

PET/CT beim Lungenkarzinom

K. Kendziorra¹, R. Kluge¹, G. Borte²,
Th. Kahn², O. Sabri¹, H. Wirtz³

¹Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin,
Universität Leipzig

²Klinik und Poliklinik für Diagnostische
und Interventionelle Radiologie,
Universität Leipzig

³Medizinische Klinik und Poliklinik I/
Pneumologie, Universität Leipzig

Nicht-invasive Schnittbildmethoden zur Diagnostik pathologischer Veränderungen wurden bisher oft als konkurrierend und nicht als komplementär angesehen. Meist wurde versucht, die Überlegenheit der einen gegenüber der anderen Methode darzustellen. Solche Vergleiche haben aber in der klinischen Praxis in der Regel wenig Wert, zumal, wenn es sich um zwei Methoden wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Computertomographie (CT) handelt, die unterschiedliche Informationen zum Krankheitszustand liefern.

Die PET ist eine vor ca. 30 Jahren entwickelte nuklearmedizinisch-diagnostische Methode, mit der funktionelle Prozesse (zum Beispiel Stoffwechselprozesse, Transmitter-Rezeptor-Interaktionen) nichtinvasiv untersucht werden. Dabei werden biochemische Substanzen (Tracer) mit kurzlebigen Radionukliden markiert und deren räumliche und gegebenenfalls auch zeitliche Verteilung dargestellt. Demgegenüber lässt die CT ausschließlich morphologische und keine funktionellen Aussagen zum Krankheitsstadium zu.

Erste Versuche, diese komplementären Informationen mittels Bildfusion nutzbar zu machen, wurden in den 90-er Jahren zunächst für die neurologische Bildgebung vorangetrieben. Dabei wurden softwarebasierte Fusionsalgorithmen entwickelt, die eine lineare Anpassung der beiden Bilddatensätze ermöglichten. Dieser Ansatz ist beim Gehirn, was räumlich nahezu als „starres“ Organ angesehen werden kann, realistisch, scheitert aber dem Versuch der Fusion von thorakalen oder abdominalen Bilddatensätzen. Hier liegen bei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten differente Gegebenheiten, be-

dingt durch zum Beispiel Atemexkursion und Darmmotilität vor (Abb. 1, siehe Seite 546).

Um diese Probleme zu lösen, entwickelte sich von Seiten der Nuklearmedizin die Idee einer multimodalen Bildgebung, welche zu der hardwarebasierten Bildfusion durch kombinierte PET/CT-Geräte führte. Durch die PET/CT ist die exakte räumliche Zuordnung von mittels PET dargestellter, pathologischer Stoffwechselprozesse zu anatomischen Strukturen im CT möglich. Atemexpansion bzw. Darmmotilität spielen somit bei der zeitgleichen Aufnahme eine untergeordnete Rolle.

Die Bedeutung dieser integrierten funktionell-morphologischen Bildgebung im Rahmen der Tumordiagnostik soll hier exemplarisch anhand des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms erläutert werden, welches als erste Indikation für die Durchführung der FDG-PET als anerkannte Vertragsarztleistung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen zugelassen wurde.

Das Lungenkarzinom ist weltweit der häufigste vorkommende maligne Tumor und nimmt in Deutschland unter den krebisbedingten Todesursachen den ersten Platz ein. Von den etwa 210.000 krebisbedingten Todesfällen pro Jahr sind etwa 18 Prozent (37.000) auf das Lungenkarzinom zurückzuführen. Somit liegt die Mortalität deutlich über der des kolorektalen Karzinoms (jährlich etwa 29.000) und der des Mammakarzinoms (jährlich etwa 17.000).

