildung 43: Verteilung der Histologie durch das Kriterium SUVmax.früh 2,7 falsch positiv bzw. falsch negativ eingestufte Lymphknoten des Patientenkollektiv I*

## 8 Tabellenverzeichnis:

*Tabelle 1: Die 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland*

*Tabelle 2: TNM Klassifikation des NSCLC UICC 7.Auflage*

*Tabelle 3: Neue Stadieneinteilung nach Vorschlag der IASLC (UICC 7. Auflage)*

*Tabelle 4: Verteilung der Lymphknotenstadien*

*Tabelle 5: Mittelwert und Median der Kriterien SUVmax.früh bzw. SUVmax.spät der malignen und benignen Lymphknoten*

*Tabelle 6: Mittelwert des SUVmax.früh bzw. spät in den verschiedenen Lymphknotenstadien*

*Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums SUVmax.früh*

*Tabelle 8: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums SUVmax.spät*

*Tabelle 9: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums Intensitätsveränderung für einen Cut-off von 5%.*

*Tabelle 10: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät für einen Cut-off von 4,9*

*Tabelle 11: Vergleich des SUVmax.früh, SUVmax.spät sowie Kombination SUVmax.früh + SUVmax.spät*

*Tabelle 12: Vergleich der falsch positiv bzw. falsch negativ eingestuften Lymphknoten*

*Tabelle 13: Verteilung der Lymphknotenstadien Patientenkollektiv 2:*

*Tabelle 14: Mittelwert und Median des SUVmax.früh bzw. SUVmax.spät der malignen und benignen Lymphknoten*

*Tabelle 15: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums Kombination SUVmax-früh für einen Cut-off von 2,7*

*Tabelle 16: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums Kombination SUVmax-spät einen Cut-off von 2,7*

*Tabelle 17: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV des Kriteriums Kombination SUVmax-früh + SUVmax.spät für einen Cut-off von 4,7*

*Tabelle 18: Vergleich der besten Unterscheidungspunkte der Kriterien SUVmax.früh, SUVmax.spät und Kombination SUVmax.früh + spät*

*Tabelle 19: Anzahl der falsch positiv bzw. falsch negativ eingestuften Lymphknoten*

*Tabelle 20: Ergebnisse des Patientenkollektivs I*

*Tabelle 21: Ergebnisse des Patientenkollektiv II*

*Tabelle 22: Vergleich der Ergebnisse des Patientenkollektivs I sowie II.*

*Tabelle 23: Vergleich der falsch positiv bzw. falsch negativ eingestuften Lymphknoten des Patientenkollektivs I (N=98) bzw. Patientenkollektivs II (N=56).*

*Tabelle 24: Vergleich der mittels des Kriteriums SUVmax.früh 2,7 falsch negativ eingestuften Lymphknoten mit dem Kriterium SUVmax.früh + spät 4,7*

*Tabelle 25: Vergleich der mittels des Kriteriums SUVmax.früh 2,7 falsch positiv eingestuften Lymphknoten mit dem Kriterium SUVmax.früh + spät 4,7*

*Tabelle 26: Aufnahmezeiten der ersten und zweiten PET-Aufnahme*

## 9 Literaturverzeichnis

1. Alkhawaledh K. et.al.: Impact of dual-time-point 18F-FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med* 2008, 35:246-252.
2. Al-Sarraf N et. al.: Clinical implication and prognostic significance of standardized uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, 34:892–897.
3. Barger RL , Nandalur KR.: Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acad Radiol.* 2012 Feb;19(2):153-8.
4. Belley G. et.al.: Anatomic accuracy of FDG PET in nodal staging of bronchogenic carcinoma. *Radiology* 2000; 217:Suppl:361.
5. Beyer T, Townsend D, Brun T et. al.: A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41:1369-79.
6. Bille A et. al.: Evaluation of integrated positron emission tomography and computed tomography accuracy in detecting lymph node metastasis in patients with adenocarcinoma vs. squamous cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Mar; 43(3):574-9.
7. Boffetta et. al.: Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J. Natl. Cancer Inst.*1998; 90, 1440-1450.
8. Booth K. et.al.: The mediastinal staging accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computed Tomography in non-small cell lung cancer with variable time intervals to surgery. *Ulster Med J* 2013; 82(2):75-81
9. Brock CS et.al.: Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumors benefit oncology? *Eur J Nucl Med* 1997; 24:691-705.
10. Burger C. et.al.: PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:922-7.
11. Bybel B et. al.: PET and PET/CT imaging: what clinicians need to know. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 1075-1087.
12. Chung J et.al.: Comparison of [F18]-fluorodeoxyglucose uptake with glucose transporter-1 expression and proliferation rate in human glioma and non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2004; 25:11-7.
13. Deniz Koksall et. al.: The correlation of SUVmax. with pathological characteristics of primary tumor and the value of Tumor/ Lymph node SUVmax. ratio for predicting

metastasis to lymph nodes in resected NSCLC patients. *Journal of cardiothoracic surgery*. *J Cardiothoracic Surg*. 2013 Apr 4;8:63.

