

**Vergleich der Single- und Dual-Time-Point F-18 FDG-PET  
zur Beurteilung der Dignität von Pleuraergüssen beim Bronchialkarzinom**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Anna Kathrin Henke  
aus Bonn

2014

Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H.- J. Biersack
2. Gutachter: PD Dr. med. D. Thomas

Tag der Mündlichen Prüfung:08.10.2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. M. Essler; Ehem. Direktor: Prof. Dr. med. H.- J. Biersack

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	6
1. Einleitung .....	8
1.1 Bronchialkarzinome .....	8
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie .....	8
1.1.2 Klassifikation .....	9
1.2 Pleuraerguss .....	10
1.2.1 Definition .....	10
1.2.2 Pathophysiologie und Ätiologie .....	10
1.2.3 Diagnostik und Symptome .....	11
1.2.4 Der maligne Pleuraerguss.....	14
1.2.5 Therapie.....	14
1.3 Ziel der Arbeit .....	16
1.3.1 Die Diagnostik als Problemstellung.....	16
1.3.2 Studie.....	17
2. Material und Methoden .....	19
2.1 Studiendesign .....	19
2.2 Studienmodell.....	20
2.3 Patientenkollektiv.....	21
2.4 PET/CT.....	21
2.4.1 Technische Details .....	23
2.4.2 Untersuchungsdetails .....	23
2.5 Dignitätsbestimmung .....	24
2.6 Statistik.....	25
3. Ergebnisse .....	30
3.1 Gesamtkollektiv .....	30
3.1.1 Gesamtkollektiv mit Single-Time-Point PET/CT .....	35
3.1.2 BC im Dual-Time-Point PET/CT-Verfahren .....	37
3.2 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Tumorpathologie.....	41
3.2.1 „NSCLC“ im Single-Time-Point PET-Verfahren.....	42

3.2.2	„NSCLC“ im Dual-Time-Point PET/CT-Verfahren .....	44
3.3	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Goldstandard.....	48
3.3.1	Beweis durch klinischen Verlauf und/oder durch Histopathologie/Zytologie.....	48
3.3.2	Histopathologie/Zytologie.....	50
3.4	Vergleichende Ergebnisse in Abhängigkeit der Dignität.....	54
3.4.1	Altersverteilung.....	54
3.4.2	SUV-Werte.....	55
3.4.3	Eigenschaften der Pleura und des Pleuraergusses.....	60
3.4.4	FDG-Speicherung.....	61
3.4.5	Histopathologisch/zytologisch gesichert.....	63
3.4.6	Pleuraergussgröße .....	64
4.	Diskussion .....	66
4.1	Diskussion der Ergebnisse .....	66
4.1.1	Alternative diagnostische Verfahren.....	66
4.1.2	PET/CT.....	68
4.1.3	SUV-maximaler Standard-Uptake-Value .....	71
4.1.4	Eigene Ergebnisse der Single-Time-Point PET/CT.....	72
4.1.5	Dual-Time-Point-Verfahren .....	74
4.2	Stärken der Studie .....	80
4.3	Kritische Auseinandersetzung.....	81
4.4	Schlussfolgerung .....	85
5.	Zusammenfassung.....	86
5.1	Ziel .....	86
5.2	Material und Methoden .....	86
5.3	Ergebnisse .....	87
5.4	Schlussfolgerung .....	87
6.	Abbildungsverzeichnis .....	88
7.	Tabellenverzeichnis.....	89
8.	Formelverzeichnis .....	90
9.	Literaturverzeichnis.....	91

10.	Danksagung.....	105
11.	Lebenslauf.....	106

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve
BC	Bronchialkarzinom
Bq	Becquerel
CEA	Carcinoembryonales Antigen
Ci	Curie
CT	Computertomographie
Dicom	Digital Imaging and Communications in Medicine
dl	Deziliter
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FDG	Fluordesoxyglukose; F-18-2-Fluor-2-deoxy-D-glukose
FN	Falsch negativ
FP	Falsch positiv
HE	Hounsfield-Einheit
Histo	Histopathologie
ICD-Code	International Classification of Diseases
IHCT	International Histological Classification of Tumors
i.v.	Intravenös
kV	Kilovolt
LDH	Lactatdehydrogenase
mAs	Milliamperesekunde
MBq	Mega-Becquerel
mCi	Millicurie
mg	Milligramm
mSv	Millisievert
NPV	Negative Predictive Value
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
Pat	Patient
PE	Pleuraerguss
PET	Positronen-Emissionstomographie
PPV	Positive Predictive Value
RI	Retention Index

RN	Richtig negativ
ROC-Analyse	Receiver-Operating-Characteristics-Analyse
ROC AUC	Area Under the ROC Curve
ROI	Region of interest
RP	Richtig positiv
SCLC	Small Cell Lung Cancer, kleinzelliges Bronchialkarzinom
SD	Standard Deviation
SI	Internationales Einheitensystem (Système international d'unités)
SPET	Single Photon Emission Tomography
SPN	Solitary Pulmonary Nodules
SUV	Standard-Uptake-Value
TNM	T=Tumor, N=Nodes=Lymphknoten, M=Metastasen; Stadieneinteilung von malignen Tumoren
VATS	Video-assistierte Thorakoskopie
WHO	World Health Organization
Zyto	Zytologie

## **1. Einleitung**

### **1.1 Bronchialkarzinome**

#### **1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie**

Das Bronchialkarzinom ist mit 1,37 Mio. Todesfällen im Jahr 2008 weltweit die Haupttodesursache im Vergleich mit anderen Karzinomarten (WHO, 2012).

Im Jahr 2010 verstarben in Deutschland 29.357 Männer und 13.615 Frauen an bösartigen Bronchial- und Lungenneubildungen. In der Mortalitätsstatistik von Deutschland 2008 sind die Bronchial-Malignome als vierthäufigste aller Todesursachen aufgeführt (Statistisches Bundesamt, 2011). Die Inzidenz der bösartigen Lungen- und Bronchialerkrankungen war in Deutschland 2008 an dritter Stelle der Krebsstatistik (Kaatsch et al., 2012). Lungen- und Bronchialkarzinome stellen schon seit mehreren Jahren die häufigste Krebstodesursache mit 42.972 Fällen pro Jahr in Deutschland dar. Bei Männern ist das Bronchialkarzinom die häufigste, bei Frauen die dritthäufigste letale Krebserkrankung, folgend nach Mamma- und Kolonkarzinomen (Statistisches Bundesamt, 2007). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern und Frauen im 68. Lebensjahr (Kaatsch et al., 2012).

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich zeitlebens eine karzinomatöse Veränderung im Bereich der Bronchien und Lungen entwickelt, liegt bei Frauen bei 5,7 % und bei Männern bei 7,9 % (Jemal et al., 2006). Die Lebenserwartung wird überwiegend vom Tumorstadium und Karzinomsubtypus bestimmt. Das kleinzellige Bronchialkarzinom beispielsweise hat eine signifikant schlechtere Prognose als das nicht-kleinzellige Karzinom, unter anderem bedingt durch die rasantere und invasivere Ausbreitungstendenz (Heighway und Betticher, 2004). Anhand der niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate lässt sich erkennen, dass das Bronchialkarzinom zu den prognostisch ungünstigsten Krebsformen zählt. Laut der Krebsstatistik des Robert-Koch-Institutes für das Jahr 2008 liegt diese für Frauen bei 19 % und für Männer bei 15 % (Kaatsch et al., 2012; Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, 2006a).

Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung von Bronchialkarzinomen ist insbesondere der Nikotinkonsum zu sehen. Bei ungefähr 85 % aller Todesfälle durch Lungenkrebs lässt sich ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Rauchen erkennen (Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, 2006b). Ungefähr 50 % der Neuerkrankungen an Lungenkrebs pro Jahr betreffen

ehemalige Raucher (Minna und Schiller, 2009). Das Lungenkrebsrisiko ist abhängig von der täglichen Anzahl der gerauchten Zigaretten, dem Anfangsalter, der Zigarettenzusammensetzung und der Dauer des Rauchens (American Thoracic Society; 1996). Es lassen sich noch weitere karzinogene und prokarzinogene Substanzen unter anderem durch bestimmte berufliche oder umweltbedingte Expositionen auflisten wie zum Beispiel Asbest, Arsen, Nickel, Chrom, Kadmium und Radon (Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, 2006b).

Das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, kann durch Raucherentwöhnung signifikant verringert und die überwiegende Anzahl der Erkrankungen durch vollständigen Rauchverzicht verhindert werden. „Lungenkrebs ist leichter zu verhindern als zu heilen“ (American Thoracic Society; 1997).

### **1.1.2 Klassifikation**

Neoplasien im Allgemeinen lassen sich anhand der internationalen histologischen Klassifikation (IHCT) einteilen, welche histologische Definitionskriterien für eine empfohlene Nomenklatur und Einteilung auflistet. Vergleichsweise kann auch eine internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-Code) nach topographisch abgeleiteten WHO-Kriterien (Sobin, 1981) herangezogen werden. Die Bronchialkarzinome lassen sich entsprechend der Weltgesundheitsorganisation histologisch in kleinzellige Karzinome (SCLC) und nicht-kleinzellige Karzinome (NSCLC) klassifizieren (Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, 2006b). Die Anzahl der Neuerkrankungen der kleinzelligen Tumorformen sinkt stetig zu Ungunsten der nicht-kleinzelligen Formen (Minna und Schiller, 2009). Das nicht-kleinzellige Karzinom lässt sich anhand des Zelltypus in Plattenepithel-, Adeno-, großzelliges-, bronchoalveoläres Karzinom, und Kombinationen dieser unterteilen. In Bezug auf die Gesamtzahl der Lungentumoren ist die Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms 29 %, des Adenokarzinoms 32 %, des großzelligen Karzinoms 9 % sowie des kleinzelligen Karzinoms 18 %. Die jeweiligen Fünf-Jahres-Überlebensraten betragen beim Plattenepithelkarzinom 15 %, beim Adenokarzinom 17 %, beim großzelligen Karzinom 11 % und beim kleinzelligen nur 5 % (Minna und Schiller, 2009).

Bei nicht-kleinzelligen Karzinomen, bei denen zum Diagnosezeitpunkt ein ausschließlich lokaler Primärbefund vorliegt, sollte schnellstmöglich eine kurative Operation beziehungsweise eine

Strahlentherapie erfolgen. Die Chemotherapie dient beim NSCLC der Symptomlinderung und einer gering gesteigerten Überlebenswahrscheinlichkeit. Zur Vorbereitung eines Patienten auf diese Therapien sollte vorab das internationale TNM Staging-System Anwendung finden. Die T- (Tumorgößen-), N- (regionalen Lymphknotenbeteiligungs-) und M- (Fernmetastasen-) Faktoren werden dabei in verschiedene Stadien (0, I, II, IIIA, IIIB und IV) eingeteilt. Im Gegensatz dazu wird bei den SCLC ein Zwei-Stadien-System verwendet, welches eine Einteilung in „Limited Disease“ und „Extensive Disease“ vornimmt (Minna und Schiller, 2009).

## **1.2 Pleuraerguss**

### **1.2.1 Definition**

Der Pleuraerguss definiert sich durch eine pathologische Flüssigkeitsansammlung in der Pleurahöhle. Die Pleurahöhle ist ein, mit ungefähr 12–15 ml dünnem serösem Flüssigkeitsfilm gefüllter, kapillarer Spalt zwischen dem parietalen Rippenfell und dem viszeralen Lungenfell (Ahmad et al., 2009; Pschyrembel, 2002). Der 10–20 µm breite Spalt dient der Beweglichkeit der Lunge und weist einen subatmosphärischen Druck auf, mit dem ein Kollabieren der Lunge verhindert wird.

Abhängig von der Beschaffenheit und Zusammensetzung der pathologischen Flüssigkeit kann zwischen einem Transsudat, einem Exsudat, Lymphe, Blut, Pus und einer Mischung dieser Bestandteile unterschieden werden (Böcker et al., 2004).

### **1.2.2 Pathophysiologie und Ätiologie**

Eine Flüssigkeitsansammlung kommt durch eine Gleichgewichtsstörung zwischen Produktion und Resorption der Kapillaren und Lymphgefäße zustande. Diese vaskulären Störungen können durch Entzündungen, Infektionen, Traumata oder Neoplasien bedingt sein (Light, 2009; Ahmad et al., 2009). Der pleurale Lymphabfluss reicht im gesunden Zustand aus, um ein Flüssigkeitsvolumen von etwa dem zwanzigfachen der normalen Menge der Pleuraflüssigkeit zu kompensieren. Daher kann es nur zu einem Pleuraerguss kommen, wenn entweder die Resorption reduziert ist, die Produktion massiv gesteigert ist oder beides vorliegt (Schindler und Auer, 2009).

Für die Ursachenklärung sowie für die darauffolgende adäquate Therapieplanung ist es von entscheidender Bedeutung, dass zunächst abgeklärt wird, ob es sich um ein eiweißarmes Transsudat oder ein eiweißreiches Exsudat handelt. Transsudate deuten meist auf stauungsbedingte Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder Lungenembolie als Ursache hin, Exsudate hingegen auf bakterielle Pneumonien, maligne Neoplasien, Virusinfektionen oder Lungenembolien (Light, 2009; Schindler und Auer; 2009). Es kommt zum Beispiel durch eine Herzinsuffizienz oder durch ein Vena Cava Superior-Syndrom zu einem gesteigerten hydrostatischen Kapillardruck, der einen Pleuraerguss zur Folge haben kann. Ein abnehmender kolloidosmotischer Druck, beispielsweise bedingt durch eine Leberzirrhose, oder ein verminderter negativer intrapleuraler Druck, verursacht durch einen Pneumothorax, kann ebenso eine erhöhte Flüssigkeitsansammlung im pleuralen Spalt bewirken (Ahmad et al., 2009). Dies zeigt, dass verschiedene Ursachen für einen Pleuraerguss auch unterschiedliche pathogenetische Mechanismen zur Folge haben können, welche differenzierter Therapieansätze bedürfen.

### **1.2.3 Diagnostik und Symptome**

Zu einer gründlichen Diagnostik zum Nachweis beziehungsweise Ausschluss eines Pleuraergusses ist die klinische Basisdiagnostik mit ausführlicher Anamnese, Perkussion und Auskultation unerlässlich (Rolston, 2008). Bei Verdacht auf einen Pleuraerguss und zu dessen Bestätigung sind bildgebende Verfahren notwendig.

Zu den gängigsten first-line-Verfahren zählen die Röntgen-Thorax-Aufnahme sowie die B-Bildsonographie. Second-line-Verfahren sind die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie. Mit einer Röntgen-Thorax-Aufnahme (in zwei Ebenen) lässt sich ein Pleuraerguss ab einer Ergussmenge von etwa 300 ml im Stehen (p.-a.) und 100 ml in Seitenlage darstellen. Zu sehen ist dann eine Verschattung mit sichelförmiger Spiegelbildung (Meschan, 1981). Weiterführend ermöglicht die Computertomographie durch das Schnittbildverfahren eine bessere Differenzierung der sich überlagernden Strukturen und eine genauere Abschätzung der Gewebedichte. Diese Möglichkeiten der Diagnostik kommen vor allem beim Staging des Bronchialkarzinoms zum Einsatz. Durch mögliche Kontrastmittelgabe

kann zusätzlich eine gute Darstellung der vaskulären Strukturen ermöglicht werden (Manaker und Weinberger, 2009).

Zu den weiteren diagnostischen Verfahren zählt die Sonographie, durch welche beispielsweise auch der Nachweis kleinster Flüssigkeitsmengen gelingt. Diese Methode ist deutlich empfindlicher bezüglich der Detektion pleuraler Flüssigkeit gegenüber der Röntgen-Thorax-Aufnahme (Mishra et al., 2009). Eine Ultraschall-gesteuerte Pleurapunktion mit Flüssigkeitsaspiration gilt zwar als eine sichere und genaue Methode (Maskell und Butland, 2003), ist jedoch invasiv und somit komplikationsbehaftet. Des Weiteren können anhand des CTs eventuelle pleurale Anomalien wie zum Beispiel Pleuraverdickungen oder knotige Strukturen aufgedeckt werden, welche auf einen malignen Pleuraerguss hindeuten können (Mishra et al., 2009).

Ebenso kommen szintigraphische Verfahren immer mehr zum Einsatz. Dazugehörend ist die Positronen-Emissionstomographie (PET), welche durch Aufnahme und Verstoffwechslung von radioaktiv markiertem Glukoseanalogon maligne Herde sichtbar macht. Folglich ist das kombinierte PET/CT-Verfahren durch die gute räumliche Auflösung im CT und die Angaben über die Stoffwechselaktivität im PET eine optimale Möglichkeit der Diagnosesicherung (Manaker und Weinberger, 2009).

Die diagnostische Rolle der Magnetresonanztomographie erscheint bezüglich der Detektion von malignen Ergüssen begrenzt zu sein, dennoch kann das MRT hilfreich bei der Bewertung der Tumorausdehnung auf die Brustwand sein (Mishra et al., 2009; Patz et al., 1992).

Nach der bildgebenden Diagnostik ist eine weitere Abklärung durch laborchemische, bakteriologische und zytologische Analysen von Ergussflüssigkeit durch Pleurapunktion möglich. Dadurch kann unter anderem auch zwischen Transsudat und Exsudat unterschieden werden. Diese Differenzierung kann sinnvoll sein, da bei exsudativen Ergüssen meist weitere diagnostische Maßnahmen zur Ursachenklärung indiziert sind (Light, 2009). Eine Punktion sollte nach entsprechender Risikoabwägung und Indikationsstellung erfolgen.

Bei der Differenzierung in Transsudat und Exsudat helfen die Light-Kriterien. Von einem Exsudat wird bei Erfüllen von mindestens einem der folgenden Kriterien gesprochen (Ahmed et al., 2005; Light et al., 1972; Light, 2005):

1. Konzentrationsverhältnis des Gesamtproteins im Pleuraerguss zu dem im Serum:  $> 0,5$
2. Konzentrationsverhältnis der LDH im Pleuraerguss zur LDH im Serum:  $> 0,6$

### 3. LDH-Konzentration im Pleuraerguss höher als 2/3 über dem oberen Grenzwert der normalen Serum LDH

Ergibt sich daraus der Verdachtsbefund eines Exsudates, sollten weitere Analysen wie makroskopische Untersuchung, Bestimmung des Glukosegehaltes, der Amylaseaktivität, eine quantitative Zellzählung mit Differenzierung der Leukozyten, bakteriologische Tests und die zytologische Analyse erfolgen (Light, 2009; Romero-Candeira et al., 2002).

Die Region der Punktionsstelle bei einer Biopsie sollte bei maligner Diagnose innerhalb eines Monats strahlentherapeutisch behandelt werden, da es in 40 % der Fälle dort zu einer Tumorstreuung kommt (Boutin et al., 1995). Die zytologische Punktatuntersuchung erzielt eine höhere tumordiagnostische Trefferquote als die Feinnadelbiopsie (Salyer et al., 1975; Prakash und Reiman, 1985). Diese sollte jedoch wegen der Gefahr von partieller Narbenbildung und des Pneumothorax-Risikos nicht häufiger wiederholt werden (Canto et al., 1977; Johnsrude et al., 1985).

Eine Thorakoskopie wird in der Regel eingesetzt, wenn die weniger invasiven Techniken (Pleurapunktion und perkutane Pleurabiopsien) keine diagnostische Aussage möglich machen (Maskell und Butland, 2003). Eine Thorakoskopie kann daher nicht nur zu therapeutischen, sondern auch zu diagnostischen Zwecken herangezogen werden. Die meisten schweren, wenn auch seltenen Komplikationen sind Blutgefäßtraumata und Lungengewebsperforationen (Loddenkemper, 1998).

Wenn keine malignen Zellen nachgewiesen werden können, muss oft eine Verdachtsdiagnose auf der Grundlage von Ausschlusskriterien und der Synopse aller klinischen Befunde gestellt werden (Friedman und Slater, 1978).

Im Allgemeinen kommt es beim Pleuraerguss erst durch Lungenkompressionen und darauffolgenden Funktionsstörungen zu klinischen Symptomen wie Dyspnoe, Brustwand Schmerzen und Schweregefühl (Ahmad et al., 2009; Böcker et al., 2004). Atemnot ist das häufigste Symptom bei Patienten mit malignen Ergüssen, welches bei mehr als der Hälfte der Fälle auftritt. Laut Chernow und Sahn (1977) treten die Symptome Dyspnoe bei 57 %, Husten bei 43 % und Schmerzen in der Brust bei 26 % der Fälle auf.

#### **1.2.4 Der maligne Pleuraerguss**

Malignome sind die häufigste Ursache chronischer Pleuraergüsse bei älteren Patienten (Light, 2005). Nach einer auf Autopsien basierenden Studie weisen 15 % aller an einem Tumor verstorbenen Patienten einen malignen Pleuraerguss auf (Rodriguez-Panadero et al., 1989).

Der Nachweis von malignen Zellen in der Pleuraflüssigkeit weist auf eine fortgeschrittene Erkrankung mit verkürzter Lebenserwartung und systemischer Metastasierung hin, bei der eine Operation kaum mehr helfen kann (Chernow und Sahn, 1977; Light, 2005). Ab dem Diagnosezeitpunkt beträgt die mittlere Überlebenszeit drei bis zwölf Monate, abhängig von dem festgestellten Tumorstadium und dem zugrundeliegenden Malignom (Antunes et al., 2003).

Das Staging der Erkrankung ist hier von hoher Bedeutung, da die Anwesenheit eines malignen Pleuraergusses bei einigen Tumoren (zum Beispiel bei Bronchialkarzinomen) Einfluss auf die Tumorklassifizierung (TNM) hat und die weiteren therapeutischen Maßnahmen entscheidend bestimmt (Mountain, 1997). Die Anwesenheit von malignen Zellen in der Pleuraflüssigkeit ergibt beim Lungenkarzinom gemäß der TNM-Klassifikation ein M1a Stadium und ist damit ein „Metastasendeskriptor“ (Goldstraw et al., 2007). 75 % aller malignen Pleuraergüsse sind durch ein Bronchialkarzinom, ein Mammakarzinom oder ein Lymphom verursacht (Light, 2009). Das Lungenkarzinom kann diesbezüglich mit ungefähr 38 % als Primärtumor gesehen werden (Antunes et al., 2003).

#### **1.2.5 Therapie**

Die therapeutischen Möglichkeiten für maligne Pleuraergüsse werden durch mehrere Faktoren bestimmt. Diese sind abhängig von den jeweiligen Symptomen und dem Gesundheitszustand des Patienten, dem Primärtumor und der Reaktion auf eine systemische Therapie sowie der Ausdehnungsfähigkeit der Lunge mit restriktiver Ventilationsstörung nach Flüssigkeitsentlastung. Ein rein beobachtendes Prozedere wird nur dann empfohlen, wenn der Patient asymptomatisch ist oder es kein Wiederauftreten der Symptome nach erster Pleurapunktion gibt (Antunes et al., 2003). Eine kurative, adjuvante oder palliative spezifische Karzinombehandlung zum Beispiel mittels systemischer Chemotherapie und/oder Bestrahlung wird bei malignen Pleuraerkrankungen

dann in Betracht gezogen, wenn die Tumorzellen entsprechende Sensibilität zeigen (American Thoracic Society, 2000; Figlin et al., 1994; Longo, 2009; Minna und Schiller, 2009).

Es gibt zwei primäre Behandlungsansätze von auslaufenden, symptomatischen Pleuraergüssen: Drainage der Pleurahöhle mit einer intercostal gelegten Pleuradrainage oder Obliteration der Pleurahöhle durch die intrapleurale Injektion eines sklerosierenden Mittels (Pleurodese) (Putnam et al., 1999). Dabei werden meist Talkum, Bleomycin oder Tetracyclin über eine Drainage oder videothorakoskopisch verabreicht (Minna und Schiller, 2009). Bei einer Punktion besteht auch immer das Risiko eines Lungenödems, das durch den Druckausgleich entstehen kann. Um die Entwicklung eines Lungenödems zu vermeiden, ist die einmalig zu drainierende Pleuraergussmenge auf maximal einen Liter begrenzt. Jedoch lässt sich kein genauer Grenzwert angeben, bis zu welcher Entleerungsrate diese Komplikation sicher vermieden werden kann (Feller-Kopman et al., 2007). Chirurgische Linderung kann mittels einer Talkumpleurodese und/oder Einfügen eines pleuroperitonealem Shunts erreicht werden, wobei letzterer vorwiegend Anwendung findet, wenn die Lungenausdehnung durch eine restriktive Fibrosierung begrenzt ist (Petrou et al., 1995). Diese Maßnahmen können mittels der videoassistierten Thorakoskopie beziehungsweise videoassoziierten Thoraxchirurgie (VATS) oder begrenzter Thorakotomie durchgeführt werden (American Thoracic Society, 2000). Bei vorhersehbarer Ineffektivität der bereits angewandten Therapietechnik sollten weitere Therapiemaßnahmen bedacht und ergriffen werden. Hierbei stellt eine totale Thorakotomie und somit eine offene chirurgische Thoraxeröffnung mit Entnahme von Lungengewebe eine Alternative dar (Manaker und Weinberger, 2009). Größere chirurgische Eingriffe wie zum Beispiel eine Dekortikation beinhalten eine Entfernung von Entzündungs- und Fibrosierungsgewebe der Pleura visceralis und Pleura parietalis und ermöglichen eine Wiederausdehnung der Lunge. In ausgewählten Fällen ist eine totale oder subtotale Pleurektomie und Dekortikation eine therapeutische Option (American Thoracic Society, 2000; Tan et al., 2006). Es sollte betont werden, dass diese operativen Therapieverfahren signifikante Risiken mit sich bringen (Fry und Khandekar, 1993) und, einzeln durchgeführt, weder Linderung noch Aussichten auf Heilung im Vergleich zur alleinigen Pleurodese zeigen (American Thoracic Society, 2000).

### **1.3 Ziel der Arbeit**

#### **1.3.1 Die Diagnostik als Problemstellung**

Der Pleuraerguss ist eine häufige Begleiterscheinung maligner Erkrankungen, wobei eine genaue Diagnose und Differenzierung ohne invasive Verfahren schwierig ist (Antunes et al., 2003). Es ist oft notwendig, eine Thorakozentese mit biochemischen, mikrobiologischen und zytologischen Untersuchungen, eine Nadelblindbiopsie und manchmal eine Biopsie entweder pleuroskopisch oder thorakoskopisch durchzuführen (Duysinx et al., 2004; Light, 2005). Da der maligne Pleuraerguss Auswirkungen auf die Stadieneinteilung hat und damit folglich die Therapie beeinflusst, ist es von immensem Vorteil, die Dignität des Ergusses zu kennen (Friedman und Slater, 1978; Mountain, 1997). Allerdings sind die meisten dieser diagnostischen Tests nicht signifikant oder invasiver Natur (Antunes et al., 2003), wodurch ihr routinemäßiger klinischer Einsatz bei der Differenzierung von gutartigen und bösartigen Pleuraergüssen beschränkt ist. Die Sensitivität der zytologischen Untersuchung der Pleuraflüssigkeit und der Nadelblindbiopsie liegt zwischen 44 % und 65 % (Antony et al., 2000; Poe et al., 1984). Die alleinige Pleurapunktion und die intercostale Drainage ohne Sklerosant sind mit einer hohen Rezidivrate und dem Risiko eines iatrogenen Pneumothorax und eines Empyems verbunden (Anderson et al., 1974; Bernard et al., 2002). Allerdings beträgt die Sensitivität einer diagnostischen Thorakoskopie circa 95 % (Antony et al., 2000; Canto et al., 1977, Menzies und Charbonneau, 1991) bei dem Nachteil der Invasivität und der deutlich größeren Komplikationsrate. Somit ist Vorsicht geboten bei älteren und multimorbiden Patienten (Antunes et al., 2003; Bernard et al., 2002; Canto et al., 1977; Duysinx et al., 2004).

Die nicht-invasive diagnostische F-18 FDG Positronen-Emissions-Tomographie (F-18 FDG-PET) spielt eine immer größer werdende Rolle bei der Erstdiagnostik (Staging), der Therapiebegleitung sowie der onkologischen Nachsorge (Re-Staging) bei Lungenkarzinomen (Acker und Burrell, 2005; Duysinx et al., 2004; Rohren et al., 2004; Schreyögg et al., 2010). Beim Single-Time-Point F-18 FDG-PET liegt die Sensitivität für die Malignitätserkennung laut Duysinx et al. (2004) bei 96,8 % (Duysinx et al., 2004; Porcel und Light, 2006).

Studien haben gezeigt, dass die Aufnahme und Anreicherung von Fluorodeoxyglukose und somit die Glukosestoffwechselaktivität in malignen Tumoren nach der F-18 FDG Injektion ansteigt (Duysinx et al., 2004; Evans und Gleeson, 2004; Gupta et al., 2002; Kumar et al., 2003; Rohren

et al., 2004), und sich nach einigen Stunden weiter erhöht. Es wurde gefolgert, dass dieser Unterschied in dem zeitlichen Verlauf nach mehreren Stunden der F-18 FDG-Aufnahme (Aktivitäts-Zeit-Funktion) verwendet werden könnte, um die PET/CT Untersuchung zur Differenzierung von tumorösen und benignen Zellen zu verwenden (Alkhaldeh et al., 2011, Kumar et al., 2005; Matthies et al., 2002; Zhuang et al., 2001).

### **1.3.2 Studie**

Anhand retrospektiv durchsuchter Daten wird in dieser Arbeit ein guter Parameter zur Pleuraergussdignitätsdifferenzierung erarbeitet. Das Ziel dieser Studie besteht darin, unter anderem mittels Single-Time-Point F-18 FDG-PET/CT-Aufnahmen und der Bestimmung von Standard-Uptake-Values bestmögliche Differenzierungsgrenzwerte zu erreichen. Weiteres Ziel ist es, den Nutzen und den Einfluss der Dual-Time-Point F-18 Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (F-18 FDG-PET) immer in Kombination mit einer CT mit dem der Single-Time-Point F-18 FDG-PET/CT in der Differenzierung von malignen und benignen pleuralen Erkrankungen zu eruieren und zu vergleichen.

Um aussagefähige und vergleichbare Werte zu bekommen, wird die Sensitivität, Spezifität und Präzision mithilfe von Dual-Time-Point und Single-Time-Point PET/CT in der Detektion maligner Pleuraergüsse und der Differenzierung maligner und benigner Pleuraergüsse bei Patienten mit Bronchialkarzinomen und im speziellen mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) bestimmt.

In diesem Zusammenhang werden der maligne und der benigne Pleuraerguss gegenübergestellt und die Hauptcharakteristika verglichen. Diese werden unter den Gesichtspunkten der Tumorpathologie, der Diagnostikart und der Dignität differenziert, um aussagefähige Werte zu erhalten.

