

Aus dem Bereich Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
(Direktor: Prof. Dr. med. Samer Ezziddin)

**Volumetrie der Lungenkarzinome – ein Vergleich von Pathologie, FDG-PET und CT**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2015

vorgelegt von: Sebastian Mai

geb. am: 24.10.1985 in Dudweiler

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
1.1 Abstract	6
<b>2 Einleitung</b>	<b>8</b>
2.1 Epidemiologie	8
2.2 Diagnosestellung	9
2.2.1 CT Thorax	10
2.2.2 Bronchoskopie	11
2.2.3 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit <sup>18</sup> F-Fluordesoxyglucose (FDG)	11
2.2.4 Mediastinoskopie	13
2.3 Therapie des Lungenkarzinoms	15
2.3.1 Operative Therapie	16
2.3.2 Chemotherapie	16
2.3.3 Strahlentherapie	17
2.3.4 PET-basierte Bestrahlungsplanung	17
2.3.5 Neue Therapieoptionen	18
2.4 Prognose	19
2.4.1 Metabolisches Tumolvolumen als prognostischer Marker	19
2.5 Fragestellung	20
<b>3 Material und Methodik</b>	<b>21</b>
3.1 Erfassung der PET-Daten	21
3.2 Erfassung der CT-Daten	21
3.3 Pathologie	22
3.4 Kontrastbasierter Algorithmus	26
3.5 CT-Volumina	28
3.6 Statistische Analyse	29
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1 Vergleich der Tumolvolumina	32
4.2 Vergleich der maximalen Tumordurchmesser	36
4.3 Ausschluss aus der Studie	39
<b>5 Diskussion</b>	<b>41</b>
5.1 Tumolvolumenbestimmung im CT	42
5.2 Vergleich mit der Literatur	44
5.3 Einschränkungen	46
<b>6 Schlussfolgerung</b>	<b>48</b>
<b>7 Abkürzungen</b>	<b>49</b>

<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>59</b>
9.1	Abbildungsverzeichnis .....	59
9.2	Tabellenverzeichnis .....	60
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>61</b>
<b>11</b>	<b>Publikationen .....</b>	<b>62</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>63</b>

# 1 Zusammenfassung

**Ziel:** Die FDG-PET Untersuchung ist als diagnostisches Werkzeug bereits in der klinischen Routine bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) etabliert. Darüber hinaus werden die Ergebnisse von FDG-PET-Untersuchung in Studien auch für die Bestrahlungsplanung bei Lungenkarzinomen genutzt. Hierfür wurde in der hiesigen Klinik eine Methode zur halbautomatischen Konturierung der Tumore mit Hilfe eines kontrastbasierten Algorithmus entwickelt. Die Validierung dieser Methode erfordert einen Vergleich mit einem Goldstandard, den nur die Pathologie liefern kann. Mit der vorliegenden Arbeit sollte die Möglichkeit geschaffen werden, die Ergebnisse der PET-Tumorkonturierung mit einem pathologischen Referenzvolumen als Goldstandard vergleichen zu können. Darüber hinaus beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Frage, inwiefern die Ergebnisse der Auswertung der PET-Daten unter Einsatz des genannten Algorithmus mit den morphologischen Tumolvolumina aus CT-Daten, und wiederum die Volumina beider bildgebender Verfahren mit den vorliegenden pathologischen Referenzvolumina übereinstimmen.

**Methode:** Es wurde ein Verfahren entwickelt, das es erlaubt, die pathologischen Referenzvolumina mit hoher Genauigkeit zu bestimmen. Das Verfahren umfasst folgende Schritte (1) Lamellieren der nativen Tumore in standardisierter Form, (2) Aufnahme von digitalen Makrofotographien sämtlicher Tumorscheiben (3) manuelle Konturierung der Tumore auf den Makro-Fotographien unter Verwendung der Software ImageJ zur Bestimmung des maximalen Tumordurchmessers und der Ausdehnung der Tumor in jeder Schicht (4) Berechnung der Tumolvolumina mit Interpolation über die Schichtdicke. Darüber hinaus wurden die morphologischen Tumolvolumina aus den CT-Schnitten mit Hilfe der Software PulmoTREAT (Frauenhofer MeVIS) bestimmt, die eine halbautomatische Volumetrie von Lungenrundherden erlaubt. Die CT-Volumina sowie vorliegende Ergebnisse der PET-Volumenkonturierung wurden mit den pathologischen Referenzen verglichen.

**Ergebnisse:** In der vorliegenden Arbeit wurde die Methode bei fünfzehn Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom eingesetzt. Sie erlaubte die Bestimmung der pathologischen Referenzvolumina aus den nativen Präparaten, d.h. vor Einlegen in Formalin und damit vor Einsetzen von möglichen Schrumpfungartefakten. Durch die Interpolation über die Schichtdicke konnte die Genauigkeit der Volumenbestimmung weiter verbessert werden. Der Vergleich mit den Konturierungsergebnissen der bildgebenden Verfahren ergab sowohl für die aus den CT-Daten bestimmten Volumina als auch für die vorliegenden PET-Volumina eine signifikante Korrelation mit den Referenzwerten aus der pathologischen Analyse

(Pearson-Korrelationskoeffizient für beide Bestimmungen  $>0,95$ ,  $p\text{-Wert}<0,0001$ ). Während die maximalen Durchmesser für beide bildgebende Verfahren ähnliche Werte ergaben ( $51,4\pm 19,8$  mm für die CT vs.  $53,4\pm 19,1$  mm für die PET) und den Referenzwert aus den Daten der Pathologie nur geringfügig überschätzten (mittlerer Fehler CT:  $4,3\pm 3,2$  mm, PET:  $6,2\pm 5,1$  mm), wurden für die Volumina größere Unterschiede beobachtet: sowohl die PET-basierte als auch die CT-basierte Volumetrie führte zu einer Überschätzung des Volumens, wobei die CT-Volumina für alle Patienten größer waren als die PET-basierten Werte (CT:  $46,6\pm 27,4$  % vs. PET:  $32,5\pm 26,5$  %).

**Schlussfolgerung:** Mit der vorliegenden Arbeit wurde ein robustes Verfahren entwickelt, um Referenzvolumina aus pathologischen Präparaten mit hoher Genauigkeit bestimmen zu können. Dadurch ergab sich die Möglichkeit, den Vergleich mit den Ergebnissen bildgebender Methoden nicht nur über die Bestimmung des maximalen Durchmessers, sondern auch über den Vergleich von Tumervolumina führen zu können. Die Methode des pathologischen Goldstandards konnte erfolgreich an Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom für einen Vergleich mit den Konturierungsergebnissen aus den bildgebenden Verfahren, CT und PET genutzt werden. Die Analyse der Patientendaten zeigte eine gute Korrelation zwischen den PET-Volumina, die über einen kontrastbasierten Algorithmus ermittelt wurden, den halbautomatisch konturierten CT-Volumina und den pathologischen Referenzwerten.

## 1.1 Abstract

**Purpose:** Because of its high diagnostic accuracy PET imaging by using FDG has already been introduced into the clinical routine for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Furthermore, the use of molecular imaging by PET has also been integrated in radiation oncology and today provides valuable information in radiation therapy treatment planning of NSCLC. Therefore, the local department of nuclear medicine has been addressed the problem of PET segmentation in recent years and has proposed a contrast-oriented algorithm for semi-automatic PET-tumour delineation in patients with NSCLC. The main challenge in the use of any segmentation algorithm, however, is its validation. The aim of the current work was to offer a possibility to compare the PET delineated tumour volume with a reference found in pathological specimen. Beyond that the current work compares the anatomical tumour volume delineated on CT data with the PET delineated tumour volume and both, PET and CT volumes with the pathological reference.

**Methods:** A procedure has been developed that allows to determine the pathological reference volume with a high accuracy. This procedure comprises the following steps (1) lamination of the native tumour tissue in a standardized way, (2) capturing of digital macro photographs of all tumour slices (3) manual contouring of the tumour tissue in macro photographs using the ImageJ software to determine the maximal tumour diameter and the tumour area of each slice (4) calculating the tumour volumes using an interpolation algorithm. Furthermore, the anatomical tumour volume has been determined on CT data using the PulmoTREAT software (Frauenhofer MeVIS) that allows a semi-automatrical volumetry of lung nodules.

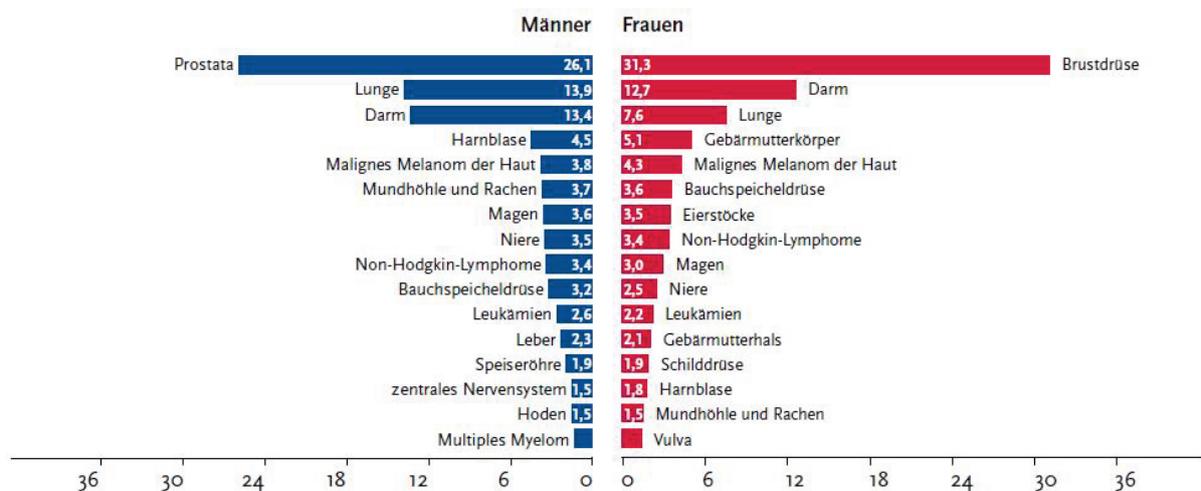
**Results:** In the current work, this method has been used to investigate fifteen patients with non-small cell lung cancer. It provides a possibility to determine the pathological reference volume on native specimen that means before any contact with formalin and because of that, no shrinking artefacts have to be considered. By introducing an interpolation algorithm over the slice thickness the accuracy of tumour volume determination has been improved. The delineated volumes and maximal diameters measured on PET and CT images significantly correlated with the pathology reference (both  $r > 0.95$ ,  $p < 0.0001$ ). Both PET and CT contours resulted in overestimation of the pathological volume (PET  $32.5 \pm 26.5$  %, CT  $46.6 \pm 27.4$  %). CT volumes were larger than those delineated on PET images (CT  $60.6 \pm 86.3$  ml, PET  $48.3 \pm 61.7$  ml). Maximal tumour diameters were similar for PET and CT ( $51.4 \pm 19.8$  mm for CT versus  $53.4 \pm 19.1$  mm for PET), slightly overestimating the pathological reference (mean difference CT  $4.3 \pm 3.2$  mm, PET  $6.2 \pm 5.1$  mm).

**Conclusion:** In the current investigation, a procedure was proposed that allows robust determination of a reference volume in pathological specimen with a high accuracy. The proposed method offers a reliable reference for PET- and CT-based tumour volume determination considering not only maximum tumour diameter but also tumour volume. This method of pathological gold standard has been applied successfully on patients with non-small cell lung cancer. Here, PET tumour delineation by a contrast-oriented algorithm as well as CT-delineation by a semi-automated contouring method showed a good correlation with pathological findings in NSCLC considering both, the maximum diameter as well as the volume of the primary tumours with CT-based tumour volumes being systematically larger than PET-based tumour volumes.

## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie

Das Lungenkarzinom ist der derzeit zweit- bzw. dritthäufigste maligne Tumor in Deutschland. Von 252.390 Krebsneuerkrankungen im Jahr 2010 bei Männern machte das Lungenkarzinom 35.040 Fälle und damit 13,9% aus. Bei Frauen lag die Zahl der Tumorneuerkrankungen bei 224.910. Hiervon waren 17.030 Fälle (7,6%) mit Lungenkarzinom zu verzeichnen. Somit liegt das Lungenkarzinom im Jahr 2010 bei Männern auf Rang 2, bei Frauen auf Rang 3 der häufigsten malignen Tumore (Kaatsch, Spix et al. 2013).

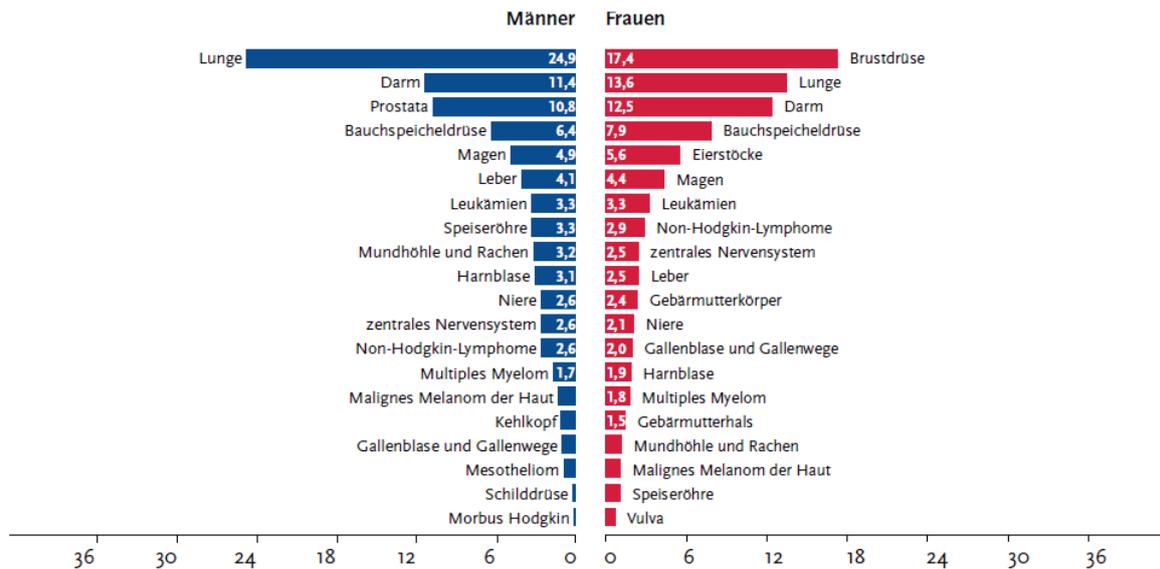


**Abb. 2.1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010, aus: (Kaatsch, Spix et al. 2013)**

Trotz des stetigen medizinischen Fortschritts ist das Lungenkarzinom nach wie vor durch eine hohe Sterblichkeitsrate gekennzeichnet. So wird die relative 5-Jahren-Überlebensrate mit Lungenkrebs in Deutschland zwischen 14% und 19% bei Männern, und für Frauen mit 17% bis 28% angegeben.

Im Jahr 2010 war das Lungenkarzinom in Deutschland mit 24,9% die häufigste Krebstodesursache bei Männern. Bei Frauen lag der Anteil bei 13,6% und damit an zweiter Stelle hinter malignen Neoplasien des Brustgewebes (Kaatsch, Spix et al. 2013).

In den Vereinigten Staaten steht das Lungenkarzinom seit über 30 Jahren sogar auf dem ersten Platz der Todesfälle an Krebserkrankungen bei Männern und Frauen und steht mit 82,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr bei Männern und 55,9 bei Frauen jeweils an zweiter Stelle der Inzidenzen maligner Erkrankungen hinter Prostata bzw. Brustgewebe (Jemal, Simard et al. 2013).



**Abb. 2.2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2010, aus: (Kaatsch, Spix et al. 2013)**

Im Rahmen des diagnostischen Prozesses einer malignen Neoplasie der Lunge hat sich aufgrund der Verschiedenheit des therapeutischen Procedere eine Aufteilung in das kleinzellige Lungenkarzinom (small cell lung cancer, SCLC) auf der einen und demgegenüber das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) auf der anderen Seite etabliert. Der überwiegende Teil der Patienten (ca. 80%) ist am NSCLC erkrankt, was sich auch durch die Heterogenität dieser Gruppe an Tumoren erklärt. So werden u.a. die verschiedenen Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinom und das adenosquamöse Karzinom unter dieser Entität zusammengefasst (Travis 2011).

Aus Sicht der Pathologie ist die zweigleisige Einteilung in die beiden genannten Gruppen (SCLC und NSCLC) entsprechend der klinischen Praxis nicht zufrieden stellend, da sich die in der Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome zusammengefassten Tumore histomorphologisch-phänotypisch stark unterscheiden (Goeckenjan, Sitter et al. 2010).

Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom untersucht, sodass im weiteren Text der Begriff des Lungenkarzinoms synonym für das NSCLC verwendet wird.

## 2.2 Diagnosestellung

Patienten mit Lungenkarzinomen präsentieren sich vor der Entdeckung der Grunderkrankung meist mit unspezifischen Symptomen, wobei die häufigsten Symptome Husten, Gewichtsverlust, Luftnot und Brustschmerzen sind. Dabei werden zu etwa gleichen Verhältnissen die Symptome durch den Primärtumor, die Metastasen und die Schwächung des Gesamtorganismus durch das Tumorleiden verursacht (Spiro, Gould et al. 2007).

Andererseits fallen Lungenkarzinome als Zufallsbefunde im Rahmen von Thorax-Röntgenbildern in der Routine auf, wenn diese zur Abklärung von Atembeschwerden angefertigt werden (Fraser and Müller 1999).

Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf das Vorliegen eines Lungenkarzinoms geäußert wird, ist entsprechend der aktuellen Leitlinie die Basisdiagnostik, wie sie in der folgenden Tabelle aufgeführt ist, durchzuführen (modifiziert nach (Goeckenjan, Sitter et al. 2010)).

Anamnese
Klinische Untersuchung
Laboruntersuchungen (Blutbild inkl. Differenzialblutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter, Gerinnungswerte)
Röntgen Thorax (p.a. und seitlich)
Spiral-CT Thorax (inkl. Oberbauchregion einschließlich Nebennieren)
Bronchoskopie
Sonographie des Abdomens

**Tabelle 2.1: Basisdiagnostik bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom**

### **2.2.1 CT Thorax**

Die Computertomographie liefert als Instrument der morphologischen Bildgebung Informationen mit hoher Auflösung. So kann die Ausdehnung des Tumors beurteilt werden. Diese Informationen dienen einerseits der Einschätzung der intra- und extrathorakalen Ausdehnung des Tumors und andererseits der Beurteilung der technischen Machbarkeit einer Tumoresektion (Silvestri, Gould et al. 2007).

Einschränkungen in der Aussagekraft der CT sind vor allem bei der Beurteilung der mediastinalen Lymphknoten zu sehen. In der CT kann lediglich eine Aussage über die Größe der Lymphknoten getroffen werden. Die Korrelation von Größe und Malignität ist jedoch nur eingeschränkt heranzuziehen, da sowohl gezeigt wurde, dass Lymphknotenmetastasen in 21% der normal großen Lymphknoten vorkommen, als auch dass in 40% der vergrößerten Lymphknoten keine malignen Zellen nachzuweisen sind (Arita, Kuramitsu et al. 1995; Arita, Matsumoto et al. 1996).

In einigen Fällen, z.B. bei der Beurteilung einer Infiltration der Thoraxwand oder bei einem Pancoast-Tumor, ist ergänzend zur CT eine MRT-Untersuchung sinnvoll, da hier der Weichgewebekontrast besser ist (Bonomo, Ciccotosto et al. 1996).

Aufgrund der morphologischen Aussagekraft der CT mit genauen Angaben zur Tumorlokalisation ist sie zur Gewährleistung einer zielgerichteten Untersuchung der Bronchoskopie vorgeschaltet.

### **2.2.2 Bronchoskopie**

Die Diagnosestellung eines Lungenkarzinoms erfolgt in aller Regel durch mikroskopisch-morphologische Begutachtung an bioptisch gewonnenem Gewebe. Hier stellt die Bronchoskopie die wichtigste Methode dar und weist bei zentralen Tumoren eine Sensitivität von 88% auf. Für periphere Tumore, die von endoluminal nicht sichtbar sind, liegt die Sensitivität mit 78% etwas niedriger (Rivera and Mehta 2007). Des Weiteren hat sich die Punktion vergrößerter mediastinaler Lymphknoten durch Anwendung der transbronchialen Nadelaspiration (TBNA) zur Histologiegewinnung während der Untersuchung als hilfreich und sicher erwiesen (Tolosa, Harpole et al. 2003).

Die technischen Fortschritte der letzten Jahre mit der Einführung endosonographischer Methoden haben die Treffsicherheit im Vergleich zur „blinden“ Punktion erhöht (Micames, McCrory et al. 2007). Als mögliche Verfahren stehen hier die endobronchiale ultraschallgeführte Nadelaspiration (EBUS-NA) als auch eine transösophageale ultraschallgestützte Feinnadelaspiration (EUS-FNA) zur Verfügung (Herth, Ernst et al. 2006; Detterbeck, Jantz et al. 2007).