Maßgebend für die Therapie des Lungenkarzinoms sind Histologie und die Tumorausbreitung. Die WHO unterscheidet vier Tumortypen: kleinzellige Karzinome, Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome. Speziell die Unterscheidung zwischen nicht kleinzelligen und kleinzelligen Lungentumoren ist prognostisch und bezüglich der Therapiewahl relevant. Die Gruppe der nicht kleinzelligen Tumoren macht etwa 80 Prozent der Lungenkarzinome aus. Im Gegensatz zum kleinzelligen Lungenkarzinom, bei dessen Behandlung die systemische Chemotherapie im Vordergrund steht (Schiller et al. 2001), stellen je nach Stadium die operative und

Strahlentherapie bei nicht-kleinzelligen Tumoren die wichtigsten Behandlungsverfahren dar (Schiller et al. 2001).

FDG-PET zur Charakterisierung von unklaren Lungenrundherden

Lungenrundherde, welche im Rahmen einer Röntgen-Thorax-Aufnahme zufällig entdeckt werden, bedürfen in der Regel einer histologischen/zytologischen Diagnosesicherung. Dabei ist die CT-Methode der Wahl zur Größenbeurteilung, zum Nachweis weiterer pulmonaler Herde und zur Lokalisationsdiagnostik einschließlich Punktionsplanung und -durchführung. Die wesentliche Frage ist bei unklaren Lungenrundherden die Frage nach der Dignität. Einzelne radiologische Zeichen, wie z.B. Verkalkungen weisen zwar auf eine eher benigne Genese hin, allerdings sind 25 Prozent – 39 Prozent der Herde, die anhand der morphologische Charakteristika radiologisch als benigne eingestuft wurden, maligne (Erasmus JJ et al. 2000). Da die Charakterisierung von unklaren Lungenherden mittels CT mit einer Spezifität von 40 bis 58 Prozent als ungenügend zu bezeichnen ist (Fletcher et al. 2008; Swensen et al. 2000), erfolgt zur definitiven Diagnose häufig eine histologische Abklärung. Bei etwa der Hälfte der Patienten, bei denen ein fraglich maligner Lungenherd histologisch abgeklärt wird, ergibt sich eine benigne Diagnose (Mack et al. 1993, Bernad A.1996).

Da die histologische Sicherung zum Beispiel mittels videoassistierter Thorakoskopie (VATS) oder transthorakaler Feinnadelbiopsie mit einem etwa 19 bis 26-Prozentigen Risiko eines Pneumothorax unterschiedlicher Ausdehnung behaftet ist und 10 bis 15 Prozent der Patienten nach der transthorakalen Feinnadelbiopsie eine Thoraxdrainage benötigen (Gambhir et al. 1998), scheint es von Vorteil, die komplikationsträchtige invasive Diagnostik zu vermeiden. Da die FDG-PET nicht die Morphologie sondern den Metabolismus beurteilt, kann sie mit einer hohen Genauigkeit zwischen malignen und benignen Rundherden differenzieren. In Metaanalysen an über 1.400 Patien-

ten erreichte die FDG-PET ein kumulative Sensitivität von 96,8 Prozent und eine Spezifität von 77,8 Prozent (Gould et al. 2001). Diese hohe diagnostische Genauigkeit, insbesondere hinsichtlich der Sensitivität, ist bisher für kein anderes bildgebendes Verfahren belegt. Eine Diagnose-sicherung unklarer Lungenrundherde mittels FDG-PET bietet daher bei Patienten mit einem erhöhten OP-Risiko und bei Patienten mit einem geringen Malignitätsrisiko den Vorteil, die komplikationsträchtige invasive Diagnostik zu vermeiden (Abb. 2, siehe Seite 547).

