

» Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren¹

Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000

Zusammenfassung: Hintergrund: Auswertung der FDG-PET-Literatur über die Dignitätsbeurteilung pulmonaler Herde, N-Staging, M-Staging sowie Rezidivdiagnostik des Bronchialkarzinoms als Diskussionsgrundlage für die 3. Konsensuskonferenz Onko-PET. **Methode:** Nuklearmediziner, Pneumologen, Strahlentherapeuten, Radiodiagnostiker und Thoraxchirurgen prüften die relevante MEDLINE-gelistete Literatur aus 1985–1999 auf Eignung zur weiteren Analyse. Aus den publizierten Vierfeldertafeln wurden kumulative Häufigkeiten und „Summary receiver operating characteristic curves“ (sROC-Kurven) berechnet. **Ergebnisse:** Aus 15 Studien zur Herddignität mit 1144 Patienten (Pat) ergeben sich Sensitivität (Sens), Spezifität (Spez) und diagnostische Genauigkeit (Acc) zu 96%, 80% und 91%. Das N-Staging mit FDG-PET (20 Studien, 1292 Pat, Sens 88%, Spez 92%, Acc 91%) ist der CT überlegen (19 Studien, 1268 Pat, Sens 65%, Spez 76%, Acc 73%). Durch das genaue M-Staging mit FDG-PET (4 Studien, 336 Pat, Sens 94%, Spez 97%, Acc 96%) änderte sich das Procedere bei 18% der Fälle (8 Arbeiten, 695 Pat), unerwartete extrathorakale Metastasen wurden in 12% der Fälle gefunden (7 Arbeiten, 581 Pat). Bei Verdacht auf Nebennierenmetastasen ist FDG-PET die genaueste nicht-invasive Methode zur Dignitätsbeurteilung (3 Studien, 263 Pat, Sens 96%, Spez 99%, Acc 98%). Die Rezidivdiagnostik ist sehr genau möglich (4 Studien, 224 Pat, Sens 99%, Spez 89%, Acc 95%). **Schlussfolgerungen:** Studien mit kumulativ bis über 1000 Patienten belegen beim Bronchialkarzinom hohe Aussagekraft und Überlegenheit der FDG-PET gegenüber konventioneller Bildgebung. Darauf basierend sieht die 3. Konsensuskonferenz Onko-PET 1a-Indikationen für FDG-PET bei der Dignitätsbeurteilung pulmonaler Herde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko, N-Staging, M-Staging (außer Gehirn) sowie Rezidivdiagnostik des Bronchialkarzinoms.

Metaanalysis of the Efficacy of Positron Emission Tomography with F-18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in Lung Tumors as a Base for Discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology: Background: To analyse current literature on FDG-PET for evaluation of lung lesions, N-staging, M-staging, and recurrence of lung cancer for the third German Consensus Conference on PET in oncology. **Methods:** Specialists in nuclear medicine, pneumology, radiation oncology, diagnostic radiology, and thoracic surgery reviewed the rel-

D. Hellwig¹, D. Ukena², F. Paulsen³, M. Bamberg³, C.-M. Kirsch¹

¹ Abteilung Nuklearmedizin der Radiologischen Universitätsklinik Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. Dr. C.-M. Kirsch)

² Medizinische Universitätsklinik V, Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. G. W. Sybrecht)

³ Klinik für Radioonkologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. M. Bamberg)

für die Arbeitsgruppe Lunge der 3. Konsensuskonferenz Onko-PET der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin

evant literature as listed in MEDLINE from 1985 to 1999 for further analysis. Out of the published data cumulative test parameters and summary receiver operating characteristic curves (sROC curves) were computed. **Results:** Sensitivity, specificity, and accuracy of FDG-PET are 96%, 80%, 91% for evaluating lung lesions (15 studies with at least 35, in total 1144 patients). With corresponding values of 88%, 92%, 91% (20 studies, 1292 patients) for N-staging FDG-PET is superior to CT with 65%, 76%, 73% (19 studies, 1268 patients). With 94%, 97%, 96% (4 studies, 336 patients) M-staging with FDG-PET is very accurate and changed therapeutic management in 18% of the cases (8 studies, 695 patients), unexpected extrathoracic metastases were found in 12% (7 studies, 581 patients). FDG-PET is the most accurate non-invasive method to evaluate suspected adrenal metastases (3 studies, 263 patients, sensitivity 96%, specificity 99%, accuracy 98%). Recurrence is detected accurately (4 studies, 224 patients, sensitivity 99%, specificity 89%, accuracy 95%). **Conclusions:** Studies with in total more than 1000 patients show the high diagnostic efficacy of FDG-PET and its superiority to conventional imaging in lung cancer. Based on this analysis the third German Consensus Conference on PET in oncology evaluated FDG-PET on lung cancer. 1a-indications are evaluation of lung nodules in patients at risk for complications during surgery, N-staging, M-staging (except brain), and detection of recurrence.

