

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Radiologie und Endoskopie
Klinik und Poliklinik für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. Gerhard Adam

Beitrag der PET/CT zur Dignitätsdiagnostik des pulmonalen Rundherdes im klinischen Alltag

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Finn Barz
aus Itzehoe

Hamburg, 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.09.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Janos Mester

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Kersten Peldschus

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	7
1.1 Der pulmonale Rundherd	7
1.2 Malignitätswahrscheinlichkeit des pulmonalen Rundherdes	8
1.3 Häufigkeit pulmonaler Rundherde	10
1.4 Zufallsbefund pulmonaler Rundherd: Initiales Procedere	12
1.5 Potential der Positronen-Emissions-Tomografie in der Dignitätsdiagnostik pulmonaler Läsionen	17
1.6 Beginn der Erstattungsfähigkeit der PET	19
1.7 Technische Voraussetzungen und Empfehlungen im Zeitalter der PET/CT	21
1.8 Quantitative Analyse der tumoralen FDG-Aufnahme	23
1.9 Fragestellungen	23
2. Material und Methoden	25
2.1 Projektbeschreibung	25
2.2 Malignitätswahrscheinlichkeit anhand des CT-Befundes	26
2.3 Durchführung der PET/CT	26
2.4 Erstellung der Befunde	27
2.5 Bestimmung der SUV _{max} -Werte	28
2.6 Bewertung der Rolle des Speicherverhaltens	28
2.7 Ermittlung der klinischen Endpunkte	28
2.8 Methoden der deskriptiven Statistik	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Patientenkollektiv	30
3.2 CT-Befunde	33
3.3 PET/CT-Befunde	37
3.4 Klinische Endpunkte	41
3.5 Differenzierung fester und weicher Endpunkte	44
3.6 Endpunkte besonderer Rundherdgruppen	45

	Seite
3.7	Variation von Sensitivität und Spezifität mit der Pre-Test-Wahrscheinlichkeit
	46
3.8	Variation von Sensitivität und Spezifität mit dem SUV_{max} -Schwellenwert
	47
3.9	Vergleich der Zusammenstellung der Patientenkollektive
	49
4.	Diskussion
	50
5.	Zusammenfassung
	60
5.1	Zusammenfassung deutsch
	60
5.2	Zusammenfassung englisch
	62
6.	Literaturverzeichnis
	64
7.	Danksagung
	72
8.	Eidesstattliche Versicherung
	73
9.	Anhang
	74
	Tab. 24: Übersichtstabelle des gesamten Datensatzes
	74

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung:	Erläuterung:
ACCP	American College of Chest Physicians
CT	Computertomografie
F-18	Fluor-18
FDG	Fluordesoxyglucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICES	Institute für Clinical Evaluative Sciences
MRT	Magnetresonanztomografie
NPW	negativer prädiktiver Wert
NSCLC	non-small cell lung cancer
P	Wahrscheinlichkeit
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PPW	positiver prädiktiver Wert
ROC	receiver operating characteristics
ROI	region of interest
SD	Standardabweichung
SPN	solitary pulmonary nodule
SUV	standard uptake value
TBC	Tuberkulose
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb.1: Pulmonaler Rundherd in der konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme	11
Abb.2: Diagramm zur Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv	32
Abb.3: Diagramm zur Altersstruktur im Patientenkollektiv	32
Abb.4: Kleiner pulmonaler Rundherd im CT	34
Abb.5: Pulmonale Masse im CT	35
Abb.6: Diagramm zur Größenverteilung und Malignitätswahrscheinlichkeit der Rundherde	37
Abb.7: Positiver Befund in der FDG-PET/CT	38
Abb.8: Negativer Befund in der FDG-PET/CT	39
Abb.9: Diagramm zu den PET/CT-Befunden	40
Abb. 10: Diagramm zu den klinischen Endpunkten	42
Abb. 11: Variation von Sensitivität und Spezifität mit dem SUV_{max} -Schwellenwert	48

(Alle Diagramme wurden selbst erstellt. Das Bildmaterial stammt aus dem Fundus des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Nuklearmedizin. Alle Bilder wurden anonymisiert.)

1. Einleitung

1.1 Der pulmonale Rundherd

Pulmonale Rundherde stellen ein weit verbreitetes klinisches Problem und eine Herausforderung für unterschiedliche medizinische Fachdisziplinen dar. Aufgrund der mannigfaltigen Ätiologie des Phänomens, welche von einem verhältnismäßig harmlosen benignen Tumor bis hin zu einem stark lebenslimitierenden Bronchialkarzinom reichen kann, zielt die vordringliche Fragestellung nach Detektion eines Rundherdes auf seine Wahrscheinlichkeit für Malignität ab (Harzheim et al. 2015, Weinberger et al. 2015).

Der solitäre pulmonale Rundherd – im englischsprachigen Raum als „solitary pulmonary nodule“, kurz SPN, bezeichnet – ist per definitionem eine einzelne rund bis oval geformte, vollständig von Lungenparenchym umgebene Läsion mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm, die in Abwesenheit sonstiger pulmonaler Abnormitäten auftritt. Terminologisch vom pulmonalen „Rundherd“ unterschieden werden Prozesse mit Ausmaßen von mehr als 3 cm: Hier spricht man von einer pulmonalen „Raumforderung“ oder „Masse“, die im Allgemeinen mit einem höheren Risiko für Malignität assoziiert ist (Harzheim et al. 2015, Tammemagi et al. 2009, Siegelman et al. 1986, Zerhouni et al. 1986). Wichtige radiologische Eigenschaften eines pulmonalen Rundherdes bzw. einer pulmonalen Raumforderung, welche Hinweise auf die Dignität beinhalten können, sind u.a. die Größe des Herdes und seine Art bzw. Attenuierung. Ferner spielen weitere Eigenschaften bei einer Dignitätsbeurteilung in der Röntgenbildgebung eine Rolle: Während sich benigne Prozesse größenstabil präsentieren, eine eher scharfe Begrenzung haben und nicht selten Verkalkungen aufweisen, imponieren maligne Prozesse vor allem durch eine rasche Größenzunahme bei Verlaufskontrollen und eine eher unscharfe Begrenzung. Verkalkungen sind bei pulmonalen Rundherden maligner Genese nicht typisch (Hoffmann und Dienemann 2000).

Wie bereits erwähnt weisen pulmonale Rundherde unterschiedlichste Ursachen auf. Im Falle einer malignen Genese kann es sich beispielsweise um ein Bronchialkarzinom oder Metastasen primär extrapulmonaler Tumoren handeln (Hoffmann und Dienemann 2000). Auf Seiten benigner Entitäten stehen u.a.

benigne Tumoren, Manifestationen von infektiösen und/oder entzündlichen Erkrankungen sowie vaskuläre oder kongenitale Fehlbildungen der Lunge im Vordergrund. Einen Überblick über die mannigfaltigen benignen Ursachen pulmonaler Rundherde liefert Tabelle 1.

Wird bei einem Patienten ein pulmonaler Rundherd im Röntgenbild festgestellt, ist im Allgemeinen eine weitere Abklärung inklusive einer Einschätzung der Malignitätswahrscheinlichkeit indiziert.

Ätiologie benigner pulmonaler Rundherde	
Art der Pathologie:	Beispiele:
benigne Tumoren	Hamartom
	Teratom
	Lipom
	Chondrom
infektiös	Granulom (z.B. bei TBC)
	Pneumonie
	Abszess
	Pilzinfektion
entzündlich	Rheumatoide Arthritis
	Granulomatose mit Polyangiitis
	Sarkoidose
	Lungenfibrose
vaskulär	AV-Malformation
	Hämatom
	Lungeninfarkt
kongenital	bronchogene Zyste
	Lungensequester

Tab. 1: Ätiologie benigner pulmonaler Rundherde (Bateson 1965, Erasmus et al. 2000)

1.2 Malignitätswahrscheinlichkeit des pulmonalen Rundherdes

Im Falle der Detektion eines pulmonalen Rundherdes bei einem Patienten sollte zunächst eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für einen malignen Tumor unter Zuhilfenahme unterschiedlicher Kriterien erfolgen. Zu diesen Kriterien gehören neben klinischen und radiologischen Gesichtspunkten auch quantitative Modelle (Weinberger et al. 2015).

Im Bereich klinischer Merkmale gelten vor allem eine positive Raucheranamnese sowie ein fortgeschrittenes Patientenalter als prädisponierend für Malignität. Jedoch sind auch weitere Merkmale wie Familienanamnese oder Geschlecht des Patienten bei der individuellen Risikokalkulation zu berücksichtigen (Toomes et al. 1983, Gohagan et al. 2004, Neifeld et al. 1977).

Auf Seiten der quantitativen Modelle hat sich unter anderem das sog. „Brock model“ etabliert, welches auf Basis von Daten der Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer screening study und der British Columbia Cancer Agency study erstellt wurde. Merkmale, welche diesem Modell als Prädiktoren für Malignität dienen, sind neben einigen der o.g. Kriterien u.a. eine größere Rundherdgröße sowie eine teilsolide Attenuierung in der CT (Computertomografie). Auch wenn gerade der Einbezug der Attenuierung als eine der Stärken des Modells gewertet wird und das Modell stets einen exzellenten negativen prädiktiven Wert von 99% bei der Diskriminierung maligner und benignen Entitäten erzielt, ist es nur begrenzt, nämlich ausschließlich auf Hochrisikogruppen wie Raucher und Ex-Raucher, valide anwendbar (McWilliams et al. 2013). Ein weiteres Modell, welches vor allem auf Grundlage von Daten konventioneller Röntgen-Thorax-Untersuchungen kreiert wurde, ist das sog. „Mayo Clinic model“. Dieses Modell nutzt sechs Merkmale (fortgeschrittenes Alter, positive Raucheranamnese, Krebs in der Vorgeschichte, Rundherddurchmesser, ausgefranter Rand sowie Lokalisation des Nodulus im Oberlappen) als Prädiktoren für einen malignen Prozess (Swensen et al. 1997).

Neben einschlägigen klinischen Kriterien sowie quantitativen Modellen sind es, wie zuvor erwähnt, auch radiologische Merkmale, die wichtige Hinweise auf die Dignität eines pulmonalen Rundherdes liefern. Auch wenn ein Teil der pulmonalen Rundherde zunächst in der Röntgen-Thorax-Aufnahme imponiert und technische Innovationen wie die Dual-Energy-Subtraction-Technik die Sensitivität des konventionellen Röntgens in Bezug auf die Detektion pulmonaler Rundherde verbessern, ist in vielen Fällen eine Aufarbeitung durch weiterführende Bildgebungsmethoden indiziert (Szucs-Farkas et al. 2013). Die anschließende Maßnahme in der diagnostischen Aufarbeitung eines pulmonalen Rundherdes stellt die Computertomografie dar, sofern für den Patienten potentielle therapeutische Konsequenzen bestehen und keine disseminierte maligne Erkrankung vorbekannt ist (Webb 1990, Hoffmann und Dienemann 2000).

Im Computertomogramm sind wiederum bestimmte Merkmale des Rundherdes für seine artdiagnostische Einordnung von Interesse. Zu diesen Merkmalen gehören Größe, innere Eigenschaften (wie die Attenuierung), Begrenzung, Rand, Halo- und Reverse-Halo-Zeichen, Satelliten-Noduli sowie Wachstumsrate.

Im Hinblick auf die Rundherdgröße geht man im Allgemeinen von einer positiven Korrelation zwischen dem Durchmesser des Nodulus und seiner Malignitätswahrscheinlichkeit aus, wobei jedoch eine geringe Größe Malignität nicht kategorisch ausschließt (McMahon et al. 2005).

In Bezug auf die Attenuierung gilt grundsätzlich eine Einteilung in solide und subsolide Rundherde (Weinberger et al. 2015). Subsolide Noduli beinhalten eine milchglasartige Komponente mit einer Dichte, die zwischen der Dichte von Lungenparenchym und der von Weichteilen angesiedelt ist. Sie haben in der Regel andere Ursachen als solide Rundherde. Nichtsdestotrotz können beide Rundherdarten Manifestationen von Lungenkrebs darstellen (Truong et al. 2014). Neben der Rundherdgröße und –attenuierung haben auch weitere oben genannte radiologische Merkmale Relevanz für die dignitätsdiagnostische Einordnung pulmonaler Rundherde. Da sie jedoch in diesem Projekt allenfalls eine untergeordnete Rolle einnehmen, werden sie an dieser Stelle nicht weiter diskutiert.

1.3 Häufigkeit pulmonaler Rundherde

Wie zu Beginn erwähnt stellen pulmonale Rundherde eine weitverbreitete klinische Problemstellung dar. Früher Massenscreening-Studien zufolge werden pulmonale Noduli bei 0,09 bis 0,2% aller konventionellen Röntgen-Thorax-Untersuchungen detektiert (Comstock et al. 1956, Good et al. 1958). Ein Beispiel für einen pulmonalen Rundherd im konventionellen Röntgen-Thorax liefert Abb. 1.

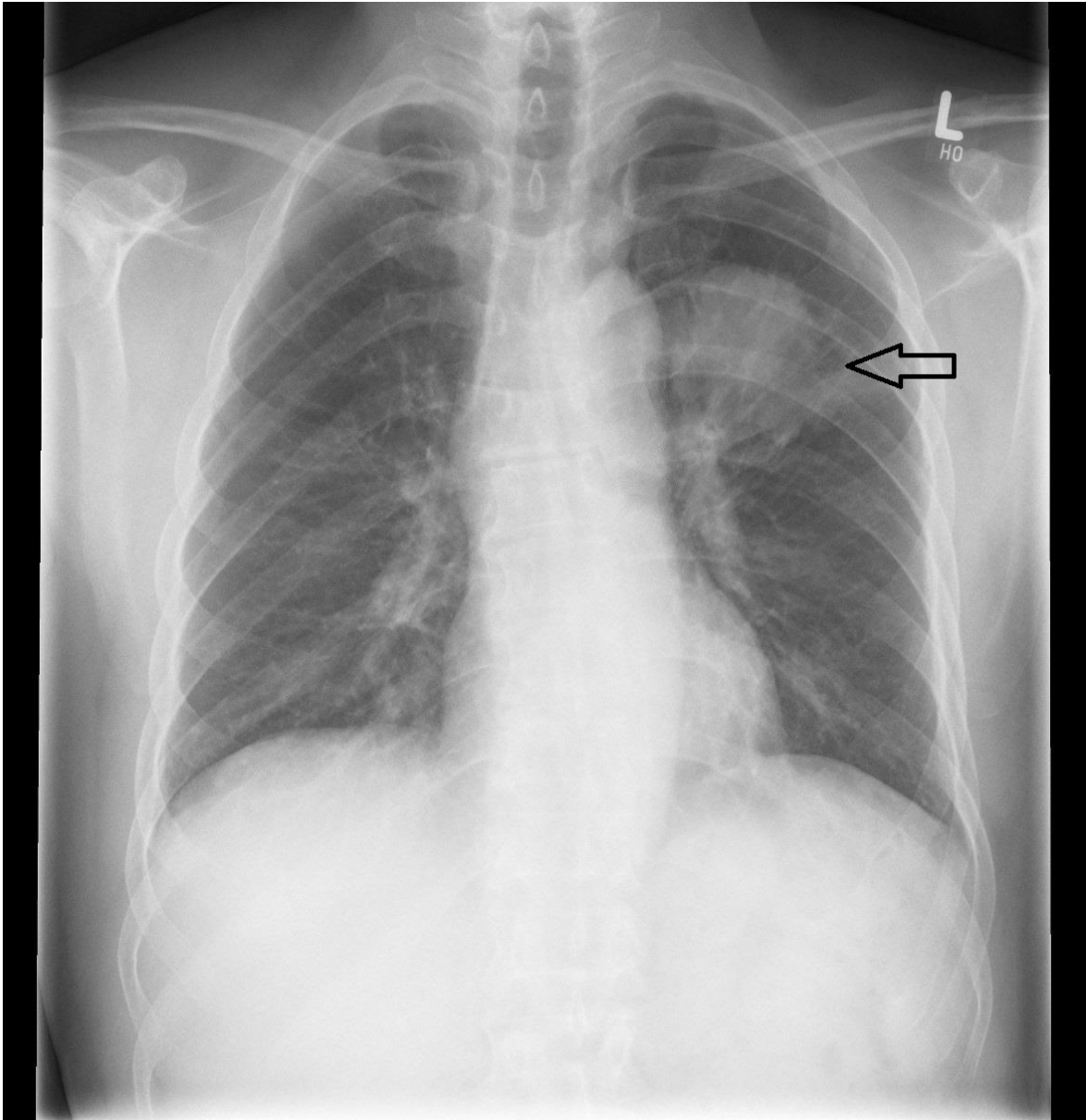


Abb. 1: Pulmonaler Rundherd in der konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme: *In dieser konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax bei einem 57-jährigen Patienten ist ein etwa 5,5 cm messender pulmonaler Rundherd im linken Oberfeld zu erkennen.*

Quelle: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Nuklearmedizin. Das Bildmaterial wurde anonymisiert.

Im Vergleich zum konventionellen Röntgen verfügt die Computertomografie hingegen über eine erhöhte Sensitivität in der Diagnostik insbesondere kleiner pulmonaler Rundherde, sodass es hier oftmals zu einer Detektion mehrerer suspekter Herde bei einem Patienten kommt. Bei bis zu 50% der Patienten, bei denen man im konventionellen Röntgen-Thorax-Bild lediglich eine solitäre pulmonale Läsion erkennt, kommt es im Verlauf zur Detektion multipler pulmonaler Rundherde in der CT (Costello et al. 1991). Durch die mittlerweile weitreichende Verfügbarkeit der Computertomografie kommt es folglich auch zu einem Anstieg der Zahl diagnostizierter pulmonaler Rundherde (Tang et al. 2003). Im Rahmen des US-amerikanischen National Lung Screening Trial, bei dem ein Patientenkollektiv von Hochrisikopatienten für Lungenkrebs jährlich entweder per Low-Dose-CT oder Röntgen-Thorax untersucht wurde, konnten pulmonale Rundherde mit einer Größe von >4 mm gar bei 27,3% der per CT untersuchten Patienten detektiert werden (Aberle et al. 2011).

1.4 Zufallsbefund pulmonaler Rundherd: Initiales Procedere

Kommt es bei einem Patienten zur Detektion eines pulmonalen Rundherdes, liegt das primäre Augenmerk einerseits auf der schnellen Diagnose eines malignen Tumors, sofern vorhanden. Begründet ist dies vor allem durch eine äußerst geringe 5-Jahres-Überlebensrate von Bronchialkarzinomen fortgeschrittener Stadien. Andererseits gilt es jedoch auch, unnötige Risiken invasiver Diagnostik im Falle einer benignen Ätiologie der Läsion zum Wohle des Patienten zu vermeiden (Harzheim et al. 2015). Selbst im Rahmen einer Population von Hochrisikopatienten ist eine Mehrzahl detektierter pulmonaler Rundherde benignen Genese. Bei einem maximalen Durchmesser von <10 mm beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein Bronchialkarzinom beispielsweise lediglich $<5\%$ (Gohagan et al. 2004).

Die zur Zeit optimale Strategie in der diagnostischen Aufarbeitung eines solitären pulmonalen Rundherdes basiert eher auf klinischer Erfahrung und genauer Kenntnis der zur Verfügung stehenden diagnostischen Modalitäten als auf wissenschaftlicher Evidenz, gewonnen mit Hilfe kontrollierter Studien (Harzheim et al. 2015). Wie in Abschnitt 1.2 diskutiert steht am Anfang der Evaluation eines pulmonalen Rundherdes eine Einschätzung der Malignitätswahrscheinlichkeit unter

Einbezug klinischer und radiologischer Gesichtspunkte oder auch quantitativer Modelle.

Im Hinblick auf die weitere radiologische Evaluation einer pulmonalen Läsion nimmt die hochauflösende Schnittbildgebung im Sinne einer Computertomografie eine zentrale Stellung ein: Aufgrund der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und vermehrter Verfügbarkeit der Bildgebungsmodalität stellt die CT die allgemeine Erstlinienuntersuchung eines pulmonalen Nodulus infolge einer konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme dar (Siegelman et al. 1986, Swensen et al. 2002).