Neben einer hohen diagnostischen Genauigkeit sind auch gesundheitsökonomische Aspekte zu berücksichtigen. Eine kürzlich in Frankreich vorgestellte Studie zur Kosteneffektivität bei unklaren Lungenrundherden verglich die drei Strategien a) „wait and watch“ mit wiederholten CT Untersuchungen, b) FDG-PET und c) FDG-PET und CT. Bei dem typischen Patienten der Studie, einem 65-jährigen Raucher mit 2 cm großem pulmonalen Rundherd und einem relativ hohen Risiko eines malignen Prozesses von 43 Prozent, erwies sich die „wait and watch“-Strategie als am wenigsten kosteneffektiv. FDG-PET kombiniert mit CT war die effektivste Strategie und hatte die niedrigste inkrementelle Kosten/Effektivitätsrelation. Die Autoren schlussfolgerten, dass die FDG-PET kombiniert mit der CT die kosteneffektivste Strategie bei einem Malignitätsrisiko des Lungenherdes zwischen 6 Prozent und 87 Prozent sei (LeJeune et al. 2005).

FDG-PET zum Tumorstaging

Essentielle Voraussetzung für eine stadiengerechte Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ist eine möglichst hohe Sicherheit in Bezug auf den Lymphknotenbefall und die Fernmetastasierung. Im Stadium I und II (Tumoren ohne Fernmetastasen und mediastinale Lymphknotenmetastasen) ist primär eine operative Therapie indiziert. Während Tumoren im Stadium III A (keine mediastinalen Lymphknotenmetastasen auf der dem Tumor kontralateralen Seite) potentiell noch operabel sind, ist beim Nachweis von kontra-

lateralen Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen (Stadium III B und IV) eine primär operative Behandlung in der Regel nicht mehr indiziert (Thomas et al. 2002). Um die Fälle, bei denen während der operativen Therapie eine Korrektur des Erkrankungsstadiums vorgenommen werden muss, möglichst gering zu halten, sind hohe Anforderungen an die prätherapeutische Diagnostik, insbesondere an das Lymphknotenstaging, zu stellen. Derzeit stellt das intraoperative „upstaging“, das heißt der histologische Nachweis kontralateralen mediastinalen Lymphknotenbefalls trotz vorausgegangener nicht-invasiver Bildgebung (CT) und nachfolgender Biopsie, ein großes Problem dar. Die klinische Bedeutung der FDG-PET bei diesen Patienten wurde in einer prospektiven, randomisierten Multizenterstudie in den Niederlanden gezeigt (van Tinteren et al. 2002). Diese Studie dokumentierte, dass die Rate an unnötigen Thorakotomien (und die damit verbundene Operationsmorbidity) durch den Einsatz der FDG-PET signifikant gesenkt werden konnte. In dieser Studie wurden 188 Patienten aus 9 Zentren in zwei Studienarmen, einem konventionellen Diagnosearm (vornehmlich CT, n=96) und einem Studienarm mit zuzüglich FDG-PET (n=92) untersucht. Dabei ergab sich eine relative Risikoreduktion für die Patienten im FDG-PET Arm von 51 Prozent. Die Einbindung der FDG-PET gegenüber dem konventionellen Staging allein verhindert eine unnötige Operation an einem von fünf Patienten (van Tinteren et al. 2002).

N-staging

Die morphologische Bildgebung mittels CT hat aufgrund der ungenügenden Korrelation zwischen der Größe eines Lymphknotens und dem Tumorbefall eines Lymphknotens nur eine unzureichende Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Lymphknotenmetastasen (Arita T. et al. 1995; Arita et al. 1996). So weisen etwa 15 Prozent der Patienten im klinischen Stadium I bereits Metastasen in nicht vergrößerten mediastinalen Lymphknoten auf (Shields et al. 1990). Demgegenüber zeigen 30 –

