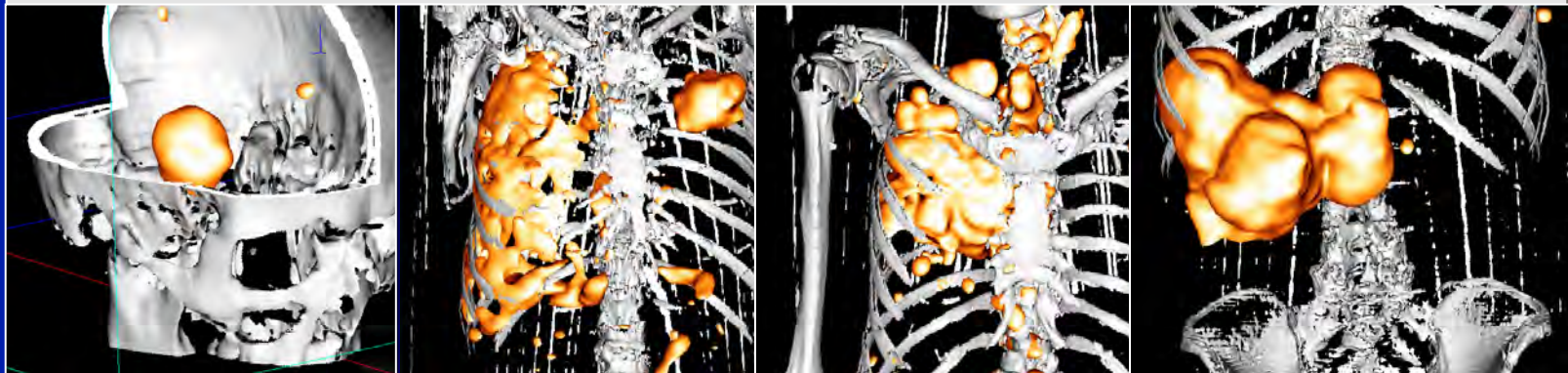


FDG-PET/CT beim nichtkleinzelligen BronchialCa und solitären pulmonalen Rundherd

FDG-PET/CT bei NSCLC und SPN

Dr. Jonas Müller-Hübenthal
Praxis im KölnTriangle
Ottoplatz 1
50679 Köln



Mittwoch, 3. Dezember 2014

PRAXIS im KÖLNTRIANGLE

Lungenkrebstag Merheim

Gliederung

- Geschichte und Untersuchungstechnik
- NSCLC: PET/CT-Indikationen
 - SPN
 - Initialstaging
 - Neoadj. Therapiekonzept
 - Rezidivstaging
- Eigene Erfahrungen
 - Auswertung QS
 - Fallbeispiele
- Erstattungssituation
- Perspektiven



Mittwoch, 3. Dezember 2014

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

Lungenkrebstag Merheim

Entwicklung der PET/CT

- 1933 Entdeckung der Positronenstrahlung (Thibaut)
- 1953 erste Bildgebung eines Hirntumors mit den Positronenstrahler As-24 (Gordon L. Brownell)
- 1974 erstes CT in Köln (Helmut Müller-Hübenthal)
- 1975 Einführung der PET (Michael M. Ter-Pergossian)
- 1977 PET-Messung des Glucosestoffwechsels im Hirn (Sokoloff)
- 1990 Ganzkörper-PET (Michael Phelps)
- 1994 neue Detektoren für PET: LSE, YSE (Thomas F. Budinger)
- 1995-2000 Entwicklung Prototyp PET/CT (David Townsend)
- 2001 erstes PET/CT in Deutschland (Essen)
- 2006 erstes PET/CT in Köln

Quelle: Schicha/Schober: Nuklearmedizin, Valk: PET und Wikipedia

Untersuchungsablauf FDG-PET/CT

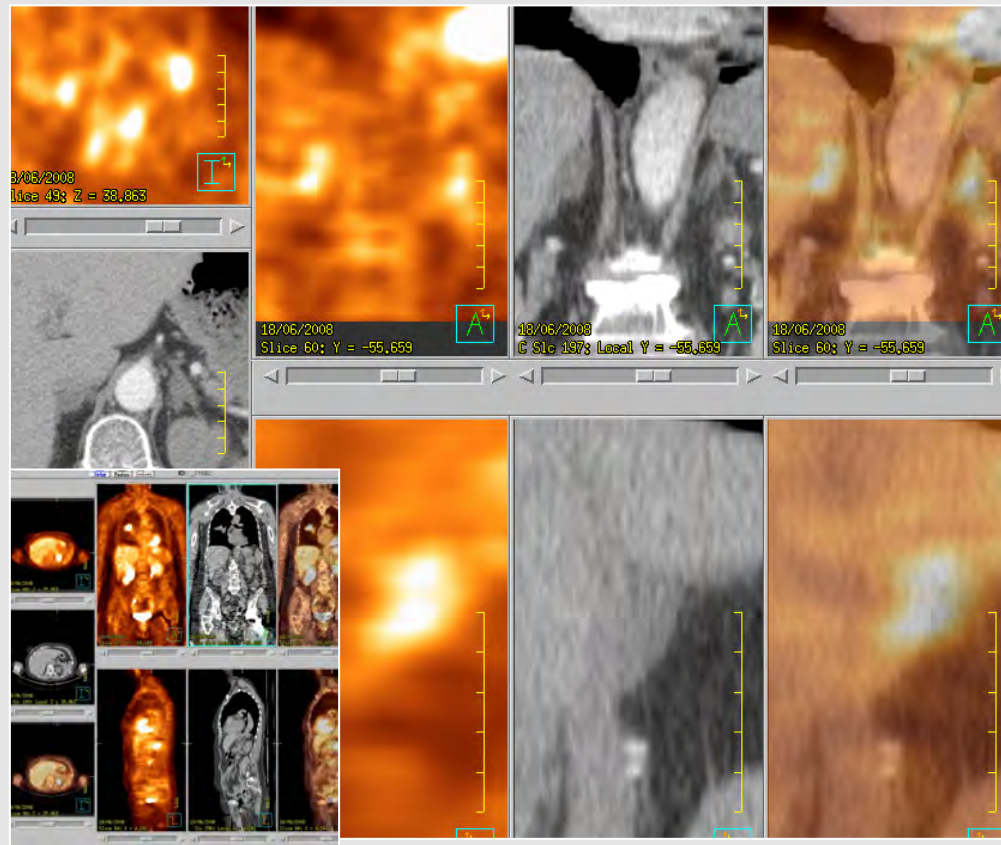
- Morgens nüchtern
- Aufklärungsgespräch
- Blutzuckermessung
- FDG-Injektion i.v.
- 45-60 min Ruhephase
- Standard-Ganzkörperaufnahmen mit low dose CT (2-3 mSv)
- Ggf. Zusatzaufnahmen Kopf mit kleinem FOV und langer Aufnahmezeit
- Pause (Frühstück im Café gegenüber)
- Spätaufnahmen (dual time point imaging)
- Ggf. mit KM-CT und Spezialmaßnahmen
- Vorläufige Befundbesprechung
- Ca. 8:00 – 14:00 Uhr



Mittwoch, 3. Dezember 2014

Dual time point imaging

- 1 und 2,5-3h post injektionem
- FDG Akkumulation bei malignen und wash-out bei benignen Prozessen
- 10% SUVmax Anstieg Sens. 100%, Spez. 89%
- **Bessere Charakterisierung** für intermediäre Läsionen mit SUV max um 2,5
- **Bessere Detektion** bei Leber, Wirbelsäule, NN
- Grundlage für Bestrahlungsplanung



Deumra et al. JNM 2003
Gupta et al. Chest 1998
Mathies et al JNM 2002
Hu et al., Clin Nucl Med 2011

Hamberg 1994
Yamada 1995
Sahlmann 2004
Kok 2005

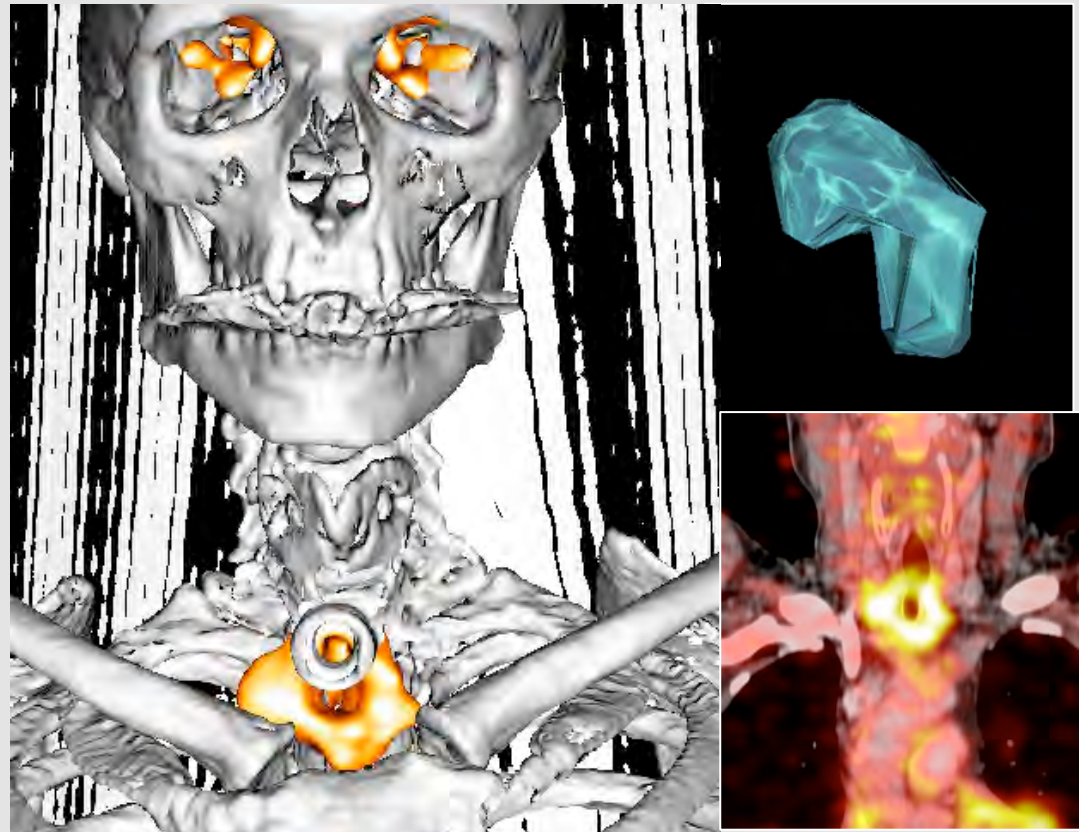
Mittwoch, 3. Dezember 2014

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

Lungenkrebstag Merheim

Metabolisches Volumen

- Cutoff SUV max 2,5
- Das Volumen das diesen Schwellenwert überschreitet
- Nur bei intensiv stoffwechselaktiven Tumoren mit hohem Läsions-zu-background Kontrast
- Beste Korrelation zu pathologischer Ausdehnung*
- Biologische Zielvolumendefinition in Strahlentherapie



*Buijsen et al Radioation Oncol 2011

Mittwoch, 3. Dezember 2014

Standards



■ Untersuchungsprotokoll:

- PET and PET/CT EANM procedure guidelines Boellaard et al. EUR J Nucl Med Mol Imaging 2010

■ Uptake-Messung:

