

Stefan Fischer, Joachim Hartlapp, Wolfgang Wagner (Hrsg.)

Interdisziplinäre Behandlung des Lungenkarzinoms



Stefan Fischer, Joachim Hartlapp, Wolfgang Wagner (Hrsg.)

Interdisziplinäre Behandlung des Lungenkarzinoms



PABST SCIENCE PUBLISHERS

Lengerich

*Prof. Dr. med. Wolfgang Wagner
Medizinisches Versorgungszentrum
für Strahlentherapie, Radiologie,
Nuklearmedizin und Innere Medizin
der Paracelsus-Klinik Osnabrück
Am Natruper Holz 69
49076 Osnabrück
prof.wolfgang.wagner@paracelsus-kliniken.de*

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2015 Pabst Science Publishers, D-49525 Lengerich
Formatierung: Armin Vahrenhorst

Druck: booksfactory.de

Bildnachweis Titelseite: © Sebastian Kaulitzki - Fotolia.com

Print: ISBN 978-3-95853-039-3
eBook: ISBN 978-3-95853-040-9 (www.ciando.com)

Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Stefan Fischer 7

Risikoabschätzung von Patienten mit Bronchialkarzinom vor Therapie

Joachim Fichter 9

Die Bedeutung von PET-CT in der Diagnostik von nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Lungentumoren

Peter Kies 15

Klinische Klassifizierung von Patienten mit Lungentumoren – welchen Wert hat sie für die präoperative Evaluierung dieser Patienten?

Norbert Blumstein, Joachim Fichter, Michael Semik 28

Besondere Aspekte im Management von Patienten mit Lungentumoren aus Sicht des Anästhesisten

Stephan Ziegeler 52

Technische Aspekte in der chirurgischen Behandlung des Bronchialkarzinoms

Stefan Freermann, Michael Semik, Stefan Fischer 65

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom mit solitärer cerebraler Metastasierung

Bassam Redwan, Douglas Klassen, Stefan Fischer 77

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom mit isolierter Nebennierenmetastasierung

Bassam Redwan, Stefan Fischer 83

Stereotaktische Bestrahlung von Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen im Stadium I sowie von Lungen-, Leber- und Hirnmetastasen	
<i>Tobias Bölling</i>	89
Behandlung von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium III – eine Herausforderung	
<i>Wolfgang Wagner</i>	97
Die Chemotherapie des Lungenkarzinoms	
<i>Joachim Hartlapp</i>	113
Aktuelle Trends in der zielgerichteten Therapie beim Lungenkarzinom	
<i>Stefan Fruehauf</i>	119
Palliative Onkologie und supportive Therapien bei Patienten mit Lungenkarzinom	
<i>Stefan Fruehauf</i>	128
Pathologie des Bronchialkarzinoms	
<i>Florian Länger</i>	148
Autorenverzeichnis	168

Vorwort

Stefan Fischer

Die optimale Therapie des Bronchialkarzinoms gelingt im Rahmen eines interdisziplinären Settings. Dieses hat in den letzten 10 Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Langzeitergebnisse, auch in fortgeschrittenen Tumorstadien, geführt. Dabei spielt die enge Verzahnung aller beteiligten Disziplinen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge eine herausragende Rolle. Es ist von großer Wichtigkeit, dass alle Mitglieder eines Tumorboards über die Techniken, Trends, Therapieansätze und Innovationen der jeweils anderen Disziplinen im Bilde sind. Nur so kann auf allen Ebenen ein ganzheitliches Denken erzielt werden.

Dieses Buch richtet sich an alle MedizinerInnen, die mit der Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms befasst sind. Aufgrund des multidisziplinären Themas wird es von einem interdisziplinären MedizinerTeam, welches über mehrere Jahre gemeinsam ein Tumorboard für die Behandlung von thorax-onkologischen Erkrankungen gebildet hat, herausgegeben. Es befasst sich mit allen modernen Aspekten der Diagnostik, Therapie, prä- und perioperativen Versorgung und Evaluation des Patienten sowie der Nachsorge.