40 Prozent der auf 2 bis 4 cm vergrößerten mediastinalen Lymphknoten histologisch keinen Tumorbefall (Arita et al. 1996). Eine zusätzlich zur CT durchgeführte funktionelle FDG-PET steigert die diagnostische Genauigkeit hinsichtlich des Lymphknotenstaging gegenüber der alleinigen CT signifikant. Eine Metaanalyse (Weber et al. 2003) an über 1.300 Patienten ergab eine mittlere Sensitivität und Spezifität der FDG-PET zum Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen von 85 Prozent [95%-Konfidenzintervall (KI): 81 bis 89 Prozent] bzw. 87 Prozent (95%-KI: 83 – 91%). Für die CT ergab sich eine mittlere Sensitivität von 66 Prozent (95%-KI: 58 – 73%) und eine mittlere Spezifität von 71% (95%-KI: 65 – 76%) (Abb. 3, siehe Seite 547). Durch den hohen negativen Vorhersagewert der FDG-PET bezüglich einer Lymphknotenmetastasierung kann bei fehlender mediastinaler FDG-Anreicherung auf eine Mediastinoskopie verzichtet werden (van Tinteren et al. 2002). Bei einem PET positiven (kontralateral zum Primum gelegenen) Lymphknotenbefund sollte der entsprechende Lymphknoten histologisch aufgearbeitet werden, da die FDG-PET eine eingeschränkte Spezifität bezüglich der Differenzierung von Tumor zu entzündlichen Veränderungen hat. So kann vermieden werden, dass einem potentiell heilbaren Patienten aufgrund eines entzündlich-positiven PET-Befundes die Operation vorenthalten wird.

M-staging

Da die FDG-PET den ganzen Körperstamm abdeckt, können neben dem Primärtumor und Lymphknotenmetastasen auch Fernmetastasen in einem einzigen Untersuchungsschritt erfasst werden. In einer Vielzahl von Studien konnten mittels FDG-PET Fernmetastasen nachgewiesen werden, die mittels des konventionellen Stagings (inklusive der CT) nicht gefunden wurden. In einer Metaanalyse an 1.073 Patienten führte die FDG-PET bei durchschnittlich 18 Prozent (95%-KI 16 – 21%) der Patienten zu einer Änderung des Tumorstadiums gegenüber der CT-basierten Fernmetastasendiagnostik und in 11 bis 37

Prozent der untersuchten Patienten (je nach Studie) zu einer Veränderung im weiteren therapeutischen Vorgehen (Weber et al. 2003). Die FDG-PET weist eine Sensitivität von 94 Prozent, eine Spezifität von 97 Prozent und eine Treffsicherheit von 96 Prozent für das M-Staging auf (Metaanalyse von 581 Patienten, Hellwig D, Pneumologie 2001) und ist damit der CT (Sensitivität: 73 Prozent, Spezifität 82 Prozent, van Tinteren Lancet 2002) sichtlich überlegen. Daher sprechen sich die kürzlich zum Thema Lungenkarzinom erschienen Leitlinien sehr deutlich für eine Einbeziehung der FDG-PET beim N- und M-Staging des primären Lungenkarzinoms aus (NICE 2005) (Abb. 4, siehe Seite 547).

Kombinierte Bildgebung

Durch die seit kurzem einsetzbare kombinierte Bildgebung funktioneller und morphologischer Parameter mittels integrierter PET/CT ist ein exaktes Tumorstaging in einer einzigen Untersuchung möglich geworden. Eine im New England Journal of Medicine veröffentlichte Arbeit verglich die Wertigkeit der kombinierten FDG-PET/CT mit denen der alleinigen FDG-PET, der alleinigen CT und der visuellen Überlagerung von FDG-PET und CT-Bildern im Tumorstaging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Lardinois et al. 2003). Dabei war die integrierte FDG-PET/CT allen anderen drei Verfahrensweisen signifikant überlegen und erbrachte in 41 Prozent der Patienten zusätzliche Informationen gegenüber der visuellen Koregistrierung von FDG-PET und CT-Bildern. Auch hinsichtlich eines

exakten N-Stagings ist die integrierte PET/CT der softwarebasierten Bildfusion von FDG-PET und CT-Bildern signifikant überlegen (Antoch et al. 2003, Vansteenkiste JF et al. 1998).