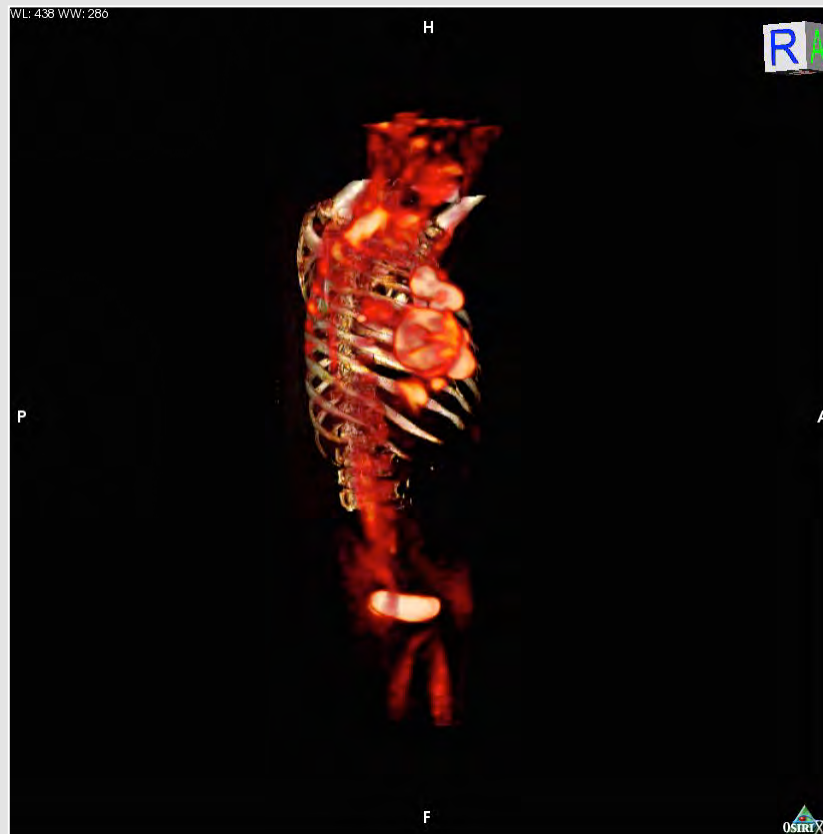
- Visuelle Analyse: Identifikation Target Läsion, ggf. neue Läsion
- Läsion zu Hintergrund Verhältnis mediast. Blutpool, Leber, Knochenmark
- **SUV max: robust, aber nicht Multicenterfähig**
- SUV peak: 1ml kugelförmige VOI, höchster Durchschnittswert. Gute Interobservervariabilität, unabhängig vom Scannersystem, Problem: Verfügbarkeit
- Kinetische Analyse mit Ktrans-Bestimmung
- Metabolisches Volumen

■ Therapiebeurteilung:

- EORTC Young et al EUR J Cancer 1999
- From RECIST to PERCIST PET response criteria Wahl et al J Nucl Med 2009

Mittwoch, 3. Dezember 2014

Klinischer Teil NSCLC: SPN, Initial-, Rezidivstaging, Therapiemonitoring



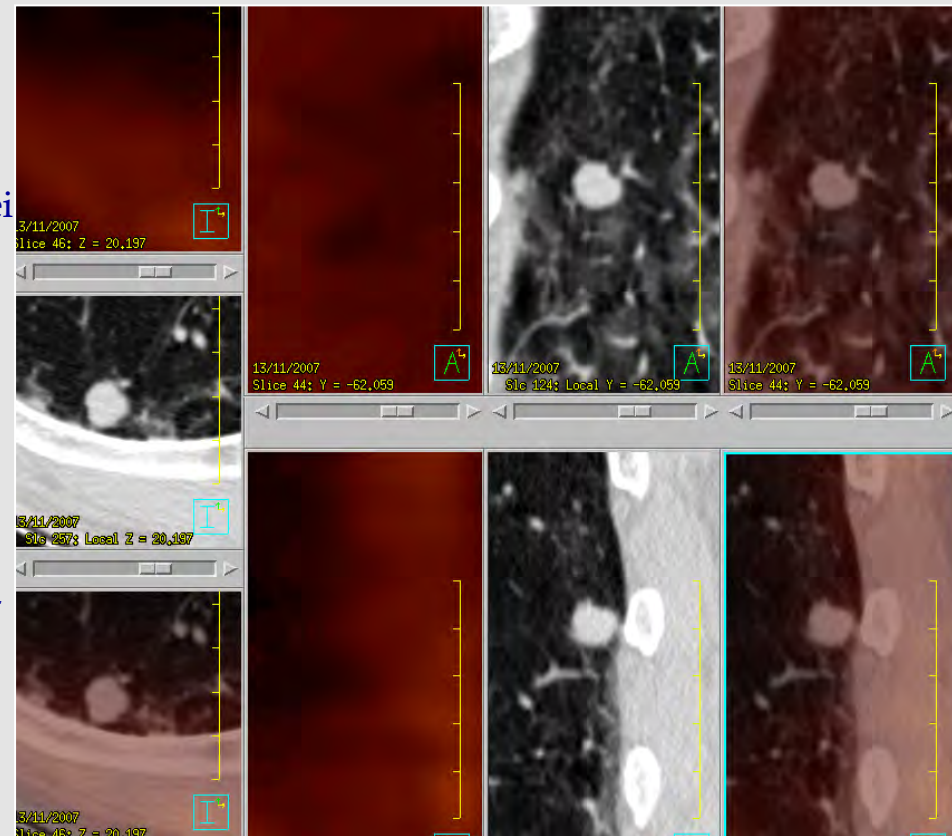
Mittwoch, 3. Dezember 2014

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

Lungenkrebstag Merheim

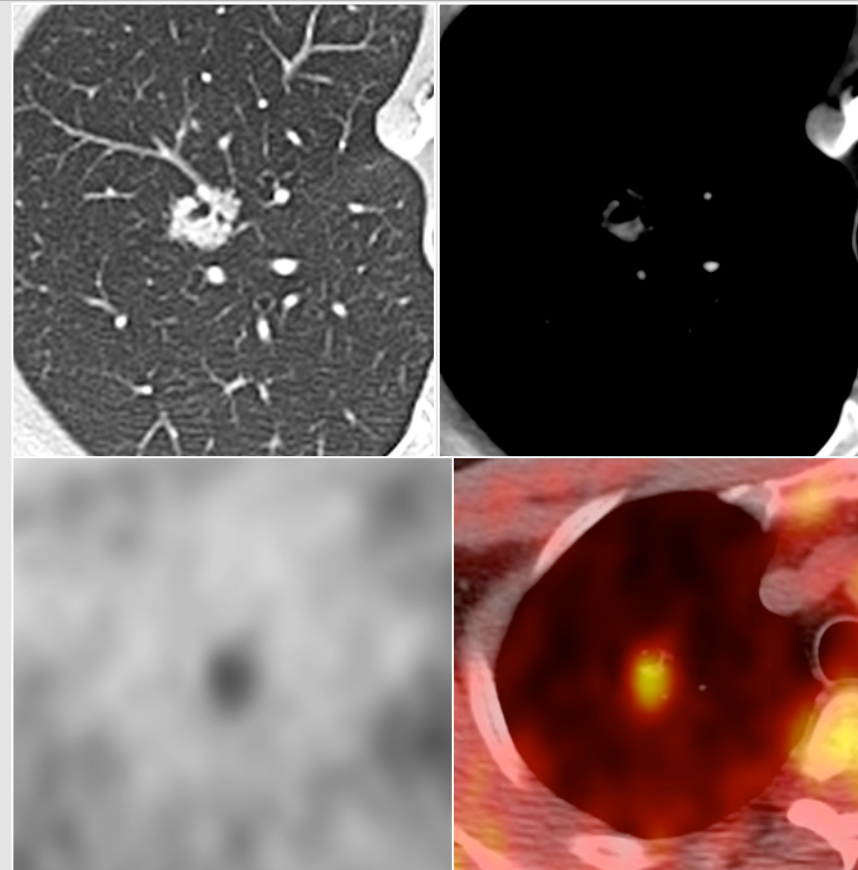
SPN solitary pulmonary nodule

- Solitärer Rundherd auch bei bek. Malignom in 50% benigne
- < 4mm kein FU, 4-8mm CT-Kontrolle, > 8mm PET/CT
- PET Sensitivität 97% Spezifität 78% bei SUVmax>2,5 bzw. > mediast. Blutpoolniveau
- Hoher NPV für solide RH>15mm
- Hoher PPV für subsolide RH < 10mm
- Auch bei neg. PET-Befund Verlaufskontrolle erforderlich
- Falsch pos: Sarkoidose, Aspergillose, Tbc, chron. Pneumonie, Fremdkörperreaktion, Abszeß
- Falsch neg: broncho-alveoläres Carcinom, lepidisch wachsendes AdenoCa, Karzinoid



SSPN Subsolid pulmonary nodule

- Noguchi A-C: Milchglastrübung < 5mm: atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) oder fokale Fibrose
- Noguchi D-F: Milchglastrübung 5-10mm mit Dichtezunahme oder soliden Anteilen:
 - Adenocarcinoma in situ (AIS)
 - minimalinvasives Adenocarcinom (MIA)
- PET-pos. Herde > 8-10mm haben eingeschränkte Prognose, höhere Lymphgefäßinfiltration
- Noguchi Typ A-C PET falsch negativ
- Noguchi Typ D-F (zunehmender solider Anteil) 70-100% richtig positiv

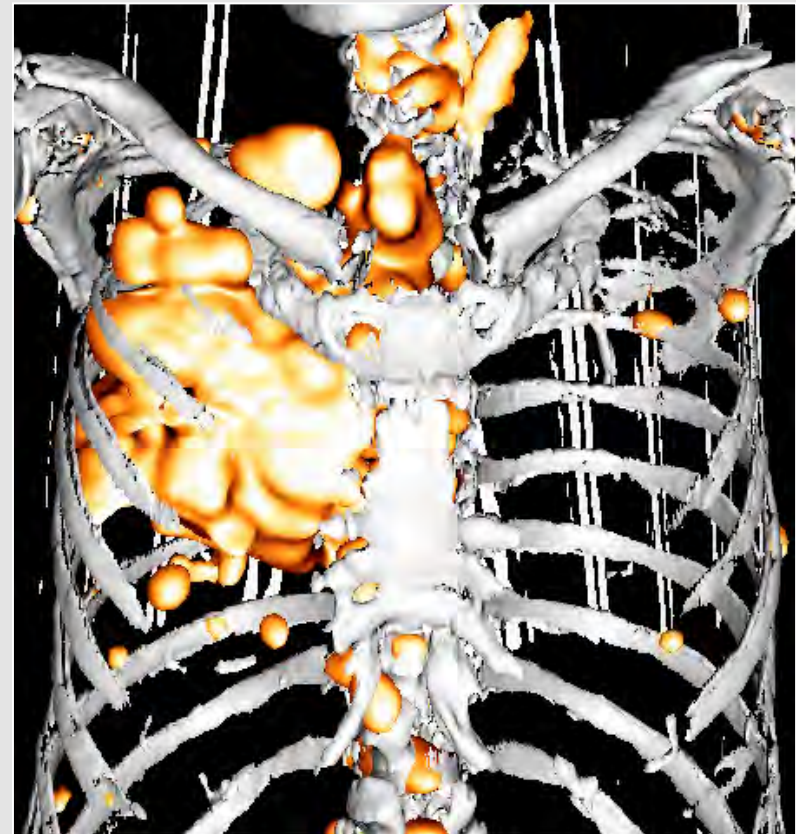


Godoy, Naidich et al Radiology 2009
Naidich et al Radiology 2013

Mittwoch, 3. Dezember 2014

NSCLC Initialstaging

- PET/CT ist Standard
 - IA Indikation Onko-PET III
 - ACCP Leitlinie 2007
 - S3 Leitlinie 2011
 - wird von zertifizierten Lungenkrebszentren gefordert
- Ändert gegenüber konv. Staging (Rö, CT, Szinti) in über 19-41% der Fälle den therapeutischen Ansatz
- Reduktion nichtkurative OP um 50%
- SUVmax unabh. Prognosefaktor

