
PET in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms

Dr. med. Klaus-Peter Grigat

Facharzt für Radiologie
Facharzt für Innere Medizin



Brüderkrankenhaus St. Josef Paderborn
Onkologischer Arbeitskreis Paderborn Höxter

Fortbildungsveranstaltung

Nicht kleinzelliges Bronchial - Carcinom
Aktuelle Diagnostik und Therapie

Samstag, 15. November 2003
von 9.00 Uhr bis 14.00 Uhr
im Heinz-Nixdorf-Forum
Fürstenallee 7
33102 Paderborn

PET in der Diagnostik des Bronchialkazinoms

Die Positronenemissionstomographie, abgekürzt PET, ist ein nuklearmedizinisches Verfahren. Es werden genau wie bei der Röntgendiagnostik ionisierende Strahlen verwendet, wobei jedoch nicht wie beim Röntgen eine Strahlenquelle von außen den Körper durchdringt, sondern dem Patienten wird eine radioaktiv markierte Substanz verabreicht, welche - abhängig von der Trägersubstanz - im Körper in den unterschiedlichen Organen angereichert und verstoffwechselt wird. Die bildliche Darstellung erfolgt mittels Detektoren von außen. Nuklearmedizinische Verfahren ermöglichen nicht nur eine Abbildung des Organes, sondern auch eine Stellungnahme zu seiner Funktion.

Anders als bei der konventionellen Nuklearmedizin wird Antimaterie eingesetzt, d. h., das verwendete Radiopharmakon besteht aus einer Trägersubstanz, an die ein Positronen aussendendes Nuklid angekoppelt wird. Positronen sind die Antiteilchen der Elektronen, sie besitzen die gleichen physikalischen Eigenschaften, jedoch eine positive elektrische Ladung. Beim Zerfall eines protonenreichen Atomkerns, etwa des Kohlenstoffisotops C11 oder des Fluorisotops F18 zu einem stabilen Nuklid entstehen ein Positron und ein Neutrino. Während das Neutrino ohne Wechselwirkung entweicht, vereinigt sich das Positron mit einem Elektron des umgebenden Gewebes. Die Massen beider Teilchen wandeln sich in 2 Gammaquanten um, die in genau entgegengesetzter Richtung auseinanderfliegen und von zwei gegenüberliegenden Detektoren nachgewiesen werden können. Dadurch lässt sich der Ort der Strahlungsentstehung exakt auf einem Punkt der Verbindungslinie nachweisen. Aufgrund dieser Koinzidenzmessung sind Empfindlichkeit und Ortsauflösung der PET deutlich höher als bei der konventionellen Nuklearmedizin (Abb. 01).

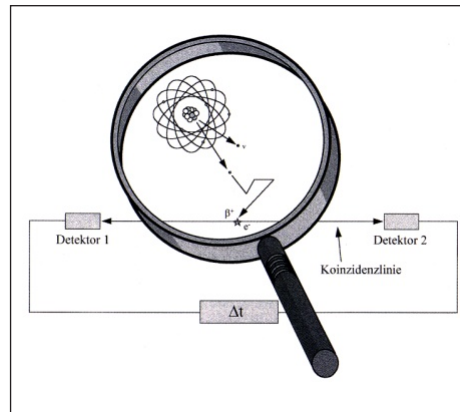


Abb. 01: Koinzidenzmessung der beiden bei der Annihilation entstehenden Gammaquanten¹

handelt. Die Glukose ist der wichtigste Energieträger des menschlichen Stoffwechsels. Eine Vielzahl von Krankheiten ist durch Änderungen im Glukosestoffwechsel gekennzeichnet. Glukose wird selektiv in Tumorzellen angereichert.

Die FDG-PET ist besonders bei hoch bösartigen, schnell wachsenden und somit stoffwechselaktiven Krebserkrankungen in der Lage, den Tumor und seine Absiedlungen mit höchster Empfindlichkeit und Genauigkeit darzustellen. Sie ist somit ein wichtiges Werkzeug der Primärtumor-Diagnostik, der Stadieneinteilung zur Festlegung der Therapie und der Rezidiv-Diagnostik. Die intrapulmonale Raumforderung ist häufig ein Zufallsbefund, der im Rahmen einer regulären Röntgen-Thorax-Aufnahme auffällt. 20 bis 40% aller resezierten intrapulmonalen Rundherde sind benignen Natur. Diese Zahlen werden aufgrund der Zuwanderung aus Ländern mit erhöhter Tuberkuloseinzidenz zunehmen.