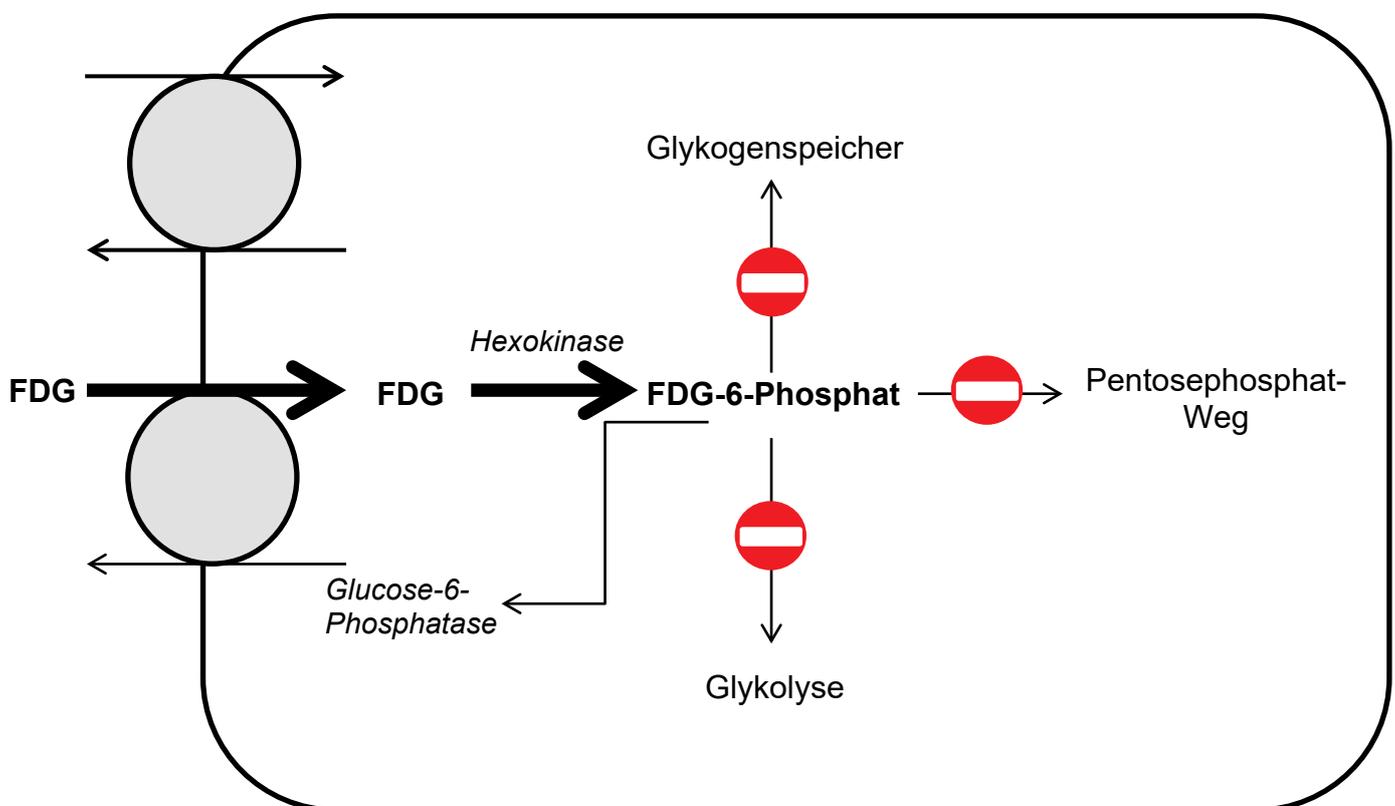
### **2.2.3 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit <sup>18</sup>F-Fluordesoxyglucose (FDG)**

Bei der FDG-PET-Untersuchung werden mit Fluor-18 (<sup>18</sup>F) radioaktiv markierte Glucosemoleküle verwendet, um den Glucosestoffwechsel im Körper sichtbar zu machen (Gambhir 2002; Jerusalem, Hustinx et al. 2003). Maligne Zellen benötigen aufgrund ihres schnelleren Wachstums vermehrt Glucose (Dang and Semenza 1999). Durch eine vermehrte Expression von Glucose-Transportern gelingt es Tumorzellen ihren erhöhten Energiebedarf durch vermehrte Glucoseaufnahme zu decken (Gatenby and Gillies 2004). Diese Eigenschaft maligner Zellen kann diagnostisch mittels FDG-PET genutzt werden, um Tumoren zu detektieren und bildlich darzustellen (Gambhir 2002; Jerusalem, Hustinx et al. 2003). Der Mechanismus der Anreicherung des Radiopharmakons innerhalb der Zelle wird in der folgenden Abbildung 2.3 dargestellt.

Bezüglich Lungentumoren eignet sich die FDG-PET-Untersuchung zur Beurteilung von suspekten Rundherden, da eine Aussage zur Art des Herdes, dem mediastinalen Lymphknotenstatus und auch zum Vorhandensein von Fernmetastasen getroffen werden kann (Grgic, Yuksel et al. 2010). Des Weiteren kann durch diese nicht-invasive Methode eine Selektion des Patientengutes erfolgen, das einer invasiven Diagnostik (z.B. einer Mediastinoskopie) zugeführt wird (Baum, Hellwig et al. 2004). Außerdem kann durch die Durchführung einer FDG-PET-Untersuchung im Rahmen des Stagings des Lungenkarzinoms rund 20% der Patienten eine aussichtslose Operation durch die zusätzlich

gewonnenen Informationen (mediastinaler Lymphknotenstatus, Fernmetastasen) erspart werden (van Tinteren, Hoekstra et al. 2002).

Die ausgesprochen gute Spezifität der FDG-PET wird negativ beeinflusst durch diverse Faktoren. Hierzu zählen sowohl eine diabetische Stoffwechsellage zu Beginn der Untersuchung (Langen, Braun et al. 1993) als auch entzündliche Prozesse, die wegen des ebenfalls erhöhten Stoffwechsels falsch positive Ergebnisse liefern können (Zhuang, Pourdehnad et al. 2001). Einbußen bezüglich der Sensitivität müssen bei kleineren Läsionen mit einem Durchmesser unter 1,2 cm aufgrund der technischen Auflösung der Untersuchung hingenommen werden (Halter, Storck et al. 2000).



**Abb. 2.3** Mechanismus der Anreicherung des Radiopharmakons FDG in der Zelle.

Das Glucose-Analogon FDG gelangt über die gleichen Transportmoleküle in die Zelle wie die Glucose selbst, jedoch mit deutlich erhöhtem Umsatz. Danach wird FDG durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert, was zu einem Anfall einer großen Menge FDG-6-Phosphat führt. Diese Substanz kann den üblichen Stoffwechselwegen nicht zugeführt werden, sodass sie in der neoplastischen Zelle anreichert. Der einzige Weg die Zelle wieder zu verlassen, ist die Dephosphorylierung durch das langsame Enzym Glucose-6-Phosphatase. nach: (Vansteenkiste 2003).

#### **2.2.4 Mediastinoskopie**

Über einen langen Zeitraum hinweg galt die Mediastinoskopie als Goldstandard des Stagings der mediastinalen Lymphknotenstationen (Toloza, Harpole et al. 2003; Detterbeck, Jantz et al. 2007).

Die überragende Spezifität (nahezu 100%) dieser Methode ist durch die Möglichkeit zur Gewinnung von Probenmaterial zur histologischen Sicherung zu erklären. Dabei müssen bezüglich der Sensitivität (81%) Abstriche gemacht werden. Dies ist vor allem dadurch zu erklären, dass über den regelhaft gewählten zervikalen Zugang die Lymphknotenstationen 5, 6, 8, 9 (aorto-pulmonales Fenster, paraaortal, paraösophageal, und der Bereich des Lig. pulmonale, vgl. Abb. 2.4) nicht zu erreichen sind. Die prä- und paratrachealen sowie die infracarinalen Lymphknoten sind hingegen von diesem Zugangsweg aus gut zu erreichen (Lemaire, Nikolic et al. 2006; Hinterthaler and Stamatis 2008). Eine bessere Sensitivität ist mittels neuerer Verfahren, z.B. der videoassistierten mediastinoskopischen Lymphadenektomie (VAMLA) zu erreichen. Hier werden Sensitivitätsraten von über 93% angegeben (Leschber, Holinka et al. 2003; Hinterthaler and Stamatis 2008).

Die invasive Diagnostik des Mediastinums mittels Mediastinoskopie weist ein relevantes Komplikationsrisiko auf. So wird ein summiertes Komplikationsrisiko mit 3% angegeben, wobei die häufigsten Komplikationen Blutungen, Recurrensläsionen, Trachealverletzungen und Pneumothoraces sind. Eine Mortalitätsrate liegt bei 0,2% (Hammoud, Anderson et al. 1999).

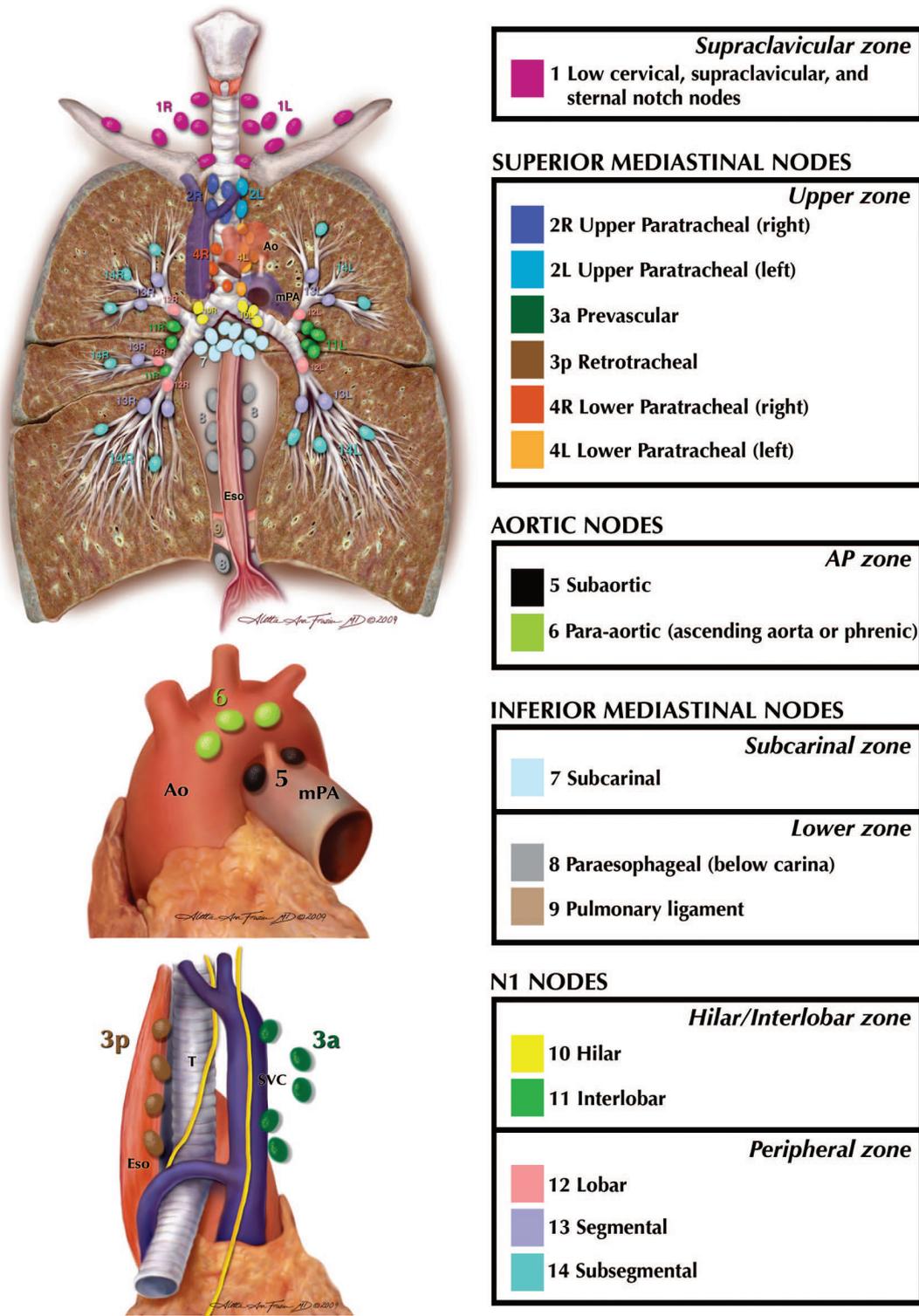


Abb. 2.4 : International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)-Lymphknoten-Landkarte.

Neben den Lymphknoten-Stationen zum Staging des Lungenkarzinoms sind zusätzlich „Zonen“ dargestellt. Diese sollen der Prognose-Abschätzung dienen, aus: (Rusch, Asamura et al. 2009).

## 2.3 Therapie des Lungenkarzinoms

Die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms stützt sich auf drei Säulen: Operation, Strahlen- und Chemotherapie.

Während in frühen Tumorstadien die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl ist, um eine kurative Behandlung zu ermöglichen (Goeckenjan, Sitter et al. 2010), ist auch die Strahlentherapie ein etabliertes Verfahren, insbesondere bei Patienten mit „funktioneller“ Inoperabilität (z.B. schwere Lungenfunktionseinschränkung, ausgeprägte Komorbiditäten, fortgeschrittenes Alter) (Rowell and Williams 2001; Goeckenjan, Sitter et al. 2010).

Sind die Größe des Primärtumors und der Befall der Lymphknoten bereits weiter fortgeschritten, so ist eine multimodale Therapie indiziert. Hier muss im Einzelfall entsprechend der Vorgaben der Leitlinie interdisziplinär in sog. Tumorkonferenzen entschieden werden. Exemplarisch zeigt die Abbildung 2.5 ein Flussdiagramm zur Therapieentscheidung im Stadium IIIA.

Treten Fernmetastasen hinzu (Stadium IV), so werden sowohl Strahlen- als auch Chemotherapie in palliativer Indikation angewendet (Goeckenjan, Sitter et al. 2010).

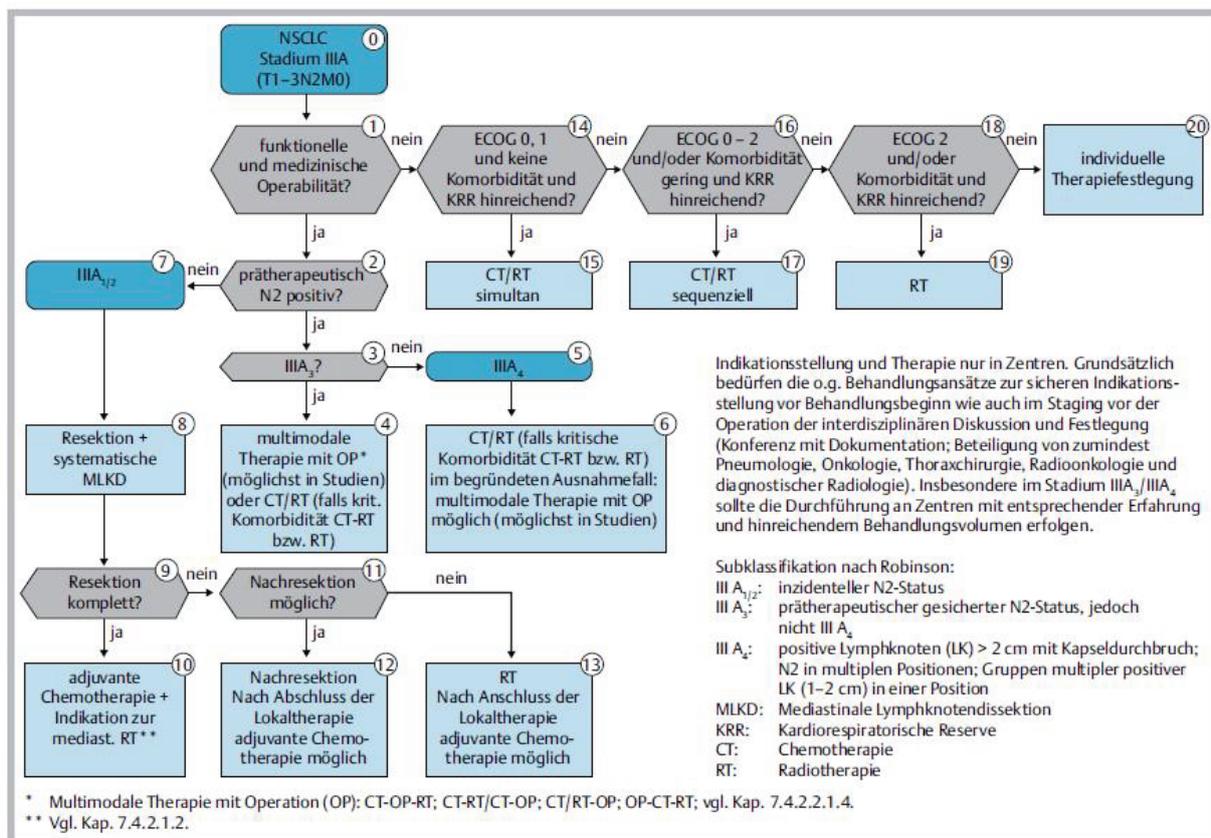


Abb. 2.5: Therapie-Algorithmus im Stadium IIIA, aus: (Goeckenjan, Sitter et al. 2010)

### **2.3.1 Operative Therapie**

Der Umfang der operativen Therapie hängt stark von der Tumorlokalisation sowie dem Befall von hilären und mediastinalen Lymphknoten ab. So ist im Stadium I die Lobektomie mit ipsilateraler Lymphknotendissektion als Standardverfahren anzusehen, während in fortgeschrittenen Stadien eine Manschettenresektion oder eine Pneumonektomie zum Einsatz kommen. Im Einzelfall können auch Verfahren mit eingeschränkter Resektion, insbesondere bei reduzierter pulmonaler Reserve erwogen werden. (Goeckenjan, Sitter et al. 2010)

Zeigt sich eine Infiltration der Thoraxwand, so ist eine entsprechende Ausweitung der Resektion vorzunehmen. (Detterbeck, Lewis et al. 2013)

Generell ist unter Schnellschnittbedingungen die Tumorfreiheit der Absetzungsränder sicherzustellen, da im Falle einer unvollständigen Resektion (R1-Situation) eine deutliche Verschlechterung der Prognose resultiert (Gould, Bonner et al. 1999; Yue and Wang 2014).

### **2.3.2 Chemotherapie**

Eine weitere Säule der Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ist die Chemotherapie. Generell können drei Arten der Applikation einer Chemotherapie unterschieden werden: neo-adjuvante, adjuvante und definitive Chemotherapie.

Bei einem neo-adjuvanten Ansatz wird eine Chemotherapie vor einer operativen Therapie durchgeführt, um z.B. eine Verkleinerung des Tumors („Downstaging“) zu erreichen. Ein derartiges Therapiekonzept wurde in der Vergangenheit in mehreren Studien für das NSCLC untersucht. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse (Fehlen eines signifikanten Therapievorteils) wird jedoch ein Einsatz dieses Konzeptes außerhalb von Studien nicht empfohlen (Depierre, Milleron et al. 2002; Pisters, Vallieres et al. 2010).

Ein weiterer Therapieansatz ist die adjuvante bzw. post-operative Chemotherapie. Empfohlen wird eine platinhaltige Chemotherapie zumeist in Kombination mit Vinorelbin (Stadium IB, II, IIIA1 und IIIA2) (Arriagada, Bergman et al. 2004; Sedrakyan, Van Der Meulen et al. 2004; Douillard, Rosell et al. 2006). Eine Entscheidung zur Chemotherapie muss jedoch immer in Abhängigkeit der Komorbiditäten und des Alters erfolgen, da diese einen entscheidenden Anteil an der Rate der Therapie-Komplikationen haben (Alam, Shepherd et al. 2005).

Eine besondere Rolle kommt der definitiven Chemotherapie zu, die in Fällen mit fortgeschrittenem Tumorstadium oder Inoperabilität aufgrund von Komorbiditäten Anwendung findet, zumeist in Kombination mit einer Strahlentherapie. Im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung verbessert die Chemotherapie im Stadium III die Prognose deutlich, wobei die gleichzeitige (simultane) Therapie der sequenziellen Abfolge von Chemotherapie

und Bestrahlung überlegen zu sein scheint (Le Chevalier, Arriagada et al. 1994; Furuse, Fukuoka et al. 1999). Insbesondere im Stadium IV stellt die palliative Chemotherapie die einzige therapeutische Option dar. Da in diesem fortgeschrittenen Stadium mit schlechter Prognose die Lebensqualität ein Gütekriterium der Therapie ist, wurden vergleichende Studien zwischen einer Chemotherapie und einer reinen Begleitung des Patienten im Sinne einer „Best supportive Care“ angestellt. Es zeigte sich ein Vorteil der Chemotherapie sowohl in Bezug auf die Lebenszeitverlängerung als auch die Lebensqualität (Thongprasert, Sanguanmitra et al. 1999; Spiro, Rudd et al. 2004).

### **2.3.3 Strahlentherapie**

Eine weitere Therapieoption ist die Strahlentherapie. Diese stellt in den Stadien I und II bei Patienten, die aufgrund ihrer fehlenden pulmonalen Reserve oder den vorhandenen Komorbiditäten, einer Operation unter kurativem Ansatz nicht zugeführt werden können, die Therapie der Wahl dar (Rowell and Williams 2001).

Eine postoperative Strahlentherapie wird in diesen Stadien ebenso wenig wie eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (Goeckenjan, Sitter et al. 2010).

In den fortgeschritteneren Stadien hingegen, gewinnt die Strahlentherapie deutlich an Bedeutung. So bringt beispielsweise die postoperative Bestrahlung bei Patienten mit N2-Status einen signifikanten Überlebensvorteil (Lally, Zelterman et al. 2006).

In der aktuellen S3-Leitlinie heißt es sogar: „Die definitive Strahlentherapie des Primärtumors und des befallenen Lymphabflusses ist im Stadium III eine Therapie in lokal kurativer Intention“ (Goeckenjan, Sitter et al. 2010).