Fluorodeoxyglukose – Positronenemissionstomographie (FDG-PET/CT) bei begründetem Verdacht auf ein Lokalrezidiv

Bisher gibt es keinen Nachweis, dass die frühzeitige Detektion eines Lokalrezidives einen positiven Einfluss auf das Überleben hat. Daher gibt es weltweit keine Empfehlungen für den routinemäßigen Einsatz diagnostischer Maßnahmen bei Patienten mit primär kurativ behandelten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (ESMO Guidelines 2001, Tyczynski et al 2000). Allerdings besteht beim Nachweis eines Rezidives, abhängig von Ausmaß und Lokalisation, prinzipiell eine erneute kurative Therapieoption. Daher wird bei begründetem Verdacht auf ein Rezidiv in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten normalerweise eine Diagnosesicherung angestrebt. Hier weist die FDG-PET eine mittlere Sensitivität von 99 Prozent und eine Spezifität von 89 Prozent auf (Hellwig et al. 2001, Vansteenkiste et al 2004). Insbesondere die Abgrenzung eines Tumorrezidivs von narbigen Veränderungen gelingt mittels FDG-PET (Baum et al. 2004). Dabei spielt die PET eine signifikante Rolle in der weiteren Therapiestrategie des Rezidivs, wobei sich das Therapieschema bei 63 Prozent der Patienten durch die PET ändert (Hicks et al. 2001). Der Einsatz einer PET wird selektiv bei den Patienten empfohlen, bei denen

in der konventionellen Bildgebung der Verdacht auf ein Lokalrezidiv besteht, insbesondere dann, wenn ein kurativer Therapieansatz erwogen wird.

Um die genannten Vorteile der FDG-PET/CT sicherzustellen, ist es erforderlich, dass die Patienten durch ein spezialisiertes interdisziplinäres Team betreut werden und die Untersuchungen auf dem neuesten Stand der Technik durchgeführt werden. Dies wird um so anschaulicher durch den Vergleich zweier Arbeiten zum präoperativen Staging bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die nachweisen konnten, dass die Vermeidung unnötiger Thorakotomien nur dann erreicht werden kann, wenn die PET mit ausreichender Gerätequalität und Sensitivität durchgeführt wird, eine ausreichende Erfahrung in der bioptischen Überprüfung richtungsändernder Befunde besteht und die PET-Befunde im weiteren chirurgischen Vorgehen berücksichtigt werden (Viney et al. 2004) (siehe auch den Abschlussbericht Positronenemissionstomographie Indikation Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom des Gemeinsamen Bundesausschusses – <http://www.g-ba.de/informationen/abschlussberichte/514/>). Beispiel einer solchen interdisziplinären Herangehensweise ist die Vernetzung kommunaler und universitärer Einrichtungen, wie sie in Leipzig in Form der fachlichen Kooperation der Nuklearmedizinischen Gemeinschaftspraxis am Klinikum St. Georg (Dozent Dr. med. habil. G. Neumann, Dr. med. K. Hohdorf) mit dem Universitätsklinikum realisiert wird.

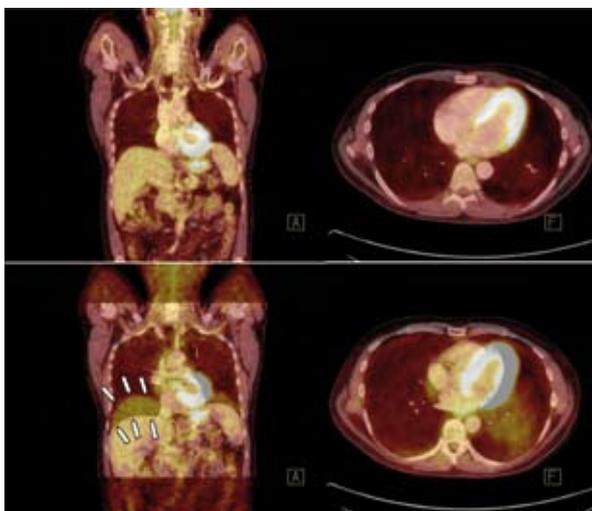


Abb. 1: Koregistrierung von FDG-PET- und CT-Datensätzen in Abhängigkeit von der Atemlage bei einem Patienten. Obere Reihe PET/CT in Atemmittellage mit exakter morphologischer und funktioneller Koregistrierung. Untere Reihe PET/CT bei Koregistrierung des PET-Datensatzes auf ein CT in tiefer Inspiration. Daraus resultierende erhebliche Ungenauigkeit der Überlagerung.