Die Ergebnisse der nicht-invasiven PET/CT-Untersuchung werden in dieser Arbeit den histopathologischen/zytologischen Befunden sowie den klinischen Verlaufsbefunden gegenübergestellt.

Zusammenfassend wird zunächst die Beantwortung der Frage angestrebt, ob die PET/CT Befunde aussagekräftig und hinreichend präzise sind, um zwischen einem Pleuraerguss benigner

beziehungsweise maligner Genese differenzieren zu können. Ferner wird untersucht, ob das Dual-Time-Point-Verfahren die Aussagekraft erhöht.

## **2. Material und Methoden**

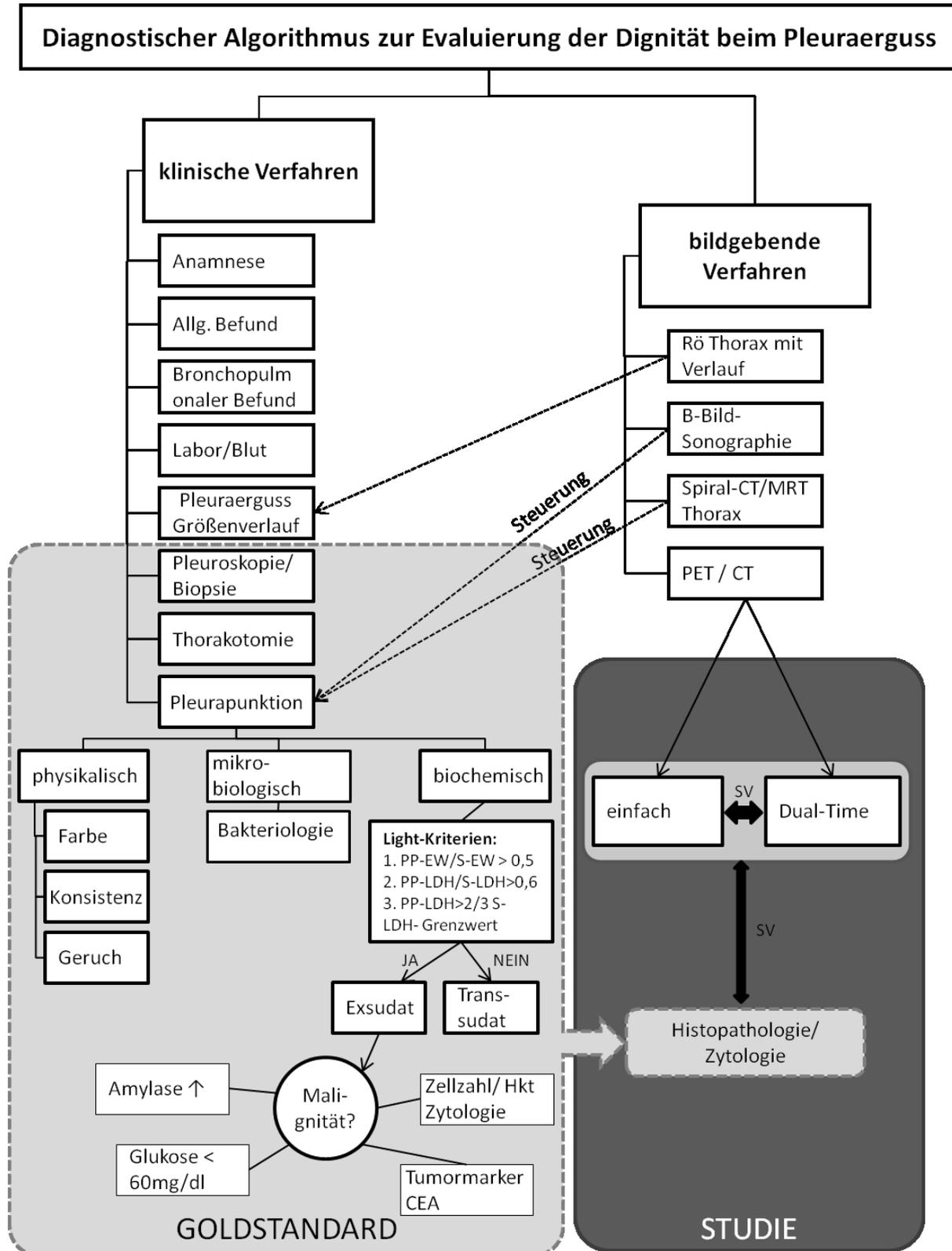
### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektiv durchgeführte Studie. Der Studienzeitraum, abhängig vom Beginn der Datenerhebung der F-18 FDG-PET/CT-Untersuchungen, umfasst das Zeitintervall vom 25.05.2010 bis zum 20.03.2012, wobei Patientendaten frühestens vom 19.09.2005 erfasst wurden.

Die Patientenevaluation wird anhand mehrerer Kriterien retrospektiv vorgenommen. Einschlusskriterium für die Gruppe der Bronchialkarzinome war das Vorliegen eines Pleuraergusses sowie einer FDG-PET/CT im Rahmen des Stagings oder anderer Fragestellungen. Des Weiteren wurden Patienten mit der Tumorpathologie eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms selektiert und separat als Gruppe untersucht.

Anhand dieses Patientenstammes wird mit den radiologischen DICOM-Bilddaten eine PET/CT-Auswertung vorgenommen, bei der bestimmte Parameter zur Dignitätsbestimmung des jeweiligen Pleuraergusses erfasst wurden. Diese Ergebnisse werden, wenn vorhanden, mit dem histopathologisch/zytologischen Befund oder anhand sicherer klinischer Manifestationen hinsichtlich der Dignität verglichen. Es werden anschließend Aussagen bezüglich der errechneten Parameter erarbeitet.

## 2.2 Studienmodell



**Abb. 1:** Studienmodell.

SV = statistischer Vergleich; PP = Proteine im Pleuraerguss; S-EW = Serum-Eiweiß; LDH = Lactatdehydrogenase. Angelehnt an Light (2009).

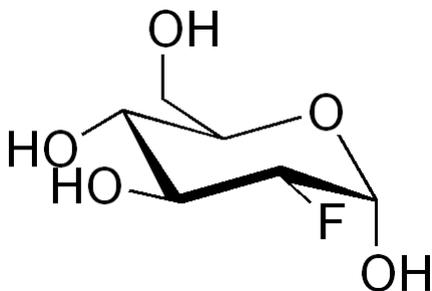
### 2.3 Patientenkollektiv

Die gesamte Studie umfasst 76 Patienten (Alter  $66 \pm 10$  Jahre; 33–84 Jahre), von denen 64 ein histopathologisch/zytologisch gesichertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, 8 ein histopathologisch/zytologisch gesichertes kleinzelliges Lungenkarzinom, 2 ein Pleomorphes Adenom und 2 ein nur durch klinisch-bildgebend gesichertes Bronchialkarzinom aufwiesen. Davon waren 55 Patienten männlich und 21 weiblich (Frauen:  $59 \pm 12$  Jahre; 33–80 Jahre; Männer:  $69 \pm 7,6$  Jahre; 52–84 Jahre). Bei 33 Patienten lagen PET/CT-Aufnahmen in Dual-Time-Point-Technik vor.

### 2.4 PET/CT

Nachdem der erste Prototyp eines PET/CT-Scanners an der Universität von Pittsburgh im Jahr 1998 entwickelt wurde, erfolgte eine klinische Evaluierung. Die integrierte PET-CT war erstmals seit 2001 für den klinischen Einsatz verfügbar (Beyer et al., 2000; Townsend und Cherry, 2001). Die Positronen-Emissions-Tomographie übernimmt dabei die metabolische und die Computertomographie die anatomische Analyse (De Wever et al., 2007).

Für eine PET-Untersuchung wird dem Patienten i.v. ein Radiopharmakon injiziert, analog dem Szintigrafie-Verfahren. Mit Hilfe der PET können die Ansammlung und Verteilung der Radioaktivität in Geweben dreidimensional aufgezeichnet, demonstriert und quantifiziert werden. Die hier verwendeten Radionuklide emittieren Positronen, die sehr kurze Halbwertszeiten besitzen. Sie werden künstlich in einem Zyklotron-Teilchenbeschleuniger erzeugt (Bender und Biersack, 2004; Schicha und Schober, 2007).



**Abb. 2:** Fluorodeoxyglukose Strukturformel.

Das Glukoseanalogon FDG (Summenformel:  $C_6H_6FO_5$ ; Abbildung 2), mit einer physikalischen Halbwertszeit von 110 min, ist das am häufigsten gebrauchte PET-Radiopharmakon für die Untersuchung von Lungenkrebs (Hellwig et al., 2001; Hellwig et al., 2009; Kletter und Becherer, 1999). Dieser besondere Stellenwert von F-18 FDG für die onkologische Erstdiagnostik, das Staging und die therapeutischen Nachsorgekontrollen ist auf den verstärkten Glukosemetabolismus in Tumoren zurück zu führen. (Rohren et al., 2004) Wie bei der endogenen Glukose wird die intravenös injizierte, radioaktiv markierte FDG mittels der Glukose-Transporter-Proteine in die Zellen transportiert und dann zu FDG-6-Phosphat durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert. Durch diese Phosphorylierung resultiert eine intrazelluläre Anreicherung des Radiopharmakons. Das instabile 18-Flour-Derivat sendet nun Positronen aus, welche mittels spezieller Kamertechnik beziehungsweise mittels des sogenannten Ringtomographen (bestehend aus mehreren Detektorringen, den Patienten umgebend) erfasst und zu einem Bild verarbeitet werden. Es kommt zu einer deutlichen Anreicherung der radioaktiv markierten Substanz im Tumor, die eine kontrastreiche Tumordarstellung erlaubt und vor allem zur Differenzierung von benignen und malignen Läsionen nutzbar ist. Maligne Zellen weisen eine Überexpression der Glukosetransporter, zudem eine Hexokinase-Hochregulation und eine verminderte Phosphatase-Aktivität auf. Daraus resultieren eine erleichterte FDG Aufnahme und eine intrazelluläre Konzentrationserhöhung (Bender und Biersack, 2004; Flier et al., 1987; Gallagher et al., 1978; Kletter und Becherer, 1999; Krause et al., 2007; Manaker und Weinberger, 2009; Nelson et al., 1996; Stroobants et al., 2003; Younes et al., 1996). Lebensfähige Tumorzellen zeigen diese gesteigerte FDG-Aufnahme vor allem in den Zellen, die sich in der G0/G1 oder G2 Phase des Zellzyklus befinden, mit der Begründung, dass sie vermehrt Glukose für die DNS-Synthese benötigen (Kubota et al., 1994). Jedoch differiert dieses Phänomen bei den verschiedenen Tumoren durch eine unterschiedlich starke FDG-Retention und ermöglicht durch den Grad der Anreicherung eine gute Korrelation zwischen Zelldifferenzierung, Krankheitsaggressivität und Tumorgrad (Higashi et al., 2003). Somit werden durch die Positronen-Emissions-Tomographie schichtweise funktionelle Bilder ermöglicht, die die Stoffwechselfvorgänge betreffen und darstellen.

Bei der Computertomographie hingegen wird eine externe Transmissionsquelle, eine Röntgenröhre, als Strahlungsquelle verwendet. In Verbindung mit einem gegenüberliegenden Detektorfeld wird die Strahlenabschwächung durch den Körper gemessen, wodurch dann ein Bild rekonstruiert werden kann (Grillenberger und Fritsch, 2007; Hounsfield, 1973; Krause et al.,

2007). Anhand dieser Daten wird ein Absorptionsprofil der Strahlung errechnet, welches dann eine Erstellung von Bildern mit hoher anatomischer Detailschärfe beziehungsweise Dichteunterschieden zulässt. Der zusätzliche Einsatz von Röntgenkontrastmittel kann sinnvoll und notwendig sein, um die Aussagefähigkeit zu erhöhen.

#### **2.4.1 Technische Details**

Für die kombinierte FDG-PET/CT-Untersuchung an der Universität Bonn kam der PET/CT-Scanner Biograph von der Firma Siemens zum Einsatz, bestehend aus physikalisch aneinander gekoppelten CT- und PET-Scannern. Bei dem verwendeten CT-Scanner handelt es sich um einen Zweizeilenspiral-Computertomographen, welcher bei 130 kV und 40 mAs betrieben wird. Die transaxiale Schichtdicke beträgt 5 mm und der Tischvorschub liegt bei 1,5 mm. Der axiale Sichtbereich der Detektoren liegt in der Größenordnung von 16 cm, das Auflösungsvermögen bei circa 5 mm.

#### **2.4.2 Untersuchungsdetails**

Die Bildaufnahme für den Ganzkörper-Scan wurde mit einem mittleren Zeitabstand von 88 Minuten nach der F-18 FDG Injektion von durchschnittlich 314 MBq gestartet. In dieser Untersuchung hatten die Patienten dabei einen mittleren Blutzuckerspiegel von 97 mg/dl. Durchschnittlich lagen 35 Minuten zwischen dem ersten CT und dem ersten PET, wobei die mittlere Zeit zwischen dem ersten CT und dem zweiten CT circa 50 Minuten betrug.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass ein PET/CT mit einer Strahlenexposition verbunden ist und dass über diese ein exaktes Protokoll geführt werden muss. Diesbezüglich kommt es durch Addition der Strahlenexposition des PET-Radiopharmakons und der des CTs zu einer gesamten Strahlenbelastung für den Patienten, die einer strengen und genauen prädiagnostischen Indikationsstellung und Rechtfertigung bedürfen, um eine unnötige Belastung zu vermeiden. Mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten für das FDG (Kletter und Becherer, 1999) ist am Abend nach der Untersuchung beinahe die gesamte Radioaktivität wieder abgeklungen, sodass diese für niemanden gefährliche Folgen hat. Bei einer Injektionsdosis von circa 350 MBq F-18 FDG liegt

die durchschnittliche Strahlenexposition bei etwa 7 mSv für die PET. Bei der PET-CT Kombination kann je nach Problem und Voruntersuchungen das CT als „low-dose-CT“ mit einer Strahlenbelastung von 1–3 mSv oder als diagnostisches CT mit Kontrastmittel durchgeführt werden, welches dann Dosen zwischen 14–18 mSv aufweisen kann (Krause et al., 2007). Für diese Patienten ist das statistische Risiko eines nach 20 bis 30 Jahren strahleninduzierten Zweitumors ohne Relevanz, da die Fünf-Jahres-Überlebensrate statistisch sehr niedrig ist.

## **2.5 Dignitätsbestimmung**

Sofern vorhanden, wurde auf die histopathologischen Befunde der Biopsien beziehungsweise auf die zytologischen Befunde der Pleuraergusspunkate zurückgegriffen. Dies gilt in der vorliegenden Arbeit als Goldstandard. Die Untersuchung des Pleura-Punktats erfolgte allgemein nach Aussehen, Konsistenz und Geruch. Zudem wurden laborchemisch das spezifische Gewicht, die Gesamteiweißkonzentration sowie die LDH-Aktivität bestimmt. Wie schon erwähnt wird üblicherweise die Klassifizierung des Punktats nach den sogenannten Light-Kriterien vorgenommen (Schindler und Auer, 2009). Bei entsprechendem klinischen Verdacht wurden zusätzlich die Amylaseaktivität und indikationsabhängig Tumormarker wie CEA und andere bestimmt. Bei exsudativem Analysebefund sind in der Regel die Bestimmung von pH-Wert, Glukosewert, Hämatokrit, Zellzahl, sowie die mikrobiologische und zytologische Analyse erfolgt. Ein pH-Wert kleiner als 7,3 mit gleichzeitiger Glukosespiegelabsenkung unter 60 mg/dl deutet dabei auf eine erhöhte Stoffwechselaktivität in dem Erguss hin, welches letztlich für einen malignen Erguss spricht (Schindler und Auer, 2009).

Da aus klinischen Gründen nicht immer histopathologisch/zytologische Befunde vorliegen, werden in der vorliegenden Studie zusätzlich andere Merkmale und Auffälligkeiten der Malignität einbezogen. In der vorliegenden Studie werden unter der Kategorie „Dignität bestimmt anhand des klinischen Verlaufs“ die gesamte Krankenakte und der lückenlose Krankheitsverlauf untersucht und berücksichtigt. Persistierender beziehungsweise stetig zunehmender Pleuraerguss trotz adäquater Therapie wurde im „supersensitiven“ Ansatz als maligne gewertet. Des Weiteren wurden die radiologischen Befunde genau auf pleurale Veränderungen hin untersucht, da Hinweise wie noduläre oder flächige Pleuraverdickungen immer auch Anzeichen von Malignität sind (Sajadieh et al., 2004).

## 2.6 Statistik

Die Auswertung dieser retrospektiven Arbeit basiert auf dem Vergleich der jeweiligen „Standard-Uptake-Value“-Werten (SUV).

Der SUV-Wert ist ein quantitatives Maß, das in einem festgelegten Bereich (region of interest, ROI) die gemessene Radioaktivität beschreibt, die für das jeweilige Körpergewicht und die injizierte Dosis normiert ist. So ist dieser Parameter ein relativer Messwert für die Nuklidaufnahme beziehungsweise Anreicherung des Radiopharmakons in einzelnen Gewebearealen und gleichzeitig ein Maß für den Glukoseverbrauch. Der SUV ist dimensionslos und gibt das Verhältnis zwischen der Aktivitätskonzentration im Tumor und der rechnerischen Konzentration im gesamten Körper an, bei vorausgesetzter Gleichverteilung der Radioaktivität:

$$\text{SUV} = \frac{\text{ROI – Aktivität} \left[ \frac{\text{mCi}}{\text{ml}} \right] * \text{Körpergewicht [g]}}{\text{injizierte Dosis [mCi]}}$$

**Formel 1:** SUV-Berechnung.

Ein Curie (Ci) entspricht im SI-System  $3,7 \cdot 10^{10}$  Becquerel (Bq).

Quelle: Lin et al., 2005.

Es werden der maximale und der mittlere SUV-Wert (SUV<sub>max</sub> und SUV<sub>mean</sub>) für das jeweilige Zielgebiet (ROI, der jeweiligen Pleuraergüsse) im Bereich des prominenten FDG-Uptakes bestimmt und ausgewertet. Die praktische Durchführung besteht darin, dass die Regions of Interest (ROI) auf die Bereiche der Pleuraergüsse gelegt werden unter Vermeidung von Brustwand- und mediastinalen Strukturen auf vollständig korrigierten PET-Bildern. Dies wird durch eine visuelle Beurteilung des Ergusses auf entsprechenden CT-Scans und Identifizierung des entsprechenden Bereiches auf der korrespondierenden ersten beziehungsweise zweiten PET-Aufnahme erreicht.

Zudem wird bei Patienten mit zweizeitiger Aufnahmetechnik (Dual-Time-Point–Aufnahmen) der sogenannte Prozent-SUV (%-SUV) berechnet, welcher die prozentuale Änderung zwischen dem maximalen SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans darstellt (Formel 2). Auf diesen Dual-Time-Bildern werden die ROIs anhand anatomischer Merkmale im ersten und zweiten Scan der entsprechenden CTs abgestimmt.

$$\%SUV = \frac{(SUV [\text{späte Aufnahme}] - SUV [\text{frühe Aufnahme}]) * 100}{SUV [\text{frühe Aufnahme}]}$$

**Formel 2:** %-SUV-Berechnung.

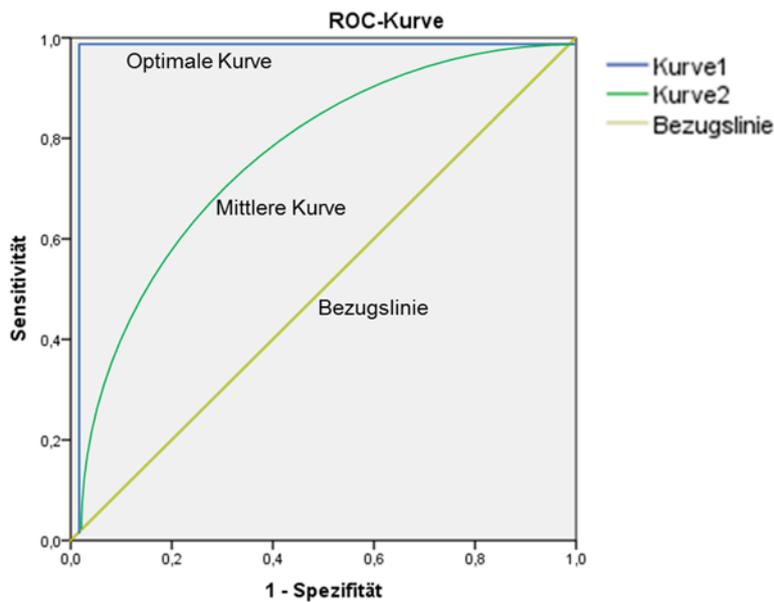
Mittels eines Statistik- und Analyseprogramms werden diese Ergebnisse danach ausgewertet und gewichtet.

Mit Hilfe der Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) kann die gewünschte Testwertinterpretation erfolgen. Anhand dieser ROC-Analyse wird der optimale Grenzwert (Cut-off-Punkt) zwischen malignem und benignem Pleuraerguss bestimmt, der eine höchstmögliche Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate; Trefferquote) und Spezifität (Richtig-Negativ-Rate; Quote korrekter Ablehnungen) darstellt.

Es lässt sich der Parameter der Sensitivität als Funktion der 1-Spezifität, wie in Abbildung 3, in den sogenannten ROC-Kurven darstellen (Lehmann, 2005; Moosbrugger und Kelava, 2012).

Die Fläche unter der Kurve (=Area Under the ROC Curve, ROC AUC) kann als statistisches Qualitätsmaß herangezogen werden und gilt somit als ein Maß für die Gesamtleistung des diagnostischen Verfahrens. AUC-Werte können zwischen null und eins liegen, wobei das Ergebnis besser ist und somit signifikantere Schlussfolgerungen zulässt, dass die gewählten Parameter zur Beurteilung geeignet sind, je näher sich der AUC-Wert dem Grenzwert eins nähert. Der Grenzwert eins ist erreicht, wenn es sowohl keine falsch-negativen als auch keine falsch-positiven Messwerte gibt (Optimale Kurve mit einer Sensitivität von eins, vergleiche Abbildung 3) (Obuchowski, 2003; Park et al., 2004; Zhou et al., 2002).

Der bestmögliche Schwellenwert (Cut-off-Punkt), an dem die Summe von Sensitivität und Spezifität am größten ist, kann sowohl grafisch als auch rechnerisch bestimmt werden.



**Abb. 3:** Beispiel-ROC-Kurven.

Je weiter entfernt ein Punkt des gewählten Parameters über der Bezugslinie liegt, desto genauer ist dieser. Der Punkt der am weitesten oberhalb der Bezugslinie liegt wird als geeigneter Cut-off-Punkt definiert.

Optimale Kurve: AUC-Wert = 1; Mittlere Kurve: AUC-Wert = zwischen 0,5 und 1; Bezugslinie: AUC-Wert = 0,5. AUC = Area Under the ROC Curve.

Mit Hilfe des Youden-Index kann der Cut-off-Punkt berechnet werden:

$$\text{YoudenIndex} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

**Formel 3:** Youden-Index-Berechnung.

Quelle: Moosbrugger und Kelava, 2012.

Je näher dieser an 1 liegt, desto besser ist der durchgeführte Test in der Lage, an dem jeweiligen Cut-off-Punkt zwischen Malignität und Benignität zu differenzieren. Bestimmt man anhand der berechneten Youden-Indeces nun den höchsten Wert, kann man die dazu gehörige Sensitivität, Spezifität und SUV-Grenze ablesen, bei der ein bestmögliches Ergebnis erzielt wird. Somit beschreibt er die Qualität des durchgeführten Tests für die einzelnen Grenzwerte (Moosbrugger und Kelava, 2012).

Es werden dazu die Sensitivität und Spezifität anhand einer zweidimensionalen Kontingenztafel (Vierfeldertafel) berechnet (Abbildung 4), mit der sich zudem viele weitere aussagekräftige Parameter bestimmen lassen, welche Anwendung bei der Berechnung der ROC-Kurve finden.

		Klassifikation	
		positiv (+)	negativ (-)
Kriterium	positiv (+)	richtig positiv (RP)	falsch negativ (FN)
	negativ (-)	falsch positiv (FP)	richtig negativ (RN)

**Abb. 4:** Kontingenztafelbeispiel.  
Angelehnt an Mossbrugger und Kelava, 2012.

Diese statistischen Testparameter für die einzelnen Vierfeldertafeln werden folgendermaßen berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl richtig positiv}}{\text{Anzahl richtig positiv} + \text{Anzahl falsch negativ}} \quad (\text{Trefferquote})$$

**Formel 4:** Sensitivität.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl richtig negativ}}{\text{Anzahl richtig negativ} + \text{Anzahl falsch positiv}} \quad (\text{Quote korrekter Ablehnungen})$$

**Formel 5:** Spezifität.

$$1\text{-Spezifität} = \frac{\text{Anzahl falsch positiv}}{\text{Anzahl falsch positiv} + \text{Anzahl richtig negativ}} \quad (\text{Quote falscher Alarme})$$

**Formel 6:** 1-Spezifität.

Quelle: Lehmann, 2005; Moosbrugger und Kelava, 2012.

Der prädiktive Wert zeigt die Fähigkeit des Tests, das Vorhandensein oder Fehlen eines bestimmten Parameters (Krankheit, Infektion etc.) richtig vorherzusagen.

$$\text{Positiver prädiktiver Wert (PPV)} = \frac{\text{Anzahl richtig positiv}}{\text{Anzahl richtig positiv} + \text{Anzahl falsch positiv}}$$

**Formel 7:** Positive Predictive Value (PPV).

$$\text{Negativer prädiktiver Wert (NPV)} = \frac{\text{Anzahl richtig negativ}}{\text{Anzahl richtig negativ} + \text{Anzahl falsch negativ}}$$

**Formel 8:** Negative Predictive Value (NPV).

Die Genauigkeit beziehungsweise die Korrektklassifikationsrate beschreibt den Anteil aller richtigen Testergebnisse.

$$\text{Genauigkeit} = \frac{\text{richtig positiv} + \text{richtig negativ}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv} + \text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}}$$

**Formel 9:** Genauigkeit.

Quelle: Lehmann, 2005.

Die Signifikanz eines statistischen Ergebnisses bedeutet, dass die Irrtumswahrscheinlichkeit nicht über einem festzulegenden Grenzwert liegt. Dabei wird von der Annahme ausgegangen, dass die Einzelergebnisse auf die Grundgesamtheit zutreffen. Liegt dieser Wert unter der 5 %-Grenze, gilt das Ergebnis als signifikant und bedeutet, dass ein überzufälliger Zusammenhang vorliegt. Je kleiner der Wert ist, desto verlässlicher ist die Information und desto geringer die Irrtumswahrscheinlichkeit (Statista 2012a).

Der arithmetische Mittelwert gibt den statistischen Durchschnittswert an und gehört zu den Kenngrößen der Häufigkeitsverteilung einer Datenreihe, genauer zu den Lageparametern. Der Mittelwert setzt sich aus der Addition aller Werte eines Datensatzes und anschließender Division durch die Anzahl aller Werte zusammen (Statista 2012b).

Die Standardabweichung ist ein Maß zur Charakterisierung der Streuung um den Mittelwert. Die Standardabweichung berechnet sich über die Quadratwurzel der Varianz, welche die Verteilungsausdehnung (Risiko) beschreibt. Die Varianz ist die Summe der quadrierten Abweichungen der Messwerte zum Mittelwert (Statista 2012c).

Die statistischen Auswertungen werden mittels der Software IBM SPSS Statistics durchgeführt (früher: Statistical Package for the Social Sciences, heute: Statistical Product and Service Solutions), welches ein komplexes Programmsystem zur statistischen Analyse von Datenmaterial ist. Dieses Programmpaket ermöglicht mittels eines Datenmanagements und umfangreicher statistischer und grafischer Datenanalysen mit multivariaten statistischen Methoden eine zielrelevante empirische Auswertung (Backhaus et al., 2006).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtkollektiv

Das vorliegende Patientenkollektiv umfasst insgesamt 76 Patienten, von denen 84 % (n=64) ein histopathologisch/zytologisch gesichertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom aufweisen (Tabelle 1).

**Tab. 1:** Karzinomartenverteilung der Studie

Karzinomarten	Häufigkeit
SCLC	8
NSCLC	64
Andere	2
<b>gesamt</b>	<b>74</b>
ohne Angabe	2
<b>gesamt</b>	<b>76</b>

SCLC = Small Cell Lung Cancer; NSCL = Non Small Cell Lung Cancer.

Das mittlere Alter der betrachteten Studienpatienten liegt bei 66 Jahren (33–84 Jahre) (Tabelle 2). Der Anteil der männlichen Patienten beträgt 72 % mit einer Prävalenz für einen malignen Pleuraerguss von 46 %.

**Tab. 2:** Stichprobenbeschreibung – Alter

Statistische Parameter Alter[Jahre]*	
Mittelwert	66
Standardabweichung	10
Minimum	33
Maximum	84

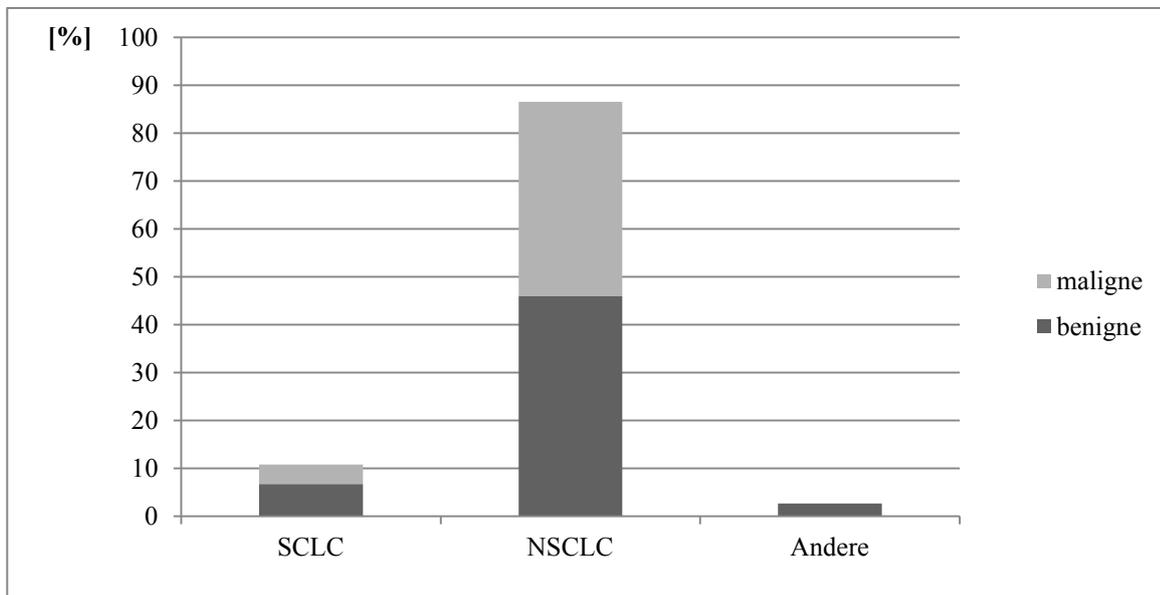
\*Gesamtstichprobe n = 76.