Der wichtigste radiologische Prädiktor im Hinblick auf Malignität ist die Rundherdgröße (Harzheim et al. 2015). Einer aktuellen Größe-Risiko-Skala zufolge besteht bei einem Rundherd mit einem Durchmesser von weniger als 5 mm eine Malignitätswahrscheinlichkeit von <1%, bei Noduli von 5 bis 9 mm von 2 bis 6%, bei Noduli von 8 bis 20 mm von 18% und bei Herden größer als 20 mm von über 50% (Weinberger et al. 2015).

Einen entscheidenden Cut-Off-Wert in Bezug auf die Rundherdgröße, welcher für das weitere diagnostische Management von Bedeutung ist, stellt ein Durchmesser von 8 mm dar. Pulmonale Rundherde mit einer Größe oberhalb dieses Grenzwertes folgen einem komplexen diagnostischen Algorithmus, in dem sowohl die Risiken einer invasiven Probenentnahme als auch die Pre-Test-Wahrscheinlichkeit für Malignität Berücksichtigung finden. Hier liefern im Gegensatz zum Falle eines kleineren Rundherdes auch funktionelle Bildgebungsmodalitäten wie die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) oder Biopsieverfahren validere Ergebnisse und müssen somit als Optionen in Betracht gezogen werden. Eine definitive Diagnosestellung bei gleichzeitiger therapeutischer Intervention gelingt allerdings nur mit Hilfe eines chirurgischen Verfahrens (Harzheim et al. 2015).

Pulmonale Noduli, deren maximaler Durchmesser einen Wert von 8 mm nicht überschreitet, werden nach einem abweichenden diagnostischen Algorithmus aufgearbeitet. Einen ersten Ansatz für solch eine gesonderte und systematische diagnostische Vorgehensweise nach Detektion kleiner pulmonaler Rundherde stellten die 2005 von der Fleischner Society publizierten Empfehlungen für das diagnostische Management kleiner pulmonaler Noduli dar (McMahon et al. 2005). Die ursprünglichen Empfehlungen wurden anschließend im Jahre 2013 um gesonderte Empfehlungen für subsolide Rundherde ergänzt (Naidich et al. 2013).

2017 erfolgte dann die Publikation überarbeiteter Kriterien sowohl für solide als auch subsolide Noduli (McMahon et al. 2017).

In der Zeit vor Publikation dieser Empfehlungen wurde im Falle der Detektion eines pulmonalen Rundherdes grundsätzlich ein Follow-Up per CT über eine minimale Zeitspanne von 2 Jahren durchgeführt, eine Vorgehensweise, die ihren Ursprung in der Zeit vor der Verbreitung der modernen Multidetektor-Computertomografie hatte und sich im Angesicht einer vermehrten Detektion pulmonaler Rundherde bei Patienten sowohl in Bezug auf Kosten als auch Strahlenbelastung als unökonomisch erwies. Aufgrund des ebenfalls eingetretenen Zugewinns an Informationen, z.B. über die Prävalenz, biologische Charakteristika und Wachstumsgeschwindigkeit des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, kam es zu einer Überarbeitung der bestehenden Leitlinien (McMahon et al. 2005).

Einen Überblick über die ursprünglichen und aktuellen Empfehlungen der Fleischner Society zum diagnostischen Management pulmonaler Rundherde liefern die Tabellen 2 bis 5:

Empfehlungen 2005 – Solide Rundherde

	niedriges Risiko:	hohes Risiko:
≤ 4 mm:	- kein Follow-Up	- CT nach 12 Monaten optional
4 - 6 mm:	- initiales Follow-Up-CT nach 12 Monaten, bei unverändertem Befund kein weiteres Follow-Up	- initiales Follow-Up-CT nach 6-12 Monaten, bei unverändertem Befund Follow-Up nach 18-24 Monaten
6 - 8 mm:	- initiales Follow-Up-CT nach 6-12 Monaten, bei unverändertem Befund Follow-Up nach 18-24 Monaten	- initiales Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, dann nach 9-12 Monaten und 24 Monaten bei unverändertem Befund
> 8 mm:	- Follow-Up-CT nach 3,9 und 24 Monaten - KM-CT/PET/Biopsie	siehe niedriges Risiko

Tab. 2 : Empfehlungen der Fleischner Society 2005, solide Rundherde; niedriges Risiko: negative/minimale Raucheranamnese/sonstige Risikofaktoren; hohes Risiko: positive Raucheranamnese und/oder weitere bekannte Risikofaktoren wie Asbestexposition etc. (McMahon et al. 2005)

Empfehlungen 2013 – Subsolide Rundherde

solitär, rein subsolide:	solitär, teilsolide:	multiple, subsolide:
- ≤ 5 mm: kein Follow-Up-CT	- initiales Follow-Up-CT nach 3 Monaten	- rein subsolide, ≤ 5 mm: Follow-Up-CT nach 2 und 4 Jahren
- > 5 mm: initiales Follow-Up-CT nach 3 Monaten, dann jährliche CT-Kontrollen für 3 Jahre	- bei Befundpersistenz und solider Komponente < 5 mm: jährliche CT-Kontrollen für 3 Jahre - bei Befundpersistenz und solider Komponente ≥ 5 mm: Biopsie/OP	- rein subsolide, > 5 mm, keine dominante Läsion: initiales Follow-Up-CT nach 3 Monaten, danach jährliche CT-Verlaufskontrollen für 3 Jahre - dominante Läsion mit teilsolider/solider Komponente: initiales Follow-Up-CT nach 3 Monaten, bei Befundpersistenz Biopsie/OP

Tab 3: Empfehlungen der Fleischner Society 2013, subsolide Rundherde (Naidich et al. 2013)

**Empfehlungen 2017 –
Solide Rundherde**

	niedriges Risiko:	hohes Risiko:
solitär:		
< 6 mm:	- kein Follow-Up	- CT nach 12 Monaten optional
6 - 8 mm:	- Follow-Up-CT nach 6-12 Monaten, weiteres Follow-Up nach 18-24 Monaten erwägen	- Follow-Up-CT nach 6-12 Monaten, bei Befundpersistenz weiteres CT nach 18-24 Monaten
> 8 mm:	- Follow-Up-CT nach 3 Monaten/PET/Biopsie erwägen	siehe niedriges Risiko
multiple:		
< 6 mm:	- kein Follow-Up	- Follow-Up-CT nach 12 Monaten optional
6 - 8 mm:	- Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, weiteres Follow-Up nach 18-24 Monaten erwägen	- Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, bei Befundpersistenz weiteres CT nach 18-24 Monaten
> 8 mm:	- Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, weiteres Follow-Up nach 18-24 Monaten erwägen	- Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, bei Befundpersistenz weiteres CT nach 18-24 Monaten

Tab. 4: Empfehlungen der Fleischner Society 2017, solide Rundherde; niedriges Risiko: negative/minimale Raucheranamnese/sonstige Risikofaktoren; hohes Risiko: positive Raucheranamnese und/oder weitere bekannte Risikofaktoren wie Asbestexposition etc. (McMahon et al. 2017)

Empfehlungen 2017 – Subsolide Rundherde		
solitär, rein subsolide:	solitär, teilsolide:	multiple, subsolide:
- < 6 mm: kein Follow-Up-CT	- < 6 mm: kein Follow-Up-CT	- < 6 mm: Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, bei unverändertem Befund CT nach 2 und 4 Jahren erwägen
- ≥ 6 mm: initiales Follow-Up-CT nach 6-12 Monaten, dann CT alle 2 Jahre für insgesamt 5 Jahre	- ≥ 6 mm: Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, bei Befundpersistenz und solider Komponente < 6 mm jährliche CT-Kontrollen für 5 Jahre	- ≥ 6 mm: Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, weitere Diagnostik basierend auf Risikoprofil des dominanten Nodulus

Tab. 5: Empfehlungen der Fleischner Society 2017, subsolide Rundherde (McMahon et al. 2017)

Betrachtet man die ursprünglichen und aktuellen Empfehlungen im Vergleich, imponiert neben geringfügigen Änderungen von Grenzwerten der Rundherdgröße vor allem eine Mitberücksichtigung von Befundkonstellationen mit multiplen Noduli in der überarbeiteten Version von 2017.

Die Empfehlungen der Fleischner Society stellen die am häufigsten zitierten Empfehlungen für die diagnostische Aufarbeitung kleiner pulmonaler Rundherde dar (Eisenberg et al. 2010) und stellen die Computertomografie als hochauflösende Schnittbildgebungsmodalität in das Zentrum der diagnostischen Algorithmen. Nichtsdestotrotz bleibt festzuhalten, dass die Evaluation der Morphologie eines Rundherdes im CT zwar durchaus hilfreich in der Einschätzung der Malignitätswahrscheinlichkeit sein kann, jedoch selten verlässliche Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Dignität ohne weiterführende Diagnostik zulässt (Harzheim et al. 2015).

1.5 Potential der Positronen-Emissions-Tomografie in der Dignitätsdiagnostik pulmonaler Läsionen

Wie Tabelle 2 zeigt, findet bereits in den ursprünglichen Empfehlungen der Fleischner Society für das diagnostische Management pulmonaler Rundherde das Verfahren der Positronen-Emissions-Tomografie als zusätzliche diagnostische Modalität im Bereich der Untersuchung größerer pulmonaler Läsionen von über 8

mm Erwähnung. Das Verfahren der PET, das in diesem Falle unter Zuhilfenahme des Tracers 18-Fluordesoxyglucose (FDG) durchgeführt wird, ist im Gegensatz zur rein morphologischen CT-Diagnostik eine Modalität der funktionellen Bildgebung. Bereits Anfang der 1930er-Jahre beobachtete man bei malignen Tumorzellen einen erhöhten Glucoseumsatz im Gegensatz zu nicht kanzerös veränderten Zellen (Warburg 1931), eine Erkenntnis, welche die Basis für jegliche biochemisch-funktionelle Bildgebung darstellt. Die in der FDG-PET zum Einsatz kommende Carrier-Substanz Desoxyglucose ist ein Glucoseanalogon, welches über die gleichen Transportproteine in Zellen eingeschleust wird wie physiologisch vorkommende Glucose. Die intrazelluläre Verarbeitung der Substanz erfolgt zunächst über das Enzym Hexokinase, eine weitere Verstoffwechselung findet jedoch im Gegensatz zum Stoffwechselweg der physiologischen Glucose nicht statt, sodass es zum Verbleiben des Metaboliten in der Zelle kommt (Som et al. 1980, Sokoloff et al. 1977, Huang et al. 1980, Phelps et al. 1979). 18-Fluordesoxyglucose, eine Form der Desoxyglucose, die zur Detektion mit dem Positronenstrahler Fluor-18 (F-18) gekoppelt ist, wird somit proportional zum Glucoseumsatz der Zellen sowohl in benigne als auch maligne Zellen aufgenommen und retiniert. Im Angesicht der höheren metabolischen Aktivität maligner Gewebe kann die Fluordesoxyglucose so zur Detektion metabolisch aktiver maligner Tumoren eingesetzt werden (Hawkins et al. 1988, 1991, 1986; Messa et al. 1992).

Der Bildgebungsmodalität der FDG-PET wurde in den Empfehlungen der Fleischner Society von 2005 nicht zum ersten Mal Relevanz im Hinblick auf die Dignitätsdiagnostik pulmonaler Läsionen zugesprochen. Bereits in deutlich älteren Arbeiten, wie beispielsweise von Rege (Rege et al. 1993) oder Hübner (Hübner et al. 1995), konnten Hinweise für einen Nutzen der PET in der Diagnostik maligner Entitäten des Thorax gewonnen werden, wobei genauere Untersuchungen im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität des Verfahrens zum Gegenstand späterer Studien mit größeren Patientenkollektiven werden sollten (Rege et al. 1993).

1.6 Beginn der Erstattungsfähigkeit der PET

Ungeachtet der Tatsache, dass bereits frühere Arbeiten einen Nutzen der Positronen-Emissions-Tomografie in der Dignitätsdiagnostik pulmonaler Rundherde nahelegten, blieb das nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren zunächst vom Katalog der durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erstattungsfähigen Leistungen ausgeschlossen. Basis hierfür stellte zunächst ein Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 26.02.2002 dar, laut welchem die PET zwar ein „vielversprechendes Verfahren“ darstelle, im Hinblick auf „Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit [...] bei den geprüften Indikationen“ jedoch weiterhin in Frage gestellt wurde (Abschlussbericht G-BA 2007).

In der Folgezeit kam es dann allerdings zu einer erneuten Prüfung der diagnostischen Genauigkeit und Aussagekraft der PET mittels eines aktuelleren Bewertungsverfahrens, sodass der sog. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), oberstes Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und –kassen, per Beschluss am 18.01.2007 (Inkrafttreten am 01.04.2007) das Verfahren der Positronen-Emissions-Tomografie in Bezug auf klar definierte Indikationen zum Teil des GKV-Leistungskataloges werden ließ. Diese eindeutig festgelegten Indikationen umfassen

- die Bestimmung des Tumorstadiums von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Fernmetastasen,
- den Nachweis von Rezidiven bei primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen und
- die Charakterisierung von Lungenrundherden, insbesondere die Beurteilung der Dignität peripherer Rundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (Abschlussbericht G-BA 2007).

Als Basis für die Prüfung und den Beschluss des G-BA diente eine Reihe ausgewählter größerer Schlüsselarbeiten und Publikationen unterschiedlicher

Autoren und Institute, welche sich jeweils mit der Rolle und Leistungsfähigkeit der Positronen-Emissions-Tomografie im Rahmen der Diagnostik von Lungenkarzinomen und –rundherden befassen. Die Liste der zur wissenschaftlichen Nutzungsbewertung herangezogenen Publikationen umfasst insgesamt 17 Arbeiten, die im entsprechenden Abschlussbericht des G-BA aufgeführt und zuvor allesamt auf ihre Relevanz bezüglich der zu prüfenden Indikationen kontrolliert wurden. Beim Auswahlverfahren der wissenschaftlichen Quellen wurden zudem nur Arbeiten zugelassen, die auf Grundlage von Vollringscannern erstellt wurden. Studien, die hingegen mit Systemen mit unschärferer Auflösung arbeiteten, wurden nicht berücksichtigt (Abschlussbericht G-BA 2007).

Eine zentrale Stellung in der Publikationsauswahl des G-BA nahm eine Metaanalyse von Gould et al. aus dem Jahre 2001 ein. In dieser Arbeit wurde u.a. gezeigt, dass die PET in der Dignitätsdiagnostik von Lungenrundherden ab einer Größe von 1 cm über eine hohe Sensitivität von 96,8% sowie eine Spezifität von 77,8% und damit über eine suffiziente diagnostische Genauigkeit verfügt (Gould et al. 2001). Die Stärken der besagten Metaanalyse bestanden laut G-BA in einer nahezu „einwandfreien“ Methodik, in der großen Anzahl einheitlich bewerteter Lungenrundherde sowie in der Tatsache, dass die Studiensituation gut auf Deutschland bzw. die deutsche Bevölkerung übertragbar sei. Die Schwäche der Arbeit bestand dagegen lediglich in der „für Metaanalysen typische[n] inhärente[n] Unschärfe der Studienbedingungen“ (Abschlussbericht G-BA 2007).

Unter Einbezug weiterer richtungsweisender Arbeiten (darunter Perleth et al. 2003, ICES 2004) ging der G-BA in seinem Abschlussbericht letztendlich von einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 78% der PET aus, wobei eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit für keine andere Bildgebungsmodalität, wie die CT oder MRT (Magnetresonanztomografie), belegt sei. Besonders im Falle von Patienten mit erhöhtem OP-Risiko sei das nichtinvasive nuklearmedizinische Verfahren gegenüber einer invasiven Vorgehensweise vorteilhaft (Abschlussbericht G-BA 2007).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der G-BA mit seinem Beschluss aus dem Jahre 2007, der dazu führte, dass die Positronen-Emissions-Tomografie im Rahmen der beschriebenen Indikationen Einzug in den Leistungskatalog der GKV

hielt, die entscheidenden Rahmenbedingungen für den heutzutage regelmäßigen Einsatz der F-18-FDG-PET/CT in der Dignitätsdiagnostik pulmonaler Rundherde schuf.

1.7 Technische Voraussetzungen und Empfehlungen im Zeitalter der PET/CT

Heutzutage ist die Positronen-Emissions-Tomografie in Form des kombinierten Verfahrens einer PET/CT eine weit verbreitete diagnostische Modalität in der Evaluation pulmonaler Rundherde (Callister et al. 2016).

Die bereits im letzten Abschnitt erwähnten Werte für die Sensitivität und Spezifität der FDG-PET allein, welche in der Metaanalyse von Gould et al. im Jahre 2001 publiziert wurden, konnten in späteren Studien bestätigt werden. In einer Arbeit von Cronin et al. aus dem Jahre 2008 erreichte die PET beispielsweise eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 82% (Cronin et al. 2008).

Das integrierte Verfahren der PET/CT kombiniert wiederum die funktionelle Bildgebungsmodalität der PET mit der rein morphologischen Bildgebung einer Computertomografie und bietet somit eine optimierte anatomische Lokalisierbarkeit der Anreicherung der Tracersubstanz. Die PET/CT erreichte in einer Reihe unterschiedlicher Studien höhere Werte für die Sensitivität und Spezifität als die einzelnen Bildgebungsmodalitäten isoliert (Nie et al. 2006, Zhao et al. 2015). Die Werte für Sensitivität und Spezifität, die das Bildgebungsverfahren in unterschiedlichen Studien erreichte, divergieren zum Teil jedoch deutlich. Während die PET/CT in einer Studie von Kim et al. aus dem Jahre 2007 eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 85% erzielte (Kim et al. 2007), ermittelten Li et al. 2014 eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von lediglich 38% für die Bildgebungsmodalität (Li et al. 2014). Tabelle 6 gibt einen Überblick über die in unterschiedlichen Arbeiten ermittelten Werte für die Sensitivität und Spezifität der PET/CT.

Sensitivität und Spezifität der PET/CT		
	Sensitivität	Spezifität
Kim et al. (2007)	97%	85%
Martins et al. (2008)	93%	72%
Chang et al. (2010)	88%	89%
Li et al. (2014)	80%	38%
Garcia-Velloso et al. (2016)	84%	95%
Calcagni et al. (2016)	72,6% (kleine Rundherde)	88,0% (kleine Rundherde)
	89,5% (große Rundherde)	70,8% (große Rundherde)

Tab. 6: Sensitivität und Spezifität der PET/CT in verschiedenen Studien

Wie bereits im Abschnitt 1.4 in den Tabellen 2 und 4 dargestellt, empfiehlt die Fleischner Society sowohl in ihren ursprünglichen als auch in den aktuellen Leitlinien einen Einsatz der Positronen-Emissions-Tomografie erst ab einer Rundherdgröße von mehr als 8 mm. Im Allgemeinen wird die diagnostische Wertigkeit der PET/CT im Bereich kleiner pulmonaler Läsionen mit einer Größe von weniger als 1 cm nach wie vor kontrovers diskutiert, vermutlich begründet durch einen Mangel an entsprechenden Daten und die Heterogenität der Methoden (Callister et al. 2016). In einer Arbeit aus dem Jahre 2007 erreichte die PET/CT im Bereich besagter kleiner pulmonaler Noduli lediglich eine Sensitivität von 83% bei einer Spezifität von 100% (Veronesi et al. 2007). Die Beurteilung pulmonaler Noduli < 8 mm gestaltet sich auch aktuell aufgrund technischer Gegebenheiten wie mangelnder Bildauflösung problematisch, jedoch lässt der technische Fortschritt in den entsprechenden Bereichen auf eine Verbesserung des besagten unteren Grenzwertes hoffen (Callister et al. 2016).

In der alten Fassung der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zum Lungenkarzinom, die im Februar 2018 in nicht vollständig aktualisierter Fassung veröffentlicht wurde, wird der Einsatz der FDG-PET/CT in der Dignitätsdiagnostik eines isolierten Rundherdes ab einer Rundherdgröße von 8-10 mm bei Patienten mit erhöhtem OP-Risiko empfohlen (Empfehlungsgrad A; Goeckenjan et al. 2011). Die deutsche Leitlinie stimmt somit im Allgemeinen mit der ursprünglichen und auch aktuellen Empfehlung der Fleischner Society überein, wobei in der Leitlinie im Gegensatz zur internationalen

Empfehlung keine gesonderte Betrachtung solider und subsolider Rundherde stattfindet. Als Basis für die S3-Leitlinie diene u.a. die bereits erwähnte Metaanalyse von Gould et al. aus dem Jahre 2001 sowie zwei neuere Metaanalysen von Ung et al. und Wahidi et al., welche beide aus dem Jahre 2007 stammen und zu unterschiedlichen Ergebnissen im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität der Positronen-Emissions-Tomografie gelangten: Während in der Arbeit von Ung et al. eine Sensitivität im Bereich von 79-100% und eine Spezifität im Bereich von 49-90% ermittelt wurden, erzielte die PET in der Arbeit von Wahidi et al. eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 83% in der Dignitätsdiagnostik pulmonaler Rundherde (Ung et al. 2007, Wahidi et al. 2007).

