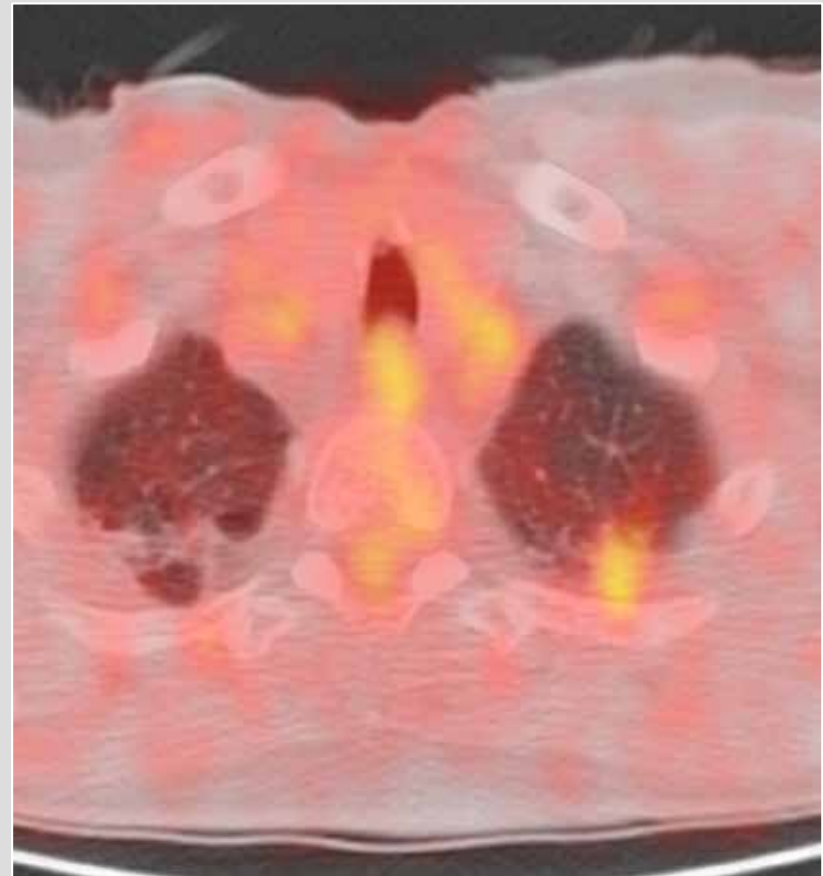
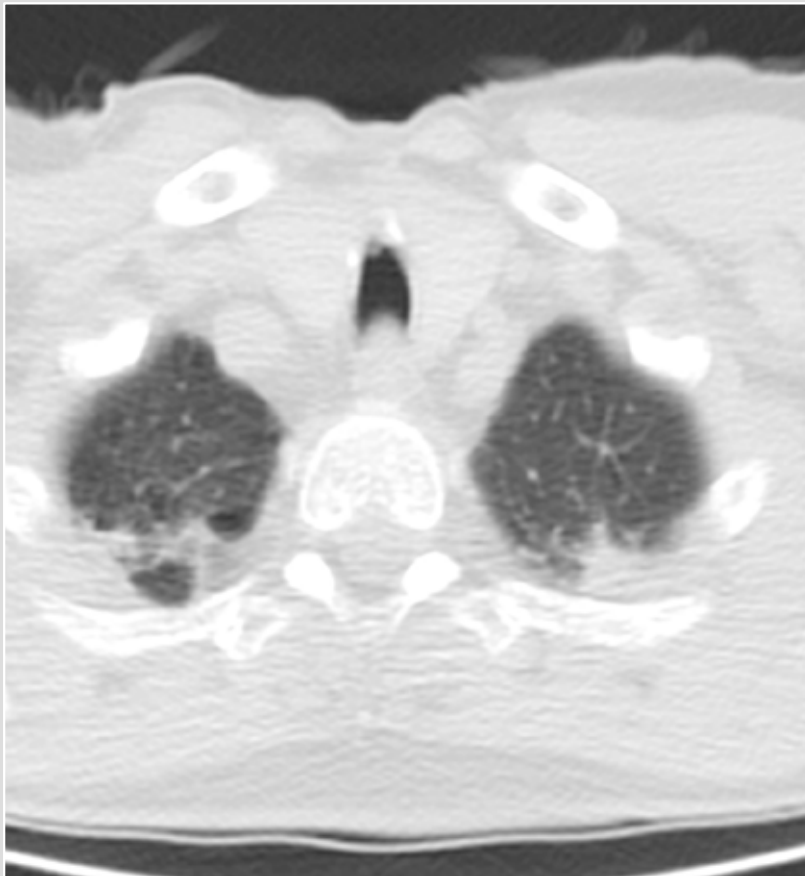


SPN

Solitärer Pulmonaler Nodulus Kann uns die PET helfen?

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

Ja. Danke für Ihre Aufmerksamkeit.



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

Gliederung

■ Morphologie solide und subsolide pulmonale Herdbefunde

- Größe als zentrales Kriterium
- Radiologisch-pathologische Korrelation
- Fleischner Society
- Lung-Rads im Screening
- S3 Leitlinie BronchialCa 2018

■ Funktionelle Kriterien

- CT-Texturanalyse
- Multiparametrische MRT
- PET mit FDG und anderen Tracern

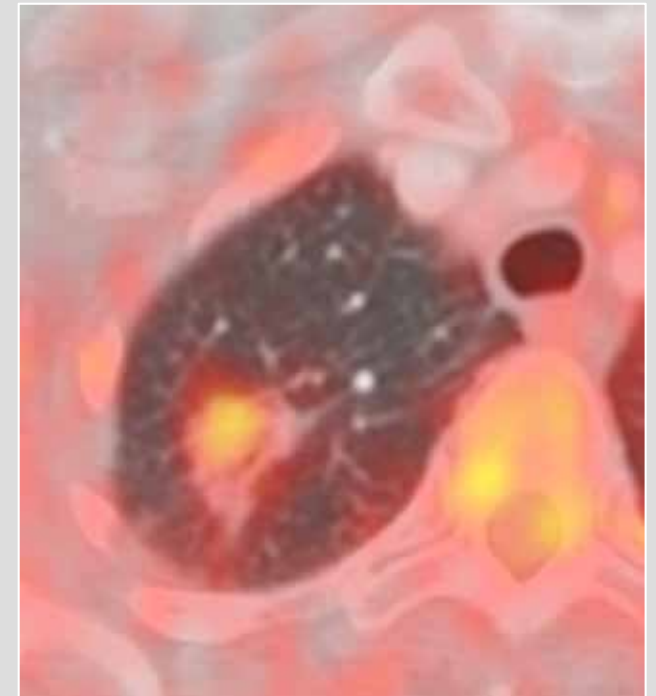
■ FDG-PET/CT zur Beurteilung des SPN

- Standards der Untersuchungstechnik
- Literaturübersicht

■ Eigene Erfahrungen

- Qualitätssicherungsdatenbank
- Fallbeispiele

■ Zusammenfassung



Morphologie



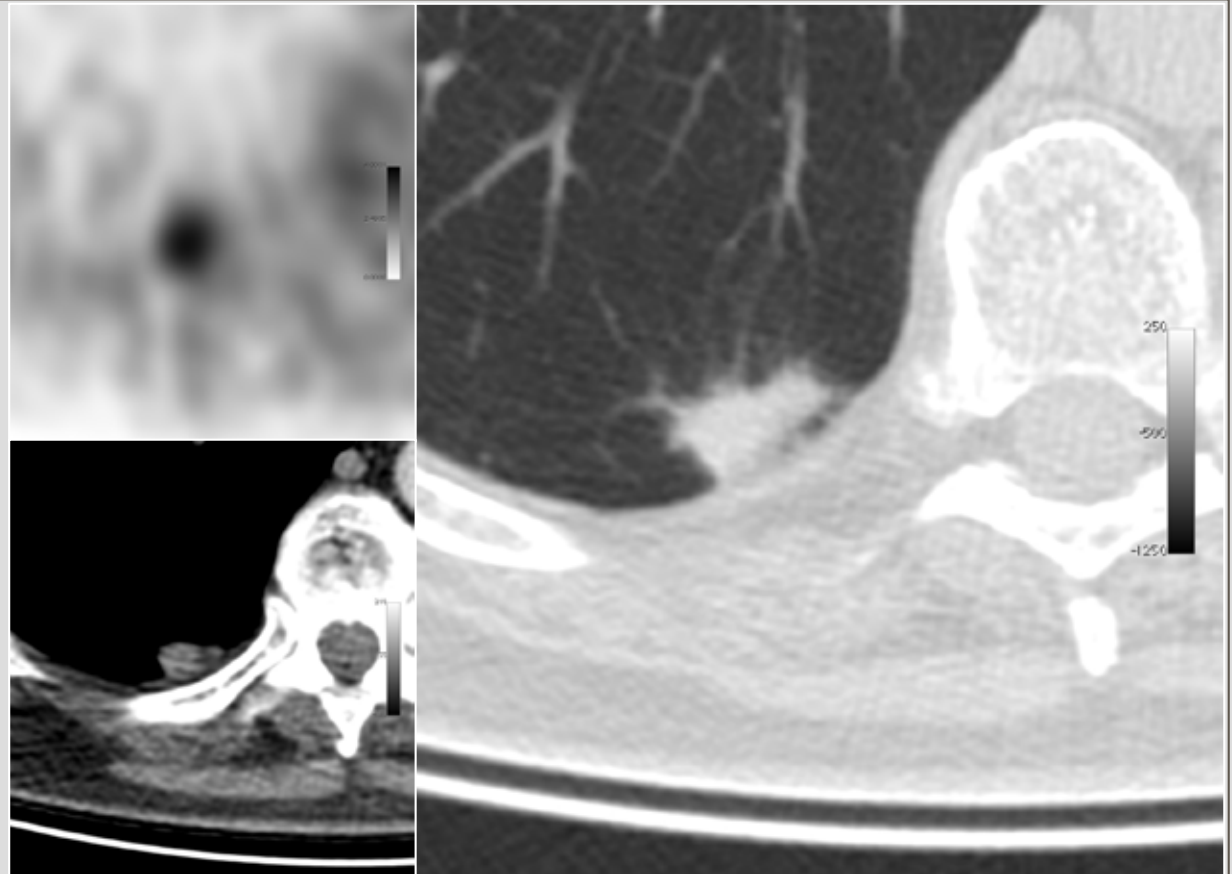
Differentialdiagnose SPN

- Hamartom/Granulom, entzündlich oder maligne
- Glucosemetabolismus = Floridität
- FDG erlaubt KEINE Unterscheidung in maligne oder benigne!
- PET hat hohen negativ prädiktiven Wert bei soliden Herden
- PET hat hohen positiven prädiktiven Wert bei subsoliden Herdbefunden.