Risikoabschätzung von Patienten mit Bronchialkarzinom vor Therapie

Joachim Fichter

Die operative Therapieoption geht beim Bronchialkarzinom mit einer höheren Erfolgsrate einher, im Vergleich zu einem nicht operierten Bronchialkarzinom, dessen Prognose ungünstiger ist. Daher ist die präoperative Abschätzung des Risikos vor einer Lungenresektion von eminenter Bedeutung.

Eine präzise Abschätzung der postoperativen kardiopulmonalen Funktion ist wünschenswert, zum einen, um eine schwere postoperative Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit zu vermeiden und zum anderen, um das perioperative Komplikationspotential abzuschätzen. Um dem Rechnung zu tragen, wurden 2009 von der ERS/ESTS (European Respiratory Society) und der amerikanischen ACCP 2007 Leitlinien zur Risikoabschätzung vor Therapie bei Patienten mit Bronchialkarzinom publiziert [3, 14].

Die Ursachen für die postoperative Morbidität und Mortalität sind vielgestaltig, daher kann kein einzelner funktioneller Test allein als Prädiktor für postoperative kardio-pulmonale Komplikationen eingesetzt werden. Patienten mit Bronchialkarzinom sind meist auch Raucher und sind dadurch häufig einem hohen Risikofaktorenprofil ausgesetzt.

Die am häufigsten untersuchten Parameter für die Einschätzung der Operabilität aus pneumologischer Sicht sind der atemmechanische Parameter FEV₁, als Parameter für den Gasaustausch die Diffusionskapazität und als integrativer Parameter sowohl für pulmonale als auch für die kardiovaskuläre Funktion die maximale Sauerstoffaufnahme.

Zur präoperativen Einschätzung des kardialen Risikos wird in einer Reihe von Studien [4, 18, 20, 21, 24, 25] das kardiale Risiko bei Lungenresektionen gezeigt. Als wichtigster prädiktiver Test hat sich die Messung der körperlichen Belastbarkeit herausgestellt. Ein weiterer Test zum Ausschluss einer valvulären Herzerkrankung, einer Dysfunktion des linken Ventrikels oder einer pulmonalarteriellen Hypertension ist die Durchführung einer Echokardiographie.

Eine Optimierung der kardialen Funktion sollte erfolgen bei Patienten mit einer arteriellen Hypertension und sollte auch perioperativ weitergeführt werden [12, 19]. Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung sollten eine bereits begonnene Beta-Blocker-Therapie weiterführen. Ein Nutzen einer neu begonnenen Beta-Blocker-Therapie perioperativ ist nicht nachgewiesen [22, 29, 30].

Lungenfunktionstests

Der am besten untersuchte Test zur Risikoabschätzung bei einer Lungenresektion ist der geschätzte postoperative Wert des 1-Sekunden-volumens ppo-FEV1 (predicted post-operative forced expiratory volume in 1 s). In einer Reihe von Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich das perioperative Risiko deutlich erhöht, wenn der ppo-FEV1-Wert kleiner als 40 % des Sollwertes ist [1, 2, 6, 8, 23, 26, 27, 30].

Bei der Untersuchung der tatsächlichen Mortalitätsrate bei Patienten mit einer ppo-FEV1 <40 konnte nachgewiesen werden [13, 22], dass sie lediglich 4,8 % betrug. Diese Daten lassen sich durch den Lungenvolumenreduktionseffekt erklären, wobei es bei einer bekannten schweren COPD durch die Resektion eines Lappens nicht zu einer Verschlechterung der Atemmechanik kommen muss, sondern vereinzelt sogar zu einer Verbesserung, da die Zwerchfellfunktion postoperativ nach Lungenvolumenreduktion verbessert werden kann. Daher wird ein Wert bis zu 30 % ppo-FEV1 als noch ausreichend als Operabilitätsvoraussetzung angesehen.

Aufgrund der doch uneinheitlichen Daten der Risikoabschätzung durch die FEV1 wird nach den Richtlinien der ERS [3] die ppo-FEV1 nicht als alleiniger Parameter zur Beurteilung empfohlen, insbesondere bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD.

Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxyd (D_{LCO}) ist ein weiterer gut untersuchter Parameter zur Abschätzung des Operationsrisikos eines Patienten, der zur Lungenresektion ansteht [11]. Eine niedrige präoperative Messung der Diffusionskapazität war assoziiert mit einer schlechteren Lebensqualität postoperativ. Auch hier zeigte sich die Kalkulation des postoperativen D_{LCO} -Wertes als bester Prädiktor für das Ergebnis nach Lungenresektion [16]. Als Schwellenwert wird ein ppo- D_{LCO} Wert unter 40 % als Hinweis für ein hohes Risiko nach Lungenresektion angesehen [13]. Neuere Studien zeigen, dass selbst bei normaler FEV1 eine Messung der Diffusionskapazität zu empfehlen ist, da bei einer Reihe von Patienten trotz normaler Atemmechanik eine schwere Gasaustauschstörung im Rahmen der COPD vorliegt, die mit der Diffusionskapazität abge-

schätzt werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass die Diffusionskapazität ein wichtiger Prädiktor von postoperativen Komplikationen ist, unabhängig von der Klassifikation nach der ppo-FEV1 [13, 17]. Daraus wurde in [3] mit hohem Evidenzgrad empfohlen präoperativ die Diffusionskapazität zu bestimmen.

Messung der ppo-FEV1: Die erste Abschätzung der residualen Lungenfunktion sollte darauf basieren, wie viele Segmente postoperativ erhalten werden. Dies kann nach der Formel $\text{ppo-FEV1} = \text{präoperative FEV1} \times (1 - \text{Anzahl der nicht operierten Segmente, die reseziert werden sollen} / \text{Gesamtzahl der nicht obstruierten Segmente})$ berechnet werden. Die vom Tumor bereits infiltrierte Segmente werden nicht berücksichtigt. Analog wird die ppo- D_{LCO} bestimmt als $\text{ppo-}D_{\text{LCO}} = \text{präoperative } D_{\text{LCO}} \times (1 - \text{Anzahl der nicht obstruierten Segmente, die reseziert werden} / \text{gesamte Anzahl der nicht obstruierten Segmente})$.

Beispiel: Es soll der rechte Oberlappen reseziert werden, bestehend aus drei Segmenten, wobei Segment 3 nicht vom Tumor befallen ist. Die Gesamtzahl der nicht befallenen Segmente ist daher $19 - 2 = 17$ und die Zahl des nicht obstruierten resezierten Segmentes ist 1, sodass sich als Faktor $1 - 1/17$ ein Faktor von 0,941 ergibt, der mit der präoperativen FEV1 zu multiplizieren ist, also es gerade zu einem Abzug von etwas mehr als 5% vom präoperativen Wert kommt.

Als weiterer wichtiger Faktor hat sich die präoperative Belastungsuntersuchung als Instrumentarium für die Abschätzung des kardiopulmonalen Risikos erwiesen. Dabei wird das gesamte kardiopulmonale System bezüglich der Sauerstoffaufnahme gefordert und die physiologische Reserve abgeschätzt. Als bester Parameter zur Abschätzung des kardiopulmonalen Risikos konnte die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme gezeigt werden. Als hohes Risiko für eine operative Intervention der Lunge zeigte sich ein Wert $< 35\%$ des Sollwertes oder $< 10 \text{ ml/kg/min}$ [5, 7, 9, 10].

Multimodale Therapie

Bei der neoadjuvanten Therapie kann es sowohl durch die Radiotherapie als auch durch die Chemotherapie zu einer Pneumonitis, gewöhnlich einige Wochen nach Beendigung der Radiotherapie, kommen. Die Häufigkeit schwankt zwischen 5 und 15 % der Patienten, die eine klinische Pneumonitis entwickeln. Auch kann die Chemotherapie als Sensitizer für die Radiotherapie agieren, sodass bei einer Kombinationstherapie ein höheres Risiko für eine strahlenbedingte Lungenschädigung besteht [15, 28]. Daher wird empfohlen,

nach einer nedoadjuvanten Therapie eine erneute funktionelle Evaluation, besonders der Diffusionskapazität durchzuführen.