1.8 Quantitative Analyse der tumoralen FDG-Aufnahme

Eine weitere Erkenntnis, die in der Metaanalyse von Ung et al. diskutiert wurde und in der Folge Einzug in die deutsche S3-Leitlinie hielt, ist die Bedeutung der tumoralen FDG-Aufnahme für die diagnostische Genauigkeit der PET bei der Charakterisierung eines Rundherdes. Da die Beurteilung durch die PET von dem Ausmaß der FDG-Aufnahme des Tumors abhängt, soll folglich eine Erwähnung desselbigen im nuklearmedizinischen Befundbericht der entsprechenden PET-Untersuchung in Form des „standardized uptake value“ (SUV) erfolgen (Ung et al. 2007, Goeckenjan et al. 2011). In einschlägiger Literatur ist man in Bezug auf den maximalen SUV-Wert für längere Zeit von einem Schwellenwert von 2,5 ausgegangen, ab welchem von einem malignen Prozess auszugehen ist (Al-Sugair und Coleman 1998). Arbeiten aus jüngerer Vergangenheit kommen jedoch teilweise zu deutlich abweichenden Ergebnissen und implizieren, dass sich eine klare Definition eines solchen Cut-Off-Wertes als problematisch erweist (Nguyen et al. 2011, Calcagni et al. 2016).

1.9 Fragestellungen

Wie in den letzten Abschnitten herausgearbeitet wurde, ist die Positronen-Emissions-Tomografie ein Verfahren, das heutzutage sowohl internationaler als auch nationaler Empfehlungen zufolge einen Platz in der Dignitätsdiagnostik

pulmonaler Rundherde einnimmt und bereits in zahlreichen Studien im Hinblick auf seine diagnostische Leistungsfähigkeit untersucht worden ist. Nichtsdestotrotz ergeben sich aufgrund divergierender Ergebnisse unterschiedlicher Arbeiten vor allem in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit und die Thematik der quantitativen Analyse des tumoralen FDG-Speicherverhaltens Diskussionspunkte und offene Fragen.

In diesem Projekt wurden folgende zentrale Fragestellungen zur Rolle der PET/CT in der Dignitätsdiagnostik pulmonaler Rundherde untersucht:

- Erhöht die PET/CT im Vergleich zur alleinigen CT die Qualität der Dignitätsbeurteilung des pulmonalen Rundherdes?
- Entsprechen die anhand der histologischen Befunde geprüfte Sensitivität und Spezifität weitgehend den aus den einschlägigen Leitlinien bekannten Werten und variieren sie mit der anhand der CT-graphischen Rundherdgröße bestimmten primären Pre-Test-Wahrscheinlichkeit?
- Ist in der zusammenfassenden PET/CT-Beurteilung das Speicherverhalten des Rundherdes ausschlaggebend?
- Kann der aus einschlägiger Literatur bekannte Cut-Off-Wert des SUV_{max} -Wertes von 2,5 im Hinblick auf die Frage nach Malignität bestätigt werden?
- Richten sich die klinischen Konsequenzen klar nach den PET/CT-Befunden und bestätigen sie sich im Verlauf?
- Gibt es Unterschiede in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs aus dem Jahr 2012 bzw. aus dem Jahr 2016?

2. Material und Methoden

2.1 Projektbeschreibung

Bei diesem Projekt handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Ergebnisse und Befunde von bereits durchgeführten PET/CT-Untersuchungen aus der Datenbank der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE).

Bei der Datenbankabfrage mit dem Titel „V.a. Bronchialkarzinom ODER suspekter pulmonaler Raumforderung ODER Lungenrundherd UND NSCLC“ wurden zwei Patientenkollektive, eines aus dem Jahr 2016, das andere aus 2012, ausgewählt. Für die Auswertung wurden Daten von zeitlich aufeinanderfolgenden Patienten berücksichtigt.

Es wurden zunächst die Daten der Abfrage vom 01.01.2016 bis zum 02.05.2016 bearbeitet. Die primäre Datenbankabfrage resultierte hier in 84 Treffern. Nach Sichtung aller Befunde entsprachen 31 Untersuchungen der primären Fragestellung „Dignitätsprüfung bei pulmonalem Rundherd“. Aus den Ergebnissen für das Jahr 2012 wurden die Patientendaten so lange berücksichtigt, bis die Patientenzahl des Jahres 2016 erreicht war.

Anhand der digital gespeicherten Patientenunterlagen wurden folgende Parameter festgehalten:

- CT-Befund
 - Anzahl der Rundherde
 - Art
 - Größe (maximale Ausdehnung)
- PET/CT-Ergebnis
 - Ergebnis
 - SUV_{max} -Wert
- klinischer Endpunkt.

Zur weiteren Verarbeitung wurden die Patientendaten anonymisiert.

2.2 Malignitätswahrscheinlichkeit anhand des CT-Befundes

Eine Einschätzung der Pre-Test-Wahrscheinlichkeit für Malignität aller in die Studie eingehenden pulmonalen Noduli wurde anhand der Rundherdgröße im CT vorgenommen. Die Einteilung orientierte sich an einer aktuellen Größe-Risiko-Skala für pulmonale Rundherde. Dieser Skala folgend besteht bei einem Rundherd von weniger als 5 mm ein Malignitätsrisiko von unter 1%, bei Noduli von 5 bis 9 mm beträgt das Risiko 2 bis 6%, bei Herden von 8 bis 20 mm 18% und bei Läsionen größer als 20 mm über 50% (McWilliams et al. 2013; Weinberger et al. 2015).

2.3 Durchführung der PET/CT

Die PET/CT-Untersuchungen, deren Ergebnisse Eingang in diese retrospektive Analyse fanden, wurden ausnahmslos in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Bei dem zum Einsatz gekommenen PET/CT-Scanner handelt es sich um das Modell „Gemini GXL 10“ der Firma Philips (Philips, Best, Niederlande).

Der Ablauf einer typischen PET/CT-Untersuchung gestaltete sich wie folgt: Nach Ankunft des nüchternen Patienten in der Abteilung erfolgte zunächst die Injektion der Tracersubstanz, F-18-Fluordesoxyglucose, über eine periphere Vene. Im Anschluss wurde der Patient gebeten, einen Liter Wasser zu trinken. Nach ungefähr einstündiger Wartezeit in einem Ruheraum erfolgte dann die Aufnahme des Bildmaterials – Ganzkörperaufnahmen von Kopf bis Fuß – im PET/CT-Scanner über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten. Die gewonnenen Bilddaten wurden dann an eine radiologisch-nuklearmedizinische Workstation zur Befunderstellung übermittelt und in axialer, koronarer und sagittaler Ebene zur Verfügung gestellt.

Der computertomographische Teil der Untersuchung wurde jeweils unter Verwendung von intravenös appliziertem Kontrastmittel durchgeführt (Iomeron 300; Bracco). Vor der Untersuchung mussten die Patienten einen aktuellen TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon)- und Kreatininwert vorlegen, welche in einer zuvor durchgeführten Laboruntersuchung (im ambulanten Setting durch den Hausarzt veranlasst) bestimmt wurden, um die Gefahr von etwaigen durch das Kontrastmittel

verursachten schilddrüsen- oder nierenassoziierten Komplikationen ausschließen zu können.

Einen Sonderfall stellten an Diabetes mellitus erkrankte Patienten dar. Bei ihnen erfolgte die Injektion des Tracers ca. eine Stunde vor der nachfolgenden Mahlzeit während maximaler Nüchternheit. Im Anschluss an die Phase des F-18-FDG-Uptakes war dann direkt vor Aufnahmebeginn eine Zufuhr von Glukose, z.B. in Form einer kleinen Mahlzeit, gestattet.

2.4 Erstellung der Befunde

Die Befunde der PET/CT-Untersuchungen wurden an einer entsprechenden Workstation der Abteilung für Nuklearmedizin des UKE mithilfe der vom Hersteller bereitgestellten Software (Extended Brilliance Workstation, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) von unterschiedlichen abteilungszugehörigen Ärzten erstellt. Bei der Analyse der Aufnahmen wurden Herde, welche den Tracer aufnahmen, als pathologisch gewertet. Es wurde kein ausgewiesener SUV_{max} -Schwellenwert für die Diskriminierung von benignen und malignen Prozessen verwendet. Nichtsdestotrotz erfolgte in einem Teil der Fälle eine Bestimmung des SUV_{max} -Wertes und eine entsprechende Erwähnung im Befundbrief.

In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse der PET/CT-Untersuchungen vereinfachend gemäß der zusammenfassenden Beurteilung im Befundbrief als „positiv“, „negativ“ oder „fraglich“ klassifiziert, um so eine weitere Auswertung zu ermöglichen.

Ein PET/CT-Befund galt als

- positiv, wenn ein pathologisch erhöhtes Speicherverhalten eines Rundherdes festgestellt werden konnte;
- negativ, wenn kein pathologisch erhöhtes Speicherverhalten eines Rundherdes festgestellt werden konnte;
- fraglich, wenn eine sichere Beurteilung nicht möglich war.

2.5 Bestimmung der SUV_{max}-Werte

Die Ermittlung des jeweiligen maximalen standard uptake value zur Quantifizierung des Speicherverhaltens eines Gewebes erfolgte in einem Teil der Fälle bereits im Rahmen der Befunderstellung mit der zuvor erwähnten Software der Workstation. Die Werte konnten zu ihrer Verwendung in dieser retrospektiven Analyse den zugehörigen Befundbriefen entnommen werden. Sofern in einem Befundbrief kein SUV_{max}-Wert explizit aufgeführt war, erfolgte eine eigene ergänzende Messung des Wertes, welche aus logistischen Gründen an einem Desktop-Computer mithilfe der Software „Centricity Universal Viewer“ Version 6.0 für Microsoft Windows (GE Healthcare, Barnington, IL, USA) durchgeführt wurde. Dabei wurde eine region of interest (ROI) im Bereich der visuell am stärksten imponierenden Anreicherung des Tracers innerhalb des entsprechenden Rundherdes positioniert und mithilfe der Programmfunktion zur SUV-Messung der SUV_{max} ermittelt.

2.6 Bewertung der Rolle des Speicherverhaltens

Zur Bewertung der Rolle des Speicherverhaltens in der zusammenfassenden Beurteilung wurden die bei den als „positiv“, „negativ“ und „fraglich“ eingestuften Rundherden gemessenen SUV_{max}-Werte jeweils mit dem in einschlägiger Literatur postulierten Schwellenwert von 2,5, ab welchem man von einem malignen Prozess ausgeht (Al-Sugair und Coleman 1998), verglichen.

2.7 Ermittlung der klinischen Endpunkte

Den Endpunkt für jeden in die Studie eingehenden Patienten stellte jeweils – sofern vorhanden – die im Verlauf gestellte und bestenfalls histopathologisch gesicherte Diagnose dar. Mithilfe der Programme „Soarian Clinicals“ Version 4.01 (Cerner Corporation, North Kansas City, Missouri, USA) und „iXSERV“ Version 4.25 (ixmid Software Technologie GmbH, Köln, Deutschland) für Microsoft Windows wurde die Klinikdatenbank des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf nach Dokumenten wie Entlassungsbriefen oder histopathologischen Befunden durchsucht, aus welchen die definitiven oder zumindest vorläufigen Diagnosen der Patienten

entnommen werden konnten. Da auf diese Weise nur bei einem Teil der Patienten die Akquise von Follow-Up-Informationen erfolgreich war, folgte in einem weiteren Arbeitsschritt die Kontaktaufnahme mit den Hausärzten der Patienten, für die zunächst kein klinischer Endpunkt vorlag. Dies resultierte in einem Teil der Fälle in die Übersendung fehlender Informationen (siehe Ergebnisse).

2.8 Methoden der deskriptiven Statistik

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen kontinuierlichen Variablen wurden mithilfe von Median (nicht-normalverteilte Variablen), Mittelwert und Standardabweichung (normalverteilte Variablen) dargestellt. Die Berechnung der Lagemaße erfolgte mithilfe des Programms Excel für Microsoft Windows (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Diskrete Daten wurden präsentiert durch (tabellarische) Auflistung der absoluten Häufigkeiten sowie der relativen Häufigkeiten in Prozent. Zur Überprüfung der in der Einleitung dieser Dissertation formulierten Hypothesen wurden Berechnungen von Sensitivität und Spezifität für das Verfahren der PET/CT unter Einsatz von Vier-Felder-Tafeln durchgeführt.

Darüber hinaus wurden zur Ermittlung des statistisch optimalen SUV_{max} -Schwellenwerts eine Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) sowie Berechnungen von Youden-Indices (Youden-Index=Sensitivität+Spezifität-1) vorgenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das durch die Datenbankabfrage definierte Patientenkollektiv, welches Gegenstand dieser retrospektiven Analyse war, umfasste eine Gesamtzahl von 62 Patienten, davon 25 Frauen (40,3% aller Patienten) und 37 Männer (59,7%).

Die Altersstruktur des gesamten Kollektivs betrachtet zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung präsentierte sich wie folgt: 3 Patienten (4,8% aller Patienten) wiesen ein Alter von 50 Jahren oder weniger auf, 8 Patienten (12,9%) ein Alter zwischen 51 und 60. Die Altersgruppe von 61 bis 70 Jahre umfasste 24 Patienten (38,7%). 22 Patienten (35,5%) hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Alter von 71 bis 80 Jahre erreicht und 5 Patienten (8,1%) wiesen ein Alter von mehr als 80 Jahren auf. Das mediane Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt bezogen auf das Gesamtkollektiv betrug 68 Jahre.

Die erste Patientenkohorte aus dem Jahr 2016 umfasste insgesamt 31 Patienten, davon 13 Frauen (41,9%) und 18 Männer (58,1%). Zum Untersuchungszeitpunkt wiesen 3 Patienten (9,7%) ein Alter von 50 Jahren oder weniger auf. 5 Patienten (16,1%) hatten bis zu diesem Zeitpunkt ein Alter zwischen 51 und 60 Jahren erreicht, 10 (32,3%) ein Alter zwischen 61 und 70. 12 Patienten (38,7%) waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 71 und 80 Jahren alt, ein Patient (3,2%) wies ein Alter von über 80 Jahren auf. Das mediane Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt in der ersten Kohorte betrug 68 Jahre.

Die zweite Patientenkohorte aus dem Jahr 2012 umfasste ebenso 31 Patienten, davon 12 Frauen (38,7%) und 19 Männer (61,3%). Zum Zeitpunkt der Untersuchung war keiner der Patienten 50 Jahre alt oder jünger. 4 Patienten (12,9%) hatten zu diesem Zeitpunkt ein Alter zwischen 51 und 60 Jahren erreicht, 13 Patienten (41,9%) ein Alter zwischen 61 und 70. 10 Patienten (32,3%) wiesen ein Alter zwischen 71 und 80 Jahren auf, 4 Patienten (12,9%) ein Alter von über 80 Jahren. Das mediane Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt in der zweiten Kohorte betrug 69 Jahre.

Die folgende Tabellen sowie Abb. 2 und 3 dienen der zusammenfassenden Darstellung der demographischen Daten des Patientenkollektivs:

Demographische Daten - Gesamtkollektiv		
Gesamtkollektiv		62 Patienten
Geschlecht	Frauen	25 (40,3%)
	Männer	37 (59,7%)
Alter bei Untersuchung	≤50	3 (4,8%)
	51-60	8 (12,9%)
	61-70	24 (38,7%)
	71-80	22 (35,5%)
	>80	5 (8,1%)
	Median	68 Jahre

Tab. 7: Demographische Daten des Patientenkollektivs – Gesamtkollektiv

Demographische Daten - 1. Kohorte (2016)		
gesamte Kohorte		31 Patienten
Geschlecht	Frauen	13 (41,9%)
	Männer	18 (58,1%)
Alter bei Untersuchung	≤50	3 (9,7%)
	51-60	5 (16,1%)
	61-70	10 (32,3%)
	71-80	12 (38,7%)
	>80	1 (3,2%)
	Median	68 Jahre

Tab. 8: Demographische Daten des Patientenkollektivs – 1. Kohorte (2016)

Demographische Daten - 2. Kohorte (2012)		
gesamte Kohorte		31 Patienten
Geschlecht	Frauen	12 (38,7%)
	Männer	19 (61,3%)
Alter bei Untersuchung	≤50	0 (0%)
	51-60	4 (12,9%)
	61-70	13 (41,9%)
	71-80	10 (32,3%)
	>80	4 (12,9%)
	Median	69 Jahre

Tab. 9: Demographische Daten des Patientenkollektivs – 2. Kohorte (2012)