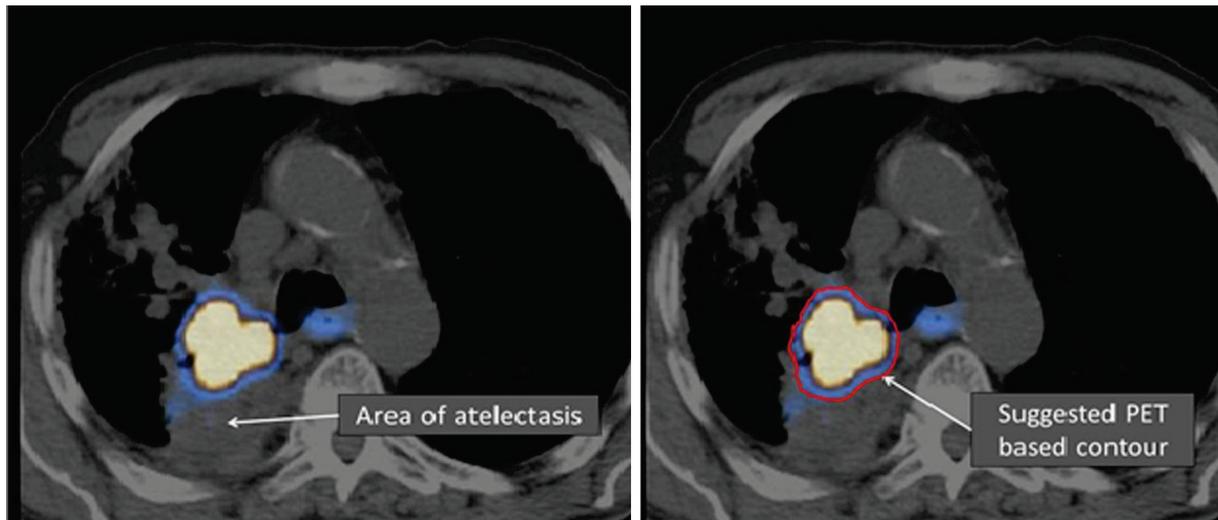
Dennoch sind die Überlebensraten nach alleiniger Strahlentherapie, wie bereits oben beschrieben, ernüchternd, sodass eine kombinierte Radio-Chemotherapie empfohlen wird (Pritchard and Anthony 1996).

Auch in palliativen Situationen ist die Radiotherapie von großer Bedeutung und vermag hier eine gute Symptomkontrolle z.B. bei Hämoptysen, Husten, Thoraxschmerzen sowie der oberen Einflusstauung zu bewirken (Erridge, Gaze et al. 2005).

### **2.3.4 PET-basierte Bestrahlungsplanung**

In mehreren Arbeiten konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass beim NSCLC eine klare Beziehung zwischen Dosis und Wirkung bei der Anwendung der Strahlentherapie besteht (Dosoretz, Katin et al. 1992; Sullivan, Carmichael et al. 1996; Sibley, Jamieson et al. 1998). Aus diesem Zusammenhang folgt, dass die Definition eines unzureichend großen Bestrahlungs-Zielvolumens das Risiko eines Lokalrezidivs erhöht.

Da anhand der CT-Daten eine Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und atelektatischem Lungengewebe schwierig ist, führt die Bestrahlungsplanung mit Hilfe von CT-Daten häufig zu einer Bestrahlung großer Teile potentiell gesunden Lungengewebes (Nestle, Walter et al. 1999). Wird hingegen auf PET-Daten zur Bestrahlungsplanung zurückgegriffen, so besteht die Möglichkeit das gesunde Gewebe zu schonen und hierdurch die Dosis im Tumorgewebe erhöhen zu können (Nestle, Kremp et al. 2006; De Ruyscher and Kirsch 2010; Konert, Vogel et al. 2015).



**Abb. 2.6:** Definition des Tumolvolumens für die Bestrahlungsplanung auf der Basis von PET-Daten.

Gezeigt ist ein atelektatischer Bezirk im rechten Lungenoberlappen. Anhand der CT-Daten ist eine Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und tumorfreiem Gewebe aufgrund der fehlenden Dichteunterschiede zwischen Tumor und angrenzender Atelektase nicht ausreichend möglich. Hier empfiehlt sich die Definition des Tumolvolumens anhand der FDG-Anreicherung im PET, aus: (Konert, Vogel et al. 2015).

### **2.3.5 Neue Therapieoptionen**

Neben den oben genannten Therapieoptionen gewinnen auch zunehmend zielgerichtete Therapieoptionen (sog. „targeted therapy“) an Bedeutung. Hierbei handelt es sich um Medikamente mit einem Angriffspunkt speziell im Tumorgewebe (im Gegensatz zur Chemotherapie, die unspezifisch alle Zellen des Körpers angreift). Voraussetzung für diese Medikamente ist die Identifizierung einer passenden Genmutation im Tumorgewebe (z.B. EGF-R-Mutation oder ALK-Translokation) (Lynch, Bell et al. 2004; Soda, Choi et al. 2007; Imielinski, Berger et al. 2012).

Insbesondere für die Medikamente bei Vorliegen einer EGF-R-Mutation konnte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich mit einer Standard-Chemotherapie gezeigt werden (Mok, Wu et al. 2009; Sequist, Yang et al. 2013).

Hier sind teilweise weitere Medikamente im Entwicklungs- oder Zulassungsstadium. Eine molekulargenetische Testung ist aufgrund der relevanten Therapieoptionen insbesondere im Stadium IIIB und IV unverzichtbar (Tessmer and Kollmeier 2015).

Überdies sind immunologische Therapieansätze mit monoklonalen Antikörpern in der Vergangenheit vorangetrieben worden. Frühe Therapiestudien deuten hier auf gute Ergebnisse hin, jedoch bleiben noch die Ergebnisse größerer klinischer Studien abzuwarten (Reinmuth, Heigener et al. 2015).

## **2.4 Prognose**

Betrachtet man die gesamte Gruppe der diagnostizierten Patienten, so ist mit rund 70% ein hoher Prozentsatz derer zu verzeichnen, die sich bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befinden. Eine Tumoresektion ist hier meist nicht mehr möglich (Travis 2011). So werden 39 % der Patienten im Stadium IV diagnostiziert (Goeckenjan, Sitter et al. 2010).

In Anbetracht dieser Daten und der Tatsache, dass nur eine Resektion des Tumors einen kurativen Ansatz darstellt, ist die genaue Klassifizierung des TNM-Stadiums zur Therapieplanung unabdingbar.

### **2.4.1 *Metabolisches Tumolvolumen als prognostischer Marker***

Neben der TNM-Klassifikation, in der zur Definition des T-Stadiums eine eindimensionale Messung der Tumorausdehnung anhand von CT- oder MRT-Daten gefordert wird (Goldstraw, Ball et al. 2011), scheint auch eine Prognose-Abschätzung anhand des metabolischen Tumolvolumens möglich zu sein. So konnte in verschiedenen Arbeiten ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem metabolischen Tumolvolumen und dem Gesamtüberleben gezeigt werden. Dieser Zusammenhang zeigt sich unabhängig von Alter, Geschlecht und TNM-Stadium der Patienten (Liao, Penney et al. 2012; Kurtipek, Cayc et al. 2015; Zhang, Liao et al. 2015).

## **2.5 Fragestellung**

Unter dem Gesichtspunkt, dass die FDG-PET Einzug in die Bestrahlungsplanung bei Patienten mit Lungentumoren hält, und dort die CT- als auch die PET-Daten zur Definition des Tumorumfanges genutzt werden, stellte sich die Frage, ob ein Vergleich der aus den PET- und den CT-Daten konturierten Volumina mit einem pathologischen Referenzvolumen als Goldstandard möglich ist und damit den in der Literatur bisher üblichen Vergleich der Tumordurchmesser ersetzen bzw. erweitern kann. Darüber hinaus sollten für ein Kollektiv von Patienten mit NSCLC die Volumina der bildgebenden Methoden, CT und PET, mit den pathologischen Referenzvolumina verglichen werden.

### **3 Material und Methodik**

Zur Rekrutierung der Studienteilnehmer wurden die OP-Pläne der Klinik für Herz- und Thorax-Chirurgie ausgewertet und diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen die notwendigen bildgebenden Untersuchungen im Vorfeld der Operation vorlagen (PET, CT-Thorax).

#### **3.1 Erfassung der PET-Daten**

Alle in die vorliegende Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurden präoperativ einer Routine- $^{18}\text{F}$ -FDG PET-Untersuchung unterzogen. Hierbei lag die injizierte Aktivität bei  $279 \pm 33 \text{ MBq } ^{18}\text{F}$ -FDG, der Nüchtern-Blut-Glucose-Wert war stets  $<150 \text{ mg/dl}$ . Zum Einsatz kam ein ECAT ART PET Scanner (technische Daten: axiales Messfeld: 16,2 cm (entspricht einer „Bettposition“ (BP)), Schichtdicke: 3,375mm, transaxiale räumliche Auflösung: 6,2mm (Bailey, Young et al. 1997)). Die Untersuchung umfasste jeweils eine Emissionsmessung (6-7 überlappende Bettpositionen (BP) mit einer Messzeit von 10 min/BP) gefolgt von einer Transmissionsmessung unter Zuhilfenahme von zwei Cs-137-Punktquellen (Dauer der Transmissionsmessung: 192 s/BP). Ziel dieser aufeinander folgenden Messungen ist die Ermittlung des Schwächungskorrekturfaktors, mit dessen Hilfe eine valide Aussage über die Intensität der Tracer-Verteilung im Gewebe unabhängig von der Tiefe im Gewebe möglich ist.

Zur Ermittlung des Schwächungskorrekturfaktors wurde zur Bildrekonstruktion die gefilterte Rückprojektion angewendet. Zur Rekonstruktion der schwächungskorrigierten Emissionsbilder kam die OSEM-Methode als iteratives Rekonstruktionsverfahren zum Einsatz: Bei 2 Iterationen und 8 Subsets wurde ein 2mm-Gauß-Filter eingesetzt. (Matrix: 128x128 Pixel mit 5,15x5,15 mm) (Hudson and Larkin 1994). Die so gewonnenen Bilder haben eine Auflösung (full-width at half-maximum (FWHM)) von rund 8 mm.

#### **3.2 Erfassung der CT-Daten**

Alle CT-Bilder wurden mit Hilfe eines Standard-Mehrzeilen-CT erstellt (entweder „Brilliance 16“ oder „Brilliance 64“, beide der Firma „Phillips Medical Systems“). Bei dem 16-Zeiler-Tomographen wurde eine Kollimation mit 16x0,75 mm, beim 64-Zeiler-Gerät 64x0,625 mm verwendet (Röhrenspannung 120 kV bei einem mAs-Produkt zwischen 150 und 220 mAs). Alle Untersuchungen wurden in voller Inspirationslage durchgeführt und umfassten den gesamten Thorax. Im Anschluss erfolgte eine Rekonstruktion mit einem Standard-Algorithmus (Schichtdicke 2mm, Rekonstruktionsintervall: 1mm, Bildmatrix: 512x512 Pixel).

Zur besseren Kontrastierung wurden 80-100 ml des nicht-ionischen, monomeren Kontrastmittels Iomeprol (Imeron® 400, Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland) mittels eines „Kontrastmittel-Injektors“, gefolgt von einem Bolus (30-50 ml) einer isotonischen NaCl-Infusionslösung, injiziert. Zur Optimierung des Gefäß-Kontrastes wurde die „Bolus-Tracking-Methode“ eingesetzt.

### **3.3 Pathologie**

Binnen drei Wochen nach erfolgter FDG-PET-Untersuchung wurden alle Patienten mittels Lobektomie mit mediastinaler Lymphknotendissektion in kurativem Ansatz operiert. Keiner der Patienten erhielt eine präoperative Chemotherapie.

In Absprache mit der Abteilung für Pathologie wurde dann die Aufarbeitung der OP-Präparate vereinbart. Hierzu wurden die Präparate vom Kurier-Dienst der Klinik vom Zentral-OP zur Pathologie verbracht. Dort konnte dann die weitere Bearbeitung beginnen.

Durch Palpation des Präparates wurde der Tumor grob lokalisiert (in der Regel derbes Gewebe eingebettet in weiches Lungengewebe). Dies diente dazu, möglichst dicht an den Beginn des Tumorgewebes heranzukommen und so die Menge des mit dem Tumor verbundenen (gesunden) Lungen-Gewebes auf ein Minimum zu reduzieren (Verfälschung der Volumetrie).

Im Folgenden wurde das Tumorgewebe auflamelliert und die einzelnen Scheiben in der Reihenfolge ihrer Entstehung mit einem standardisierten Aufbau (Makro-Foto-Einrichtung) abfotografiert. Hierbei wurde stets darauf geachtet, dass im Bild ein gut sichtbarer Maßstab zur späteren Skalierung sichtbar ist. Zudem wurde die Schichtdicke der einzelnen Scheiben mit Hilfe einer digitalen Schieblehre ermittelt. Da eine Lamellierung des nativen Gewebes nur „frei Hand“ möglich war, konnten sich bei einzelnen Schichten geringe Schwankungen der Schichtdicke ergeben. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde die Schichtdicke stets an mehreren Punkten ermittelt und bei Abweichungen von mehr als 0,1mm das arithmetische Mittel gebildet.

Die entstandenen Fotodateien wurden mit dem Programm „ImageJ“ analysiert. Als erstes wurde die Skalierung anhand des mit jeder Scheibe mitfotografierten Maßstabes eingestellt. Hierzu wurde eine Gerade entlang der längeren Enden der Striche des Lineals (cm-Markierungen) gezogen und die gemessene Pixelzahl auf „10mm“ normiert. Die Tumorfläche jeder einzelnen Scheibe wurde umrandet und als „Pfad“ definiert. Über die Mess-Funktion des Programms konnte dann die Fläche errechnet werden. Diese wurde nach zuvor erfolgter Skalierung auf die Einheit „mm“ in „mm<sup>2</sup>“ ausgegeben. Vergleiche hierzu Abbildung 3.1.

Zur Objektivierung der markierten Tumorbezirke wurden die einzelnen Flächen von Herrn PD Dr. Kim begutachtet.

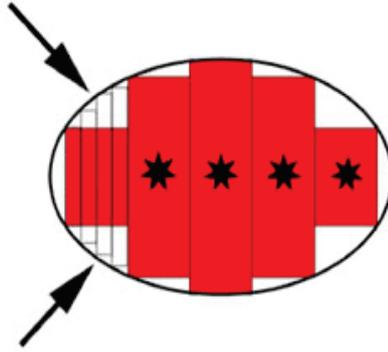


**Abb. 3.1: Beispiel einer konturierten Tumorphläche. Das Volumen wurde aus der Summe der manuell konturierten Schichten gebildet**

Um nun ein Volumen zu ermitteln, wurden folgende Überlegungen angestellt:

- Eine Multiplikation von Fläche und Schichtdicke ergibt ein Teilvolumen. Dieses Teilvolumen entspricht einem quaderförmigen Körper mit den Maßen Fläche = Tumorphläche und Dicke = Schichtdicke. Aus dieser Überlegung ist ersichtlich, dass ein so errechnetes Teilvolumen nur eine grobe Näherung darstellen kann, da das Tumorgewebe einen unregelmäßigen Körper darstellt und keine Aneinanderreihung quaderförmiger Körper (vgl. Abb. 3.2 und Abb. 3.3 links).
- Aus der Tatsache, dass das Tumorgewebe in Lungengewebe eingebettet ist, ergibt sich die Problematik, dass der „Anfang“ des Tumors nicht bildhaft erfasst werden kann. Die erste Scheibe besteht somit auf der einen Seite aus „gesundem“ Lungengewebe und auf der anderen Seite aus Tumorgewebe. Die Fläche des Tumors dieser ersten Scheibe entspricht jedoch der Fläche der nächsten Scheibe. Um den daraus entstehenden Fehler gering zu halten, wurde versucht, wie bereits eingangs beschrieben, die Menge des am Tumor haftenden Lungengewebes zu minimieren.

Um die beiden beschriebenen Probleme im Rahmen der Analyse des Tumolvolumens zu lösen, wurde eine Interpolation über die Schichtdicke zweier aufeinanderfolgender Schichten realisiert. Mit Hilfe eines Algorithmus wurde jede Schicht in vier dünne virtuelle Schichten mit interpolierten Flächen eingeteilt (vgl. Abb. 3.2 und Abb. 3.3 rechts), um eine bessere Näherung an das tatsächliche Tumolvolumen zu erreichen.



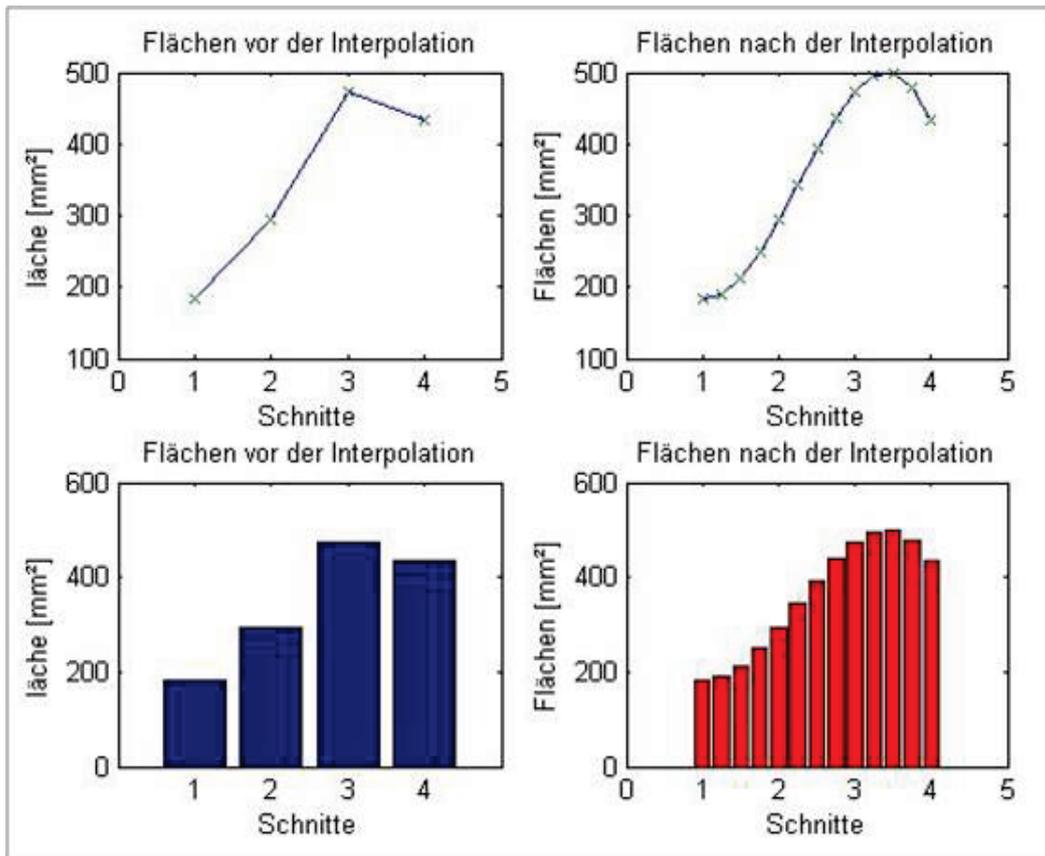
**Abb. 3.2:** Schema des Interpolationsmechanismus.

Die Abbildung zeigt vereinfacht das Verfahren der Interpolation. Wie auch in Abb. 3.3 dargestellt, wurde jede Schicht in vier dünnere Teilschichten mit interpolierten Tumorflächen zerlegt und so die Genauigkeit der Volumenkalkulation verbessert.

Das Verfahren der Interpolation wurde in MATLAB® (MathWorks) realisiert. In dem entsprechenden Programm wurden die Anzahl der einzelnen Schichten sowie die Schichtdicken (entsprechend den Werten, die wie eingangs beschrieben ermittelt wurden) abgefragt. In einem nächsten Schritt wurden die Tumor-Flächen der einzelnen Scheiben eingegeben. Nach Durchlaufen des Interpolationsalgorithmus zeigte das Programm das aus den interpolierten Tumorflächen berechnete Tumolvolumen als Ergebnis an.

Um dem beschriebenen Problem, dass das Tumorgewebe in Lungengewebe eingebettet ist, zu begegnen, wurde wie folgt vorgegangen:

Die erste Scheibe des auflamellierten Tumorgewebes wird im Folgenden „Scheibe 1“ genannt. Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass diese "Scheibe 1" im Gegensatz zu allen anderen Tumorscheiben nicht über die gesamte Schichtdicke von Tumorgewebe durchsetzt ist, wurden für diese "Scheibe 1" zwei Durchgänge der Interpolation durchlaufen. Im ersten Durchgang wurde die Interpolation unter der Annahme durchgeführt, die Fläche der „Scheibe 1“ entspräche der Tumorfläche der folgenden Scheibe. Im Anschluss wurde der zweite Durchlauf unter der Annahme durchgeführt, die Fläche sei „0 mm<sup>2</sup>“ (jeweils mit Angabe der gemessenen Dicke). Aus den beiden sich hieraus ergebenden Werten wurde der Mittelwert gebildet.



**Abb. 3.3:** Diagramm zur Verdeutlichung des Interpolationsalgorithmus am Beispiel eines Tumors bestehend aus vier Schnitten.

Die Abbildung links zeigt die grobe Näherung des Tumolvolumens, das sich aus der Summation der Volumina von vier Schichten gleicher Schichtdicke ergibt. Die Abbildung rechts verdeutlicht die Verbesserung, die sich durch Berechnung des Tumolvolumens bei Einteilung jedes Schnitts in 4 dünnere Teilschichten mit Interpolation der Tumorflächen der Teilschichten ergibt.