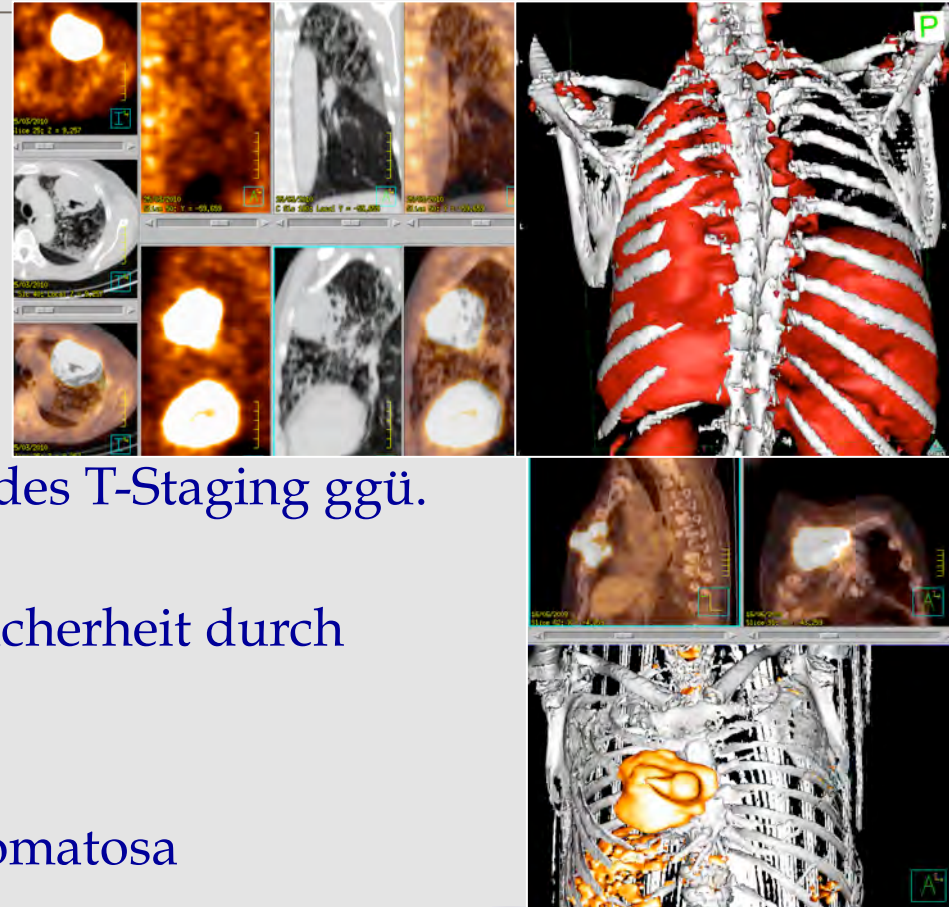


Van Tinteren, PLUS, Lancet 2002
Fischer N Engl J Med 2009

Mittwoch, 3. Dezember 2014

NSCLC T-Staging

- T3 und T4: Infiltration von
 - Pleura
 - Mediastinum
 - Thoraxwand
 - Gefäße
- Vorwiegend CT-Kriterien
- signifikante Verbesserung des T-Staging ggü. Einzelmodalität
- Verbesserung der Befundunsicherheit durch PET:
 - Pleuracarcinose
 - Lymphangiosis carcinomatosa



Reske et al Eur J Nucl Med 2000
Pauls, Reske et al. Nuklearmedizin 2007
Antoch Radiology 2003

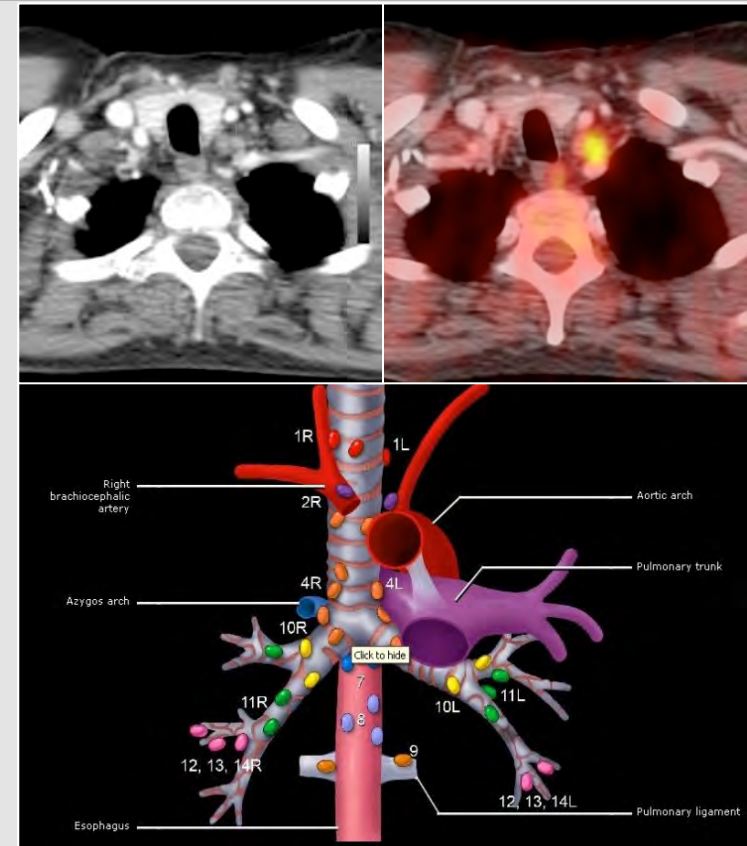
Mittwoch, 3. Dezember 2014

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

Lungenkrebstag Merheim

NSCLC N-Staging

- PET/CT insgesamt Sensitivität 88% und Spezifität 92%*
 - LK 6-10 mm 83%
 - LK <5 mm 23%
- Faktoren die die Spezifität erhöhen:
 - CT-Kriterien:
 - Kurzachsendurchmesser > 10mm
 - fehlender Fetthilus
 - rundliche Struktur
 - Lage im Lymphabflussgebiet des Tumors
 - Korrelat in NAC Bildern und Spätaufn***.
- Falsch positive Befunde in 13-22%** - Mediastinoskopie/TBNA zur Abklärung therapieentscheidender PET-pos. Befunde
- Falsch negative Befunde 2-9%****



Lymphknotenstationen Naruke 1978, Mountain 1997

- Reske EUR J Nucl Med Mol Imaging 2000
- **Detterbeck Chest 2004, Yap et al, EUR J Nucl Med Mol Imaging 2005
- *** Hu et al Clin Nucl Med 2011
- **** Nestle et al. PET-PLAN-Studie NSCLC Protokoll vom 24.8..2007

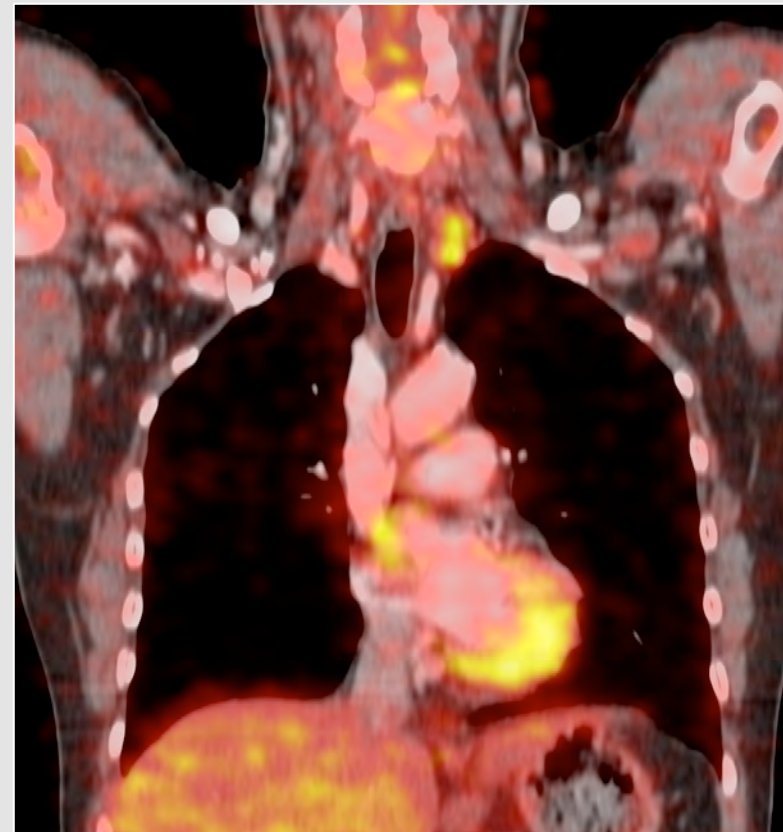
Mittwoch, 3. Dezember 2014

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

Lungenkrebstag Merheim

NSCLC N-Staging CT alleine vs. PET/CT vs. TBNA/Mediastinoskopie

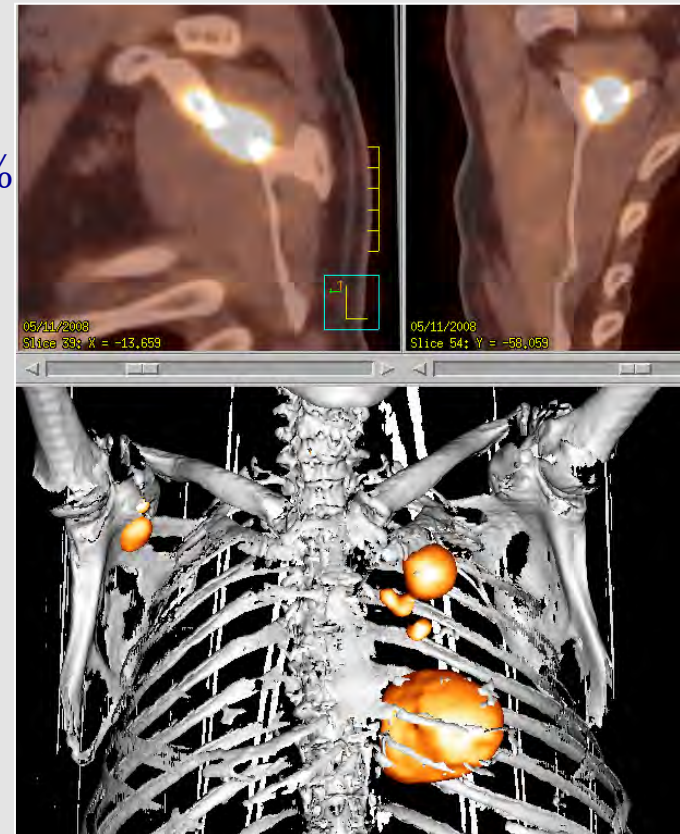
- CT Kurzachse > 1 cm (DALES 1990):
 - Sens. 57%, Spez 82% PPV 56%, NPV 83% (NICE 2005)
- PET/CT visuell, nodale Basis, Kurzachsen-DM>1 cm (GHAMBIR 2001):
 - **Sens.: 83%, Spez. 91%**
- Transbronchial/ösophageale Sonographie / Mediastinoskopie
 - Sens 91%, Spez 88%
 - Limitation: erreichbare Stationen
 - Invasivität
- **S3-Leitlinie: TBNA nicht geeignet zum Ausschluß von LK-Metastasen**
- **PET positive Herde müssen bestätigt werden**
- **Problemzone: Region 1 bds. und 5/6**