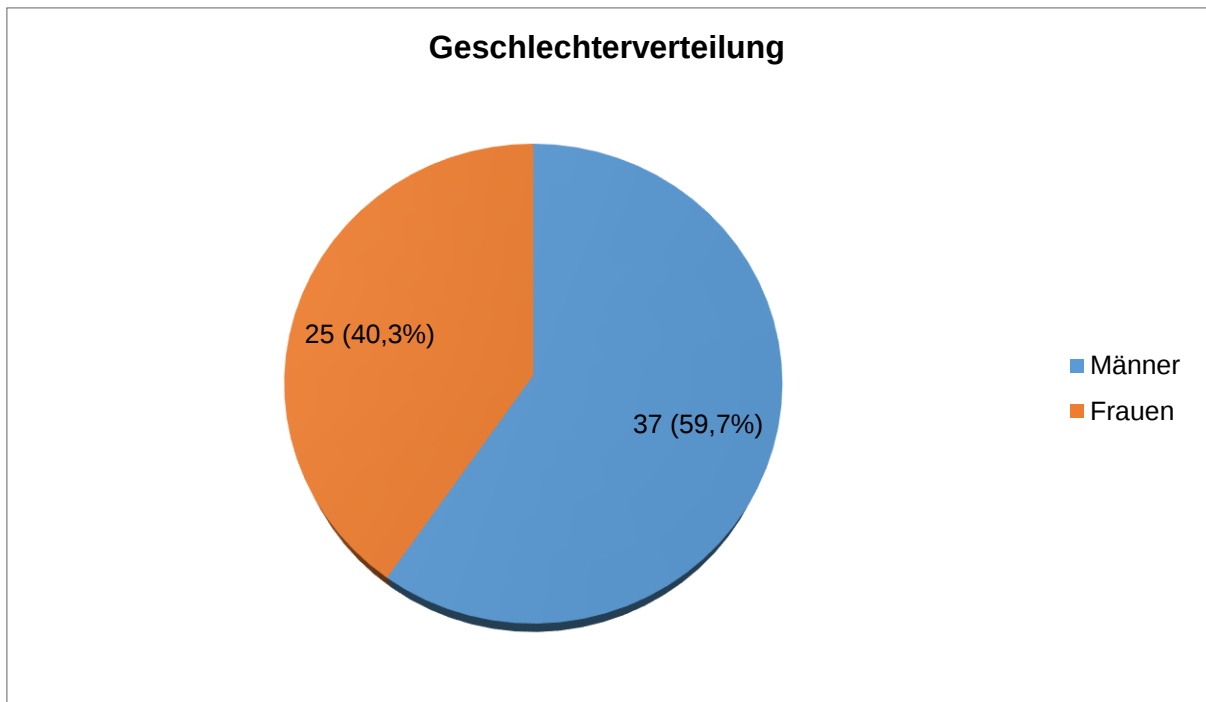


Abb. 2: Diagramm zur Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv

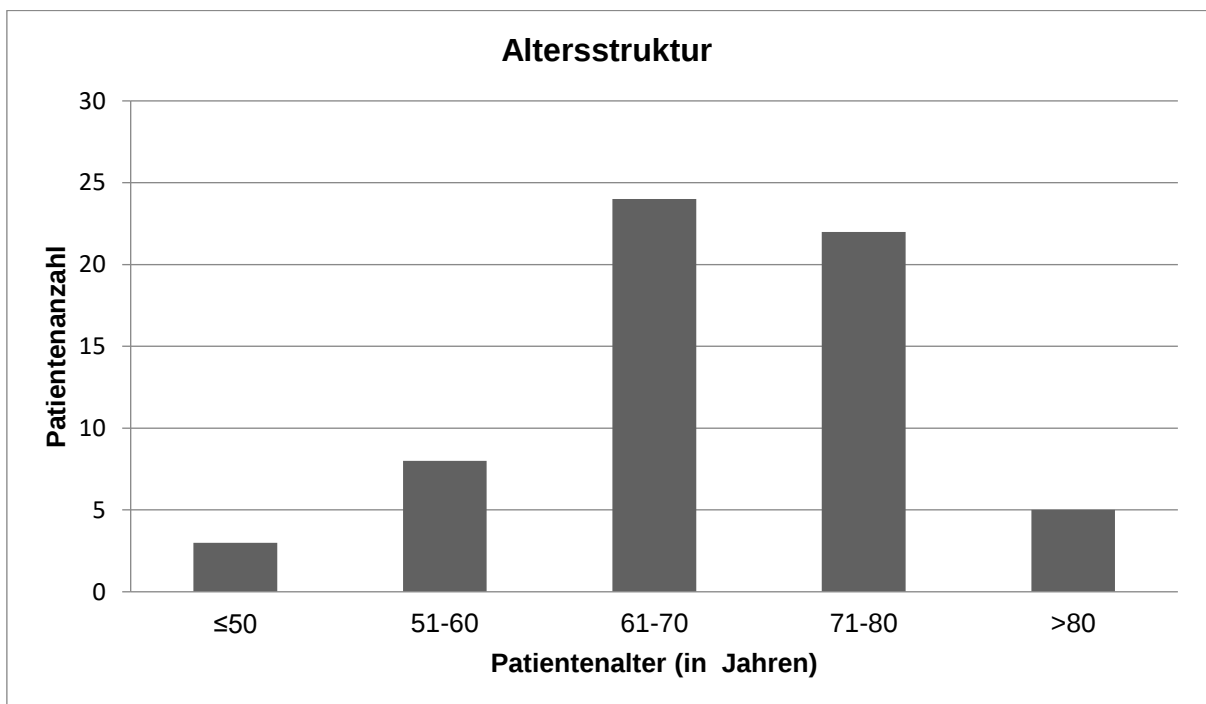


Abb. 3: Diagramm zur Altersstruktur im Patientenkollektiv

3.2 CT-Befunde

Anzahl der Rundherde: Insgesamt wurden 100 abgrenzbare Rundherde bei den Patienten detektiert. Die Anzahl der Rundherde pro Patient variierte von 1 bis 5, wobei ab 3 Rundherden die Bezeichnung „multifokal“ gewählt wurde. Bei 36 Patienten (58,1% aller Fälle) lag zum Zeitpunkt der Untersuchung ein pulmonaler Rundherd vor, bei 9 Patienten 2 Rundherde, 15 Patienten wiesen multifokale Noduli vor. Bei 2 Patienten (3,2%) war zum Zeitpunkt der Untersuchung kein pulmonaler Rundherd im klassischen Sinne mehr abgrenzbar.

Art: Die Art oder Attenuierung der Rundherde wurde als „solide“ oder „subsolide“ eingeteilt. Lediglich 5 Rundherde (8,1%) erhielten das Attribut „subsolide“, 55 (88,7%) wurden als „solide“ klassifiziert.

Größe (maximale Ausdehnung): Die bei den Patienten festgestellten Rundherde und Massen erreichten im CT Größen von 0,2 cm bis 10,0 cm. Die Durchschnittsgröße betrug 2,0 cm (+/- 1,9 cm SD).

Anteil der Rundherde <0,8 cm: Insgesamt wurden von 100 Rundherden 25 mit einer Größe von unter 0,8 cm bei den Patienten detektiert, dies entsprach einem Anteil von 25%. Ein Beispiel für einen kleinen pulmonalen Rundherd liefert Abb. 4.

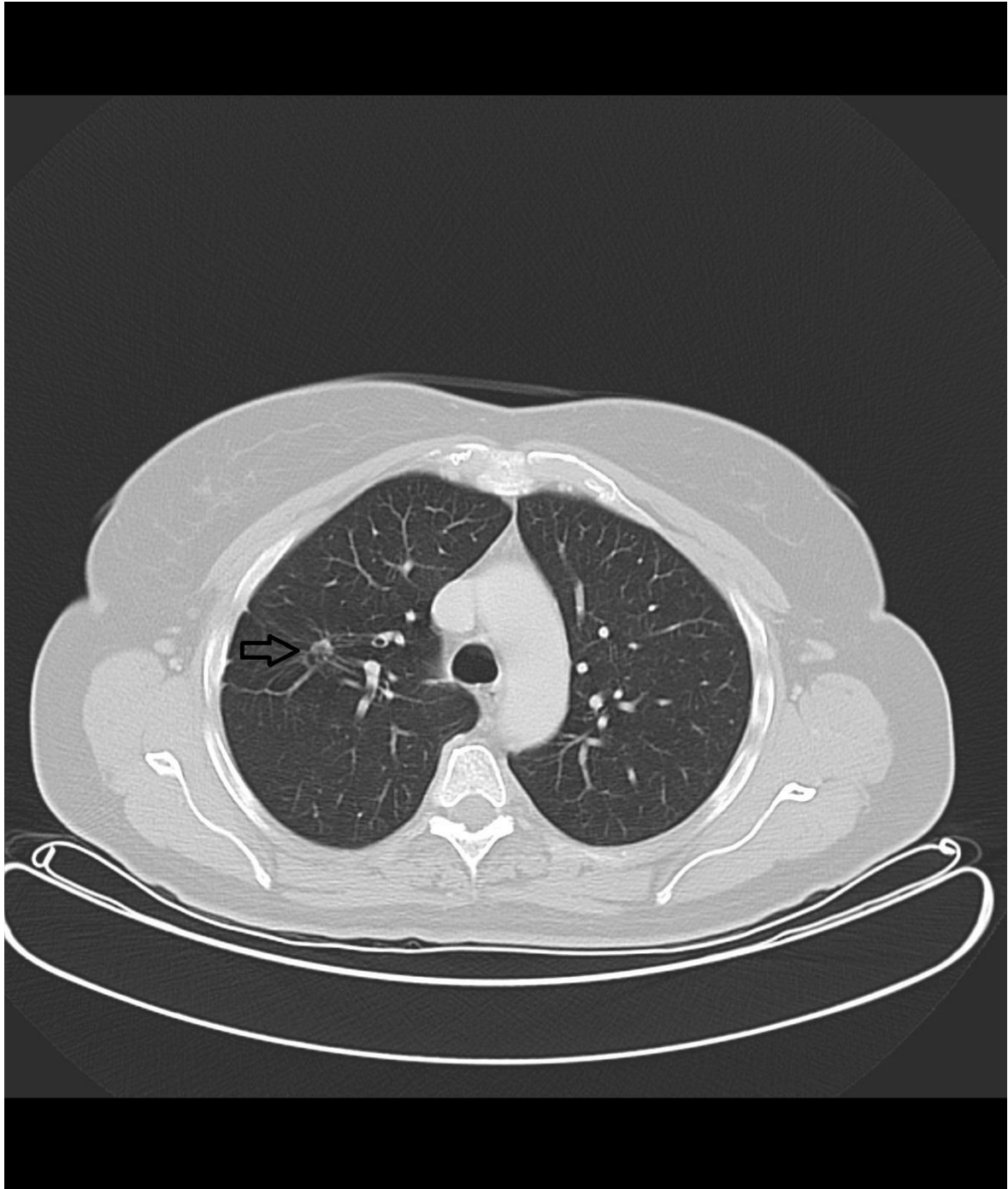


Abb. 4: Kleiner pulmonaler Rundherd im CT: *In diesem kontrastmittelunterstützten Thorax-CT-Bild einer 61-jährigen Patientin ist im rechten Oberlappen ein etwa 0,7 cm messender pulmonaler Rundherd erkennbar.*

Quelle: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Nuklearmedizin. Das Bildmaterial wurde anonymisiert.

Anteil der pulmonalen Massen (Läsionen >3,0 cm): Bei den Patienten wurden von 100 Läsionen 18 mit einem Durchmesser von mehr als 3,0 cm detektiert, damit pulmonale Massen. Eine pulmonale Masse im Thorax-CT zeigt Abb. 5.

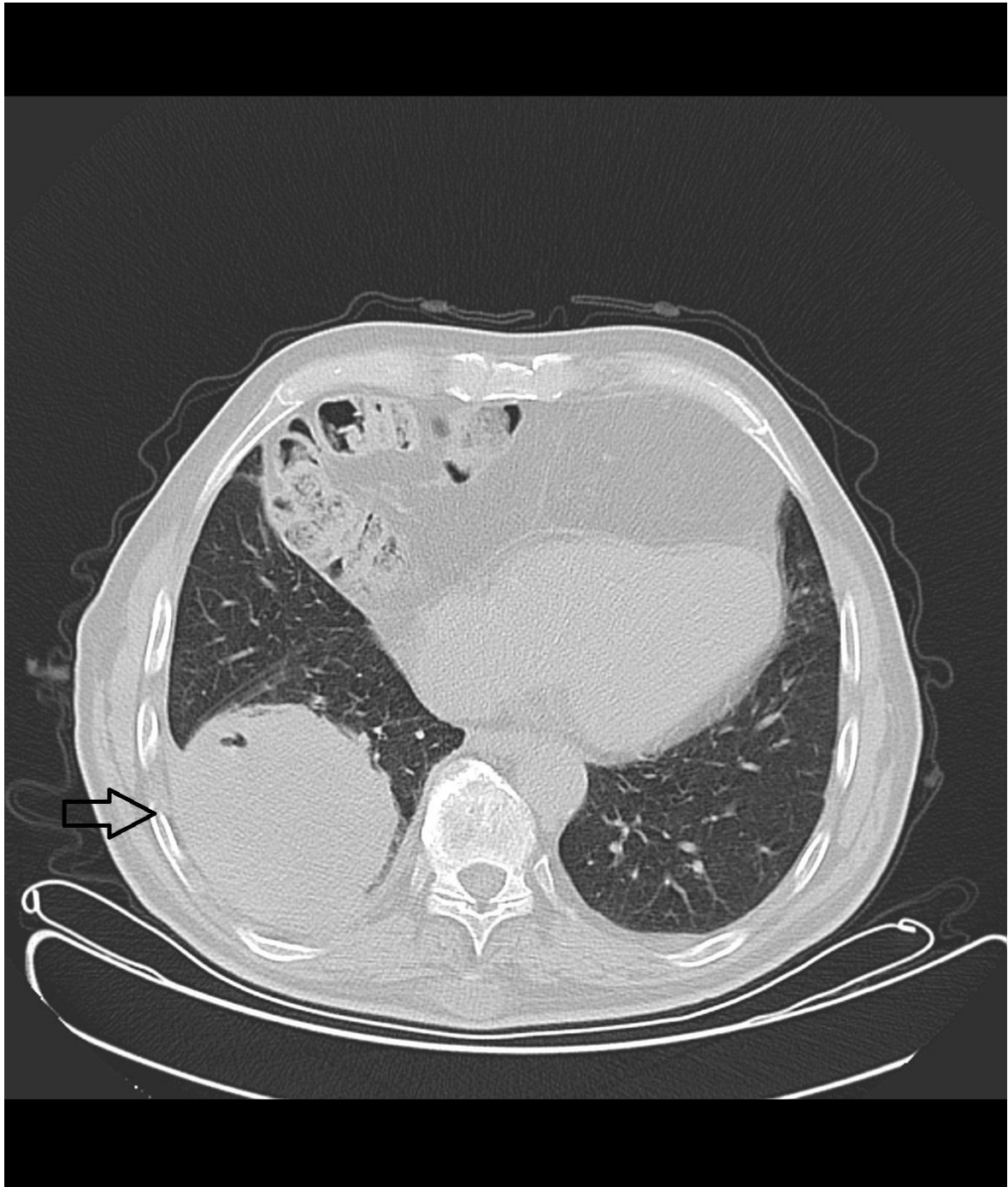


Abb. 5: Pulmonale Masse im CT: Dieses kontrastmittelunterstützte Thorax-CT-Bild bei einem 70-jährigen Patienten zeigt im rechten Unterlappen eine ca. 9 cm messende pulmonale Läsion. Sie ist somit als pulmonale Masse zu bezeichnen.

Quelle: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Nuklearmedizin. Das Bildmaterial wurde anonymisiert.

Mittlere Herdgröße der Rundherde von 0,8 bis 3,0 cm: Die mittlere Herdgröße der 57 (von insgesamt 100) detektierten pulmonalen Rundherde mit einer Größe von 0,8 bis 3,0 cm betrug 1,58 cm.

Malignitätswahrscheinlichkeit anhand des CT-Befundes: Bei 3 Rundherden (4,8%) im Patientenkollektiv betrug die anhand des CT-Befundes bestimmte Malignitätswahrscheinlichkeit 2 bis 6%, bei 28 Rundherden (45,2% aller Rundherde) 18% und bei 29 Läsionen (46,8% aller Rundherde) über 50%. Die Größenverteilung der Rundherde sowie die sich daraus ergebende Einteilung in verschiedene Risikogruppen sind in Abb. 6 illustriert.

Eine zusammenfassende Darstellung der wichtigsten beschriebenen CT-Befunde bietet Tabelle 10:

CT-Befunde des Patientenkollektivs		
Herdanzahl	singulär	36 (58,1%)
	multiple	24 (38,7%)
	nicht nachweisbar	2 (3,2%)
Herdgröße [mm]	5-9	3 (4,8%)
	10-20	28 (45,2%)
	>20	29 (46,8%)
	mean	20
	SD	19
Art des Rundherdes	solide	55 (88,7%)
	subsolide	5 (8,1%)
	nicht nachweisbar	2 (3,2%)
abgeleitete		
Malignitätswahrscheinlichkeit	2-6%	3 (4,8%)
	18%	28 (45,2%)
	>50%	29 (46,8%)

Tab. 10: CT-Befunde des Patientenkollektivs

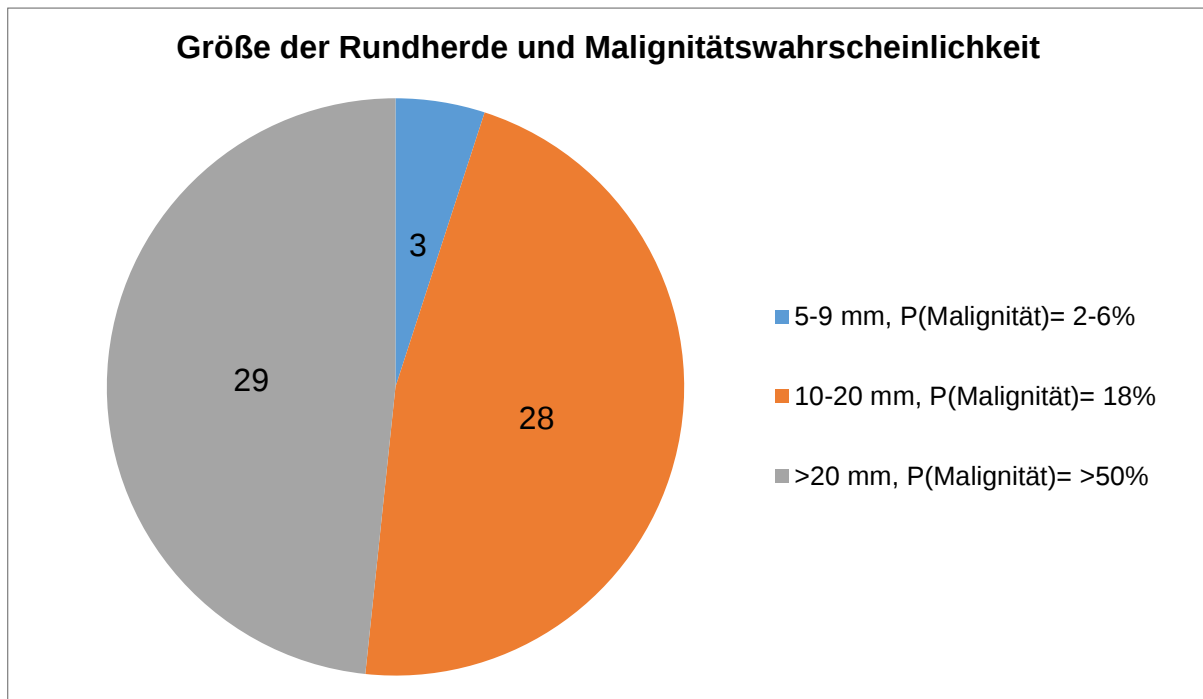


Abb. 6: Diagramm zur Größenverteilung und Malignitätswahrscheinlichkeit der Rundherde

3.3 PET/CT-Befunde

Ergebnis: Insgesamt ließen sich bei 46 Patienten (74,2% aller Fälle) positive Befunde dokumentieren, bei 11 Patienten (17,7%) ließen sich ausschließlich negative Befunde erheben. 5 Patienten (8,1%) wiesen einen fraglichen Befund auf. Bildbeispiele für ein je einen positiven und einen negativen Befund in der PET/CT liefern die Abbildungen 7 und 8.

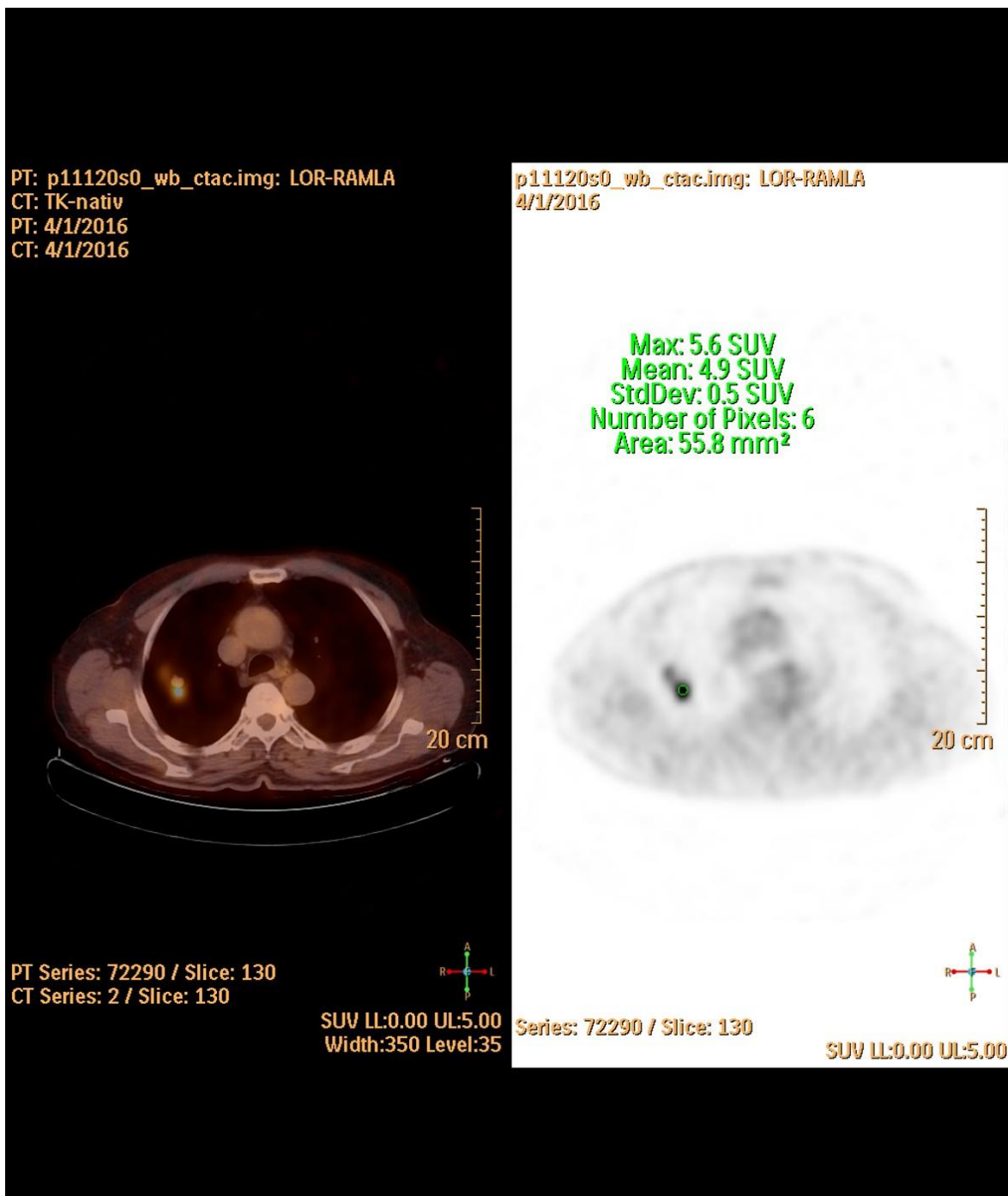


Abb. 7: Positiver Befund in der FDG-PET/CT: Diese PET/CT-Aufnahme bei einem 78-jährigen Patienten zeigt eine FDG-Speicherung im Bereich eines suspekten pulmonalen Rundherdes im rechten Oberlappen und damit einen positiven Befund. Der maximale SUV im Bereich der Läsion beträgt 5,6. Ein nachfolgender histopathologischer Befund sicherte die Diagnose eines Bronchialkarzinoms.