### 3.4 Kontrastbasierter Algorithmus

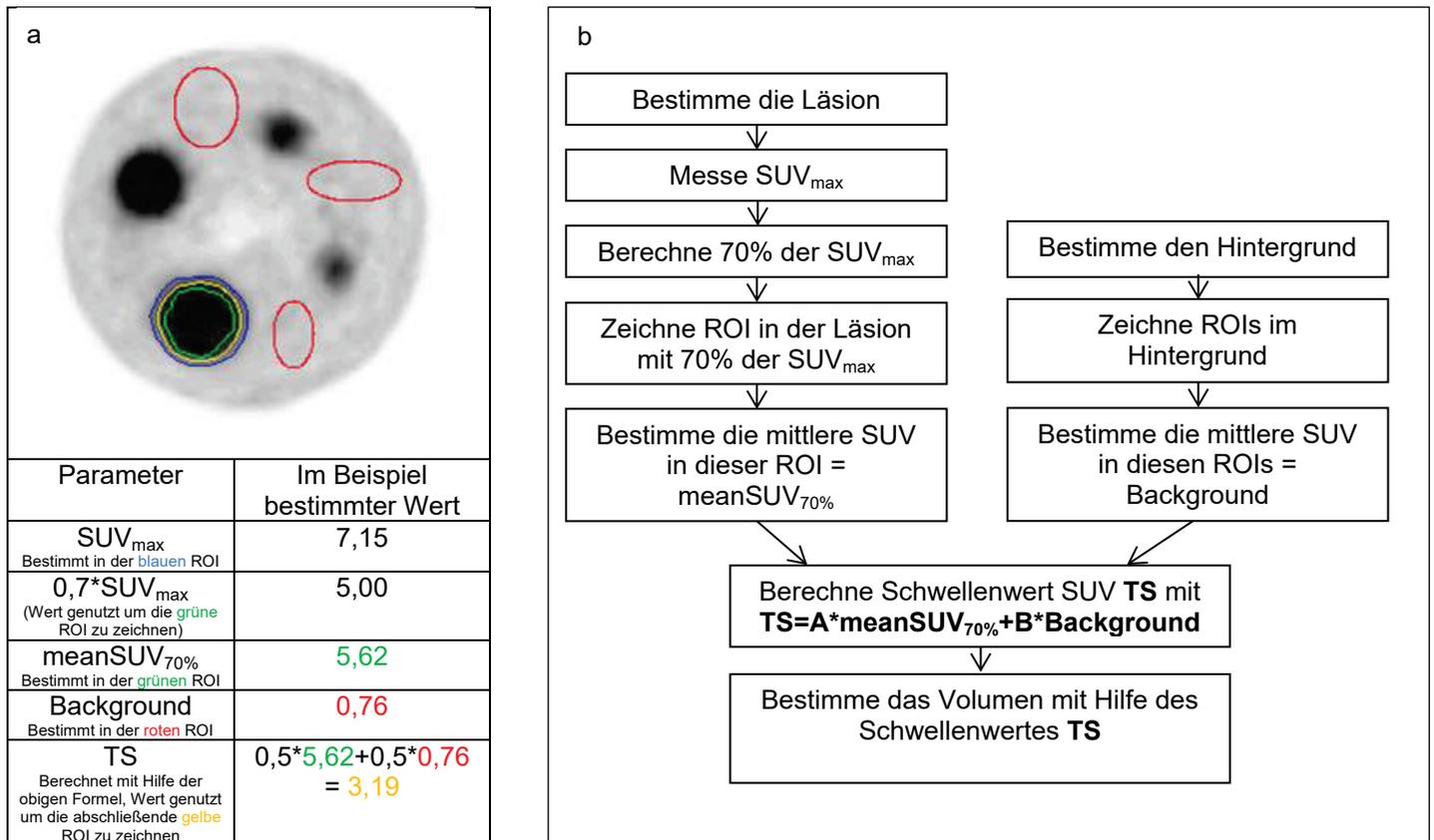
In der Literatur sind verschiedene Möglichkeiten zur Bestimmung eines bestimmten Volumens, z.B. das eines Tumors beschrieben. Die häufigste Methode ist die manuelle Konturierung durch einen erfahrenen Nuklearmediziner, welche jedoch einem großen Maß an Variabilität bei verschiedenen Untersuchern unterliegt (Pötzsch, Hofheinz et al. 2006). Eine weitere Methode ist die Wahl eines Absolutwertes als Schwellenwert. Gängig ist hier ein Schwellenwert  $SUV_{max} = 2,5$ . SUV bedeutet „standardized uptake value“ und dient hierbei als Maß der Anreicherung des eingesetzten Radiopharmakons in einer bestimmten Region in Bezug zur Verteilung im gesamten Organismus. Letztere wird hierbei als homogen angesehen. Aufgrund verschiedener biologischer und physikalischer Einflussfaktoren auf den SUV-Wert, scheint die Bestimmung eines Absolutwertes (z.B. 2,5) keine generelle Anwendung finden zu können (Lindholm, Minn et al. 1993; Menda, Bushnell et al. 2001; Boellaard, Krak et al. 2004; Paquet, Albert et al. 2004; Jaskowiak, Bianco et al. 2005). Aufgrund dieser Problematiken wurde in der hiesigen Klinik für Nuklearmedizin ein eigener Algorithmus zur Bestimmung des Tumorumfanges bei Patienten mit Lungenkarzinom entwickelt (Schaefer, Kremp et al, 2008). Hierbei handelt es sich um eine kontrastbasierte adaptive Schwellwertsegmentierung, die den Schwellwert zur automatischen Konturierung eines Volumens aus der FDG-PET aus den folgenden zwei Größen berechnet:

1. aus dem meanSUV70%, der als Maß für den mittleren SUV im Tumor eingesetzt wird. Dieser ergibt sich als mittlerer SUV der Isokontur, die sich aus 70% des SUVmax ergibt (vgl. Abb. 3.4). Praktisch wurde hierzu im ersten Schritt der SUVmax bestimmt, indem eine Kontur um das zu analysierende Objekt gezeichnet wurde. Im nächsten Schritt wurde eine ROI (region-of-interest) mit einem Schwellenwert von 70% des SUVmax generiert und für diese ROIs dann der mittlere SUV berechnet (=meanSUV70%).
2. aus dem SUV im Hintergrund (Background), der das entsprechende Objekt umgibt: Hierzu werden im Abstand von mindestens 5mm um das zu analysierende Objekt ROIs definiert und der mittlere SUV aus all diesen ROIs dann als Hintergrund-Wert (Background) genutzt (Schaefer, Kremp et al. 2008).

Die Beziehung zwischen dem optimalen Schwellwert TS und dem Bildkontrast wird über eine Regressionsanalyse ermittelt. Hieraus ergibt sich folgende Gleichung zur Bestimmung des optimalen Schwellwerts TS zur Konturierung eines Volumens in der FDG-PET:

$$(1) \quad TS = A * \text{meanSUV70\%} + B * \text{Background}$$

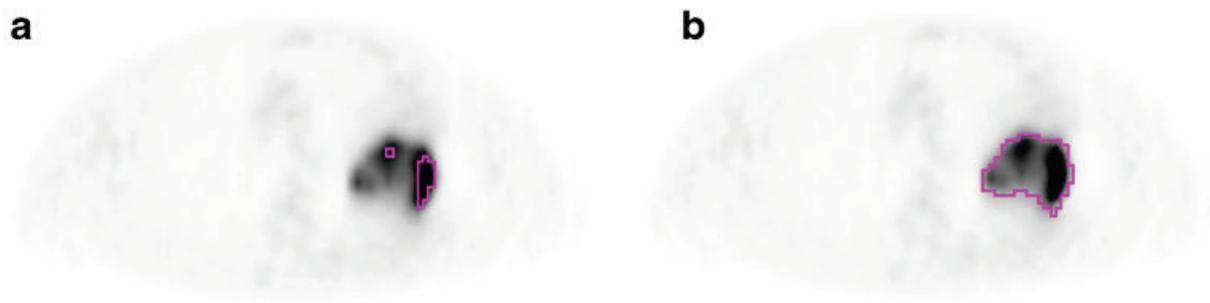
Die Werte der Parameter A und B sind spezifisch für das genutzte PET-System in Kombination mit dem vorgegebenen Bildgebungs-Protokoll (Schaefer, Nestle et al. 2012). Sie wurden für den ECAT ART Scanner aus Phantommessungen die in Schaefer, Nestle et al, 2012 detailliert beschrieben wurden (Schaefer, Nestle et al. 2012), bestimmt. Der Ablauf der Konturierung eines Volumens unter Anwendung des kontrastorientierten Algorithmus ist in Abb. 3.4 an einem Beispiel eines Kugelphantoms dargestellt.



**Abb. 3.4:** Der kontrastbasierte Algorithmus

a) Beispiel für die Anwendung des kontrastbasierten Algorithmus; repräsentative transaxiale Schicht mit typischen ROIs und entsprechend bestimmten Werten. *Rot*: Hintergrund-ROIs; *blau*: ROI generiert mit einem Schwellenwert  $SUV=2$  zur Ermittlung des  $SUV_{max}$ ; *grün*: ROI, mit einer 70%-Isokontur ( $0,7 \cdot SUV_{max}$ ), welche zur Bestimmung des  $meanSUV_{70\%}$  genutzt wurde; *gelb*: abschließende ROI für die Volumenbestimmung, wobei der Schwellenwert (threshold, TS) entsprechend der Gleichung (1) errechnet wurde.  
 b) Flussdiagramm, modifiziert nach: (Schaefer, Kremp et al. 2008).

In der hiesigen Klinik erfolgte die PET-Tumorkonturierung mit dem Programm-Paket ROVER (ABX, Radeberg), das eine Implementation des kontrastorientierten Algorithmus mit den entsprechenden Parametern A und B für den ECAT-ART PET-Scanner (Siemens) beinhaltet. Abbildung 3.5 zeigt am Beispiel eines Patienten aus dem vorliegenden Kollektiv die 70%-Isokontur (a) und die resultierende Tumorkontur, die sich nach Berechnung des Schwellwerts TS aus Gleichung (1) ergibt. In Rover wurde außerdem der maximale Durchmesser der PET-Kontur für alle Patienten auf jedem Schnitt und unter jedem Winkel in transversaler, anteroposteriorer sowie craniokaudaler Richtung gemessen, um in der Folge mit dem maximalen Durchmesser der pathologischen Präparate korreliert werden zu können.



**Abb. 3.5** Transversaler Schnitt eines der Patienten (Fall-Nr. 17) mit a) der 70%-Isokontur und b) der sich ergebenden Tumor-ROI

### 3.5 CT-Volumina

Im Rahmen dieser Arbeit wurden sämtliche Tumore auf CT-Schnitten konturiert. Dies geschah verblindet, also ohne jede Kenntnis der Ergebnisse der Tumor-Volumetrie aus Pathologie und PET. Die Volumina wurden zusätzlich durch einen erfahrenen Radiologen und einen erfahrenen Radioonkologen konturiert. Die Konturierung im Rahmen dieser Arbeit sowie diejenige durch den erfahrenen Radiologen erfolgten in der Software PulmoTREAT (MeVIS PulmoTREAT, Fraunhofer MeVIS), der Radioonkologe nutze die Pinnacle Bestrahlungsplanungs-Software (Pinnacle 9.0, Philips).

Mit Hilfe des Programms PulmoTREAT ist eine halb-automatische Volumetrie von Lungenrundherden mit guter Reproduzierbarkeit möglich (Bornemann, Kuhnigk et al. 2005). Durchgeführt wurde die Volumetrie im „Baseline Scan“-Modus. Nachdem vom Benutzer die Läsion ausgewählt wurde, wird zuerst grob zwischen Lungengewebe und Läsion

unterschieden. Dies ist durch den hohen Kontrast zwischen Lungengewebe und Läsion möglich. Als Verfahren kommt das sog. „Region growing“ zum Einsatz. Hierbei werden ausgehend von einem Ausgangspunkt („seed point“) die benachbarten Zellen hinsichtlich des Farbkanals verglichen und zusammenpassende Zellen verschmolzen.

Es resultiert eine Maske, die sowohl die Läsion als auch die umgebenden Blutgefäße erfasst. Durch eine darauf folgende Erosionsoperation (also die Abtastung eines Bildes mit einem Strukturelement unter Einschluss nur der Teilmenge des Bildes in die das Strukturelement vollständig hineinpasst) und eine anschließende Dilatation (Abtastung unter Einschluss aller umgebenden Pixel, sofern ein Punkt im Strukturelement enthalten ist) wird eine bessere Näherung der Maske an die Kontur der Läsion erreicht.

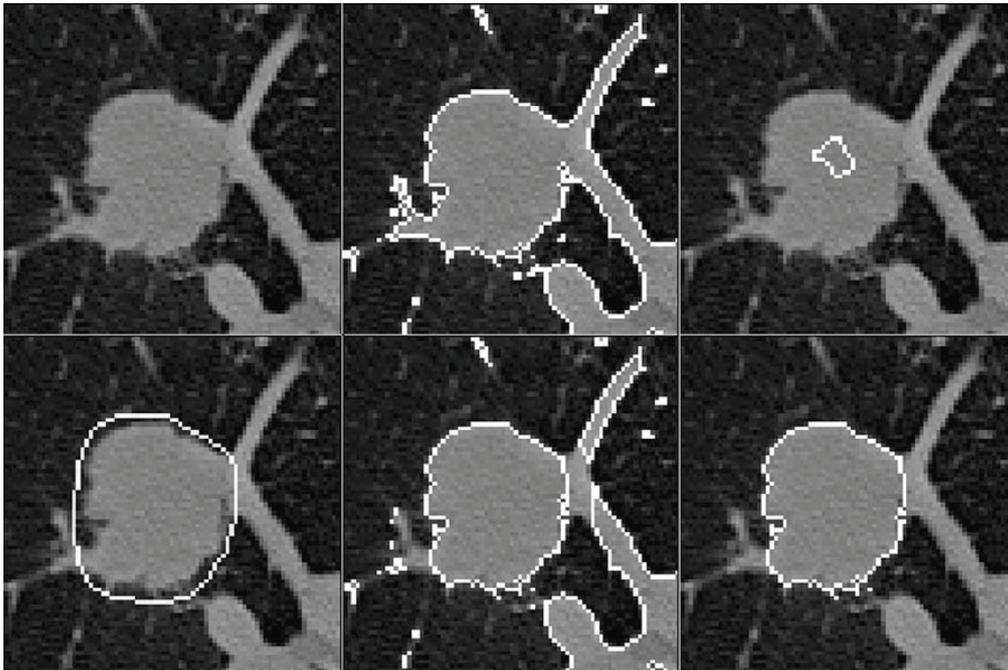
Durch die Kombination der ersten Maske, die eine Konturierung von Läsion und Blutgefäßen erreicht hatte, mit der zweiten durch Erosion und Dilatation entstandenen, resultiert die Kontur der Läsion ohne die angrenzenden Blutgefäße (Bornemann, Kuhnigk et al. 2005; Grgic, Ballek et al. 2011). Die folgende Abbildung 3.6 verdeutlicht die beschriebenen Teilschritte, die das Programm jedoch automatisch durchführt.

Die mittels CT-Daten bestimmten Volumina bildeten jeweils den gesamten Primärtumor unter Ausschluss der Lymphknoten ab. Der maximale Durchmesser wurde in jeder Richtung gemessen und später mit den Referenzwerten aus den Messungen der pathologischen Präparate verglichen.

### **3.6 Statistische Analyse**

Der Zusammenhang zwischen Tumorumfängen und Tumordurchmessern der einzelnen Gruppen (Pathologie, PET und CT) wurde mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten bestimmt. Für den Vergleich der Variablen wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt.

Die Variablen wurden mittels T-Test oder einer Varianzanalyse (ANOVA) verglichen. Zur Multiplizitäts-Korrektur wurde die Tukey-Methode verwendet. Nicht-parametrische Tests wurden nur verwendet, sofern die Kriterien für parametrische Tests nicht erfüllt waren. Die statistische Analyse wurde mit dem Software-Paket SPSS (Version 19.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt. Alle Werte sind, wenn nicht explizit anders bezeichnet, als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Es handelt sich stets um zweiseitige p-Werte. Diese wurden als statistisch signifikant angesehen, sofern sie unterhalb von 0,05 liegen.



**Abb. 3.6**      **Automatisch berechnete Zwischenschritte bei der Auftrennung von Gefäßsystem und Tumorerläsion.**

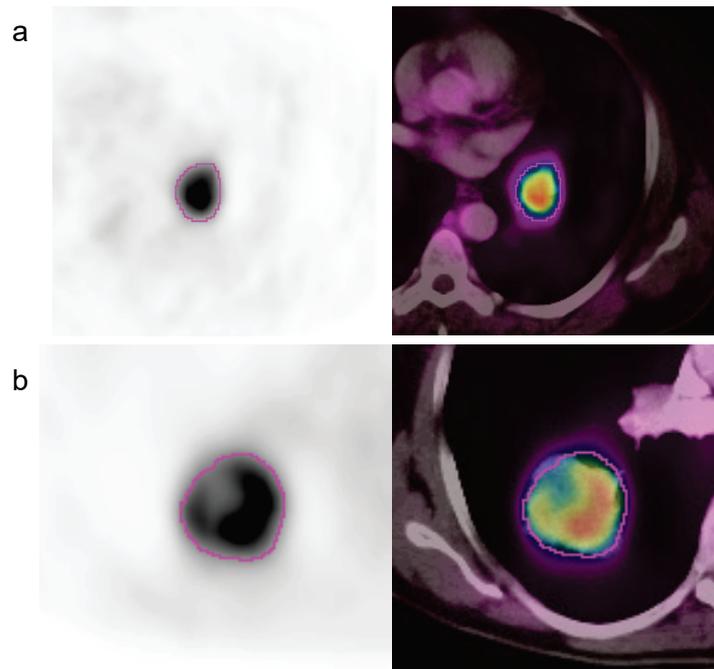
Aus der Originalabbildung (oben links) wird unter Einsatz von „Region Growing“ eine Maske berechnet, die sowohl Gefäßsystem als auch die Läsion enthält (oben Mitte). Im Folgenden wird eine Erosions-Operation (oben rechts) sowie eine Dilatations-Operation (unten links) mit dem Ergebnis einer verbesserten Näherung der Läsion durchgeführt. Die Abbildung (unten Mitte) zeigt die Kombination mit der Original-Maske. Dies führt letztlich zur Segmentierung der Läsion (unten rechts), aus: (Bornemann, Kuhnigk et al. 2005).

## 4 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 21 Patienten prospektiv nach obigem Protokoll untersucht. Hiervon wurden fünfzehn Patienten (fünf Frauen, zehn Männer, im Alter zwischen 50 und 79 Jahren (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $64\pm 8$  Jahre)) mit histologisch gesichertem NSCLC in diese Studie eingeschlossen. Die TNM-Klassifikation sowie die Tumorlokalisation sind in Tabelle 4.1 aufgeführt. Die übrigen 6 Patienten mussten aus verschiedenen Gründen aus der Studie ausgeschlossen werden, die in Kapitel 4.3 weiter erläutert werden.

Für die eingeschlossenen 15 Patienten konnten die pathologischen Volumina entsprechend der in Kapitel 3.3 vorgestellten Methode bestimmt werden. Die Ergebnisse der Volumenbestimmung aus den pathologischen Präparaten sind im Vergleich mit den Ergebnissen aus der Konturierung der CT-Schnitte in Tabelle 4.1 zusammengefasst und in Vergleich gestellt mit den vorliegenden PET-Tumorvolumina.. Darüber hinaus sind die entsprechenden maximalen Durchmesser in Tabelle 4.1 dargestellt.

Die Tumore der Patienten des Kollektivs umfassten einen großen Volumenbereich (pathologische Volumina zwischen 3,0 ml und 177,4 ml) und zeigten darüber hinaus in der PET unterschiedliches Anreicherungsverhalten des Radiopharmakons FDG. Dies ist in Abbildung 4.1 dargestellt am Beispiel der Fusion axialer CT- und PET-Schnitte von jeweils einem Patienten mit relativ kleinem Tumor und homogener Speicherung des FDGs (Patient Nr. 10) sowie einem Patienten mit relativ großem Tumor und inhomogener Speicherung des FDGs (Patient Nr.14).



**Abb. 4.1** Fusion von axialen PET- mit CT-Schnitten von Patienten des betrachteten Kollektivs. Überlagert ist die PET-Kontur die mittels kontrastbasiertem Algorithmus bestimmt wurde:

- a) relativ kleine Läsionen mit homogener Anreicherung des FDG (Patient Nr. 10, s. Tabelle 4.1)
- b) relativ große Läsion mit inhomogener Anreicherung des FDG (Patient Nr. 14, s. Tabelle 4.1)

#### 4.1 Vergleich der Tumervolumina

In Bezug auf die CT-Daten konnte keine statistisch signifikante Abweichung zwischen den Ergebnissen der drei Untersucher und zwei Systemen nachgewiesen werden, weder für das PulmoTREAT noch für die Pinnacle Software. Aus diesem Grund werden im Folgenden nur die Ergebnisse der eigenen Konturierung betrachtet.

Im Vergleich mit den Ergebnissen aus der Analyse der pathologischen Präparate zeigte sich bei allen Patienten eine Überschätzung der aus den PET-Daten bestimmten Volumina (mittleres PET-Volumen:  $48 \pm 62$  ml im Vergleich zu dem mittleren Volumen der Daten der pathologischen Präparate:  $39 \pm 51$  ml, mittlere relative Messabweichung  $32,5 \pm 26,5\%$ ; mittlerer absoluter Fehler  $9,5 \pm 12,6$  ml).

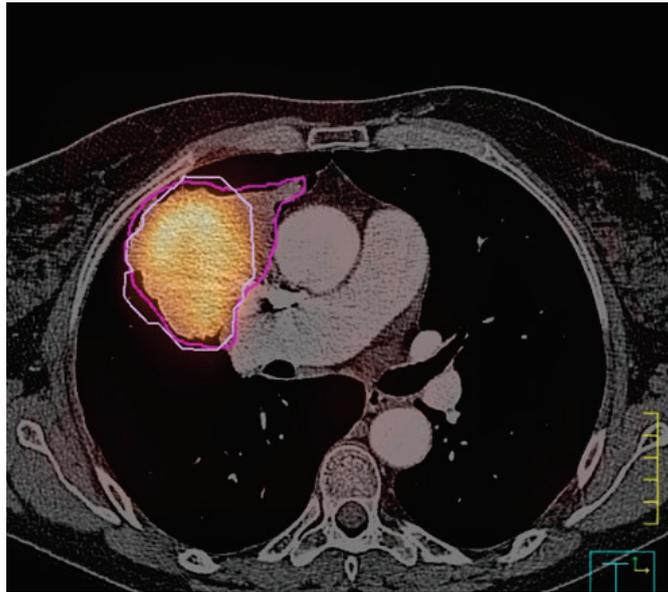
Die Volumina, die aus der CT-Bildgebung bestimmt wurden ( $60,6 \pm 86,3$  ml), waren sowohl im Vergleich mit der Pathologie (mittlerer relativer Fehler  $46,6 \pm 27,4\%$ , mittlerer absoluter Fehler  $21,8 \pm 40,9$  ml) als auch mit den PET-Daten (mittlere relative Differenz  $12,4 \pm 20,0\%$ , mittlere absolute Differenz  $11,6 \pm 29,3$  ml) größer. Dies ist beispielhaft in Abbildung 4.2 dargestellt. Sie zeigt die Bildfusion einer axialen Schicht der Daten des Falles Nr. 14.