Mittwoch, 3. Dezember 2014

NSCLC M-Staging

- Wesentliche Leistung der PET/CT als Ganzkörperuntersuchung
- Hirn* Sens. 60%, bei Läsionen < 1 cm 40%
- NN **: Detektion Sens. 100% Spez 80%
- Knochen(mark)***: Sens. 92%, Spez. 99%
- Leber****: PET/CT Sens. 66% Accur. 83%
- Hintergrund: im Einzelfall Metastasen Chirurgie solitärer Hirn- oder NN-Meta möglich (+Rx und adj. Chemo)
- Ca. 10-15% (bis 30%!) der Fälle bislang unbekannte Metastasenlokalisation
- Ca. 5% unbekannte Zweittumoren (Choi 2005)



*Rohren et al. Radiology 2003

** Yun et al JNM 2001

***Bury et al. EUR J Nucl Med 1998

**** Rappeport et al, Acta Radiol. 2007, Abdom Imaging 2007

***** Mc Manus 2001

Mittwoch, 3. Dezember 2014

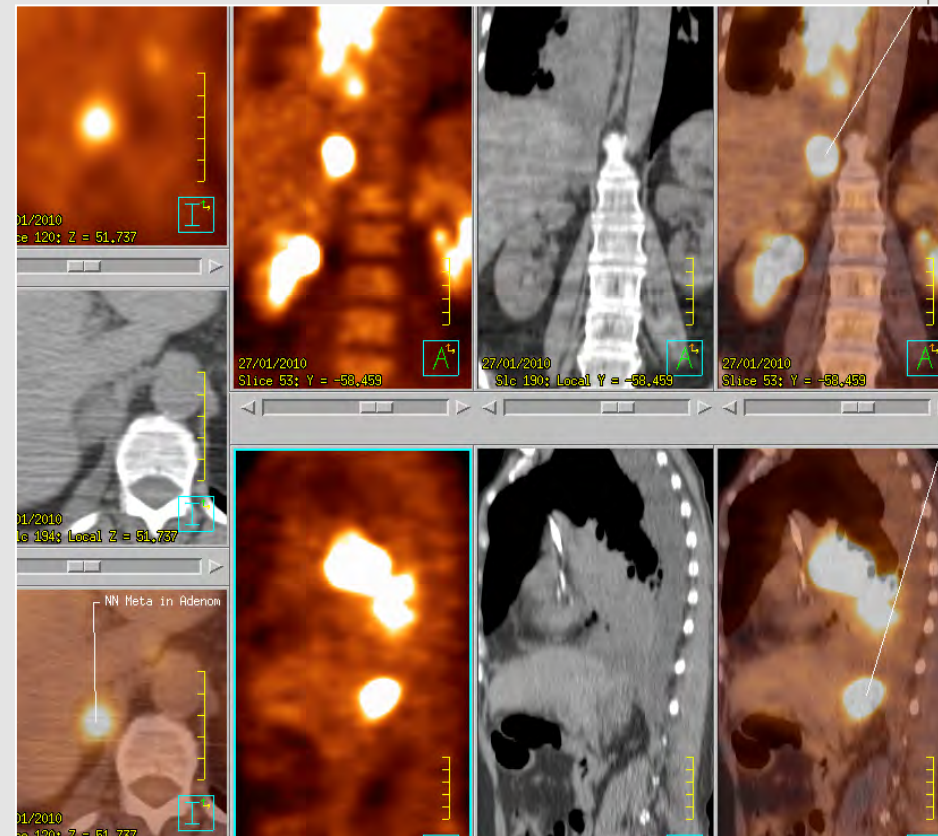
PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

Lungenkrebstag Merheim

NSCLC M-Staging NN Metastasierung

■ Diskriminatoren Adenom vs non- Adenom:

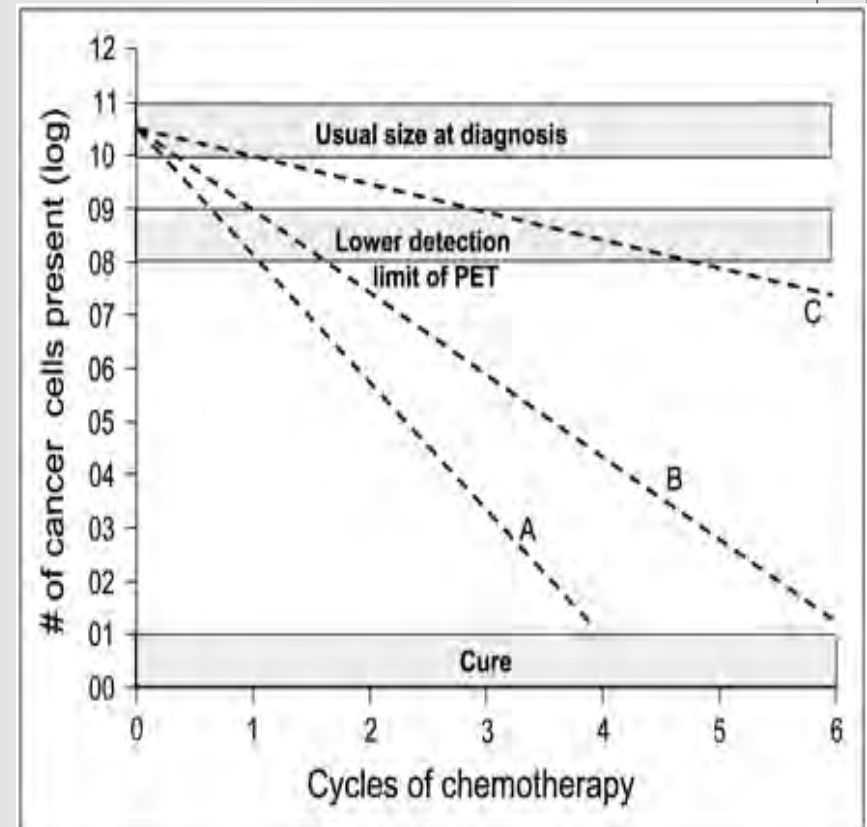
- PET*: SUV max > Leber Sens 93%,
Spez. 90%
- PET**: physiol. Uptake SUV max
bis 2,5
- CT-Natvdichte <11 HE (cave 30%
fettarme Adenome)
- KM-Kinetik wash-out vs.
Ansteigende Kurve (30 min p.i.)
Absolut < 60% oder Relativ < 40%
Non-Adenom
- PET/CT Genauigkeit 91,2%
(>10mm)***
- CT Genauigkeit 85,3%



*Kumar JNM 2004
**Bagheri JNM 2004
***Sy Park et al AJR 2014

NSCLC Therapiemonitoring

- EORTC /PERCIST response Kriterien statt RECIST*
- PET/CT unabhängiger Prädiktor für Overall Survival (OS) und Progression Free Survival (PFS)**
- PET-neg. Restbefund: bis zu 10^7 maligne Zellen***
- A: 4 Zyklen, B: 6 Zyklen, C: 4-6 Zyklen unvollst. Therapie
- MTV: metabolisches Volumen



*Young EUR J Cancer 1999

**Ryu et al Lung Cancer 2002

*** Graphik aus: Wahl et al JNM 2009

NSCLC Rezidivdiagnostik

- PET ist dem CT bei der Diagnose des Lokalrezidivs überlegen
- Auch kleine ungewöhnlich lokalisierte Fernmetastasen können zuverlässig erkannt werden.
- Erneuter curativer Ansatz möglich?