Ein weiterer Vorteil sind die vorhandenen Positronenstrahler Kohlenstoff C11, Stickstoff N13, Sauerstoff O15 und Fluor F18, die einer Markierung der meisten Biomoleküle ohne Änderung ihrer biochemischen Eigenschaften ermöglichen. Die Instabilität und geringe Halbwertszeit dieser Nuklide, welche in speziellen Geräten, den Zyklotronen, hergestellt werden, ist unter dem Aspekt des Strahlenschutzes von großem Vorteil, limitieren aber den klinischen Einsatz. Lediglich das F18 mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten lässt sich sinnvoll bis zu einer Entfernung von ca. 200 km transportieren, die übrigen Positronenstrahler müssen vor Ort produziert werden (Tab. 01).

Die bisher vorliegenden Studien zeigen eine Sensitivität der PET für die Dignitätsbeurteilung intrapulmonaler Raumforderungen von deutlich über 90%. Diese liegt über der transthorakalen Nadelbiopsie. Unsere aktuelle, allerdings mit anderer Fragestellung angelegte Studie ergab bei bisher über 80 Patienten eine Sensitivität und Spezifität für die Dignitätsbeurteilung des Primärtumors von 100%! Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist im allgemeinen bei der Erstdiagnose weit fortgeschritten, eine Indikation für die PET ist nur in Ausnahmefällen gegeben.

In die Routine wird überwiegend die 2-(Fluor-18)-Deoxyglukose, abgekürzt FDG, verwendet, bei der es sich letztlich um radioaktiv markierten Traubenzucker

Der wesentliche kurative Therapieansatz beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom besteht in der operativen Behandlung, alternativ der Strahlentherapie. Nach unterschiedlichen Studien beträgt die Fünfjahresüberlebensrate im Stadium I 60 bis 70%, im Stadium II

Positronemitter	Halbwertszeit [min]	Produkt	Maximale Energie des Positrons [MeV]	Maximale lineare Reichweite [mm]	Mittlere lineare Reichweite [mm]
¹¹ C	20,4	¹¹ B	0,96	5,0	0,3
¹³ N	9,9	¹³ C	1,19	5,4	1,4
¹⁵ O	2,1	¹⁵ N	1,72	8,2	1,5
¹⁸ F	110	¹⁸ O	0,64	2,4	0,2
⁶⁸ Ga	68	⁶⁸ Zn	1,89	9,1	1,9
⁸² Rb	1,3	⁸² Kr	3,35	15,6	2,6

Tab. 01: Charakteristika der gebräuchlichen Positronenstrahler²

¹ Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ. PET in der Onkologie. Grundlagen und klinische Anwendungen. Berlin - Heidelberg - New York: Springer, 1998: 4
² Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ. PET in der Onkologie. Grundlagen und klinische Anwendungen. Berlin - Heidelberg - New York: Springer, 1998: 5

30 bis 50%, im Stadium IIIa 30%, im Stadium IIIb und IV unter 2%. In der Literatur besteht weitgehende Einigkeit darüber, daß eine kurative Zielsetzung nur bis zum Stadium III A, d.h. Fehlen von kontralateralen Lymphknoten- und von Fernmetastasen, möglich ist. Diese Zahlen belegen die Notwendigkeit eines exakten präoperativen Stagings, um den Patienten nicht einer eingreifenden Behandlung zu unterziehen, von der er nicht profitieren würde. Computertomographisch ist eine Differenzierung zwischen tumoröser und entzündlichen oder postentzündlichen Genese von Lymphknotenvergrößerungen nicht möglich. Dies kann die Positronen-emissionstomographie leisten.

Studien

Beim Nachweis eines kontralateralen Lymphknotenbefalles oder von Fernmetastasen ergaben mehrere Studien, insbesondere die von Steinert et al. (Radiology 1997; 202:441-446), aufgrund derer die PET-Zulassung für das Bronchialkarzinom in der Schweiz erfolgte und die von Pietermann et al. (The New England of Medizin 2000; 343:254-261) eine hohe Sensivität und eine Spezivität für das PET mit deutlicher Überlegenheit gegenüber dem CT.