Krankheitsbilder	Beispiele
Tumoren:	
• maligne Tumoren	• Lungenkarzinom • Karzinoid • Metastase • Lungensarkom • Kaposi-Sarkom • Morbus Hodgkin • Non-Hodgkin-Lymphom • malignes fibröses Histiozytom
• benigne Tumoren	• Hamartochondrom • Bronchusadenom • Zylindrom • Papillom • Fibrom • Leiomyom • Lipom • neurogene Tumoren • inflammatorischer Pseudotumor
Entzündungen	• Tuberkulom • chronische Pneumonie • Abszess • septische Embolie • Lipidpneumonie • Echinokokkuszyste • Aspergilliose (invasiv oder Aspergillom) • Histoplasmose • andere Mykosen • Rheumaknoten • progressive massive Fibrose
Sonstiges	• Endometriose • Sequestration • Pulmonalarterienaneurysma • arteriovenöse Malformation • kongenitale pulmonale Atemwegsmaformation Typ III (früher kongenitale zystische adenomatoide Malformation) • Lungenvenenvarikose • Lungeninfarkt • Lungenhämatom • Rundatelektase • interlobäreguss • bronchogene Zyste • Bronchusatresie (Mukozèle) • Amyloidose • eosinophiles Granulom

Differentialdiagnose solide pulmonale Herdbefunde

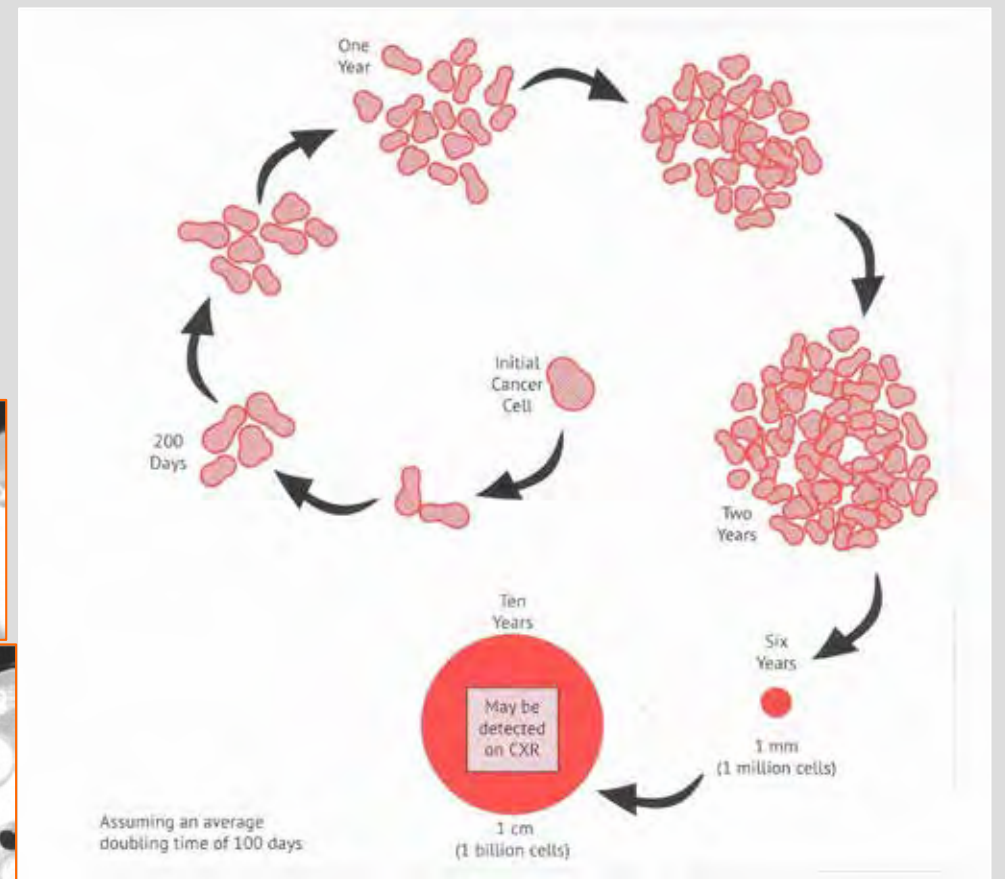
- 75% der soliden pulmonalen Herdbefunde sind benigne,
 - davon 80% Folgen einer granulomatösen Erkrankung
 - 10% Hamartome
- 25% sind maligne
 - Davon 92% primär pulmonal
 - 42% AdenoCa
 - 22% PlattenepithelCa
 - 23% kleinzelliges oder großzelliges Ca
 - 8% extrapulmonaler Ursache (Metastasen und Lymphome)
- Spiculae: 90% maligne
- Subsolide Herde: 63% maligne



NSCLC AdenoCa pT1A

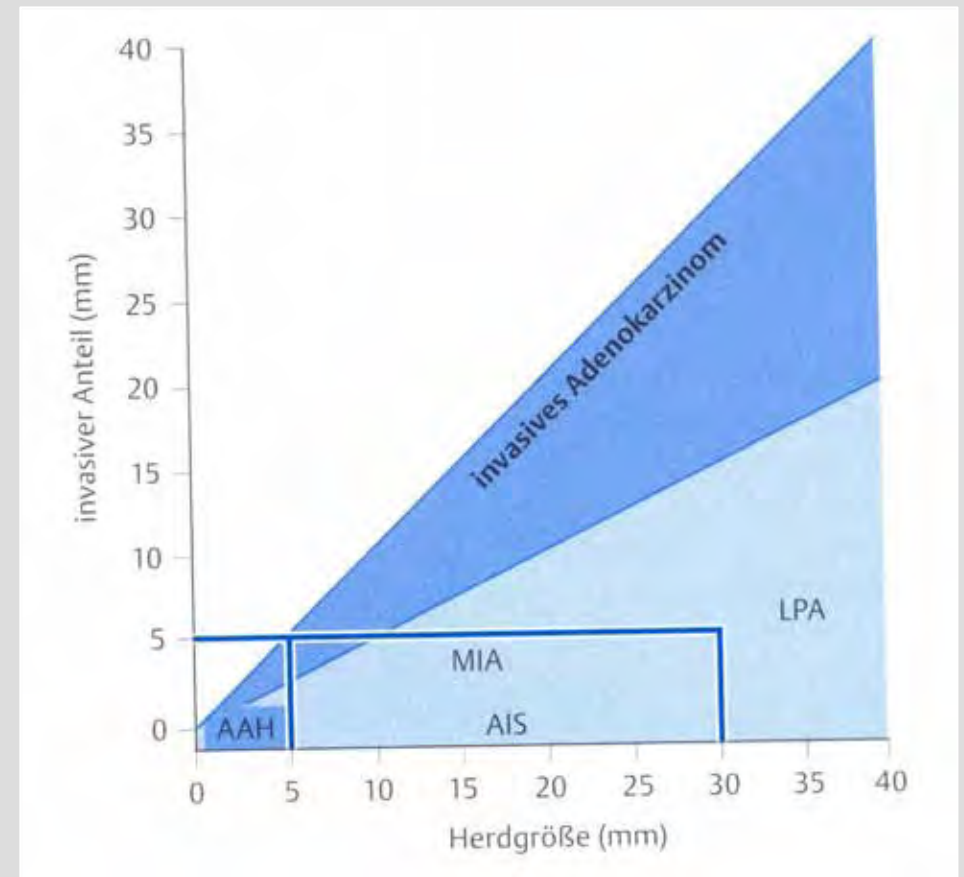
Kernkriterium Größe

- Verdopplungszeit 100 Tage (= schnell)
- 200 Tage 4 Zellen
- 6 Jahre 1 Mio Zellen 1mm
- 10 Jahre 1 Milliarde Zellen 1 cm



Größe und Invasivität

- AAH atypische adenomatöse Hyperplasie - ground glass < 5mm
- AIS AdenoCa in situ – ground glass 5-20mm
- MIA minimal invasives AdenoCa
- LPA lepidisch prädominantes AdenoCa
- Invasives AdenoCa



Größe und Verdopplungszeit

■ Größe

- > 20 mm 50% maligne
- 8-20 mm 18% maligne
- 4-7mm 0,9% maligne
- < 3 mm 0,2% maligne

■ Verdopplungszeit

- Schnell: < 183 Tage
- Mittel: 183-365 Tage
- Langsam: > 365 Tage

■ Verdopplungszeiten nichtkleinzelliges BronchialCa

- Reines ground glass: 813 Tage
- Subsolide 475 Tage
- Solide 149 Tage

■ Verdopplungszeiten in Abhängigkeit vom histologischen Typ

- Kleinzelliges BronchialCa 65 Tage
- NSCLC 180 Tage
- AdenoCa in situ 400 Tage

CT-Morphologie

Bildmerkmale	Typische Primärtumoren
spikulierte Berandung	• kolorektales Karzinom (größere Herde) • Mammakarzinom • Pankreaskarzinom
subpleurale/pleurale Lokalisation	Nierenzellkarzinom
intensive Kontrastmittelanreicherung (starke Vaskularisation)	Nierenzellkarzinom
zystische Lungenmetastasen	• Blasenkarzinom • pulmonales Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom • Sarkom (häufig mit Pneumothorax)
Milchglasherde	selten lepidisch wachsendes pulmonales Adenokarzinom
Verkalkungen	• Osteosarkom • selten Schilddrüsenkarzinom
fettäquivalente Dichtewerte	• Liposarkom • selten Nierenzellkarzinom
Nekrosen	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
verdickte Interlobulärsepten (zusätzliche Lymphangiosis carcinomatosa)	• gastrointestinale Adenokarzinome • Mammakarzinom • pulmonales Adenokarzinom

Bianchi) Eine ausführliche CT-Morphologie findet man in:

Fleischner

- Solide und subsolide Herde < 6 mm: NO FU
- Solide SPN 6-8 mm: CT FU über 2 Jahre
- Solide Herde > 8 mm OP oder PET/CT
- Subsolide Herde > 6 mm: CT nach 3 Monaten, bei Persistenz jährliches CT über 5 Jahre
- Subsolide Herde: Persistenz und Dichtezunahme, Zunahme solider Anteil: OP
- PET positive subsolide SPN: hohes Malignomrisiko

Fleischner Society 2017 Guidelines for Management of Incidentally Detected Pulmonary Nodules in Adults

A: Solid Nodules*

Nodule Type	Size			Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	6–8 mm (100–250 mm ³)	>8 mm (>250 mm ³)	
Single				
Low risk [†]	No routine follow-up	CT at 6–12 months, then consider CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Nodules <6 mm do not require routine follow-up in low-risk patients (recommendation 1A).
High risk [†]	Optional CT at 12 months	CT at 6–12 months, then CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A).
Multiple				
Low risk [†]	No routine follow-up	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
High risk [†]	Optional CT at 12 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).

B: Subsolid Nodules*

Nodule Type	Size		Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	≥6 mm (>100 mm ³)	
Single			
Ground glass	No routine follow-up	CT at 6–12 months to confirm persistence, then CT every 2 years until 5 years	In certain suspicious nodules < 6 mm, consider follow-up at 2 and 4 years. If solid component(s) or growth develops, consider resection. (Recommendations 3A and 4A).
Part solid	No routine follow-up	CT at 3–6 months to confirm persistence. If unchanged and solid component remains <6 mm, annual CT should be performed for 5 years.	In practice, part-solid nodules cannot be defined as such until ≥6 mm, and nodules <6 mm do not usually require follow-up. Persistent part-solid nodules with solid components ≥6 mm should be considered highly suspicious (recommendations 4A–4C).
Multiple	CT at 3–6 months. If stable, consider CT at 2 and 4 years.	CT at 3–6 months. Subsequent management based on the most suspicious nodule(s).	Multiple <6 mm pure ground-glass nodules are usually benign, but consider follow-up in selected patients at high risk at 2 and 4 years (recommendation 5A).

Note.—These recommendations do not apply to lung cancer screening, patients with immunosuppression, or patients with known primary cancer.

* Dimensions are average of long and short axes, rounded to the nearest millimeter.

† Consider all relevant risk factors (see Risk Factors).

Lung-Rads (im Screening-Setting!)