Quelle: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Nuklearmedizin. Das Bildmaterial wurde anonymisiert.

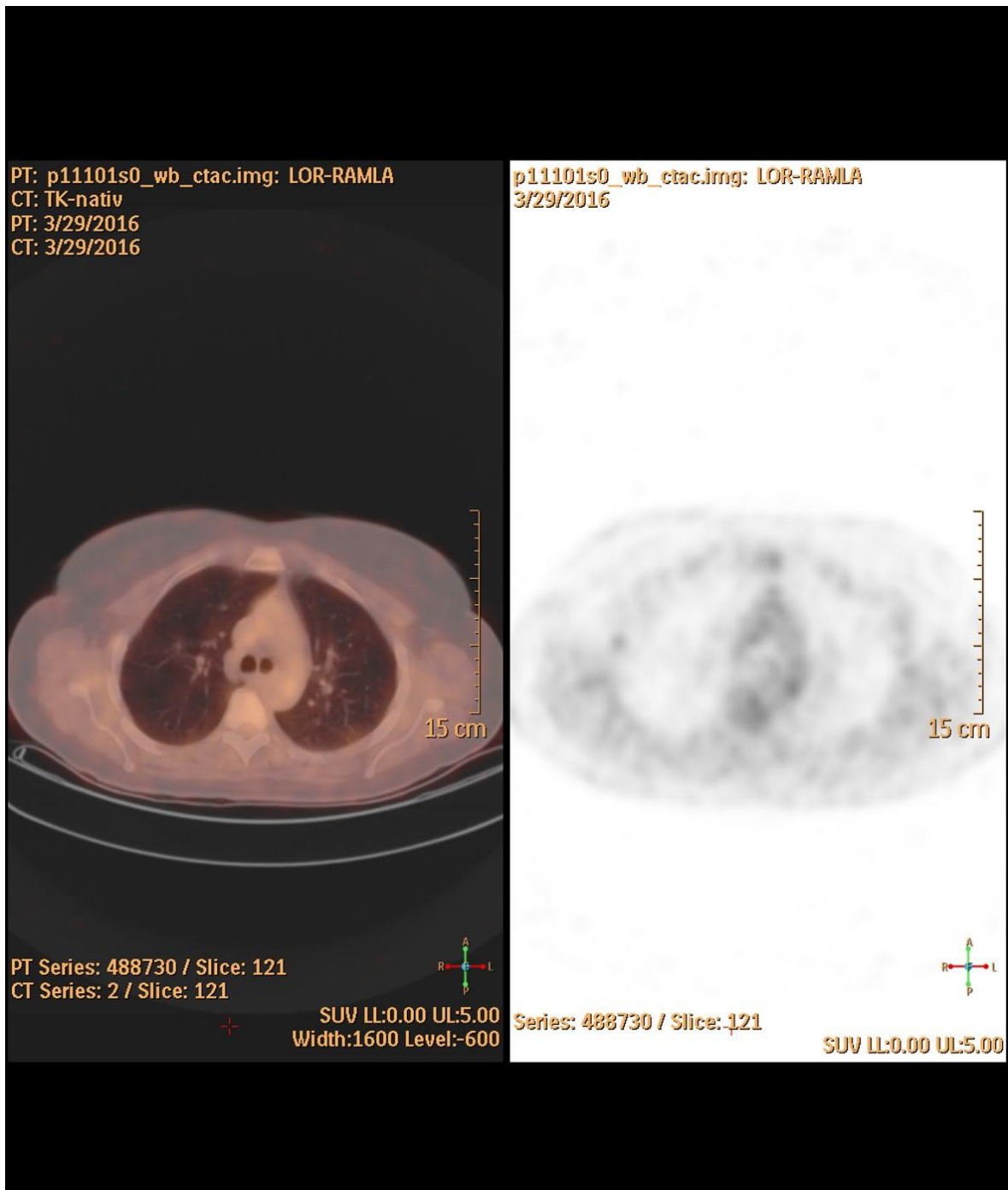


Abb. 8: Negativer Befund in der FDG-PET/CT: *In dieser PET/CT-Aufnahme ist keine vermehrte FDG-Speicherung im Bereich des pulmonalen Rundherdes im rechten Oberlappen zu erkennen, sodass ein negativer Befund vorliegt. Die angeschlossene histologische Untersuchung nach Probenentnahme bestätigte das negative Ergebnis.*

Quelle: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Nuklearmedizin. Das Bildmaterial wurde anonymisiert.

Quantifizierung des Speicherverhaltens (SUV_{max}): Der als Maß für das Speicherverhalten eines Gewebes dienende maximale standard uptake value (SUV_{max}) erreichte im gesamten Patientenkollektiv ein Minimum von 0,4 und ein Maximum von 20,5. Der Mittelwert des SUV_{max} aller gemessenen Noduli betrug 5,0 (+/- 4,7 SD).

Die PET/CT-Befunde des Patientenkollektivs sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

PET/CT-Befunde des Patientenkollektivs		
Ergebnis (Befundbrief)	positiv	46 (74,2%)
	negativ	11 (17,7%)
	fraglich	5 (8,1%)
SUV_{max}	min.	0,4
	max.	20,5
	mean	5
	SD	4,7

Tab. 11: PET/CT-Befunde des Patientenkollektivs

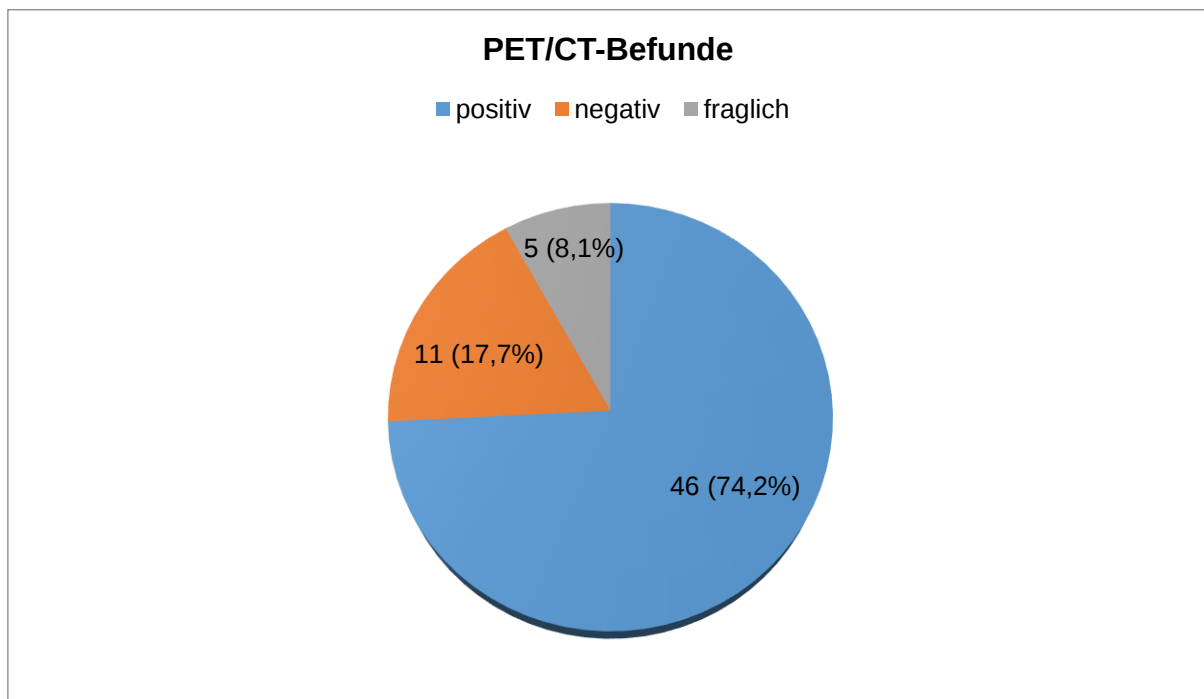


Abb. 9: Diagramm zu den PET/CT-Befunden (laut Befundbrief)

Rolle des Speicherverhaltens in der zusammenfassenden Beurteilung: Bei 40 von insgesamt 46 als „positiv“ beurteilten Rundherden (87%) erreichte der ermittelte

SUV_{max} einen Wert von 2,5 oder größer. Lediglich 6 positive Befunde (13%) wiesen einen SUV_{max} -Wert kleiner als 2,5 auf. 10 der 11 als „negativ“ gewerteten Noduli (90,9%) wiesen ebenso einen SUV_{max} kleiner 2,5 auf. Bei einem negativen Befund war keine sinnvolle Messung des SUV_{max} -Wertes möglich, da in der PET/CT-Untersuchung kein pulmonaler Rundherd im eigentlichen Sinne mehr auffindbar war. 4 der insgesamt 5 als „fraglich“ eingestuften Noduli (80%) wiesen einen SUV_{max} kleiner 2,5 auf, einer der fraglichen Befunde (20%) erreichte einen Wert größer 2,5 (siehe Tab. 12).

	positiv	negativ	fraglich
$SUV_{max} \geq 2,5$	40 (87%)	-	1(20%)
$SUV_{max} < 2,5$	6 (13%)	10 (90,9%)	4 (80%)

Tab. 12: Rolle des Speicherverhaltens in der zusammenfassenden Beurteilung

3.4 Klinische Endpunkte

Bei 33 Patienten (53,2% aller Fälle) wurde die Diagnose eines malignen Tumors gestellt (histopathologisch gesichert), bei 14 Patienten (22,6%) ein benigner Prozess angenommen und bei einer Gruppe von 15 Patienten (24,2%) ließen sich keine Folgedokumente mit Hinweisen auf Diagnosen akquirieren. Einen Überblick über die klinischen Endpunkte bieten Tab. 13 und Abb. 10.

Endpunkte		
Endpunkt	maligne	33 (53,2%)
	Bronchialkarzinom	27
	sonstige	6
	benigne	14 (22,6%)
	ungeklärt	15 (24,2%)
Befundverifikation	histopathologisch	37 (59,7%)
	- bei pos. PET-Befund	35
	- bei neg. PET-Befund	2
	Nachbeobachtung	3 (4,8%)
	keine	22 (35,5%)
	histopathologischer Endpunkt	positiv 33 (89,2%)
Endpunkt im Follow-Up	negativ	4 (6,5%)
	positiv	0 (0%)
	negativ	3 (100%)

Tab. 13: Endpunkte

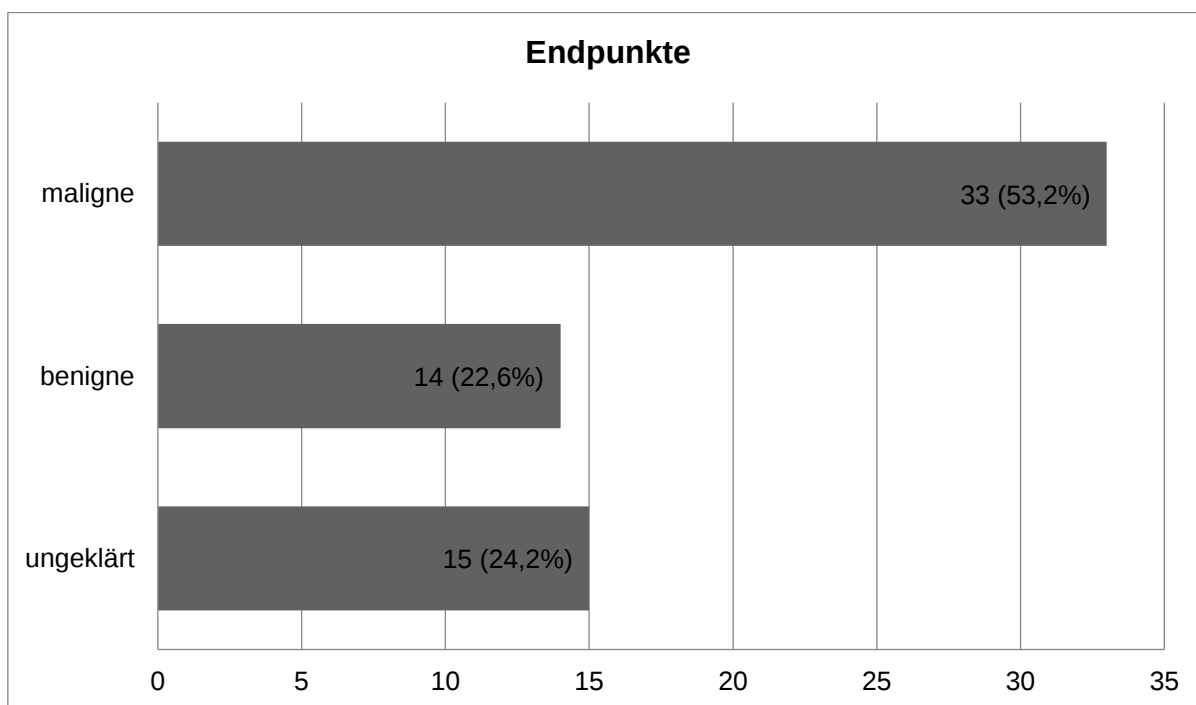


Abb. 10: Diagramm zu den klinischen Endpunkten; x-Achse: Patientenanzahl, y-Achse: Dignität

Bei 33 von 46 in der PET/CT als „positiv“, d.h. den Tracer anreichernd, klassifizierten Rundherden wurde im Verlauf eine maligne Erkrankung histopathologisch gesichert. In 27 Fällen handelte es sich dabei um eine Form des

Bronchialkarzinoms im engeren Sinne (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder adenosquamöses Karzinom) und in jeweils einem Falle um ein sarkomatoides Karzinom, großzelliges neuroendokrines Karzinom, metastasierendes Melanom, metastasierendes Prostatakarzinom, malignes Pleuramesotheliom und metastasierendes Magenkarzinom. Umgekehrt konnte bei keinem Patienten mit einem negativen Ergebnis in der PET/CT (insgesamt 11 Patienten) ein maligner Prozess histopathologisch gesichert werden.

Insgesamt ergab sich für das Verfahren der PET/CT am UKE daher ein hoher Sensitivitätswert von 100%, eine Spezifität von 70%, einen positiven prädiktiven Wert (PPW) von 92% und einen negativen prädiktiven Wert (NPW) von 100%, wobei die Gruppen der Patienten ohne Endpunkt (15 Patienten) sowie ohne definitives Ergebnis in der PET/CT („fraglich“, weitere 4 Patienten) von der Berechnung der besagten Größen ausgeschlossen wurden. Schlussendlich wurden somit 43 Fälle, 36 mit positivem Befund in der PET/CT und 7 mit negativem Befund, in die Berechnung der statistischen Parameter eingeschlossen. Das Zustandekommen der Werte für Sensitivität und Spezifität wird verdeutlicht durch die folgende Vier-Felder-Tafel.

Dignität / Befund	positiv	negativ	gesamt
maligne	33	0	33
benigne	3	7	10
gesamt	36	7	
Sensitivität	$\frac{33}{33}=1=100\%$		
Spezifität	$\frac{7}{10}=0,7=70\%$		
PPW	$\frac{33}{36}\approx 0,92=92\%$		
NPW	$\frac{7}{7}=1=100\%$		

Tab. 14: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität; Fälle ohne Endpunkt oder mit fraglichem PET/CT-Befund gingen nicht in die Berechnung ein

Im Vergleich zu den Befunden der PET/CT, welche in allen 33 nachgewiesenen Fällen eines malignen Tumors positiv waren, wurden infolge der Befunde der alleinigen CT lediglich 26 von 33 malignen Rundherden in die Kategorie der Hochrisikoläsionen mit einem Durchmesser von mehr als 20 mm und einer Malignitätswahrscheinlichkeit von über 50% eingeteilt.

3.5 Differenzierung fester und weicher Endpunkte

Die in diese Studie eingehenden Patienten erreichten unterschiedliche Arten von Endpunkten. Lag eine histopathologische Sicherung der Diagnose bzw. der Dignität des pulmonalen Rundherdes vor, spricht man von einem sog. „festen“ Endpunkt. In diesen Fällen war eine maligne Erkrankung mit großer Sicherheit bestätigt oder ausgeschlossen. Lag kein solcher histopathologischer Befund zur Diagnoseklärung vor, sondern verständigte man sich beispielsweise auf Verlaufskontrollen in der CT in bestimmten Zeitabständen, ist von einem sog. „weichen“ Endpunkt auszugehen. Eine in Größe und sonstigen Charakteristika über mehrere Verlaufskontrollen stabile Läsion sprach zwar im Allgemeinen gegen einen malignen Prozess, jedoch war aufgrund der fehlenden Gewebsuntersuchung die Histologie und Dignität in diesen Fällen nicht eindeutig geklärt.

Folgende Tabellen liefern eine differenzierte Betrachtung von Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktivem Wert und negativem prädiktivem Wert:

Fester und weicher Endpunkt – nur solitäre Läsionen			
	gesamt	1. Kohorte	2. Kohorte
Sensitivität	$\frac{23}{23}=1=100\%$	$\frac{10}{10}=1=100\%$	$\frac{13}{13}=1=100\%$
Spezifität	$\frac{3}{5}=0,6=60\%$	$\frac{3}{3}=1=100\%$	$\frac{0}{2}=0=0\%$
PPW	$\frac{23}{25}\approx 0,92=92\%$	$\frac{10}{10}=1=100\%$	$\frac{13}{15}\approx 0,87=87\%$
NPW	$\frac{3}{3}=1=100\%$	$\frac{3}{3}=1=100\%$	$\frac{0}{0}$ (nicht definiert)

Tab. 15: Fester und weicher Endpunkt – nur solitäre Läsionen berücksichtigt

**Fester und weicher
Endpunkt – führende
Läsionen**

	gesamt	1. Kohorte	2. Kohorte
Sensitivität	$\frac{33}{33}=1=100\%$	$\frac{15}{15}=1=100\%$	$\frac{18}{18}=1=100\%$
Spezifität	$\frac{7}{10}=0,7=70\%$	$\frac{5}{6}\approx 0,83=83\%$	$\frac{2}{4}=0,5=50\%$
PPW	$\frac{33}{36}\approx 0,92=92\%$	$\frac{15}{16}\approx 0,94=94\%$	$\frac{18}{20}=0,9=90\%$
NPW	$\frac{7}{7}=1=100\%$	$\frac{5}{5}=1=100\%$	$\frac{2}{2}=1=100\%$

Tab. 16: Fester und weicher Endpunkt – alle führenden Läsionen berücksichtigt

**Fester Endpunkt –
nur solitäre Läsionen**

	gesamt	1. Kohorte	2. Kohorte
Sensitivität	$\frac{23}{23}=1=100\%$	$\frac{10}{10}=1=100\%$	$\frac{13}{13}=1=100\%$
Spezifität	$\frac{1}{2}=0,5=50\%$	$\frac{1}{1}=1=100\%$	$\frac{0}{1}=0=0\%$
PPW	$\frac{23}{24}\approx 0,96=96\%$	$\frac{10}{10}=1=100\%$	$\frac{13}{14}\approx 0,93=93\%$
NPW	$\frac{1}{1}=1=100\%$	$\frac{1}{1}=1=100\%$	$\frac{0}{0}$ (nicht definiert)

Tab. 17: Fester Endpunkt – nur solitäre Läsionen berücksichtigt

**Fester Endpunkt –
führende Läsionen**

	gesamt	1. Kohorte	2. Kohorte
Sensitivität	$\frac{33}{33}=1=100\%$	$\frac{15}{15}=1=100\%$	$\frac{18}{18}=1=100\%$
Spezifität	$\frac{2}{3}\approx 0,67=67\%$	$\frac{1}{1}=1=100\%$	$\frac{1}{2}=0,5=50\%$
PPW	$\frac{33}{34}\approx 0,97=97\%$	$\frac{15}{15}=1=100\%$	$\frac{18}{19}\approx 0,95=95\%$
NPW	$\frac{2}{2}=1=100\%$	$\frac{1}{1}=1=100\%$	$\frac{1}{1}=1=100\%$

Tab. 18: Fester Endpunkt – alle führenden Läsionen berücksichtigt

3.6 Endpunkte besonderer Rundherdgruppen

Bei dem einzigen führenden pulmonalen Rundherd mit einer Größe von unter 8 mm ergab eine durchgeführte histopathologische Untersuchung einen benignen Befund. Von insgesamt 16 pulmonalen Massen (> 3 cm) blieb bei 3 Befunden der Endpunkt ungeklärt. Bei 12 Befunden wurde ein fester Endpunkt erreicht, davon 11 maligne Befunde und ein benigner Befund in der Histologie. Bei einer pulmonalen Masse wurde ein weicher Endpunkt erreicht, hier kam es vorerst zur Annahme eines benignen Befundes.