Bei Pietermann lag die Sensivität des PET für das Lymphknotenstaging bei 91% gegenüber CT 75%, die Spezifität bei 86% gegenüber CT 66%.

Eine Meta-Analyse aus 15 Studien mit 1144 Patienten von Hellweg et al. (Pneumologie 2001; 55; 357-377) ergab eine Sensivität zur Herddignität von 96%, für das N-Staging von 88% und für das M-Staging von 94% ergab. Die entsprechenden Zahlen für das CT lagen für das Lymphknoten-Staging nur bei 65%, für das M-Staging bei 75%.

Aufgrund dieser Daten hat die 3. Konsensuskonferenz der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin im September 2000 eine I A Indikation für die Positronen-Emissions-Tomographie bei der Dignitätsbeurteilung pulmonaler Herde, N- und M-Staging sowie Rezidiv-Diagnostik des Bronchialkarzinoms gesehen. Eine im April 2002 von van Tinteren et al. publizierte (THE LANCET, 359: 1388-1392 (April 20, 2002)

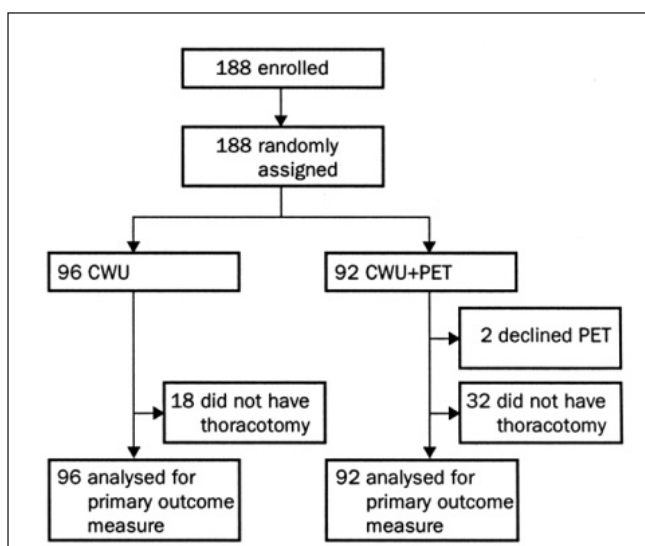


Abb. 02: Multicenterstudie³

randomisierte Multicenterstudie mit 188 Patienten aus 9 Kliniken in Holland konnte anhand einer 51%igen relativen Reduktion unnötiger Thorakotomien die medizinische und wirtschaftliche Effektivität der PET belegen. 188 Patienten wurden in diese Studie aufgenommen und randomisiert. Von den konventionell diagnostizierten 96 Patienten wurden 18 nicht thorakotomiert, von den 92 zusätzlich mittels PET untersuchten Patienten 32 (Abb. 02)! In der PET-Gruppe unterblieben 18 Thorakotomien wegen Heraufstufung im N-Stadium, 7 wegen Fernmetastasen und 3 wegen benigner Erkrankung. Der Prozentsatz unnötiger Thorakotomien definiert nach LK-Stadium, gutartiger Erkrankung, Fernmetastasen und Rezidiv/Tod innerhalb eines Jahres kombiniert sank von 41% auf 21%, definiert allein nach einjährigem krankheitsfreiem Überleben von 39% auf 16%!

In den USA ist die PET beim Bronchialkarzinom ein Routineverfahren, das von Medicare vor und nach Therapie bezahlt wird. In der Radioonkologie des M.D.Anderson Cancer Center Houston Texas unter der Leitung von Frau Prof. Komaki werden die Isodosen für die Strahlentherapie anhand der pathologischen FDG-Anreicherungen bei kombinierter PET/CT-Untersuchung berechnet, da im PET sich das stoffwechselaktive Tumorgewebe von atelektatischen Veränderungen abgrenzen läßt, was computertomographisch nicht möglich ist.

Hingegen hat der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen in Deutschland die Aufnahme der PET als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung mit der Begründung abgelehnt, daß ein konkreter Nutzen der PET für Behandlungsentscheidungen nicht belegt sei. Er folgt damit den Vorstellungen von Herrn Prof. Huber aus München, der in einem Editorial der Pneumologie 2001 weitere prospektiv angelegte Studien gefordert hat.