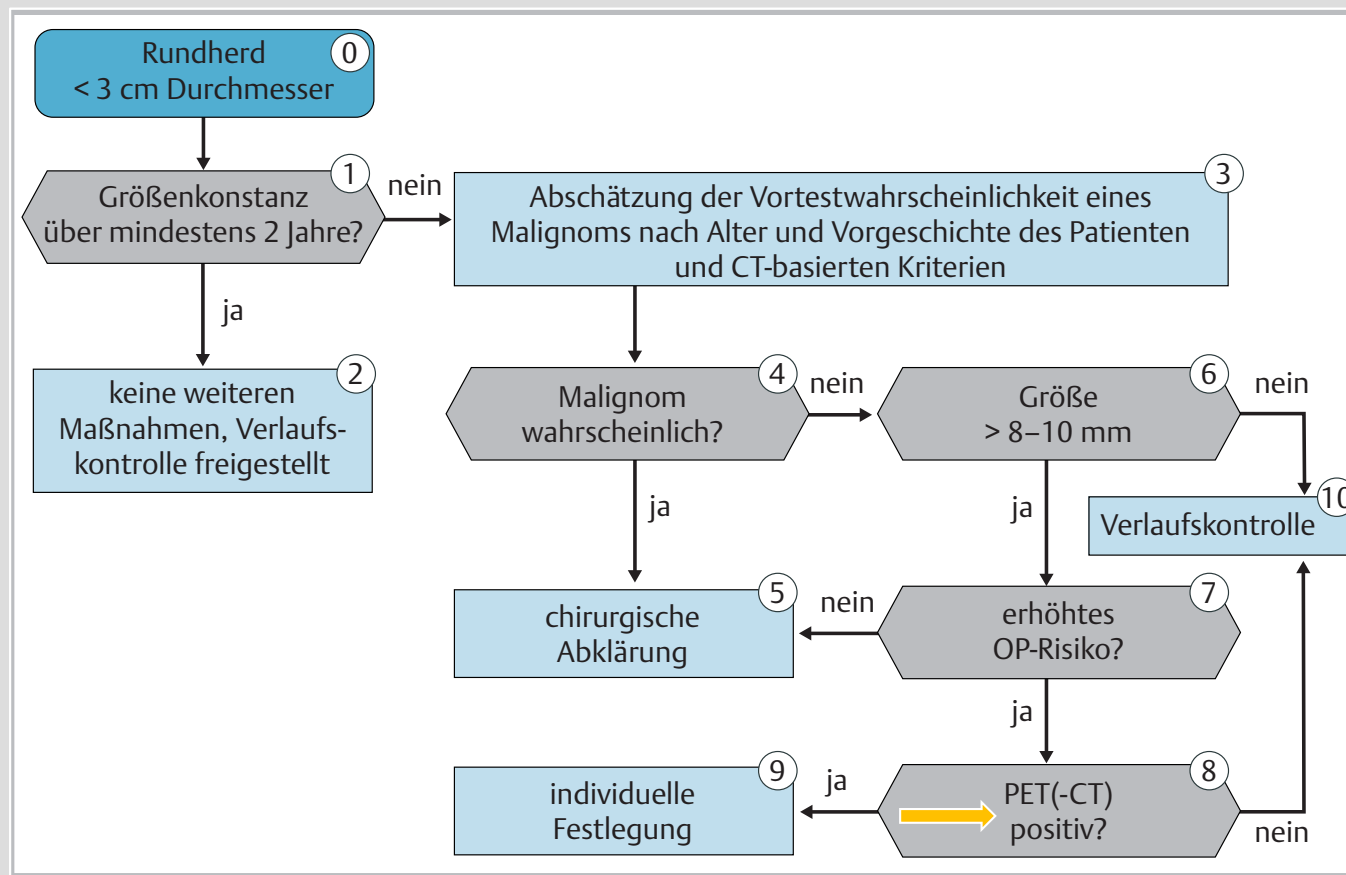
- Nodule > 6mm
- Ground glass > 20 mm
- Nur jeder 10. SPN benötigt eine Biopsie
- Solider Anteil > 8mm: PET/CT

Category	Category Descriptor	Category	Findings	Management	Probability of Malignancy	Estimated Population Prevalence
Incomplete	-	0	prior chest CT examination(s) being located for comparison part or all of lungs cannot be evaluated	Additional lung cancer screening CT images and/or comparison to prior chest CT examinations is needed	n/a	1%
Negative	No nodules and definitely benign nodules	1	no lung nodules nodules with specific calcifications: complete, central, popcorn, concentric rings and fat containing nodules	Continue annual screening with LDCT in 12 months	< 1%	90%
Benign Appearance or Behavior	Nodules with a very low likelihood of becoming a clinically active cancer due to size or lack of growth	2	solid nodule(s): < 6 mm new < 4 mm			
			part solid nodule(s): < 6 mm total diameter on baseline screening			
			non solid nodule(s) (GGN): < 20 mm OR ≥ 20 mm and unchanged or slowly growing category 3 or 4 nodules unchanged for ≥ 3 months			
Probably Benign	Probably benign finding(s) - short term follow up suggested; includes nodules with a low likelihood of becoming a clinically active cancer	3	solid nodule(s): ≥ 6 to < 8 mm at baseline OR new 4 mm to < 6 mm	6 month LDCT	1-2%	5%
			part solid nodule(s): ≥ 6 mm total diameter with solid component < 6 mm OR new < 6 mm total diameter			
			non solid nodule(s) (GGN) ≥ 20 mm on baseline CT or new			
Suspicious	Findings for which additional diagnostic testing and/or tissue sampling is recommended	4A	solid nodule(s): ≥ 8 to < 15 mm at baseline OR growing < 8 mm OR new 6 to < 8 mm	3 month LDCT; PET/CT may be used when there is a ≥ 8 mm solid component	5-15%	2%
			part solid nodule(s): ≥ 6 mm with solid component ≥ 6 mm to < 8 mm OR with a new or growing < 4 mm solid component			
		4B	solid nodule(s): ≥ 15 mm OR new or growing, and ≥ 8 mm	chest CT with or without contrast, PET/CT and/or tissue sampling depending on the *probability of malignancy and comorbidities. PET/CT may be used when there is a ≥ 8 mm solid component.	> 15%	2%
			part solid nodule(s) with: a solid component ≥ 8 mm OR a new or growing ≥ 4 mm solid component			
		4X	Category 3 or 4 nodules with additional features or imaging findings that increases the suspicion of malignancy			
Other	Clinically Significant or Potentially Clinically Significant Findings (non lung cancer)	5	modifier - may add on to category 0-4 coding	As appropriate to the specific finding	n/a	10%
Prior Lung Cancer	Modifier for patients with a prior diagnosis of lung cancer who return to screening	C	modifier - may add on to category 0-4 coding	-	-	-

Screening

	Low-dose CT 26.722 Personen		Kontrolle 26.732 Personen
Nutzen des CT-Screenings im Vergleich zur Kontrollgruppe			
3 pro 1000 weniger Todesfälle durch Lungenkrebs	18 von 1000	vs.	21 von 1000
5 pro 1000 weniger Todesfälle insgesamt	70 von 1000	vs.	75 von 1000
Risiko des CT-Screenings im Vergleich zur Kontrollgruppe			
223 pro 1000 häufiger falsch positive Befunde	365 von 1000	vs.	142 von 1000
18 pro 1000 häufiger falsch positive Befunde, die eine invasive Abklärung nach sich zogen	25 von 1000	vs.	7 von 1000
2 pro 1000 häufiger schwerwiegende Komplikationen bei invasiver Abklärung	3 von 1000	vs.	1 von 1000
Diagnostizierte und behandelte Lungenkarzinome, die als Überdiagnose gewertet werden müssen	4 von 1000	vs.	n.a.

S3 Leitlinie



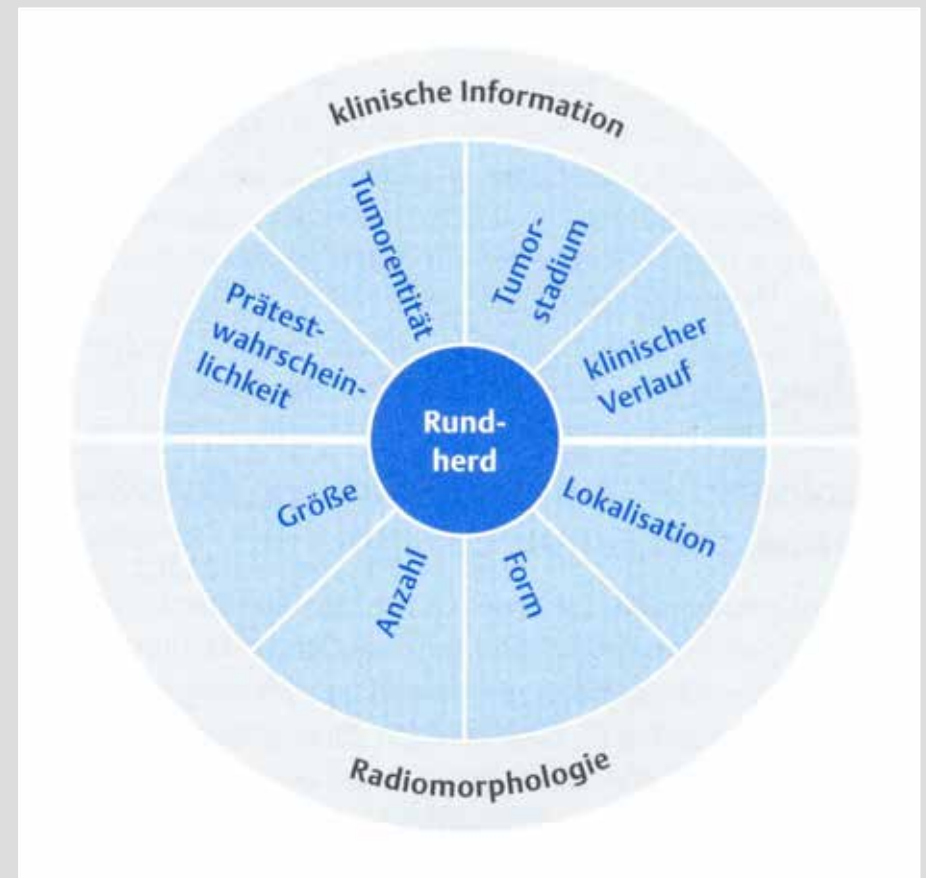
Funktion und Biomarker



Bio für Espressoliebhaber: Blue Mountains

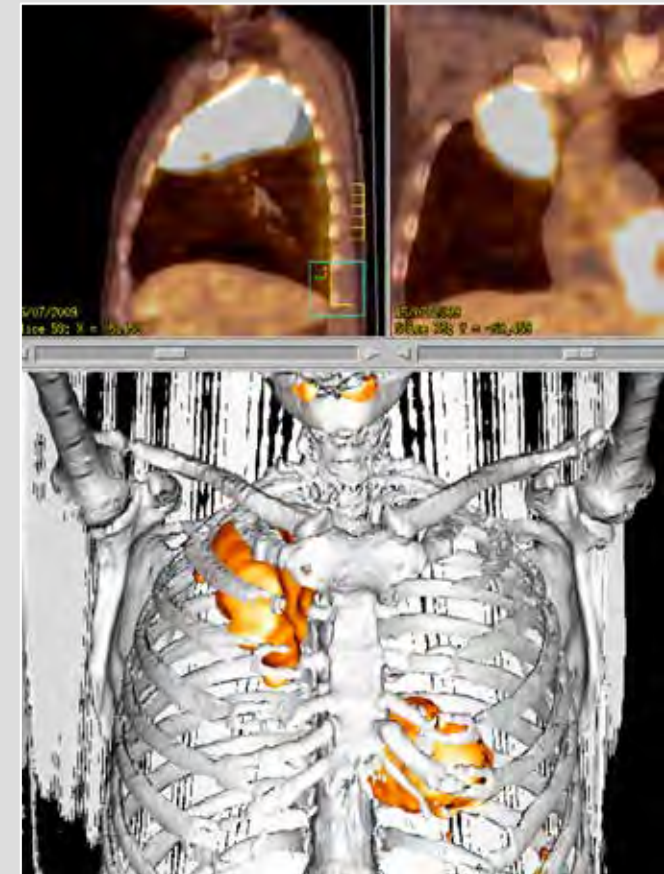
Beurteilung SPN

- Klinische Information
- CT Morphologie
- Funktion! Biomarker
 - Texturanalyse Heterogenität/Entropie
 - DCE– Vaskularisation
 - DWI – Zelldichte
 - Rezeptorstatus
 - EGFR
 - Her2 neu
 - Somatotropin
 - PSMA
 - Sauerstoffversorgung / Hypoxie
 - (Mutationsstatus BRAF k-RAS)