Bei diesen Zahlen sind außer den nicht-kleinzelligen auch kleinzellige Bronchialkarzinome, Pleomorphe Adenome und nicht gesicherte nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome eingeschlossen. Bei der Dignitätsverteilung finden sich 43 benigne und 33 maligne Pleuraergüsse

(Tabelle 3; Abbildung 5), wobei berücksichtigt werden muss, dass eine Unterscheidung zwischen klinisch und histopathologisch/zytologische gesicherter Pleuraergussdignität vorgenommen wird.

**Tab. 3:** Pleuraergussdignitätsverteilung

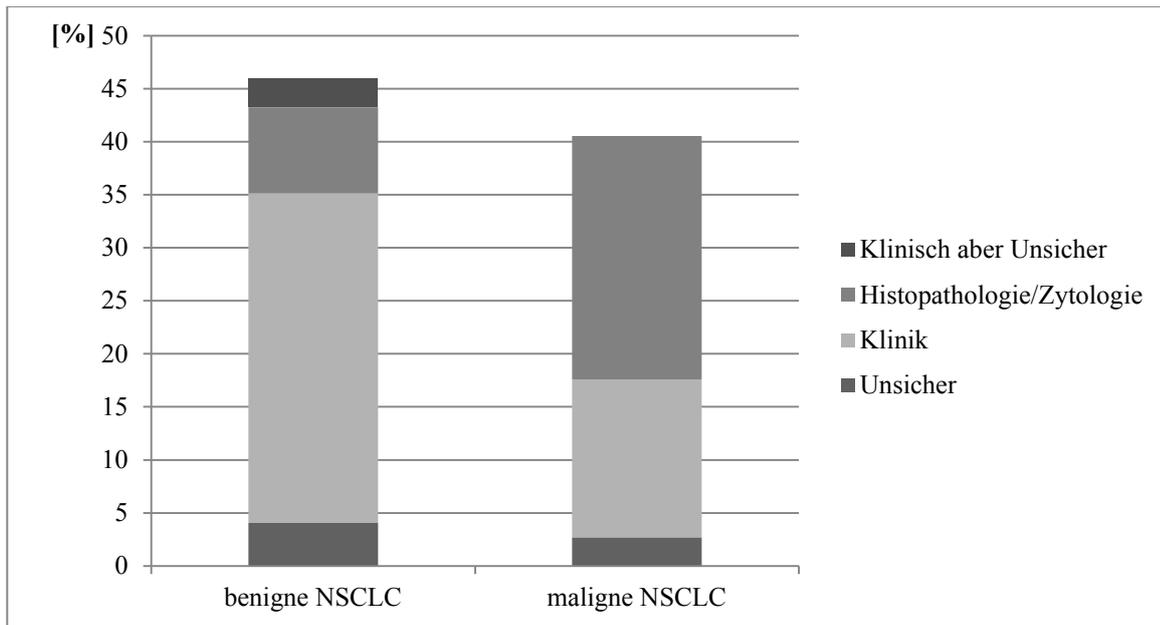
Pleuraergussdignitäten	Anzahl
benigne	43
maligne	33
<b>gesamt</b>	<b>76</b>



**Abb. 5:** Bronchialkarzinome und Dignität des Pleuraergusses.

SCLC = Small Cell Lung Cancer (n = 8); NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer (n = 64), Andere (n = 2).

55 % sind klinisch, 33 % histopathologisch/zytologisch gesichert und bei 11 % gibt es keinen sicheren Nachweis, sondern nur eine begründete Dignitätsvermutung (Abbildung 6).



**Abb. 6:** NSCLC Dignitätsverteilung untergliedert in Nachweisverfahren.

NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer, Klinik = anhand sicherer klinischer Manifestationen diagnostizierter Pleuraerguss; Histopathologie/Zytologie = anhand Biopsaten / Punktaten diagnostizierter Pleuraerguss. (benigne NSCLC n = 34, maligne NSCLC n = 30).

Weiterhin wurden die visuelle Beurteilung der Pleuroberfläche, die FDG-Speicherung und das Ergussvolumen herangezogen.

Bei der Bewertung der Pleuroberfläche wird unterteilt in normal, verdickt und nodulär, die FDG-Speicherung in mild, moderat und intensiv, außerdem die visuell verglichene Ergussgröße in diskret, leicht, mäßig und ausgeprägt.

58 Fälle weisen bei visueller Betrachtung eine normale Oberfläche auf, wobei davon 67 % als gutartig gedeutet werden. 81 % der Fälle mit verdickter Oberfläche und 71 % mit nodulärer Struktur werden als bösartig klassifiziert (Tabelle 4).

**Tab. 4:** Pleuraoberflächenverteilung benigne vs. maligne

Pleuraoberfläche	Dignität			
	benigne		maligne	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
normal	39	90,7	19	57,6
verdickt	2	4,7	9	27,3
nodulär	2	4,7	5	15,2
gesamt	43	100,0	33	100,0

Die FDG-Speicherung wird in allen Regionen mit markantem, visuell sichtbarem FDG-Uptake ausgewertet. 72 % der Gruppe mit „milder FDG-Speicherung“ und nur 61 % der Gruppe mit „moderater Speicherung“ sind benigne, hingegen sind 68 % der Fälle mit intensiver FDG-Speicherung maligne (Tabelle 5).

**Tab. 5:** Verteilung FDG-Speicherung benigne vs. maligne

FDG-Speicherung	Dignität			
	benigne		maligne	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
mild	13	30,2	5	15,2
moderat	24	55,8	15	45,5
intensiv	6	14,0	13	39,4
gesamt	43	100,0	33	100,0

Bezüglich der Pleuraergussgröße zeigt sich, dass 67 % mit diskreter und 69 % mit leichter Ergussgröße gutartig, hingegen 69 % mit mäßiger und 86 % mit ausgeprägter Flüssigkeitsmenge bösartig sind (Tabelle 6).

**Tab. 6:** PE-Größenverteilung benigne vs. maligne

PE-Größe	Dignität			
	benigne		maligne	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
diskret	14	32,6	7	21,2
leicht	24	55,8	11	33,3
mäßig	4	9,3	9	27,3
ausgeprägt	1	2,3	6	18,2
gesamt	43	100,0	33	100,0

Grundlegendes Ziel der Arbeit besteht auch darin, die Patienten mit zweifachen PET/CT-Aufnahmen (Dual-Time-Point PET/CT) im Hinblick auf die Dignitätsbeurteilung gesondert auszuwerten. Basismaterial dazu sind die Dual-Time-Point-Scans von 21 benigne und 11 maligne zu wertenden Pleuraergüssen (Tabelle 7), von denen 27 Erkrankungsverläufe ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom aufweisen. 16 der 21 benignen Fälle sind NSCLC (Tabelle 8).

**Tab. 7:** Dignitätsverteilung im Dual-Time-Point-Kollektiv

	Anzahl der Patienten
benigner PE	21
maligner PE	11
gesamt	32

PE = Pleuraerguss.

**Tab. 8:** Karzinomtypverteilung

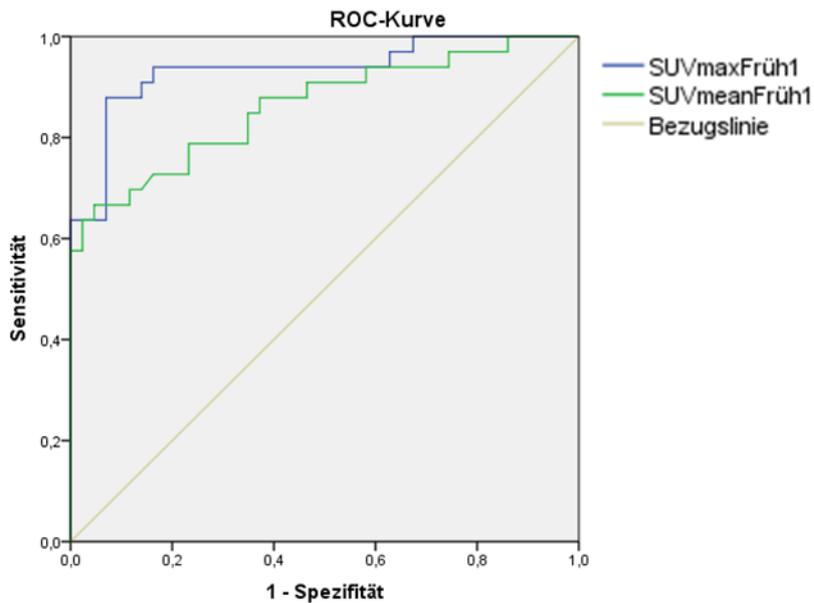
	SCLC	NSCLC	Andere
	Anzahl	Anzahl	Anzahl
benigner PE	2	16	1
maligner PE	0	11	0
gesamt	2	27	1

SCLC = Small Cell Lung Cancer; NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer.

Die semiquantitative FDG-PET-Untersuchung wird mittels der erwähnten Receiver-Operating-Characteristics (ROC) -Analyse und den jeweils errechneten Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) von den SUVmax und den SUVmean-Werten vorgenommen.

### 3.1.1 Gesamtkollektiv mit Single-Time-Point PET/CT

Die Fläche für die SUVmax-Kurve unter Berücksichtigung aller Bronchialkarzinomarten liegt mit 0,93 über der Fläche für die SUVmean-Kurve mit 0,86, was auf eine leichte Überlegenheit des Parameters SUVmax gegenüber SUVmean hindeutet (Abbildung 7; Tabelle 9).



**Abb. 7:** ROC-Kurve: Bronchialkarzinome im Single-Time-Point-Verfahren.  
 SUVmaxFrüh1 = maximaler Standard-Uptake-Value der ersten frühen Aufnahme;  
 SUVmeanFrüh1 = mittlere Standard-Uptake-Value der ersten frühen Aufnahme (n = 76).

**Tab. 9:** AUC ROC: Bronchialkarzinome im Single-Time-Point-Verfahren

	AUC ROC [%]
SUVmax	93,4*
SUVmean	86,2**

AUC = Area Under the ROC Curve; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value.

\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 1,8$  mit Sensitivität = 88 % und Spezifität = 93 % (n = 76).

\*\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 1,5$  mit Sensitivität = 67 % und Spezifität = 95 % (n = 76).

Dann wurde der Youden-Index für die einzelnen Koordinaten der jeweiligen Kurven berechnet und anschließend der höchste jeweilige Indexwert für die Bestimmung des dazugehörenden Cut-off-Punktes genommen (Wert des bestmöglichen Sensitivitäts- und Spezifitätsverhältnisses). Wird der SUVmax-Wert von 1,8 als Malignitätsgrenze (maligne, wenn größer oder gleich dem

bestimmten Cut-off-Punkt) festgelegt, erhält man eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 93 % unter Berücksichtigung aller Bronchialkarzinome (Tabelle 10).

**Tab. 10:** Diagnostischer Wert des SUVmax

Cut-off-Punkt*	Sensitivität [%]*	Spezifität [%]*	Youden*
≥1,8	87,9	93,0	0,81

SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value.

\*mit Area Under the ROC Curve = 93,4 % (n = 76).

Der positive Vorhersagewert für das Vorhandensein eines malignen Pleuraergusses durch SUVmax liegt bei 91 % und der negative Vorhersagewert bei 91 %, die Genauigkeit des Testes bei ebenso 91 %. Die dazugehörige Kreuztabelle mit den bestimmten Parametern und der zweiten Kenngröße SUVmean findet sich in Tabelle 11.

**Tab. 11:** Ergebnisse unter Berücksichtigung aller Bronchialkarzinomarten

Variabel	Cut-off	RP [n]	FP [n]	RN [n]	FN [n]	gesamt [n]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Genauigkeit [%]	PPV [%]	NPV [%]
SUVmax	≥1,8	29	3	40	4	76	87,9	93,0	90,8	90,6	90,9
SUVmean	≥1,5	22	2	41	11	76	66,7	95,4	82,9	91,7	78,9

SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; RP = richtig positiv; FP = falsch positiv; RN = richtig negativ; FN = falsch negativ; PPV = Positive Predictive Value; NPV = Negative Predictive Value.

### 3.1.2 BC im Dual-Time-Point PET/CT-Verfahren

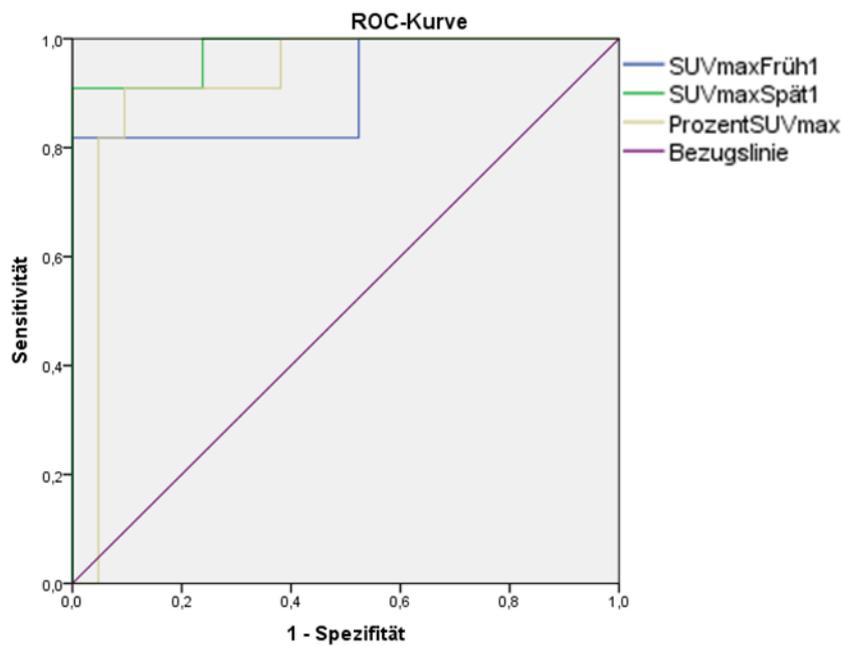
Die Mittelwerte mit Standardabweichung der Dual-Time-Point-SUV-Zahlen und deren Streuung sind für SUVmaxFrüh  $2,05 \pm 1,73$  (0,44–7,82), für SUVmeanFrüh  $1,37 \pm 0,83$  (0,29–4,31), für SUVmaxSpät  $2,21 \pm 2,12$  (0,65 – 8,69) und für SUVmeanSpät  $1,39 \pm 0,99$  (0,53–4,37) (Tabelle 12).

**Tab. 12:** Verteilungstabelle der BC im Dual-Time-Point PET/CT-Verfahren

		n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
SUVmaxFrüh	benigne	21	1,27	0,33	0,44	1,80
	maligne	11	3,56	2,29	1,36	7,82
	gesamt	32	2,05	1,73	0,44	7,82
SUVmeanFrüh	benigne	21	1,02	0,28	0,29	1,44
	maligne	11	2,05	1,11	0,96	4,31
	gesamt	32	1,37	0,83	0,29	4,31
SUVmaxSpät	benigne	21	1,17	0,27	0,65	1,59
	maligne	11	4,20	2,67	1,41	8,69
	gesamt	32	2,21	2,12	0,65	8,69
SUVmeanSpät	benigne	21	0,92	0,22	0,53	1,27
	maligne	11	2,30	1,24	1,15	4,37
	gesamt	32	1,39	0,99	0,53	4,37

BC = Bronchialkarzinom; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; Früh = erste PET/CT-Aufnahme; Spät = zweite PET/CT Aufnahme.

Unter den Dual-Time-Point-Fällen werden zusätzlich zu den ROC-Kurven für SUVmax und SUVmean noch die Kurven für die Werte der SUVmaxSpät, SUVmeanSpät (Spät = Scan 2), %-SUVmax und %-SUVmean (Prozentuale Änderung zwischen Scan 1 und Scan 2) erstellt (Abbildung 8). Die AUC-Ergebnisse für SUVmaxFrüh (Scan 1), SUVmaxSpät (Scan 2) und Prozent-SUVmax (%-SUVmax) sind sämtlich nahe dem Wert 1 (0,91; 0,98; 0,92) (Tabelle 13).



**Abb. 8:** ROC-Kurve: BC im Dual-Time-Point-Verfahren.

BC = Bronchialkarzinom; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; Früh = erste Aufnahme; Spät = zweite Aufnahme; ProzentSUVmax = prozentuale Änderung zwischen dem maximalen SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans.

**Tab. 13:** AUC: BC im Dual-Time-Point-Verfahren I

	AUC ROC [%]
SUVmaxFrüh	90,5*
SUVmaxSpät	97,8**
%-SUVmax	91,8***

BC = Bronchialkarzinom; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; Früh = erste Aufnahme; Spät = zweite Aufnahme; ProzentSUVmax = prozentuale Änderung zwischen dem maximalen SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans; AUC = Area Under the ROC Curve.

\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 1,8$  mit Sensitivität = 81,8 % und Spezifität = 100 % (n = 32).

\*\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 1,68$  mit Sensitivität = 90,9 % und Spezifität = 100 % (n = 32).

\*\*\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 0,3$  mit Sensitivität = 90,9 % und Spezifität = 90,5 % (n = 32).

Hingegen betragen bei den drei Klassifizierungen der SUVmean-Resultate (SUVmeanFrüh, SUVmeanSpät und %-SUVmean) die AUC 0,87, 0,98 und 0,89 mit den zugehörigen Grenzwerten von 1,32, 1,14 und -5,07 (Tabelle 14).

**Tab. 14:** AUC: BC im Dual-Time-Point-Verfahren II

	AUC ROC [%]
<b>SUVmeanFrüh</b>	87,4*
<b>SUVmeanSpät</b>	97,8**
<b>%-SUVmean</b>	88,7***

BC = Bronchialkarzinom; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; Früh = erste Aufnahme; Spät = zweite Aufnahme; ProzentSUVmean = prozentuale Änderung zwischen dem mittleren SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans; AUC = Area Under the ROC Curve.

\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 1,3$  mit Sensitivität = 72,7 % und Spezifität = 90,5 % (n = 32).

\*\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 1,1$  mit Sensitivität = 100 % und Spezifität = 90,5 % (n = 32).

\*\*\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 5,1$  mit Sensitivität = 100 % und Spezifität = 76,2 % (n = 32).

Der Schwellenwert für SUVmaxFrüh liegt hier bei 1,8; für SUVmaxSpät bei 1,68 und für %-SUVmax bei 0,33. Hervorzuheben sind die guten Parameterergebnisse der Kategorie %-SUVmax mit einer Spezifität von 91 %, einer Sensitivität von 91 % und einer Testgenauigkeit von 91 %, wobei lediglich der positiv prädiktive Wert von nur 83 % nicht optimal ist. Bei der Erstellung einer Kombinationskategorie aus SUVmax und/oder %-SUVmax werden sogar noch bessere Resultate erzielt (Tabelle 15). Hier liegt die Sensitivität bei 100 %, die Spezifität bei 91 % und die Genauigkeit bei 94 % mit leicht besserem positiven prädiktiven Wert als beim einfachen %-SUVmax (Tabelle 15).

**Tab. 15:** Ergebnisse des Gesamtkollektivs (der BC) im Dual-Time-Point-Verfahren

Variabel	Cut-off	RP [n]	FP [n]	RN [n]	FN [n]	gesamt [n]	Sensitivi- tät [%]	Spezifi- tät [%]	Genauig- keit [%]	PPV [%]	NPV [%]
SUV <sub>max</sub> F	≥ 1,8	9	0	21	2	32	81,8	100,0	93,8	100,0	91,3
SUV <sub>max</sub> S	≥ 1,7	10	0	21	1	32	90,9	100,0	96,9	100,0	95,5
%SUV <sub>max</sub>	≥ 0,3	10	2	19	1	32	90,9	90,5	90,6	83,3	95,0
SUV <sub>max</sub> + %SUV <sub>max</sub>	≥ 1,8 and/or ≥ 0,3	11	2	19	0	32	100,0	90,5	93,8	84,6	100,0
SUV <sub>mean</sub> F	≥ 1,3	8	2	19	3	32	72,7	90,5	84,4	80,0	86,4
SUV <sub>mean</sub> S	≥ 1,1	11	2	19	0	32	100,0	90,5	93,8	84,6	100,0
%SUV <sub>mean</sub>	≥ 5,1	11	5	16	0	32	100,0	76,2	84,4	68,8	100,0

SUV<sub>max</sub> = maximaler Standard-Uptake-Value; SUV<sub>mean</sub> = mittlerer Standard-Uptake-Value; F/Früh = erste Aufnahme; S/Spät = zweite Aufnahme; %SUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans; RP = richtig positiv; FP = falsch positiv; RN = richtig negativ; FN = falsch negativ; PPV = Positive Predictive Value; NPV = Negative Predictive Value.

Abschließend lässt sich zeigen, dass das Dual-Time-Point-Verfahren gegenüber den Single-Time-Point PET/CT-Analysen vergleichend gut zur Unterscheidung der Pleuraergussdignität herangezogen werden kann (Tabelle 16).

**Tab. 16:** Vergleich von Single-Time-Point und Dual-Time-Point PET/CT

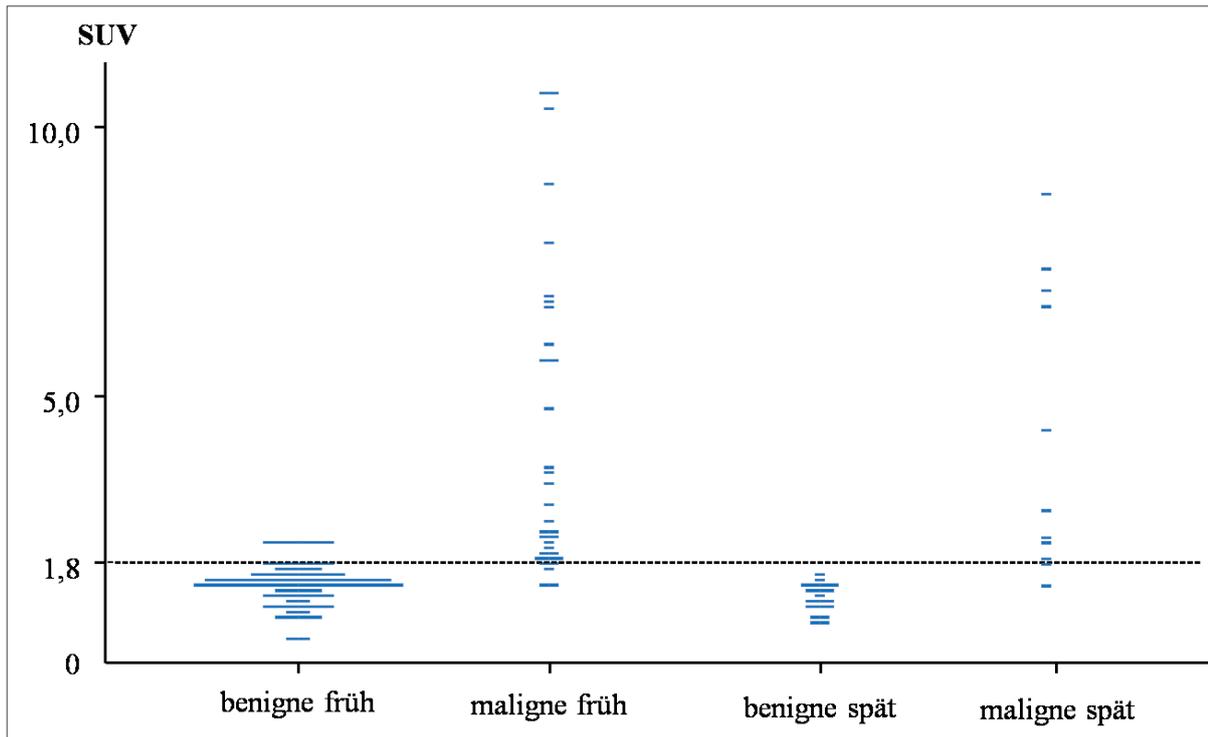
		Sensitivität [%]	Spezifität [%]	AUC ROC [%]
BC	Single-Time SUV <sub>max</sub> *	87,9	93,0	93,4
	Dual-Time %-SUV <sub>max</sub> **	90,9	90,5	91,8

BC = Bronchialkarzinom, AUC = Area Under the ROC Curve; SUV<sub>max</sub> = maximaler Standard-Uptake-Value; ProzentSUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans.

\* Bei Cut-off-Punkt ≥ 1,8 ( n = 76).

\*\* Bei Cut-off-Punkt ≥ 0,3 ( n = 32).

Anhand der Abbildung 9 zeigen sich zunächst die deutlich erhöhten SUVs bei den malignen Ergüssen sowie die Präzision der zweiten Aufnahme. Zu erkennen ist die geringere Anzahl der benignen Fälle oberhalb des Grenzwertes von 1,8.



**Abb. 9:** SUV-Werte in Abhängigkeit von Dignität und Aufnahmezeitpunkt.

SUV = Standard-Uptake-Value; Früh = erste PET/CT Aufnahme; Spät = zweite Aufnahme; benigne früh n = 34; maligne früh n = 30; benigne spät n = 16; maligne spät n = 11.

### 3.2 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Tumorpathologie

Der Terminus „Die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Tumorpathologie“ soll bedeuten, dass nicht alle Patienten mit Bronchialkarzinomen, sondern nur die mit der Diagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms berücksichtigt werden, jedoch unabhängig der Diagnostikart (histopathologisch/zytologisch sowie klinisch gesicherte Befunde und aber auch unsichere mit einbezogen). Von insgesamt 64 NSCLC-Befunden sind 34 benigner und 30 maligner Natur. 27 dieser Patienten weisen zudem einen zweiten PET/CT Scan auf (Tabelle 17).

**Tab. 17:** Dignitätsverteilung der „NSCLC“ mit Dual-Time-Point PET/CT

		Dual-Time-Point	
		Nein [n]	Ja [n]
Dignität	benigne	18	16
	maligne	19	11

NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer.

Da die anderen Karzinomtypen herausfallen, sind die Mittelwerte der technischen Daten ein wenig abweichend von den bereits erwähnten. Nach der Injektion der F-18 FDG von durchschnittlich 309 MBq und einer mittleren Wartezeit von 89 Minuten wurde die Bildaufnahme begonnen. Bei diesen Patienten wurde ein mittlerer Blutzuckerspiegel von 97 mg/dl gemessen. Durchschnittlich lagen 35 Minuten zwischen dem ersten CT-Scan und der ersten PET-Aufnahme, wobei die mittlere Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten CT bei 20 Minuten lag.

### 3.2.1 „NSCLC“ im Single-Time-Point PET-Verfahren

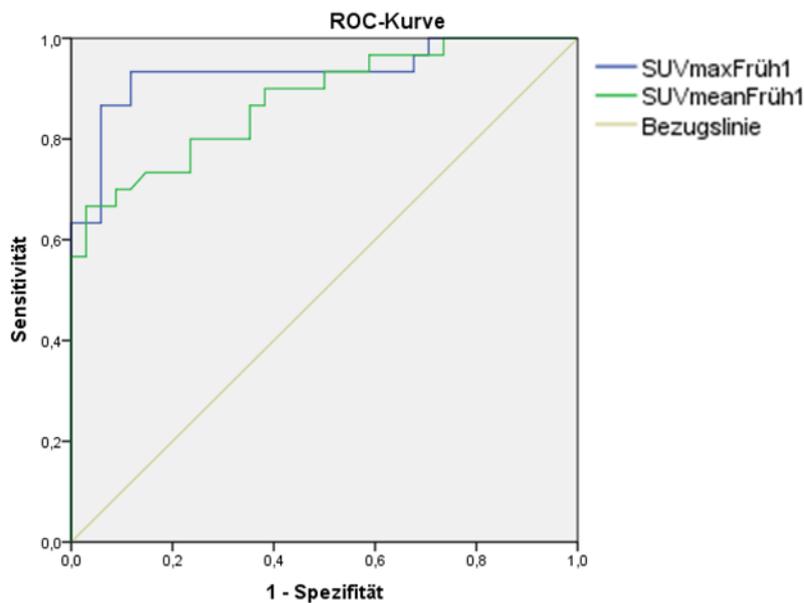
Die allgemeinen Statistiken wie Mittelwert mit Standardabweichung und Wertespanne unterscheiden sich daher natürlich auch und belaufen sich bei SUVmaxFrüh auf  $2,66 \pm 2,31$  (0,44–10,6) und bei SUVmaxSpät auf  $-3,85 \pm 20,6$  (-18,7–69,4) (Tabelle 18).

**Tab. 18:** Verteilungstabelle „NSCLC“ im Single-Time-Point PET-Verfahren

		n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
SUVmaxFrüh	benigne	34	1,40	0,37	0,44	2,21
	maligne	30	4,08	2,74	1,36	10,6
	gesamt	64	2,66	2,31	0,44	10,6
SUVmeanFrüh	benigne	34	1,10	0,28	0,29	1,65
	maligne	30	2,48	1,48	0,96	6,66
	gesamt	64	1,75	1,24	0,29	6,66

NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; Früh = erste PET/CT-Aufnahme.

Die anhand der ROC-Kurve bestimmte Fläche (AUC) beträgt für den Parameter SUVmaxFrüh (Scan 1) 0,93 und für SUVmeanFrüh 0,88 mit einem über den Youden-Index bestimmten Schwellenwert von 1,44 (Tabelle 19). Die Abbildung 10 zeigt die zugehörige ROC-Kurve für SUVmaxFrüh und SUVmeanFrüh mit einer Testbreite von 64 Patienten.



**Abb. 10:** ROC-Kurve: „NSCLC“ mit Single-Time-Point PET/CT.  
 NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value;  
 SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; Früh = erste Aufnahme.

**Tab. 19:** AUC: „NSCLC“ mit Single-Time-Point PET/CT

	AUC ROC [%]
SUVmaxFrüh	93,2*
SUVmeanFrüh	87,7**

NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value;  
 SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; Früh = erste Aufnahme; AUC = Area Under the  
 ROC Curve.

\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 1,67$  mit Sensitivität = 93,3 % und Spezifität = 88,2 % (n = 64).

\*\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 1,44$  mit Sensitivität = 66,7 % und Spezifität = 97,1 % (n = 64).