Zielsetzung

Das Klinikum Lippe und unser Institut führen daher seit gut 1 ½ Jahren eine prospektive interdisziplinäre Studie durch. Zielsetzung ist es abzuklären, ob das PET bei der Unterscheidung zwischen kurativ operabler N2-Erkrankung von inoperabler N3- oder M1-Erkrankung dem Spiral-CT überlegen ist. Es soll überprüft werden, ob sich ein konkreter Nutzen der PET für Behandlungsentscheidungen belegen läßt, insbesondere

Ist der Nachweis von kontralateralen mediastinalen Lymphknotenmetastasen oder von Fernmetastasen mittels PET-Untersuchung so sensitiv ist, daß in Zukunft bei entsprechenden Befunden auf ein operatives Vorgehen verzichtet werden kann?

Aber auch

Schließt ein negatives PET bei computertomographisch vergrößerten kontralateralen Lymphknoten ein N3-Stadium mit hinreichender Sicherheit aus, so daß der Patient einer kurativen Operation zugeführt werden kann?

³ van Tinteren et al. PLUS multicenter randomized trial. The Lancet, 2002; 359: 1388-1392

Methodik

Untersucht werden Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenen potentiell operablem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom.

Ausschlußkriterien sind

- fehlende Operabilität aufgrund des lokalen bzw. allgemeininternistischen Befundes
- vorangegangene neoadjuvante Chemotherapie
- Hyperglykämie mit einem Nüchternblutzucker von über 180 mg/dl
- bekannte Fernmetastasierung

Bei allen Patienten erfolgt neben den üblichen klinischen Untersuchungen eine Bronchoskopie und Spiral-CT von Thorax und oberem Abdomen unter Einschluß der Nebennieren. Bei klinischen Hinweisen auf eine Fernmetastasierung werden ergänzende bildgebende Verfahren und Biopsien durchgeführt. Bei fehlendem Nachweis von Fernmetastasen erfolgt eine Ganzkörper-Onko-PET. Patienten mit Tumorstadien bis zu T3 N2 M0 entsprechend Stadium IIIA werden operiert. Sofern die Ergebnisse von CT und PET im Lymphknoten-Staging zwischen N2 und N3 differieren, erfolgt eine Mediastinoskopie. Falls hierbei eine kontralaterale Lymphknotenmetastasierung nicht nachgewiesen werden kann, wird der Patient operiert. Alle Patienten mit einem Tumorstadium höher als IIIA werden konservativ behandelt.

PET und CT-Befunde werden für jede Lymphknotenstation entsprechend der Klassifikation der American Thoracic Society mit den histopathologischen Befunden korreliert. Die Unterschiede werden mittels χ^2 -Test statistisch ausgewertet.

Im Zeitraum von bisher ca. 1 1/2 Jahren wurden von Herrn Dr. Wassenberg in der Thoraxchirurgie Detmold 316 Patienten wegen Bronchialkarzinom operiert, davon konnten 83 in die Studie aufgenommen werden. Es erfolgten 68 Lobektomien, davon 6 Manschettenresektionen und 15 Pneumektomien.

Ergebnisse

Die Dignität aller Primärtumoren und alle N3-Stadien wurden im PET richtig diagnostiziert. Drei Patienten wurden wegen im PET neu nachgewiesener, mittels anderer Methoden verifizierter Fernmetastasierung nicht operiert!

In einem Fall wurde im CT eine große prätracheale Metastase als ipsilateral entsprechend N2-Erkrankung interpretiert. Das PET ergab eine N3-Erkrankung, welches chirurgisch bestätigt wurde.