Literatur

- [1] Wahi R, McMurtry MJ, DeCaro LF, et al. (1989) Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 48: 33-37 [PubMed]
- [2] Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al. (1995) Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1472-1480 [PubMed]
- [3] Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Roco G, Sculier JP, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, de Ruyscher D, Goldman L, on behalf of the European respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons Joint Task Force on Fitness for Radical Therapy (2009) ERS/ESTS Clinical Guidelines on Fitness for Radical Therapy in Lung Cancer Patients (Surgery and Chemo-Radiotherapy). *European Respiratory Journal* 34: 782
- [4] Auerbach A, Goldman L (2006) Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery [eng]. *Circulation* 113: 1361-1376
- [5] Becharard D, Wetstein L (1987) Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection [eng]. *Ann Thorac Surg* 44: 344-349
- [6] Bolliger CT, Gückel C, Engel H, Stöhr S, Wyser CP, Schoetzau A, Habicht J, Solèr M, Tamm M, Perruchoud AP (2002) Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy [eng]. *Respiration* 69: 482-489
- [7] Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, Stulz P, Tamm M, Wyser C, Gonon M, Perruchoud AP (1996) Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J* 9: 415-421
- [8] Bolliger CT, Koegelenberg CFN, Kendal R (2005) Preoperative assessment for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med* 11: 301-306
- [9] Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Solèr M, Perruchoud AP (1995) Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest* 108: 341-348
- [10] Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Stulz P, Solèr M, Perruchoud AP (1996) Lungenszintigraphie und Spiroergometrie zur Voraussage des postoperativen Verlaufs bei Lungenresektionskandidaten mit erhöhtem Risiko für postoperative Komplikationen. *Pneumologie* 50: 334-341
- [11] Bousamra M, Presberg KW, Chammas JH, Tweddell JS, Winton BL, Bielefeld MR, Haasler GB (1996) Early and late morbidity in patients undergoing pulmonary resection with low diffusion capacity. *Ann Thorac Surg* 62: 968-74; discussion 974-5
- [12] Brady AR, Gibbs JSR, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR (2005) Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc. Surg* 41: 602-609
- [13] Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Sabbatini A, Xiumé F, Fianchini A (2002) Predictors of early morbidity after major lung resection in

- patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg* 74: 999-1003
- [14] Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT (2007) Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132: 161S-77S
- [15] Esteban E, Villanueva N, Muñoz I, Fernández Y, Fra J, Luque M, Jiménez P, Llorente B, Capelan M, Vieitez JM, Estrada E, Buesa JM, Jiménez-Lacave A (2008) Pulmonary toxicity in patients treated with gemcitabine plus vinorelbine or docetaxel for advanced non-small cell lung cancer: outcome data on a randomized phase II study. *Invest New Drugs* 26: 67-74
- [16] Ferguson MK, Reeder LB, Mick R (1995) Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109: 275-81; discussion 281-3
- [17] Ferguson MK, Vigneswaran WT (2008) Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg* 85: 1158-64; discussion 1164-5
- [18] Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE (2003) A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 348: 2059-2073
- [19] Fleisher LA (2002) Evaluation of the patient with cardiac disease undergoing noncardiac surgery: an update on the original AHA/ACC guidelines. *Int Anesthesiol Clin* 40: 109-120
- [20] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Tarkington LG, Yancy CW (2007) ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 50: e159-241
- [21] Gilbert K, Larocque BJ, Patrick LT (2000) Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 133: 356-359
- [22] Juul AB, Wetterslev J, Kofoed-Enevoldsen A (2004) Long-term postoperative mortality in diabetic patients undergoing major non-cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 21: 523-529
- [23] Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ (1994) Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest* 105: 753-759