NSCLC EGFR Mutationsstatus

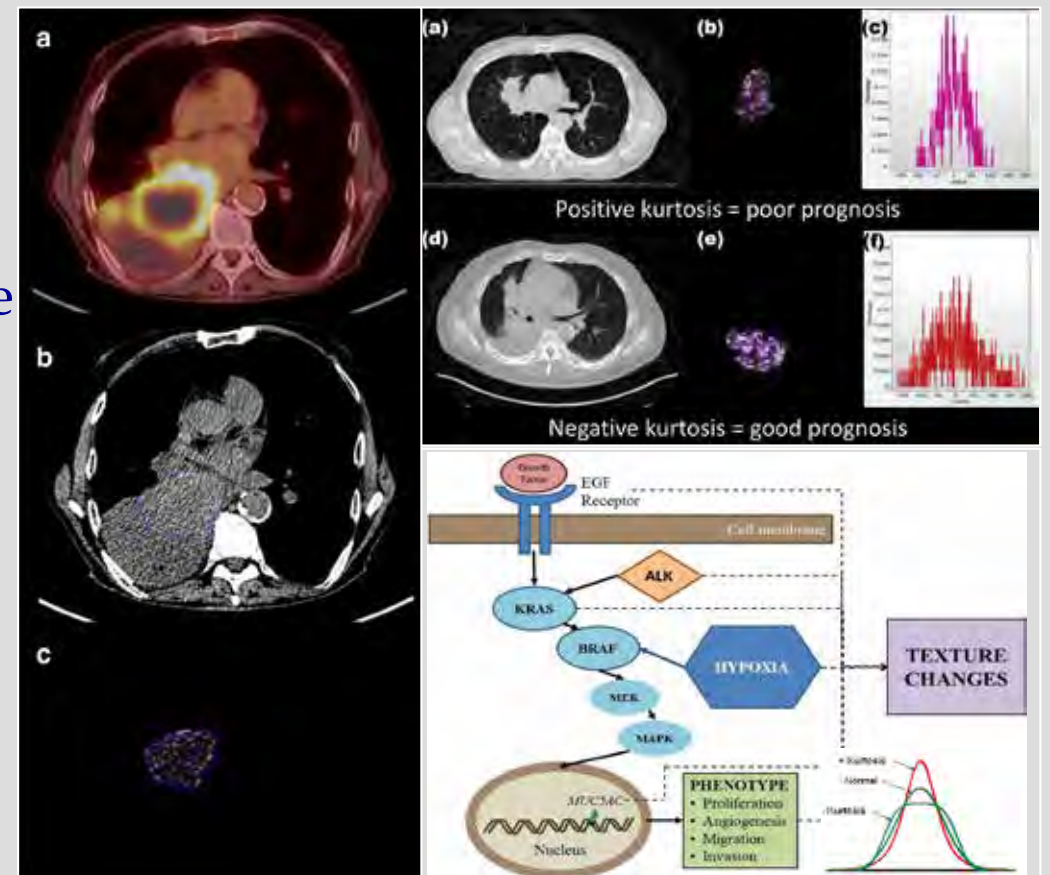
- AdenoCa EGFR Mutation (ca. 10-15%) Voraussetzung für EGFR Inhibitor-Therapie (Erlotinib, Gefitinib)
- Wildtyp schlechtere Prognose
- Wildtyp hat höheren SUV max
- Cutoff SUVmax >5 = Wildtyp
- CT-Kriterien: Milchglasanteil, Bronchogramm, Pleuraretraktion, Score>8 95% Spezifität
- PET radiomics: inverse difference of moment korreliert mit EGFR+ (AUC 0,66)



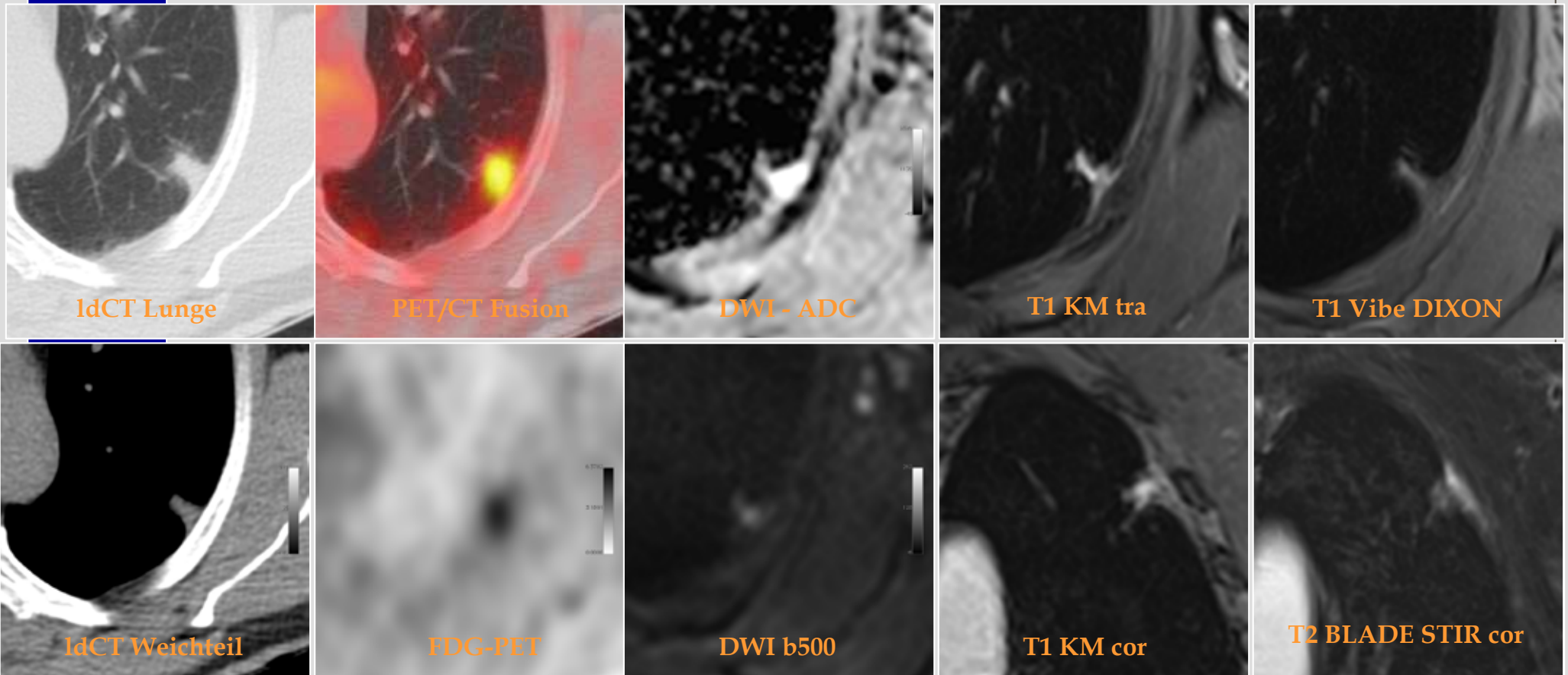
Mak et al Oncologist 2011
Sabri et al Eur Radiol 2016
Yip et al, JNM 2016

Texturanalyse

- Analyse der Nativ-CT Daten
- PET hilft bei der Differenzierung Tumor/Nekrose/Atelektase
- Filter für Objekte mit 4mm (2mm, 6mm) Durchmesser
- Histogrammanalyse
- Entropie oder Kurtosis > 4,57 eingeschränkte Prognose, höherer Mutationsanteil
- CE-zertifiziertes Produkt



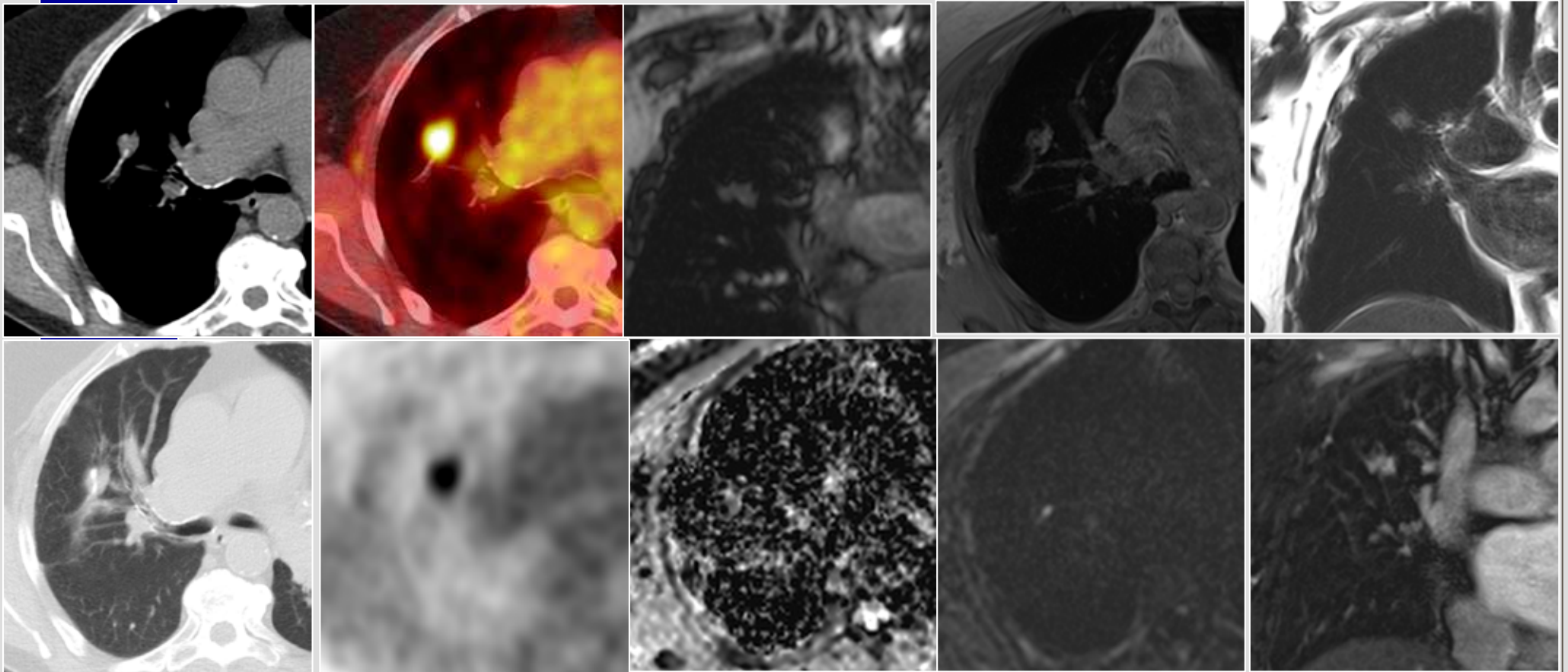
Multiparametrische Analyse SPN 59j, m



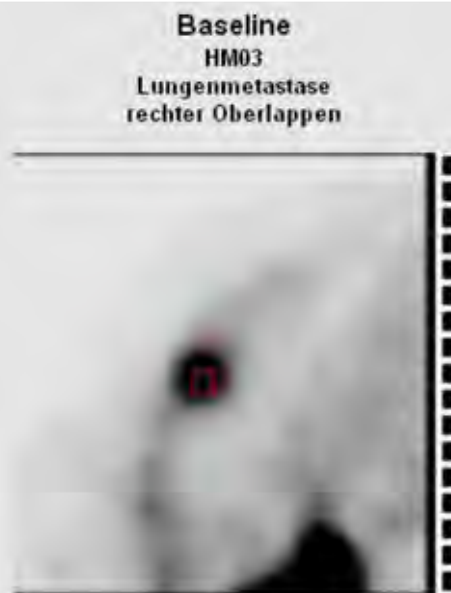
Verlaufskontrolle März und Juni 2017



NSCLC Rezidiv multiparametrische Analyse



PET pos. Herdbefund – was sagt uns das?