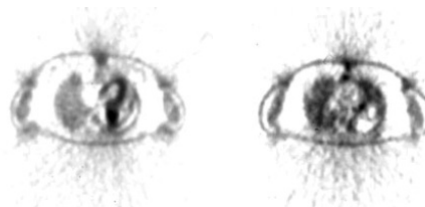
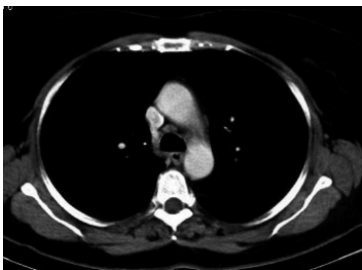
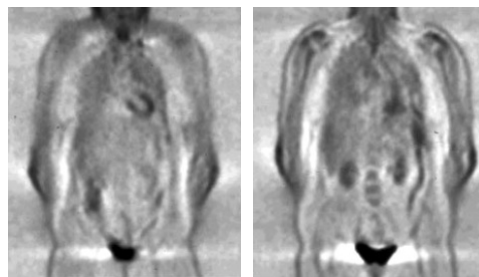
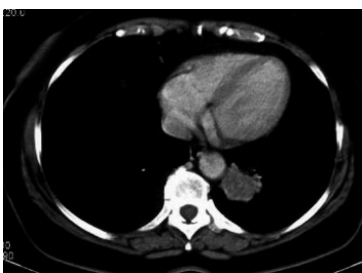
Das CT tendiert zum „overstagen“ wg. unspezifischer LK-Vergrößerungen! 4 Patienten wurden im CT zu hoch als N3-Stadium diagnostiziert!

Andererseits wurden 2 Patienten mit N3-Erkrankung wurden im CT zu niedrig als N2-Erkrankung eingestuft!

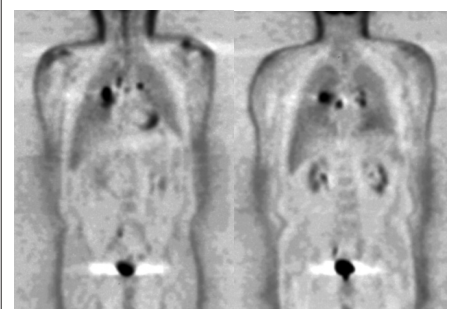
Bei diesem Patienten wurde aufgrund reaktiver Lymphknotenvergrößerungen im CT eine N3-Erkrankung diagnostiziert, die fehlende FDG-Anreicherung im PET zeigt ein N0-Stadium, das operativ bestätigt wurde (Fall 1).

F-18 FDG Ganzkörper - PET eines Patienten mit N3 – Erkrankung: Zentraler Primärtumor rechts mit bilateralen Lymphknotenmetastasen (Fall 2)!

CT: Stadium zu hoch \longleftrightarrow PET: Stadium korrekt



Fall 1



Fall 2

PET und CT-Scans zeigen den Primärtumor im linken Oberlappen, im CT finden sich mediastinale Lymphknotenvergrößerungen. Das PET ist negativ - dieser Befund wurde operativ bestätigt, die histologisch Untersuchung der entnommenen Lymphknoten ergab keine Metastasen (Fall 3).

Ergänzend möchte ich einen Fall aus unserer guten Zusammenarbeit mit Herrn Kollegen Leber und der Radioonkologie Paderborn außerhalb der Studie zeigen:

Bei dem Patienten wurde ein Bronchialkarzinoms des linken Lungen-Unterbereichs im Stadium T2 N2M1 diagnostiziert. Es erfolgte die operative Resektion einer Metastase rechts und eine anschließende Chemotherapie. Die Überweisung zur PET erfolgte zur Therapiekontrolle vor evtl. Operation des Primärtumors im linken Lungenunterlappen.

Die PET-Bilder zeigen lediglich den Primärtumor, weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen lassen sich nachweisen (Fall 4).

Die Sensitivität insgesamt des PET für das Staging von hilären und mediastinalen Lymphknoten betrug 92%, die des CT 68%; Die Spezifität des PET betrug 96% , die des CT 78%. Die Unterschiede sind statistisch signifikant ($p < 0,005$).