In den folgenden Bland-Altman- und Streu-Diagrammen (Abb. 4.3 bis 4.6) sind die Zusammenhänge zwischen den am pathologischen Präparat gemessenen Volumina und den aus PET- und CT-Daten bestimmten Volumina dargestellt. Die Korrelation der Pathologie mit CT und PET lag konstant zwischen  $r=0,95$  ( $p<0,001$ ) für die CT-Daten und  $r=0,99$  ( $p<0,001$ ) für die PET-Daten.

Darüber hinaus konnten Unterschiede zwischen den in PET und CT bestimmten Volumina festgestellt werden: Es zeigten sich unterschiedliche Steigungen der Geraden der linearen Regressionsanalyse (PET vs. Pathologie: 1,16; CT vs. Pathologie: 1,60). Auch die Standardabweichung des Volumens war in den Bland-Altman-Diagrammen verschieden (Standardabweichung des Volumens für PET-Daten: 61,7 ml, Standardabweichung des Volumens für CT-Daten: 86,3 ml). In der durchgeführten Varianzanalyse (ANOVA) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Volumina aus Pathologie und PET einerseits ( $p=0,927$ ) und Pathologie und CT andererseits ( $p=0,675$ ). Gleichermaßen verhielten sich die Volumina aus PET- und CT-Daten zueinander. Auch hier wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p=0,882$ ).

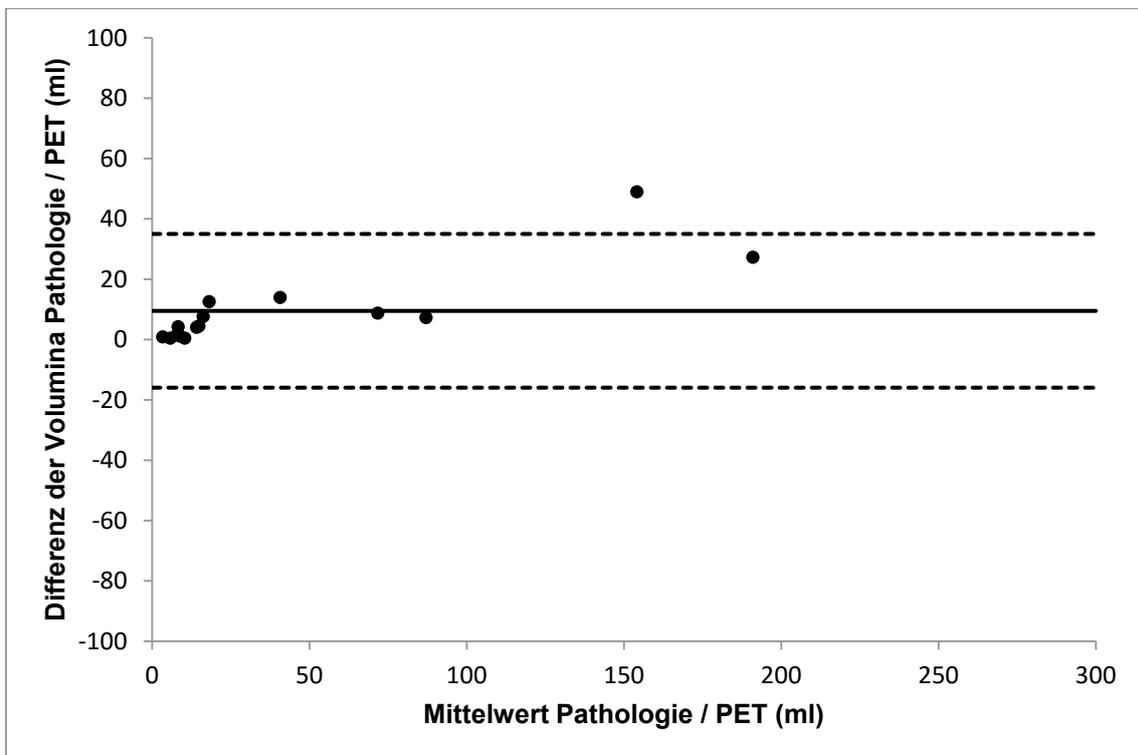
Fall-Nr.	pTNM	Lokalisation	Pathologie		PET		CT	
			Volumen (ml)	Durchmesser (cm)	Volumen (ml)	Durchmesser (cm)	Volumen (ml)	Durchmesser (cm)
3	T2aN0M0	Peripher, Unterlappen	5,6	3,9	6,0	4,1	7,2	4,3
5	T3N0M0 <sup>a</sup>	Peripher, Oberlappen	3,0	2,6	3,8	2,8	4,1	2,7
6	T1bN0M0	Peripher, Oberlappen	7,2	2,9	8,7	4,0	8,5	3,2
7	T2aN0M0	Zentral, Unterlappen	6,2	4,0	10,4	4,0	9,5	4,1
8	T2aN0M0	Peripher, Oberlappen	10,2	3,3	10,6	4,0	15,3	3,6
9	T2aN0M0	Zentral, Oberlappen	12,5	3,8	20,1	4,9	22,0	4,7
10	T2bN1M0	Zentral, Unterlappen	11,9	4,9	24,4	4,8	21,5	5,3
11	T4N1M0 <sup>b</sup>	Peripher, Unterlappen	8,3	3,3	9,4	3,7	10,3	3,4
12	T2aN2M0	Zentral, Oberlappen	12,2	3,6	16,2	4,5	16,4	3,9
13	T2aN1M0	Zentral, Oberlappen	12,7	3,7	17,1	4,7	16,7	3,7
14	T3N2M0	Zentral, Oberlappen	129,7	7,8	178,6	8,4	294,0	8,7
15	T2bN0M0	Peripher, Oberlappen	67,4	6,3	76,1	6,8	85,0	6,7
16	T3N0M0	Peripher, Unterlappen	83,5	6,7	90,7	9,3	112,1	7,4
17	T3N0M0	Zentral, Oberlappen	177,4	8,1	204,6	9,7	236,6	9,2
18	T2bN0M0	Zentral, Unterlappen	33,8	5,7	47,7	5,6	49,2	6,2
<b>Mittelwert ± Standardabweichung</b>			<b>38,8±50</b>	<b>4,7±1,7</b>	<b>48,3±62</b>	<b>5,3±1,9</b>	<b>60,5±86</b>	<b>5,1±2,0</b>
<b>Median</b>			<b>12,1</b>	<b>3,9</b>	<b>17,1</b>	<b>4,6</b>	<b>16,7</b>	<b>4,3</b>
<b>95% Konfidenzintervall des Mittelwertes</b>			<b>9,4±68</b>	<b>3,7±5,7</b>	<b>13±83,6</b>	<b>4,0±6,3</b>	<b>11±110</b>	<b>4,0±6,2</b>
<sup>a</sup> inzidenteller Nachweis eines separaten Tumors im gleichen Lungenlappen (Durchmesser 1,5mm; in Bildgebung nicht erkannt) <sup>b</sup> inzidenteller Nachweis eines separaten Tumors in einem anderen, ipsilateralen Lungenlappen (Durchmesser 2mm; in Bildgebung nicht erkannt)								

**Tabelle 4.1 Charakteristische Patientenmerkmale, gemessene Tumorumfänge sowie maximale Tumordurchmesser aller 15 eingeschlossenen Patienten.**

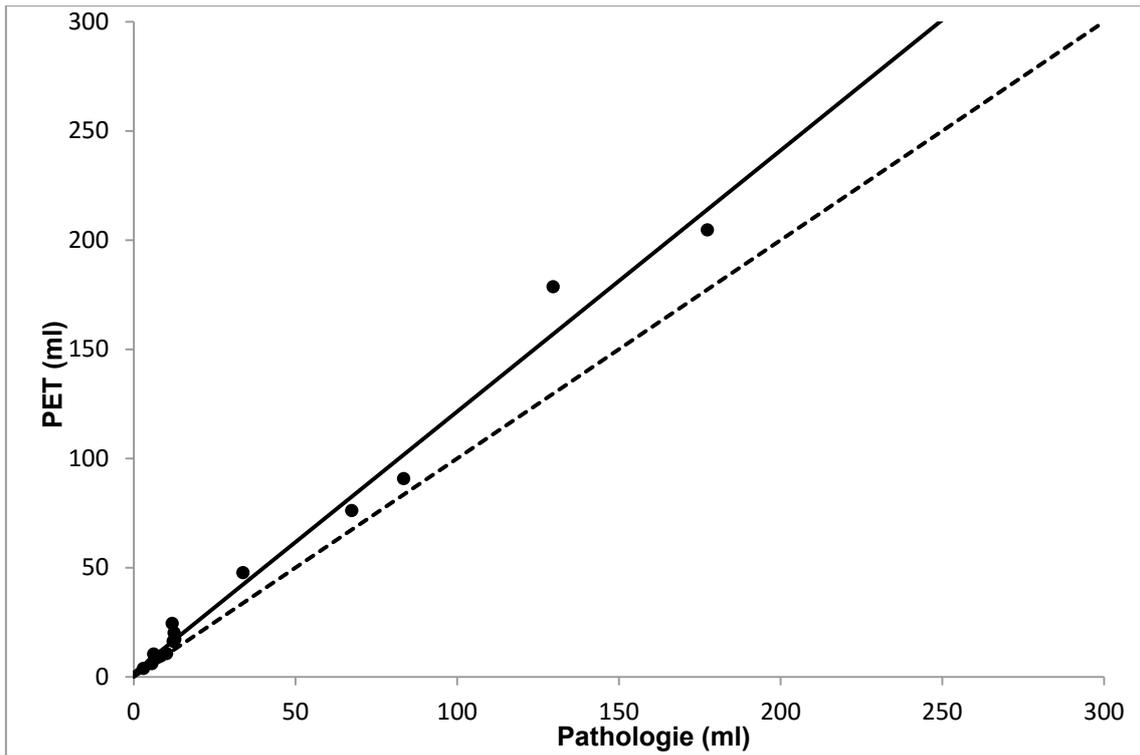


**Abb. 4.2 Bildfusion von PET- und CT-Daten eines axialen Schnittes (Fall-Nr. 14)**

Die in pink dargestellte Kontur zeigt die anhand der CT-Daten ermittelte Tumorkontur im Vergleich mit der in weiß dargestellten Tumorkontur, die anhand der PET-Daten ermittelt wurde. Auffallend ist die Überschätzung der Tumorkontur bei den CT-Daten.

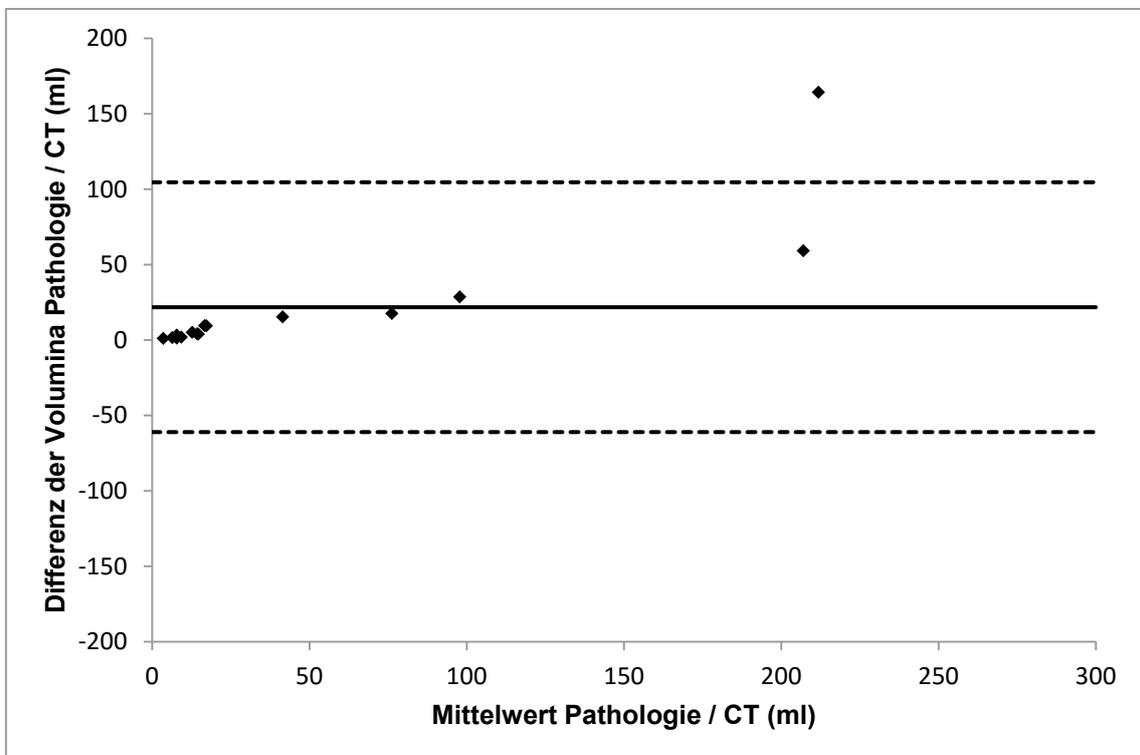


**Abb. 4.3 Bland-Altman-Diagramm: Vergleich der Volumina aus Pathologie und PET**

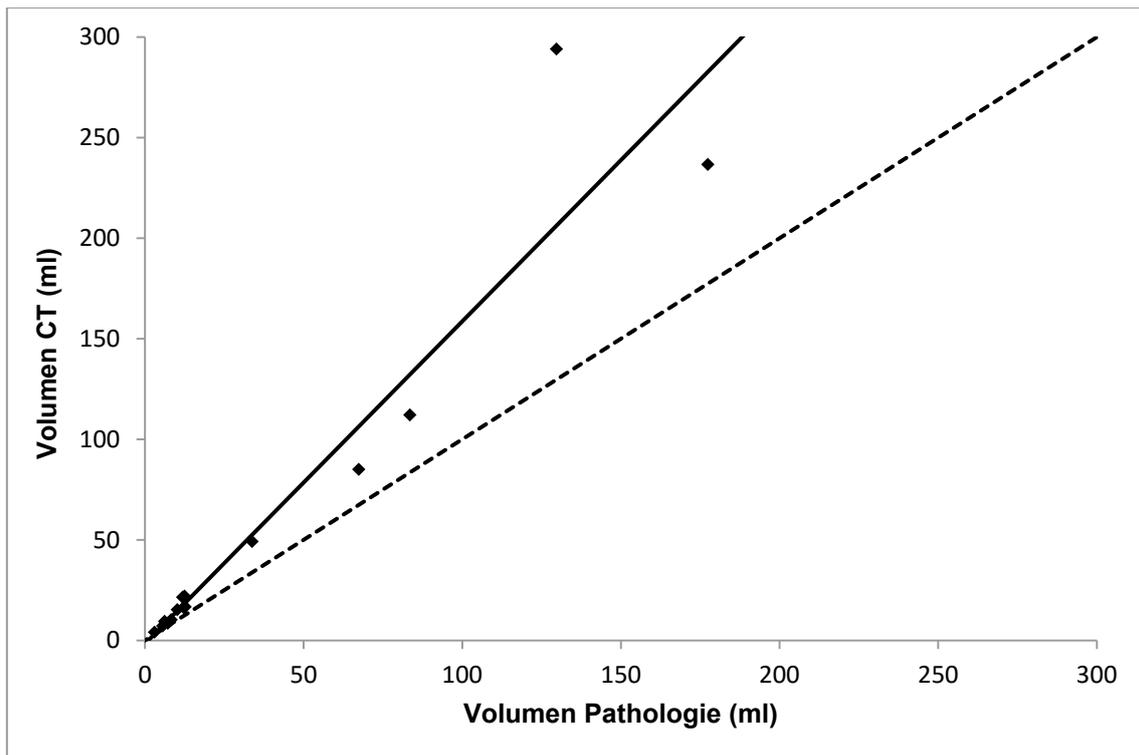


**Abb. 4.4 Streudiagramm: Vergleich der Volumina Pathologie und PET.**

Die gestrichelte Linie stellt die Regressionsgerade bei einem Pearsons-Korrelationskoeffizienten von 1 dar. Die durchgezogene Linie stellt die Regressionsgerade der Korrelation der Volumina aus Pathologie und PET dar.



**Abb. 4.5 Bland-Altman-Diagramm: Vergleich der Volumina Pathologie und CT**



**Abb. 4.6 Streudiagramm: Vergleich der Volumina Pathologie und CT**

Die gestrichelte Linie stellt die Regressionsgerade bei einem Pearsons-Korrelationskoeffizienten von 1 dar. Die durchgezogene Linie stellt die Regressionsgerade der Korrelation der Volumina aus Pathologie und CT dar. Im Vergleich mit Abb. 4.4 zeigt sich hier deutlich der Unterschied zwischen den Volumenbestimmungen aus CT- und PET-Daten jeweils im Vergleich zur Pathologie.

## 4.2 Vergleich der maximalen Tumordurchmesser

Sowohl die aus den PET-Daten als auch aus den CT-Daten bestimmten maximalen Durchmesser des konturierten Tumors korrelierten streng mit den Messungen am makroskopischen Pathologie-Präparat. So betrug der Pearson-Korrelationskoeffizient  $r=0,95$  ( $p$ -Wert  $< 0,0001$ ) für die CT-Daten. Bei dem größten Teil der Patienten (13 von 15) wurde der maximale Durchmesser der konturierten PET-Daten im Vergleich mit den Messungen am pathologischen Präparat etwas überschätzt (mittlere Abweichung  $14,6 \pm 12,2\%$ ), wobei der maximale Fehler zwischen  $+15,6\text{mm}$  ( $23,3\%$ ) und  $-1,5\text{mm}$  ( $-2,6\%$ ) lag.

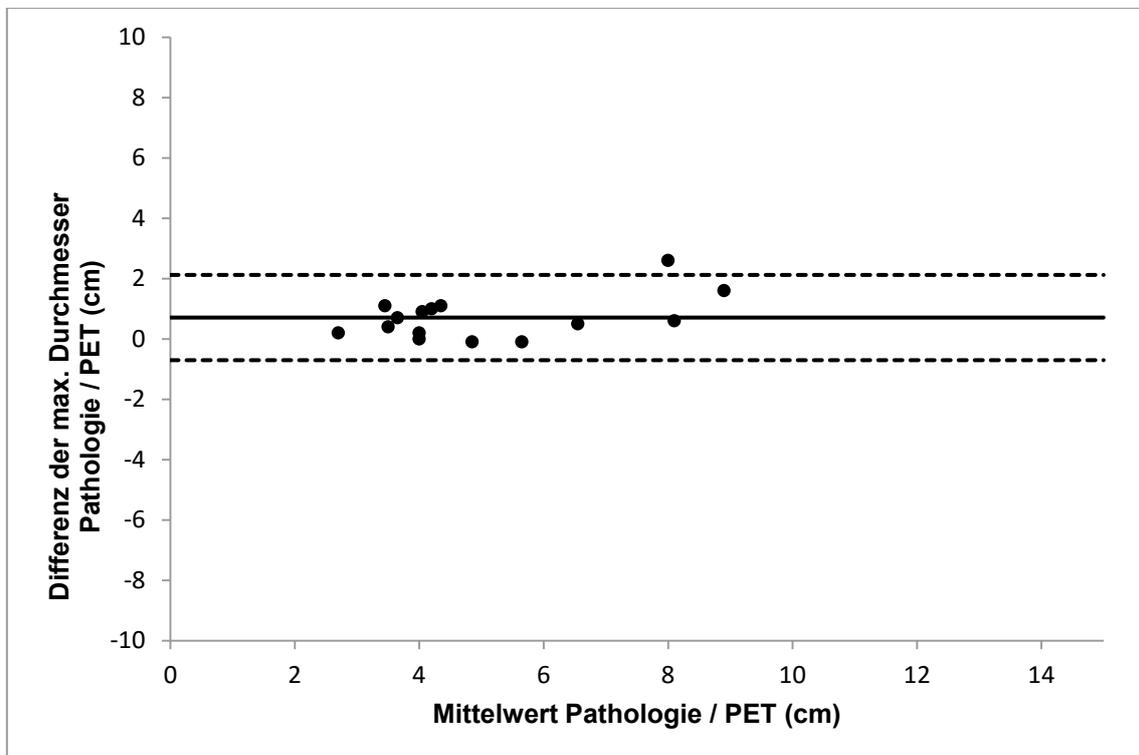
Die Bestimmung des maximalen Durchmessers aus den CT-Daten überschätzte in allen Fällen die am Präparat gemessenen Durchmesser mit bis zu  $11,0\text{mm}$  (mittlere Abweichung  $8,7 \pm 5,3\%$ ).

Gleichwohl erbrachten sowohl die CT- als auch die PET-Konturierung vergleichbare Daten. Dies kommt in den ähnlichen Werten der Standardabweichung sowie der Steigung in der linearen Regressionsanalyse zum Ausdruck (Steigung der linearen Regressionsanalyse PET vs. Pathologie: 1,14; CT vs. Pathologie: 1,14; Bland-Altman: Standardabweichung des

maximalen Durchmessers für PET-Daten: 19,1mm, Standardabweichung des maximalen Durchmessers für CT-Daten: 19,8mm).

In der durchgeführten Varianzanalyse (ANOVA) zeigten sich, wie schon beim Vergleich der Volumina, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den maximalen Durchmessern aus den makroskopischen Pathologie-Präparaten und PET einerseits ( $p=0,793$ ) und Pathologie und CT andererseits ( $p=0,831$ ). Gleichmaßen verhielten sich die Volumina aus PET- und CT-Daten zueinander. Auch hier wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p=0,997$ ).

Die Zusammenhänge zwischen den am pathologischen Präparat gemessenen maximalen Durchmessern und den aus PET- und CT-Daten bestimmten Durchmessern kommen in den folgenden Bland-Altman- und Streu-Diagrammen zum Ausdruck (Abb. 4.7 bis 4.10).