Der SUVmax kann somit als eine gute Konstante gesehen und zur Dignitätsbeurteilung herangezogen werden. Der Schwellenpunkt liegt bei Betrachtung der NSCLC niedriger (und zwar bei 1,67) als im Vergleich mit der Kategorie aller Karzinomarten (Gesamtkollektiv), bei der dieser mit einem maximalen Youden-Index von 0,82 zur Identifizierung auf 1,8 gelegt wurde (Tabelle 20). Die Sensitivität von SUVmax in der Gruppe der „NSCLC“ beträgt bei einer Testgenauigkeit von 91 % gute 93 % (Tabelle 21).

**Tab. 20:** „NSCLC“ SUVmaxFrüh

Cut-off-Punkt*	Sensitivität [%]*	Spezifität [%]*	Youden*
≥1,67	93,3	88,2	0,82

NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; Früh = erste Aufnahme.

\*mit Area Under the ROC Curve = 93,2 % (n = 64).

**Tab. 21:** Ergebnisse „NSCLC“

Variabel	Cut-off	RP [n]	FP [n]	RN [n]	FN [n]	gesamt [n]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Genauigkeit [%]	PPV [%]	NPV [%]
SUVmaxF	≥1,67	28	4	30	2	64	93,3	88,2	90,6	87,5	93,8
SUVmeanF	≥1,44	20	1	33	10	64	66,7	97,1	82,2	95,2	76,7

NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; F/Früh = erste Aufnahme; RP = richtig positiv; FP = falsch positiv; RN = richtig negativ; FN = falsch negativ; PPV = Positive Predictive Value; NPV = Negative Predictive Value.

### 3.2.2 „NSCLC“ im Dual-Time-Point PET/CT-Verfahren

Von den 27 Dual-Time-Point-Aufnahmen sind 16 benigner und 11 maligner Zuordnung (Tabelle 22).

**Tab. 22:** Häufigkeitsverteilung Dual-Time-Point

Pleuraergussdignitäten	Anzahl
benigne	16
maligne	11
gesamt	27

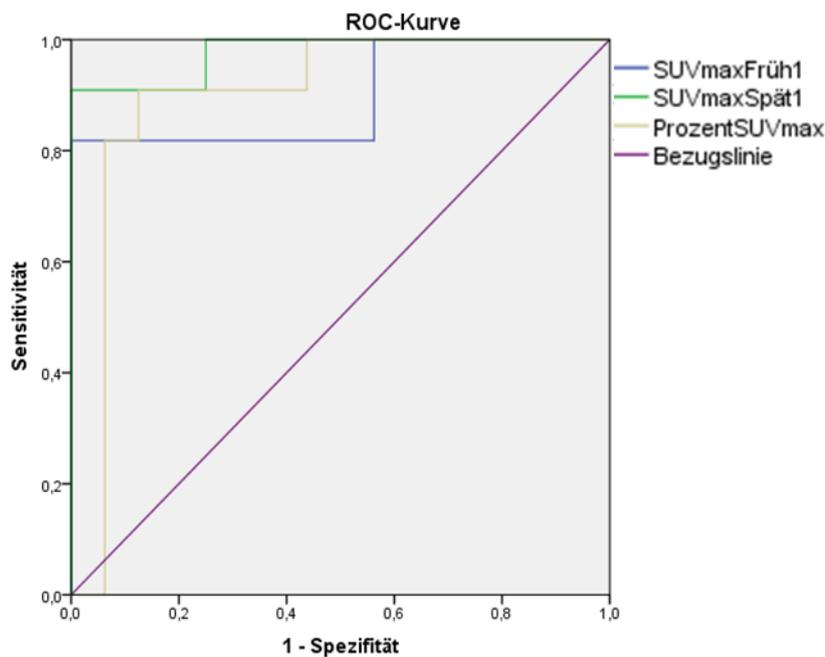
Hingegen belaufen sich hier die mittleren Werte mit Standardabweichung bei SUVmaxFrüh auf  $2,19 \pm 1,85$ ; bei SUVmeanFrüh auf  $1,43 \pm 0,89$ , bei SUVmaxSpät auf  $2,4 \pm 2,26$ , bei SUVmeanSpät auf  $1,48 \pm 1,06$  und bei %-SUVmax auf  $4,92 \pm 20,9$  (-18,7–69,4) (Tabelle 23).

**Tab. 23:** Verteilungstabelle „NSCLC“ mit Dual-Time-Point PET/CT

		<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>SUVmaxFrüh</b>	benigne	16	1,24	0,34	0,44	1,75
	maligne	11	3,56	2,29	1,36	7,82
	gesamt	27	2,19	1,85	0,44	7,82
<b>SUVmeanFrüh</b>	benigne	16	1,01	0,30	0,29	1,41
	maligne	11	2,05	1,11	0,96	4,31
	gesamt	27	1,43	0,89	0,29	4,31
<b>SUVmaxSpät</b>	benigne	16	1,16	0,29	0,65	1,47
	maligne	11	4,20	2,67	1,41	8,69
	gesamt	27	2,40	2,26	0,65	8,69
<b>SUVmeanSpät</b>	benigne	16	0,91	0,25	0,53	1,27
	maligne	11	2,30	1,24	1,15	4,37
	gesamt	27	1,48	1,06	0,53	4,37
<b>%-SUVmax</b>	benigne	16	-3,85	20,6	-18,7	69,4
	maligne	11	17,7	14,2	-6,77	39,7
	gesamt	27	4,92	20,9	-18,7	69,4

SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; Früh = erste Aufnahme; Spät = zweite Aufnahme; ProzentSUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans.

Die hier bestimmten ROC-Kurven sind die der SUVmaxFrüh-, der SUVmaxSpät- und die der %-SUVmax-Werte (Abbildung 11).



**Abb. 11:** ROC-Kurve: „NSCLC“ mit Dual-Time-Point PET/CT.

SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; Früh = erste Aufnahme; Spät = zweite Aufnahme; ProzentSUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT-Scans und dem des zweiten Scans.

Mit AUC-Werten von 0,898, 0,977 und 0,898 sind alle drei gewählten Parameter optimal zur Beurteilung einer vorliegenden Malignität (Tabelle 24).

**Tab. 24:** AUC: „NSCLC“ mit Dual-Time-Point PET/CT

	AUC ROC [%]
SUVmaxFrüh	0,898*
SUVmaxSpät	0,977**
%-SUVmax	0,898***

NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; Früh = erste Aufnahme; Spät = zweite Aufnahme; ProzentSUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT-Scans und dem des zweiten Scans AUC = Area Under the ROC Curve.

\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 1,78$  mit Sensitivität = 81,8 % und Spezifität = 100 % (n = 27).

\*\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 1,62$  mit Sensitivität = 90,9 % und Spezifität = 100 % (n = 27).

\*\*\* Bei Cut-off-Punkt  $\geq 0,33$  mit Sensitivität = 90,9 % und Spezifität = 87,5 % (n = 27).

Die jeweiligen Schwellenpunkte belaufen sich bei SUVmaxFrüh auf 1,78, bei SUVmaxSpät auf 1,62 und bei %-SUVmax auf 0,33. Der entscheidende Parameter %-SUVmax weist eine

Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 88 % auf. Verdeutlicht und unterstrichen wird dies durch sehr gute SUVmaxSpät-Werte mit einer Testgenauigkeit von 96 %, da die SUVmaxSpät-Beträge bei der Berechnung von %-SUV miteinbezogen werden und damit Einfluss auf diesen haben. Vergleichshalber wird zusätzlich die ROC-Analyse anhand der SUVmeanFrüh, SUVmeanSpät und %-SUVmean-Parameter vorgenommen. Die AUC-Werte von 0,875, 0,972 und 0,852 liegen jeweils leicht unterhalb der Werte der SUVmax-Konstanten. Die %-SUVmean-Größe offenbart im Vergleich zum %-SUVmax eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 69 % und eine Genauigkeit von 82 % (Tabelle 25) mit einem zugehörigen Grenzwert von -5,76. Der bestmögliche Cut-off-Punkt für SUVmeanFrüh liegt bei 1,32 und für SUVmeanSpät bei 1,14.

**Tab. 25:** Ergebnisse der Dual-Time-Point-Fälle „NSCLC“

Variabel	Cut-off	RP [n]	FP [n]	RN [n]	FN [n]	gesamt [n]	Sensitivi- tät [%]	Spezifi- tät [%]	Genauig- keit [%]	PPV [%]	NPV [%]
SUVmaxF	≥ 1,78	9	0	16	2	27	81,8	100,0	92,6	100,0	88,9
SUVmaxS	≥ 1,62	10	0	16	1	27	90,9	100,0	96,3	100,0	94,1
%SUVmax	≥ 0,33	10	2	14	1	27	90,9	87,5	88,9	83,3	93,3
SUVmax+ %SUVmax	≥ 1,78 and/or ≥ 0,33	11	2	14	0	27	100	87,5	92,6	84,6	100,0
SUVmeanF	≥ 1,32	8	1	15	3	27	72,7	93,8	85,2	88,9	83,3
SUVmeanS	≥ 1,14	11	2	14	0	27	100,0	87,5	92,6	84,6	100,0
%SUVmean	≥ -5,76	11	5	11	0	27	100,0	68,8	81,5	68,8	100,0

SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; F/Früh = erste Aufnahme; S/Spät = zweite Aufnahme; %SUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans; RP = richtig positiv; FP = falsch positiv; RN = richtig negativ; FN = falsch negativ; PPV = Positive Predictive Value; NPV = Negative Predictive Value.

### 3.3 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Goldstandard

#### 3.3.1 Beweis durch klinischen Verlauf und/oder durch Histopathologie/Zytologie

Nicht nur vollständigkeitshalber, sondern auch mit guten Resultaten werden nun die Fälle analysiert, bei denen die Pleuraergussdignität klinisch oder histopathologisch/zytologisch festgestellt wurde. Hier sind die unsicheren Befunde der Patienten mit NSCLC und mit SCLC ausgenommen. Insgesamt steht dann ein Stamm von 67 Patienten zu Verfügung (Tabelle 26), von denen 85 % ein NSCLC und 42 % eine zweite Aufnahme (Dual-Time-Point-Scan) haben. Von diesen Fällen sind 42 klinisch (davon 12 maligne) und 25 histopathologisch/zytologisch gesichert (davon 18 maligne) (Tabelle 27).

**Tab. 26:** Karzinomartenverteilung dieser Gruppe

Karzinomarten	Häufigkeit	Prozent
SCLC	7	10,4
NSCLC	57	85,1
Andere	1	1,5
<b>gesamt</b>	<b>65</b>	<b>97,0</b>
Ohne Angabe	2	3,0
<b>gesamt</b>	<b>67</b>	<b>100,0</b>

SCLC = Small Cell Lung Cancer; NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer.

**Tab. 27:** Dignitäts- und Dual-Time-Point-Aufnahmeverteilung: „Klinik und/oder Histopathologie/Zytologie“

Diagnostikart	benigne			maligne		
	Dual-Time-Point			Dual-Time-Point		
	Nein	Ja	gesamt	Nein	Ja	gesamt
<b>Klinik</b>	14	16	<b>30</b>	6	6	<b>12</b>
<b>Histopathologie/ Zytologie</b>	5	2	<b>7</b>	14	4	<b>18</b>
<b>gesamt</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>37</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	<b>30</b>

Klinik = anhand sicherer klinischer Manifestationen diagnostizierter Pleuraerguss;  
Histopathologie/Zytologie = anhand Biopsaten / Punktaten diagnostizierter Pleuraerguss.

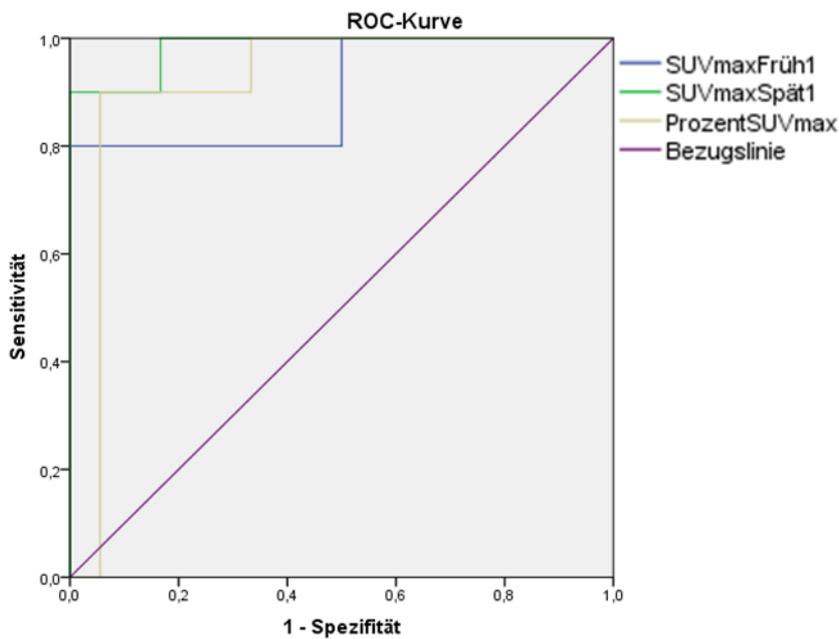
Hierzu lauten die Mittelwerte mit deren Standardabweichungen und der Wertebereich für SUVmaxFrüh  $2,68 \pm 2,44$  (0,44–10,60), für SUVmeanFrüh  $1,74 \pm 1,26$  (0,29–6,66), für SUVmaxSpät  $2,15 \pm 2,05$  (0,74–8,69) und für SUVmeanSpät  $1,35 \pm 0,94$  (0,53–4,37). Das AUC als durchweg bestimmtes Qualitätsmaß zeigt bei allen Parametern relativ hohe Werte. Die AUC-Resultate liegen beim SUVmaxFrüh-Parameter bei 0,9, beim SUVmaxSpät bei 0,983, beim %-SUVmax bei 0,917, beim SUVmeanFrüh bei 0,861, beim SUVmeanSpät bei 0,989 und beim %-SUVmean bei 0,889 (Tabelle 28).

**Tab. 28:** Ergebnisse der „Klinischen und histopathologischen/zytologischen“ Befunde

Variabel	Cut-off	RP [n]	FP [n]	RN [n]	FN [n]	gesamt [n]	Sensitivi- tät [%]	Spezifi- tät [%]	Genauig- keit [%]	PPV [%]	NPV [%]
SUVmaxF	$\geq 1,8$	26	3	34	4	67	86,7	91,9	89,6	89,7	89,5
SUVmaxS	$\geq 1,68$	9	0	18	1	28	90,0	100,0	96,4	100,0	94,7
%SUVmax	$\geq 0,33$	9	1	17	1	28	90,0	94,4	92,9	90,0	94,4
SUVmax+ %SUVmax	$\geq 1,8$ and/or $\geq 0,33$	28	4	33	2	67	93,3	89,2	91,0	87,5	94,3
SUVmeanF	$\geq 1,45$	20	2	35	10	67	66,7	94,6	82,1	90,9	77,8
SUVmeanS	$\geq 1,14$	10	1	17	0	28	100,0	94,4	96,4	90,9	100,0
%SUVmean	$\geq -5,07$	10	3	15	0	28	100,0	83,3	89,3	76,9	100,0

SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; F/Früh = erste Aufnahme; S/Spät = zweite Aufnahme; %SUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans; RP = richtig positiv; FP = falsch positiv; RN = richtig negativ; FN = falsch negativ; PPV = Positive Predictive Value; NPV = Negative Predictive Value.

Wie schon bei den anderen Einteilungen wird auch hier ersichtlich, dass durch eine zweite Bildaufnahme eindeutig bessere Testgenauigkeiten, Sensitivitäten und Spezifitäten bei der Dignitätsbeurteilung erzielt werden können (Abbildung 12). Die höchsten Youden-Indices zeigen auch hier wieder die bestmöglichen Schwellenpunkte zur Differenzierung zwischen gutartigem und bösartigem Pleuraerguss mit Grenzbeträgen von 1,8 für SUVmaxFrüh, 1,68 für SUVmaxSpät und 0,33 für %-SUVmax. Diese liegen bei den SUVmean-Variablen bei 1,45 für den ersten Scan, bei 1,14 für den zweiten Scan und bei -5,07 für die prozentuale Änderungskonstante.



**Abb. 12:** ROC-Kurve: „Klinik und/oder Histopathologie/Zytologie“.

SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; Früh = erste Aufnahme; Spät = zweite Aufnahme; ProzentSUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT-Scans und dem des zweiten Scans.

### 3.3.2 Histopathologie/Zytologie

Die weitere Klassifikation der reinen histopathologisch/zytologisch gesicherten Diagnosen kann nur als positiver Zusatz gesehen werden, da die Stichprobengröße mit nur 25 in der Anzahl und mit 6 zweifachen Aufnahmen (Dual-Time-Point-Bilder) nicht signifikant genug ist, um aussagekräftige Daten bezüglich der Dignitätsbestimmung zu erheben. Die mittleren SUV-Werte, deren jeweilige Standardabweichungen und deren Spannweiten lauten für die Parameter SUVmaxFrüh  $3,32 \pm 2,49$  (1,04–10,6), für SUVmeanFrüh  $2,12 \pm 1,32$  (0,87–5,12), für SUVmaxSpät  $3,94 \pm 2,59$  (1,2–7,29) und für SUVmeanSpät  $2,32 \pm 1,49$  (0,95–4,37) (Tabelle 29).

**Tab. 29:** Verteilungstabelle: „histopathologisch/zytologischer PE-Nachweis“

		<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>SUVmaxFrüh</b>	benigne	7	1,47	0,26	1,04	1,75
	maligne	18	4,04	2,61	1,69	10,6
	gesamt	25	3,32	2,49	1,04	10,6
<b>SUVmeanFrüh</b>	benigne	7	1,21	0,22	0,87	1,41
	maligne	18	2,47	1,40	1,10	5,12
	gesamt	25	2,12	1,32	0,87	5,12
<b>SUVmaxSpät</b>	benigne	2	1,31	0,16	1,20	1,43
	maligne	4	5,25	2,07	2,80	7,29
	gesamt	6	3,94	2,59	1,20	7,29
<b>SUVmeanSpät</b>	benigne	2	0,96	0,01	0,95	0,97
	maligne	4	2,99	1,36	1,70	4,37
	gesamt	6	2,32	1,49	0,95	4,37

PE = Pleuraerguss; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; Früh = erste Aufnahme; Spät = zweite Aufnahme; ProzentSUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans.

Anhand der ROC-Kurven für die Parameter SUVmaxFrüh, SUVmaxSpät und %-SUVmax errechnen sich Flächen von 1,00 bei allen drei Hilfsgrößen. Die Sensitivität, Spezifität und Testgenauigkeit liegen bei SUVmaxSpät und %-SUVmax ebenso bei 100 % mit Grenzwerten von 2,11 und -11,5. Hingegen hat SUVmaxFrüh eine Sensitivität von 89 %, eine Spezifität von 100 % und eine Testgenauigkeit von 92 % mit einem Schwellenpunkt von 1,81 vorzuweisen. Der negativ prädiktive Wert ist mit dem SUVmeanFrüh-Wert von 78 % gering. Dies zeigt, dass die Genauigkeit zur Bestimmung von benignen Pleuraergüssen schlechter ausfällt als die zur Festlegung der malignen (positiv prädiktiver Wert). Die kombinierte Schwellengrenze aus SUVmaxFrüh und/oder %-SUVmax kommt in diesem Falle zustande, wenn einer der SUVmax-Werte über 1,8 und/oder einer der %-SUVmax-Werte über -11,5 liegen. Jedoch zeigt sich, dass sie keinesfalls besser zur Unterscheidung der Dignität geeignet sind. Mit einer Testgenauigkeit von nur 92 % und einer Sensitivität von 89 % entspricht sie dem Parameter SUVmaxFrüh. Die Bilanzen für die Größen SUVmeanFrüh, SUVmeanSpät und %-SUVmean sind ähnlich gut und zeigen AUC-Werte von 0,875, 1,000 und 1,000 mit den Grenzwerten, bestimmt über die höchsten Youden-Indices von 1,53, 1,34 und -6,42. Die dazu errechnete Sensitivität, Spezifität und

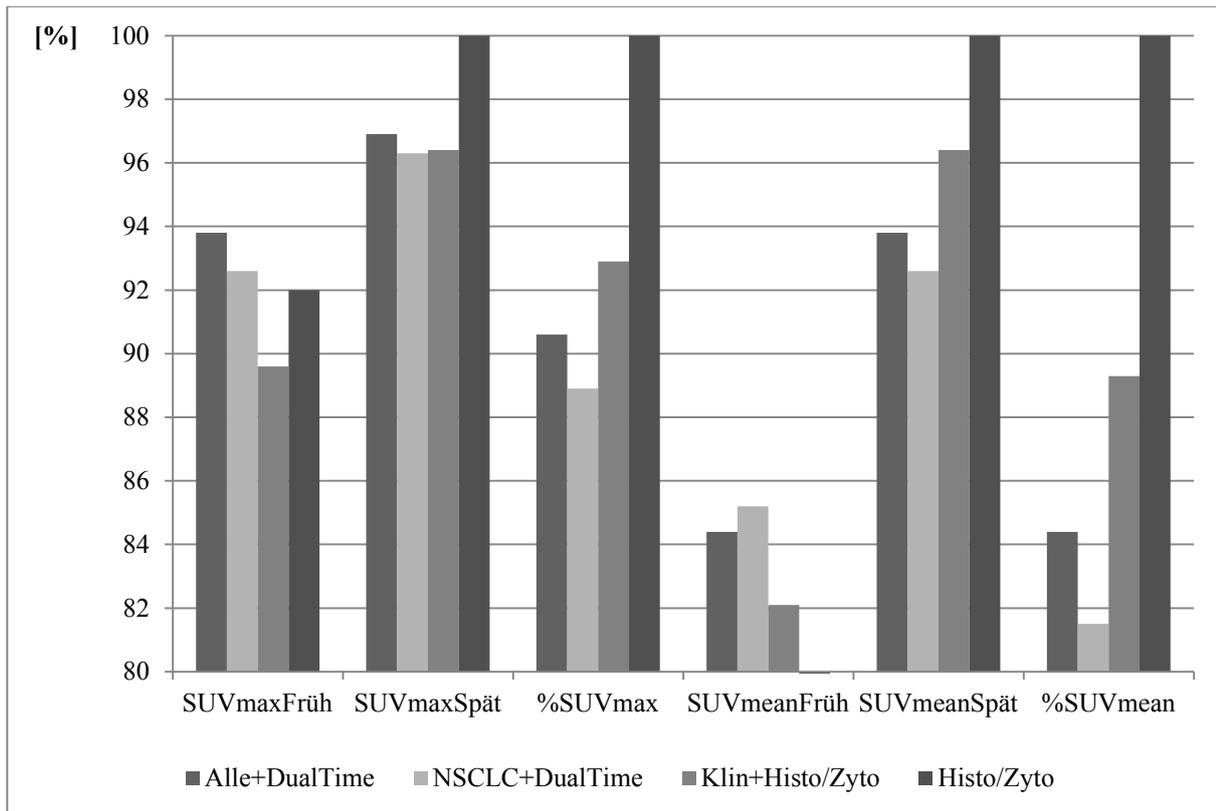
Testgenauigkeit beläuft sich bei den SUVmeanFrüh-Parametern auf jeweils 67 %, 100 % und 76 %, bei den SUVmeanSpät und %-SUVmean-Parametern auf jeweils 100 % (Tabelle 30).

**Tab. 30:** Ergebnisse der rein „histopathologisch/zytologischen“ Befunde

Variabel	Cut-off	RP [n]	FP [n]	RN [n]	FN [n]	gesamt [n]	Sensitivi- tät [%]	Spezifi- tät [%]	Genauig- keit [%]	PPV [%]	NPV [%]
SUVmaxF	$\geq 1,8$	16	0	7	2	25	88,9	100,0	92,0	100,0	77,8
SUVmaxS	$\geq 2,11$	4	0	2	0	6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
%SUVmax	$\geq -11,5$	4	0	2	0	6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
SUVmaxU+ %SUVmax	$\geq 1,8$ and/or $\geq -11,5$	16	0	7	2	25	88,9	100,0	92,0	100,0	77,8
SUVmeanF	$\geq 1,53$	12	0	7	6	25	66,7	100,0	76,0	100,0	53,9
SUVmeanS	$\geq 1,14$	4	0	2	0	6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
%SUVmean	$\geq -6,42$	4	0	2	0	6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

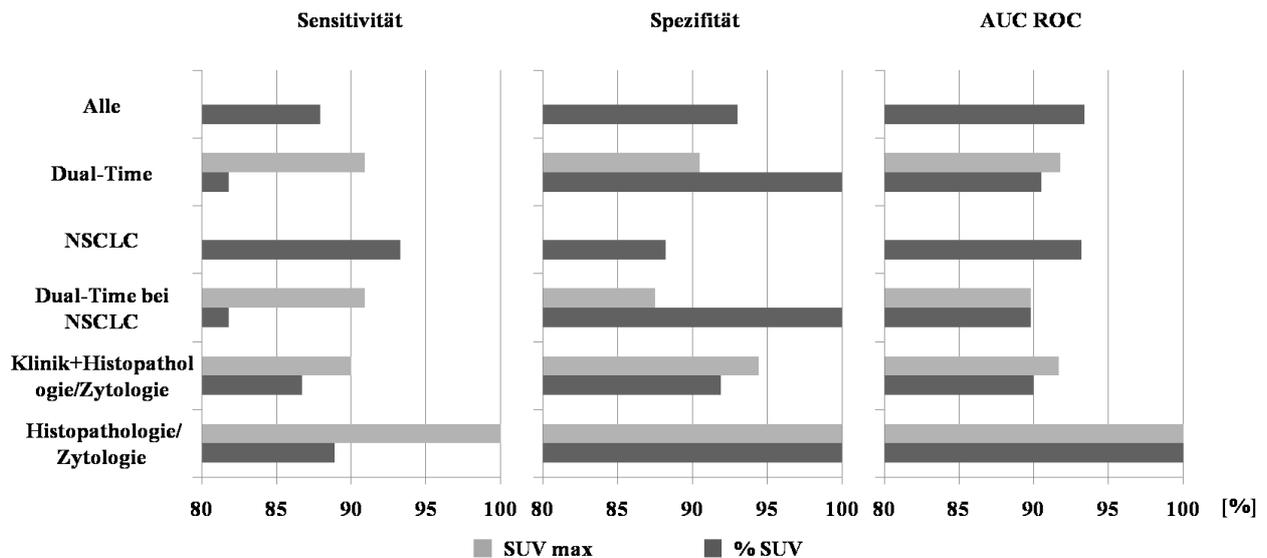
SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; F/Früh = erste Aufnahme; S/Spät = zweite Aufnahme; %SUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans; RP = richtig positiv; FP = falsch positiv; RN = richtig negativ; FN = falsch negativ; PPV = Positive Predictive Value; NPV = Negative Predictive Value.

Abschließend lässt sich sagen, dass zweifache Aufnahmen im Vergleich der verschiedenen Kategorien gute Sensitivitäten, Spezifitäten und Testgenauigkeiten aufweisen. Eine grafische Darstellung bieten die Abbildungen 13 und 14.



**Abb. 13:** Testgenauigkeiten [%] der einzelnen Parameter und Gruppen.

SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; F/Früh = erste Aufnahme; S/Spät = zweite Aufnahme; %SUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans; Alle = alle Bronchialkarzinomtypen; NSCLC = Non Small Cell Lung cancer; Klein = Klinik = anhand sicherer klinischer Manifestationen diagnostizierter Pleuraerguss; Histo/Zyto = Histopathologie/Zytologie = anhand Biopsaten / Punktaten diagnostizierter Pleuraerguss; Alle+DualTime: n = 32; NSCLC+DualTime: n = 27; Klin+Histo/Zyto: n = 67; Histo/Zyto: n = 25.



**Abb. 14:** Sensitivität, Spezifität und AUC ROC.

SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; %SUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans; AUC ROC = Area Under the ROC Curve; Alle = alle Bronchialkarzinomtypen; NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; Klinik = anhand sicherer klinischer Manifestationen diagnostizierter Pleuraerguss; Histopathologie/Zytologie = anhand Biopsaten / Punktaten diagnostizierter Pleuraerguss; Alle: n = 76; Dual-Time: n = 32; NSCLC: n = 64; Dual-Time bei NSCLC: n = 27; Klinik+Histopathologie/Zytologie: n = 67; Histopathologie/Zytologie: n = 25.

### 3.4 Vergleichende Ergebnisse in Abhängigkeit der Dignität

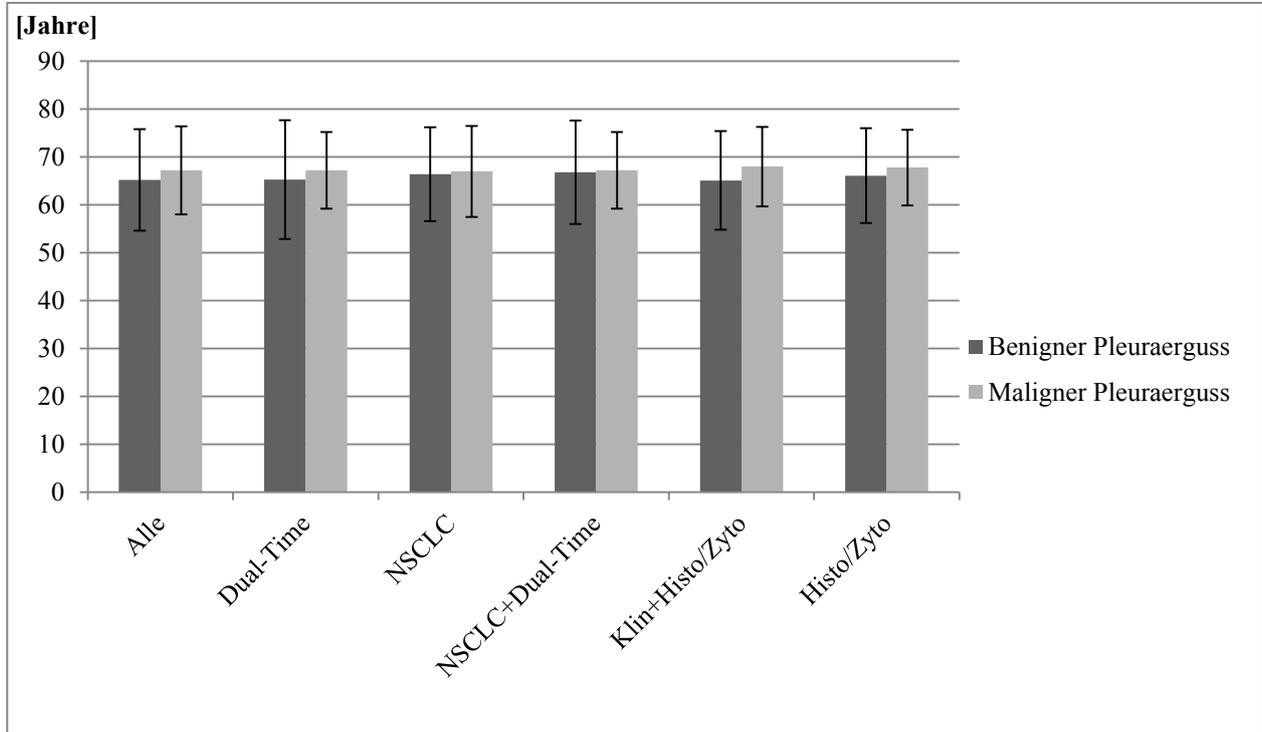
#### 3.4.1 Altersverteilung

Durch den Vergleich aufgenommener und protokollierter Variablen kommen deutliche Charakteristika bezüglich der Pleuraergussdignität zum Vorschein.