14. Dr. Joachim Bertz, Dr. Klaus Kraywinkel: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland-Entwicklung der Prävalenzen 1990-2010, Robert Koch-Institut 2010: S.61-68.

15. Duhaylongsod FG, Lowe VJ et. al.: Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg*. 1995, 60:1348–1352.

16. Gallagher B. et.al.: Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med*.1978; 19:533-541.

17. Gerard A et.al.: The Non-invasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2003; 123;147-156.

18. Goeckenjan G et. al.: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Stuttgart; Thieme Verlag 2010, S1-48.

19. Gritz E et.al.: Lung cancer: Now, more than ever, a feminist issue. *CA Cancer J Clin* 43 (4), 197-199.

20. Guillem J, Akhurst T et.al.: Sequential preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography assessment of response to preoperative chemoradiation: a means for determining longterm outcomes of rectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2004 Jul; 199(1):1-7.

21. Hamacher K et.al.: Efficient stereospecific synthesis of non-carrier-added 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 1986; 27:235-238.

22. Hamberg L. et.al.: The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med*. 1994; 35:1308-1312.

23. Harald Schicha, Otmar Schober. *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung*. Schattauer, Stuttgart, 2007, S. 28-29, 33-38, 55-58, 75-80).

24. Hashimoto Y. et. al.: Accuracy of PET for Diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG Uptake below the standardized Uptake Value of 2,5. *J Nucl Med* 2006; 47(3):426-31.

25. Herder GJ. et. al.: Traditional versus up-front[18F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch-cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006; 24:1800-1806.

26. Higashi K et. al.: 18 F-FDG uptake by the primary tumor as a predictor of intratumoral lymphatic vessel invasion and lymph node involvement in non-small cell lung cancer: analysis of a multicenter study. *J Nucl Med* 2005, 46:267–73.
27. [http://www.medimagingsales.com/staticfiles/customcms/files/137/siemens biograph 6- pet- ct-alt3.jpg](http://www.medimagingsales.com/staticfiles/customcms/files/137/siemens_biograph_6-pet-ct-alt3.jpg)
28. <http://www.sigmaaldrich.com>
29. Hudson et. al.: Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *Trans Med Imaging* 1994; 13:601-9.
30. Hustinx R. et.al.: Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1345-8.
31. Imdahl A. et.al.: Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. *Eur J Cardiothorac Surg.*2001; 20:324-329.
32. Ishibashi T et. al.: 18 F-FDG uptake in primary lung cancer as a predictor of intratumoral vessel invasion. *Ann Nucl Med* 2011, 25:547–553.
33. Joachim Rassow. *Duale Reihe Biochemie*. Thieme Duale Reihe Biochemie 2006 S.74-83.
34. Kazuyoshi S. et.al.: Differential diagnosis between 18F-FDG-avid metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer and benign nodes on dual-time point PET/CT scan. *Ann Nucl Med* 2009; 23:523–531.
35. Keyes J et.al.: SUV: standardized uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995; 36:1836-1839.
36. Khalaf M et.al.: Relation between nodule size and 18 F-FDG-PET SUV for malignant and benign pulmonary nodules. *J Hematol Oncol* 2008, 1:13.
37. Kim S. et.al.: Limited predictive value of dual-time-point F-18 FDG PET/CT for evaluation of pathologic N1 status in NSCLC patients. *Nuclear Medicine*. 36(6):434-9, 2011 Jun.
38. Klaus Herold: *Innere Medizin* 2010; S 381-385.
39. Kohl P, Degenhardt C et. al.: Moderne nuklearmedizinische Bildgebung - eine Philips-Perspektive. *Nuklearmediziner* 2007; 30: 257-271.
40. Krak N. et.al.: Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:294-301.
41. Kramer H. et. al.: The prognostic value of positron emission tomography in non-small cell lung cancer: analysis of 266 cases. *Lung Cancer* 2006; 52:213-217.