**Abb. 4.7** Bland-Altman-Diagramm: Vergleich der max. Durchmesser Pathologie / PET

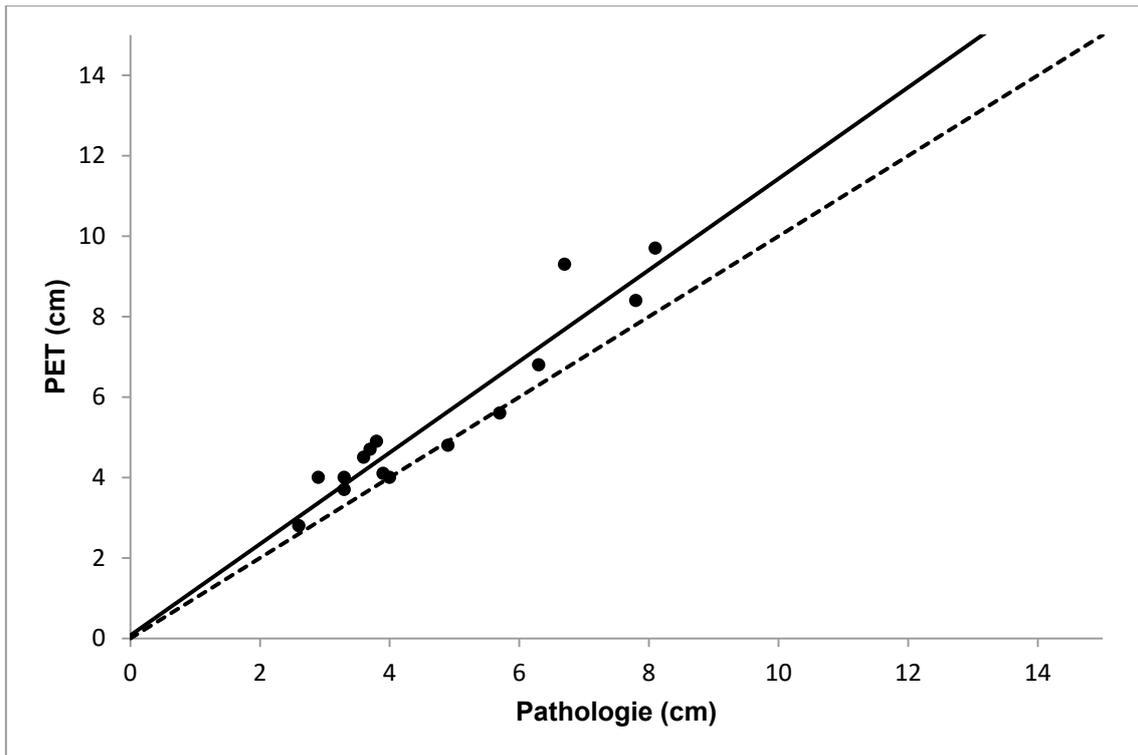


Abb. 4.8 Streudiagramm: Vergleich der max. Durchmesser Pathologie / PET

Die gestrichelte Linie stellt die Regressionsgerade bei einem Pearsons-Korrelationskoeffizienten von 1 dar. Die durchgezogene Linie stellt die Regressionsgerade der Korrelation der maximalen Durchmesser aus Pathologie und PET dar.

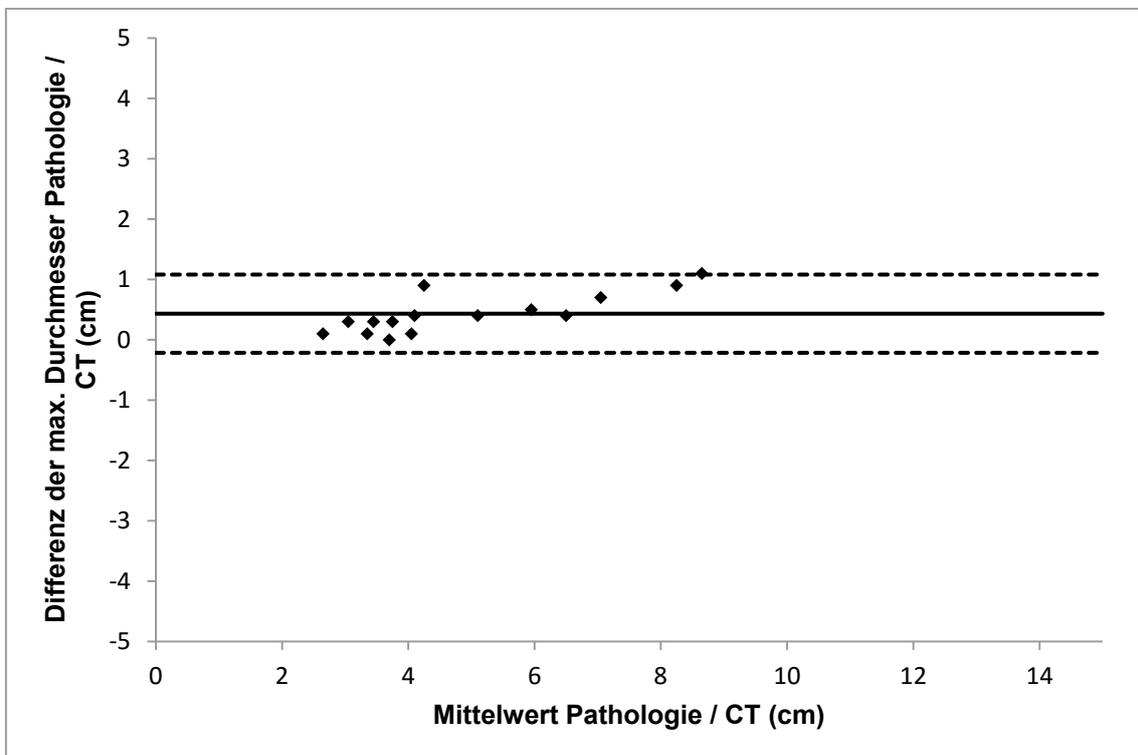
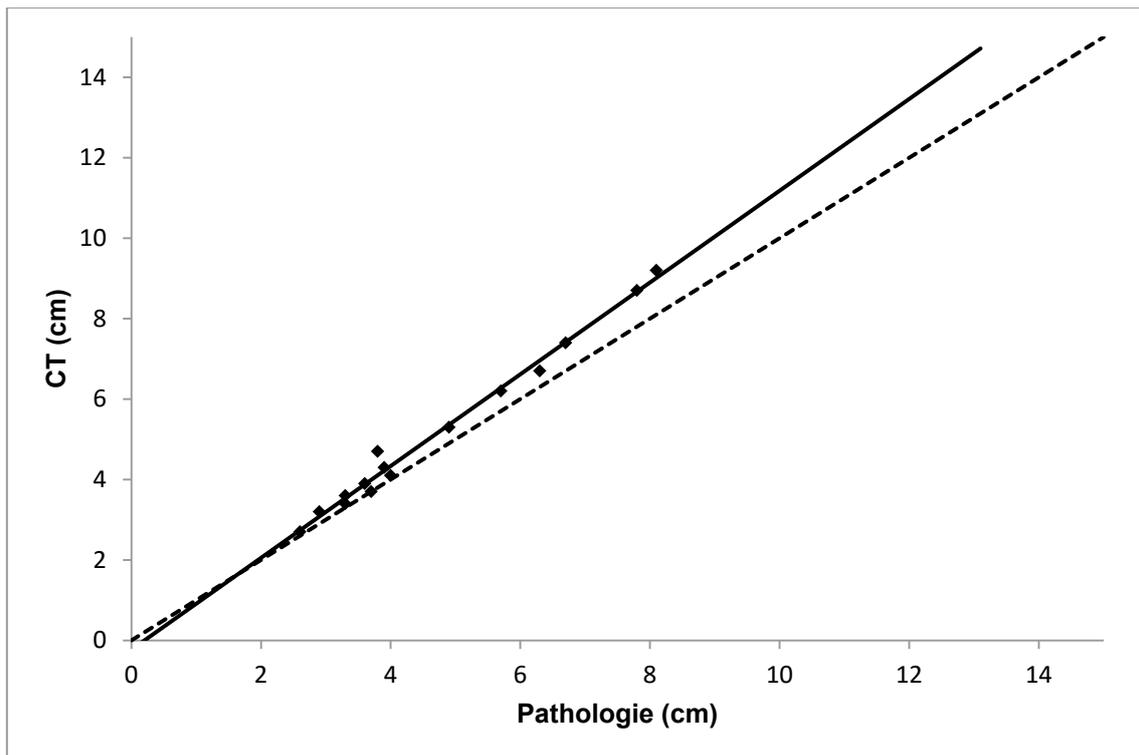


Abb. 4.9 Bland-Altman-Diagramm: Vergleich der max. Durchmesser Pathologie / CT



**Abb. 4.10 Streudiagramm: Vergleich der max. Durchmesser Pathologie / CT**

Die gestrichelte Linie stellt die Regressionsgerade bei einem Pearsons-Korrelationskoeffizienten von 1 dar. Die durchgezogene Linie stellt die Regressionsgerade der Korrelation der maximalen Durchmesser aus Pathologie und CT dar.

### 4.3 Ausschluss aus der Studie

Von den insgesamt untersuchten 21 Patienten wurden sechs Patienten (3 Männer, 3 Frauen) aus der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Grund hierfür war bei vier Patienten die Größe des Tumors. Das am pathologischen Präparat ermittelte Volumen lag zwischen 0,9 ml und 2,0 ml. Die Durchmesser lagen zwischen 1,4 und 2,4 cm.

Bei einem Patienten (Fall 2) war aufgrund äußerer Einflussfaktoren die Qualität der PET-Untersuchung deutlich eingeschränkt, sodass eine standardisierte Auswertung zur Volumetrie nicht erfolgen konnte.

Bei einer Patientin (Fall 4) zeigte sich histologisch ein kleinzelliges Lungenkarzinom, sodass auch die Daten dieser Patientin von der Auswertung ausgeschlossen wurden.

Die folgende Tabelle 4.2 zeigt die Ergebnisse der Auswertung der Tumolvolumina sowie der maximalen Durchmesser der oben genannten Patienten.

Fall-Nr.	Pathologie		PET		CT	
	Volumen (ml)	Durchmesser (cm)	Volumen (ml)	Durchmesser (cm)	Volumen (ml)	Durchmesser (cm)
1	2,2	1,9	3,8	10,6	1,9	1,7
19	0,9	2,4	2,6	2,6	2,9	2,0
20	1,8	1,4	2,0	2,1	1,5	1,6
21	1,5	1,8	3,1	2,6	3,8	2,1
Mittelwert ± Standardabweichung	1,6±0,5	1,9±0,4	2,9±0,7	4,5±3,5	2,5±0,9	1,8±0,2

**Tabelle 4.2 Tumorvolumina sowie maximale Durchmesser der von der Studie ausgeschlossenen Patienten.**

Der mittlere absolute Fehler der Volumenbestimmung anhand der PET-Daten (Volumen im Mittel  $2,9 \pm 0,7$  ml) im Vergleich mit den Referenzwerten der Auswertung der pathologischen Präparate (Volumen im Mittel  $1,6 \pm 0,5$  ml) lag bei  $1,3 \pm 0,6$  ml entsprechend einer relativen Messabweichung von  $95 \pm 63\%$ . Auch die Volumetrie anhand der CT-Daten (Volumen im Mittel  $2,5 \pm 0,9$  ml) zeigte mit einem relativen Fehler von  $85 \pm 103\%$  (absoluter Fehler  $0,9 \pm 1,2$  ml) eine deutliche Abweichung von den Referenzwerten.

Bei der Betrachtung der maximalen Diameter zeigt sich eine gute Übereinstimmung der Werte beim Vergleich zwischen Pathologie (im Mittel  $1,9 \pm 0,4$  cm) und CT ( $1,8 \pm 0,2$  cm). Hier liegt die relative Messabweichung bei  $0 \pm 14\%$  (absolut:  $0 \pm 0,3$  cm). Bei der Betrachtung der Werte, die anhand der PET-Daten ermittelt wurden (Durchmesser im Mittel  $4,5 \pm 3,5$  cm), muss jedoch eine deutliche Messabweichung (rel. Fehler  $140 \pm 184\%$ , absolut  $2,6 \pm 3,5$  cm) festgestellt werden.

## 5 Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit wurde ein Verfahren entwickelt, mit dessen Hilfe Tumorumina aus pathologischen Präparaten robust bestimmt werden können. Die pathologischen Volumina können als Goldstandard eingesetzt werden für den Vergleich mit Konturierungsergebnissen aus bildgebenden Verfahren.

An einem Kollektiv von Patienten mit Lungenkarzinomen wurden die pathologischen Referenzvolumina entsprechend der vorgestellten Methode ermittelt und dienen als Goldstandard für den Vergleich der Tumorumina aus CT- und PET-Untersuchungen. Die CT-Tumorumina wurden unter Anwendung einer halbautomatischen Konturierungsmethode ermittelt, die PET-Tumorumina stellen Ergebnisse einer automatisierten Konturierung mit Hilfe eines kontrastorientierten Algorithmus dar.

Pathologische Messungen ermöglichen einen Vergleich mit der wirklichen geometrischen Größe einer Läsion und bieten damit eine zuverlässige Referenz für die PET-basierte Volumenbestimmung. Dennoch gestaltet sich die Bestimmung des pathologischen Volumens schwierig, da z.B. an den Präparaten nach Einlegen in Formalin Schrumpfungsartefakte beobachtet werden (Lampen-Sachar, Zhao et al. 2012; Isaka, Yokose et al. 2014) Deshalb wurde in der Literatur der Vergleich mit bildgebenden Verfahren wie CT, MRT und PET über den maximalen Tumordurchmesser und nicht über das Tumorumen geführt (Daisne, Duprez et al. 2004; van Baardwijk, Bosmans et al. 2007; Wu, Ung et al. 2010; Hatt, Cheze-le Rest et al. 2011).

Die neue Methode, die in der vorliegenden Arbeit entwickelt wurde, erlaubt die Analyse der makroskopischen Tumorausdehnung mittels einer volumetrischen Analyse (vgl. Abb. 3.1). Darüber hinaus wurden alle pathologischen Präparate unmittelbar nach der chirurgischen Exzision (ohne Formalin-Fixierung) bearbeitet, so dass keine Schrumpfungsartefakte berücksichtigt werden müssen. Durch diese Technik und den Einsatz der Makro-Fotographie ist ein verbesserter Einsatz der Daten aus der pathologischen Analyse möglich. Die Methode erfordert jedoch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Voraussetzung für die Anwendung ist ein schnelles Arbeiten ohne zeitliche Verzögerung, was eine genaue Absprache zwischen den Kliniken erforderlich macht. Die Konturierung der Tumoren auf den Makro-Fotographien der pathologischen Präparate muss außerdem durch den Pathologen kontrolliert werden.

Schwierigkeiten in der Auswertung resultierten zum einen aus dem häufig diffusen Wachstum der Lungentumore. Zum anderen ist es häufig nicht möglich, die pathologischen Präparate in Scheiben mit einheitlichen Schichtdicken zu schneiden. Um diese Probleme zu

lösen, wurde die mathematische Interpolation über die Schichtdicke realisiert, durch deren Einsatz, wie in Kapitel 3.3 erläutert wurde, derartige Effekte berücksichtigt werden konnten. Die vorgestellte Methode ermöglichte somit den Vergleich von PET-Tumorvolumina bei Patienten mit Lungentumoren, die mittels einer automatisierten Segmentierungsmethode ermittelt worden waren (Schaefer, Kim et al. 2013) sowie von Ergebnissen der Volumetrie aus CT-Daten mit dem pathologischen Referenzvolumen als Goldstandard.

Der Vergleich zeigte für das PET-Tumorvolumen als auch für den maximalen Durchmesser der Tumore eine signifikante Korrelation mit den pathologischen Referenzen (Pearsonkorrelationskoeffizient  $r=0,99$  bzw.  $r=0,95$ ; vgl. Abb. 4.4 und 4.8). Die mittels kontrastorientiertem Algorithmus konturierten Tumorvolumina überschätzten die pathologische Referenz zwar für alle Patienten, jedoch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant ( $p=0,793$ ; vgl. Abb. 4.3 und 4.4). Dies ist ein wichtiger Aspekt, da das Hauptziel des verwendeten Algorithmus darin liegt, eine genaue und reproduzierbare Bestimmung des Zielvolumens für die Bestrahlungsplanung oder zu weiteren diagnostischen Zwecken des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zu liefern.

In der Bestrahlungsplanung ist es zwingend erforderlich, alle malignen Strukturen zu erfassen und gleichzeitig die Bestrahlung von gesundem Gewebe zu vermeiden. Dies ist besonders wichtig für Behandlungskonzepte, die das sogenannte „Boosting“ oder „Dose painting“ (also die Erhöhung der lokal applizierten Bestrahlungsdosis entsprechend den im PET aktiven Bereichen im Rahmen einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie) (Ling, Humm et al. 2000) beinhalten. Ein unzureichendes Zielvolumen der Bestrahlung kann ein Grund für eine lokal zu niedrige Dosierung („underdosing“) sein. Dies ist z.B. der Fall, wenn das Zielvolumen zu klein gewählt wird, um den gesamten Tumor abzudecken. Damit steigt auch das Risiko eines Rezidivs (Fleckenstein, Hellwig et al. 2011).

## **5.1 Tumorvolumenbestimmung im CT**

Die Tumorvolumina, die aus den CT-Daten bestimmt wurden, waren größer als die Volumina, die mittels des kontrastbasierten Algorithmus autokonturiert wurden (CT vs. PET: Steigung der Regressionsgeraden 1,37, Pearson-Korrelationskoeffizient  $r=0,96$ ).

Die maximalen Durchmesser hingegen waren in den CT-Daten etwas kleiner (CT vs. PET: Steigung der Regressionsgeraden 0,90,  $r=0,91$ ). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den bislang publizierten Ergebnissen (van Baardwijk, Bosmans et al. 2007; Wu, Ung et al. 2010; Hatt, Cheze-le Rest et al. 2011).

Alle in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten wurden einer präoperativen, diagnostischen CT-Thorax-Untersuchung unterzogen. Diese wird entsprechend der

gängigen Praxis in maximaler Inspirationslage während eines einzigen Atemzyklus durchgeführt. Dagegen wird die PET-Untersuchung während mehrerer Minuten in Normalatmung durchgeführt. Aus diesem Grund können die Volumina, die anhand der CT-Daten bestimmt wurden, etwas größer erscheinen, da die Lungen maximal mit Luft gefüllt sind (Grgic, Ballek et al. 2011). Zusätzlich können bei der Auswertung der CT-Daten den Tumor umgebende infiltrative Veränderungen und Ödembereiche bei der Messung dem Tumor zugeordnet werden, da eine sichere Unterscheidung häufig nicht möglich ist (Lampen-Sachar, Zhao et al. 2012).

Darüber hinaus ist für die manuelle Volumen- bzw. Diameter-Bestimmung aus CT-Daten eine nicht zu vernachlässigende Abweichung zwischen verschiedenen Untersuchern bekannt. (Erasmus, Gladish et al. 2003; Steenbakkers, Duppen et al. 2005). Insbesondere bei Vorliegen von z.B. post-obstruktiven Atelektasen, Nekrosen, Pleuraergüssen oder Tumorinvasion der Brustwand oder des Mediastinums ist eine exakte Bestimmung des Tumors mit deutlichen Schwierigkeiten verbunden. Alle aufgeführten Umstände zählen zu den häufigen Problemen bei Patienten mit Lungentumoren.

Darüber hinaus wurde auch die Bedeutung der Wahl des richtigen „Fensters“ für die CT-Befundung und damit die manuelle Tumor-Bestimmung aufgezeigt (Steenbakkers, Duppen et al. 2005).

In der vorliegenden Studie wurde ein Computer-Programm zur Tumorbestimmung aus den CT-Daten genutzt. Das Programm wurde auch für die CT-basierte Volumenbestimmung sowie die Bestimmung des maximalen Durchmessers von Lungenrundherden evaluiert (Bornemann, Kuhnigk et al. 2005). Für dieses Programm konnte, sowohl für die Volumetrie als auch für die Messung des maximalen Durchmessers, eine hohe Reproduzierbarkeit, wie auch eine zufriedenstellende Abweichung zwischen verschiedenen Untersuchern gezeigt werden. Dies gilt insbesondere bei der Anwendung durch einen erfahrenen Untersucher (Bolte, Jahnke et al. 2007). Beide an der Auswertung der Daten dieser Studie beteiligten Untersucher haben eine mehr als 10-jährige Erfahrung. Somit war zu erwarten, dass die Unterschiede zwischen beiden Untersuchern bei der Bestimmung der Volumina und maximalen Diameter aus den CT-Daten als nicht-signifikant klassifiziert werden konnten.

Insgesamt ist festzustellen, dass das aus den PET-Daten bestimmte Tumolvolumen eine bessere Näherung an die Ergebnisse der Auswertung der Pathologie liefert als die Bestimmung der Volumina aus den CT-Daten.

Dies zeigt den grundlegenden Unterschied zwischen einer anatomischen / morphologischen Bildgebung wie der Computertomographie und einer metabolischen / funktionellen Bildgebung wie es die PET darstellt: Die Bildgebung mittels CT ist nicht in der Lage, biologische Veränderungen des Tumors darzustellen noch ehe diese seine Morphologie beeinflussen. Ebenso wenig kann in der CT-Bildgebung zwischen Bereichen mit hoher und

geringer Stoffwechselaktivität unterschieden werden (Nestle, Weber et al. 2009). So können deutliche Unterschiede zwischen dem morphologischen und metabolischen Tumolvolumen beobachtet werden. Dies war in der vorliegenden Untersuchung z.B. bei Fall-Nr. 14 so, was in Abbildung 4.2 besonders deutlich wird.

## **5.2 Vergleich mit der Literatur**

In der vorliegenden Arbeit wurde bei fünfzehn Patienten mit Lungentumoren die Ergebnisse der Bestimmung von Tumolvolumen und maximalem Diameter mit Hilfe des kontrastbasierten Algorithmus aus PET-Daten mit den Erkenntnissen der Analyse der makroskopischen Präparate der Pathologie verglichen. Die Messungen am pathologischen Präparat geben die tatsächliche Größe und Geometrie der Tumorläsion wieder und sind damit als Vergleichsstandard für eine PET-basierte Bestimmung des Zielvolumens für die Bestrahlungsplanung gut geeignet.