- [24] Kumar R, McKinney WP, Raj G, Heudebert GR, Heller HJ, Koetting M, McIntire DD (2001) Adverse cardiac events after surgery: assessing risk in a veteran population. *J Gen Intern Med* 16: 507-518
- [25] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L (1999) Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100: 1043-1049
- [26] Pelletier C, Lapointe L, LeBlanc P (1990) Effects of lung resection on pulmonary function and exercise capacity. *Thorax* 45: 497-502
- [27] Reilly JJ (1999) Evidence-based preoperative evaluation of candidates for thoracotomy. *Chest* 116: 474S-476S
- [28] Thomas AL, Cox G, Sharma RA, Steward WP, Shields F, Jeyapalan K, Muller S, O'Byrne KJ (2000) Gemcitabine and paclitaxel associated pneumonitis in non-small cell lung cancer: report of a phase I/II dose-escalating study. *Eur J Cancer* 36: 2329-2334
- [29] Wetterslev J, Juul AB (2006) Benefits and harms of perioperative beta-blockade. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20: 285-302
- [30] Wetterslev J, Juul AB, Gluud C (2006) How to meta-analyze trials of perioperative beta blockade. *Surgery* 139: 583; author reply 584-5

Die Bedeutung von PET-CT in der Diagnostik von nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Lungentumoren

Peter Kies

Einleitung

Im Laufe des letzten Jahrhunderts haben sich die malignen Lungentumoren zur krebssassoziierten Todesursache Nummer eins entwickelt. Dies trifft sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu (Jemal 2009). Die Inzidenz der Erkrankung hat dabei in den letzten Jahren stetig zugenommen. Aktuell sind maligne Lungentumoren die zweithäufigste Krebsart in den westlichen Industrienationen, mit geschätzter 1 Million Neuerkrankungen bei Männern und ca. 500 000 Neuerkrankungen bei Frauen pro Jahr (Sant 2009).

Die Unterscheidung der verschiedenen histologischen Subtypen ist entscheidend, da große Unterschiede im Hinblick auf die Prognose und die therapeutischen Ansätze existieren. Aus diesem Grund ist ein exaktes initiales Staging bei Erstdiagnose der Erkrankung immens wichtig, um z.B. Patienten zu identifizieren, die von einem kurativen operativen Therapiekonzept profitieren können, und diese von solchen Patienten zu unterscheiden, bei denen schon Fernmetastasen aufgetreten sind und die primär systemisch behandelt werden.

Das konventionelle Staging beruht auf morphologischen Verfahren, wie Röntgen, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sowie nuklearmedizinischen, funktionellen Verfahren, klassischerweise in erster Linie der Skelettszintigraphie zur Detektion möglicher Knochenmetastasen.

Darüber hinaus hat sich jedoch auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit radioaktiv markierter Glukose (2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose ([18F]FDG)) zu einer wichtigen Säule des Stagings bei bösartigen Lungentumoren entwickelt, nachdem bereits Ende der siebziger Jahre die vermehrte [18F]FDG-Speicherung in malignen Tumorzellen nachgewiesen werden konnte (Gallagher 1978, Saif 2010). Der entscheidende Unterschied zwischen der Aufnahme von Glukose und [18F]FDG besteht jedoch darin, dass letztere

re nicht weiter von der Zelle verstoffwechselt werden kann und damit in der Zelle verbleibt („metabolic trapping“). Beim nun folgenden radioaktiven Zerfall (Halbwertszeit 109,7 Minuten) werden letztendlich zwei Gamma-Quanten in 180° entgegengesetzter Richtung mit einer Energie von 511 keV freigesetzt. Diese können mit Hilfe der PET-Kamera gemessen (Koinzidenzen) und so der Ort der FDG-Anreicherung ermittelt werden.