Der Mittelwert (mit Standardabweichung und Streuung) für die Kategorie aller Bronchialkarzinomarten liegt für die benignen Pleuraergusspatienten bei  $65,2 \pm 10,6$  Jahren (33–82 Jahren) und für die malignen bei  $67,2 \pm 9,2$  Jahren (43–83 Jahren).

Bei der Kategorie einer Dual-Time-Point-Aufnahme und allen Bronchialkarzinomen sind die mittleren Alterswerte bei den benignen  $65,3 \pm 12,4$  Jahre (33–81 Jahre) und bei den malignen  $67,2 \pm 8$  Jahre (51–77 Jahre). Bei den Patienten mit den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen beträgt der Mittelwert für die gutartigen Pleuraergüsse  $66,4 \pm 9,8$  Jahre (44–82 Jahre) und für die bösartigen Pleuraergüsse  $67 \pm 9,5$  Jahre (43–83 Jahre). Das arithmetische Mittel des Alters für die

Dual-Time-Ponit-Gruppe unter den NSCLC-Patienten liegt für die benignen bei  $66,8 \pm 10,8$  Jahren (44–81 Jahren) und für die malignen bei  $67,2 \pm 8$  Jahren (51–77 Jahren) (Abbildung 15).



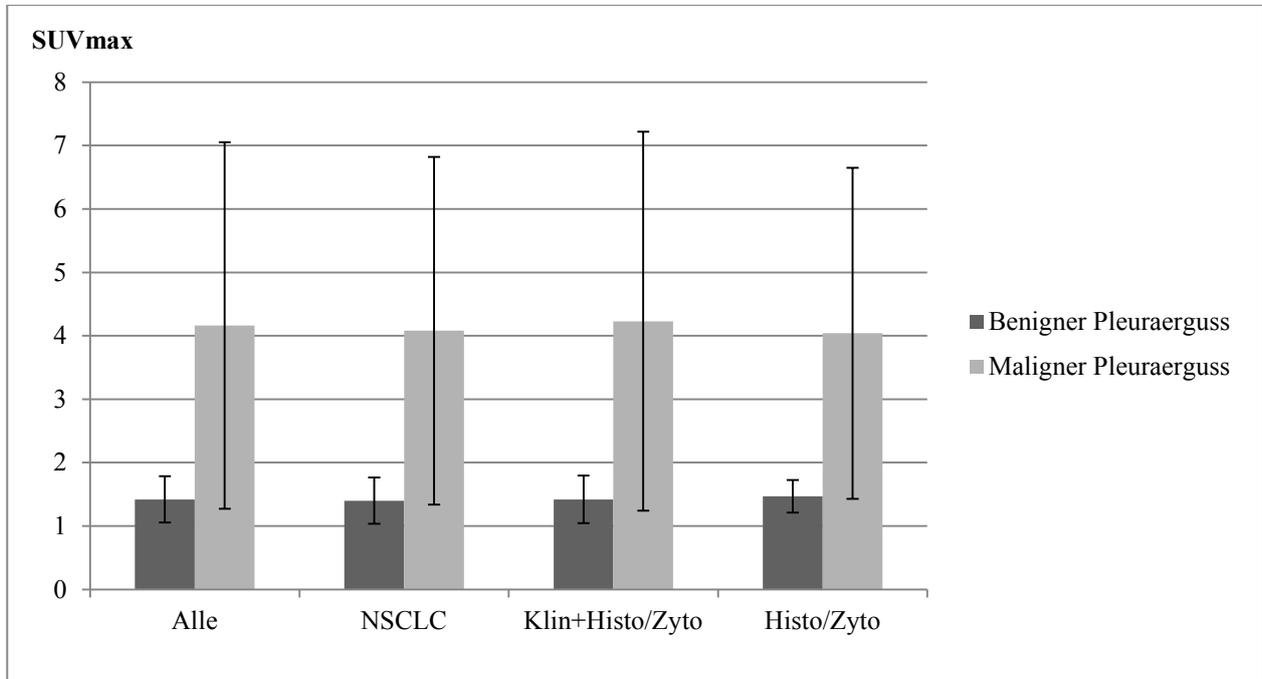
**Abb. 15:** Altersverteilung.

Alle = alle Bronchialkarzinomtypen; NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; Klin = Klinik = anhand sicherer klinischer Manifestationen diagnostizierter Pleuraerguss; Histo/ Zyto = Histopathologie/Zytologie = anhand Biopsaten / Punktaten diagnostizierter Pleuraerguss; Alle: n = 76; Dual-Time: n = 32; NSCLC: n = 64; NSCLC+Dual-Time: n = 27; Klinik+Histopathologie/Zytologie: n = 67; Histopathologie/Zytologie: n = 25.

### 3.4.2 SUV-Werte

Die erarbeiteten und errechneten Parameter SUVmax, SUVmean, %-SUVmax und %-SUVmean lassen ebenso Differenzierungscharakteristika zwischen benignen und malignen Pleuraergüssen erkennen. Die statistischen Parameter der SUVmax-Werte in den verschiedenen Kategorien Gesamtkollektiv (alle Bronchialkarzinomtypen), NSCLC (nur die Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom), Klinik und Histopathologie/Zytologie (nur klinisch und/oder histopathologisch/zytologisch gesicherte Pleuraergussdignitäten), Histopathologie/Zytologie (nur histopathologisch/zytologisch gestützte Dignitätsbefunde) sind für die benignen Pleuraergüsse in der genannten Reihenfolge  $1,42 \pm 0,37$  (0,44–2,25),  $1,4 \pm 0,37$  (0,44–2,21),  $1,42 \pm 0,38$

(0,44–2,25),  $1,47 \pm 0,26$  (1,04–1,75) und für die malignen Pleuraergüsse  $4,16 \pm 2,89$  (1,36–10,6),  $4,08 \pm 2,74$  (1,36–10,6),  $4,23 \pm 2,99$  (1,36–10,6) und zuletzt  $4,04 \pm 2,61$  (1,69–10,6) (Abbildung 16).



**Abb. 16:** SUVmax.

Alle = alle Bronchialkarzinomtypen; NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; Klin = Klinik = anhand sicherer klinischer Manifestationen diagnostizierter Pleuraerguss; Histo/ Zyto = Histopathologie/Zytologie = anhand Biopsaten / Punktaten diagnostizierter Pleuraerguss.Klinisch; Alle: n = 76; NSCLC: n = 64; Klinik+Histopathologie/Zytologie: n = 67; Histopathologie/Zytologie: n = 25.

Die jeweiligen Signifikanzen betragen  $< 0,001$  mit Ausnahme der histopathologischen/zytologischen Kategorie (hier  $< 0,017$ ). Alle liegen unter der 5 %-Grenze und gelten daher als signifikant mit der Schlussfolgerung, dass ein wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen den SUV-Parametern und der Dignität des Pleuraergusses besteht.

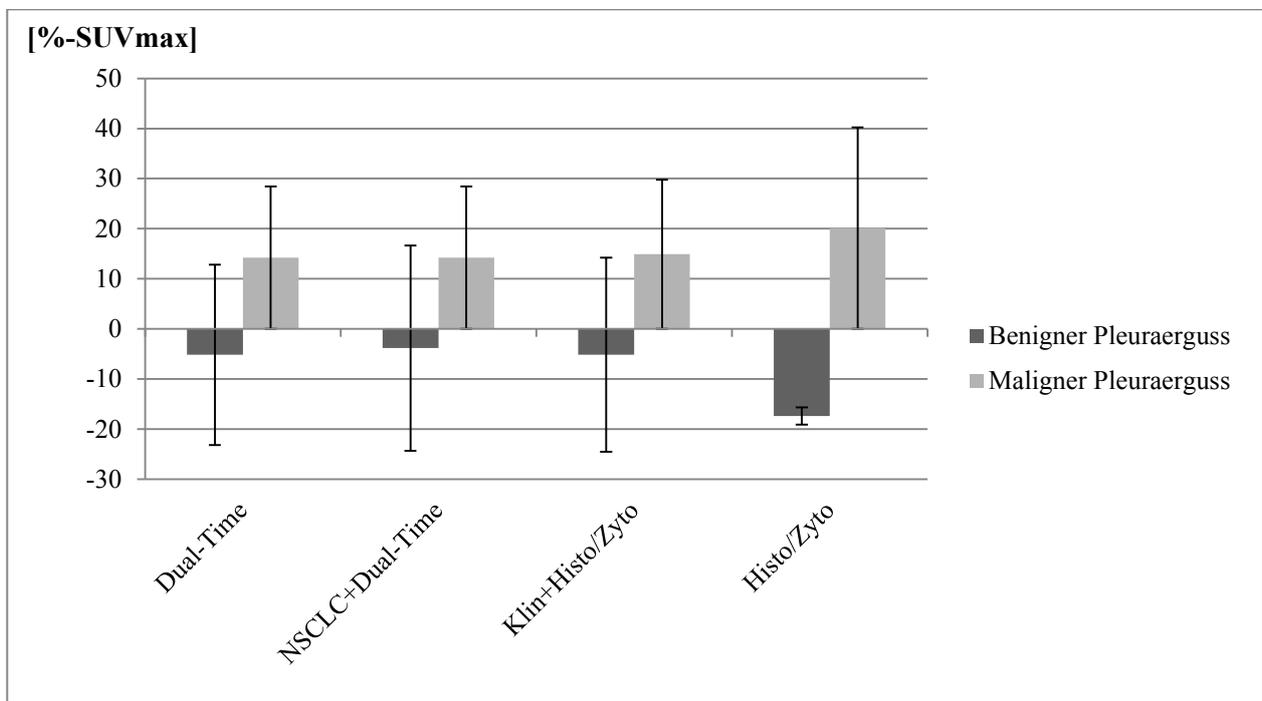
Die Verteilung der SUVmean-Werte in den erwähnten Gruppen war wie folgt:

Benigne:  $1,11 \pm 0,27$  (0,29–1,65),  $1,10 \pm 0,28$  (0,29–1,65),  $1,12 \pm 0,28$  (0,29–1,65),  $1,21 \pm 0,22$  (0,87–1,41); Maligne:  $2,48 \pm 1,51$  (0,81–6,66),  $2,48 \pm 1,48$  (0,96–6,66),  $2,51 \pm 1,55$  (0,96 – 6,66),  $2,47 \pm 1,40$  (1,10–5,12). Auch hier sind die Signifikanzen  $< 0,001$  bis auf die der Gruppe der

histopathologisch/zytologischen mit einem Wert von 0,029. Diese liegt jedoch auch wieder signifikant im Bereich unterhalb von 5 %.

Die %-SUVmax-Werte der Dual-Time-Point-Aufnahmen verteilen sich wie folgt in den verschiedenen Kategorien:

Benigne:  $-5,18 \pm 18,0$  (-18,7–69,4),  $-3,85 \pm 20,5$  (-18,7–69,4),  $-5,17 \pm 19,4$  (-18,7–69,4),  $-17,4 \pm 1,74$  (-18,7– -16,2); Maligne:  $17,7 \pm 14,2$  (-6,77–39,7),  $17,7 \pm 14,2$  (-6,77–39,7),  $17,1 \pm 14,9$  (-6,77–39,7) und  $19,8 \pm 20,1$  (-6,77–39,7) (Abbildung17).



**Abb. 17:** %-SUVmax.

NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; Klin = Klinik = anhand sicherer klinischer Manifestationen diagnostizierter Pleuraerguss; Histo/ Zyto = Histopathologie/Zytologie = anhand Biopsaten / Punktaten diagnostizierter Pleuraerguss; Dual-Time: n = 32; NSCLC+Dual-Time: n = 27; Klinik+Histopathologie/Zytologie: n = 67; Histopathologie/Zytologie: n = 25.

Die Signifikanzen lauten für die Dual-Time-Point-Gruppe 0,001, für die NSCLC und Dual-Time-Point-Scan 0,006, für die klinisch und/oder histopathologisch/zytologisch gesicherten Befundgruppe 0,004 und für die histopathologisch/zytologisch festgestellte Diagnosen 0,069. Offensichtlich liegt aber die letztere über der 5 %-Marke und senkt damit die Zusammenhangswahrscheinlichkeit zwischen %-SUVmax und der Dignität des Pleuraergusses.

Statt einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt sie hier nur bei 93 %. Die allgemein leicht schlechteren Signifikanzen in der Gruppe der histopathologisch/zytologisch gesicherten Befunde können daraus resultieren, dass die Fallzahl kleiner ist. Dennoch lässt sich daraus eine gute Informationsqualität ablesen.

In derselben Abfolge lauten die statistischen Größen für die benignen Pleuraergüsse  $-6,5 \pm 22,1$  (-31–81,2),  $-5,09 \pm 25$  (-31–81,2),  $-6,16 \pm 23,5$  (-31–81,2),  $-21,5 \pm 13,4$  (-31– -12,1) und für die malignen  $13,4 \pm 19,5$  (-5,06–58,9),  $13,4 \pm 19,5$  (-5,06–58,9),  $13,5 \pm 20,6$  (-5,06–58,9) und  $23,8 \pm 28,8$  (-0,76–58,9). Alle Kategorien außer der histopathologischen/zytologischen Gruppe gelten mit Werten von 0,018, 0,051 und 0,036 als signifikant. Die Gruppe der histopathologisch/zytologisch gesicherten Befunde hat nur einen Signifikanzwert von 0,059 und damit wieder leicht über der 5 %-Signifikanz-Grenze (Tabelle 31).

**Tab. 31:** Mittelwerte mit Standardabweichungen (Werteausdehnung)

Variable	Kategorie	Benigner Pleuraerguss		Maligner Pleuraerguss		p
		mean ± SD (range)	N	mean ± SD (range)	N	
Alter	Gesamtkollektiv	65,2 ± 10,6 (33–82)	43	67,2 ± 9,2 (43–83)	33	-
	Dual-Time	65,3 ± 12,4 (3–81)	21	67,2 ± 8 (51–77)	11	-
	NSCLC	66,4 ± 9,8 (44–82)	34	67 ± 9,5 (43–83)	30	-
	NSCLC+Dual-Time	66,8 ± 10,8 (44–81)	16	67,2 ± 8 (51–77)	11	-
	Klinik+Histo/Zyto	65,1 ± 10,3 (33–82)	37	68 ± 8,3 (51–83)	30	-
	Histo/Zyto	66,1 ± 9,9 (53–80)	7	67,8 ± 7,9 (55–83)	18	-
SUVmax	Gesamtkollektiv	1,42 ± 0,37 (0,44–2,25)	43	4,16 ± 2,89 (1,36–10,6)	33	< 0,001
	Dual-Time	-	-	-	-	-
	NSCLC	1,40 ± 0,37 (0,44–2,21)	34	4,08 ± 2,74 (1,36–10,6)	30	< 0,001
	NSCLC+Dual-Time	-	-	-	-	-
	Klinik+Histo/Zyto	1,42 ± 0,38 (0,44–2,25)	37	4,23 ± 2,99 (1,36–10,6)	30	< 0,001
	Histo/Zyto	1,47 ± 0,26 (1,04–1,75)	7	4,04 ± 2,61 (1,69–10,6)	18	0,017
SUVmean	Gesamtkollektiv	1,11 ± 0,27 (0,29–1,65)	43	2,48 ± 1,51 (0,81–6,66)	33	< 0,001
	Dual-Time	-	-	-	-	-
	NSCLC	1,10 ± 0,28 (0,29–1,65)	34	2,48 ± 1,48 (0,96–6,66)	30	< 0,001
	NSCLC+Dual-Time	-	-	-	-	-
	Klinik+Histo/Zyto	1,12 ± 0,28 (0,29–1,65)	37	2,51 ± 1,55 (0,96–6,66)	30	< 0,001
	Histo/Zyto	1,21 ± 0,22 (0,87–1,41)	7	2,47 ± 1,40 (1,10–5,12)	18	0,029
%SUVmax	Gesamtkollektiv	-	-	-	-	-
	Dual-Time	-5,18 ± 18,0 (-18,7–69,4)	21	17,7 ± 14,2 (-6,77–39,7)	11	0,001
	NSCLC	-	-	-	-	-
	NSCLC+Dual-Time	-3,85 ± 20,5 (-18,7–69,4)	-	17,7 ± 14,2 (-6,77–39,7)	-	0,006
	Klinik+Histo/Zyto	-5,17 ± 19,4 (-18,7–69,4)	18	17,1 ± 14,9 (-6,77–39,7)	10	0,004
	Histo/Zyto	-17,4 ± 1,74 (-18,7–16,2)	2	19,8 ± 20,1 (-6,77–39,7)	4	0,069
%SUVmean	Gesamtkollektiv	-	-	-	-	-
	Dual-Time	-6,50 ± 22,1 (-31–81,2)	21	13,35 ± 19,5 (-5,06–58,9)	11	0,018
	NSCLC	-	-	-	-	-
	NSCLC+Dual-Time	-5,09 ± 25,0 (-31–81,2)	-	13,4 ± 19,5 (-5,06–58,9)	-	0,051
	Klinik+Histo/Zyto	-6,16 ± 23,5 (-31–81,2)	18	13,5 ± 20,6 (-5,06–58,9)	10	0,036
	Histo/Zyto	-21,5 ± 13,4 (-31–12,1)	2	23,8 ± 28,8 (-0,76–58,9)	4	0,059

NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; Klin = Klinisch; Histo/ Zyto = Histologie/ Zytologie; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; SUVmean = mittlerer Standard-Uptake-Value; %SUV = prozentuale Änderung zwischen dem SUV-Wert des ersten PET/CT- Scans und dem des zweiten Scans; NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer.

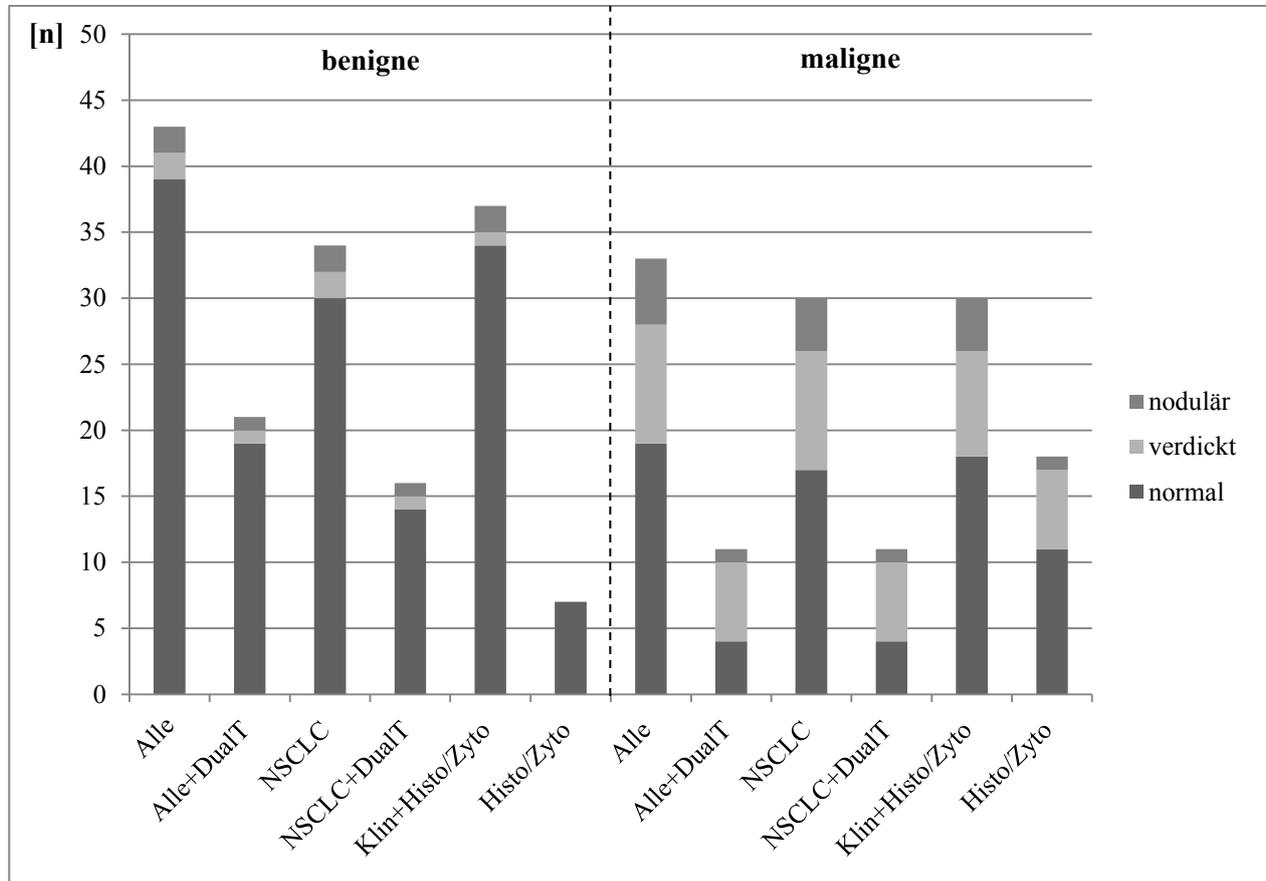
### 3.4.3 Eigenschaften der Pleura und des Pleuraergusses

Als weiteres Merkmal kann die Pleuraergussdignität in Abhängigkeit von den Pleuraergussbeschaffenheiten untersucht werden. Hierbei gilt ebenso die Gruppeneinteilung in der Reihenfolge „Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv mit Dual-Time-Point-Scan, NSCLC, NSCLC mit Dual-Time-Point-Aufnahme, Klinik und/oder Histopathologie/Zytologie“ und „Histopathologie/Zytologie“ bei den folgenden Teilaspekten.

Die Beschaffenheiten der Pleuraoberflächen sind bezogen auf das Gesamtkollektiv von 39 gutartigen normalen, 19 bösartigen normalen, zwei gutartigen verdickten, neun bösartigen verdickten, zwei benignen nodulären und fünf malignen nodulären Oberflächen. Dabei sind 91 % der gutartigen Pleuraergüsse von normaler Oberfläche und 71 % von nodulärer Oberfläche maligner Natur. Unter den Patienten mit Dual-Time-Point-Aufnahmen finden sich in der Gruppe „normal“ 19 benigne und vier maligne, in der Gruppe „verdickt“ ein benigner und sechs maligne sowie in der Gruppe „nodulär“ jeweils ein benigner und ein maligner Befund. Hier zeigen 86 % der malignen Pleuraergüsse eine verdickte Pleurabeschaffenheit und 91 % der benignen Ergüsse eine normale Oberfläche. In der Gruppe der NSCLC weisen 30 benigne und 17 maligne normale, zwei benigne und neun maligne verdickte sowie zwei benigne und vier maligne noduläre Oberflächen auf. Hier zeigen 81 % der mit verdickter Oberfläche Malignität sowie 88 % mit normaler Oberfläche Benignität.

Von den NSCLC mit Dual-Time-Point-Aufnahme-Fällen zeigt die Verteilung: 14 benigne und vier maligne haben normale Struktur, ein benigner und sechs maligne haben verdickte Struktur sowie ein benigner und ein maligner mit nodulärer Struktur. Auch in dieser Gruppe zeigt sich, dass knapp 86 % der Ergüsse mit verdickter Oberfläche maligne und 78 % der mit normaler Oberfläche benigne sind. Unter den klinisch und/oder histopathologisch/zytologisch gesicherten Befunden finden sich 34 benigne und 18 maligne mit normaler Beschaffenheit, ein benigner und acht maligne mit verdickter sowie zwei benigne und vier maligne mit nodulärer Beschaffenheit. Prozentual gesehen sind fast 67 % der Pleuraergüsse mit nodulärer Oberfläche maligne genauso wie 89 % derer mit verdickter Beschaffenheit. In der Kategorie der histopathologisch/zytologisch gesicherten Pleuraergüsse sind sieben benigne und 11 maligne von normaler Struktur, null benigne und sechs maligne von verdickter Struktur, sowie null benigne und eine maligne von nodulärer Struktur. Das bedeutet, dass 100 % der benignen Pleuraergüsse eine normale

Oberflächenbeschaffenheit haben und umgekehrt 100 % von verdickter und nodulärer Oberfläche maligne sind (Abbildung 18).



**Abb. 18:** Pleuraoberfläche.

Alle = alle Bronchialkarzinomtypen; NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; Klin = Klinik = anhand sicherer klinischer Manifestationen diagnostizierter Pleuraerguss; Histo/ Zyto = Histopathologie/Zytologie = anhand Biopsaten / Punktaten diagnostizierter Pleuraerguss; Alle: n = 76; Dual-Time: n = 32; NSCLC: n = 64; NSCLC+Dual-Time: n = 27; Klinik+Histopathologie/Zytologie: n = 67; Histopathologie/Zytologie: n = 25.

### 3.4.4 FDG-Speicherung

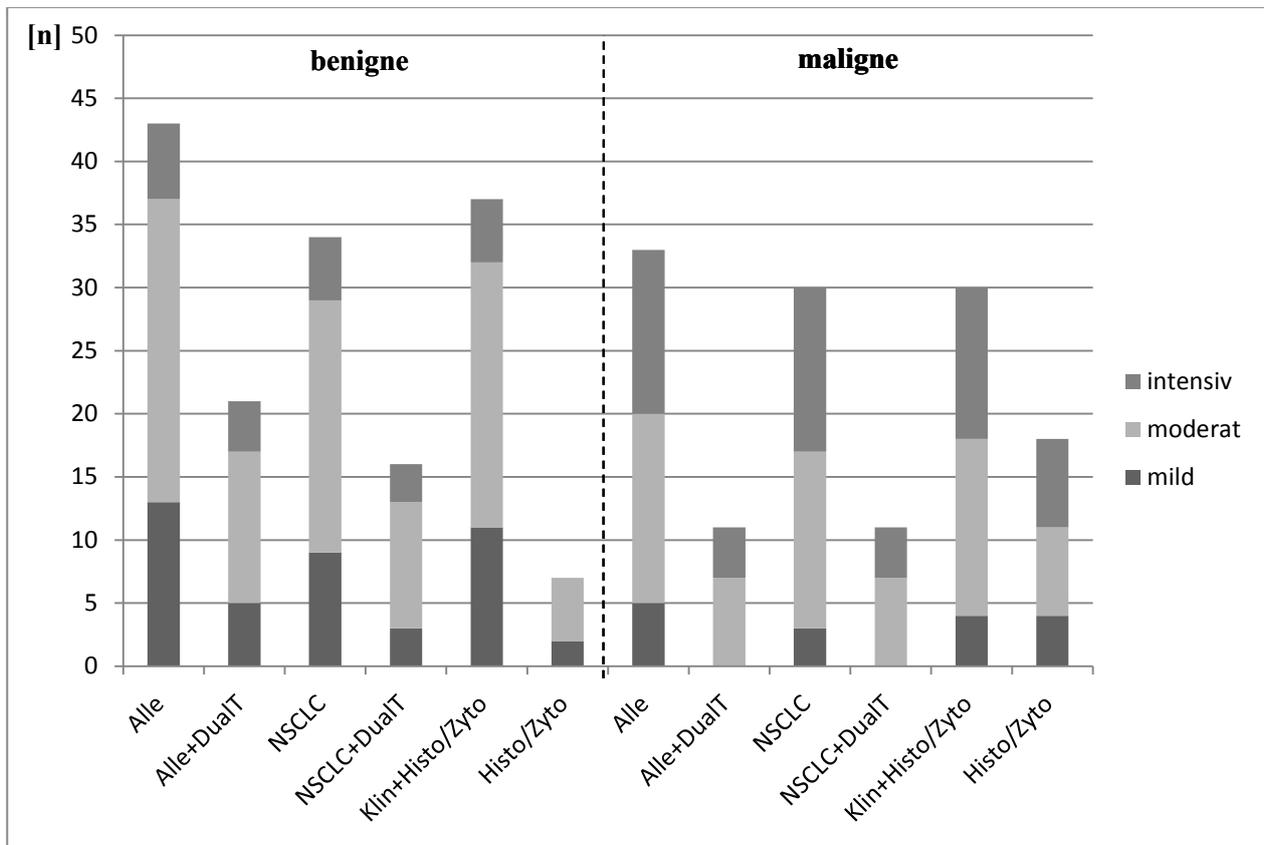
Eine weitere Einteilung erfolgte anhand der visuell bestimmten Menge der FDG-Speicherung in den jeweiligen Pleuraergüssen. In dem Gesamtkollektiv aller Bronchialkarzinome zeigen sich 13 gutartige und fünf bösartige Ergüsse mit milder FDG-Speicherung, 24 benigne und 15 maligne mit moderater Speicherungsmenge und sechs gutartige und 13 bösartige mit intensiver

Speicherung. Hierbei zeigt sich, dass 72 % der Ergüsse mit milder Speichermenge gutartiger, hingegen 68 % der Pleuraergüsse mit intensiver Speicherung maligner Natur sind.

Die absoluten Werte der Gruppe „alle Bronchialkarzinomarten mit Dual-Time-Point-Scans“ sind fünf benigne und null maligne mit milder, 12 benigne und sieben maligne mit moderater und vier benigne und vier maligne mit intensiver FDG-Speicherung. Hier sind demnach 100 % der Pleuraergüsse mit milder Speicherung benigne. 64 % der malignen Ergüsse weisen eher eine moderate Speichermenge auf. Die Kategorie NSCLC zeigt neun benigne und drei maligne mit milder, 20 benigne und 14 maligne mit moderater, fünf benigne und 13 maligne Ergüsse mit intensiver FDG-Anreicherung. Hier sind 75 % aller Ergüsse mit milder Speicherung benigner und 72 % der Pleuraergüsse mit intensiver Speicherung maligner Natur. Betrachtet man ausschließlich die Dual-Time-Point-Fälle dieser NSCLC-Gruppe, zeigen drei benigne und null maligne eine milde, zehn benigne und sieben maligne eine moderate sowie drei benigne und vier maligne eine intensive Anreicherung. Bei 100 % der Pleuraergüsse mit milder Speichermenge ist der Befund benigne, bei 57 % der Ergüsse mit intensiver Speicherung maligne. Fast 64 % der gesamten malignen Ergüsse weisen eine moderate FDG-Speicherung auf. Die Pleuraergüsse der Gruppe mit klinisch gesicherten und histopathologisch/zytologisch gesicherten Diagnosen lassen sich in 11 benigne und vier maligne mit milder, 21 benigne und 14 maligne mit moderater, fünf benigne und 12 maligne mit intensiver Anreicherungsmenge einteilen. 73 % der Pleuraergüsse mit milder Anreicherungsmenge sind benigne und 71 % der mit intensiver Speichermenge sind maligne.