Nur eine kleine Anzahl an Studien beleuchtet die Genauigkeit der PET-basierten Konturierung mit verschiedenen Methoden und bei unterschiedlichen Tumorentitäten im Vergleich mit den Ergebnissen der Analyse pathologischer Präparate. Gegenstand der Untersuchung war bei all diesen Studien der Vergleich des maximalen Durchmessers am pathologischen Präparat im Vergleich zu den Ergebnissen der automatischen Tumor-Konturierung in den PET-Daten (Daisne, Duprez et al. 2004; van Baardwijk, Bosmans et al. 2007; Wu, Ung et al. 2010; Hatt, Cheze-le Rest et al. 2011).

In der Studie von van Baardwijk et al. (van Baardwijk, Bosmans et al. 2007) wurde zur halb-automatischen Tumorkonturierung bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eine zu dieser Arbeit ähnliche „source-to-background“-Methode, wie sie von Daisne et al. beschrieben wurde, genutzt (Daisne, Sibomana et al. 2003). Bei dieser Studie wurde eine gute Korrelation des maximalen Durchmessers im Vergleich zwischen den Ergebnissen der PET-basierten Konturierung und den Messungen am pathologischen Präparat gezeigt (Pearson-Korrelationskoeffizient  $r=0,90$ ). Allerdings wurde der maximale Durchmesser in den Daten der PET-Konturierung leicht unterschätzt.

In einer weiteren Untersuchung veröffentlichten Hatt et al. einen Vergleich der PET-basierten Bestimmung mittels verschiedener Konturierungsmethoden (u.a. auch mit Hilfe des kontrastbasierten Algorithmus (COA)) mit der manuellen Konturierung der CT-Daten und histo-pathologischen Ergebnissen (Hatt, Cheze-le Rest et al. 2011). Ähnlich wie die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten die Autoren, dass aus der Konturierung anhand der CT-Daten durchgehend eine Überschätzung des maximalen Durchmessers resultiert. Hingegen konnte für den maximalen Durchmesser aus den unterschiedlichen PET-basierten Bestimmungen eine gute Korrelation mit den Ergebnissen der Analyse der pathologischen Präparate gezeigt werden (Pearson-Korrelationskoeffizient  $r\geq 0,89$ ). Für den

kontrastbasierten Algorithmus wurde in dieser Studie eine sehr gute Korrelation mit den Ergebnissen der Pathologie gezeigt ( $r=0,95$ ), allerdings mit einer leichten Unterschätzung des maximalen Durchmessers von im Mittel -11% (Spanne:  $\pm 17\%$ ).

Diese geringfügigen Unterschiede zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung lassen sich durch die manuelle Bestimmung des Hintergrund-Wertes erklären, die auch zu Unterschieden in den Ergebnissen der Bestimmung zwischen den beiden teilnehmenden Untersuchern geführt hatten.

Da die Wahl der Hintergrundregion von großer Bedeutung bezüglich der Patientendaten ist, sollte der Hintergrund automatisch bestimmt werden, wie von Nestle et al. vorgeschlagen wurde (Nestle, Kremp et al. 2005).

In einer weiteren Untersuchung verglichen Cheebsumon et al. die mittels CT und verschiedenen Methoden zur Tumorbestimmung anhand von PET-Daten (u.a. auch mit Hilfe des kontrastbasierten Algorithmus (COA)) gewonnenen Informationen über die Tumorgroße primärer Lungentumoren mit den Ergebnissen der Analyse pathologischer Präparate. Die Studie ergab, dass der kontrastbasierte Algorithmus gut zur Beurteilung der Tumorgroße primärer Lungentumoren geeignet ist, da unter Anwendung des kontrastbasierten Algorithmus eine gute Schätzung des maximalen Durchmessers im Vergleich mit den Ergebnissen der Pathologie gelang (mittlerer Fehler zwischen PET (COA) und Pathologie: 3,9%) (Cheebsumon, Boellaard et al. 2012).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Bestimmung aus den PET-Daten und der Analyse der pathologischen Präparate. Wie erwartet, war die Abweichung der Durchmesser, die aus den PET-Daten bestimmt wurden, geringer als die der Volumina, jeweils im Vergleich mit der Pathologie. Dies ist einerseits auf die vergleichsweise geringe Raumauflösung des verwendeten PET-Systems mit einer relativ großen Voxel-Größe zurückzuführen. Andererseits ist auch der Einfluss der Inhomogenität der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung zu bedenken. Beide Umstände führen zu einer Erhöhung der Abweichung bei der Bestimmung des maximalen Durchmessers, was sich bei der Analyse der Volumina multipliziert und damit zu größeren Abweichungen führt. Dennoch zeigten sich sowohl für die bestimmten Volumina als auch für die maximalen Diameter aus der Tumor-Konturierung anhand der PET-Daten mittels kontrastbasiertem Algorithmus entsprechende Ergebnisse im Vergleich mit der Pathologie. Außerdem bestätigen die Ergebnisse der Bestimmung des maximalen Durchmessers die anhand der PET-Daten bestimmten Tumolvolumina. Dies kommt z.B. in ähnlichen Werten der Steigung der Regressionsanalyse bei dem Vergleich zwischen den PET-basierten Volumina und maximalen Durchmessern, jeweils verglichen mit den Ergebnissen der Pathologie, zum Ausdruck.

### 5.3 Einschränkungen

Die vorliegende Untersuchung weist einige Einschränkungen auf. Um die Tumolvolumina, die für das betrachtete Patientenkollektiv aus PET- und CT-Daten bestimmt wurden, mit den pathologischen Referenzvolumina vergleichen zu können, muss beispielsweise die Zeit zwischen FDG-PET-Untersuchung und Operation berücksichtigt werden. Diese betrug maximal drei Wochen. In einer Arbeit von Hasegawa et al. wurden Lungenkarzinome im CT bezüglich ihrer Verdopplungszeit betrachtet: Die kürzeste (bildgebend diagnostizierte) Verdopplungszeit lag bei 52 Tagen, sodass auch bei einer Zeitspanne von drei Wochen eine gewisse Größendifferenz in Betracht gezogen werden muss (Hasegawa, Sone et al. 2000).

Außerdem standen sowohl in der PET als auch in der CT nur nicht-atemgetriggerte Daten zur Verfügung. Somit können nur Vermutungen über den Einfluss der Atemexkursion auf die Ergebnisse angestellt werden: Das Ausmaß des Einflusses der Atemexkursion auf die entstehenden Bilddaten schwankt vermutlich in Abhängigkeit sowohl von Größe und Lokalisation des Tumors als auch von den anatomischen Strukturen die den Tumor umgeben. Es ist jedoch bekannt, dass der Einfluss der Atemexkursion auf Tumoren des Unterlappens größer als auf Tumoren des Oberlappens ist.

In einem von Aristophanous et al. veröffentlichten Artikel über den klinischen Einsatz von atemgetriggerten PET-Daten für die Bestrahlungsplanung von Lungentumoren (Aristophanous, Berbeco et al. 2012) konnten die Autoren einen stetigen Anstieg der Schätzung des Tumolvolumens bei 4-D-PET-Daten (also die zusätzliche Darstellung der Veränderungen entlang der Zeitachse (Chi and Nguyen 2014) im Vergleich zu 3-D-PET-Daten zeigen. Dieser Unterschied wurde durch das Ausmaß der Atemexkursion und die Tumorlokalisierung beeinflusst.

Wenn auch der Einfluss der Atmung in der PET aufgrund der längeren Untersuchungszeit als höher anzusehen ist, so kann dennoch auch ein Effekt der Atemexkursion auf entsprechende CT-Daten erwartet werden. Aus diesem Grunde wird in der modernen Strahlentherapie zunehmend die atemgetriggerte CT eingesetzt.

Weiterführende Studien sind deshalb notwendig, um den Einfluss der Atembeweglichkeit von Lungenkarzinomen auf die Volumenbestimmung aus PET- und CT-Daten weiter zu untersuchen. Dieses komplexe Thema war jedoch nicht mehr Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Ein weiterer Einflussparameter auf die Genauigkeit der PET-Volumenkonturierung ist die Bildrekonstruktion (hier iteratives OSEM Verfahren). Um eine optimale Bildqualität erreichen zu können, ist eine bestimmte Anzahl an Iterationen erforderlich. Gleichzeitig kann jedoch durch eine größere Anzahl an Iterationen eine Verstärkung des Bildrauschens auftreten und damit eine Verschlechterung der Bildqualität resultieren (Vandenberghe, D'Asseler et al. 2001; Tarantola, Zito et al. 2003).

Zuletzt ist festzustellen, dass durch das räumliche Auflösungsvermögen des verwendeten PET-Scanners der Einsatz der Methode für kleine Tumoren limitiert wird. Dies wird anhand der Daten der aus der Studie ausgeschlossenen Patienten deutlich. Die zu verzeichnende deutliche Abweichung der messtechnischen Parameter in diesem Patientenkollektiv ist größtenteils auf die Auflösung des PET-Scanners (Pixelgröße 5,15x5,15mm) und den damit verbundenen größeren Einfluss des Teilvolumeneffekts auf die Daten zurückzuführen. Entsprechende Beobachtungen waren auch in einer Studie von Park et al. gemacht worden, die den Einfluss der Atemexkursion in einem Modell untersuchte: Auch hier war insbesondere bei kleinen Objekten ein deutlicher Einfluss des Teilvolumeneffekts zu verzeichnen (Park, Ionascu et al. 2008)

Diese Problematik wird durch den technischen Fortschritt und die zunehmend höhere räumliche Auflösung neuerer PET-Scanner verringert, muss jedoch stets bei volumetrischen Betrachtungen, insbesondere kleiner Läsionen, berücksichtigt werden.

## **6 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Arbeit konnte ein robustes Verfahren aufgezeigt werden, das erlaubt, Referenzvolumina aus pathologischen Präparaten mit hoher Genauigkeit zu bestimmen. Dadurch ergab sich die Möglichkeit, den Vergleich mit den Ergebnissen bildgebender Methoden nicht nur über die Bestimmung des maximalen Durchmessers, sondern auch über den Vergleich von Tumolvolumina zu führen. Die Methode des pathologischen Goldstandards konnte für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfolgreich angewendet werden beim Vergleich mit den Konturierungsergebnissen aus den bildgebenden Verfahren, CT und PET.

Die Analyse der Patientendaten zeigte eine gute Korrelation zwischen den PET-Volumina, die mittels eines kontrastorientierten Algorithmus bestimmt worden waren, den CT-Volumina, die über eine halbautomatische Konturierungsmethode ermittelt worden waren und den pathologischen Referenzen.

Bezüglich des Tumorumfanges und auch bezüglich des maximalen Durchmessers ergab sich für die Bestimmung anhand der PET-Daten eine leichte Überschätzung. Die Tumolvolumina, die aus den CT-Daten ermittelt wurden, waren durchgehend größer als die Bestimmungen aus den PET-Daten. Für beide Methoden blieben die Unterschiede zu den pathologischen Werten statistisch nicht signifikant.

Abschließend ist zu sagen, dass die Methode zur Bestimmung von pathologischen Referenzvolumina zwar logistischen Aufwand und interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert, aber für spezielle Fragestellungen einfach in die klinische Routine integriert werden kann.

## 7 Abkürzungen

ALK	anaplastic lymphoma kinase
ANOVA	analysis of variation, Varianzanalyse
BP	Bed position / Bettposition
COV	Coefficient of variation, Variationskoeffizient
CT	Computertomograph(ie)
EGF-R	epidermal growth factor receptor
EML-4	echinoderm microtubule associated protein-like 4
FDG	<sup>18</sup> F-Fluordesoxyglucose
NSCLC	non-small cell lung cancer / Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OSEM	ordered subset expectation maximization
PET	Positronen-Emissions-Tomograph
ROI	region of interest, Betrachtungsfeld, Ort von Interesse
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SUV	standardized uptake value, Maß für die Anreicherung eines Radiopharmakons im Gewebe

## 8 Literaturverzeichnis

1. Alam, N., F. A. Shepherd, T. Winton, B. Graham, D. Johnson, R. Livingston, J. Rigas, M. Whitehead, K. Ding and L. Seymour (2005). "Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR.10 and a review of the literature." Lung Cancer **47**(3): 385-394.
2. Aristophanous, M., R. I. Berbeco, J. H. Killoran, J. T. Yap, D. J. Sher, A. M. Allen, E. Larson and A. B. Chen (2012). "Clinical utility of 4D FDG-PET/CT scans in radiation treatment planning." Int J Radiat Oncol Biol Phys **82**(1): e99-105.
3. Arita, T., T. Kuramitsu, M. Kawamura, T. Matsumoto, N. Matsunaga, K. Sugi and K. Esato (1995). "Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes." Thorax **50**(12): 1267-1269.
4. Arita, T., T. Matsumoto, T. Kuramitsu, M. Kawamura, N. Matsunaga, K. Sugi and K. Esato (1996). "Is it possible to differentiate malignant mediastinal nodes from benign nodes by size? Reevaluation by CT, transesophageal echocardiography, and nodal specimen." Chest **110**(4): 1004-1008.
5. Arriagada, R., B. Bergman, A. Dunant, T. Le Chevalier, J. P. Pignon and J. Vansteenkiste (2004). "Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer." N Engl J Med **350**(4): 351-360.
6. Bailey, D. L., H. Young, P. M. Bloomfield, S. R. Meikle, D. Glass, M. J. Myers, T. J. Spinks, C. C. Watson, P. Luk, A. M. Peters and T. Jones (1997). "ECAT ART - a continuously rotating PET camera: performance characteristics, initial clinical studies, and installation considerations in a nuclear medicine department." Eur J Nucl Med **24**(1): 6-15.
7. Baum, R. P., D. Hellwig and M. Mezzetti (2004). "Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer." Q J Nucl Med Mol Imaging **48**(2): 119-142.
8. Boellaard, R., N. C. Krak, O. S. Hoekstra and A. A. Lammertsma (2004). "Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study." J Nucl Med **45**(9): 1519-1527.
9. Bolte, H., T. Jahnke, F. K. Schafer, R. Wenke, B. Hoffmann, S. Freitag-Wolf, V. Dicken, J. M. Kuhnigk, J. Lohmann, S. Voss, N. Knoss, M. Heller and J. Biederer (2007). "Interobserver-variability of lung nodule volumetry considering different segmentation algorithms and observer training levels." Eur J Radiol **64**(2): 285-295.
10. Bonomo, L., C. Ciccotosto, A. Guidotti and M. L. Storto (1996). "Lung cancer staging: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging." Eur J Radiol **23**(1): 35-45.
11. Bornemann, L., J. M. Kuhnigk, V. Dicken, S. Zidowitz, B. Kuemmerlen, S. Krass, H. O. Peitgen, B. B. Wein, H. Schubert, H. O. Shin and D. Wormanns (2005). "Informatics in radiology (infoRAD): new tools for computer assistance in thoracic CT part 2. Therapy monitoring of pulmonary metastases." Radiographics **25**(3): 841-848.
12. Cheebsumon, P., R. Boellaard, D. de Ruyscher, W. van Elmpt, A. van Baardwijk, M. Yaqub, O. S. Hoekstra, E. F. Comans, A. A. Lammertsma and F. H. van Velden (2012).

"Assessment of tumour size in PET/CT lung cancer studies: PET- and CT-based methods compared to pathology." EJNMMI Res **2**(1): 56.

13. Chi, A. and N. P. Nguyen (2014). "4D PET/CT as a Strategy to Reduce Respiratory Motion Artifacts in FDG-PET/CT." Front Oncol **4**: 205.

14. Daisne, J. F., T. Duprez, B. Weynand, M. Lonneux, M. Hamoir, H. Reychler and V. Gregoire (2004). "Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen." Radiology **233**(1): 93-100.

15. Daisne, J. F., M. Sibomana, A. Bol, T. Doumont, M. Lonneux and V. Gregoire (2003). "Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms." Radiother Oncol **69**(3): 247-250.

16. Dang, C. V. and G. L. Semenza (1999). "Oncogenic alterations of metabolism." Trends Biochem Sci **24**(2): 68-72.

17. De Ruyscher, D. and C. M. Kirsch (2010). "PET scans in radiotherapy planning of lung cancer." Radiother Oncol **96**(3): 335-338.

18. Depierre, A., B. Milleron, D. Moro-Sibilot, S. Chevret, E. Quoix, B. Lebeau, D. Braun, J. L. Breton, E. Lemarie, S. Gouva, N. Paillot, J. M. Brechot, H. Janicot, F. X. Lebas, P. Terrioux, J. Clavier, P. Foucher, M. Monchatre, D. Coetmeur, M. C. Level, P. Leclerc, F. Blanchon, J. M. Rodier, L. Thiberville, A. Villeneuve, V. Westeel and C. Chastang (2002). "Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol **20**(1): 247-253.

19. Detterbeck, F. C., M. A. Jantz, M. Wallace, J. Vansteenkiste and G. A. Silvestri (2007). "Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)." Chest **132**(3 Suppl): 202S-220S.

20. Detterbeck, F. C., S. Z. Lewis, R. Diekemper, D. Addrizzo-Harris and W. M. Alberts (2013). "Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines." Chest **143**(5 Suppl): 7S-37S.

21. Dosoretz, D. E., M. J. Katin, P. H. Blitzer, J. H. Rubenstein, S. Salenius, M. Rashid, R. A. Dosani, G. Mestas, A. D. Siegel, T. T. Chadha and et al. (1992). "Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies." Int J Radiat Oncol Biol Phys **24**(1): 3-9.

22. Douillard, J. Y., R. Rosell, M. De Lena, F. Carpagnano, R. Ramlau, J. L. Gonzales-Larriba, T. Grodzki, J. R. Pereira, A. Le Groumellec, V. Lorusso, C. Clary, A. J. Torres, J. Dahabreh, P. J. Souquet, J. Astudillo, P. Fournel, A. Artal-Cortes, J. Jassem, L. Koubkova, P. His, M. Riggi and P. Hurteloup (2006). "Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial." Lancet Oncol **7**(9): 719-727.

23. Erasmus, J. J., G. W. Gladish, L. Broemeling, B. S. Sabloff, M. T. Truong, R. S. Herbst and R. F. Munden (2003). "Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response." J Clin Oncol **21**(13): 2574-2582.

24. Erridge, S. C., M. N. Gaze, A. Price, C. G. Kelly, G. R. Kerr, A. Cull, R. H. MacDougall, G. C. Howard, V. J. Cowie and A. Gregor (2005). "Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomised trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules." Clin Oncol (R Coll Radiol) **17**(1): 61-67.
25. Fleckenstein, J., D. Hellwig, S. Kremp, A. Grgic, A. Groschel, C. M. Kirsch, U. Nestle and C. Rube (2011). "F-18-FDG-PET confined radiotherapy of locally advanced NSCLC with concomitant chemotherapy: results of the PET-PLAN pilot trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **81**(4): e283-289.
26. Fraser, R. S. and N. L. Müller (1999). Fraser and Paré's Diagnosis of diseases of the chest. Philadelphia [u.a.], Saunders.
27. Furuse, K., M. Fukuoka, M. Kawahara, H. Nishikawa, Y. Takada, S. Kudoh, N. Katagami and Y. Ariyoshi (1999). "Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol **17**(9): 2692-2699.
28. Gambhir, S. S. (2002). "Molecular imaging of cancer with positron emission tomography." Nat Rev Cancer **2**(9): 683-693.
29. Gatenby, R. A. and R. J. Gillies (2004). "Why do cancers have high aerobic glycolysis?" Nat Rev Cancer **4**(11): 891-899.
30. Goeckenan, G., H. Sitter, M. Thomas, D. Branscheid, M. Flentje, F. Griesinger, N. Niederle, M. Stuschke, T. Blum, K. M. Deppermann, J. H. Ficker, L. Freitag, A. S. Lubbe, T. Reinhold, E. Spath-Schwalbe, D. Ukena, M. Wickert, M. Wolf, S. Andreas, T. Auberger, R. P. Baum, B. Baysal, J. Beuth, H. Bickeboller, A. Bocking, R. M. Bohle, I. Bruske, O. Burghuber, N. Dickgreber, S. Diederich, H. Dienemann, W. Eberhardt, S. Eggeling, T. Fink, B. Fischer, M. Franke, G. Friedel, T. Gauler, S. Gutz, H. Hautmann, A. Hellmann, D. Hellwig, F. Herth, C. P. Heussel, W. Hilbe, F. Hoffmeyer, M. Horneber, R. M. Huber, J. Hubner, H. U. Kauczor, K. Kirchbacher, D. Kirsten, T. Kraus, S. M. Lang, U. Martens, A. Mohn-Staudner, K. M. Muller, J. Muller-Nordhorn, D. Nowak, U. Ochmann, B. Passlick, I. Petersen, R. Pirker, B. Pokrajac, M. Reck, S. Riha, C. Rube, A. Schmittel, N. Schonfeld, W. Schutte, M. Serke, G. Stamatis, M. Steingraber, M. Steins, E. Stoelben, L. Swoboda, H. Teschler, H. W. Tessen, M. Weber, A. Werner, H. E. Wichmann, E. Irlinger Wimmer, C. Witt and H. Worth (2010). "Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer." Pneumologie **64 Suppl 2**: e1-164.
31. Goldstraw, P., D. Ball, J. R. Jett, T. Le Chevalier, E. Lim, A. G. Nicholson and F. A. Shepherd (2011). "Non-small-cell lung cancer." Lancet **378**(9804): 1727-1740.
32. Gould, P. M., J. A. Bonner, T. E. Sawyer, C. Deschamps, C. M. Lange and H. Li (1999). "Patterns of failure and overall survival in patients with completely resected T3 N0 M0 non-small cell lung cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **45**(1): 91-95.
33. Grgic, A., E. Ballek, J. Fleckenstein, N. Moca, S. Kremp, A. Schaefer, J. M. Kuhnigk, C. Rube, C. M. Kirsch and D. Hellwig (2011). "Impact of rigid and nonrigid registration on the determination of 18F-FDG PET-based tumour volume and standardized uptake value in patients with lung cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **38**(5): 856-864.
34. Grgic, A., Y. Yuksel, A. Groschel, H. J. Schafers, G. W. Sybrecht, C. M. Kirsch and D. Hellwig (2010). "Risk stratification of solitary pulmonary nodules by means of PET using (18)F-fluorodeoxyglucose and SUV quantification." Eur J Nucl Med Mol Imaging **37**(6): 1087-1094.