Um die Intensität der [18F]FDG-Speicherung zu beschreiben und unterschiedliche Untersuchungen miteinander vergleichen zu können hat sich eine einfache Quantifizierung, d.h. die Angabe sogenannter SUV-Werte (= standardized uptake value) etabliert. Hierbei wird die Aktivitätskonzentration im Gewebe (MBq/g) multipliziert mit dem Körpergewicht des Patienten (g) und durch die verabreichte Aktivität (MBq) geteilt ($SUV = \text{activity concentration in tissue [MBq/g]} \times \text{body weight (g)} / \text{administered activity (MBq)}$). Die Umrechnung der im Patienten gemessenen Aktivitätswerte in tatsächliche Aktivitätskonzentrationen wird über einen experimentell ermittelten Kalibrierungsfaktor erreicht.

Die Entwicklung von integrierten Kamerasystemen, bei denen der Patient ohne Umlagerung sowohl morphologisch (CT) als auch funktionell (PET) in einer Sitzung untersucht werden kann, hat im Laufe der letzten 10 Jahre zu einer weiteren Verbesserung der Diagnostik (genauere Lokalisation von vitalem Tumorgewebe, Lokalisation von Lymphknoten- oder Fernmetastasen) geführt.

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Diagnostik von NSCLC und SCLC-Tumoren mit Hilfe der kombinierten PET-CT-Diagnostik.

NSCLC

Die NSCLC sind unter den bösartigen Lungentumoren mit bis zu 85-90% die größte Gruppe (Tyczynski 2003). Sie bestehen aus mehreren histologischen Subtypen, den squamösen Karzinomen, den Adenokarzinomen sowie den großzelligen Karzinomen, wobei die ersten beiden Formen knapp 80% aller bösartigen Lungentumoren weltweit ausmachen. Adenokarzinome sind dabei auch bei Nichtrauchern und gehäuft bei Frauen zu finden, wohingegen die squamösen Karzinome mit einer Raucheranamnese assoziiert werden können. Adenokarzinome zeichnen sich durch ein schnelleres Wachstum aus, sind häufiger in der Lungenperipherie zu finden und zeigen häufig schon initial eine Metastasierung, die squamösen Karzinome hingegen wachsen relativ langsamer, sind häufiger im Zentrum der Lunge lokalisiert (Langer 2010) und haben eine insgesamt bessere Prognose.

Die Therapiekonzepte sind abhängig vom initialen Ausmaß der Erkrankung. Auf die Einteilung der Lungenkarzinome mittels TNM- und ISS-Klassifikation (International Staging System) wurde bereits in den vorherigen Kapiteln Bezug genommen. Kurz gesagt gelten Lungenkarzinome, die das T4-Stadium erreicht haben, als nicht mehr chirurgisch resektabel. Das Gleiche gilt für Lungenkarzinome im N3- bzw. M1-Stadium, die primär systemisch behandelt werden. Für die ISS-Klassifikation ergibt sich respektive eine Einteilung der chirurgisch resektablen Karzinome bis zu einem Stadium IIIA.

Aus diesen Einteilungen ergeben sich direkt die Anforderungen an die bildgebende Diagnostik.

Da pulmonale Rundherde < 1cm im Durchmesser häufig als Zufallsbefunde bei computertomographischen Untersuchungen auffallen, ist die Unterscheidung zwischen primär gutartigen und bösartigen Läsionen die erste Anforderung an die Bildgebung. Dabei sollten maligne Tumoren mit der höchstmöglichen Sicherheit ausgeschlossen werden. Morphologische Kriterien, die einen hohen prädiktiven Wert für eine benigne Ursache besitzen, sind dabei bestimmte Formen der Kalzifizierung sowie der Nachweis von Fett (Erasmus 2000). Zusätzliche Informationen können durch kurzfristige Verlaufskontrollen (Größenzunahme) gewonnen werden. Die FDG-PET kann ebenfalls zusätzlich Informationen über das Glukosespeicherverhalten liefern, wodurch auch maligne von benignen Läsionen unterscheidbar werden (Divisi 2010, Patz 1993, Yi 2006). Man muss jedoch beachten, dass bei kleinen Rundherden (< 5 mm) falsch negative Befunde vorkommen (Auflösungsvermögen der PET, Atembewegungen, Subtypen wie bronchoalveoläre Karzinome, die nur einen geringen Glukoseuptake zeigen) und andererseits falsch positive Befunde durch entzündlich bedingte Ursachen möglich sind.