Status Vorhanden

Level /
Window 2 / 5

Modalität /
IN PT / 132

Serien p4186s2_wb_ctac.img:
LOR-RAMLA



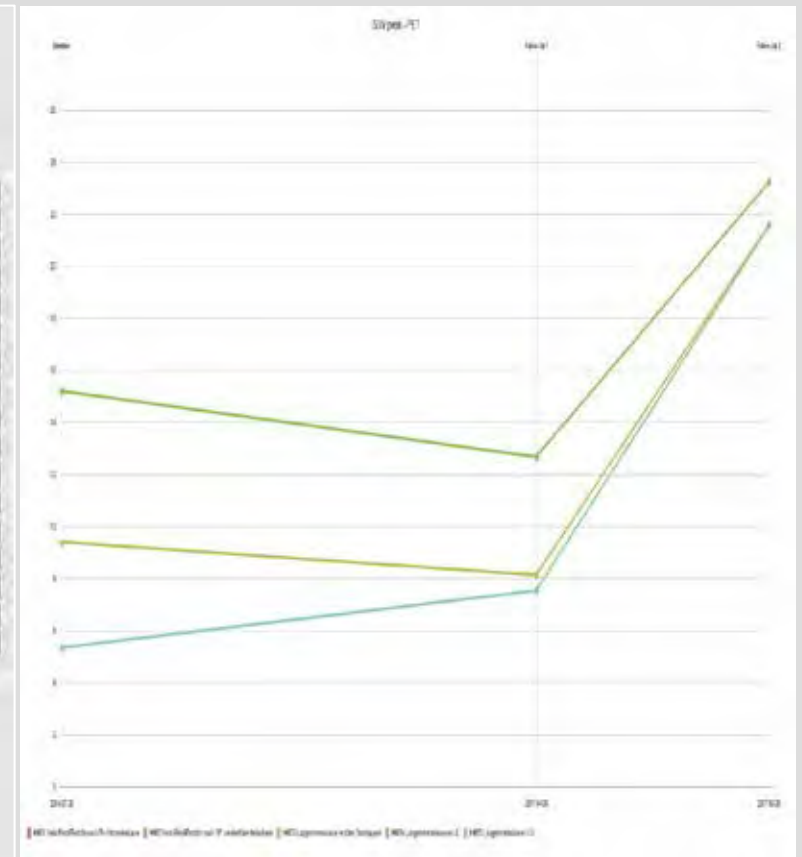
Status Vorhanden

Langachse 20.0 mm

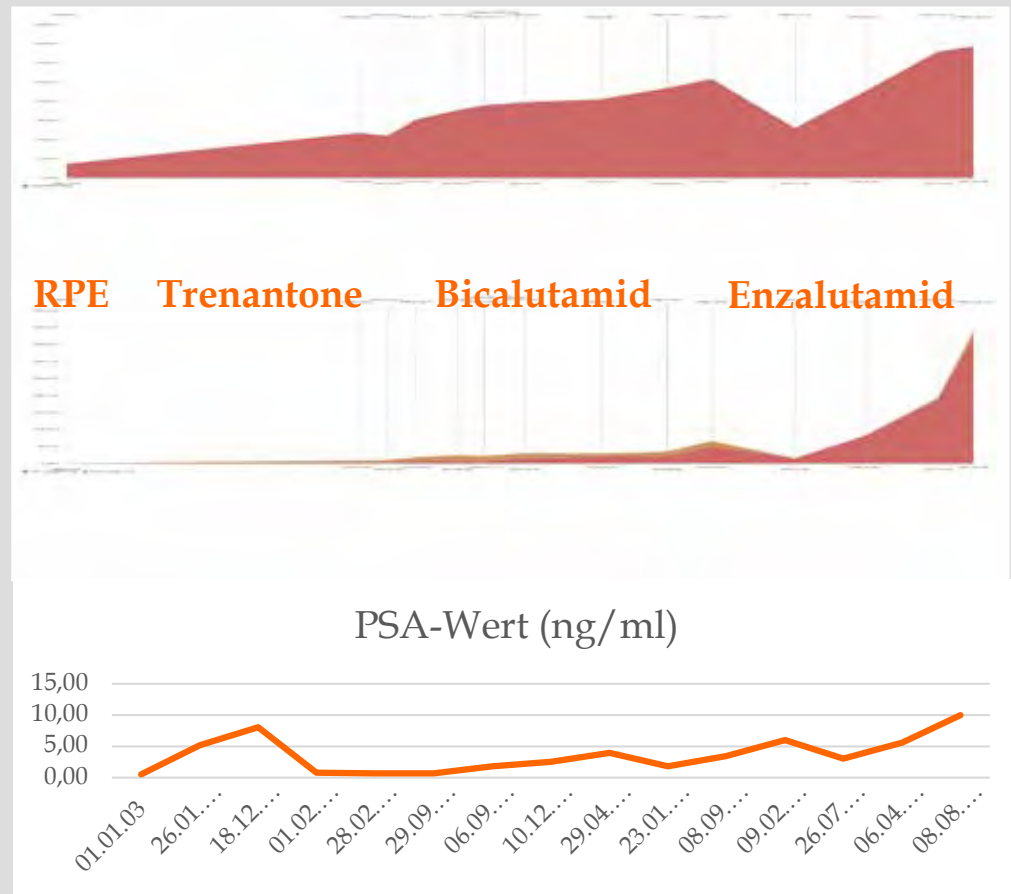
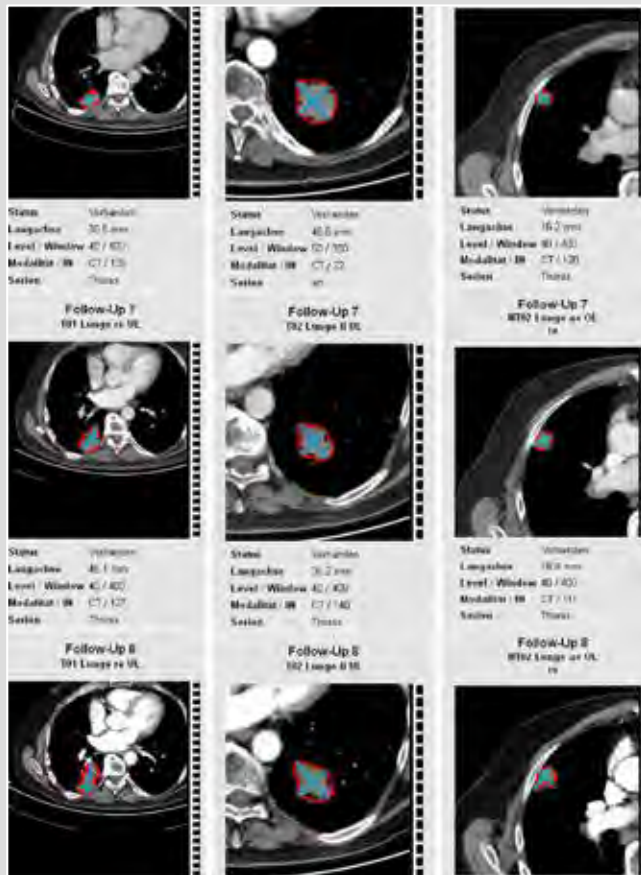
Level / Window 35 / 350

Modalität / IN CT / 214

Serien GK IdCT



79j., m, ProstataCa, Lungenmetastasen seit 2008



FDG PET/CT



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)
- Spätaufnahmen (dual time point imaging)
- Ggf. mit KM-CT und Spezialmaßnahmen
- Vorläufige Befundbesprechung
- Ca. 8:00 – 14:00 Uhr



Standards



■ Gerätetechnik:

- EARL Research 4 Life Kalibrierung

■ Untersuchungsprotokoll:

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

■ Uptake-Messung:

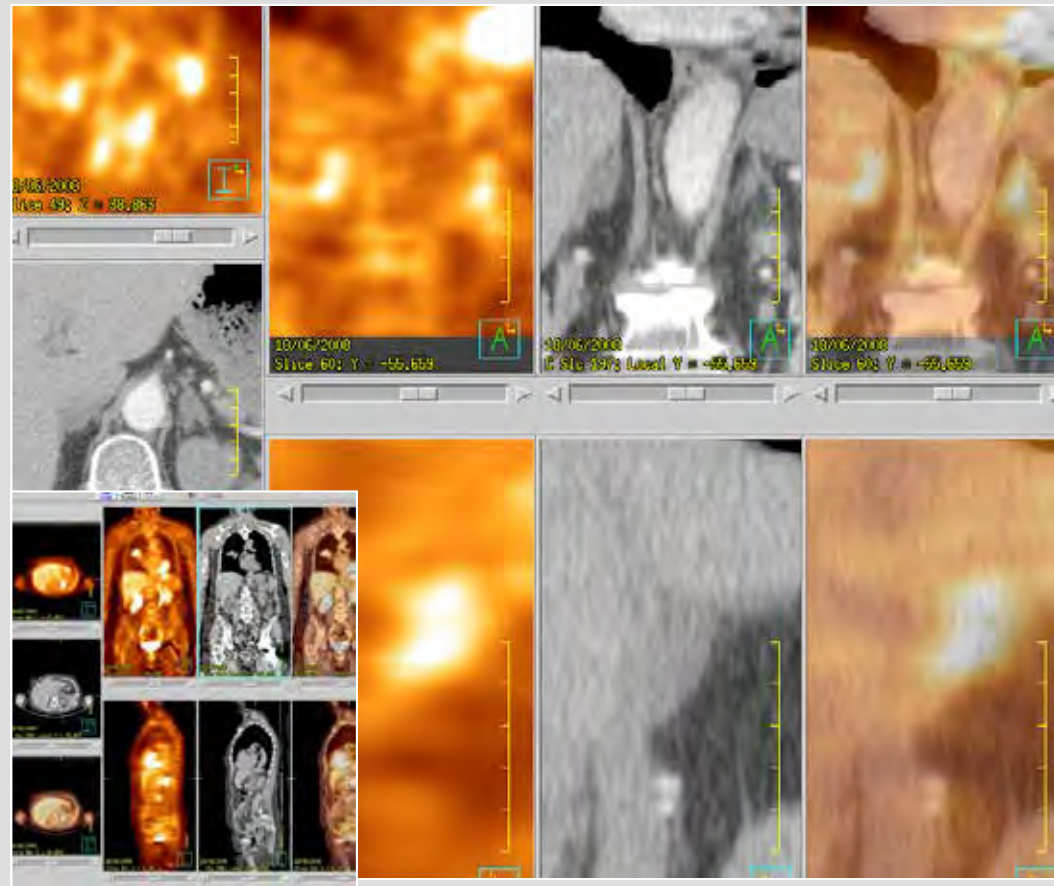
- Visuelle Analyse: Identifikation Target Läsion, ggf. neue Läsion
- Läsion zu Hintergrund Verhältnis mediast. Blutpool, Leber, Knochenmark
- SUV max: robust, aber nicht Multicenterfähig
- SUV peak: 1ml kugelförmige VOI, höchster Durchschnittwert. Gute Interobservervariabilität, unabhängig vom Scannersystem, 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

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



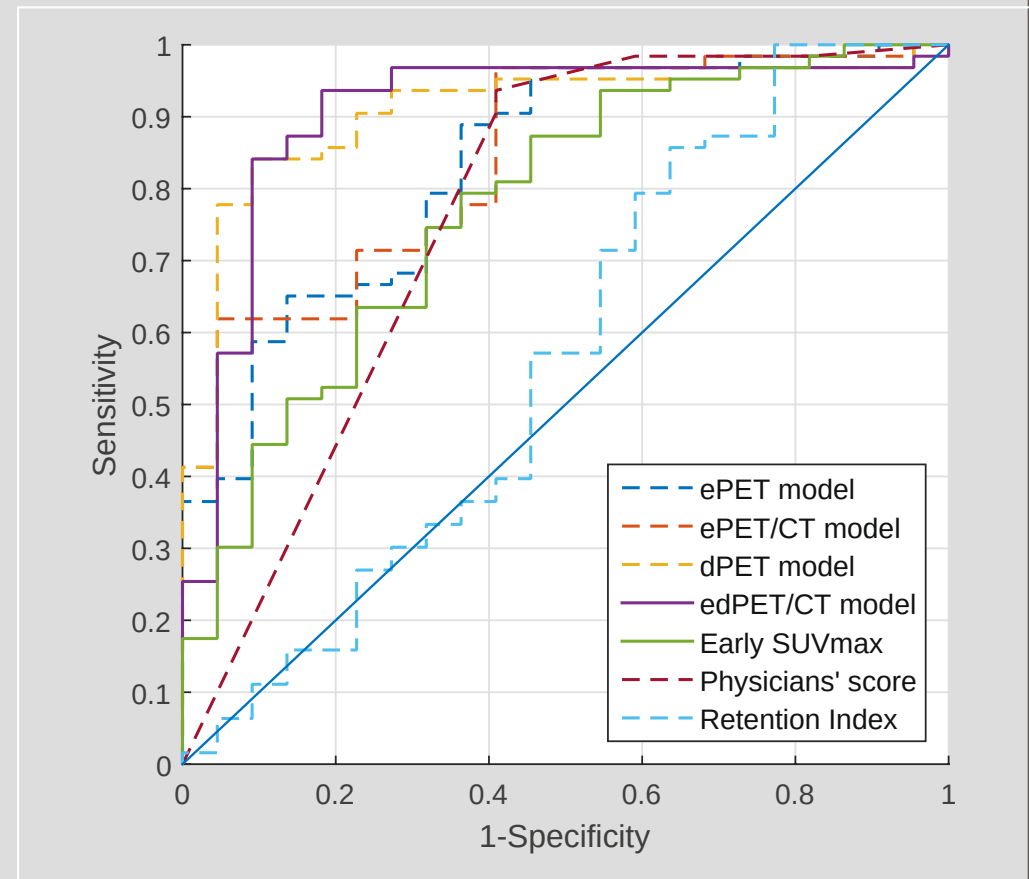
Deumra et al. JNM 2003
Gupta et al. Chest 1998
Mathies et al JNM 2002
Hu et al., Clin Nucl Med 2011