### 3.4.5 Histopathologisch/zytologisch gesichert

In der rein histopathologisch/zytologisch gesicherten Befundgruppe sind zwei benigne und vier maligne mit milder, fünf benigne und sieben maligne mit moderater, null benigne und sieben maligne mit intensiver Speicherung. Dabei sind 100 % der Ergüsse mit intensiver Anreicherung maligne und 72 % der benignen Pleuraergüsse weisen eine moderate Speicherungs menge auf (Abbildung 19).



**Abb. 19:** FDG-Speicherung.

Alle = alle Bronchialkarzinomtypen; NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; Klin = Klinik = anhand sicherer klinischer Manifestationen diagnostizierter Pleuraerguss; Histo/ Zyto = Histopathologie/Zytologie = anhand Biopsaten / Punktaten diagnostizierter Pleuraerguss; DualT = Dual Time; Alle: n = 76; Dual-Time: n = 32; NSCLC: n = 64; NSCLC+Dual-Time: n = 27; Klinik+Histopathologie/Zytologie: n = 67; Histopathologie/Zytologie: n = 25.

### 3.4.6 Pleuraergussgröße

Als weitere Gruppe wird das visuell erfasste Merkmal der Pleuraergussgröße mit der Unterteilung in die Flüssigkeitsmenge „diskret“, „leicht“, „mäßig“ und „ausgeprägt“ untersucht. Das Gesamtkollektiv umfasst 14 benigne und sieben maligne von diskreter, 24 benigne und 11 maligne von leichter, vier benigne und neun maligne von mäßiger und eine benigne und sechs maligne von ausgeprägter Ergussmenge. Malignität zeigen 67 % der Ergüsse von diskreter und 86 % der Ergüsse von ausgeprägter Ergussmenge. Bei den untersuchten Dual-Time-Point-Scans zeigen einen diskreten Erguss acht benigne und zwei maligne, einen leichten Erguss neun benigne und drei maligne, einen mäßigen Erguss drei benigne und drei maligne sowie einen ausgeprägten Erguss eine benigne und drei maligne Befunde. Die Datenauswertungen in der Tabelle 32 zeigen, dass kleine Pleuraergüsse eher benignen Natur und große Pleuraergüsse eher malignen Natur sind.

**Tab. 32:** Dignitätsabhängige Pleuraergussgrößenverteilung des „Gesamtkollektivs“

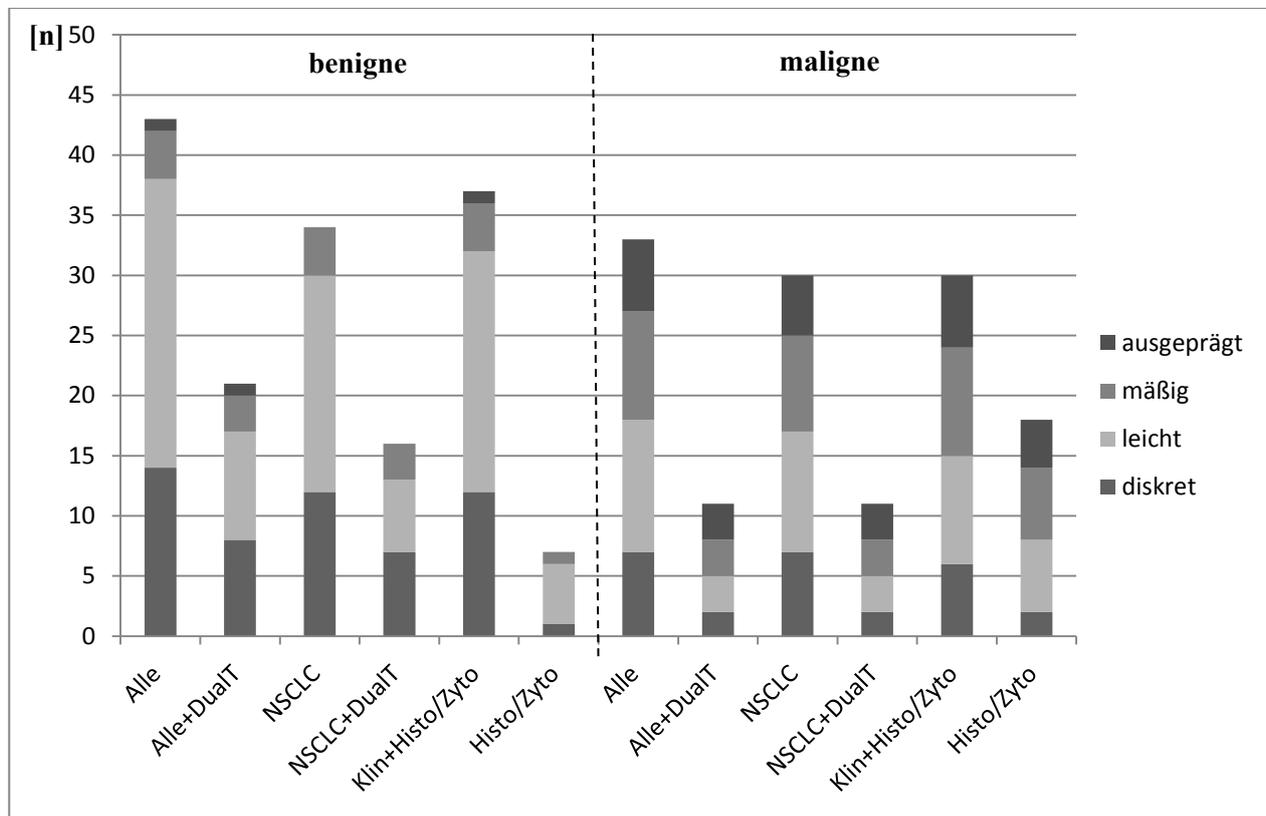
PE-Größe	benigne			maligne			gesamt	
	n	Spalten %	Zeilen %	n	Spalten %	Zeilen %	n	Spalten %
<b>diskret</b>	14	32,6	66,7	7	21,2	33,3	<b>21</b>	<b>27,6</b>
<b>leicht</b>	24	55,8	68,6	11	33,3	31,4	<b>35</b>	<b>46,1</b>
<b>mäßig</b>	4	9,3	30,8	9	27,3	69,2	<b>13</b>	<b>17,1</b>
<b>ausgeprägt</b>	1	2,3	14,3	6	18,2	85,7	<b>7</b>	<b>9,2</b>
<b>gesamt</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>	<b>56,6</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>	<b>43,4</b>	<b>76</b>	<b>100,0</b>

PE = Pleuraerguss.

80 % der Ergüsse mit diskreter Menge sind benigne und 75 % der ausgeprägten sind maligne. Das heißt es gibt bei den NSCLC-Fällen eine Zunahme der Malignitätswahrscheinlichkeit mit zunehmender Ergussmenge: es sind 12 benigne und sieben maligne mit diskreter Ergussmenge, 18 benigne und zehn maligne mit leichter, vier benigne und acht maligne mit mäßiger, null benigne und fünf maligne mit ausgeprägter Ansammlung vorhanden. Das heißt circa zwei Drittel der diskreten Pleuraergüsse haben eine benigne und 100 % der ausgeprägten haben eine maligne Ätiologie. Diese mit zweifacher Aufnahme sind sogar zu 78 % mit diskreter und zu 100 % mit ausgeprägter Ergussmenge malignen Natur, wobei diese 27 % der malignen Befunde ausmachen.

In der Gruppe „Klinik und Histopathologie/Zytologie“ lassen sich ähnliche Ergebnisse darstellen. 54 % der gutartigen Pleuraergüsse weisen nur leichte Ergussmengen auf und 86 % der ausgeprägten Anreicherungsmengen sind maligner Natur.

In der ausschließlich histopathologischen/zytologischen Kategorie lassen sich je 1 benigner und 2 maligne mit diskreter, je 5 benigne und 6 maligne mit leichter, je 1 benigner und 6 maligne mit mäßiger und je 0 benigne und 4 maligne mit ausgeprägter Ergussmenge zuordnen. 72 % der gutartigen Ergüsse zeigen Tendenzen zu leichter Flüssigkeitsmenge, wohingegen 22 % der bösartigen zu ausgeprägten Mengen tendieren. 100 % der ausgeprägten und 86 % der mäßigen Größen sind maligne (Abbildung 20).



**Abb. 20:** Pleuraergussmenge.

Alle = alle Bronchialkarzinomtypen; NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; Klin = Klinik = anhand sicherer klinischer Manifestationen diagnostizierter Pleuraerguss; Histo/ Zyto = Histopathologie/Zytologie = anhand Biopsaten / Punktaten diagnostizierter Pleuraerguss.Klinisch; DualT = Dual Time; Alle: n = 76; Dual-Time: n = 32; NSCLC: n = 64; NSCLC+Dual-Time: n = 27; Klinik+Histopathologie/Zytologie: n = 67; Histopathologie/Zytologie: n = 25.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Ergebnisse**

Pleurale Veränderungen sind häufig vorzufinden bei Patienten mit Bronchialkarzinomen. Bei annähernd einem Drittel mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) kommt es zur Ausbildung eines Pleuraergusses (American Thoracic Society; 1997). In diesem Zusammenhang ist ein Pleuraerguss ätiologisch häufig auf eine Pleuritis carcinomatosa zurückzuführen. Der Nachweis von Karzinomzellen in der Pleuraflüssigkeit bedeutet eine Änderung nach der TNM-Klassifizierung in das M1a Stadium des Lungenkarzinoms. Die Pleuritis carcinomatosa ist ein Metastasendeskriptor (Goldstraw et al., 2007). Das Tumorstadium ist entscheidend für die weitere Therapieplanung im Hinblick auf eine kurative Tumorresektion beziehungsweise auf eine rein palliative Therapie und entscheidend für die Prognose. Daher ist es von großer Wichtigkeit, ein zuverlässiges, schnelles und möglichst komplikationsarmes Verfahren zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Pleuraergüssen zu finden. Zudem ist das Zeitfenster für die Einleitung einer kurativen operativen Therapie bei Vorliegen eines Lungenkarzinoms mit begleitender unspezifischer Pleuritis von Bedeutung.

#### **4.1.1 Alternative diagnostische Verfahren**

Die Unterscheidung von malignen und benignen Pleuraergüssen ist mit konventionellen bildgebenden Verfahren sehr schwierig und unsicher, daher werden hier häufig diagnostisch invasive Techniken eingesetzt (American Thoracic Society, 2000).

##### **4.1.1.1 Thorakozentese**

Die häufigste diagnostische Technik dabei ist die Thorakozentese. Allerdings können dabei die zytologischen Analysen von mindestens 50–100 ml Flüssigkeit in nur zwei Drittel der Fälle einen malignen Pleuraerguss als solchen identifizieren (American Thoracic Society; 1997). Eine wiederholte Thorakozentese hingegen erhöht die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Dignitätsdiagnose um 30 % (Light et al., 1973). Die Studie von Prakash und Reiman (1985) zeigt, dass die zytologischen Untersuchungen eine höhere Sensitivität für die Diagnose von malignen

Pleuraergüssen aufweisen als Nadelbiopsien. Der routinemäßige Einsatz ist daher wegen der hohen Komplikationsrate wie die Entstehung von Adhäsionen, Sero-/Pneumothorax nicht realistisch (Schindler und Auer, 2009).

#### **4.1.1.2 Biochemische Untersuchungen**

Biochemische Untersuchungen der Pleuraflüssigkeit zeigen unter Betrachtung verschiedener Kriterien variable Ergebnisse, wobei die Light-Kriterien die besten Ergebnisse erbringen. Nach der Studie von Burgess et al. (1995), erreichten die Light-Kriterien bei der Differenzierung zwischen einem Transsudat und einem Exsudat eine Genauigkeit von 93 %, eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 83 %. Hingegen ergaben zum Beispiel Cholesterinmessungen in dieser Studie mit einem Grenzwert von 1,55 mmol/l als Unterscheidungsmerkmal eine Genauigkeit von 70 %, eine Sensitivität von 54 % und eine Spezifität von 92 %. Dennoch sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten und immer im Rahmen der klinischen Situation abzuwägen. So können auch zum Beispiel größere Lungenatelektasen Verschiebungen der pulmonal-venösen Druckgradienten mit der Folge einer pleuralen Transsudatbildung verursachen. So ist eine Anzahl von Pleuraergüssen aufgrund der Ausdehnungspathologie des Tumors in der Pleura nicht zwangsweise als maligner, sondern als paramaligner Erguss zu werten (Schindler und Auer, 2009).

#### **4.1.1.3 Thorakoskopie**

Wenn die Thorakozentese keine Ergebnisse bezüglich der Diagnose liefern kann, sollte der nächste Schritt die Thorakoskopie sein. Dieses diagnostische Verfahren weist exzellente Genauigkeitswerte von über 95 % auf (American Thoracic Society; 1997; Menzies und Charbonneau, 1991; Antony et al., 2000; Canto et al., 1977). Laut Menzies und Charbonneau (1991) weist die Thorakoskopie für die Diagnose von pleuralen Malignitäten sogar Genauigkeitswerte von 96 % mit einer Sensitivität von 91 % und einer Spezifität von 100 % auf. Dabei liegt der negative Vorhersagewert bei 93 %. Jedoch muss bei diesem Verfahren eine relativ hohe Komplikationsrate, bedingt durch die Invasivität, berücksichtigt werden. Dadurch ist eine

genaue Indikationsstellung mit entsprechender Risikoabschätzung auch der Kontraindikationen von großer Wichtigkeit.

#### **4.1.2 PET/CT**

Somit wird weiterhin an schnelleren, zuverlässigen und möglichst komplikationsfreien Methoden geforscht. Diesbezüglich tritt immer mehr das F-18 FDG-PET in Kombination mit einem CT in den Vordergrund, vor allem, da immer häufiger zu Stagingzwecken, Rezidivnachweisen und Therapiekontrollen ein PET/CT durchgeführt wird. In der onkologischen Diagnostik findet heute das PET weltweit bei ungefähr 70 % der entsprechenden Kasuistiken klinische Anwendung (Kletter und Becherer, 1999). Das F-18 FDG-PET kann wertvolle noninvasive Informationen liefern, vor allem dann, wenn keine repräsentativen pleuralen Flüssigkeitsanalysen möglich sind, deren Ergebnisse fraglich sind oder deren Gewinnung zu schwierig ist. Anhand mehrerer Studien wurde bereits gezeigt, dass die morphologischen Strukturen auf dem alleinigen CT nicht genügend deutlich dargestellt werden können, um eine genaue Dignitätsdifferenzierung zu ermöglichen (Arenas-Jiménez et al., 2000; Dwamena et al., 1999; Schaffler et al., 2004; Müller, 1993). Dwamena et al. (1999) verdeutlichen diese Aussage mit der Angabe der Daten für Sensitivität und einer Spezifität beim PET von 79 % und 91 % sowie beim CT von 60 % und 77 %. In der Vergangenheit haben schon einige Studien die Relevanz von F-18 FDG-PET bezüglich der Dignitätsdifferenzierung von Pleuraergüssen gezeigt und verdeutlicht (Tabelle 33). Unter anderem zeigt die Arbeit von Schaffler et al. (2004), dass allein das F-18 FDG-PET schon sehr gute Werte bezüglich der Erkennung von pleuralen Malignitäten aufweist. Es postuliert eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 71 % und eine Genauigkeit von 80 %. Er gibt für das kombinierte Verfahren aus PET und CT eine Zunahme der Sensitivität auf 100 %, der Spezifität auf 76 % und eine Genauigkeitssteigerung auf 84 % an (Schaffler et al., 2004). Auch Duysinx et al. (2004) weisen in ihrer wissenschaftlichen Untersuchung darauf hin, dass F-18 FDG-PET gute Möglichkeiten bezüglich der diagnostischen Vielfalt offenbart. In dieser Studie aus dem Jahre 2004 wurden anhand von FDG-Uptake-Veränderungen in Pleuraerkrankungen eine Dignitätsdifferenzierung mit einer Sensitivität von 96,8 % und einer Spezifität von 88,5 % erreicht (Duysinx et al., 2004). Die retrospektive Studie von Herder et al. (2004) untermauert diese Ergebnisse mit einer 93-prozentigen Sensitivität, 77-prozentigen

Spezifität, einem 72-prozentigen PPV und einem 94-prozentigen NPV. Auch Toaff et al. (2005) zeigen in ihrer Studie, dass das PET/CT unter Berücksichtigung bestimmter Kriterien ein gutes Verfahren darstellt, um zwischen einem gutartigen und einem bösartigen Pleuraerguss zu unterscheiden. Die Autoren führen aus, dass vor allem ein gesteigerter FDG-Uptake in der Pleura in Verbindung mit pleuralen Anomalien auf den CT-Bildern der genaueste Parameter zur Differenzierung ist (Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit von 86 %, 90 % und 87 %; PET/CT Kombination: 95 %, 80 % und 90 %) (Toaff et al., 2005).

**Tab. 33:** Charakteristika ausgewählter PET/CT-Studien

	Studie	Jahr	Design	Art	# Patienten	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	Grenzwert	Primär-tumor
Single-Time-Point	Dwamena et al.	1999	p	CT	2226	60	77	75		NSCLC
	Dwamena et al.	1999	p	PET	514	79	91	92		NSCLC
	Schaffler et al.	2004	rp	CT	82		100			NSCLC
	Schaffler et al.	2004	rp	PET	92	100	71	80		NSCLC
	Schaffler et al.	2004	rp	PET/CT	89	100	76	84		NSCLC
	Duysinx et al.	2004	p	PET	98	97	89			Malignancies
	Herder et al.	2004	rp	PET	222	77	93			SPN
	Toaff et al.	2005	rp	PET/CT	31	95	80	90		Extra-Pleural Malignancies
	Al-Sugair et al.	1998		PET/CT	51	100	89		2,5	Lungenkarzinom
	Alkhalwaldeh et al.	2008	rp	PET/CT	265	65	92	85	2,5	SPN
	Alkhalwaldeh et al.	2011	rp	PET/CT	61	93	72	82	2,4	NSCLC
	Gupta et al.	2002	p	PET/CT	35	88,8	94,1	91,4		Lungenkarzinom
	Lowe et al.	1998	p	PET	89	92	90			SPN
	Präuer et al.	1998	p	PET	54	90	83		2,5	Pulmonary nodules
	Präuer et al.	1998	p	CT	54	100	52		2,5	Pulmonary nodules
	Caprio et al.	2010	rp	PET/CT	59	63	100	69	2,5	Mammakarzinom
	Matthies et al.	2002		PET	36	80	94		2,5	Pulmonary Nodules
Demura et al.	2003		PET/CT	80	74	50	65	2,5	Thoracic lesions	
Dual-Time-Point	Lodge et al.	1999		PET	29	100	76			Malignancies
	Alkhalwaldeh et al.	2008	rp	PET/CT	255	84	95	92	+	SPN
	Alkhalwaldeh et al.	2011	rp	PET/CT	31	67	94	81	+9	NSCLC
	Alkhalwaldeh et al.	2011	rp	PET/CT	31	100	94	97	SUVmax $\geq 2,4$ %-SUV $\geq +9$	NSCLC
	Kumar et al.	2005	p	PET	54	82	83		+3,75	Mammakarzinom
	Caprio et al.	2010	rp	PET/CT	59	81	100	85	SUVmax $\geq 2,5$ + $\Delta\%$ SUVmax	Mammakarzinom
	Matthies et al.	2002		PET	36	100	89		+10 %	Pulmonary Nodules
	Demura et al.	2003		PET/CT	80	98	66,7	86,3	+ RI-SUV	Thoracic lesions
	Kubota et al.	2001	rp	PET	18	78			1h + SUR	Malignancies
	Kubota et al.	2001	rp	PET	18	94			2h + SUR	Malignancies
	Nakamoto et al.	2000	p	PET	47	81,5	85	83	1h SUV 2,5	Pancreas
	Nakamoto et al.	2000	p	PET	47	100	80	91,5	2h RI-SUV	Pancreas

rp = retrospektiv; p = prospektiv; SUVmax = maximaler Standard-Uptake-Value; RI = Retention Index [  $RI = \frac{SUV(at\ 2\ hours) - SUV(at\ 1\ hour)}{SUV(at\ 1\ hour)} \times 100$  (Quelle: Nakamoto et al., 2000)]; SUR = Standard-Uptake-Ratio (= Standard-Uptake-Value); NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; SPN = Solitary pulmonary nodule.

### 4.1.3 SUV-maximaler Standard-Uptake-Value

Zahlreiche Studien nutzen den „maximalen Standard-Uptake-Value“ (SUV<sub>max</sub>) als einen quantitativen Parameter zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen. Diese semiquantitative Analyse kann als gesichertes Verfahren zur Minimierung von interpretatorischen Ungenauigkeiten gesehen werden (Kim et al., 2011). Der SUV beschreibt das Verhältnis zwischen Radioaktivitätskonzentration und injizierter Dosis, multipliziert mit einem ausgewählten Normwert, und wird daher als guter Parameter zur Erkennung von Aktivitätsunterschieden in Geweben und folglich zur Tumordiagnostik eingesetzt. Es zeigt sich, dass maligne Läsionen im Allgemeinen höhere F-18 FDG-Werte aufweisen als benigne. Mehrere Studien haben gezeigt, dass diese Hypothese auf der Erkenntnis beruht, dass maligne Zellen eine Überexpression der Glukosetransporter, eine Hexokinase-Hochregulation und eine verminderte Phosphatase-Aktivität aufweisen, die alle korrespondierend mit zunehmenden SUVs eine erleichterte und folglich erhöhte FDG Aufnahme veranlassen (Bender und Biersack, 2004; Flier et al., 1987; Gallagher et al., 1978; Manaker und Weinberger, 2009; Stroobants et al., 2003). Anhand der vorhandenen Untersuchungen wird deutlich, dass häufig ein SUV Grenzwert nahe 2,5 zur Dignitätsunterscheidung eingesetzt wird (Al-Sugair und Coleman, 1998; Alkhaldeh et al., 2008; Gupta et al., 1992; Lowe et al., 1998; Präuer et al.; 1998). Duysinx et al. zeigten 2006 zum einen deutliche SUV-Anstiege in malignen Pleuraläsionen und zum anderen höhere SUVs in pleuralen Metastasen mit thorakalen im Vergleich zu extrathorakalen Primärtumoren. Die Autoren normieren zum Vergleich die Standard-Uptake-Values unter Berücksichtigung verschiedener Parameter wie Körpergewicht, Körperoberfläche und fettfreie Körpermasse einerseits und mit und ohne Korrektur des Blutglukoselevels andererseits. Bei hohem Blutzuckerspiegel wird das FDG weniger stark angereichert und daher auch der SUV beeinflusst. Die besten Parameter zur Dignitätsdifferenzierung sind hier die verschiedenen, durch körperliche Faktoren korrigierten SUVs, wie der körperrgewichtsadaptierte SUV ohne korrigierten Blutzuckerspiegel. Außerdem zeigt die Arbeit, dass unter bestimmten berücksichtigten Faktoren unterschiedliche SUV-Grenzwerte zur Anwendung kommen können. Anders als in den anderen Studien wird hier als bester SUV Grenzwert 2,2 zur Dignitätsunterscheidung mit einer Sensitivität von 86,3 %, einer Spezifität von 75 % und einer Genauigkeit von 82,3 % angegeben (Duysinx et al., 2006). Diese Aussage kommt dem Ergebnis der eigenen vorliegenden Studie am nächsten.

#### 4.1.4 Eigene Ergebnisse der Single-Time-Point PET/CT

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich von den anderen Studien durch Berücksichtigung und Auswertung verschiedener klinischer und tumorpathologischer Daten. Es erfolgt eine Unterteilung anhand der Tumorpathologie der Bronchialkarzinome, der Diagnostikmethode sowie der Dignität des Pleuraergusses. Zudem werden die Grenzwertbestimmungen der SUVs optimiert. Zum direkten Vergleich werden zusätzlich die statistischen Parameter zu den in den anderen Studien verwendeten Dignitätsgrenzwerten errechnet. Die aus der vorliegenden Arbeit resultierenden Daten sind, differenziert anhand der Tumorpathologie unter Einschluss aller Bronchialkarzinomarten:

1. bei einem Grenzwert von 2,2 eine Sensitivität von 63,6 % und eine Spezifität von 97,7 %,
2. bei einem Grenzwert von 2,5 eine Sensitivität 51,5 % und eine Spezifität von 100 %,
3. im Vergleich dazu ein SUVmax von 1,8 als Grenzparameter mit einer Sensitivität von 88 %, einer Spezifität von 93 % und einer Genauigkeit von 90,8 %.

Vergleichsweise ergeben die Berechnungen in der Gruppe der NSCLC bei einem Cut-off-Punkt für SUVmax von 1,67 eine Sensitivität von 93,3 %, eine Spezifität von 88,2 % und eine Genauigkeit von 90,6 %, bei einem Grenzwert von 2,2 beziehungsweise 2,5 bei 63,3 % beziehungsweise 53,3 % und 97,1 % beziehungsweise 100 %. Anhand dieser Zahlen wird deutlich, dass die Sensitivität (Trefferquote = richtig maligne) bei einer niedrigeren Grenze im Vergleich zu den höheren Grenzen deutlich größer wird, die Spezifität (Quote korrekt bestimmter Negativbefunde = richtig benigne) hingegen abnimmt.

Um weitere Fehlerquellen auszuschließen, werden daher die Diagnostikarten differenziert betrachtet und die unsicheren Ergebnisse ausgeschlossen. Hierbei zeigen sich unter Berücksichtigung der klinischen und histopathologisch/zytologischen Befunde bei einem Grenzwert von 2,2 beziehungsweise 2,5 eine Sensitivität von 63,3 % beziehungsweise 50 % und eine Spezifität von 97,3 % beziehungsweise 100 %. Die besten Werte ergeben sich bei einem Grenzwert von 1,8 mit einer Sensitivität von 86,7 % und einer Spezifität von 91,9 %.

Wird nun der als Goldstandard geltende Parameter (rein histopathologisch/zytologisch diagnostizierten Pleuraergüsse) mit einem kleinen Stichprobenumfang von 25 Patienten betrachtet, resultieren bei einem Cut-off-Punkt von 2,2 beziehungsweise 2,5 eine Sensitivität von 72,2 % beziehungsweise 50 % und eine Spezifität von 100 % beziehungsweise 100 %. Auch

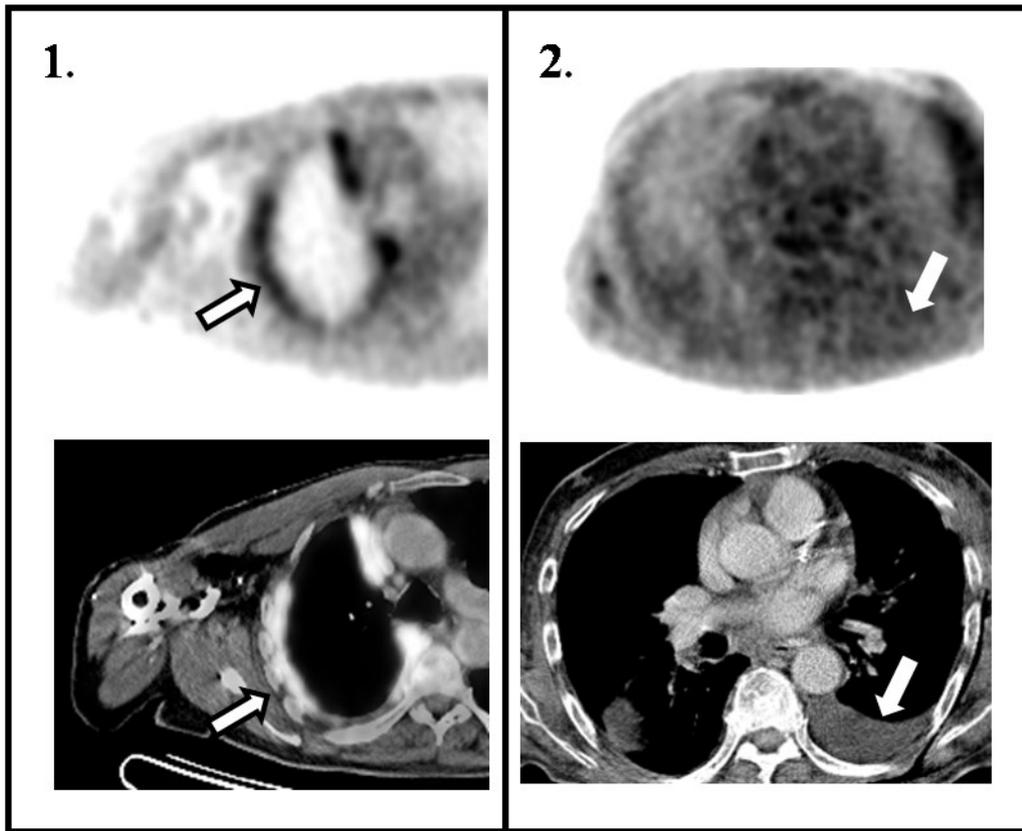
hierbei liegt der optimale Grenzwert bei 1,8 mit einer Sensitivität von 88,9 % und einer Spezifität von 100 % (Tabelle 34). Durch diese Untergliederungen/Spezifizierungen der Tumorbefunde sind die Ergebnisse nicht – wie vermutet werden könnte – schlechter, sondern zeigen eine deutlich bessere Signifikanz.

**Tab. 34:** Cut-off-Punkt-Gegenüberstellung

Gruppe	Cut-off-Punkt	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
<b>Gesamtkollektiv</b>	1,8	88,0	93,0
	2,2	63,6	97,7
	2,5	51,5	100,0
<b>NSCLC</b>	1,67	93,3	88,2
	2,2	63,3	97,1
	2,5	53,3	100,0
<b>Klinik+Histo/Zyto</b>	1,8	86,7	91,9
	2,2	63,3	97,3
	2,5	50,0	100,0
<b>Histopathologie/Zytologie</b>	1,8	88,9	100,0
	2,2	72,2	100,0
	2,5	50,0	100,0

NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; Klinik = anhand sicherer klinischer Manifestationen diagnostizierter Pleuraerguss; Histo/ Zyto = Histopathologie/Zytologie = anhand Biopsaten / Punktaten diagnostizierter Pleuraerguss; DualT = Dual Time.