T-Staging

Aufgrund des exzellenten Auflösungsvermögens ist die CT weiterhin die Standardmethode zur Bestimmung des T-Stadiums. Das genaue Stadium ist entscheidend, um zu unterscheiden, ob ein Tumor noch resektabel ist oder nicht. Definitive Zeichen eines T4-Stadiums sind Infiltrationen der großen Gefäße oder knöcherne Destruktionen. Häufig sind diese rein morphologisch jedoch nicht eindeutig zu bestimmen, da ein Kontakt des Tumors zu umliegenden Strukturen noch nicht die Infiltration beweist. Ein weiteres Problem besteht bei der Bestimmung einer möglichen Thoraxwandinfiltration.

Aufgrund des limitierten anatomischen Auflösungsvermögens ist die FDG-PET alleine bei der Bestimmung des T-Stadiums der CT deut-

lich unterlegen. Deshalb beruht die Bestimmung des T-Stadiums aus kombinierten PET-CT-Untersuchungen auch hauptsächlich auf der CT-Komponente. Es ist hierbei unabdingbar, zwischen PET-CT-Untersuchungen mit hochauflösenden, kontrastmittelunterstützten CTs und solchen mit niedrigdosierte CTs zur Abschwächungskorrektur zu unterscheiden (Pfannenberg 2007). Ein möglicher Vorteil der FDG-PET gegenüber der CT besteht jedoch im Nachweis einer disseminierten Pleurabeteiligung. Mehrere Studien zeigten, dass mit Hilfe der FDG-PET eine Pleurabeteiligung mit hohem positiven und negativem Vorhersagewert nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden konnte (Erasmuss 2000a, Gupta 2002). Dadurch ist es möglich, den Patienten im Falle einer negativen FDG-PET-Untersuchung mehrfache invasive Biopsien zu ersparen bzw. im Falle einer positiven FDG-PET-Untersuchung gezielt weitere diagnostische Abklärungen einzuleiten.

Auch die Unterscheidung zwischen vitalem Tumorgewebe und tumorbedingter Atelektase ist in Zusammenschau von CT und FDG-PET besser möglich, als mit einer Technik allein.

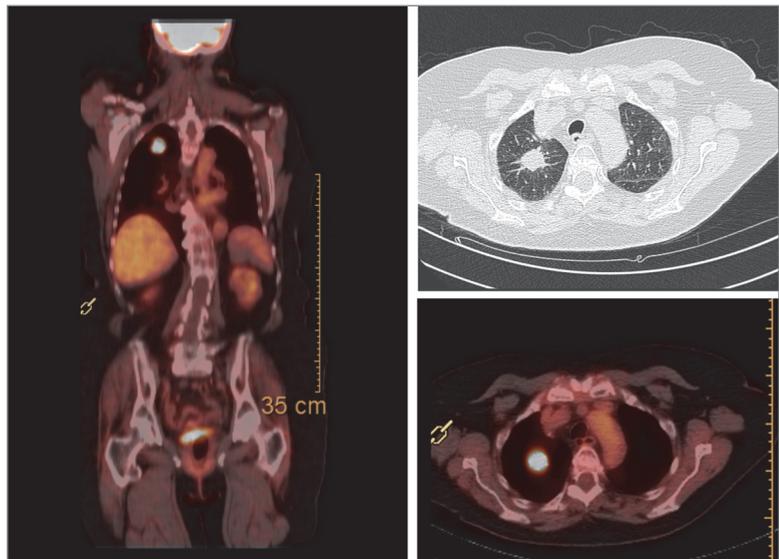


Abb. 1: NSCLC im rechten Oberlappen. Der Primärtumor zeigt eine intensive FDG-Speicherung. Links fusionierte FDG-PET/CT in koronaler Schicht. Rechts oben CT im Lungenfenster in axialer Schicht, rechts unten fusionierte FDG-PET/CT in axialer Schicht.