In der Gruppe der insgesamt 5 subsoliden Läsionen blieb einer der Befunde ohne Endpunkt. 2 Rundherde wurden histologisch untersucht (fester Endpunkt) und als maligne klassifiziert, weitere 2 Läsionen erreichten einen weichen Endpunkt und wurden als benigne eingestuft.

3.7 Variation von Sensitivität und Spezifität mit der Pre-Test-Wahrscheinlichkeit

In der Zusammenschau aller in die Studie eingehenden PET/CT-Befunde sowie der dazugehörigen aus dem alleinigen CT-Befund abgeleiteten Pre-Test-Wahrscheinlichkeiten zeigte sich, dass der Wert der Spezifität der PET/CT mit dem Wert der Pre-Test-Wahrscheinlichkeit variierte. Bei einer Pre-Test-Wahrscheinlichkeit von über 50% betrug die Spezifität des Bildgebungsverfahrens ca. 67% (siehe Tab. 19). Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 18% betrug die Spezifität hingegen nur 50% (Tab. 20). Die höchste Spezifität erreichte die PET/CT in der Gruppe der Rundherde mit einer niedrigen Pre-Test-Wahrscheinlichkeit von 2-6%: Hier wurde ein optimaler Spezifitätswert von 100% erzielt (Tab. 21)

Die Sensitivität der PET/CT hingegen war bei einer Pre-Test-Wahrscheinlichkeit von mehr als 50% und von 18% konstant bei 100%. Für die Gruppe der Noduli mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 2-6% ist die Berechnung der Sensitivität mathematisch nicht definiert (siehe entsprechende Tabellen 19-21).

Dignität / Befund	positiv	negativ	gesamt
maligne	18	0	18
benigne	1	2	3
gesamt	19	2	
<i>Sensitivität</i>	$\frac{18}{18}=1=100\%$		
<i>Spezifität</i>	$\frac{2}{3} \approx 0,67=67\%$		

Tab. 19: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität (Pre-Test-Wahrscheinlichkeit: >50%); Fälle ohne Endpunkt oder mit fraglichem PET/CT-Befund gingen nicht in die Berechnung ein

Dignität / Befund	positiv	negativ	gesamt
maligne	16	0	16
benigne	2	2	4
gesamt	18	2	

$$\text{Sensitivität} = \frac{16}{16} = 1 = 100\%$$

$$\text{Spezifität} = \frac{2}{4} = 0,5 = 50\%$$

Tab. 20: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität (Pre-Test-Wahrscheinlichkeit: 18%); Fälle ohne Endpunkt oder mit fraglichem PET/CT-Befund gingen nicht in die Berechnung ein

Dignität / Befund	positiv	negativ	gesamt
maligne	0	0	0
benigne	0	2	2
gesamt	0	2	

$$\text{Sensitivität} = \frac{0}{0} \text{ (nicht definiert)}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{2}{2} = 1 = 100\%$$

Tab. 21: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität (Pre-Test-Wahrscheinlichkeit: 2-6%); Fälle ohne Endpunkt oder mit fraglichem PET/CT-Befund gingen nicht in die Berechnung ein

3.8 Variation von Sensitivität und Spezifität mit dem $\text{SUV}_{\max}$ -Schwellenwert

Wie in Abschnitt 2.4 erwähnt richteten sich die befundenden Ärzte bei ihrer Beurteilung der PET/CT-Aufnahmen nicht nach einem klar festgelegten $\text{SUV}_{\max}$ -Schwellenwert, ab welchem von einem malignen Prozess ausgegangen wird. Definiert man jedoch einen solchen Schwellenwert, ergeben sich je nach Höhe dieses Cut-Offs unterschiedliche Wertepaare für die Sensitivität und Spezifität der PET/CT. Verdeutlicht wird dieses Prinzip durch eine ROC-Analyse, welche durch Abb. 11 sowie durch Tab. 22 und 23 dargestellt ist.

Die blaue Kurve in Abb. 6 ist bezogen auf feste und weiche Endpunkte, die orangene lediglich auf die festen Endpunkte, denen ein histopathologischer Befund zugrunde lag. Die rot unterlegten Punkte repräsentieren jeweils einen $\text{SUV}_{\max}$ -Schwellenwert von 2,9 bis 3,1. Dieser Bereich ist mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 86% assoziiert und ist derjenige Punkt auf der jeweiligen ROC-Kurve, welcher den geringsten Abstand zur linken oberen Ecke des Koordinatensystems (Sensitivität und Spezifität von 100%) aufweist. Daraus folgt

wiederum, dass ein SUV_{max} -Schwellenwert von 2,9 bis 3,1 den aus statistischer Sicht optimalen Bereich für einen Schwellenwert darstellt. Rechnerisch lässt sich dies durch Berechnung des Youden-Index bestätigen: Der SUV_{max} -Schwellenwert von 2,9 bis 3,1 erreicht einen Youden-Index von 0,74 (alle Endpunkte) bzw. von 0,63 (nur fester Endpunkt) und damit den jeweils höchsten Index aller Testwerte.

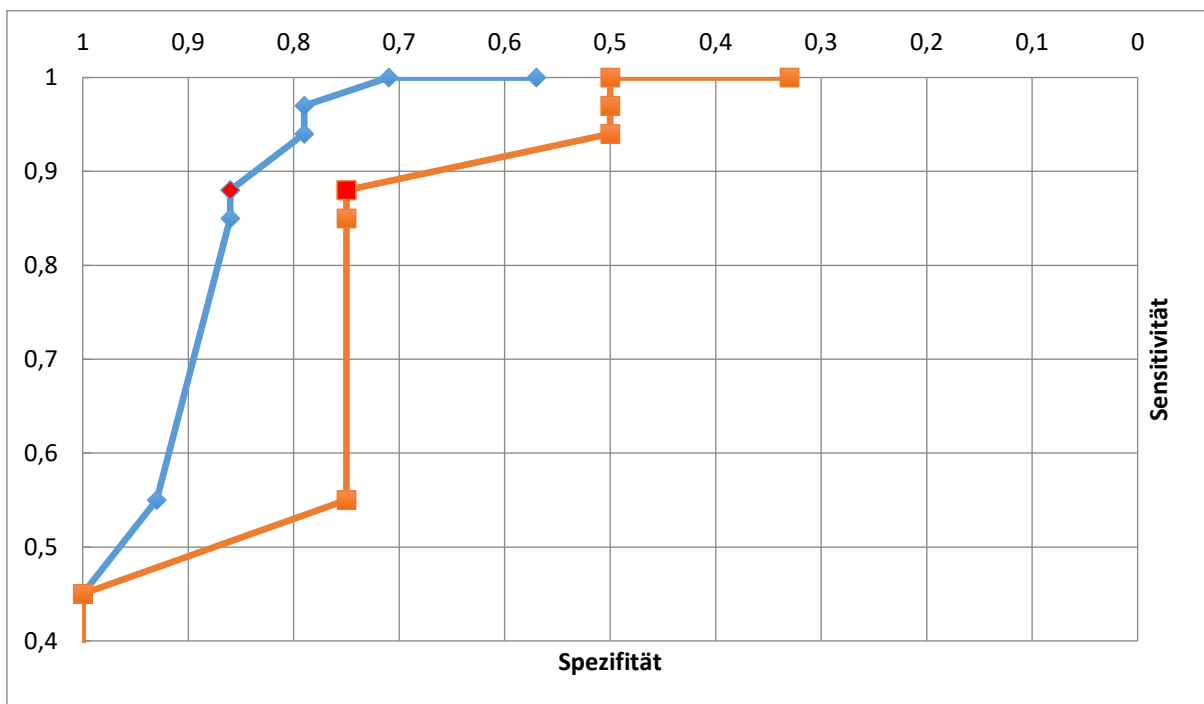


Abb. 11: Variation von Sensitivität und Spezifität mit dem SUV_{max} -Schwellenwert (ROC-Analyse, Kurvenausschnitte); x-Achse: Spezifität, y-Achse: Sensitivität; blaue Kurve: feste und weiche Endpunkte, orangene Kurve: nur feste Endpunkte

SUVmax	Sensitivität	Spezifität
6,5	0,45	1
6,1	0,55	0,93
3,5	0,85	0,86
3,1	0,88	0,86
3,0	0,88	0,86
2,9	0,88	0,86
2,7	0,94	0,79
2,5	0,97	0,79
2,4	1	0,71
2,0	1	0,57

Tab. 22: Variation von Sensitivität und Spezifität mit dem SUV_{max} -Schwellenwert (fester und weicher Endpunkt)

SUVmax	Sensitivität	Spezifität
6,5	0,45	1
6,1	0,55	0,75
3,5	0,85	0,75
3,1	0,88	0,75
3,0	0,88	0,75
2,9	0,88	0,75
2,7	0,94	0,50
2,5	0,97	0,50
2,4	1	0,50
2,0	1	0,33

Tab. 23: Variation von Sensitivität und Spezifität mit dem SUV_{max}-Schwellenwert (nur fester Endpunkt)

3.9 Vergleich der Zusammenstellung der Patientenkollektive

Bei getrennter Betrachtung der Rundherdgrößen der Patientenkollektive von 2016 und 2012 fiel auf, dass sich in der Gruppe der Patienten, die ihre PET/CT-Untersuchung 2012 erhielten, im Vergleich zur Gruppe aus 2016 vermehrt größere Rundherdbefunde fanden, welche mehr als 20 mm in ihrer größten Ausdehnung maßen. Während die Gruppe von 2012 18 solcher Rundherde enthielt (58,1% aller Rundherde des Teilkollektivs von 2012), wies die Gruppe von 2016 lediglich 11 der größeren Läsionen auf (35,5% aller Rundherde des Teilkollektivs aus 2016).

Wie im Abschnitt 2.2 beschrieben geht mit einer Rundherdgröße von mehr als 20 mm im CT eine Pre-Test-Wahrscheinlichkeit für Malignität von mehr als 50% einher, die besagten Rundherde zählten somit zur Gruppe der Hochrisikoläsionen.

4. Diskussion

Die Positronen-Emissions-Tomografie gilt heutzutage als etablierte diagnostische Methode in der Dignitätsprüfung suspekter pulmonaler Rundherde (McMahon et al. 2005). Die initialen Daten über die Aussagekraft der Methode wurden in Arbeiten aus jüngerer Vergangenheit, wie z.B. von Calcagni et al. aus dem Jahre 2016, bestätigt. Zudem wurde auch das zusätzliche Potential der PET/CT hervorgehoben (Calcagni et al. 2016).

Obwohl die Methode mittlerweile Eingang in die nationalen und internationalen Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften gefunden hat, ist das Monitoring ihrer Leistungsfähigkeit nicht aktuell. Insbesondere bleiben Fragen zum zusätzlichen Informationsgewinn durch die PET im Vergleich zur alleinigen diagnostischen CT in einzelnen klinischen Situationen offen.

Bereits eine Studie von Yi et al. aus dem Jahre 2006 hat hierzu die erhöhte klinische Leistungsfähigkeit der PET/CT im Vergleich zur helikalen dynamischen CT dokumentiert. Das nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren wurde daher von den Autoren als Erstliniendiagnoseverfahren für die Charakterisierung pulmonaler Rundherde empfohlen (Yi et al. 2006). Dabrowska et al. konnten in einer prospektiven Studie aus dem Jahre 2015 ebenfalls zeigen, dass die FDG-PET/CT über eine höhere diagnostische Genauigkeit verfügt als die alleinige CT (Dabrowska et al. 2015). Diese Erkenntnis deckt sich mit der Annahme des Gemeinsamen Bundesausschusses aus dem Zeitalter der alleinigen Positronen-Emissions-Tomografie, dass die PET über eine höhere diagnostische Genauigkeit als sonstige Bildgebungsmodalitäten, wie CT oder MRT, verfügt (Abschlussbericht G-BA 2007). Die Überlegenheit der FDG-PET/CT gegenüber der CT im Hinblick auf die diagnostische Genauigkeit legt wiederum nahe, dass ein Einsatz des nuklearmedizinischen Verfahrens die Qualität der dignitätsdiagnostischen Beurteilung pulmonaler Rundherde im Vergleich zu einer alleinigen computertomografischen Evaluation der Läsion tatsächlich verbessert.

Ergebnisse, die diese These auch anhand der retrospektiven Sichtung eines Patientenkollektivs unterstützen, konnten im Rahmen dieser Arbeit gewonnen werden: Alle 33 in dieser Studie auftretenden malignen pulmonalen Rundherde

wurden von der FDG-PET/CT als solche erkannt, was einer Sensitivität von 100% entspricht. Auf Basis des alleinigen CT-Befundes wurden lediglich 26 dieser 33 malignen Läsionen in die Hochrisikogruppe mit einer Malignitätswahrscheinlichkeit von über 50% eingeteilt. Das Verfahren der PET/CT lieferte also in 7 von 33 Fällen, in welchen man lediglich vom CT-Befund ausgehend eine maligne Entität für weniger wahrscheinlich gehalten hätte, Hinweise für einen malignen Tumor und arbeitete somit sensitiver als die alleinige Computertomografie. Vor dem Hintergrund der nach wie vor schlechten 5-Jahres-Überlebensraten im Falle von Lungenkrebs und der Notwendigkeit einer Diagnose in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung spricht die erhöhte Sensitivität der PET/CT für eine verbesserte Qualität der dignitätsdiagnostischen Beurteilung und rechtfertigt damit den Einsatz des nuklearmedizinischen Bildgebungsverfahrens in den entsprechenden Fällen.

Die Sensitivität und Spezifität der Positronen-Emissions-Tomografie stellen Größen dar, die bereits in einer Vielzahl von Arbeiten ermittelt und untersucht worden sind. In der bereits unter Punkt 1.6 erwähnten besonders richtungsweisenden Metaanalyse von Gould et al. aus dem Jahre 2001 erzielte die PET eine Sensitivität von 96,8% und eine Spezifität von 77,8% (Gould et al. 2001). Trotz überzeugender Methodik dieser Metaanalyse, welche sich vor allem durch die besonders große Anzahl von über 1400 analysierten Rundherden auszeichnet (Abschlussbericht G-BA 2007), und der Tatsache, dass die Ergebnisse in einigen späteren Arbeiten bestätigt werden konnten, herrschte bezüglich der diagnostischen Genauigkeit der PET kein vollständiger Konsens. Wie bereits in Abschnitt 1.7 beschrieben lieferten spätere Metaanalysen, wie z.B. von Wahidi et al. aus dem Jahre 2007, abweichende Werte für Sensitivität und Spezifität der PET in der Dignitätsbestimmung pulmonaler Läsionen (Wahidi et al. 2007). Jüngere Arbeiten aus dem Zeitalter der kombinierten PET/CT lieferten ebenfalls divergierende Ergebnisse: In einer prospektiven Studie von Garcia-Velloso et al. aus dem Jahre 2016, in welcher insgesamt 100 pulmonale Rundherde per FDG-PET/CT untersucht wurden, erreichte die PET/CT in der visuellen Analyse der Noduli eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 95% (Garcia-Velloso et al. 2016). In einer retrospektiven Analyse von Calcagni et al., die ebenfalls aus dem Jahr 2016 stammt und eine differenzierte Betrachtung kleinerer

(>0,8-1,5 cm) und größerer Rundherde (>1,5-3,0 cm) bietet, erzielte das Verfahren der PET/CT wiederum eine Sensitivität von 72,6% und eine Spezifität von 88,0% im Bereich kleiner pulmonaler Rundherde sowie eine Sensitivität von 89,5% und eine Spezifität von 70,8% im Bereich größerer pulmonaler Rundherde (Calcagni et al. 2016).

Im Rahmen dieser Studie ließ sich für die Sensitivität der FDG-PET/CT ein Wert von 100% und für die Spezifität ein Wert von 70% in der visuellen Analyse ermitteln. Der positive prädiktive Wert betrug 92% und der negative prädiktive Wert 100%. Alle 33 malignen von insgesamt 43 eingeschlossenen Rundherden wurden in der visuellen Analyse als positiv erkannt. Von den 10 benignen Läsionen erhielten 3 einen falsch-positiven Befund. Bei 2 dieser 3 als falsch-positiv gewerteten Noduli wurde jedoch keine histopathologische Sicherung der Diagnose vorgenommen. Zudem lagen in diesen Fällen keine weiter reichenden Informationen zum Follow-Up vor, sodass schlussendlich nicht sicher von einem benignen Befund ausgegangen werden konnte. In dem verbleibenden dritten Falle, einem verhältnismäßig großen Rundherd von 2,3 cm Durchmesser, wurde eine Probenentnahme per Bronchoskopie durchgeführt und die histopathologische Aufarbeitung ergab einen gutartigen Befund.

Vergleicht man nun die Werte für Sensitivität und Spezifität aus dieser Studie mit denen aus den anderen beiden aktuellen Arbeiten, ist zu erkennen, dass der Wert der Sensitivität der PET/CT in dieser Studie deutlich höher ausfällt als in den Vergleichsarbeiten und den Wert der Spezifität übersteigt. Der Wert der Spezifität befindet sich mit 70% allenfalls im moderaten Bereich. Gründe für die im Vergleich erhöhte Sensitivität könnten zum einen optimierte technische Voraussetzungen im Hinblick auf den eingesetzten PET/CT-Scanner oder die Befundungssoftware und zum anderen besser geschulte Befunder darstellen. Die Ursache für die divergierenden Werte der Spezifität können mit einer Bias in der Auswahl der Patienten in den Vergleichsstudien begründet sein, welche Garcia-Velloso et al. bereits in ihrer Arbeit beschrieben: Bei den in ihre Studie eingeschlossenen Patienten lagen entweder größere Rundherde oder kleinere Rundherde vor, bei denen bereits eine Größenzunahme dokumentiert worden war. Da in diesen besagten Patientengruppen von einer erhöhten Prävalenz von Malignität auszugehen ist, kann es zu einer Verzerrung des Wertes der Spezifität hin zu

höheren Werten gekommen sein (Garcia-Velloso et al. 2016). Letztendlich kann auch der Zufall eine Ursache für die Divergenz der Werte für Sensitivität und Spezifität in den unterschiedlichen Studien sein. In dieser Studie waren nach Ausschluss von 19 Rundherden lediglich 43 Rundherde, und damit deutlich weniger Läsionen als in den anderen Arbeiten, Gegenstand der Analyse, was unter anderem eine entscheidende Limitation dieser Arbeit darstellt.