Hamberg 1994
Yamada 1995
Sahlmann 2004
Kok 2005

Dual Time Point FDG PET/CT und Texturanalyse

- SPN N=84 Met. Volumen > 5 ml
- 63 maligne 21 benigne
- Machine learning
- Heterogenität
- Entropie

	CT	ePET	ePET/CT	dPET	edPET/CT*	Total
Busyness	—	2	4	3	0/5	14
Cluster Prominence	—	3	1	4	1/2	11
Coarseness	—	2	2	5	1/0	10
Sum Variance	—	1	2	4	0/0	7
Coefficient Of Variation	—	3	3	—	0/0	6
Standard Deviation	—	2	3	—	0/0	5
CT Skewness	0	—	4	—	1	5
CT Entropy	3	—	1	—	1	5
CT Busyness	3	—	1	—	0	4
CT Long Run High Gray Level Emphasis	2	0	1	—	0	3
Maximal Correlation Coefficient	—	0	0	1	0/2	3
Run Percentage	—	0	0	1	0/2	3
CT Diagonal Moment	1	—	1	—	1	3

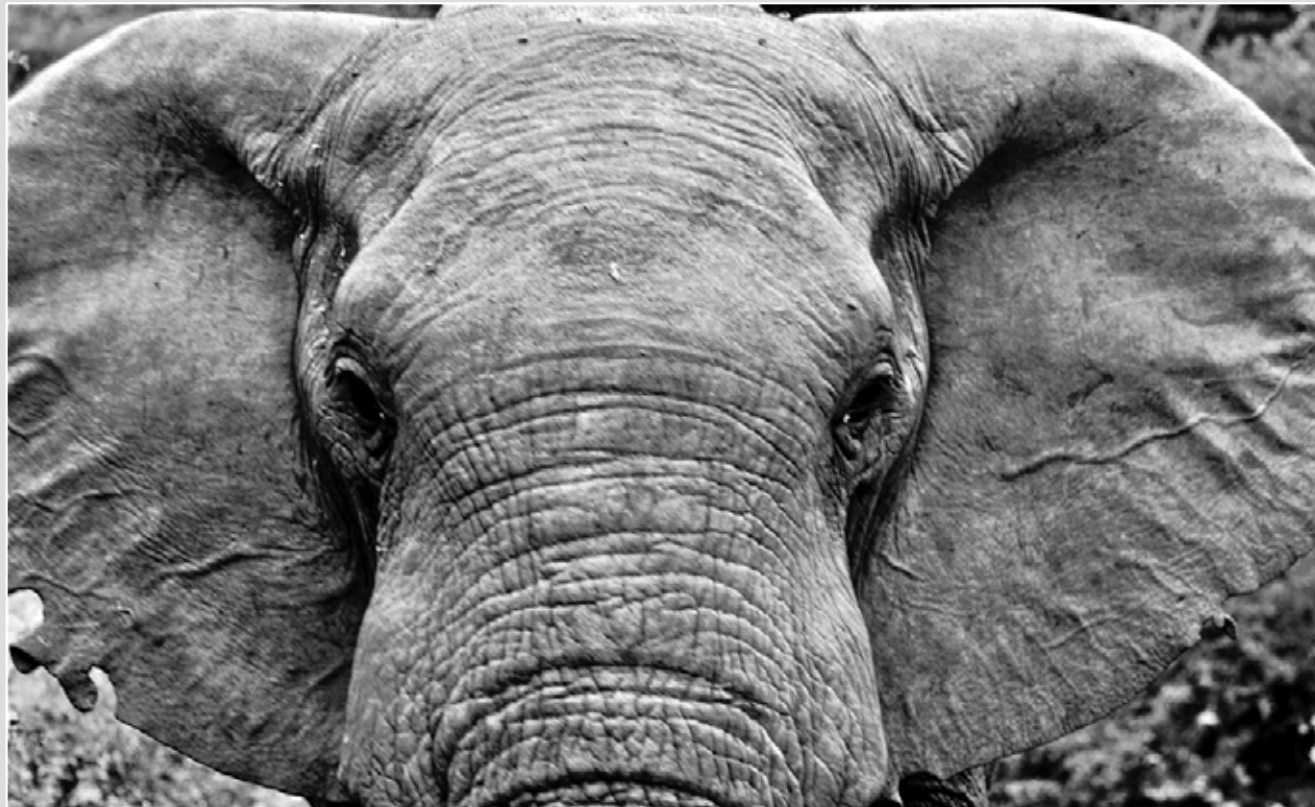


Song Chen et al. Nature 2017

S3 Leitlinie Metaanalysen 2001 bis 2007

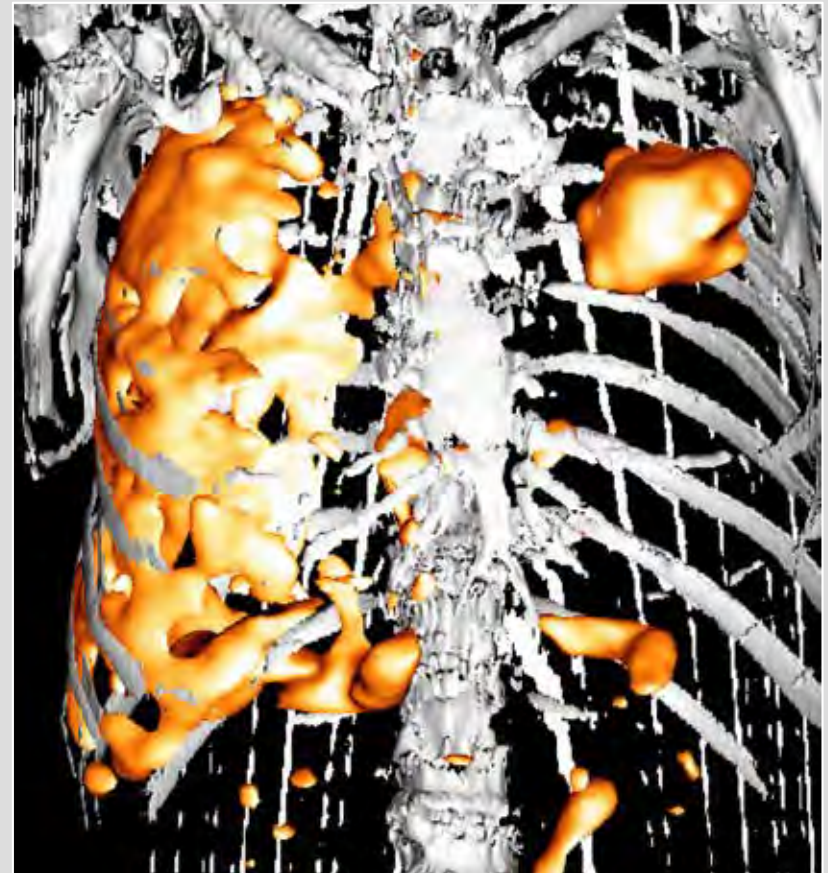
Autor und Jahr	Sensitivität	Spezifität
Fischer 2001	96 % $\pm$ 1 %	78 % $\pm$ 3 %
Gould 2001	91 % (89-93 %)	78 % (Median)
Hellwig 2001	96 % (94-97 %)	80 % (76-85 %)
Wahidi 2007	87 %	83 %
Ung 2007	79-100 %	40-90 %

Eigene Erfahrung QS Datenbank



Eigene Erfahrungen QS Datenbank

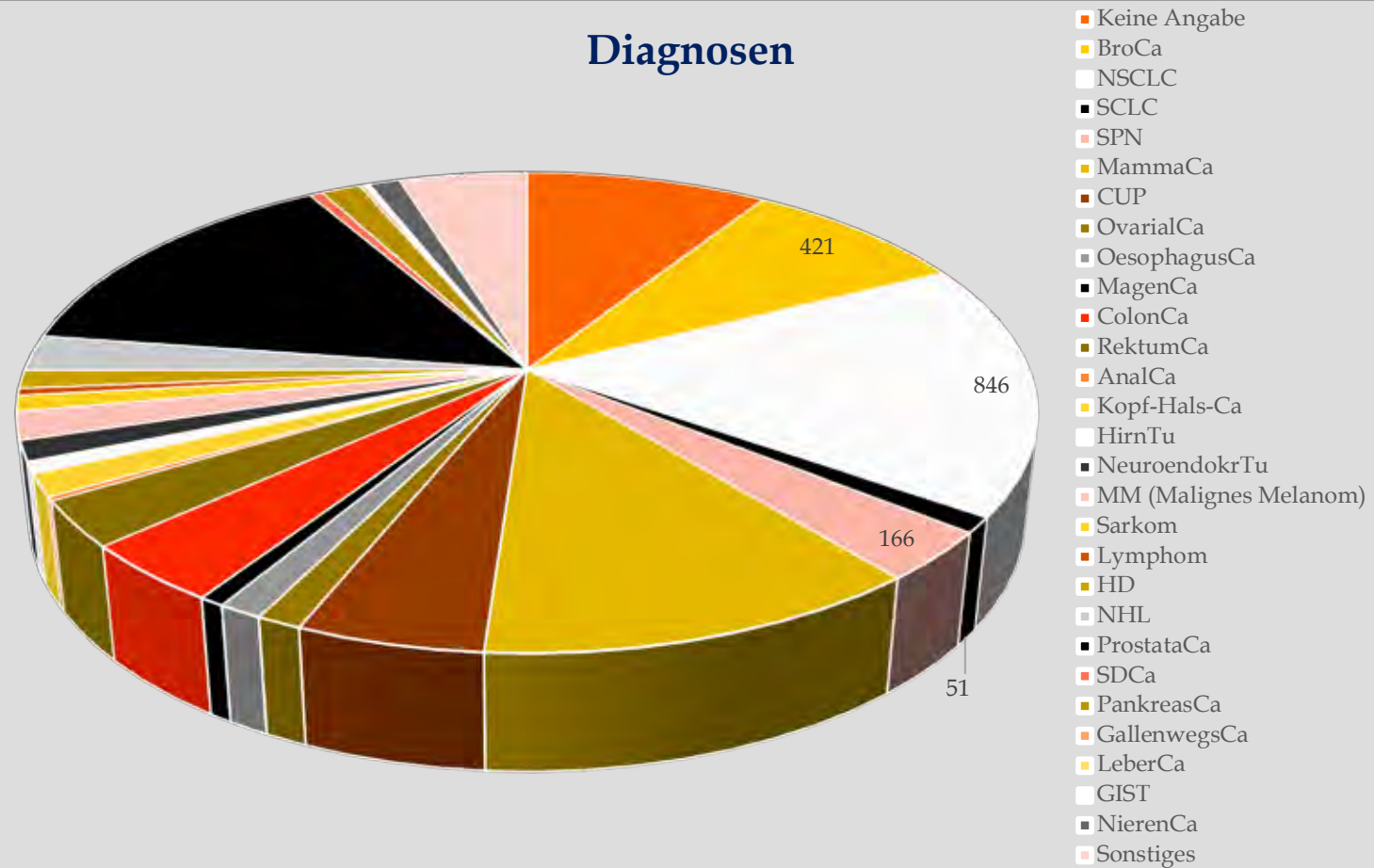
- Oktober 2007 bis Mai 2018
- 5093 Untersuchungen bei 3734 Patienten
- 1607 Befundrückmeldungen (31%)
- Sensitivität (bezogen auf die Diagnose): 96%
- Spezifität: 85%
- N=299 nichtonkologische Diagnosen (6%)
- Therapieänderung bei 53% (kurativ vs palliativ 22%)