Abbildung 21 zeigt im direkten Vergleich PET/CT-Aufnahmen eines malignen und eines benignen Pleuraergusses. Hier erkennt man die markante und starke FDG-Anreicherung in dem malignen Erguss, hingegen die diffuse und schwache in dem benignen Erguss.



**Abb. 21:** FDG-Anreicherung in einem Pleuraerguss im Single-Time-Point PET/CT-Verfahren. 1. nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) und ein maligner Pleuraerguss mit intensiver FDG-Speicherung; 2. nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) - Zelltypus Plattenepithelkarzinom - und ein benigner Pleuraerguss mit moderater FDG-Speicherung.

#### 4.1.5 Dual-Time-Point-Verfahren

Der weiterhin untersuchte SUV-Parameter mittels Dual-Time-Point-Aufnahmen zeigt sehr hilfreiche Verbesserungen. Laut Hamberg et al. 1994 liegt innerhalb der Zeit nach der Gabe des F-18 FDG und der Aufnahme meist nur eine durchschnittliche Zeit von 45–60 Minuten, wodurch eine deutliche Unterschätzung der SUVs erfolgt. Es stellt sich heraus, dass der Uptake nach dieser Zeit des Glukoseanalogons weiter ansteigt und somit kein signifikantes Plateau erreicht wird (Hamberg et al., 1994, Matthies et al., 2002). Nakamoto et al. (2000) und Zhuang et al. (2001) fanden daraufhin heraus, dass maligne Läsionen eine zeitabhängige Zunahme der SUVs und die benignen eine Abnahme aufweisen. Alkhalwahdeh et al. (2008) und Lodge et al. (1999) beschreiben diesbezüglich ähnliche Beobachtungen. Kumar et al. (2005) zeigen dieses Phänomen anhand von Mammakarzinomen und verdeutlichen, dass maligne Brustläsionen eine FDG Zunahme bei der zweiten Aufnahme und Entzündungen und gesundes Brustgewebe eher eine

Abnahme der F-18 FDG aufweisen. Die Ergebnisse vieler anderer Untersuchungen wurden anhand von PET/CT-Befunden verschiedenster Tumoren wie zum Beispiel Kopf- und Halskarzinomen, Brusttumoren und unterschiedlichster maligner Lungenläsionen durchgeführt. Eine Studie von Alkhaldeh et al. (2008) beispielsweise bezieht sich auf die Beurteilung von einzelnen pulmonalen Rundherden unter der Berücksichtigung mehrerer Kriterien. Dabei sind sehr gute Resultate in Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit durch das Kriterium „ $SUV \geq 2,5$  in der Spätaufnahme“ und durch die Einteilung „jegliche SUV-Zunahme über die Zeit“ erzielt worden. Diese lagen bei 90 %, 80 % und 83 % und bei 84 %, 95 % und 92 % (Alkhaldeh et al., 2008). Caprio et al. (2010) erhalten ebenso gute Ergebnisse bezüglich Dual-Time-Point-Aufnahmen mit F-18 FDG-PET/CT mit einer Genauigkeit von 85 %, einer Sensitivität von 81 % und einer Spezifität von 100 % unter Berücksichtigung des Kriteriums  $SUV_{max} \geq 2,5$  und/oder positiver prozentualer Änderung von  $SUV_{max}$ . Hustinx et al. (1999) zeigen diese Dignitätsdifferenzierungsmöglichkeit mittels F-18 FDG-PET anhand von Kopf- und Halskarzinomen und weisen darauf hin, dass insbesondere dann gute Ergebnisse zu erzielen sind, wenn zwei Aufnahmen mit einem ausreichenden Zeitintervall gemacht werden. Diese Studie zeigt, dass die SUVs der tumorösen Läsionen bei der späten Aufnahme eine Erhöhung von 12 % aufweisen (Hustinx et al., 1999). Matthies et al. (2002) zeigen durch direkten Vergleich von Single- und Dual-Time-Point-Aufnahmen bei Lungenrundherden den klaren Vorteil der Erfassung der SUV-Zunahme über die Zeit. Der erste PET-Scan erreichte mit einem SUV Grenzwert von 2,5 für Malignität eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 94 %; der zweite Scan erlangte mit Zunahme des SUV-Grenzwertes von 10 % vom ersten Scan zum zweiten Scan eine Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 89 % (Matthies et al., 2002). Hingegen konnte dieser erhöhte Schwellenwert von 10 % bei Alkhaldeh et al. (2008) keine so guten Ergebnisse erzielen, weshalb er das Kriterium in „jegliche Zunahme oder keine Veränderung“ abwandelte. Es wurde mit diesem kombinierten Kriterium eine Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit von je 92 % erreicht (Alkhaldeh et al., 2008). Der Studie von Demura et al. (2003) zufolge kristallisierte sich ebenso heraus, dass alle malignen Läsionen auf den F-18 FDG-PET Aufnahmen nach drei Stunden höhere SUV-Niveaus als nach einer Stunde aufweisen und benigne Bereiche hingegen gegenteilige Ergebnisse zeigen. Die Spätaufnahmen erlangen so eine Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit von 76 %, 57 % und 69 %, und die prozentuale Änderung über die Zeit (retention index, RI) erreicht Werte von 98 %, 67 % und 86 % (Demura et al., 2003). Auch laut Kubota et al. (2001) sollten die F-18 FDG-PET

Bildgebungen für die Tumordiagnostik nach einem späteren Zeitpunkt von circa zwei Stunden nach Injektion durchgeführt werden, um zuverlässigere Ergebnisse zu erhalten.

#### **4.1.5.1 Eigene Ergebnisse der Dual-Time-Point PET/CT**

Basis der vorliegenden Arbeit sind die Dual-Time-Point-Aufnahmen mit einem durchschnittlichen Zeitintervall von 50 Minuten, welche zwischen dem ersten und dem zweiten CT (beziehungsweise 25 Minuten zwischen dem ersten und dem zweiten PET) aufgenommen wurden.

Es resultieren dabei im Gesamtkollektiv für die isolierte Spätaufnahme anhand des Kriteriums SUV<sub>max</sub> bei einem Grenzwert von 1,68 eine Sensitivität von 91 %, eine Spezifität von 100 % und eine Genauigkeit von 97 %. Bei einem Grenzwert von 2,2 beziehungsweise 2,6 errechnen sich eine Sensitivität von 64 % beziehungsweise 55 % und eine Spezifität von je 100 %, das heißt es ergeben sich vergleichsweise deutlich niedrigere Sensitivitäten bei gleichbleibender Spezifität. Die prozentuale SUV-Änderung zwischen der ersten und zweiten Aufnahme ergibt bei einem Grenzwert von 0,33 beziehungsweise 8 eine Sensitivität von 91 % beziehungsweise 73 % und eine Spezifität von 91 % beziehungsweise 95 %.

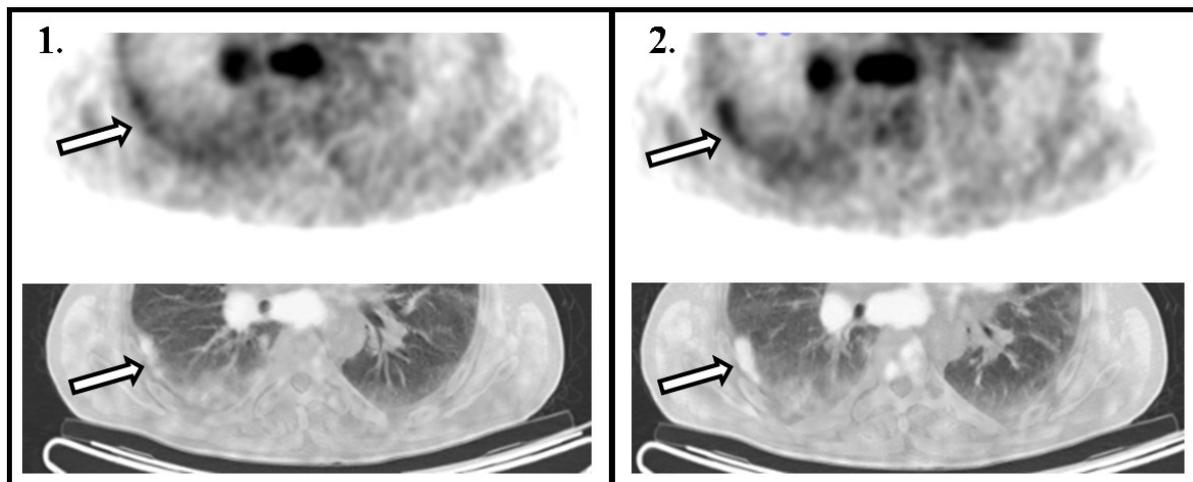
Bei isolierter Berücksichtigung der NSCLC werden mittels der ROC-Analyse für die alleinige Spätaufnahme bei einem Grenzwert von 1,62 eine Sensitivität von 91 %, eine Spezifität von 100 % und eine Genauigkeit von 96 % errechnet. Bei 2,2 sinkt jedoch die Sensitivität auf 63 %. Die prozentuale Änderung ergeben bei einem Grenzwert von 0,33 beziehungsweise 8 eine Sensitivität von 91 % beziehungsweise 73 % und eine Spezifität von 88 % beziehungsweise 94 %.

Nach der Unterteilung in die Gruppe „klinisch und/oder histopathologisch/zytologisch“ resultieren unter Betrachtung der späten Aufnahme bei einem Grenzwert von 1,68 eine Sensitivität von 90 %, eine Spezifität von 100 % und eine Genauigkeit von 96 %. Vergleichsweise dazu ergeben die Berechnungen bei einem Grenzwert von 2,2 beziehungsweise 2,5 eine Sensitivität von nur 60 % beziehungsweise 50 % und eine Spezifität von je 100 %. Auch hier zeigt sich wieder eine Erniedrigung der Sensitivität. Die anteilige SUV-Änderung zwischen der ersten und zweiten Aufnahme bei einem Grenzwert von 0,33 beziehungsweise 8 hat eine

Sensitivität von 90 % beziehungsweise 70 % und eine Spezifität von 94 % beziehungsweise 94 %.

In der Gruppe der „histopathologisch/zytologisch“-gesicherten Ergüsse mit einem Stichprobenumfang von lediglich 25 Patienten resultieren nur bei Betrachtung der Spätaufnahme und bei einem Grenzwert von 2,1 eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 100 % und eine Genauigkeit von 100 %. Unter Betrachtung des %-SUVs resultieren bei einem Grenzwert von -11,5 beziehungsweise 5 eine Sensitivität von 100 % beziehungsweise 75 % und eine Spezifität von je 100 %. Jedoch muss erwähnt werden, dass eine negative Zahl eher eine SUV-Abnahme über die Zeit indiziert und daher keine signifikante Behauptung zulässt. Dies ist auf den recht begrenzten Studienumfang in dieser Gruppe zurückzuführen. Daher lassen sich anhand des zweiten Grenzwertes von 5 validere Aussagen ableiten.

In der Abbildung 22 ist ein maligner Pleuraerguss zu sehen, wobei eine deutliche Zunahme des FDG-Uptakes im zweiten Scan gegenüber dem ersten Scan zu erkennen ist.

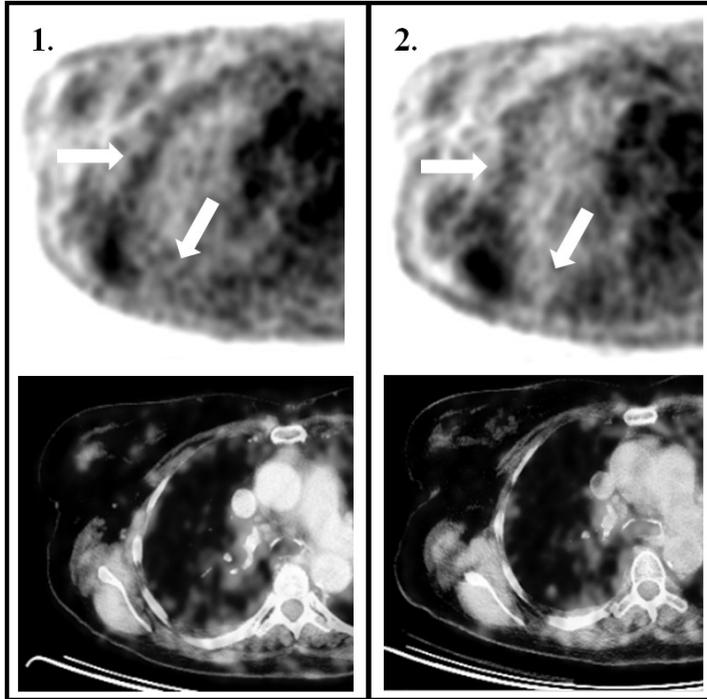


**Abb. 22:** FDG-Anreicherung in einem malignem Pleuraerguss im Dual-Time-Point F-18 FDG-PET/CT-Verfahren.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) und ein maligner Pleuraerguss; 1. Erste Aufnahme mit moderater FDG-Speicherung; 2. Zweite zeitversetzte Aufnahme mit intensiver FDG-Speicherung.

Abbildung 23 zeigt bei einem benignen schmalen Pleuraerguss einen Vergleich des FDG-Uptakes bei Dual-Time-Point F-18 FDG-PET/CT-Bildern: Der erste Scan zeigt an den

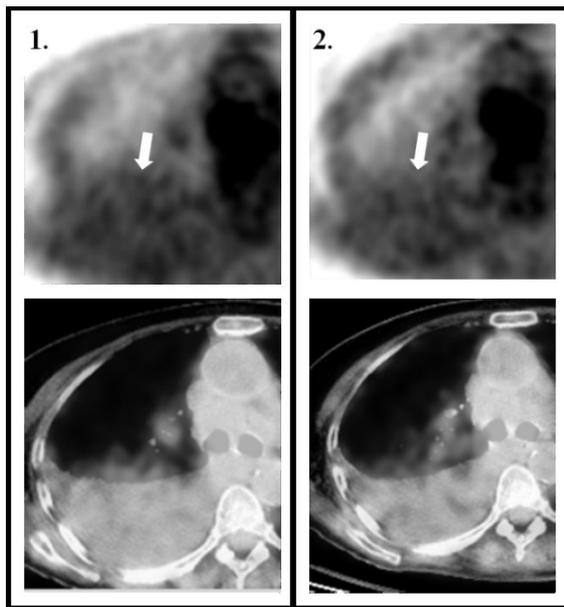
markierten Stellen (weiße Pfeile) einen höheren FDG gegenüber dem zweiten Scan (also eine zeitliche FDG-Abnahme), unter anderem auch außerhalb des Pleuraraumes (Brustwand).



**Abb. 23:** FDG-Anreicherung in einem benignem Pleuraerguss im Dual-Time-Point F-18 FDG-PET/CT-Verfahren I.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) - Zelltypus Adenokarzinom - und ein benigner Pleuraerguss; 1. Erste Aufnahme mit moderater FDG-Speicherung (weiße Pfeile); 2. Zweite zeitversetzte Aufnahme mit diffuser milderer FDG-Speicherung (weiße Pfeile).

Als weiteres Beispiel ist in Abbildung 24 ein benigner Pleuraerguss dargestellt: die Dual-Time-Point-Aufnahmen zeigen eine deutlich erkennbare Abnahme der FDG-Anreicherung (weiße Pfeile).



**Abb. 24:** FDG-Anreicherung in einem benignem Pleuraerguss im Dual-Time-Point F-18 FDG-PET/CT-Verfahren II.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) und ein benigner Pleuraerguss; 1. Erste Aufnahme mit moderater bis intensiver FDG-Speicherung; 2. Zweite zeitversetzte Aufnahme mit milder bis moderater FDG-Speicherung.

#### 4.1.5.2 SUVmax kombiniert mit %-SUV

Des Weiteren wird, anlehnend an die Studie von Alkhaldeh et al. aus dem Jahre 2011, eine weitere Kategorie erstellt, in der der maximale SUV mit dem prozentualen SUV kombiniert wird, um eventuell verbesserte Ergebnisse bezüglich der Dignitätsdifferenzierung mittels Dual-Time-Point-Aufnahmen zu erhalten. Diesbezüglich wählten sie einen  $SUV_{max} \geq 2,4$  mit und/oder einem  $\%SUV \geq 9$  mit einer Sensitivität von 100 %, einer Spezifität von 94 % und einer Genauigkeit von 97 % (Alkhaldeh et al., 2011).

Hingegen wird in der vorliegenden Studie in der Gruppe der NSCLC-Dual-Time-Point-Aufnahmen ein maximaler SUV von  $\geq 1,78$  mit und/oder einem  $\%SUV$  von  $\geq 0,33$  errechnet, dies mit einer Sensitivität von 100 %, einer Spezifität von 88 % und einer Genauigkeit von 93 %. Diese Ergebnisse lassen sich gut mit denen aus der Studie von Alkhaldeh et al., 2011 vergleichen und zeigen eine ähnlich gute Signifikanz (Alkhaldeh et al., 2011).

In der Gruppe der „klinisch oder histopathologisch/zytologisch“ gesicherte Dignität der Pleuraergüsse ist ein maximaler SUV von  $\geq 1,8$  mit und/oder einem  $\%SUV$  von  $\geq 0,33$

kalkuliert, mit einer Sensitivität von 93 %, einer Spezifität von 89 % und einer Genauigkeit von 91 %.

Eine Einteilung in die Kategorie rein „histopathologisch/zytologisch“ gesicherter Befunde ergab bei einem SUVmax-Grenzwert von  $\geq 1,8$  und/oder einem %-SUV von  $\geq -11,5$  eine Sensitivität von 89 %, eine Spezifität von 100 % und eine Genauigkeit von 92 %. Dies hat jedoch keine hohe Aussagekraft, da ein negativer %-SUV eine Abnahme des SUV über die Zeit bedeutet und gegen unsere Theorie der zeitabhängigen SUV-Erhöhung spricht.

## **4.2 Stärken der Studie**

Die PET/CT Diagnostik ist durch die fehlende Invasivität und einer damit verbundenen geringen Nebenwirkungs- und Komplikationsrate gegenüber anderen diagnostischen Verfahren im Vorteil (Townsend et al., 2004). Es gilt als erwiesen, dass das PET/CT signifikantere (Krause et al., 2007) diagnostische Befunde ergibt als ein einzelnes CT und daher auch kosteneffektiver ist (Schreyögg et al., 2010). Durch die Kombination aus CT und F-18 FDG-PET können bei Patienten mit benignen pleuralen Anomalien unnötige Biopsien vermieden werden (Schaffler et al., 2004). Diese Einbeziehung eines CTs bei einer PET-Untersuchung stellt laut einigen Studien die kosteneffizienteste Methode zur diagnostischen Abklärung und Sicherung unklarer Lungenrundherde dar (Kletter und Becherer, 1999). Beim PET nehmen die verschiedenen Gewebe das FDG unabhängig von der Gewebedichte auf, wodurch nur deren Funktion bezüglich des verwendeten Tracers zur Darstellung kommt. Dies stellt eine der grundlegenden Eigenschaften der bildlichen Darstellung von metabolischen beziehungsweise funktionellen Zusammenhängen der Körpergewebe dar, wobei jedoch schlechtere anatomische Darstellungen resultieren. Diese anatomischen beziehungsweise morphologischen Zusammenhänge wiederum werden durch den Vorteil des kombinierten CTs kompensiert. Der Zusatz eines Computertomogramms ermöglicht eine genauere Größen- und Strukturbestimmung aufgrund der guten räumlichen Auflösung (Krause et al., 2007).

Im Gegensatz zur konventionellen Szintigraphie zeigt das PET Vorteile in der molekularen Bildgebung, der verbesserten Ortsauflösung und der komplikationslosen Anfertigung von Ganzkörperaufnahmen. PET-Systeme zeigen zudem gegenüber der Einzelphotonen-

Emissionstomographie (single photon emission computed tomography, SPECT) ein besseres Auflösungsvermögen (Kletter und Becherer, 1999). Hinsichtlich bestimmter Indikationen zeigen sich kosteneffektive Vorteile für das PET, vor allem bezüglich des Tumorstagings und der Reduzierung der Anzahl ergebnisloser Thorakotomien (Acker und Burrell, 2005).

Benigne und maligne Lungenläsionen werden häufig mittels des F-18 FDG-PET differenziert mit der Prämisse, dass der quantitative F-18 FDG Standardized-Uptake-Value (SUV) einen Grenzwert von 2,5 aufweist. Dennoch zeigen Hashimoto et al. (2006), dass häufig die pulmonalen malignen Läsionen einen SUV unter 2,5 haben. Beispielsweise wurden mit einem SUV von 1,59 als Grenzwert für Malignität eine Sensitivität von 81 %, eine Spezifität von 85 %, ein positiver prädiktiver Wert von 77 % und ein negativer prädiktiver Wert von 89 % beschrieben (Hashimoto et al., 2006). Wegen dieser Meinungsvielfalt werden daher in der vorgelegten Studie die SUV-Grenzwerte neu berechnet und individuell angepasst. Durch diese individuelle Zuordnung ergeben sich Vorteile durch noch genauere Kriterien der Dignitätsdifferenzierung.

Vorteilhaft gegenüber ähnlichen Studien ist in der vorliegenden Untersuchung, dass aufgrund des großen Patientenumfanges von 76 Patienten eine Untergliederung in verschiedene Kategorien vorgenommen werden kann. Es wird nicht nur unterschieden zwischen NSCLC und anderen Bronchialkarzinomen, sondern diese werden auch nach Diagnostikart differenziert. Es wird jeweils für diese Untergliederungen auch eine detaillierte Betrachtung der Dual-Time-Point PET/CT-Aufnahmen vorgenommen.

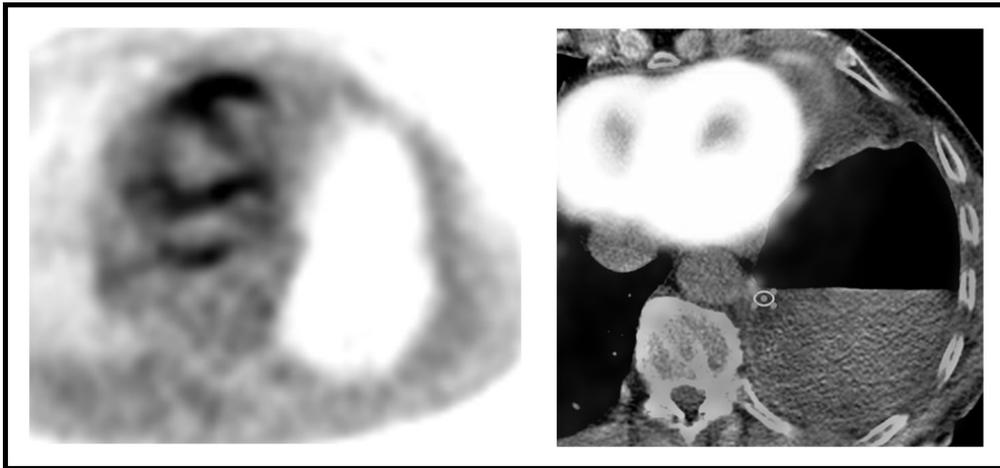
### **4.3 Kritische Auseinandersetzung**

Eine bereits während der Patientenevaluierung auftretende Schwierigkeit bestand darin, dass sehr häufig Patienten mit maligner Ausgangsdiagnose unvollständige Befunde aufzeigten und keine weiteren Untersuchungen bezüglich Pleuraergussanalysen aufwiesen. Es wurde vielfach symptombezogen ohne strenge TNM-Klassifikation bezüglich der Dignitätsdifferenzierung des Pleuraergusses behandelt und interveniert. Gründe dafür waren zum einen das fortgeschrittene Tumorstadium und zum anderen Komplikationen der durchgeführten Thoraxdrainage beziehungsweise Erkrankung (zum Beispiel akute Dyspnoe), die eine sofortige Entlastung mittels Büllau-Drainage ohne histopathologische beziehungsweise zytologische Aufbereitung des Pleuraergusses notwendig machte. Häufig wurde das Vorhandensein eines Pleuraergusses nur als

Nebenbefund erwähnt, weshalb oft die Dignität lediglich aufgrund bestimmter markanter klinischer Anzeichen diagnostiziert werden konnte. Zum Teil mussten diese Erkrankungsfälle ganz aus der Studie ausgeschlossen werden, da eine Pleurapunktion wegen fehlender therapeutischer Konsequenz nicht veranlasst worden war.

Häufig führte die Tumordiagnose eines Bronchialkarzinoms zu umfangreichen therapeutischen Interventionen ohne Berücksichtigung des vorhandenen Pleuraergusses, um eine unnötige Belastung des betroffenen Patienten durch eine Punktion bei schon ohnehin geschwächtem Allgemeinzustand zu vermeiden. Auch trat der Pleuraerguss oft erst nach jahrelangem Bestehen des Primärtumors auf. Invasive Maßnahmen wurden erst dann durchgeführt, wenn diese erheblich zur Verbesserung der Lebensqualität des Patienten beitrugen oder die Pleuraergussuntersuchung nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische Ziele verfolgte. Die für diese Studie als Goldstandard geltende histopathologische/zytologische Sicherung des Ergusses zur Dignitätsdifferenzierung wurde daher nicht immer durchgeführt. Dieses Problem ist offensichtlich in mehreren Studien aufgetreten, so nutzen Gupta et al. (2002) die zusätzlichen Informationen der klinischen follow-ups (Demura et al., 2003; Gupta et al., 2002).

Des Weiteren ist die Analyse von Pleuraflüssigkeit abhängig von der ausreichenden Menge des Punktates (Schaffler et al., 2004). Außerdem werden trotz ausreichender Punktatmengen Fälle in der vorliegenden Arbeit ersichtlich, bei denen abhängig von Punktionszeit und -stelle benigne und maligne zytologische Befunde in demselben Pleuraerguss vorlagen (Abbildung 25).



**Abb. 25:** F-18 FDG-PET/CT.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) - Zelltypus Adenokarzinom - mit einem benignen sowie malignen zytologischen Pleuraergussbefund und milder FDG-Anreicherung im Pleuraerguss.

Ursache dafür sind fehlende Repräsentativität der erneuten Punktion sowie wohl auch Probleme der zytologischen Aufarbeitung des Punktates. Auch die auf den Light-Kriterien basierenden Differenzierungen in benignes Transsudat und malignes Exsudat können fehlerhaft sein; nicht nur aus Gründen einer eventuellen Kontamination des Punktates (Burgess et al., 1995; Ugurman et al., 2003). Zum Beispiel kann ein niedriger Eiweißserumspiegel ein Exsudat mit geringem Proteingehalt vortäuschen. Zur weiteren Differenzierung empfiehlt sich daher, zusätzlich die vorhandenen Konstanten zu den jeweiligen Serum-Spiegeln in Verhältnis zu setzen (Schindler und Auer, 2009). Dies sind Gründe, weshalb trotz erfolgreicher Punktion und entsprechenden pathologischen Untersuchungen die Dignität des vorhandenen Pleuraergusses nicht immer eindeutig bestimmt werden konnte. Es kommt hinzu, dass mögliche Fehlerquellen auch während der Auswertung zu beachten sind. In der vorliegenden sowie unter anderem in der Studie von Kim et al. (2011) werden die „Regions of interests“ (ROIs) visuell und manuell auf Bereiche mit signifikanten Veränderungen im Pleuraerguss in möglichst denselben Größen gelegt. Dennoch kann das manuelle Bestimmen der Messorte zu Ungenauigkeiten und erschwerter Reproduzierbarkeit führen. Ebenso kann die Größe der ROI Auswirkungen auf die Genauigkeit der Werte haben. Je kleiner ein ROI gewählt wird, desto ungenauer und weniger repräsentativ ist dessen Aussagekraft. Kuwert et al. (1992) beschreiben zum Beispiel eine ROI Vergrößerung von 2 auf 20 mm, die eine Abnahme des Glukosemetabolismus um 66 % im Nukleus Caudatus bedingt (Keyes, 1995; Kuwert et al., 1992).

Ein weiterer Punkt, der berücksichtigt werden muss, ist die Interpretation des SUV-Parameters. Die Mehrzahl der malignen Gewebsläsionen weist einen erhöhten SUV auf, dennoch gibt es auch zahlreiche Fälle mit schwieriger Differenzierung. Diese Grenzfälle, die eventuell zu einem erhöhten FDG-Uptake beziehungsweise zu erhöhten SUVs führen (auch noch nach bestimmter Tracer-Aufnahmezeit), können bedingt sein durch Entzündungen einschließlich granulomatöser Prozesse (zum Beispiel Sarkoidose, Aspergillose und Coccidiomykosis, Pilzinfektionen oder bakterielle Erkrankungen). Daraus resultieren unter Umständen falsch positive Ergebnisse (Demura et al., 2003; Gupta et al., 1992; Imdahl et al., 2001; Kapucu et al., 1998; Knight et al., 1996; Kumar et al., 2003; Rohren et al., 2004). Dennoch zeigen die eigenen Untersuchungen durch die Bestimmung des gemittelten SUV-Parameters eine geringere Anreicherung des Radiopharmakons in Gebieten entzündlicher Prozesse als in denen maligner Tumore (Kletter und Becherer, 1999).

Ebenso kann ein erhöhter Blutzuckerspiegel zum Untersuchungszeitpunkt zu einer reduzierten FDG Aufnahme und folglich zu falsch ausgewerteten Daten führen. Daher ist es vor jeder F-18 FDG-PET/CT Untersuchung vorgeschrieben, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme nüchtern sein sollen beziehungsweise ein Diabetes mellitus gut eingestellt werden muss. Hingegen wird bei manchen Tumoren (zum Beispiel bei Karzinoiden oder bronchoalveolären Tumoren) häufig eine verringerte F-18 FDG Aufnahme mit entsprechenden niedrigeren SUVs beobachtet, wodurch folglich falsch negative Resultate zu verzeichnen sind. Diese Fälle sind manchmal nicht mithilfe des angenommenen Dignitätsgrenzwertes zu erkennen, da bei diesen seltenen Erkrankungen die Streuung der FDG-Uptakes groß und variabel ist (Buck et al., 2003; Higashi et al., 1998; Matthies et al., 2002).

Des Weiteren werden vor allem die SUVs der kleinen malignen Bereiche durch den Partial-Volumeneffekt der Atmungsbewegung und der begrenzten Auflösung im PET-Scanner unterschätzt (Dewan et al., 1993; Keyes, 1995; Weber et al., 1999). Diese Faktoren müssen berücksichtigt werden, um mögliche Fehlinterpretationen zu vermeiden und eine optimale diagnostische Genauigkeit erreichen zu können.