Eine weitere Erkenntnis, die im Rahmen dieser Studie bezüglich der Sensitivität und Spezifität der PET/CT gewonnen werden konnte, ist die Variation des Wertes der Spezifität mit der durch die CT-graphische Rundherdgröße bestimmten Pre-Test-Wahrscheinlichkeit. Während die Sensitivität, sofern mathematisch ermittelbar (siehe Tab. 21), konstant bei 100% liegt, nimmt die Spezifität je nach Pre-Test-Wahrscheinlichkeit unterschiedliche Werte an: Bei einer Pre-Test-Wahrscheinlichkeit von >50% beträgt die Spezifität 67%, bei einer Pre-Test-Wahrscheinlichkeit von 18% lediglich 50%. Bei einer Pre-Test-Wahrscheinlichkeit von 2-6% wird hingegen eine optimale Spezifität von 100% erreicht. Die besagten Ergebnisse legen nahe, dass die PET/CT im Bereich einer niedrigen Pre-Test-Wahrscheinlichkeit über eine höhere Spezifität verfügt als im Bereich einer erhöhten Pre-Test-Wahrscheinlichkeit. Diese Annahme spiegelt sich wiederum teilweise in einer Leitlinie des ACCP (American College of Chest Physicians) aus dem Jahre 2007 wieder, in welcher ein Einsatz der FDG-PET/CT bei niedriger bis moderater Pre-Test-Wahrscheinlichkeit empfohlen wird (Gould et al. 2007).

Die im obigen Abschnitt diskutierten Werte für Sensitivität und Spezifität der PET/CT basieren allesamt auf der visuellen Analyse des Bildmaterials durch die befundenden Ärzte. Eine weitere Option in der Evaluation suspekter pulmonaler Läsionen stellt die Analyse des Speicherverhaltens eines Rundherdes dar. Inwieweit quantitative bzw. semiquantitative Analysen der tumoralen FDG-Aufnahme, dargestellt durch den standardized uptake value, hilfreich in der dignitätsdiagnostischen Aufarbeitung eines Rundherdes sein können und welche Rolle das Speicherverhalten in der zusammenfassenden Beurteilung einnimmt, stellt eine zentrale Fragestellung in dieser und weiteren aktuellen Arbeiten dar. Im Zusammenhang mit der Frage nach der Rolle des Speicherverhaltens steht die

Frage nach der Richtigkeit des in der Literatur angegebenen SUV_{max} -Schwellenwertes zur Differenzierung maligner und benigner Entitäten.

In einschlägiger Literatur ging man längere Zeit davon aus, ein SUV_{max} von 2,5 stelle einen adäquaten Cut-Off-Wert dar, ab welchem von einer malignen Entität auszugehen ist (Al-Sugair und Coleman 1998). Im Laufe der Zeit mehrten sich jedoch in unterschiedlichen Studien Hinweise, die gegen ein Zutreffen dieser zunächst allgemein anerkannten Meinung sprachen. Eine Arbeit von Nomori et al. aus dem Jahr 2005 ergab beispielsweise, dass die Sensitivität der PET unter Verwendung dieses SUV_{max} -Cut-Off-Wertes geringer ist als bei rein visueller Analyse und, dass der klassische Schwellenwert von 2,5 kein adäquates Kriterium zur Differenzierung benigner und maligner Prozesse darstellt (Nomori et al. 2005). Hashimoto et al. kamen in einer Studie von 2006 zu dem Ergebnis, dass semiquantitative Analysen des Speicherverhaltens im Allgemeinen die diagnostische Genauigkeit der PET gegenüber der rein visuellen Analyse nicht verbessern. Während die Malignitätswahrscheinlichkeit bei Rundherden ohne visuell detektierbare FDG-Speicherung sehr gering sei, bestehe bei Läsionen mit visuell erkennbarer Anreicherung eine Malignitätswahrscheinlichkeit von etwa 60% (Hashimoto et al. 2006).

Auch jüngere Arbeiten aus dem Zeitalter der kombinierten PET/CT-Bildgebung setzen sich mit der Bedeutung des Speicherverhaltens von Rundherden und möglichen SUV_{max} -Schwellenwerten auseinander. In der bereits erwähnten Arbeit von Calcagni et al. aus dem Jahr 2016 bestätigte sich unter anderem die Erkenntnis von Hashimoto et al., dass eine semiquantitative Analyse der FDG-Aufnahme der visuellen Analyse nicht überlegen ist. Zudem ergaben sich in einer ROC-Analyse der Studie 2 unterschiedliche SUV_{max} -Cut-Off-Werte, was die Autoren zur Annahme führte, dass es nicht möglich sei, einen expliziten Schwellenwert des SUV_{max} zur Diskriminierung benigner und maligner Läsionen zu definieren. Im direkten Vergleich zwischen benignen und malignen Läsionen ließen sich jedoch signifikant höhere SUV_{max} -Werte bei malignen Rundherden sowohl im Bereich kleinerer als auch größerer Rundherddurchmesser bestimmen (Calcagni et al. 2016).

Im Rahmen dieser Arbeit ließen sich die Ergebnisse der zuvor genannten Autoren bezüglich der Rolle des tumoralen Speicherverhaltens weitgehend bestätigen. Maligne Rundherde und Massen wiesen allgemein höhere SUV_{max} -Werte auf als

benigne. Ein Großteil der malignen Läsionen (ca. 97%) überschritt mit seiner FDG-Speicherung den klassischen Grenzwert von 2,5, während die meisten der benignen Herde (80%) einen SUV_{max} unterhalb dieser Schwelle aufwiesen. Im Rahmen der angeschlossenen ROC-Analyse zeigte sich jedoch, dass die optimale diagnostische Genauigkeit sowohl im Hinblick auf die festen Endpunkte isoliert als auch auf alle Endpunkte gemeinsam nicht bei einem SUV_{max} -Cut-Off von 2,5, sondern bei einem Schwellenwert von 2,9-3,1 erreicht wird. Wie in Abschnitt 3.8 erwähnt ist dieser SUV_{max} -Zielbereich mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 86% (alle Endpunkte) bzw. 75% (nur feste Endpunkte) assoziiert und stellt damit den aus statistischer Sicht günstigsten Bereich für einen Schwellenwert dar. An dieser Stelle sei allerdings zu erwähnen, dass sowohl unter Verwendung eines Cut-Offs von 2,9 als auch von 2,5 eine Anzahl maligner Läsionen als falsch-negativ bewertet werden würde. Diese Tatsache erweist sich vor dem Hintergrund der schlechten Prognose eines zu spät diagnostizierten, bereits fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms als äußerst ungünstig und gibt Anlass dazu, der rein visuellen Analyse aufgrund ihrer optimalen Sensitivität (100%) bei nur geringen Einbußen im Hinblick auf die Spezifität (70%) gegenüber der semiquantitativen Analyse den Vorzug zu geben. Auch aus statistischer Sicht ist die semiquantitative Analyse der FDG-Speicherung gegenüber der visuellen Analyse nicht eindeutig vorteilhaft: Während der Youden-Index für die semiquantitative Analyse 0,74 (alle Endpunkte) bzw. 0,63 (nur feste Endpunkte) beträgt, lässt sich für die rein visuelle Beurteilung ein Youden-Index von 0,70 berechnen.

Abschließend ist bezüglich der Rolle des Speicherverhaltens in der zusammenfassenden Beurteilung festzuhalten, dass eine erhöhte FDG-Speicherung eines Rundherdes zwar einen Hinweis für Malignität darstellen kann, sich die semiquantitative Analyse des Speicherverhaltens gegenüber der visuellen Rundherdanalyse aber nicht als vorteilhaft erwiesen hat. Der in der Literatur beschriebene SUV_{max} -Cut-Off von 2,5 ließ sich zudem nicht bestätigen. In Anbetracht der unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Autoren und der Gefahr einer beträchtlichen Rate falsch-negativer Befunde bleibt eine Sinnhaftigkeit der Definition eines solchen Schwellenwertes anzuzweifeln.

Im Hinblick auf die Frage, welche klinischen Konsequenzen für das weitere diagnostische Management eines pulmonalen Rundherdes aus dem Befund in der

PET/CT gezogen werden sollen, geben nationale Empfehlungen Aufschluss. Klärungsbedürftig ist jedoch, inwieweit sich die Konsequenzen in der klinischen Praxis tatsächlich nach dem PET/CT-Befund richteten.

Ergibt die PET/CT-Untersuchung bei einem Rundherd einen positiven Befund, wird laut der deutschen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom von 2011 eine „individuelle Festlegung“ der weiteren diagnostischen Vorgehensweise empfohlen (Goeckenjan et al. 2011). Bei den im Rahmen dieser Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte in 37 von insgesamt 43 berücksichtigten Fällen eine invasive Probenentnahme mit histopathologischer Verifikation des PET/CT-Befundes, davon in 2 Fällen zur weiteren Absicherung bei bereits negativem PET/CT-Befund. Von den insgesamt 36 eingeschlossenen positiven PET/CT-Befunden erfolgte in 35 Fällen (97,2% aller eingeschlossenen Fälle mit positivem PET/CT-Befund) eine histopathologische Sicherung der Diagnose. Im Falle eines negativen Befundes in der PET/CT empfiehlt die S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom hingegen Verlaufskontrollen. In 2 von insgesamt 7 in die Berechnung der statistischen Parameter eingeschlossenen Fällen mit negativem PET/CT-Befund (28,6%) führte man eine weitere Beobachtung des suspekten Rundherdes durch besagte Verlaufskontrollen durch. Letztendlich ist festzuhalten, dass sich die direkten klinischen Konsequenzen in einem Großteil der Fälle nach dem Befund in der PET/CT richteten. Bei negativem Befund in der PET/CT wich man jedoch in einigen Fällen vom leitliniengerechten Modus Operandi ab und entschied sich stattdessen für eine individuelle Vorgehensweise.

Wie im Abschnitt 3.9 beschrieben imponierte bei Sichtung der Daten der im Rahmen dieser Studie gebildeten Teilkollektive von 2012 und 2016, dass das Kollektiv von 2012 vermehrt größere Rundherde aus der Kategorie der Hochrisikoläsionen (Durchmesser >20 mm, Malignitätswahrscheinlichkeit >50%) enthielt. Während sich im Kollektiv von 2016 11 dieser Hochrisikoläsionen fanden, beinhaltete das Kollektiv von 2012 18 der größeren Rundherde bzw. Massen. Dies führt zu der Frage, ob das beschriebene Phänomen durch Zufall oder doch systematisch aufgetreten ist, und worin die Gründe dafür liegen, falls es als „nicht zufällig“ einzustufen ist.

Ein möglicher Erklärungsansatz für die Diskrepanz der Rundherdgrößen in den unterschiedlichen Patientenkollektiven ist beispielsweise, dass zum früheren

Zeitpunkt die bildgebende Diagnostik im allgemeinen weniger sensitiv gewesen sein könnte und pulmonale Läsionen somit erst zu einem späteren Zeitpunkt entdeckt und einer funktionellen Bildgebungsmethode zugeführt werden konnten. Ein weiterer Erklärungsansatz für das festgestellte Phänomen könnte darin liegen, dass man zum Zeitpunkt des älteren Patientenkollektivs die Möglichkeit einer funktionellen Bildgebung mittels PET/CT, obgleich es in der Zwischenzeit zu keiner wesentlichen Änderung internationaler oder nationaler Empfehlungen kam, weniger aggressiv ausnutzte und dadurch bei den Patienten erst zu einem späteren Erkrankungszeitpunkt mit einer vergleichsweise größeren pulmonalen Läsion eine solche Untersuchung durchführen ließ. Letztendlich ist diese Fragestellung nur durch eine weitere Studie mit entsprechend größerem Umfang und eine im Hinblick auf das Problem fokussierte Hintergrundrecherche zu klären und überschreitet somit den Rahmen dieses Projekts.

Diese Studie hat eine Anzahl von Limitationen. Wie im Abschnitt 2.1 beschrieben handelt es sich bei diesem Projekt um eine retrospektive Studie. Daher liegen die Limitationen der Arbeit zum einen in den für retrospektive Studien immanenten Nachteilen. Zum anderen stellt die verhältnismäßig geringe Anzahl eingeschlossener Rundherde eine deutliche Limitation dar. Vor allem aufgrund von Schwierigkeiten bei der Akquise von Follow-Up-Daten musste ein Teil der ursprünglich 62 Fälle ausgeschlossen werden, sodass schlussendlich nur 43 Rundherde Gegenstand der statistischen Analyse waren. Zudem wurde bei jedem Patienten, ungeachtet der Tatsache, dass bei 24 Patienten mehr als ein Rundherd im CT detektiert wurde, lediglich der größte und damit „führende“ Rundherd im genaueren betrachtet und in die Berechnung der statistischen Parameter eingeschlossen. Resultierend aus den genannten Tatsachen ist auch die Anzahl kleinerer pulmonaler Noduli mit einer Größe von weniger als 8 mm im Vergleich zu anderen Studien, wie beispielsweise von Calcagni et al. (Calcagni et al. 2016), eher gering, sodass die auf diesem Gebiet ohnehin überschaubare Datenlage nicht signifikant verbessert werden konnte.

Neben den beschriebenen Limitationen weist die Studie jedoch auch Stärken auf. Eine dieser Stärken besteht in der Zusammenstellung des Patientenkollektivs. Die

einzigste Filterung bei der Auswahl der Patienten erfolgte durch den Titel der Datenbankabfrage „V.a. Bronchialkarzinom ODER suspekter pulmonaler Raumforderung ODER Lungenrundherd UND NSCLC“. Abgesehen von diesem Selektionsschritt wurde jeder Patient mit mindestens einem nachweisbaren Rundherd und bekanntem Endpunkt in die Studie eingeschlossen. Durch diese möglichst geringe Vorselektion des Patientenguts wurde einer Bias bei der Patientenauswahl, wie sie beispielsweise von Garcia-Velloso et al. beschrieben wurde (Garcia-Velloso et al. 2016), vorgebeugt.

Außerdem als vorteilhaft zu bewerten ist die Betrachtung von Teilkollektiven verschiedener Jahre. Zum einen ermöglicht dies eine vergleichende Gegenüberstellung dieser zu verschiedenen Zeiten untersuchten Patientenkollektive, zum anderen erhält man einen Überblick über die Leistungsfähigkeit der Bildgebungsmodalität am UKE über einen längeren Zeitraum.

Eine weitere Stärke der Studie stellt eine differenzierte Betrachtung sog. „fester“, d.h. histopathologisch gesicherter, und „weicher“ Endpunkte, die beispielsweise mit Hilfe von Verlaufskontrollen verfolgt wurden, dar. Zwar liefert lediglich eine Probenentnahme mit anschließender histologischer Untersuchung eine zweifelsfreie Klärung der Diagnose, jedoch blieb diese invasive Form der Untersuchung vor allem in Fällen mit negativem Ergebnis in der PET/CT aus. Um diese Fälle nicht ausschließen zu müssen, ohne sie jedoch in ihrer Wertigkeit den Fällen mit histopathologisch verifizierter Diagnose gleichzustellen, erfolgte in dieser Studie eine gesonderte Berechnung der statistischen Parameter einerseits für Fälle mit festem Endpunkt allein sowie andererseits für alle Fälle gemeinsam.

Schlussendlich ist zu resümieren, dass diese Arbeit trotz angesprochener Schwächen einen mehrdimensionalen Eindruck von der Qualität des dignitätsdiagnostischen Assessments pulmonaler Rundherde mit Hilfe der FDG-PET/CT am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf liefert. Durch Nachweis einer hohen diagnostischen Genauigkeit sowie durch die Erkenntnis, dass die klinischen Konsequenzen sich in einem Großteil der Fälle nach dem PET/CT-Befund richteten, konnte die allgemein angenommene Relevanz des Bildgebungsverfahrens in der Aufarbeitung einer suspekten pulmonalen Läsion bestätigt werden. Außerdem ließ

sich bestätigen, dass semiquantitative Ansätze in der Rundherdanalyse der rein visuellen Analyse nicht überlegen sind und der über längere Zeit in einschlägiger Literatur anerkannte SUV_{max} -Schwellenwert von 2,5 womöglich nicht allgemein zutreffend ist.

Einen Ansatzpunkt für folgende Studien könnte die nach wie vor unbefriedigende Datenlage im Bereich kleiner pulmonaler Rundherde mit einer Größe von unter 8 mm darstellen. Daneben gilt es, den technischen Fortschritt, wie beispielsweise die Technik des respiratory gatings, welche die diagnostische Genauigkeit des Bildgebungsverfahrens noch optimieren könnte, in zukünftigen Arbeiten mit zu berücksichtigen.

5. Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung (deutsche Version)

In dieser Arbeit wurde die Rolle der F-18-FDG-PET/CT in der Dignitätsdiagnostik pulmonaler Rundherde erneut untersucht.

Vornehmliche Ziele der Arbeit waren die Klärung der Frage, ob die PET/CT im Vergleich zur alleinigen CT die Qualität der dignitätsdiagnostischen Beurteilung pulmonaler Rundherde erhöht und, ob die anhand der histologischen Befunde geprüften Werte für Sensitivität und Spezifität des Verfahrens den aus einschlägigen Leitlinien bekannten Werten entsprechen sowie mit der CT-graphisch ermittelten Pre-Test-Wahrscheinlichkeit für Malignität variieren. Weiteres Ziel war die Klärung, ob in der zusammenfassenden Beurteilung das Speicherverhalten eines Rundherdes ausschlaggebend ist und, ob der aus einschlägiger Literatur bekannte SUV_{max} -Schwellenwert von 2,5 zur Differenzierung von malignen und benignen Prozessen bestätigt werden kann. Zudem wurde untersucht, ob sich die klinischen Konsequenzen klar nach den PET/CT-Befunden richteten und, ob sich Unterschiede in der Zusammensetzung zweier Patientenkollektive aus 2012 und 2016 ergaben. Zur Klärung dieser Fragestellungen wurde eine retrospektive Analyse der Ergebnisse und Befunde von bereits durchgeführten PET/CT-Untersuchungen aus der Datenbank der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorgenommen.

Nach Auswertung der erhobenen Daten konnte gefolgert werden, dass die FDG-PET/CT in der Tat die Qualität der Dignitätsdiagnostik bei pulmonalen Rundherden im Vergleich zur alleinigen CT-graphischen Beurteilung erhöht. Für die Sensitivität ließ sich ein Wert von 100%, für die Spezifität ein Wert von 70% ausgehend von der rein visuellen Beurteilung ermitteln. Im Hinblick auf die Rolle des Speicherverhaltens konnte herausgefunden werden, dass maligne Rundherde in der Regel eine stärkere FDG-Speicherung aufwiesen als benigne. Jedoch erwies sich die semiquantitative Analyse der tumoralen FDG-Speicherung, welche in der ROC-Analyse am Punkt ihrer optimalen diagnostischen Genauigkeit eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 86% (alle Endpunkte) bzw. 75% (nur feste Endpunkte) aufwies, gegenüber der rein visuellen Analyse nicht als eindeutig überlegen. Zudem

konnte der aus der Literatur bekannte SUV_{max} -Schwellenwert von 2,5 in besagter ROC-Analyse nicht als optimaler Cut-Off-Wert bestätigt werden, die optimale diagnostische Genauigkeit ergab sich bei einem Cut-Off von 2,9-3,1. Die klinischen Konsequenzen richteten sich bei dem Großteil der im Rahmen dieser Arbeit eingeschlossenen Fälle nach dem PET/CT-Befund. Bei dem Vergleich der Patientenkollektive von 2012 und 2016 imponierte, dass das Teilkollektiv von 2012 eine wesentlich größere Anzahl an Hochrisikoläsionen mit einer Größe von über 20 mm enthielt.

Im Vergleich zu aktuellen Arbeiten anderer Autoren erreichte die PET/CT im Rahmen dieser Arbeit eine auffallend hohe Sensitivität. Im Hinblick auf die Rolle des FDG-Speicherverhaltens und den SUV_{max} -Schwellenwert konnten die Ergebnisse aus früheren Arbeiten im Allgemeinen bestätigt werden.

Mit Hilfe dieser Studie konnte demonstriert werden, dass das Verfahren der F18-FDG-PET/CT eine sensitive Bildgebungsmodalität und eine wertvolle Ergänzung in der dignitätsdiagnostischen Beurteilung pulmonaler Rundherde darstellt.

5.2 Abstract (English version)

In this project the role of the F-18-FDG-PET/CT in the dignity diagnostics of the pulmonary nodule was reevaluated.