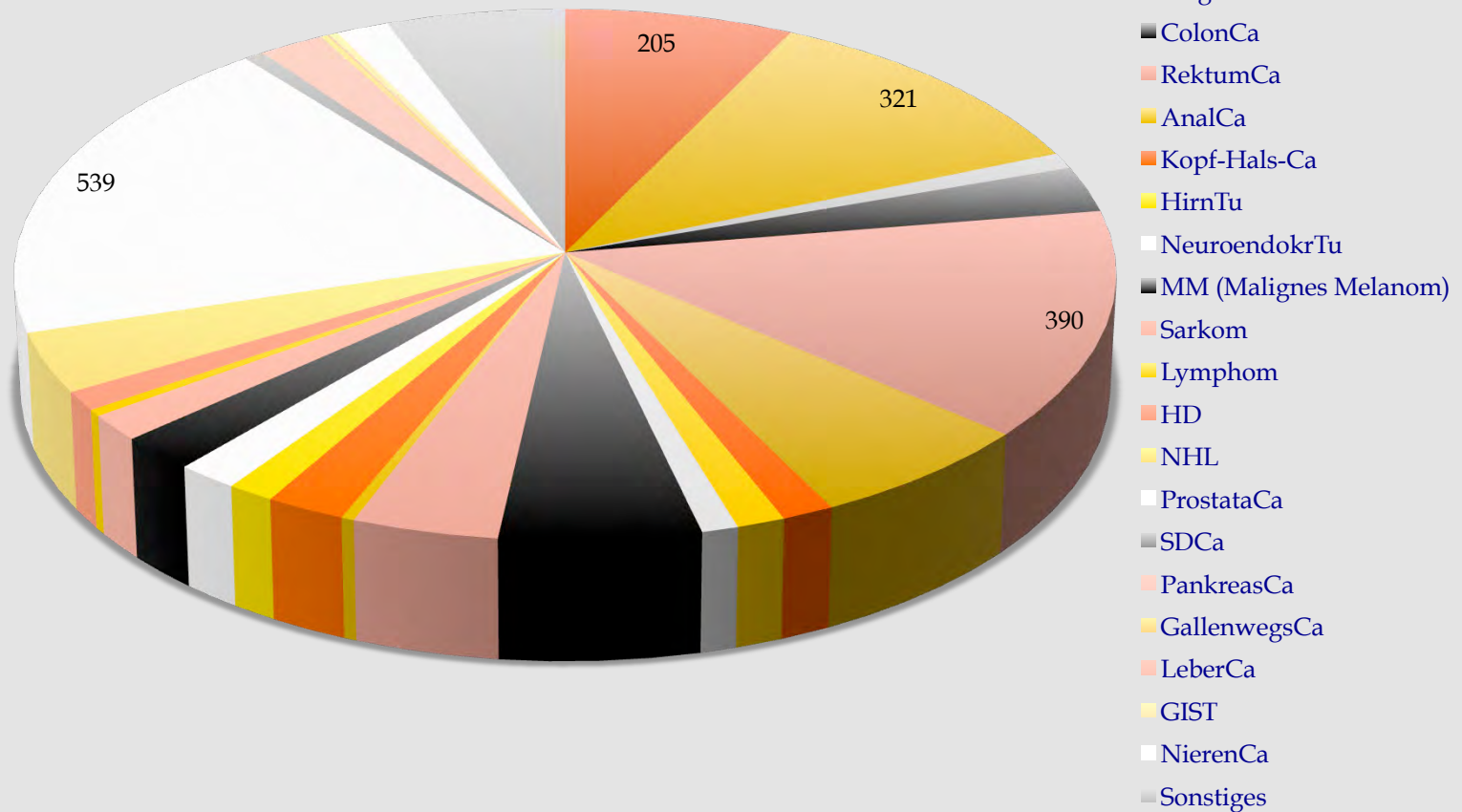


Mittwoch, 3. Dezember 2014

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

Lungenkrebstag Merheim

Eigene Erfahrungen QS-Datenbank



n = 3168

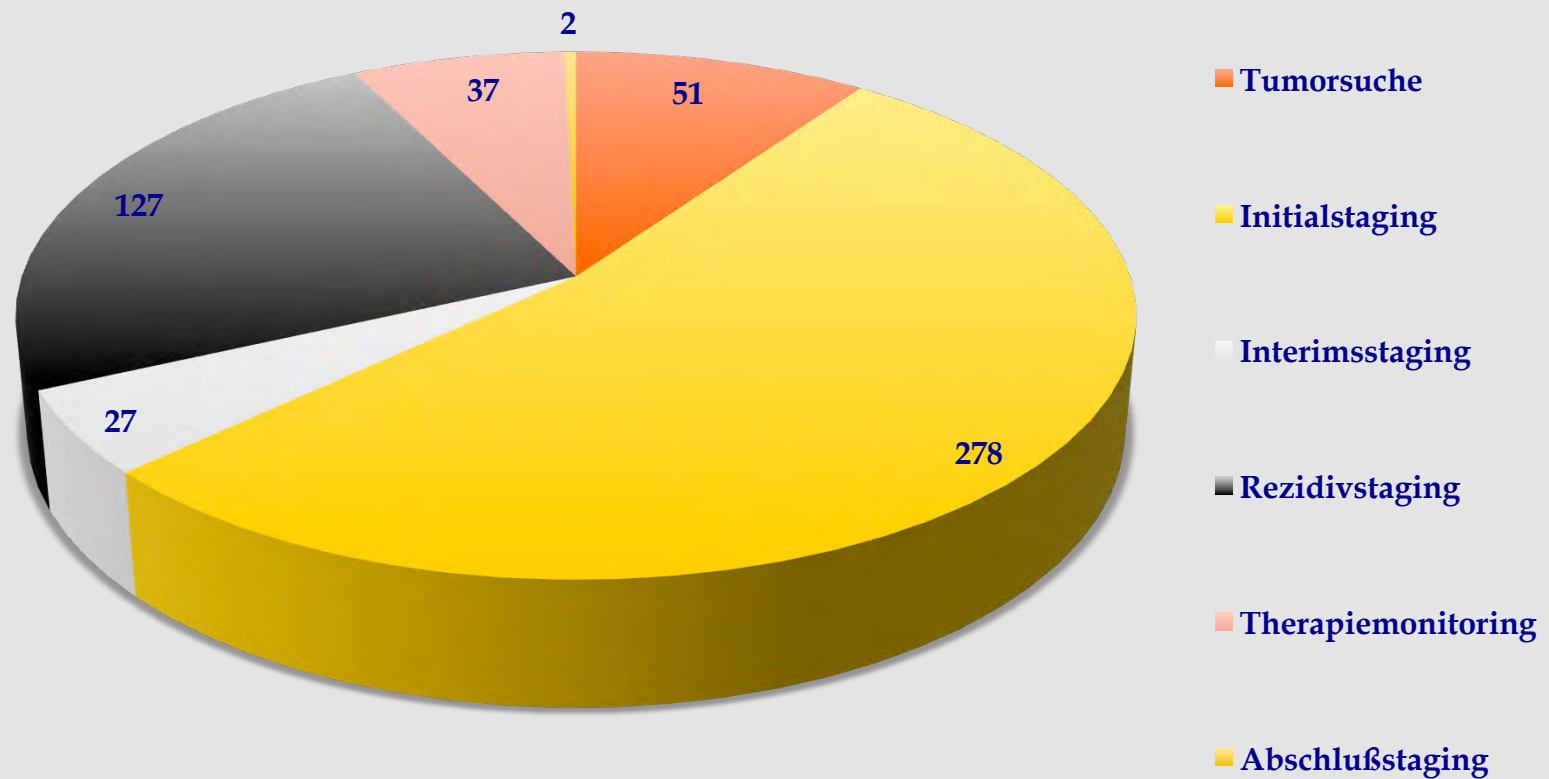
10/2007-11/2014

BroCa und NSCLC: n=526

SPN n=79 SCLC n=27

Mittwoch, 3. Dezember 2014

PET/CT bei BronchialCa - Indikationen



n = 522/528

T-Stadium

- Gute Aufspreizung cTx
- Upstaging: 227 (57%)
- Bestätigung: 148 (37%)
- Downstaging: 23 (6%)

T vor PET → T nach PET

	x	is	0	1	2	3	4
x	8	1	27	26	46	61	28
is	0	0	0	0	0	0	0
0	1	0	38	12	1	0	5
1	0	0	6	24	4	5	1
2	0	0	1	2	48	7	1
3	0	0	3	1	2	18	2
4	0	0	0	1	3	3	12

T nach PET → T gesichert (n=111)

	x	is	0	1	2	3	4
x	0	0	0	0	0	1	0
is	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	12	1	1	0	0
1	0	0	2	6	7	0	0
2	1	0	0	0	37	2	1
3	0	0	1	0	8	18	2
4	0	0	0	0	2	0	8

- Upstaging: 16 (14%)
- Bestätigung: 81 (73%)
- Downstaging: 14 (13%)

Mittwoch, 3. Dezember 2014

N-Stadium

- Upstaging: 263 (66%)
- Bestätigung: 119 (30%)
- Downstaging: 16 (4%)

- Upstaging: 14 (12%)
- Bestätigung: 69 (59%)
- Downstaging: 34 (29%)

N vor PET → N nach PET

	x	0	1	2	3
x	9	67	23	71	68
0	1	51	3	3	6
1	0	3	12	6	3
2	0	2	1	18	13
3	0	4	2	3	29

N nach PET → N gesichert

	x	0	1	2	3
x	0	2	0	2	0
0	0	22	3	3	0
1	0	5	7	3	0
2	1	8	8	27	1
3	0	2	2	8	13

Mittwoch, 3. Dezember 2014

M-Stadium

- Gute Aufspreizung der cMx
- Upstaging: 245 (62%)
- Bestätigung: 130 (33%)
- Downstaging: 21 (5%)

- Upstaging: 16 (13%)
- Bestätigung: 100 (82%)
- Downstaging: 6 (5%)

M vor PET → M nach PET

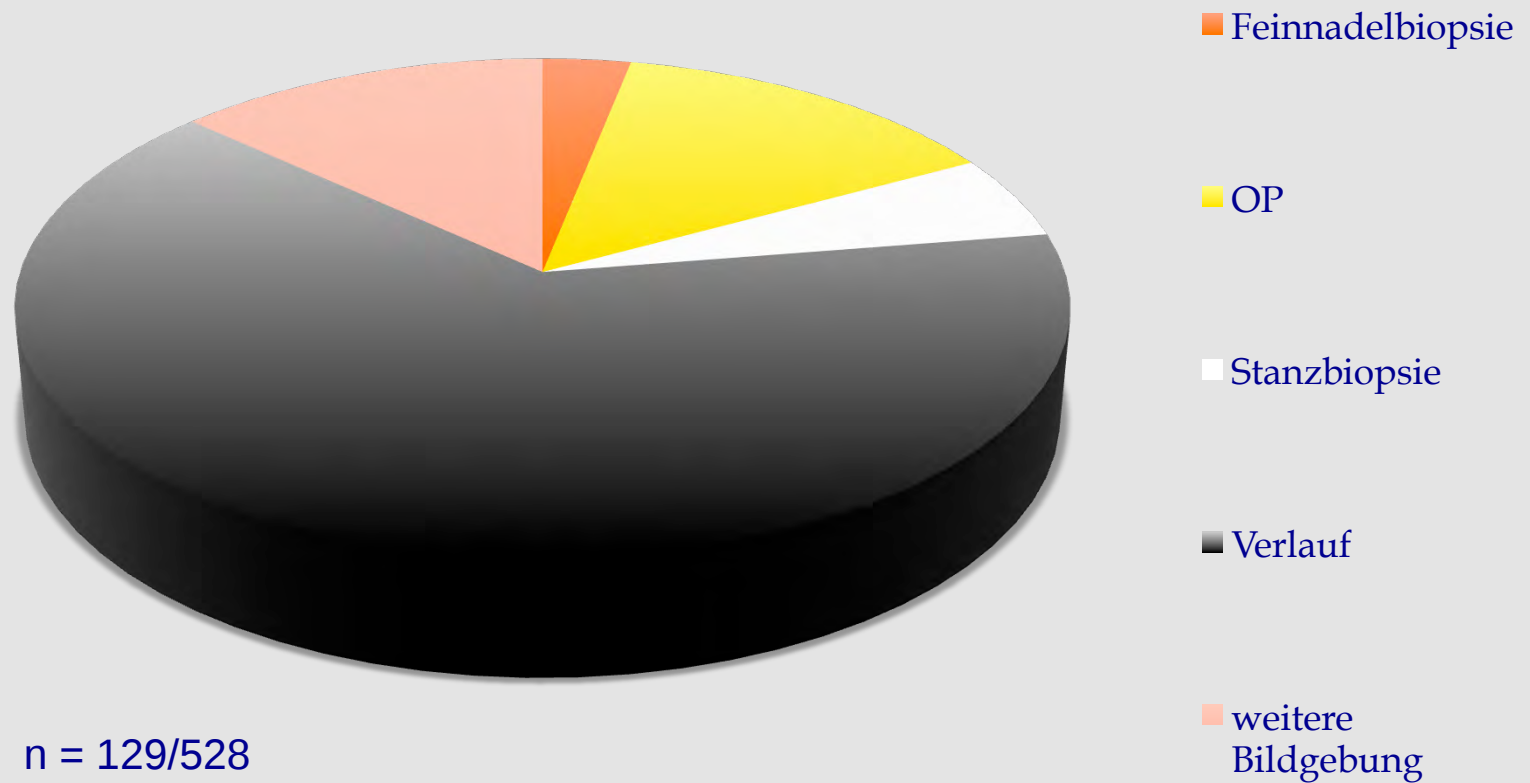
	x	0	1
x	7	132	95
0	10	52	18
1	2	9	71

M nach PET → M gesichert

	x	0	1
x	0	5	0
0	3	39	11
1	0	3	61

Mittwoch, 3. Dezember 2014

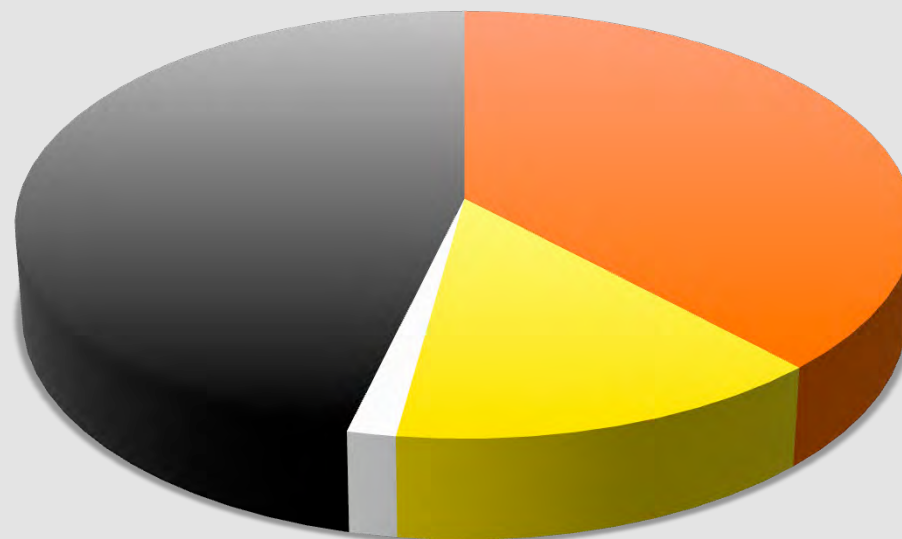
PET/CT bei NSCLC: M-Stadium



Sensitivität: 83%

Spezifität: 88%

PET/CT bei BronchialCa: Einfluß auf Therapie



■ Änderung Th.-ansatz (kurativ vs. palliativ)