Schlußfolgerungen

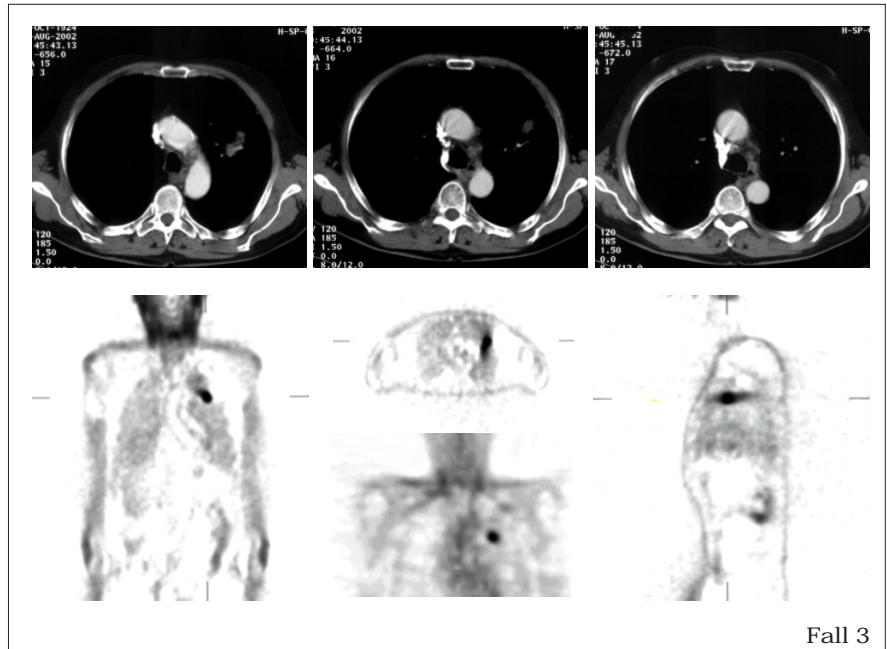
Die referierten Ergebnisse zeigen, daß das F-18 FDG PET ist dem Spiral-CT bei der Stadieneinteilung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms überlegen ist.

Wegen der korrekten Unterscheidung zwischen N2- und N3- Erkrankung und des sensitiven Nachweises von Fernmetastasen kann aufgrund des PET das therapeutische Vorgehen entschieden werden.

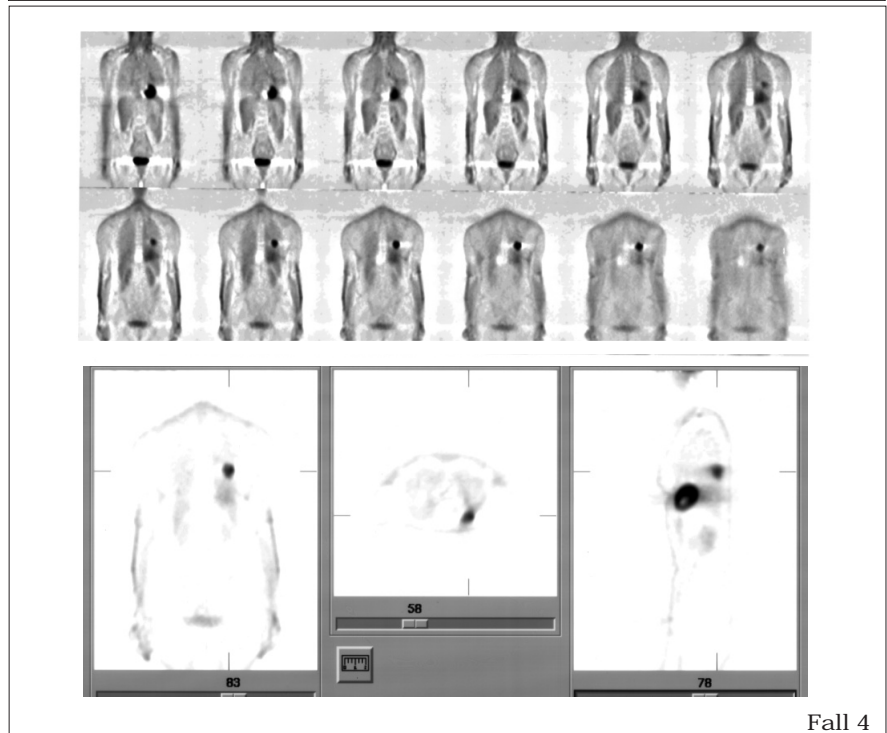
Unspezifische Lymphknotenvergrößerungen können zu falsch positiven Ergebnissen im CT führen, aufgrund derer operable Patienten von der einzigen potentiell kurativen Therapie ausgeschlossen werden.

Die korrekte Diagnose aller gutartigen Tumore mittels PET erleichtert das operative Vorgehen und vermindert die Invasivität des Eingriffes!

In Widerspruch zum Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen halten wir aufgrund der zitierten Publikationen und unserer Ergebnisse, die ich in zwei Wochen auf dem Kongreß der nordamerikanischen radiologischen Gesellschaft vortragen darf, einen konkreten Nutzen der PET für Behandlungsentscheidungen beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom für nachgewiesen.



Fall 3



Fall 4