Primary goals of the project were to clarify if PET/CT improves the quality of the dignity assessment of pulmonary nodules compared to computed tomography only and if the histologically verified figures for sensitivity and specificity correspond with those found in generally accepted literature and vary with the pre-test probability for malignancy determined by CT findings. Another goal was to determine if the characteristics of tracer enhancement of a pulmonary nodule play a critical role in the summarizing assessment and if the SUV_{max} cut-off value of 2,5 found in pertinent literature can be confirmed. In addition we examined if clinical consequences followed PET/CT results and if there were any differences in the composition of two patient collectives, one from 2012 and another from 2016. For the clarification of these issues we conducted a retrospective analysis of the results of PET/CT examinations that have already taken place from the database of the University Hospital Hamburg-Eppendorf.

After the evaluation of the gathered data we concluded that in fact FDG-PET/CT improves the dignity assessment of pulmonary nodules compared to CT assessment only. According to our calculations PET/CT reached a sensitivity of 100% and a specificity of 70% based on visual nodule assessment only. Regarding the characteristics of tracer enhancement of a pulmonary nodule we figured out that - in general - malignant nodules show a stronger FDG enhancement than benign nodules. However, the semi-quantitative analysis of FDG uptake that reached a sensitivity of 88% and specificity of 86% (all terminal points), respectively 75% (solid terminal points only), at its peak diagnostic accuracy in our ROC analysis did not prove to be distinctively superior compared to visual analysis. Furthermore, the SUV_{max} cut-off value of 2,5 could not be confirmed as the ideal cut-off value, the highest diagnostic accuracy was achieved at a cut-off value of 2,9-3,1. Clinical consequences followed PET/CT results in the majority of all cases. Comparing the two different patient collectives from 2012 and 2016, we detected that in the 2012 collective there was a markedly larger number of high-risk lesions with a diameter of more than 20 mm.

Compared to earlier studies of different authors, PET/CT reached a remarkably higher sensitivity in this project. Looking at the problem concerning the characteristics of FDG enhancement we could verify the results of previous studies in general.

With this study we could demonstrate that PET/CT is a sensitive imaging method and a valuable addition in the dignity diagnostics of pulmonary nodules.

6. Literaturverzeichnis

Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening, N Eng J Med 2011; 365(5): 395-409.

Abschlussbericht des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses 2007; Zusammenfassung: S.1-4; Bericht: S. 17-19, S. 29, S. 216-219.

Al-Sugair A, Coleman RE, Applications of PET in lung cancer, Semin Nucl Med 1998; 28: 303–319.

Bateson EM, An Analysis of 155 Solitary Lung Lesions Illustrating the Differential Diagnosis of Mixed Tumours of the Lung, Clin Radiol 1965; 16: 5.

Calcagni ML, Taralli S, Cardillo G, et al. Diagnostic Performance of 18F-Fluorodeoxyglucose in 162 Small Pulmonary Nodules Incidentally Detected in Subjects Without a History of Malignancy, Ann Thorac Surg 2016; 101(4): 1303-1309.

Callister M, Baldwin DR, How should Pulmonary Nodules Be Optimally Investigated and Managed? Lung Cancer 2016; 91: 48-55.

Chang CY, Tzao C, Lee SC, et al. Incremental Value of Integrated FDG-PET/CT in Evaluating Indeterminate Solitary Pulmonary Nodule for Malignancy, Mol Imaging Biol 2010; 12(2): 204-209.

Comstock GW, Vaughan RH, Montgomery G, Outcome of Solitary Pulmonary Nodules Discovered in an X-Ray Screening Program, N Engl J Med 1956; 254:1018-1022.

Costello P, Anderson W, Blume D, Pulmonary Nodule: Evaluation with Spiral Volumetric CT, Radiology 1991; 179: 875.

Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, et al. Solitary Pulmonary Nodules: Meta-Analytic Comparison of Cross-Sectional Imaging Modalities for Diagnosis of Malignancy, *Radiology* 2008; 246: 772-782.

Dabrowska M, Krenke R, Korczynski P, et al. Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced Computed Tomography and Positron Emission Tomography with 18-FDG in Identifying Malignant Solitary Pulmonary Nodules, *Medicine* 2015; 94(15): e666.

Eisenberg RL, Bankier AA, Boiselle PM, Compliance with Fleischner Society Guidelines for Management of Small Lung Nodules: A Survey of 834 Radiologists, *Radiology* 2010; 253(3): 606-622.

Erasmus JJ, Conolly JE, McAdams HP, et al. Solitary Pulmonary Nodules: Part I. Morphologic Evaluation for Differentiation of Benign and Malignant Lesions, *Radiographics* 2000; 20(1): 43-58.

Garcia-Velloso ML, Bastarrika G, de-Torres JP, et al. Assessment of indeterminate pulmonary nodules detected in lung cancer screening: Diagnostic accuracy of FDG PET/CT, *Lung Cancer* 2016; 97: 81-86.

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. *Pneumologie* 2011; 65: 51-75.

Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Baseline Findings of a Randomized Feasibility Trial of Lung Cancer Screening With Spiral CT Scan vs Chest Radiograph: The Lung Screening Study of the National Cancer Institute, *Chest* 2004; 126(1): 114.

Good CA, Wilson TW, The Solitary Circumscribed Pulmonary Nodule: Study of Seven Hundred Five Cases Encountered Roentgenographically in a Period of Three and One-Half Years, *J Am Med Assoc* 1958; 166: 210-215.

Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of Individuals with Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? *Chest* 2007; 132: 108S–130S.

Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of Positron Emissions Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions: A Meta-Analysis. *JAMA* 2001; 285 (7):914-24.

Harzheim D, Eberhardt R, Hoffmann H, et al. The Solitary Pulmonary Nodule. *Respiration* 2015; 90:160-172.

Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, 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.

Hawkins RA, Hoh C, Dahlbom M, et al. Pet Cancer Evaluations with FDG; *J Nucl Med* 1991; 32(8): 1555-1558.

Hawkins RA, Phelps ME, Applications of Positron Emission Tomography (PET) in Tumor Management. In: Withers H.R., Peters L.J. (eds) *Innovations in Radiation Oncology. Medical Radiology (Diagnostic Imaging and Radiation Oncology)*. Springer, Berlin, Heidelberg 1988, 209-220.

Hawkins RA, Phelps ME, Huang SC, Effects of Temporal Sampling, Glucose Metabolic Rates and Disruptions of the Blood-Brain-Barrier on the FDG Model with and without a Vascular Compartment - Studies in Human-Brain Tumors with PET, *J Cerebr Blood F Met* 1986; 6(2): 170-183.

Hoffmann H, Dienemann H, Der pulmonale Rundherd: Prinzipien der Diagnostik, *Dtsch Arztebl International* 2000; 97(16): 1065-1071.

Huang SC, Phelps ME, Hoffman EJ, et al. Non-Invasive Determination of Local Cerebral Metabolic-Rate of Glucose in Man, *Am J Physiol* 1980; 238(1): E69-E82.

Hübner KF, Buonocore E, Singh SK, et al. Characterization of Chest Masses by FDG Positron Emission Tomography, Clin Nucl Med 1995; 20(4):293-298.

Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES), Health Technology Assessment of Positron Emission Tomography. Toronto: ICES 2001.

Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES). Health Technology Assessment of Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: A Systematic Review.

Updated April 2004. Toronto: ICES 2004.

Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in Characterization of Solitary Pulmonary Lesions, J Nucl Med 2007; 48(2): 214-220.

Li S, Zhao B, Wang X, et al. Overestimated Value of (18)F-FDG PET/CT to Diagnose Pulmonary Nodules: Analysis of 298 Patients, Clin Radiol 2014; 69(8): e352-e357.

Martins RC, Almeida SA, Siciliano AA, et al. Value of [18F]-FDG-PET/CT as a Predictor of Cancer in Solitary Pulmonary Nodule, J Bras Pneumol 2008; 34(7): 473-480.

McMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society, Radiology 2005; 237(2):395-400.

McMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. Radiology 2017; 284(1):228-243.

Messa C, Choi Y, Hoh CK, et al. Quantification of Glucose-Utilization in Liver Metastases - Parametric Imaging of FDG Uptake with PET, J Comput Assist Tomo 1992; 16(5): 684-689.

McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT, N Eng J Med 2013; 369:910.

Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the Management of Subsolid Pulmonary Nodules Detected at CT: A Statement from the Fleischner Society, Radiology 2013; 266 (1): 304-17.

National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med 2011; 365:395-409.

Neifeld JP, Michaelis LL, Doppman JL. Suspected pulmonary metastases. Correlation of chest X-ray, whole lung tomograms, and operative findings. Cancer 1977; 39: 383.

Nguyen NC, Kaushik A, Wolverson MK, et al. Is There A Common SUV Threshold in Oncological FDG PET/CT, at Least for Some Common Indications? A Retrospective Study. Acta Oncol 2011; 50: 670-677.

Nie Y, Li Q, Li F, et al. Integrating PET and CT Information to Improve Diagnostic Accuracy for Lung Nodules: A Semiautomatic Computer-Aided Method, J Nucl Med 2006; 47: 1075-1080.

Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, et al. Visual and semiquantitative analyses for F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning in pulmonary nodules 1 cm to 3 cm in size, Ann Thorac Surg 2005; 79(3): 984-988.

Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronenemissionstomographie. Systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. In: Health Technology Assessment, Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung, Band 24, Asgard, Sankt Augustin 2003.

Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al. Tomographic Measurement of Local Cerebral Glucose Metabolic-Rate in Humans with (F-18)2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose - Validation of Method, *Ann Neurol* 1979; 6(5): 371-388.

Rege SD, Hoh CK, Glaspy JA, et al. Imaging of Pulmonary Mass Lesions with Whole-Body Positron Emission Tomography and Fluorodeoxyglucose, *Cancer* 1993; 72(1): 82-90.

Siegelman S S, Khouri N F, Leo F P, et al. Solitary Pulmonary Nodules – CT Assessment, *Radiology* 1986; 160(2):307-312.

Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. Deoxyglucose-C-14 Method For Measurement of Local Cerebral Glucose-Utilization - Theory, Procedure and Normal Values in Concious and Anesthetized Albino-Rat, *J Neurochem* 1977; 28(5): 897-916.

Som P, Atkins HL, Bandopadhyay D, et al. A Fluorinated Glucose Analog, 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (F-18) - Nontoxic Tracer for Rapid Tumor-Detection, *J Nucl Med* 1980; 21(7): 670-675.

Swensen SJ, Jett JF, Sloan JA, et al. Screening for Lung Cancer with Low-Dose Spiral Computed Tomography, *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(4): 508-513.

Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The Probability of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules. Application to Small Radiologically Indeterminate Nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157:849.

Szucs-Farkas Z, Schick A, Cullmann JL, et al. Comparison of Dual-Energy Subtraction and Electronic Bone Suppression Combined with Computer-Aided Detection on Chest Radiographs: Effect on Human Observers' Performance in Nodule Detection, *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(5):1006-1013.

Tammemagi M C, Freedman M T, Pinsky P F, et al. Prediction of True Positive Lung Cancers in Individuals with Abnormal Suspicious Chest Radiographs—A Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Study. *J Thorac Oncol* 2009; 4(6): 710-21.

Tang AWK, Moss HA, Robertson RJH, The Solitary Pulmonary Nodule, *Eur J Radiol* 2003; 45(1): 69-77.

Toomes H, Delphendahl A, Manke, et al. The Coin Lesion of the Lung: A Review of 955 Resected Coin Lesions. *Cancer* 1983; 51: 534.

Truong MT, Ko JP, Rossi SE, et al. Update in the Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule, *Radiographics* 2014; 34: 1661.

Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al. 18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer: A Systematic Review, *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(23): 1753-1767.

Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. Evidence for the Treatment of Patients with Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer?: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition), *Chest* 2007; 132(3): 94S-107S.

Warburg O, *The Metabolism of Tumors*, New York: Smith 1931: 129-69.

Webb WR, Radiologic Evaluation of Solitary Pulmonary Nodule, *Am J Roentgenol* 1990; 154: 701–708.

Weinberger SE, Diagnostic Evaluation and Management of the Solitary Pulmonary Nodule, <http://www.uptodate.com> [Stand 04.09.2015].

Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. Tissue Characterization of Solitary Pulmonary Nodule: Comparative Study Between Helical Dynamic CT and Integrated PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47(3): 443-450.

Zerhouni E A, Stitik F P, Siegelman S S, et al. CT of the Pulmonary Nodule – A Cooperative Study, Radiology 1986; 160(2): 319-327.

Zhao J, Ji G, Qiang Y, et al. A New Method of Detecting Pulmonary Nodules with PET/CT Based on an Improved Watershed Algorithm, PLoS ONE (2015); 10(4): e0123694.

7. Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Janos Mester für den Vorschlag dieses Themas und eine stets freundliche und hilfreiche Betreuung. Ohne seine vielen Anregungen, Korrekturarbeiten und nicht zuletzt seine große Geduld wäre ein Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. Susanne Klutmann, die mir als Leiterin der Abteilung die Chance eröffnet hat, als ursprünglich externer Student eine Doktorarbeit am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zu beginnen. Sie spielte eine entscheidende Rolle in der Vermittlung dieses Promotionsvorhabens.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. med. Milena Tienken für eine Einführung in die Materie zu Beginn der Arbeit und bei Herrn Dr. med. Christoph Berliner, der mich bei einer sehr interessanten und informativen Hospitation in der Abteilung betreute, bedanken.

Besonderer Dank gilt meinem Mentor und Freund Herrn Dr. med. Hans-Georg Schörmer, Inhaber der Praxis Schörmer in Marne, der nicht nur durch fachliche Diskussionen, sondern auch durch Inspiration und Unterstützung im Hinblick auf meine berufliche und persönliche Zukunft meinen medizinischen Werdegang stets gefördert hat.

Außerdem gilt mein großer Dank den weiteren Angestellten der Abteilung für Nuklearmedizin am UKE sowie allen sonstigen Beteiligten, die mich in den letzten Jahren in jedweder Hinsicht bezüglich meines Promotionsvorhabens oder Studiums der Medizin unterstützt haben.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern Hans-Ulrich und Burgel Barz, ohne deren menschliche und finanzielle Unterstützung der erfolgreiche Abschluss meines Medizinstudiums kaum denkbar gewesen wäre. Ebenfalls widme ich diese Arbeit meinem Onkel Bodo Fiedler und meiner Tante Hannchen Fiedler, die am 25. Juni 2015 den Folgen ihres fortgeschrittenen Lungenkrebsleidens erlag.

8. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

9. Anhang

Patienten-Nr.:	Herdanzahl:	Art:	Größe [cm]:	P(Malignität):	PET-Ergebnis:	SUVmax:	Endpunkt:
1. Kohorte (2016)							
1	1	subsolide	2,2	>50%	positiv	4,8	Bronchialkarzinom
2	1	solide	1,4	18%	positiv	2,7	Bronchialkarzinom
3	1	solide	2,0	18%	positiv	2,1	ungeklärt
4	1	solide	1,8	18%	positiv	6,4	Bronchialkarzinom
5	nicht nachweisbar	subsolide	nicht ermittelt	nicht ermittelt	negativ	1,4	Z. n. Pneumonie
6	1	solide	0,8	2-6%	negativ	1,1	VK, bisher kein Anhalt für Malignität
7	2	solide	2,5	>50%	positiv	2,1	ungeklärt
8	multifokal	solide	2,6	>50%	positiv	10,3	ungeklärt
9	1	solide	1,3	18%	positiv	5,4	Bronchialkarzinom
10	1	solide	3,8	>50%	positiv	4,0	Bronchialkarzinom
11	1	solide	1,6	18%	positiv	3,5	Bronchialkarzinom
12	multifokal	solide	1,7	18%	positiv	1,3	ungeklärt
13	2	solide	2,5	>50%	positiv	10,6	sarkomatoides Karzinom, Bronchialkarzinom
14	1	solide	6,4	>50%	positiv	6,3	Bronchialkarzinom
15	1	solide	1,7	18%	positiv	2,4	Bronchialkarzinom
16	multifokal	subsolide	1,3	18%	fraglich	2,4	V.a. entzündlichen Prozess
17	multifokal	solide	7,5	>50%	positiv	14,2	Bronchialkarzinom
18	multifokal	solide	1,3	18%	positiv	0,8	VK, bisher kein Anhalt für Malignität
19	2	solide	2,5	>50%	positiv	10,5	Bronchialkarzinom
20	2	solide	1,8	18%	positiv	3,6	Bronchialkarzinom
21	1	solide	0,7	2-6%	negativ	0,4	Bronchoskopie: benigner Befund
22	multifokal	solide	2,0	18%	fraglich	0,9	kein Anhalt für Malignität
23	nicht nachweisbar	solide	nicht ermittelt	nicht ermittelt	negativ	nicht ermittelt	ungeklärt
24	2	solide	1,0	18%	negativ	0,7	kein Anhalt für Malignität
25	1	solide	1,5	18%	negativ	0,5	kein Anhalt für Malignität
26	1	solide	2,8	>50%	fraglich	2,8	Bronchoskopie: benigner Befund
27	1	solide	2,7	>50%	positiv	5,6	Bronchialkarzinom
28	2	solide	2,3	>50%	positiv	8,5	Bronchialkarzinom
29	multifokal	solide	1,2	18%	negativ	0,5	ungeklärt
30	1	solide	1,1	18%	positiv	3,1	Metastase Magenkarzinom
31	1	solide	0,8	2-6%	negativ	0,6	ungeklärt

Tab. 24: Übersichtstabelle des gesamten Datensatzes: 1. Kohorte (2016)

Pateinten-Nr.:	Herdanzahl:	Art:	Größe [cm]:	P(Malignität):	PET-Ergebnis:	SUVmax:	Endpunkt:
2. Kohorte (2012)							
32	1	solide	1,3	18%	positiv	3,5	Metastase Melanom
33	1	solide	3,0	>50%	positiv	10,8	Bronchialkarzinom
34	multifokal	solide	2,1	>50%	positiv	1,2	ungeklärt
35	1	solide	1,1	18%	negativ	0,8	ungeklärt
36	1	solide	1,3	18%	positiv	6,5	Bronchialkarzinom
37	1	solide	4,2	>50%	positiv	16,0	Bronchialkarzinom
38	1	solide	9,0	>50%	positiv	17,4	Bronchialkarzinom
39	multifokal	solide	3,5	>50%	positiv	3,4	ungeklärt
40	1	solide	1,5	18%	positiv	8,9	Bronchialkarzinom
41	multifokal	solide	3,5	>50%	positiv	12,8	Bronchialkarzinom
42	2	solide	2,4	>50%	positiv	3,9	ungeklärt
43	multifokal	solide	4,4	>50%	positiv	5,2	Pleuramesotheliom
44	1	solide	2,1	>50%	positiv	6,9	ungeklärt
45	1	solide	1,8	18%	positiv	6,8	Bronchialkarzinom
46	1	solide	5,0	>50%	positiv	7,5	Bronchialkarzinom
47	multifokal	solide	3,3	>50%	negativ	1,6	VK, bisher kein Anhalt für Malignität
48	1	solide	1,0	18%	positiv	2,7	Bronchialkarzinom
49	1	solide	1,4	18%	fraglich	2,2	V.a. Bronchopneumonieherd
50	1	solide	2,0	18%	positiv	5,7	Bronchialkarzinom
51	1	solide	1,9	18%	positiv	6,0	kein Anhalt für Malignität
52	1	solide	4,3	>50%	positiv	20,5	ungeklärt
53	multifokal	subsolide	7,9	18%	positiv	4,6	Bronchialkarzinom
54	2	solide	5,0	>50%	negativ	2,2	Punktion: benigner Befund
55	1	solide	1,9	18%	positiv	6,3	Bronchialkarzinom
56	1	solide	10,0	>50%	positiv	10,9	Bronchialkarzinom
57	2	solide	5,5	>50%	positiv	5,3	ungeklärt
58	1	solide	6,0	>50%	positiv	15,0	Bronchialkarzinom
59	1	subsolide	1,3	18%	fraglich	1,5	ungeklärt
60	multifokal	solide	2,0	18%	positiv	2,5	Metastase Prostatakarzinom
61	1	solide	2,3	>50%	positiv	6,4	Bronchoskopie: benigner Befund
62	multifokal	solide	3,2	>50%	positiv	19,2	Bronchialkarzinom

Tab. 24 (Fortsetzung): Übersichtstabelle des gesamten Datensatzes: 2. Kohorte (2012)