■ Änderung Th.-strategie (Rx vs. OP vs. Chemo)

■ Änderung Th.-ausmaß (OP-Gebiet, Zielvolumen, Chemodosis)

■ Bestätigung der Therapie

Therapieänderung 54%
38% kurativ/palliativ

n = 255/528

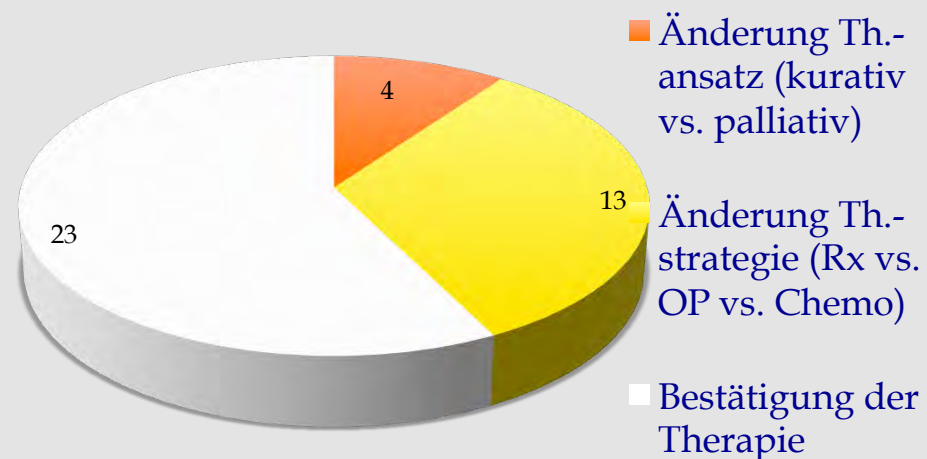
Mittwoch, 3. Dezember 2014

SPN n= 39/79

■ Richtig positiv:	26
■ Richtig negativ:	9
■ Falsch positiv:	2
■ Falsch negativ:	2

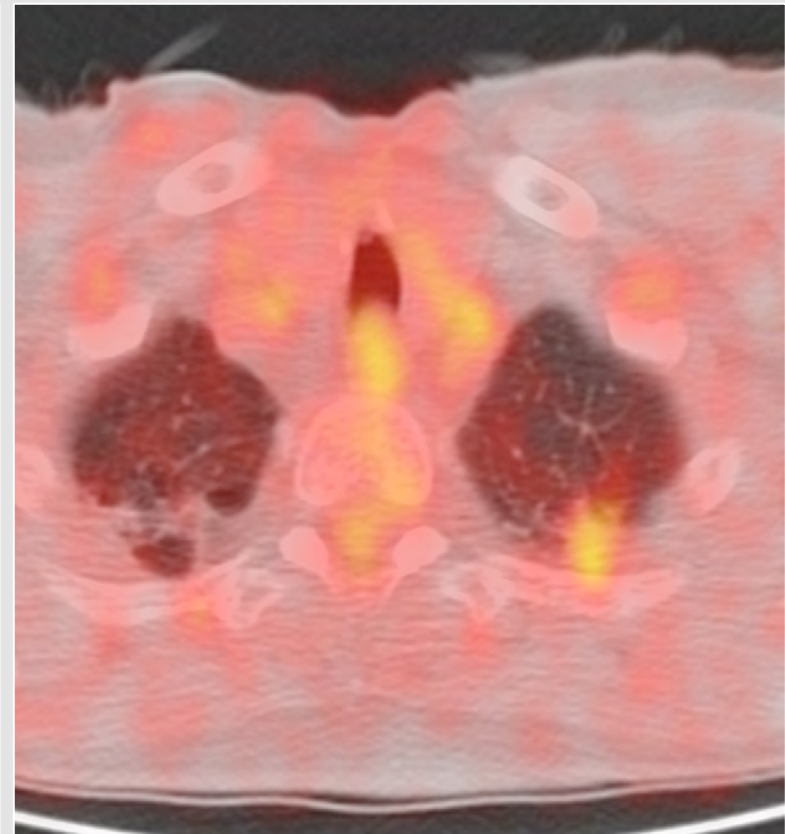
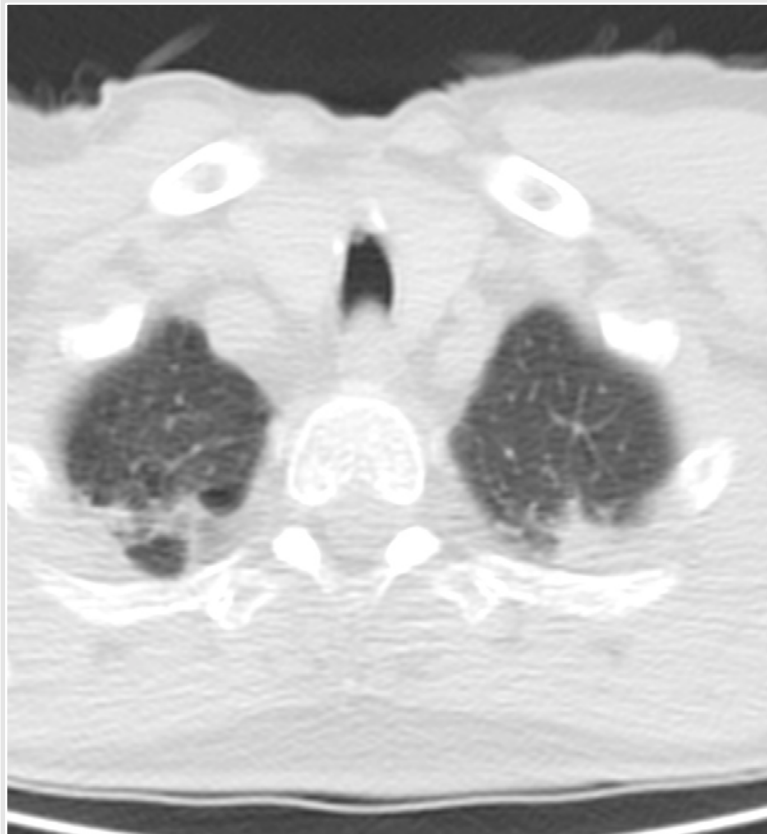
Sensitivität: 93%