42. Kubota K et.al.: Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med.* 1990, 31:1927-1932.
43. Kubota K. et. al.: Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumor detection. *Eur J Nucl Med.*2001; 28:696-703.
44. Kubota K. et.al.: Additional value of FDG-PET to contrast enhanced-computed tomography (CT) for the diagnosis of mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer: a Japanese multicenter clinical study. *Ann Nucl Med.* 2011 Dec; 25 (10):777-86.
45. Kuhn F et.al.: Radiologische Verfahren. Thieme Duale Reihe Radiologie S. 55-68
46. Lordick K. et.al.: Positronen-Emissions-Tomographie bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltrakts. *Dtsch med Wochenschr* 2011; 136(20): 1061-1066, Georg Thieme Verlag
47. La Lev et. al.: Trends in mortality from cancer in the European Union, 1955-94. *Lancet* 1999 354, 742-743.
48. Lardinois D. et. al.: Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Positron Emission Tomography and Computed Tomography; *N Engl J Med* 2003; 348:2500-7.
49. Li M et.al.: Primary tumor PET/CT [<sup>18</sup>F]FDG uptake is an independent predictive factor for regional lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Imaging.* 2013 Feb 7;12:566-72.
50. Lo Farina F. et. al.: Metabolic regulation and enzyme alterations in the Morris hepatomas. *Cancer Res* 1968; 28: 1897–1900.
51. Lowe V. et.al.: Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med.*1994; 35:1771-1776.
52. Lowe V. et.al.: Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. *J Nucl Med.*1995; 36:883-887.
53. Lu P et. al.: A correlation study between maximum standardized uptake values and pathology and clinical staging in non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun.* 2010, 31:646–651.
54. Mamede M. et al.: [<sup>18</sup>F]-FDG uptake and PCNA, GLUT-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of lung. *Neoplasia* 2005; 7:369-79.
55. Man Hut et. al.: Value of Dual-Time-Point FDG PET/CT for Mediastinal Nodal Staging in Non–Small-Cell Lung Cancer Patients With Lung comorbidity. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 429–433.
56. Marine Soret et. al.: Partial Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2007; 48:932–945.

57. Matthies A. et.al.: Dual-time-point 18F-FDG PET for evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2002; 43:871-5.
58. Mc Culloch P. et.al.: Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98:27K-36K.
59. Minn H. et. al.: Uptake of 2-fluoro-2-deoxy-D-[U-14C]-glucose during chemotherapy in lung tumor. *Int J Rad Appl Instrum [B]* 1992; 19: 55–63.
60. Mohnike W, Hör G, Beyer T.: Technik und Anwendungen der PET/CT. In: *PET/CT-Atlas: ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik*. Berlin [u.a.]: Springer; 2006: 6-55.
61. Monakhov N et.al.: Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant human tissues. *J Natl Cancer Inst.* 1978 Jul 61(1):27-34.
62. Murakami T et.al.: Type 1 glucose transporter from the mouse which are responsive to serum, growth factor, and oncogenes. *J. Biol. Chem.* 2006; 267, 9300–9306.
63. Nakagawa M. et. al.: Diagnostic Accuracy of 18 F-2-deoxy-fluoro-D-glucose Positron Emission Tomography for pN1 Lymph Nodes in Patients with Lung Cancer. *Acta Radiol*; 2009 Jul; 50(6):638-44.
64. Nambu A et. al.: Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax.) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2008, 23:269–75.
65. Nelson C. et.al.: The interaction among glucose transport, hexokinase, and glucose-6-phosphatase with respect to 3H-2-deoxyglucose retention in murine tumor models. *Nucl Med Biol.* 1996; 23:533-541.
66. Nishiyama et.al.: Dual-time-point FDG-PET for evaluation of lymph node metastasis in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Nucl Med.* 22(4): 245-50, 2008 May.
67. Nomori H. et.al.: Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004; 45:19-27.
68. Nowak et. al.: Dual-modality PET/CT instrumentation today and tomorrow. *European Journal of Radiology* Volume 73, Issue 3, März 2010 S. 452-460.
69. Nowak D, Huber RM. Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung. In: *Tumorzentrum München, Hrsg. Manual der Tumore der Lunge und des Mediastinums*. München: Huber RM, 2006.
70. Ogawa J, Inoue H, Koide S: Glucose-transporter-type-1-gene amplification correlates with sialyl-Lewis-X synthesis and proliferation in lung cancer. *Int J Cancer* 1997,74:189–192.