35. Halter, G., M. Storck, A. Guhlmann, J. Frank, S. Grosse and F. Liewald (2000). "FDG positron emission tomography in the diagnosis of peripheral pulmonary focal lesions." Thorac Cardiovasc Surg **48**(2): 97-101.
36. Hammoud, Z. T., R. C. Anderson, B. F. Meyers, T. J. Guthrie, C. L. Roper, J. D. Cooper and G. A. Patterson (1999). "The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease." J Thorac Cardiovasc Surg **118**(5): 894-899.
37. Hasegawa, M., S. Sone, S. Takashima, F. Li, Z. G. Yang, Y. Maruyama and T. Watanabe (2000). "Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening." Br J Radiol **73**(876): 1252-1259.
38. Hatt, M., C. Cheze-le Rest, A. van Baardwijk, P. Lambin, O. Pradier and D. Visvikis (2011). "Impact of tumor size and tracer uptake heterogeneity in (18)F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation." J Nucl Med **52**(11): 1690-1697.
39. Herth, F. J., A. Ernst, R. Eberhardt, P. Vilmann, H. Dienemann and M. Krasnik (2006). "Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum." Eur Respir J **28**(5): 910-914.
40. Hinterthaler, M. and G. Stamatis (2008). "[Role of mediastinoscopy and repeat mediastinoscopy today]." Chirurg **79**(1): 38, 40-34.
41. Hudson, H. M. and R. S. Larkin (1994). "Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data." IEEE Trans Med Imaging **13**(4): 601-609.
42. Imielinski, M., A. H. Berger, P. S. Hammerman, B. Hernandez, T. J. Pugh, E. Hodis, J. Cho, J. Suh, M. Capelletti, A. Sivachenko, C. Sougnez, D. Auclair, M. S. Lawrence, P. Stojanov, K. Cibulskis, K. Choi, L. de Waal, T. Sharifnia, A. Brooks, H. Greulich, S. Banerji, T. Zander, D. Seidel, F. Leenders, S. Ansen, C. Ludwig, W. Engel-Riedel, E. Stoelben, J. Wolf, C. Goparju, K. Thompson, W. Winckler, D. Kwiatkowski, B. E. Johnson, P. A. Janne, V. A. Miller, W. Pao, W. D. Travis, H. I. Pass, S. B. Gabriel, E. S. Lander, R. K. Thomas, L. A. Garraway, G. Getz and M. Meyerson (2012). "Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing." Cell **150**(6): 1107-1120.
43. Isaka, T., T. Yokose, H. Ito, N. Imamura, M. Watanabe, K. Imai, T. Nishii, T. Woo, K. Yamada, H. Nakayama and M. Masuda (2014). "Comparison between CT tumor size and pathological tumor size in frozen section examinations of lung adenocarcinoma." Lung Cancer **85**(1): 40-46.
44. Jaskowiak, C. J., J. A. Bianco, S. B. Perlman and J. P. Fine (2005). "Influence of reconstruction iterations on 18F-FDG PET/CT standardized uptake values." J Nucl Med **46**(3): 424-428.
45. Jemal, A., E. P. Simard, C. Dorell, A. M. Noone, L. E. Markowitz, B. Kohler, C. Ehemann, M. Saraiya, P. Bandi, D. Saslow, K. A. Cronin, M. Watson, M. Schiffman, S. J. Henley, M. J. Schymura, R. N. Anderson, D. Yankey and B. K. Edwards (2013). "Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels." J Natl Cancer Inst **105**(3): 175-201.
46. Jerusalem, G., R. Hustinx, Y. Beguin and G. Fillet (2003). "PET scan imaging in oncology." Eur J Cancer **39**(11): 1525-1534.

47. Kaatsch, P., C. Spix, S. Hentschel, A. Katalinic, S. Luttmann and C. Stegmaier (2013). Krebs in Deutschland 2009/2010, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).
48. Konert, T., W. Vogel, M. P. MacManus, U. Nestle, J. Belderbos, V. Gregoire, D. Thorwarth, E. Fidarova, D. Paez, A. Chiti and G. G. Hanna (2015). "PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014." Radiother Oncol.
49. Kurtipek, E., M. Cayc, N. Duzgun, H. Esme, Y. Terzi, S. Baktk, M. S. Aygun, Y. Unlu, C. Burnik and T. T. Bekci (2015). "18F-FDG PET/CT Mean SUV and Metabolic Tumor Volume for Mean Survival Time in Non-Small Cell Lung Cancer." Clin Nucl Med.
50. Lally, B. E., D. Zelterman, J. M. Colasanto, B. G. Haffty, F. C. Detterbeck and L. D. Wilson (2006). "Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database." J Clin Oncol **24**(19): 2998-3006.
51. Lampen-Sachar, K., B. Zhao, J. Zheng, C. S. Moskowitz, L. H. Schwartz, M. F. Zakowski, N. A. Rizvi, M. G. Kris and M. S. Ginsberg (2012). "Correlation between tumor measurement on Computed Tomography and resected specimen size in lung adenocarcinomas." Lung Cancer **75**(3): 332-335.
52. Langen, K. J., U. Braun, E. Rota Kops, H. Herzog, T. Kuwert, B. Nebeling and L. E. Feinendegen (1993). "The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas." J Nucl Med **34**(3): 355-359.
53. Le Chevalier, T., R. Arriagada, E. Quoix, P. Ruffie, M. Martin, J. Y. Douillard, M. Tarayre, M. J. Lacombe-Terrier and A. Laplanche (1994). "Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma." Lung Cancer **10 Suppl 1**: S239-244.
54. Lemaire, A., I. Nikolic, T. Petersen, J. C. Haney, E. M. Toloza, D. H. Harpole, Jr., T. A. D'Amico and W. R. Burfeind (2006). "Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate." Ann Thorac Surg **82**(4): 1185-1189; discussion 1189-1190.
55. Leschber, G., G. Holinka and A. Linder (2003). "Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)--a method for systematic mediastinal lymphnode dissection." Eur J Cardiothorac Surg **24**(2): 192-195.
56. Liao, S., B. C. Penney, K. Wroblewski, H. Zhang, C. A. Simon, R. Kampalath, M. C. Shih, N. Shimada, S. Chen, R. Salgia, D. E. Appelbaum, K. Suzuki, C. T. Chen and Y. Pu (2012). "Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **39**(1): 27-38.
57. Lindholm, P., H. Minn, S. Leskinen-Kallio, J. Bergman, U. Ruotsalainen and H. Joensuu (1993). "Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study." J Nucl Med **34**(1): 1-6.
58. Ling, C. C., J. Humm, S. Larson, H. Amols, Z. Fuks, S. Leibel and J. A. Koutcher (2000). "Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality." Int J Radiat Oncol Biol Phys **47**(3): 551-560.
59. Lynch, T. J., D. W. Bell, R. Sordella, S. Gurubhagavatula, R. A. Okimoto, B. W. Brannigan, P. L. Harris, S. M. Haserlat, J. G. Supko, F. G. Haluska, D. N. Louis, D. C. Christiani, J. Settleman and D. A. Haber (2004). "Activating mutations in the epidermal

growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib." N Engl J Med **350**(21): 2129-2139.

60. Menda, Y., D. L. Bushnell, M. T. Madsen, K. McLaughlin, D. Kahn and K. H. Kernstine (2001). "Evaluation of various corrections to the standardized uptake value for diagnosis of pulmonary malignancy." Nucl Med Commun **22**(10): 1077-1081.

61. Micames, C. G., D. C. McCrory, D. A. Pavey, P. S. Jowell and F. G. Gress (2007). "Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis." Chest **131**(2): 539-548.

62. Mok, T. S., Y. L. Wu, S. Thongprasert, C. H. Yang, D. T. Chu, N. Saijo, P. Sunpaweravong, B. Han, B. Margono, Y. Ichinose, Y. Nishiwaki, Y. Ohe, J. J. Yang, B. Chewaskulyong, H. Jiang, E. L. Duffield, C. L. Watkins, A. A. Armour and M. Fukuoka (2009). "Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma." N Engl J Med **361**(10): 947-957.

63. Nestle, U., S. Kremp and A. L. Grosu (2006). "Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives." Radiother Oncol **81**(2): 209-225.

64. Nestle, U., S. Kremp, A. Schaefer-Schuler, C. Sebastian-Welsch, D. Hellwig, C. Rube and C. M. Kirsch (2005). "Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer." J Nucl Med **46**(8): 1342-1348.

65. Nestle, U., K. Walter, S. Schmidt, N. Licht, C. Nieder, B. Motaref, D. Hellwig, M. Niewald, D. Ukena, C. M. Kirsch, G. W. Sybrecht and K. Schnabel (1999). "18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis." Int J Radiat Oncol Biol Phys **44**(3): 593-597.

66. Nestle, U., W. Weber, M. Hentschel and A. L. Grosu (2009). "Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography." Phys Med Biol **54**(1): R1-25.

67. Paquet, N., A. Albert, J. Foidart and R. Hustinx (2004). "Within-patient variability of (18)F-FDG: standardized uptake values in normal tissues." J Nucl Med **45**(5): 784-788.

68. Park, S. J., D. Ionascu, J. Killoran, M. Mamede, V. H. Gerbaudo, L. Chin and R. Berbeco (2008). "Evaluation of the combined effects of target size, respiratory motion and background activity on 3D and 4D PET/CT images." Phys Med Biol **53**(13): 3661-3679.

69. Pisters, K. M., E. Vallieres, J. J. Crowley, W. A. Franklin, P. A. Bunn, Jr., R. J. Ginsberg, J. B. Putnam, Jr., K. Chansky and D. Gandara (2010). "Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial." J Clin Oncol **28**(11): 1843-1849.

70. Pöttsch, C., F. Hofheinz and J. van den Hoff (2006). "Vergleich der Inter-observer-variabilität bei manueller und automatischer volumenbestimmung in der PET." Nuklearmedizin **45**(A42).

71. Pritchard, R. S. and S. P. Anthony (1996). "Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis." Ann Intern Med **125**(9): 723-729.

72. Reinmuth, N., D. F. Heigener and M. Reck (2015). "Non-small cell lung cancer: news from immunotherapy." Dtsch Med Wochenschr **140**(5): 329-333.
73. Rivera, M. P. and A. C. Mehta (2007). "Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)." Chest **132**(3 Suppl): 131S-148S.
74. Rowell, N. P. and C. J. Williams (2001). "Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable)." Cochrane Database Syst Rev(2): CD002935.
75. Rowell, N. P. and C. J. Williams (2001). "Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review." Thorax **56**(8): 628-638.
76. Rusch, V. W., H. Asamura, H. Watanabe, D. J. Giroux, R. Rami-Porta and P. Goldstraw (2009). "The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer." J Thorac Oncol **4**(5): 568-577.
77. Schaefer, A., Y. J. Kim, S. Kremp, S. Mai, J. Fleckenstein, H. Bohnenberger, H. J. Schafers, J. M. Kuhnigk, R. M. Bohle, C. Rube, C. M. Kirsch and A. Grgic (2013). "PET-based delineation of tumour volumes in lung cancer: comparison with pathological findings." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**(8): 1233-1244.
78. Schaefer, A., S. Kremp, D. Hellwig, C. Rube, C. M. Kirsch and U. Nestle (2008). "A contrast-oriented algorithm for FDG-PET-based delineation of tumour volumes for the radiotherapy of lung cancer: derivation from phantom measurements and validation in patient data." Eur J Nucl Med Mol Imaging **35**(11): 1989-1999.
79. Schaefer, A., U. Nestle, S. Kremp, D. Hellwig, A. Grgic, H. G. Buchholz, W. Mischke, C. Gromoll, P. Dennert, M. Plotkin, S. Senfleben, D. Thorwarth, M. Tosch, A. Wahl, H. Wengenmair, C. Rube and C. M. Kirsch (2012). "Multi-centre calibration of an adaptive thresholding method for PET-based delineation of tumour volumes in radiotherapy planning of lung cancer." Nuklearmedizin **51**(3): 101-110.
80. Sedrakyan, A., J. Van Der Meulen, K. O'Byrne, J. Prendiville, J. Hill and T. Treasure (2004). "Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis." J Thorac Cardiovasc Surg **128**(3): 414-419.
81. Sequist, L. V., J. C. Yang, N. Yamamoto, K. O'Byrne, V. Hirsh, T. Mok, S. L. Geater, S. Orlov, C. M. Tsai, M. Boyer, W. C. Su, J. Bennouna, T. Kato, V. Gorbunova, K. H. Lee, R. Shah, D. Massey, V. Zazulina, M. Shahidi and M. Schuler (2013). "Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations." J Clin Oncol **31**(27): 3327-3334.
82. Sibley, G. S., T. A. Jamieson, L. B. Marks, M. S. Anscher and L. R. Prosnitz (1998). "Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience." Int J Radiat Oncol Biol Phys **40**(1): 149-154.
83. Silvestri, G. A., M. K. Gould, M. L. Margolis, L. T. Tanoue, D. McCrory, E. Toloza and F. Detterbeck (2007). "Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)." Chest **132**(3 Suppl): 178S-201S.
84. Soda, M., Y. L. Choi, M. Enomoto, S. Takada, Y. Yamashita, S. Ishikawa, S. Fujiwara, H. Watanabe, K. Kurashina, H. Hatanaka, M. Bando, S. Ohno, Y. Ishikawa, H. Aburatani, T.

Niki, Y. Sohara, Y. Sugiyama and H. Mano (2007). "Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer." Nature **448**(7153): 561-566.

85. Spiro, S. G., M. K. Gould and G. L. Colice (2007). "Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)." Chest **132**(3 Suppl): 149S-160S.

86. Spiro, S. G., R. M. Rudd, R. L. Souhami, J. Brown, D. J. Fairlamb, N. H. Gower, L. Maslove, R. Milroy, V. Napp, M. K. Parmar, M. D. Peake, R. J. Stephens, H. Thorpe, D. A. Waller and P. West (2004). "Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life." Thorax **59**(10): 828-836.

87. Steenbakkers, R. J., J. C. Duppen, I. Fitton, K. E. Deurloo, L. Zijp, A. L. Uitterhoeve, P. T. Rodrigus, G. W. Kramer, J. Bussink, K. De Jaeger, J. S. Belderbos, A. A. Hart, P. J. Nowak, M. van Herk and C. R. Rasch (2005). "Observer variation in target volume delineation of lung cancer related to radiation oncologist-computer interaction: a 'Big Brother' evaluation." Radiother Oncol **77**(2): 182-190.

88. Sullivan, F. J., J. Carmichael, E. Glatstein and J. B. Mitchell (1996). "Radiation biology of lung cancer." J Cell Biochem Suppl **24**: 152-159.

89. Tarantola, G., F. Zito and P. Gerundini (2003). "PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications." J Nucl Med **44**(5): 756-769.

90. Tessmer, A. and J. Kollmeier (2015). "Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with driver mutations." Dtsch Med Wochenschr **140**(5): 323-328.

91. Thongprasert, S., P. Sanguanmitra, W. Juthapan and J. Clinch (1999). "Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy." Lung Cancer **24**(1): 17-24.

92. Toloza, E. M., L. Harpole, F. Detterbeck and D. C. McCrory (2003). "Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence." Chest **123**(1 Suppl): 157S-166S.

93. Travis, W. D. (2011). "Pathology of lung cancer." Clin Chest Med **32**(4): 669-692.

94. van Baardwijk, A., G. Bosmans, L. Boersma, J. Buijsen, S. Wanders, M. Hochstenbag, R. J. van Suylen, A. Dekker, C. Dehing-Oberije, R. Houben, S. M. Bentzen, M. van Kroonenburgh, P. Lambin and D. De Ruyscher (2007). "PET-CT-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes." Int J Radiat Oncol Biol Phys **68**(3): 771-778.

95. van Tinteren, H., O. S. Hoekstra, E. F. Smit, J. H. van den Bergh, A. J. Schreurs, R. A. Stallaert, P. C. van Velthoven, E. F. Comans, F. W. Diepenhorst, P. Verboom, J. C. van Mourik, P. E. Postmus, M. Boers and G. J. Teule (2002). "Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial." Lancet **359**(9315): 1388-1393.

96. Vandenberghe, S., Y. D'Asseler, R. Van de Walle, T. Kauppinen, M. Koole, L. Bouwens, K. Van Laere, I. Lemahieu and R. A. Dierckx (2001). "Iterative reconstruction algorithms in nuclear medicine." Comput Med Imaging Graph **25**(2): 105-111.

97. Vansteenkiste, J. F. (2003). "PET scan in the staging of non-small cell lung cancer." Lung Cancer **42 Suppl 1**: S27-37.
98. Wu, K., Y. C. Ung, J. Hornby, M. Freeman, D. Hwang, M. S. Tsao, M. Dahele, G. Darling, D. E. Maziak, R. Tirona, K. Mah and C. S. Wong (2010). "PET CT thresholds for radiotherapy target definition in non-small-cell lung cancer: how close are we to the pathologic findings?" Int J Radiat Oncol Biol Phys **77**(3): 699-706.
99. Yue, D. and C. Wang (2014). "[Surgical resection standard and prognostic analysis of non-small cell lung cancer]." Zhonghua Zhong Liu Za Zhi **36**(7): 532-535.
100. Zhang, C., C. Liao, B. C. Penney, D. E. Appelbaum, C. A. Simon and Y. Pu (2015). "Relationship between Overall Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Whole-Body Metabolic Tumor Burden Seen on Postsurgical Fluorodeoxyglucose PET Images." Radiology: 141398.
101. Zhuang, H., M. Pourdehnad, E. S. Lambright, A. J. Yamamoto, M. Lanuti, P. Li, P. D. Mozley, M. D. Rossman, S. M. Albelda and A. Alavi (2001). "Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes." J Nucl Med **42**(9): 1412-1417.

## 9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb.-Nr.	Beschreibung	Seite
2.1 <sup>*</sup>	Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010	8
2.2 <sup>*</sup>	Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2010	9
2.3 <sup>*</sup>	Mechanismus der Anreicherung des Radiopharmakons FDG in der Zelle	12
2.4 <sup>*</sup>	International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)-Lymphknoten-Landkarte.	14
2.5 <sup>*</sup>	Therapie-Algorithmus im Stadium IIIA	15
2.6 <sup>*</sup>	Definition des Tumorumens für die Bestrahlungsplanung auf der Basis von PET-Daten	18
3.1	Beispiel einer konturierten Tumorfäche	23
3.2	Schema des Interpolationsmechanismus	24
3.3	Diagramm zur Verdeutlichung des Interpolationsalgorithmus am Beispiel eines Tumors bestehend aus vier Schnitten.	25
3.4 <sup>*</sup>	Der kontrastbasierte Algorithmus	27
3.5	Transversaler Schnitt eines der Patienten	28
3.6 <sup>*</sup>	Automatisch berechnete Zwischenschritte bei der Auftrennung von Gefäßsystem und Tumorfäsion	30
4.1	Fusion von axialen PET- mit CT-Schnitten von Patienten des betrachteten Kollektivs. Überlagert ist die PET-Kontur die mittels kontrastbasiertem Algorithmus bestimmt wurde	32
4.2	Bildfusion von PET- und CT-Daten eines axialen Schnittes	34
4.3	Bland-Altman-Diagramm: Vergleich der Volumina aus Pathologie und PET	34
4.4	Streudiagramm: Vergleich der Volumina Pathologie und PET	35
4.5	Bland-Altman-Diagramm: Vergleich der Volumina Pathologie und CT	35
4.6	Streudiagramm: Vergleich der Volumina Pathologie und CT	36
4.7	Bland-Altman-Diagramm: Vergleich der max. Durchmesser Pathologie / PET	37
4.8	Streudiagramm: Vergleich der max. Durchmesser Pathologie / PET	38
4.9	Bland-Altman-Diagramm: Vergleich der max. Durchmesser Pathologie / CT	38
4.10	Streudiagramm: Vergleich der max. Durchmesser Pathologie / CT	39

<sup>\*</sup>) Abdruck der Abbildungen im Rahmen der Dissertation mit freundlicher Genehmigung des Verlages

## 9.2 Tabellenverzeichnis

<b>Tab.-Nr.</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Seite</b>
2.1	Basisdiagnostik bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom	10
4.1	charakteristische Patientenmerkmale, gemessene Tumorumfänge sowie maximale Tumordurchmesser aller 15 eingeschlossenen Patienten	33
4.2	Tumorumfänge sowie maximale Durchmesser der von der Studie ausgeschlossenen Patienten	40

## 10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. Aleksandar Grgic, der unermüdlich die Entstehung dieser Arbeit von der Überlassung des Themas bis zur Fertigstellung gefördert hat. Auch Herrn Prof. Dr. C.-M. Kirsch, ehemaliger Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes sowie Herrn Prof. Dr. Samer Ezziddin, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei Herrn PD Dr. Yoo-Jin Kim für die ausdauernde Unterstützung bei allen Arbeitsschritten in der Pathologie bedanken. Dies gilt auch für die übrigen Mitarbeiter des pathologischen Labors, die mich stets neben ihrer Routinearbeiten unterstützt haben.

Auch Frau Dr. Andrea Schaefer und Herr Hendrik Bohnenberger gebührt mein Dank für die fachliche Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit.

Ich danke meiner Lebensgefährtin, Jessica Orthmann, die mich ununterbrochen bestärkt und motiviert hat.

Und nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben.

## 11 Publikationen

Schaefer, A., Y. J. Kim, S. Kremp, S. Mai, J. Fleckenstein, H. Bohnenberger, H. J. Schafers, J. M. Kuhnigk, R. M. Bohle, C. Rube, C. M. Kirsch and A. Grgic (2013). "PET-based delineation of tumour volumes in lung cancer: comparison with pathological findings." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**(8): 1233-1244.