Spezifität: 82%



Mittwoch, 3. Dezember 2014

Fallbeispiel 1 SPN



61j., m, ZungengrundCa re, R1 Resektion, Zufallsbefund

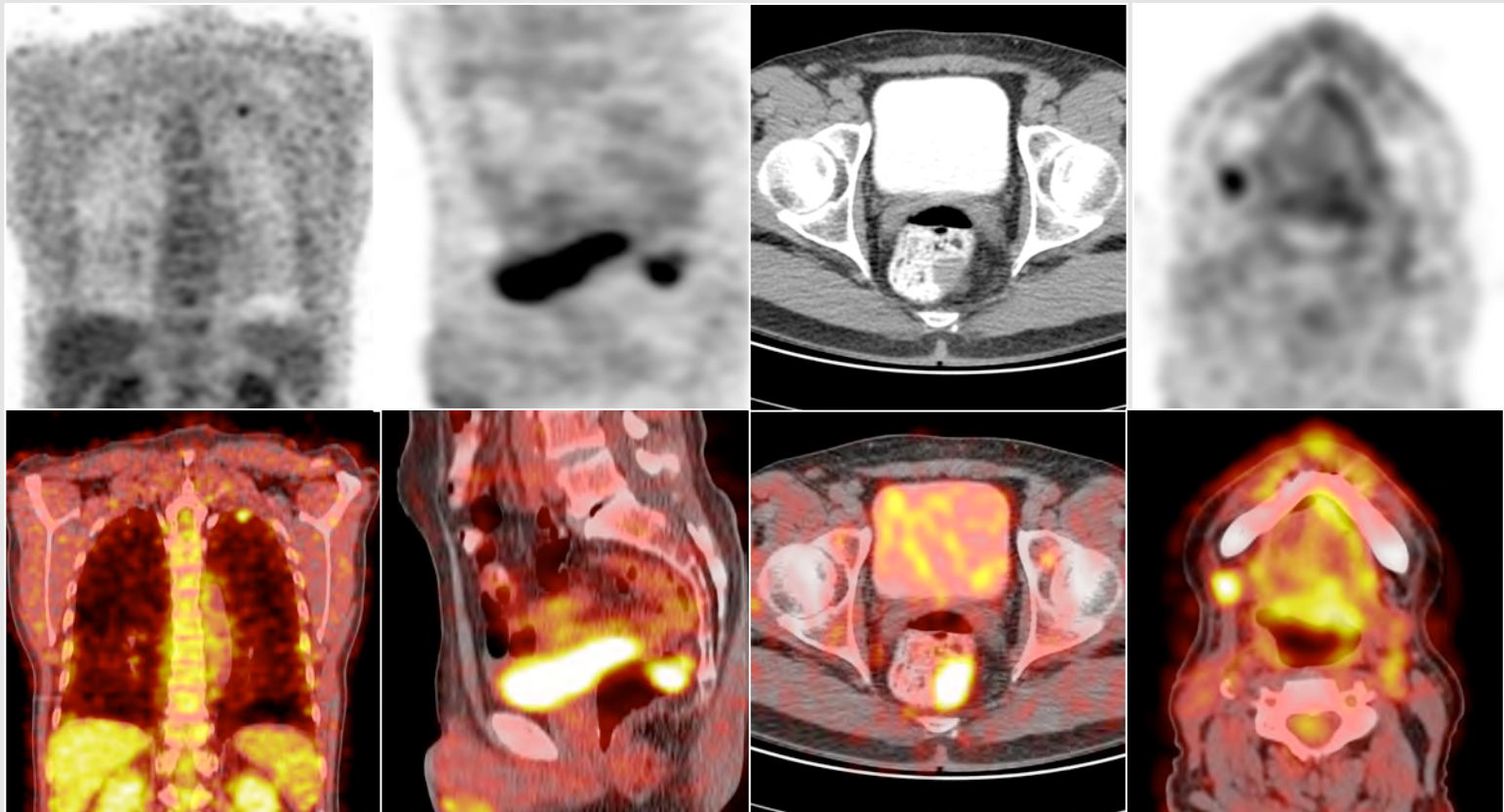
Mittwoch, 3. Dezember 2014

Fallbeispiel 1 SPN

Adenosquamöses BroCa pT2a cN0
Pleurainfiltration

AdenoCa des Rektuma pT1 sm3 cN0

Intraglanduläre Metastase
PlattenepithelCa



61j., m, ZungengrundCa re, R1 Resektion, Zufallsbefund

Mittwoch, 3. Dezember 2014

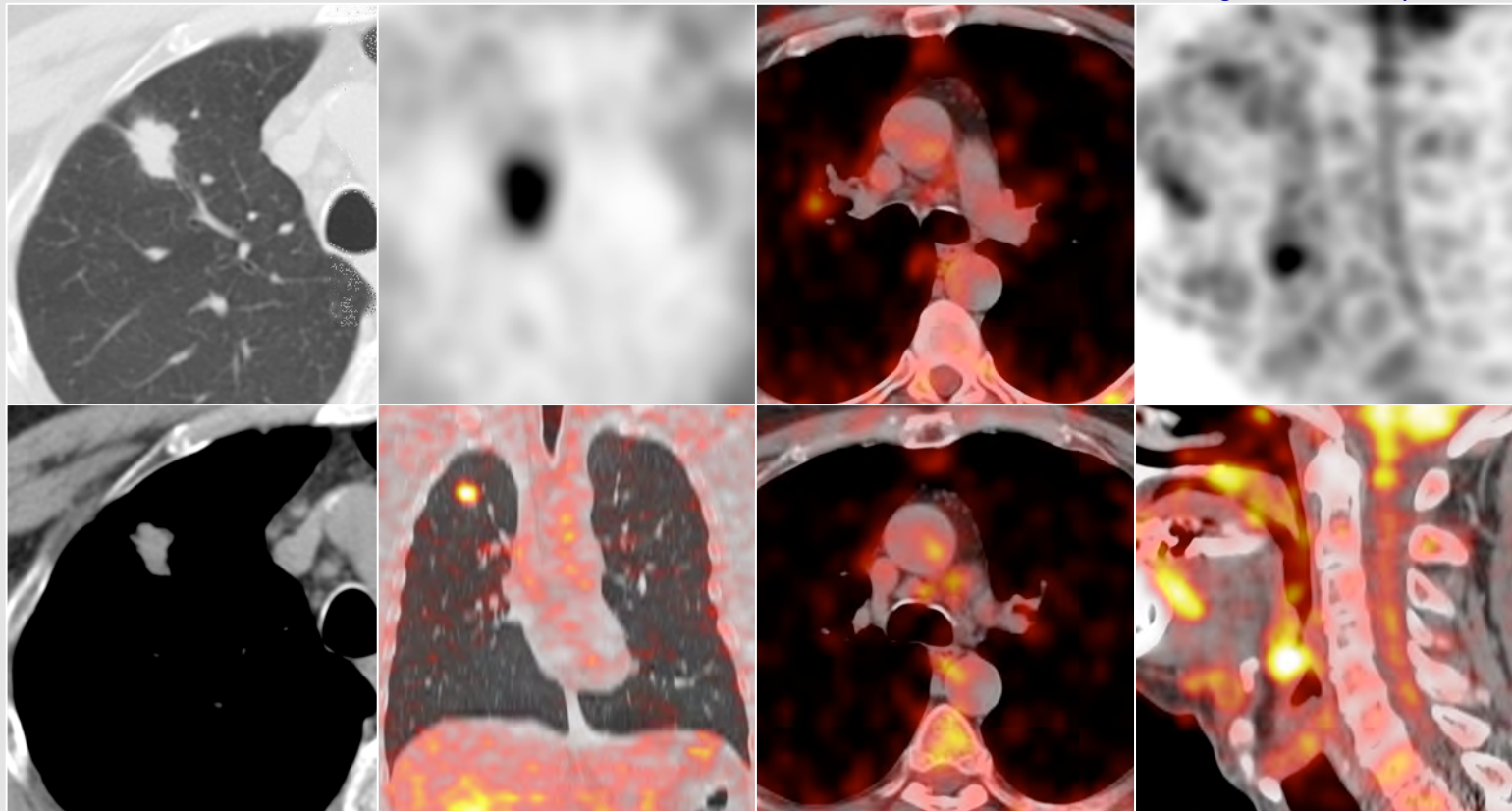
PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

Lungenkrebstag Merheim

Fallbeispiel 2 CUP und NSCLC Zufallsbefund

TTF1 pos. AdenoCa cT1a pN3 Stadium III b

ZungengrundCa
niedrig diff. PlattenepithelCa

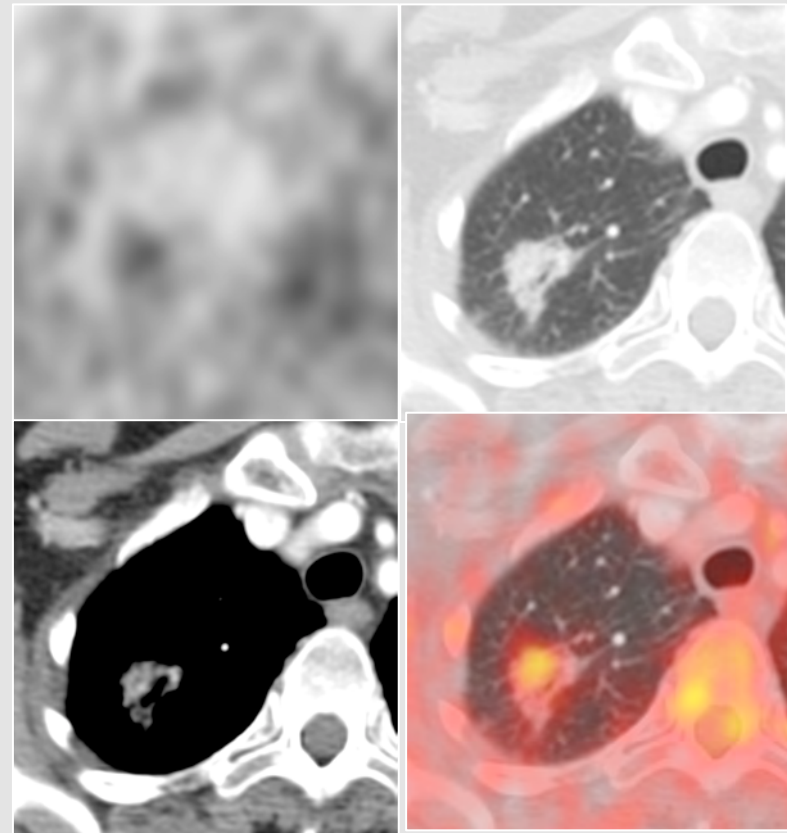


60j., m. CUP Rezidiv ED 2006 PlattenepithelCa, Mehrfach extern PET negativ

Mittwoch, 3. Dezember 2014

Fallbeispiel 3 SPN falsch negativ

- 71j., w
- Z.n. MammaCa 2011
- Z.n. Pneumonie rechts vor einigen Monaten
- Schwach PET-positiv
- subsolider Herd Noguchi D-F
- 3,3 cm lepidisch wachsendes AdenoCa des rechten OL mit invasiven Anteilen



Mittwoch, 3. Dezember 2014

Erstattungssituation

\$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$

€ € € € € € € € € € €

£ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £

Mittwoch, 3. Dezember 2014

Vergütung der PET in Europa

	B	NL	F	UK	I	DK	FIN	CH	E	D	A
<u>Malignom</u>											
Lunge	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Dickdarm	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Lymphdrüsen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Kopf-Hals	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Melanom	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Speiseröhre	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-
Bauchspeicheldrüse	+	+	+	+	+	(+)	+	-	-	-	-
Brust	-	+	+	+	+	(+)	(+)	+	+	-	-
Schilddrüse	-	+	+	+	+	+	(+)	+	+	-	-
Hirn	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-

Indikationen: GBA

- Bestimmung des Tumorstadiums von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Fernmetastasen.
- Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen.
- Charakterisierung von Lungenrundherden, insbesondere Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist.
- Bestimmung des Tumorstadiums von kleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Fernmetastasen, es sei denn, dass vor der PET-Diagnostik ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich erscheint.
- Nachweis eines Rezidivs (bei begründetem Verdacht) bei kleinzelligen Lungenkarzinomen, wenn die Patienten primär kurativ behandelt wurden und wenn durch andere bildgebende Verfahren ein lokales oder systemisches Rezidiv nicht gesichert oder nicht ausgeschlossen werden konnte.
- Entscheidung über die Bestrahlung von mittels CT dargestellten Resttumoren eines Hodgkin-Lymphoms mit einem Durchmesser von > 2,5 cm nach bereits erfolgter Chemotherapie.
 - Interimsstaging M. Hodgkin: Entscheidung vertagt
 - Initial- und Interimsstaging NHL: Entscheidung vertagt
 - Richtlinie zur Qualitätssicherung: Richtlinie Methoden in der vertragsärztlichen Versorgung S. 30 ff
 - Facharztqualifikation
 - 1000 Untersuchungen in den letzten fünf Jahren
 - Interdisziplinäre Einbindung (Tumorboard)
 - Regelmäßige Fortbildung
 - Dokumentation OP- und Pathologieberichte, Sensitivität/Spezifität

<http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1217/>
• <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1218/>
• <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1219/>
• http://www.g-ba.de/downloads/62-492-588/MVV-RL_2011-11-24.pdf