71. Otmar Schober et.al.: PET-CT. Thieme, Stuttgart, 2007 S.1-4, 10-12, 16-22, 49-52.
72. Pauwels E. et.al.: FDG accumulation and tumor biology, Leiden Universitiy Medical Centre, Department of Radiology the Netherlands. Nucl Med Biol 1998; 25:317-322.
73. Pieterman R et.al.: Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. N Engl J Med 2002; 343:254-261.
74. Ponzio F. et.al.: Can the difference of the levels of glucose-6-phosphatase explain the mechanism of FDG-PET dual time point imaging? Eur J Nucl Med 2001; 28:212-219.
75. Rainer Klinke. Physiologie 5.Auflage. Thieme, Stuttgart: S.478-481, 2005.
76. Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland GEKID, Hrsg. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage Berlin: Robert-Koch-Institut, 2008
77. Rosenbaum S. et.al.: False-positive FDG-PET uptake the role of PET/CT. Eur Radiol 2006; 16: 1054-1065.
78. Ruoh-Fang Yen et.al.: 18F-FDG PET for the lymph node staging of non-small cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: Is dual time point imaging worth the effort? Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35:1305–1315.
79. Shatton J et. al.: Kinetic, electrophoretic and chromatographic studies on glucose-ATP phosphotransferases in rat hepatomas. Cancer Res 1969; 29: 1161–1172.
80. Sichuan Da. et.al.: Differentiation of malignant and benign superficial nodes by dual time point F-18-PET. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2009 May; 40(3):517-20.
81. Simonato L. et. al.: Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter country heterogeneity. Int J Cancer 2001; 91: 876–887.
82. Statistisches Bundesamt Wiesbaden, Todesursachen in Deutschland 2008. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Aktuell,templateId=renderPrint.psm> Stuttgart, 2004;79-83;2004.
83. Suzawa N, Ito M, Qiao S, Uchida K: Assessment of factors influencing FDG uptake in non-small cell lung cancer on PET/CT by investigating histological differences in expression of glucose transporters 1 and 3 and tumor size. Lung Cancer 2011, 72:191–198.
84. Takami Kasaia et.al.: Dual-time point scanning of integrated FDG PET/CT for the evaluation of mediastinal and hilar lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed as operable by contrast-enhanced CT. European Journal of Radiology 2010, 75:143–146.

85. Thomas M. et. al.: Therapy of bronchial carcinoma: interdisciplinary and with expertise. *Pneumologie* 2002; 56:90-93.
86. Townsend D. et.al.: Physical principles and technology of clinical PET imaging. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 133-145.
87. Tyczynski J et.al.: Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol* 2003; 4:45-55.
88. Ursus-Nikolaus Riede. *Allgemeine und spezielle Pathologie*, 5. komplett überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart 2004 S.128-154.
89. Verabschiedet in der 204. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 08./09. Dezember 2005. Strahlenschutz bei der Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie(PET/CT). [www.ssk.de](http://www.ssk.de)
90. Yamamoto T et.al.: Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170:223-230.
91. Yan Xiu et.al.: Dual-Time Point FDG PET Imaging in the Evaluation of Pulmonary Nodules With Minimally Increased Metabolic Activity. *Clin Nucl Med* 2007; 32:101-105.
92. Yong Soo Choi et. al.: Mediastinoscopy in Patients with Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:364-6.
93. Young-Sil et. al.: Diagnostic Performance of 18F-FDG PET/CT for Lymph Node Staging in Patients with Operable Non-small-cell Lung Cancer and Inflammatory Lung Disease. *Lung* (2008) 186:327-336.
94. Zhang L, Wang Y, Lei J et.al.: Dual time point 18FDG-PET/CT versus single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2013 Sep;54(7):770-7.
95. Zhuang et.al.: Dual-time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *Journal of Nuclear Medicine.* 42(9):1412-7, 2001 Sep.

## 10 Ehrenwörtliche Erklärung:

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 11 Danksagung:

Ich bedanke mich recht herzlich bei den folgenden Personen für die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Doktorarbeit ohne die das Gelingen mit Sicherheit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. Dr. Dr. R. Bauer und Frau Dr. D. Steiner für die Betreuung während der Doktorarbeit.

Herrn Dr. M. Preiß für die Einführung in die Computerprogramme des UKGM.

Den MTA's der Abteilung Nuklearmedizin.

Herrn Dr. Pons-Kühnemann für die statistische Beratung.

Meinen Eltern und Freunden die in der ein oder anderen mir als sehr stressig vorkommenden Situation für Abwechslung sorgten.

## **12 Tabellarischer Lebenslauf:**

---