BroCa und Pleuramesotheliom

Eigene Erfahrungen QS-Datenbank

Diagnosen



n = 4949

10/2007-05/2018

BroCa und NSCLC: n=1267

SPN n=166 SCLC n=51

Kölner Update Thoraxonkologie

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

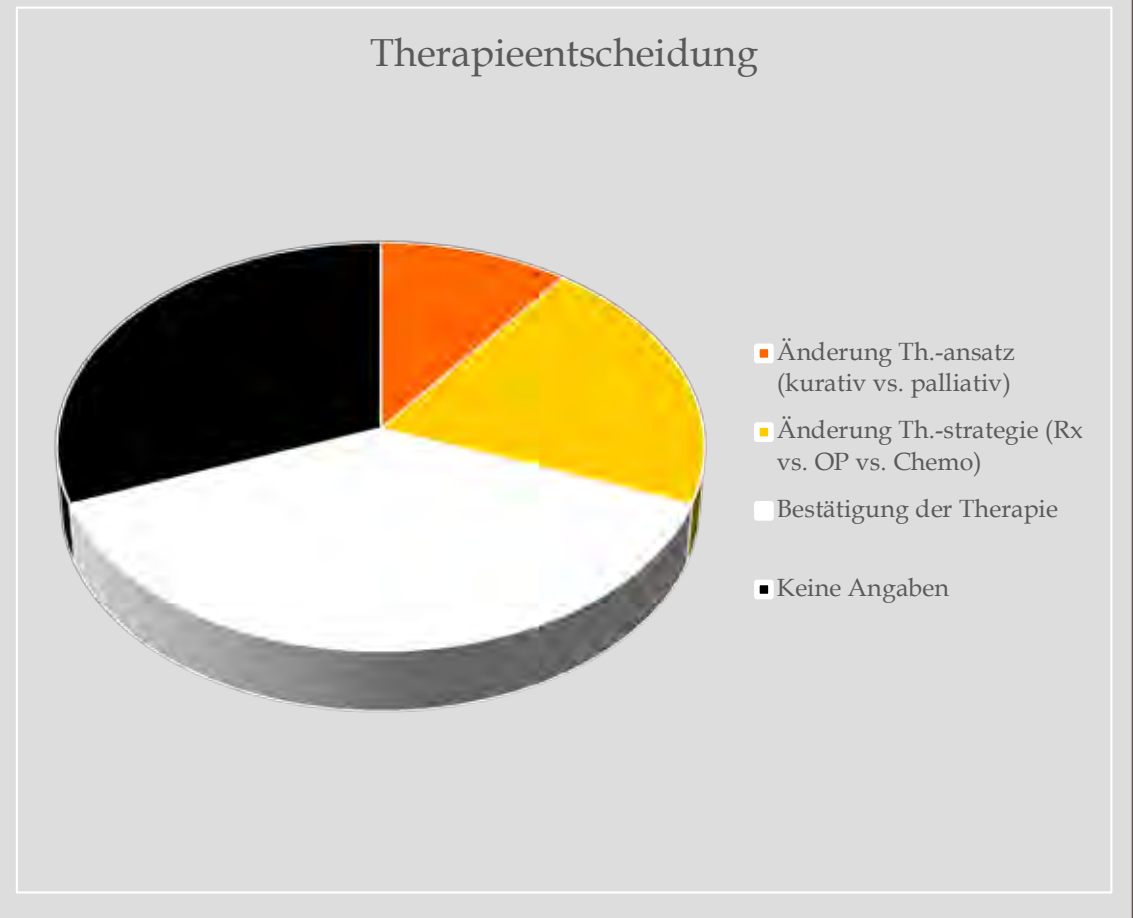
6. Juni 2018

SPN n= 69/166 (27 in Tumorkonferenz vorgestellt)

■ Richtig positiv:	46
■ Richtig negativ:	10
■ Falsch positiv:	3
■ Falsch negativ:	3