Mittwoch, 3. Dezember 2014

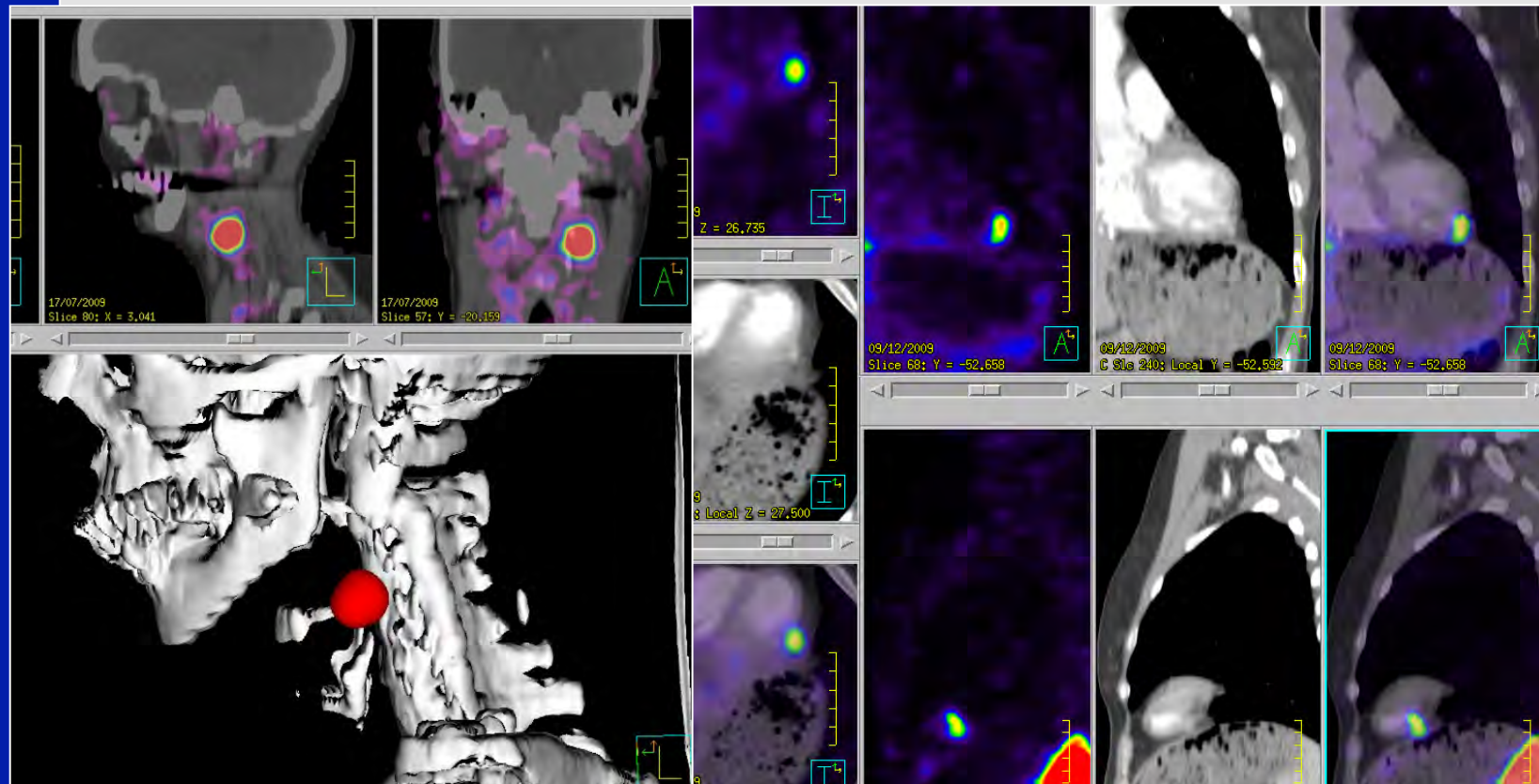
Perspektiven

- Somatostatinrezeptor-PET/CT
- Molekulare Bildgebung
- Strahlentherapieplanung



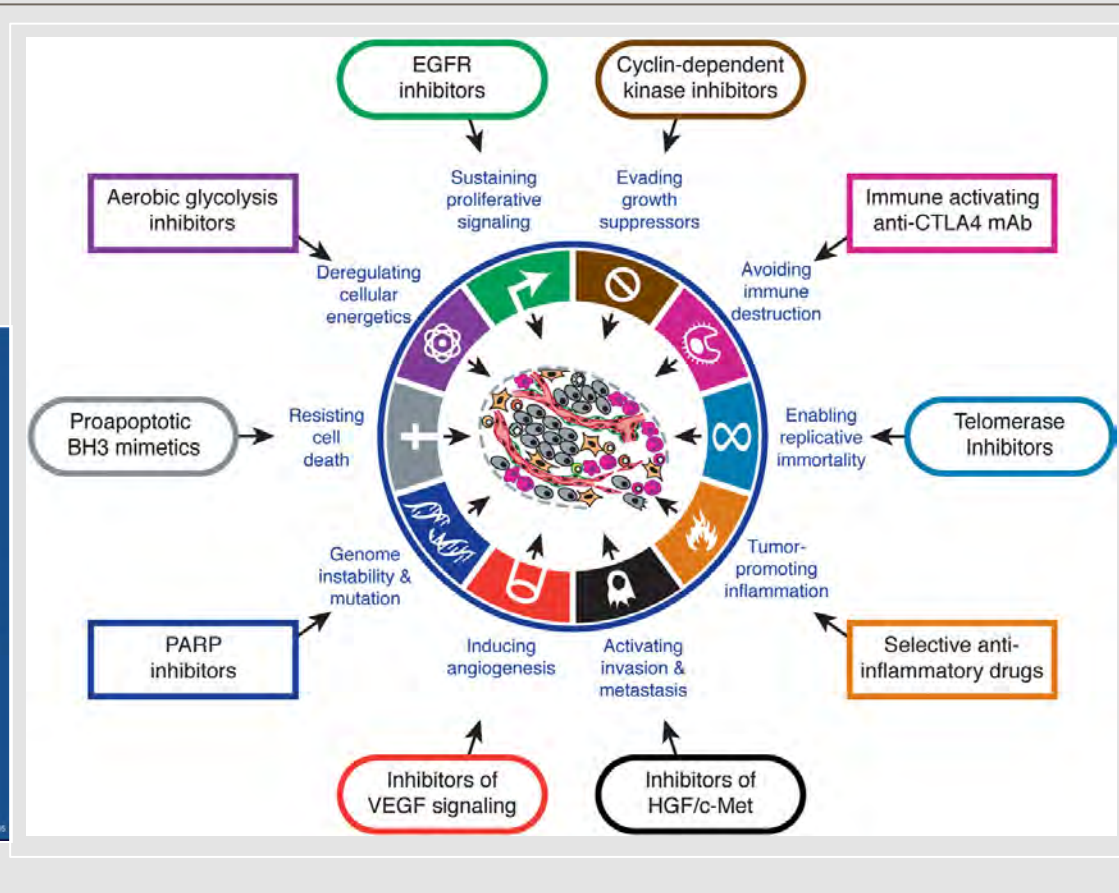
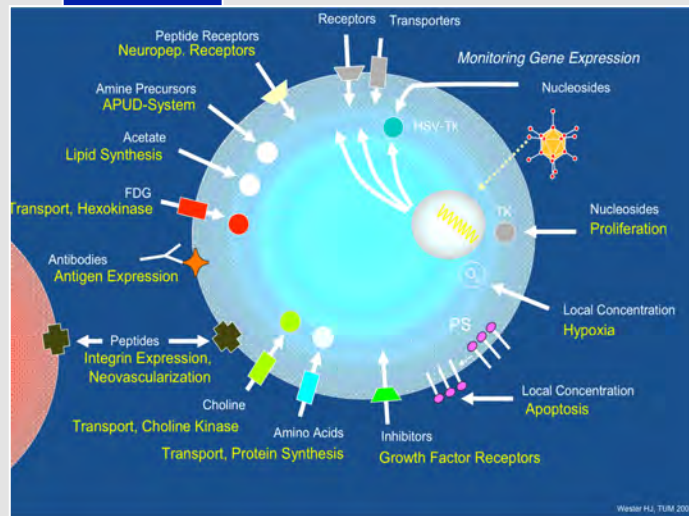
Mittwoch, 3. Dezember 2014

Ga68-DOTATOC-PET/CT: GlomusTu & Karzinoid



Mittwoch, 3. Dezember 2014

Perspektiven: Molekulare Bildgebung



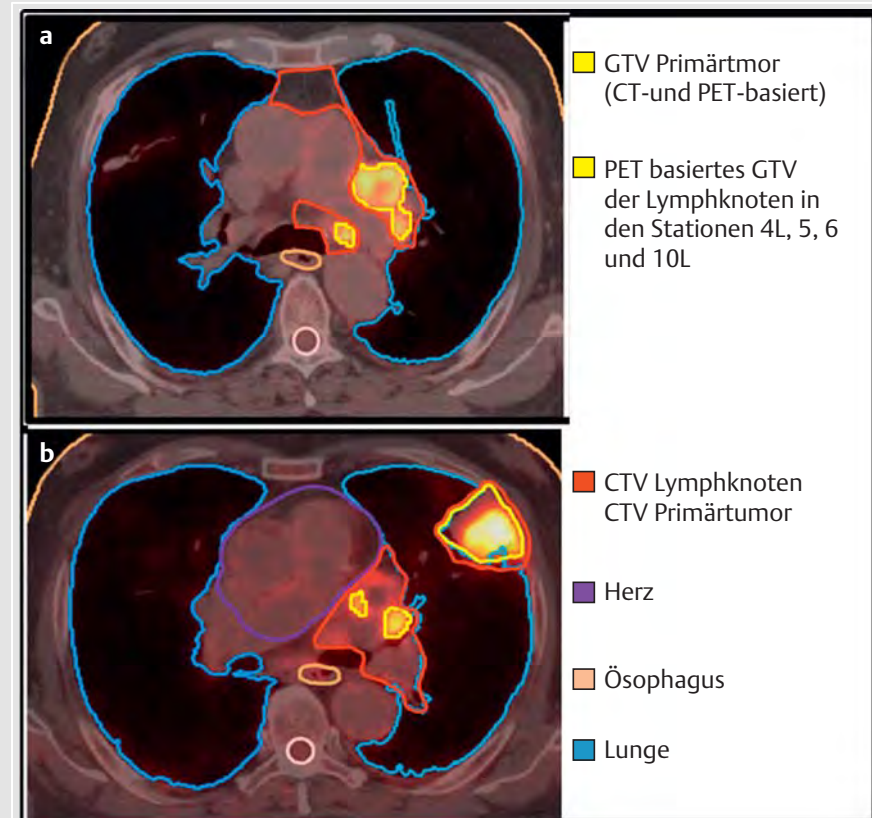
Hanahan and Weinstein, Hallmarks of Cancer: The Next Generation, Cell 114, March 04 2011

Mittwoch, 3. Dezember 2014

Perspektiven: PET/CT in der Strahlentherapie

PET-PLAN-Studie

- Moderne Verfahren:
 - 3D konformal, iMRT und VMAT
 - komplexe Zielvolumina
- INDAR individualisierte, akzelerierte isotoxische RT
- **PET-basierte Bestrahlungsplanung**
 - Dosisescalation für makroskop. Tumor > 66 Gy
 - Reduktion der Normgewebstoxizität
 - Abgrenzung Tumor/ Atelektase
 - Verbessertes N-Staging
 - **reduziert Interobservervariabilität***
 - **Erhöht Tumor-Kontroll-Wahrscheinlichkeit von 13 auf 18%****
- Biologische Zielvolumendefinition:
 - Tumurvitalität
 - Hypoxie



*Caldwell et al 2001, Steenbakkers et al 2006

** ven der Wel 2005

Schimek-Jasch et al, Der Nuklearmediziner 2014 Stand der PET-PLAN-Studie

Zusammenfassung

- FDG-PET/CT ist ein wertvolles Instrument zur Abklärung solider und subsolider pulmonaler Herde
- PET/CT ist Standard beim Initial- und Rezidivstaging des NSCLC
- PET/CT ändert die Therapiestrategie grundlegend bei über der Hälfte der Patienten
- Intensiv stoffwechselaktive Tumoren ($SUV_{max} > 5-9$) haben eine ungünstige Prognose



Mittwoch, 3. Dezember 2014

Zusammenfassung

- PET/CT reduziert beim NSCLC die Anzahl nichtkurativer Thorakotomien.
- PET/CT reduziert die Anzahl invasiver Mediastinoskopien
- PET/CT schließt weitere Tumormanifestationen aus vor gezielter Therapie solitärer Metastasen
- PET/CT kann Rezidive früher (rechtzeitig?) erkennen.
- PET/CT eignet sich zum Therapiemonitoring
- PET/CT ist teuer und aufwändig, aber nichtinvasiv.
- PET/CT beim NSCLC ist kosteneffizient.
- PET/CT beim NSCLC wird auch von den gesetzl. Kassen erstattet.



Mittwoch, 3. Dezember 2014

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Das Team der
Praxis im KölnTriangle