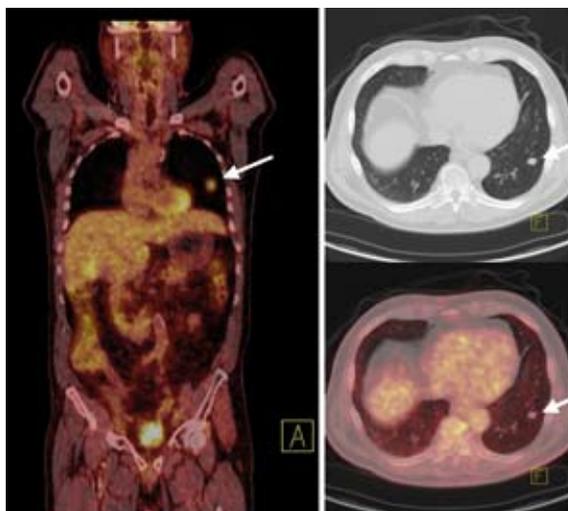


Abb. 2: 81-jähriger Patient mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im linken Oberlappen. Intensive Glukoseutilisation im linksseitigen Lungenherd. Kein Nachweis von Lymphknoten- oder Fernmetastasen

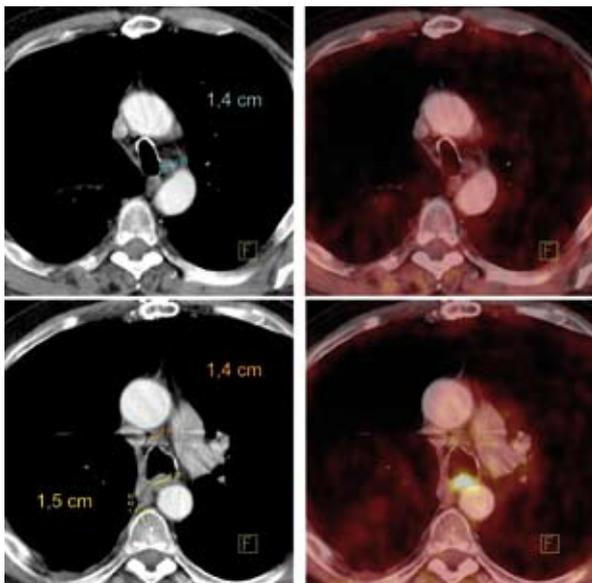


Abb. 3: Mehrere vergrößerte mediastinale Lymphknoten im CT, von denen nur einer einen metastasenverdächtig gesteigerten Glukosemetabolismus aufweist.

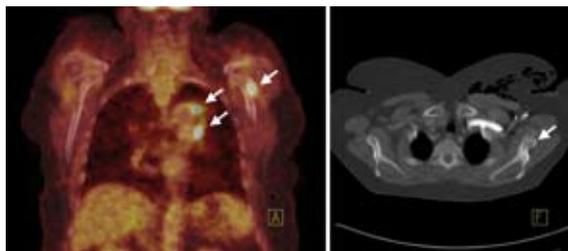


Abb. 4: 77-jährige Patientin mit Lungenkarzinom (histologisch Adeno Ca) mit Lymphknotenmetastasen und ossärer Metastase in der Skapula links.

Literatur bei den Verfassern

Dr. med. Kai Kendziorra
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Stephanstraße 22
04103 Leipzig
E-Mail: kenk@medizin.uni-leipzig.de