Duysinx et al. (2006) zeigen in ihrer Studie unter anderem, dass Lungentumore nach einer Radiotherapie deutlich niedrigere SUVs aufzeigen können mit der Folge falsch positiver Ergebnisse. Vor einer PET-Aufnahme sollte daher mindestens eine Wartezeit von bis zu 6 Monaten seit der Radiotherapie vergangen sein, um Fehlinterpretationen durch strahleninduzierte

Entzündungsprozesse auszuschließen. Ähnliche Probleme kann es auch nach einer Chemotherapie geben (Kletter und Becherer, 1999).

Abschließend sei angeregt, in weiteren prospektiven Studien den Einfluss der optimalen Zeitdifferenz zwischen FDG-Gabe und der PET zu untersuchen, um signifikantere SUVs bestimmen zu können, da die FDG-Aufnahme von der Speicherzeit abhängig ist (Keyes, 1995).

Anhand der gelisteten kritischen Einschränkungen soll versucht werden, im Rahmen weiterer Studien auf diesem Themengebiet Anhaltspunkte zur Verbesserung der Methode zur Dignitätsdifferenzierung zu finden, zum Beispiel auch mit eventuell weiteren neuen Ansätzen zur Ermittlung noch genauerer und speziellerer Parameter.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ist die Anwendung eines F-18 FDG-PET/CT einsetzbar, um begleitende maligne Pleuraergüsse als solche identifizieren zu können. Mit dieser Modalität können unnötige Biopsien vermieden werden. Zudem zeigt sich die erweiterte Dual-Time-Point-Technik als brauchbares Verfahren mit guter Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit zur Dignitätsdifferenzierung. Es lässt sich aus der vorliegenden Arbeit schlussfolgern, dass die PET/CT ein Instrument ist, um zwischen benignem und malignem Pleuraerguss unterscheiden zu können.

Anhand der Datenevaluierung wird ebenso deutlich, dass sowohl eine Vorabdifferenzierung eines NSCLC-Primärtumors als auch das Dual-Time-Point-Verfahren mit einer zweiten Aufnahme eine signifikante Verbesserung der Dignitätsabschätzung ermöglichen.

Die PET/CT nimmt einen wachsenden Stellenwert in der Onkologie ein, nicht nur in Bezug auf das Staging und als Rezidivnachweis, sondern auch zur Dignitätsabschätzung von Tumoren.

## **5. Zusammenfassung**

### **5.1 Ziel**

Die Zielsetzung dieser Arbeit war die Bestimmung der Wertigkeit der F-18 Fluorodeoxyglukose-Positron-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) zur Dignitätsbestimmung von Pleuraergüssen beim Bronchialkarzinom.

### **5.2 Material und Methoden**

Es wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 76 Patienten mit gesichertem Bronchialkarzinom und einem begleitenden Pleuraergussbefund analysiert und in diese Studie eingeschlossen, von denen 64 Patienten ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom aufwiesen. Bei allen Patienten lag eine Ganzkörper-FDG-PET/CT-Aufnahme vor, bei 32 Patienten lag ebenfalls eine zweite zeitverzögerte Thorax-PET/CT-Aufnahme vor. Als gesondert betrachtetes Verfahren wird diese Dual-Time-Point PET/CT-Aufnahme angesehen und bewertet. Anhand dieser Daten wird die diagnostische Aussagekraft der PET/CT bei der Dignitätsbestimmung von Pleuraergüssen mit dem Goldstandard der Histopathologie/Zytologie verglichen. Diese Differenzierung erfolgte anhand quantitativer Parameter wie maximum Standardized-Uptake-Value (SUVmax der Pleuraergüsse) und der mittleren prozentualen Änderung der Spätaufnahmen (%-SUV). Die Daten wurden unterteilt in: (1) Alle Bronchialkarzinome = Gesamtkollektiv (BC); (2) Dual-Time-Point-Kollektiv der BC; (3) NSCLC; (4) Dual-Time-Point-Kollektiv der NSCLC; (5) klinisch und/oder pathologisch gesicherte; und (6) rein histopathologisch/zytologisch gesicherte Pleuraergüsse. Anhand von Receiver-Operating-Characteristics-Analysen wurden die Daten statistisch ausgewertet.  $P < 0,005$  wurde als signifikant angesehen.

Malignität wurde anhand der folgenden Kriterien definiert (I)  $SUV_{max} \geq 1,8$ , (II)  $\%SUV \geq +0,33$ , und (III)  $SUV_{max} \geq 1,8$  und/oder  $\%SUV \geq +0,33$  (außer: Gruppe (2)  $SUV_{max} \geq 1,7$  und (6)  $\%SUV \geq -11,5$ ).

### 5.3 Ergebnisse

Die Untersuchungen bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben 33 Patienten mit malignem und 43 Patienten mit benignem Pleuraerguss. Der durchschnittliche SUVmax lag bei benignen Pleuraergüssen (Gruppe 1) bei  $1,42 \pm 0,37$  und bei malignen deutlich höher bei  $4,16 \pm 2,89$  ( $p < 0,0001$ ).

Der durchschnittliche %-SUV bei malignen Ergüssen in der Gruppe 2 betrug  $17,7 \pm 14,2$  versus  $-5,18 \pm 18,0$  in benignen Ergüssen ( $p < 0,001$ ).

Die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit war in den jeweiligen Kategorien unter Bestimmung des bestmöglichen Grenzwertes beziehungsweise der definierten Malignitätskriterien: (1) SUVmax 88 %, 93 % und, 90,8 %; (2.1) SUVmax 81,8 %, 100 % und 93,8 %; (2.2) %-SUV 90,9 %, 90,5 % und 90,6 %; (2.3) SUVmax und/oder %-SUV 100 %, 90,5 % und 93,8 %; (3) SUVmax 93,3 %, 88,2 % und 90,6 %; (4.1) SUVmax 81,8 %, 100 % und 92,6 %; (4.2) %-SUV 90,9 %, 87,5 % und 88,9 %; (4.3) SUVmax und/oder %-SUV 100 %, 87,5 % und 92,6 %; (5.1) SUVmax 86,7 %, 91,9 % und 89,6 %; (5.2) %-SUV 90 %, 94,4 % und 92,9 %; (5.3) SUVmax und/oder %-SUV 93,3 %, 89,2 % und 91 %; (6.1) SUVmax 88,9 %, 100 % und 92 %; (6.2) %-SUV 100 %, 100 % und 100 %; (6.3) SUVmax und/oder %-SUV 88,9 %, 100 % und 92 %.

### 5.4 Schlussfolgerung

Mittels PET/CT kann eine Abschätzung der Dignität von Pleuraergüssen erfolgen, insbesondere durch die Dual-Time-Point-Aufnahmetechnik, jeweils mit guter Sensitivität und hoher Spezifität.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Studienmodell. ....	20
Abb. 2: Flourodeoxyglukose Strukturformel. ....	21
Abb. 3: Beispiel-ROC-Kurven. ....	27
Abb. 4: Kontingenztafelbeispiel. ....	28
Abb. 5: Bronchialkarzinome und Dignität des Pleuraergusses. ....	31
Abb. 6: NSCLC Dignitätsverteilung untergliedert in Nachweisverfahren. ....	32
Abb. 7: ROC-Kurve: Bronchialkarzinome im Single-Time-Point-Verfahren. ....	35
Abb. 8: ROC-Kurve: BC im Dual-Time-Point-Verfahren. ....	38
Abb. 9: SUV-Werte in Abhängigkeit von Dignität und Aufnahmezeitpunkt. ....	41
Abb. 10: ROC-Kurve: „NSCLC“ mit Single-Time-Point PET/CT. ....	43
Abb. 11: ROC-Kurve: „NSCLC“ mit Dual-Time-Point PET/CT. ....	46
Abb. 12: ROC-Kurve: „Klinik und/oder Histopathologie/Zytologie“. ....	50
Abb. 13: Testgenauigkeiten [%] der einzelnen Parameter und Gruppen. ....	53
Abb. 14: Sensitivität, Spezifität und AUC ROC. ....	54
Abb. 15: Altersverteilung. ....	55
Abb. 16: SUVmax. ....	56
Abb. 17: %-SUVmax. ....	57
Abb. 18: Pleuraoberfläche. ....	61
Abb. 19: FDG-Speicherung. ....	63
Abb. 20: Pleuraergussmenge. ....	65
Abb. 21: FDG-Anreicherung in einem Pleuraerguss im Single-Time-Point PET/CT-Verfahren. ....	74
Abb. 22: FDG-Anreicherung in einem malignem Pleuraerguss im Dual-Time-Point F-18 FDG-PET/CT-Verfahren. ....	77
Abb. 23: FDG-Anreicherung in einem benignem Pleuraerguss im Dual-Time-Point F-18 FDG-PET/CT-Verfahren I. ....	78
Abb. 24: FDG-Anreicherung in einem benignem Pleuraerguss im Dual-Time-Point F-18 FDG-PET/CT-Verfahren II. ....	79
Abb. 25: F-18 FDG-PET/CT. ....	83

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Karzinomartenverteilung der Studie .....	30
Tab. 2: Stichprobenbeschreibung – Alter .....	30
Tab. 3: Pleuraergussdignitätsverteilung .....	31
Tab. 4: Pleuraoberflächenverteilung benigne vs. maligne .....	33
Tab. 5: Verteilung FDG-Speicherung benigne vs. maligne .....	33
Tab. 6: PE-Größenverteilung benigne vs. maligne .....	34
Tab. 7: Dignitätsverteilung im Dual-Time-Point-Kollektiv .....	34
Tab. 8: Karzinomtypverteilung .....	34
Tab. 9: AUC ROC: Bronchialkarzinome im Single-Time-Point-Verfahren .....	35
Tab. 10: Diagnostischer Wert des SUVmax .....	36
Tab. 11: Ergebnisse unter Berücksichtigung aller Bronchialkarzinomarten .....	36
Tab. 12: Verteilungstabelle der BC im Dual-Time-Point PET/CT-Verfahren .....	37
Tab. 13: AUC: BC im Dual-Time-Point-Verfahren I .....	38
Tab. 14: AUC: BC im Dual-Time-Point-Verfahren II .....	39
Tab. 15: Ergebnisse des Gesamtkollektivs (der BC) im Dual-Time-Point-Verfahren .....	40
Tab. 16: Vergleich von Single-Time-Point und Dual-Time-Point PET/CT .....	40
Tab. 17: Dignitätsverteilung der „NSCLC“ mit Dual-Time-Point PET/CT .....	41
Tab. 18: Verteilungstabelle „NSCLC“ im Single-Time-Point PET-Verfahren .....	42
Tab. 19: AUC: „NSCLC“ mit Single-Time-Point PET/CT .....	43
Tab. 20: „NSCLC“ SUVmaxFrüh .....	44
Tab. 21: Ergebnisse „NSCLC“ .....	44
Tab. 22: Häufigkeitsverteilung Dual-Time-Point .....	44
Tab. 23: Verteilungstabelle „NSCLC“ mit Dual-Time-Point PET/CT .....	45
Tab. 24: AUC: „NSCLC“ mit Dual-Time-Point PET/CT .....	46
Tab. 25: Ergebnisse der Dual-Time-Point-Fälle „NSCLC“ .....	47
Tab. 26: Karzinomartenverteilung dieser Gruppe .....	48
Tab. 27: Dignitäts- und Dual-Time-Point-Aufnahmeverteilung: „Klinik und/oder Histopathologie/Zytologie“ .....	48
Tab. 28: Ergebnisse der „Klinischen und histopathologischen/zytologischen“ Befunde .....	49
Tab. 29: Verteilungstabelle: „histopathologisch/zytologischer PE-Nachweis“ .....	51
Tab. 30: Ergebnisse der rein „histopathologisch/zytologischen“ Befunde .....	52
Tab. 31: Mittelwerte mit Standardabweichungen (Werteausdehnung) .....	59
Tab. 32: Dignitätsabhängige Pleuraergussgrößenverteilung des „Gesamtkollektivs“ .....	64
Tab. 33: Charakteristika ausgewählter PET/CT-Studien .....	70
Tab. 34: Cut-off-Punkt-Gegenüberstellung .....	73

## 8. Formelverzeichnis

Formel 1: SUV-Berechnung. ....	25
Formel 2: %-SUV-Berechnung. ....	26
Formel 3: Youden-Index-Berechnung. ....	27
Formel 4: Sensitivität. ....	28
Formel 5: Spezifität. ....	28
Formel 6: 1-Spezifität. ....	28
Formel 7: Positive Predictive Value (PPV). ....	28
Formel 8: Negative Predictive Value (NPV). ....	28
Formel 9: Genauigkeit. ....	29

## 9. Literaturverzeichnis

Acker MR, Burrell SC. Utility of 18F-FDG PET in Evaluating Cancers of Lung. *J Nucl Med Technol* 2005; 33: 69–74

Ahmad Z, Krishnadas R, Froeschle P. Pleural effusion: diagnosis and management. *J Perioper Pract* 2009; 19: 242-247

Ahmed S, Shahid RK, Rimawi R, Siddiqui AK, Rossoff L, Sison CP, Steinberg H, Rai KR. Malignant pleural effusions in lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1039–1044

Alkhaldeh K, Biersack HJ, Henke A, Ezziddin S. Impact of Dual-Time-Point F-18 FDG PET/CT in the Assessment of Pleural Effusion in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 423–428

Alkhaldeh K, Bural G, Kumar R, Alavi A. Impact of dual-time-point F-18-FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 246-252

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

American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 861-865

American Thoracic Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320–332

American Thoracic Society. Management of Malignant Pleural Effusions. *Ame J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987–2001

Anderson C, Philpott GW, Ferguson TB. The Treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974; 33: 916-922

Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, Rodriguez Panadero F, Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987–2001

Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58: ii29–ii38

Arenas-Jiménez J, Alonso-Charterina S, Sánchez-Payá J, Fernández-Latorre F, Gil-Sánchez S, Lloret-Llorens M. Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions. *Eur Radiol* 2000; 10: 681-690

Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. *Multivariate Analysemethoden*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 2006

Bender H, Biersack HJ. PET- Positronen-Emissions-Tomographie. In: Krukemeyer MG, Wagner W, Hrsg. *Strahlenmedizin- Ein Leitfaden für den Praktiker*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co., 2004: 123-144

Bernard A, de Dompure RB, Hagry O, Favre JP. Early and Late Mortality after Pleurodesis for Malignant Pleural Effusion. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 213–217

Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology. *J Nucl Med* 2000; 41: 1369–1379

Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Repetitorium Pathologie*. München: Elsevir GmbH, 2004: 220-222

Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant Seeding after Invasive Diagnostic Procedures in Patients with Pleural Mesothelioma: A Randomized Trial of Local Radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754-758

Buck AK, Halter G, Schirrmeister H, Kotzerke J, Wurziger I, Glatting G, Mattfeldt T, Neumaier B, Reske SN, Hetzel M. Imaging Proliferation in Lung Tumors with PET: 18F-FLT Versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2003; 44: 1426–1431

Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJF. Comparative Analysis of the Biochemical Parameters Used to Distinguish between Pleural Transudates and Exudates\*. *Chest* 1995; 107: 1604-1609

Canto A, Blasco E, Casillas M, Zarza AG, Padilla J, Pastor J, Tarazona V, Paris F. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusion. *Thorax* 1977; 32: 550-554

Caprio MG, Cangiano A, Imbriaco M, Soscia F, Di Martino G, Farina A, Avitabile G, Pace L, Forestieri P, Salvatore M. Dual-time-point [18F]-FDG PET/CT in the diagnostic evaluation of suspicious breast lesions. *Radiol Med* 2010; 115: 215–224

Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. *Am J Med* 1977; 63: 695–702

Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, Mizuno S, Totani Y, Ameshima S, Miyamori I, Sasaki M, Yonekura Y. 18F-FDG Accumulation with PET for Differentiation Between Benign and Malignant Lesions in the Thorax. *J Nucl Med* 2003; 44: 540–548

Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, Phalen JJ, Frick MP. Diagnostic Efficacy of PET-FDG Imaging in Solitary Pulmonary Nodules, Potential Role in Evaluation and Management. *Chest* 1993; 104: 997-1002

Duysinx BC, Larock MP, Nguyen D, Corhay J, Bury T, Hustinx R, Louis R. 18F-FDG PET imaging in assessing exudative pleural effusions. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 971–976

Duysinx BC, Nguyen D, Louis R, Cataldo D, Belhocine T, Bartsch P, Bury T. Evaluation of Pleural Disease With 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging. *Chest* 2004; 125: 489-493

Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213: 530–536

Evans AL, Gleeson FV. Radiology in pleural disease: State of the art. *Respirology* 2004; 9: 300–312

Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, Ernst A. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1656-1661

Figlin R, Mendoza E, Piantadosi S, Rusch V. Intrapleural Chemotherapy Without Pleurodesis for Malignant Pleural Effusions: LCSG Trial 861. *Chest* 1994; 106: 363S-366S

Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated Levels of Glucose Transport and Transporter Messenger RNA Are Induced by ras or src Oncogenes. *Science* 1987; 235: 1492-1495

Friedman MA, Slater E. Malignant pleural effusions. *Cancer Treat Rev* 1978; 5: 49-66

Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. *Ann Surg Oncol* 1993; 2: 160–164

Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic Trapping as a Principle of Radiopharmaceutical Design: Some Factors Responsible for the Biodistribution of 18-F-2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose. *J Nucl Med* 1978; 19: 1154-1161

Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, 2006a: Lungenkrebs Kapitel 1.2.6.1, In: Gesundheit in Deutschland. [http://www.gbebund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=10414&suchstring=bronchialkarzinom&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TXT&methode=1&vt=&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=&p\\_lfd\\_nr=1&p\\_news=&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=32445180&hlp\\_nr=3&p\\_janein=J](http://www.gbebund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=10414&suchstring=bronchialkarzinom&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=1&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=1&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=32445180&hlp_nr=3&p_janein=J) (Zugriffsdatum: 23.06.2012)

Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, 2006b: Lungenkarzinom Kapitel 5.6, In: Gesundheit in Deutschland. [http://www.gbebund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=900&suchstring=bronchialkarzinom&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TXT&methode=1&vt=&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=&p\\_lfd\\_nr=2&p\\_news=&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=32445180&hlp\\_nr=3&p\\_janein=J](http://www.gbebund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=900&suchstring=bronchialkarzinom&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=1&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=2&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=32445180&hlp_nr=3&p_janein=J) (Zugriffsdatum: 26.06.2012)

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706–714

Grillenberger A, Fritsch E. Computertomographie- Eine Einführung in ein modernes bildgebendes Verfahren. Wien: Facultas Verlags- und Buchhandels AG, 2007: 31-57

Gupta NC; Frank AR, Dewan NA, Redepenning LS, Rothberg ML, Mailliard JA, Phalen JJ, Sunderland JJ, Frick MP. Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1992; 184: 441-444

Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, Gregory JL, Waheed U, Mullet D, Atkins M. Clinical Role of F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging in Patients With Lung Cancer and Suspected Malignant Pleural Effusion. *Chest* 2002; 122: 1918-1924

Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ. The Dose Uptake Ratio as an Index of Glucose Metabolism: Useful Parameter or Oversimplification? *J Nucl Med* 1994; 35: 1308-1312

Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, Nagai A, Ohnuki T, Nishikawa T, Kusakabe K. 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: 426–431

Heighway J, Betticher DC, 2004: Lung tumors: an overview. In: Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. <http://AtlasGeneticsOncology.org/Tumors/LungTumOverviewID5030.html> (Zugriffsdatum: 03.05.2012)

Hellwig D, Baum RP, Kirsch CM. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer. *Nuklearmedizin* 2009; 48: 59–69

Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren. *Pneumologie* 2001; 55: 367-377

Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, Comans EF, Teule GJ, Postmus PE, Smit EF. The performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1231–1236

Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, Taniguchi M, Tonami H, Okimura T, Yamamoto I. Fluorine-18-FDG PET Imaging Is Negative in Bronchioloalveolar Lung Carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 1016-1020

Higashi K, Matsunari I, Ueda Y, Ikeda R, Guo J, Oguchi M, Tonami H, Yamamoto I. Value of whole-body FDG PET in management of lung cancer. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 1-14

Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. *Br J Radiol* 1973; 46: 1016-1022

Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, Machtay M, Farber LA, Alavi A. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1345-1348

Imdahl A, Jenkner S, Brink I, Nitzsche E, Stoelben E, Moser E, Hasse J. Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 324-329

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun M. Cancer Statistics 2006. *CA-Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130

Johnsrude IS, Silverman JF, Weaver MD, McConnell RW. Rapid Cytology to Decrease Pneumothorax Incidence after Percutaneous Biopsy. *Ame J Roentgenol* 1985; 144: 793-794

Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2012: 8: 12-65

Kapucu LO, Meltzer CC, Townsend DW, Keenan RJ, Luketich JD. Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Uptake in Pneumonia. *J Nucl Med* 1998; 39: 1267-1269

Keyes JW Jr. SUV: Standard Uptake or Silly Useless Value? *J Nucl Med* 1995; 36: 1836-1839

Kletter K, Becherer A. FDG-PET in der Onkologie; Methodische Grundlagen und klinische Anwendung. *Radiologe* 1999; 39: 600–609

Kim BS, Kim IJ, Kim SJ, Pak K, Kim K. Predictive Value of F-18 FDG PET/CT for Malignant Pleural Effusion in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Onkologie* 2011; 34: 298–303

Knight SB, Delbeke D, Stewart JR, Sandier MP. Evaluation of Pulmonary Lesions with FDG-PET\*- Comparison of Findings in Patients With and Without a History of Prior Malignancy. *Chest* 1996; 109: 982-988

Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N. FDG-PET/CT in der Onkologie. *Nuklearmedizin* 2007; 46: 291–301

Kubota K, Itoh M, Ozaki K, Ono S, Tashiro M, Yamaguchi K, Akaizawa T, Yamada K, Fukuda H. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 696–703

Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Ido T, Tamahashi N. Active and passive mechanisms of F-18-fluorodeoxyglucose uptake by proliferating and preneoplastic cancer cells in vivo: a microautoradiographic study. *J Nucl Med* 1994; 35: 1067-1075

Kumar R, Bhargava P, Bozkurt MF, Zhuang H, Potenta S, Alavi A. Positron emission tomography imaging in evaluation of cancer patients. *Indian J Cancer* 2003; 40: 87-100

Kumar R, Loving VA, Chauhan A, Zhuang H, Mitchell S, Alavi A. Potential of Dual-Time-Point Imaging to Improve Breast Cancer Diagnosis with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005; 46: 1819–1824

Kuwert T, Ganslandt T, Jansen P, Jülicher F, Lange H, Herzog H, Scholz D, Aulich A, Feinendegen LE. Influence of size of region of interest on PET evaluation of caudate glucose consumption. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 789-794

Lehmann TM. *Handbuch der Medizinischen Informatik*. München-Wien: Carl Hanser Verlag, 2005: 489-492

Light RW. Pleural Diseases. In: Gibson PG, Hrsg. *Evidence-based Respiratory Medicine*. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publishing Ltd, 2005: 524-529

Light RW. Erkrankungen von Pleura, Mediastinum und Zwerchfell. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2009: 2041-2044

Light RW, Eozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132: 84 –90

- Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-513
- Lin EC, Alavi A, Kinahan P. Standardized Uptake Value. In: Lin EC, Alavi A, Hrsg. *PET and PET/CT, A clinical Guide*. New York: Thieme Medical Publisher, 2005: 28-31
- Loddenkemper R. Thoracoscopy: state of the art. *Eur Respir J* 1998; 11: 213–221
- Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O’Doherty MJ, Smith MA. A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 22-30
- Longo DL. Zugang zum onkologischen Patienten. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2009: 604
- Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, Karis J, Hubner K, Delbeke D, Heiberg EV, Patz EF, Coleman RE. Prospective Investigation of Positron Emission Tomography in Lung Nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1075-1084
- Manaker S, Weinberger SE. Untersuchungsmethoden bei Erkrankungen des Respirationstraktes. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2009: 1960-1962
- Maskell NA, Butland RJA. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003; 58 (II): ii8-ii17
- Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A. Dual Time Point 18F-FDG PET for the Evaluation of Pulmonary Nodules. *J Nucl Med* 2002; 43: 871–875
- Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 271–276

Meschan I. Analysis of Roentgen Signs. Philadelphia-London-Toronto: W.B. Saunders Company, 1981

Minna JD, Schiller JH. Lungentumoren. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, Hrsg. Harrisons Innere Medizin. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2009: 686-698

Mishra E, Davies HE, Lee YCG. Malignant pleural disease in primary lung cancer. Eur Respir Monogr 2009; 44: 318-335

Moosbrugger H, Kelava A. Testtheorie und Fragebogenkonstruktion. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 2012: 183-189

Mountain CF. Revisions in the international staging system for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1710–1717

Müller NL. Imaging of the Pleura. Radiology 1993; 186: 297-309

Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Doi R, Hosotani R, Imamura M, Konishi J. Delayed 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Scan for Differentiation Between Malignant and Benign Lesions in the Pancreas. Cancer 2000; 89: 2547–2554

Nelson CA, Wang JQ, Leav I, Crane PD. The interaction among glucose transport, hexokinase, and glucose-6-phosphatase with respect to 3H-2-deoxyglucose retention in murine tumor models. Nucl Med Biol 1996; 23: 533–541

Obuchowski NA. Receiver Operating Characteristic Curves and Their Use in Radiology. Radiology 2003; 229: 3–8

Park SH, Goo JM, Jo CH. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve: Practical Review for Radiologists. Korean J Radiol 2004; 5: 11-18

Patz EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, Jochelson M, Sugarbaker DJ, Pugatch RD. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MRI imaging in predicting resectability. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 961–966

Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. The management of recurrent malignant pleural effusions: the complementary role of talc pleurodesis and pleuro-peritoneal shunting. *Cancer* 1995; 75: 801–805

Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 158-164

Präuer HW, Weber WA, Römer W, Treumann T, Ziegler SI, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [18F]fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. *Br J Surg* 1998; 85: 1506-1511

Pschyrembel W, Zink C, Dornblüth O. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 2002; 259

Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ, Greenblatt DW, Kallay MC. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Closed Pleural Biopsy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 325-328

Porcel JM, Light RW. Diagnostic Approach to Pleural Effusion in Adults. *Am Fam Phys* 2006; 73: 1211-1220

Putnam JB, Light RW, Rodriguez MR, Ponn R, Olak J, Pollak JS, Lee RB, Payne DK, Graeber G, Kovitz KL. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999; 86: 1992–1999

Rodriguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, Lopez Mejias J. Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J* 1989; 2: 366-369

Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical Applications of PET in Oncology. *Radiology* 2004; 231: 305–332

Rolston D. Accuracy of the physical examination in evaluating pleural effusion. *Clin J Med* 2008; 75: 297-303

Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernandez C, Martin C. Is It Meaningful to Use Biochemical Parameters to Discriminate between Transudative and Exudative Pleural Effusions? *Chest* 2002; 122: 1524-1529

Schaffler GJ, Wolf G, Schoellnast H, Groell R, Maier A, Smolle-Jüttner FM, Woltsche M, Fasching G, Nicoletti R, Aigner RM. Non–Small Cell Lung Cancer: Evaluation of Pleural Abnormalities on CT Scans with 18F FDG PET. *Radiology* 2004; 231: 858–865

Sajadieh H, Afzali F, Sajadieh V, Sajadieh A. Ultrasound as an Alternative to Aspiration for Determining the Nature of Pleural Effusion, Especially in Older People. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1019: 585-592

Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975; 67: 536-539

Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung*. Stuttgart: Schattauer Verlag 2007, 6: 55-57

Schindler O, Auer W. Pleuraerguss. *BÖI-Journal Intern* 2009; 22: 5-9

Schreyögg J, Weller J, Stargardt T, Herrmann K, Bluemel C, Dechow T, Glatting G, Krause BJ, Mottaghy F, Reske SN, Buck AK. Cost-Effectiveness of Hybrid PET/CT for Staging of Non–Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med* 2010; 51: 1668–1675

Sobin LH. The International Histological Classification of Tumours\*. Bull World Health Organ 1981; 59: 813-819

Statista, 2012a: Signifikanz. <http://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/122/signifikanz/> (Zugriffsdatum: 12.6.2012)

Statista, 2012b: Mittelwert und arithmetisches Mittel. <http://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/91/mittelwert-und-arithmetisches-mittel/> (Zugriffsdatum: 12.6.2012)

Statista, 2012c: <http://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/126/standardabweichung/> (Zugriffsdatum 12.12.2012)

Statistisches Bundesamt, 2007. Lungenkrebs ist die vierthäufigste Todesursache. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2007: Pressemitteilung Nr. 217 vom 25.05.2007

Statistisches Bundesamt, 2011. Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2010. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2011: Fachserie 12, Reihe 4

Stroobants S, Verschakelen J, Vansteenkiste J. Value of FDG-PET in the management of non-small cell lung cancer. Eur J Radiol 2003; 45: 49-59

Tan C, Sedrakyan A, Browne J. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29: 829-838

Toaff JS, Metser U, Gottfried M, Gur O, Deeb ME, Lievshitz G, Mercer D, Even-Sapir E. Differentiation Between Malignant and Benign Pleural Effusion in Patients With Extra-Pleural Primary Malignancies. Invest Radiol 2005; 40: 204–209

Townsend DW, Carney JPJ, Yap JT, Hall NC. PET/CT Today and Tomorrow. J Nucl Med 2004; 45: 4S–14S

Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol* 2001; 11: 1968-1974

Ugurman F, Gozu A, Gocmen S, Samurkasoglu B, Onde G, Akkalyoncu B, Eryilmaz T. Effect of iatrogenic haemorrhage on biochemical parameters in pleural effusions. *Respir Med* 2003; 97: 1265–1268

Weber WA, Avril N, Schwaiger M. Relevance of Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 356–373

De Wever W, Stroobants S, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in Lung Cancer imaging: History and Technical Aspects. *J Belg Radiol* 2007; 90: 112-119

WHO, 2012: Cancer, Fact sheet N°297. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html> (Zugriffsdatum: 10.10.2012)

Younes M, Lechago LV, Somoano JR, Mosharaf M, Lechago J. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut 1 in human cancers. *Cancer Res* 1996; 56: 1164–1167

Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. New York: Wiley-Interscience, 2002

Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, Mozley PD, Rossman MD, Albelda SM, Alavi A. Dual Time Point 18F-FDG PET Imaging for Differentiating Malignant from Inflammatory Processes. *J Nucl Med* 2001; 42: 1412–1417

## **10. Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H.- J. Biersack für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit zur Anfertigung dieser in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn.

Meinen besonderen Dank möchte ich PD Dr. med. Ezziddin für seine hilfreiche Unterstützung und Betreuung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit aussprechen.

Auch möchte ich mich bei meiner ganzen Familie und meinem Freund bedanken, die mich nicht nur mit viel Geduld unterstützt haben, sondern mich auch stets aufgebaut haben und für die erforderliche Abwechslung gesorgt haben.