Sensitivität: 94%

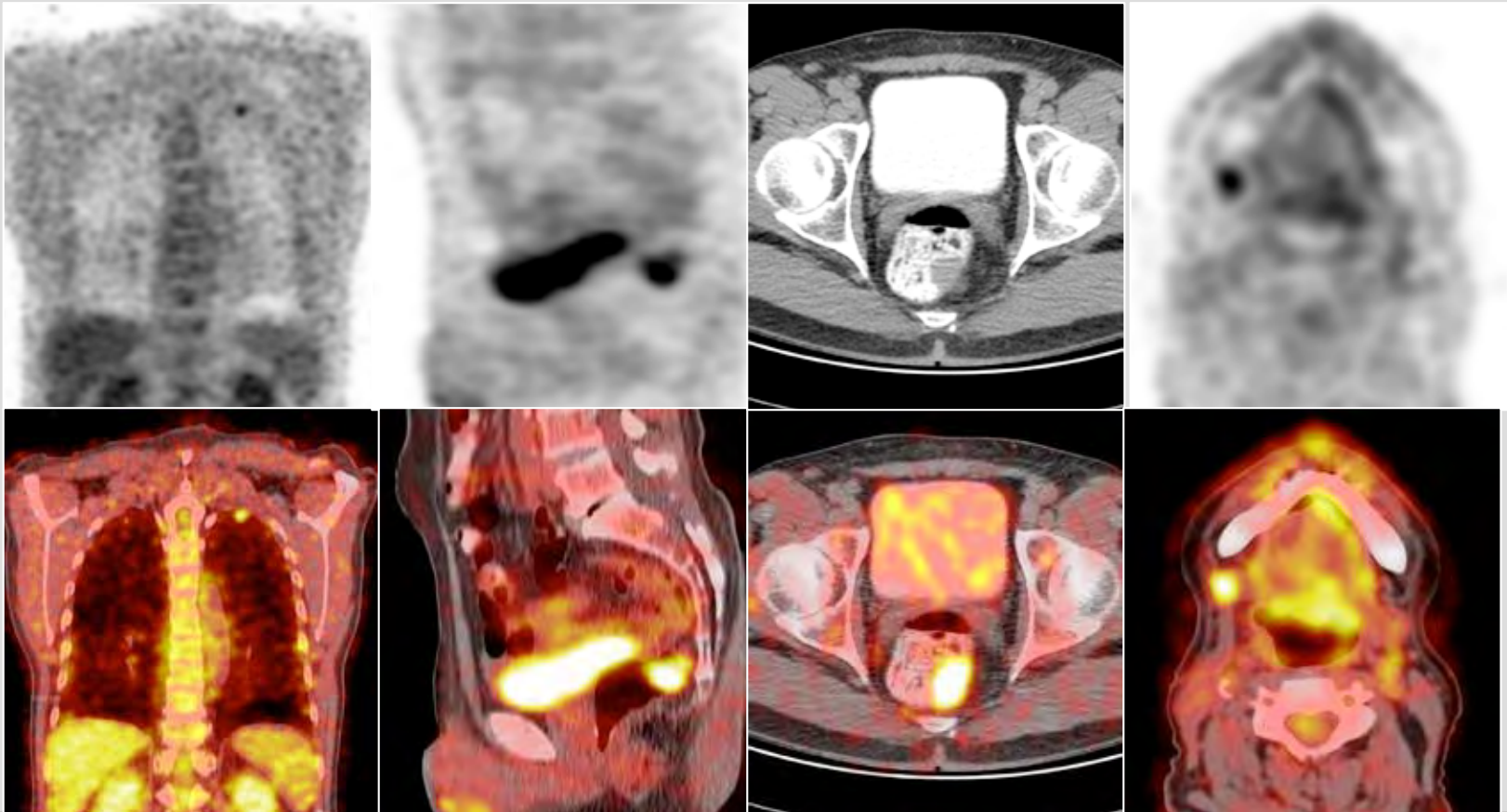
Spezifität: 77%



Fallbeispiel 1 SPN

Adenosquamöses BroCa pT2a cN0 AdenoCa des Rektuma pT1 sm3 cN0
Pleurainfiltration

Intraglanduläre Metastase
PlattenepithelCa



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

Kölner Update Thoraxonkologie

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

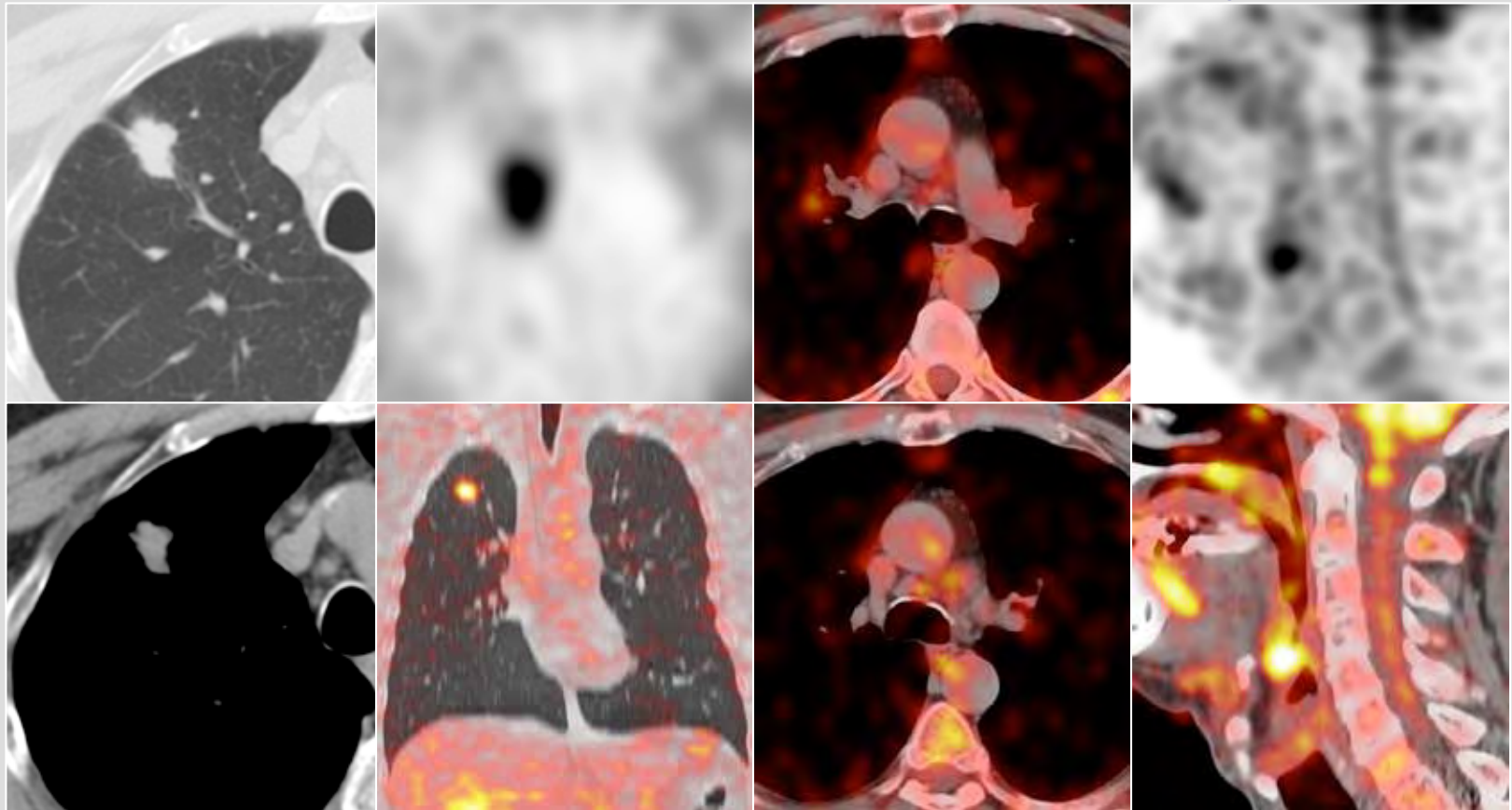
6. Juni 2018

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

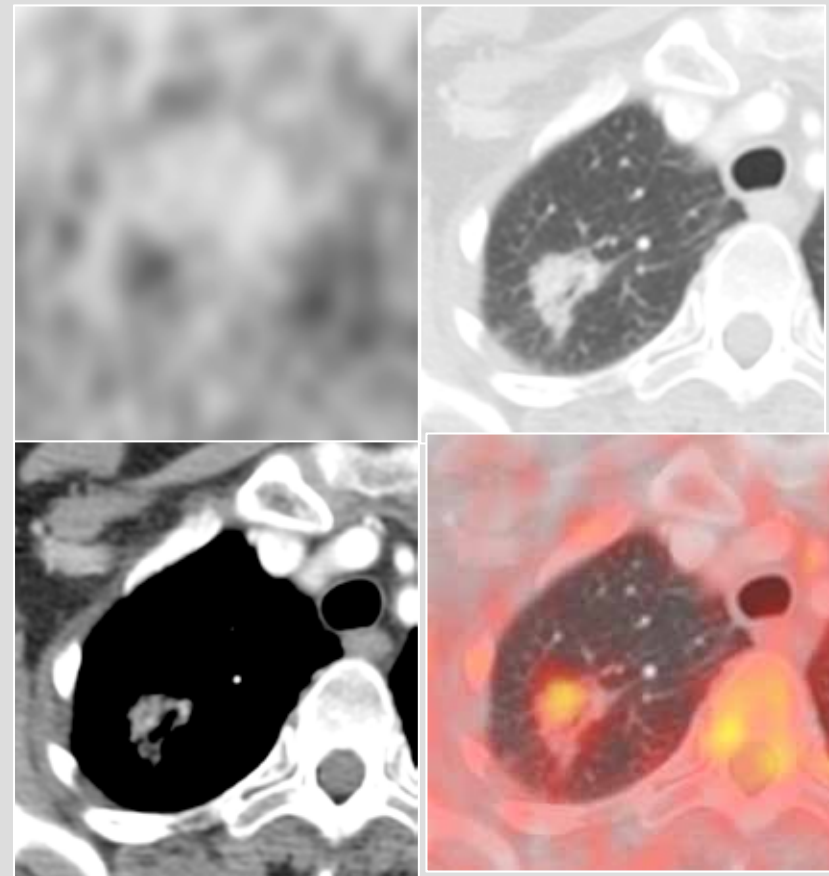
Kölner Update Thoraxonkologie

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

6. Juni 2018

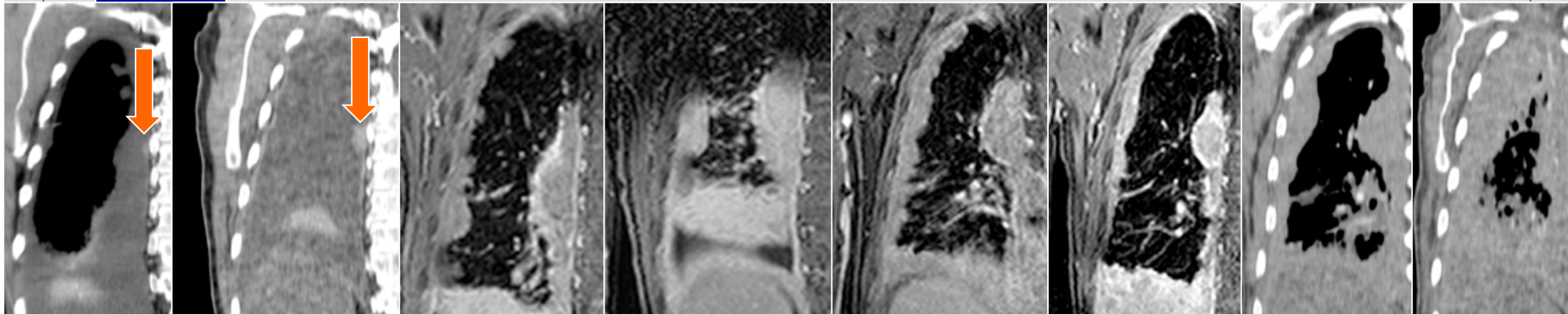
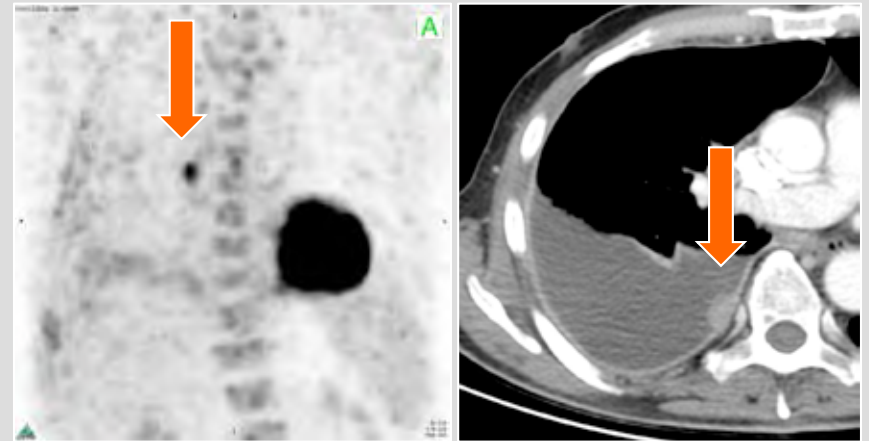
Fallbeispiel 3 subsolider Herd

- 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**



PET pos. Herd 79y, m

- 79 y m
- ProstataCa
- BlasenCa
- Jan 2015 PET pos Herd

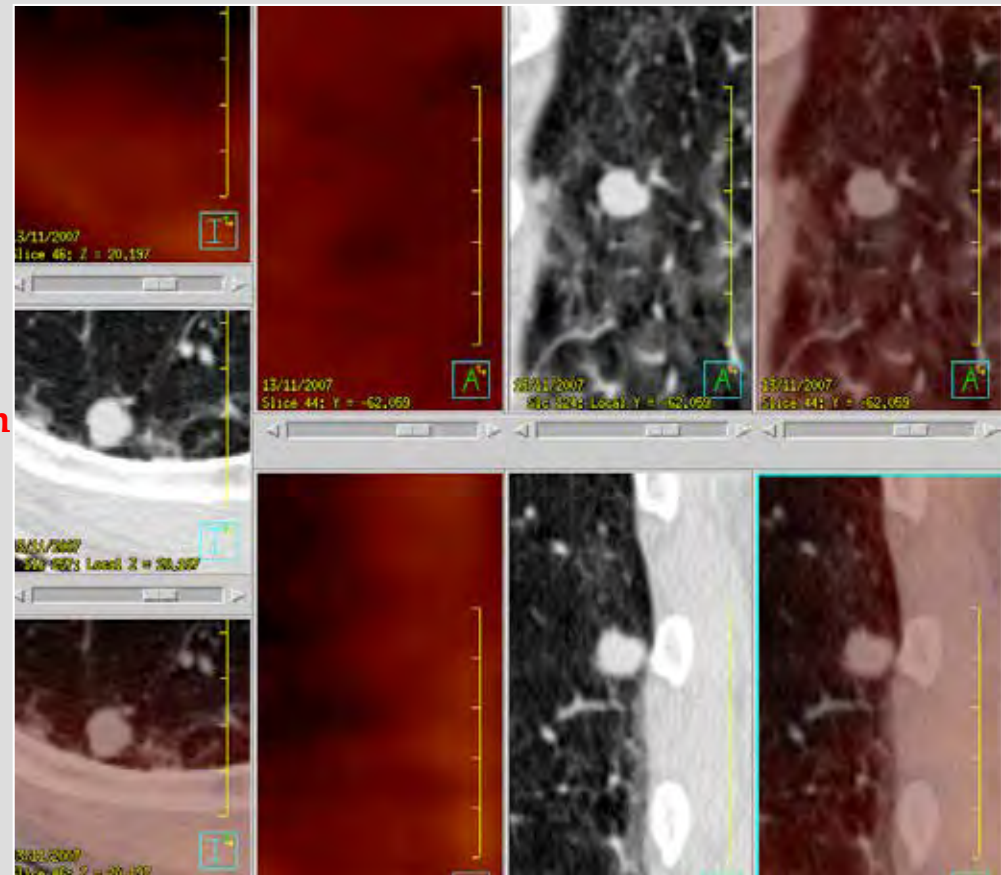


Zusammenfassung



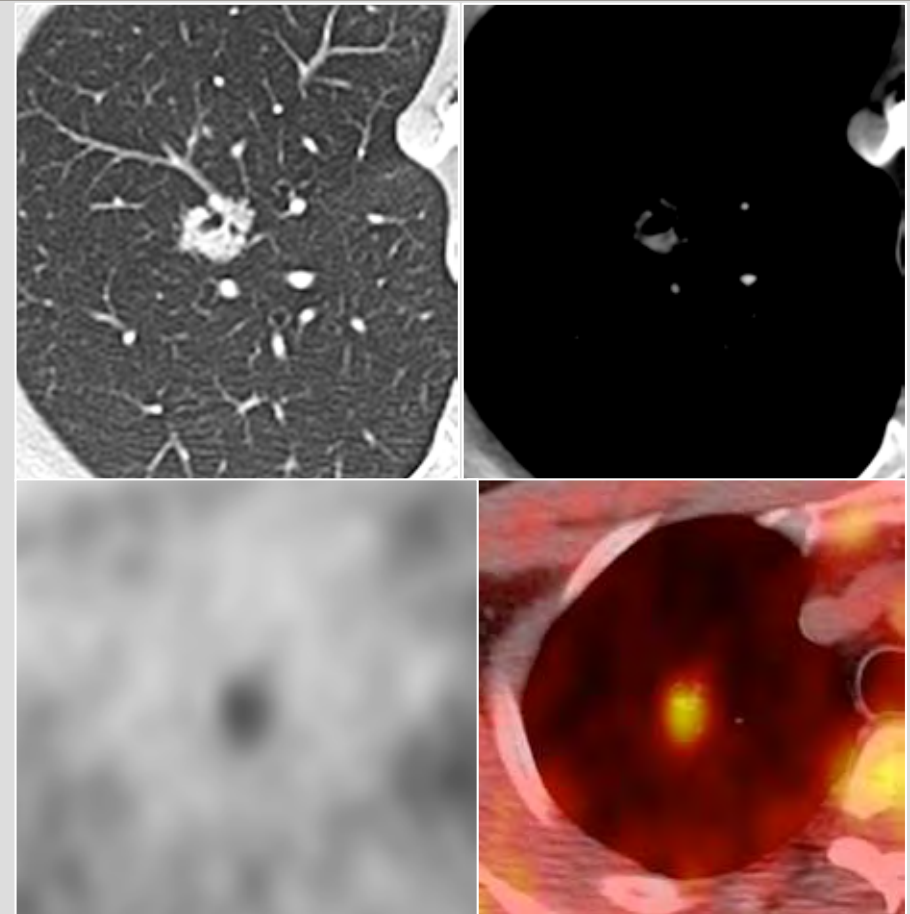
Zsfsg. SPN solid pulmonary nodule

- Solider Rundherd auch bei bek. Malignom in 50% benigne
- < 6mm kein FU, 6-8mm CT-Kontrolle, > 8mm PET/CT
- PET Sensitivität 97% Spezifität 78% bei $SUV_{max} > 2,5$ 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, Fremdkörper-reaktion, Abszeß
- Falsch neg: broncho-alveoläres Carcinom, lepidisch wachsendes AdenoCa, Karzinoid



SSPN Subsolid pulmonary nodule

- reine 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
- Reine Milchglastrübung auch > 10mm (Noguchi Typ A-C) PET falsch negativ
- **Noguchi Typ D-F (zunehmender solider Anteil) 70-100% richtig positiv**
- PET neg subsolider Herdbefund: CT-FU über 5 Jahre!



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Das Team der
Praxis im KölnTriangle