Einleitung

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit dem Zuckerstoffwechselmarker Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) erlaubt gegenüber den morphologischen Schnittbildverfahren wie Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (KST) eine funktionelle Charakterisierung von Gewebe. In der onkologischen Diagnostik ermöglicht diese In-vivo-Abbildung des Glukose-Metabolismus die Dignitätsbeurteilung und Ausbreitungsdiagnostik bei Malignomen mit erhöhter Glykolyse [1]. Beim Bronchialkarzinom wird die FDG-PET-Untersuchung unter den Fragestellungen Dignitätsbeurteilung, N- und M-Staging, Restaging und Rezidivdiagnostik eingesetzt [2].

Da die Einführung einer neuen bildgebenden Modalität der kritischen Bewertung bedarf, insbesondere angesichts der

¹ Die Ergebnisse der Arbeit wurden teilweise am 19.9.2000 bei der 3. Konsensuskonferenz Onko-PET in Ulm sowie am 26.4.2001 auf der Jahrestagung 2001 der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin in Hamburg präsentiert.

Finanzsituation im Gesundheitssystem, wurden bereits durch zwei interdisziplinäre Konsensuskonferenzen Empfehlungen zu den Indikationsbereichen der FDG-PET erarbeitet und publiziert [3,4].

Seit der letzten Bearbeitung 1997 wurden zahlreiche Studien zur Anwendung der FDG-PET bei onkologischen Fragestellungen veröffentlicht. Für die aktuelle Überarbeitung der Empfehlungen wurden organbezogene Arbeitsgruppen mit Experten aus den zugehörigen Fachgebieten gebildet. Die vorliegende Arbeit stellt die Metaanalyse der Primärliteratur zur diagnostischen Genauigkeit der FDG-PET bei Lungenveränderungen und Bronchialkarzinomen dar, die von der Arbeitsgruppe „Lunge“ betrachtet wurden.

Material und Methoden

Einteilung in Indikationsbereiche

Bei der Abklärung des Verdachtes auf Bronchialkarzinom ergeben sich mehrere Fragestellungen [5,6], unter denen FDG-PET eingesetzt werden kann (Tab.1). Für diese Indikationen sollte die vorhandene Literatur zusammengetragen werden.

Tab. 1 Mögliche Indikationen der FDG-PET-Untersuchung bei Lungentumoren

Dignitätsklärung pulmonaler Raumforderungen
Lymphknoten-Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms
Fernmetastasen-Staging des Bronchialkarzinoms
Rezidivdiagnostik des Bronchialkarzinoms
Bestrahlungsplanung/Therapiemonitoring/Restaging
Prognoseabschätzung

Literaturrecherche

Als Grundlage für die weitere Analyse wurden ausschließlich Originalarbeiten in deutsch- oder englischsprachigen Zeitschriften mit „peer review“ aus dem Zeitraum 1985–1999 herangezogen. Dazu diente eine MEDLINE-Recherche nach dem folgenden Abfrage-Algorithmus:

(lung neoplasms OR bronchogenic carcinoma OR NSCLC OR lung cancer OR mediastinal OR intrathoracic OR thoracic OR pleural OR mesothelioma OR pulmonary) AND (positron emission tomography OR PET OR FDG OR fluorodeoxyglucose) AND (sensitivity OR specificity OR accuracy OR predictive) AND (PY > 1984 AND PY < 2000).

Fallberichte, technische Mitteilungen, methodisch inakzeptable durchgeführte Studien, nicht themenbezogene Literatur und Übersichtsarbeiten ohne eigene Primärdaten wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Bei mehreren Publikationen einer Arbeitsgruppe über das gleiche Patientenkollektiv wurde die Arbeit mit dem umfangreichsten Patientenkollektiv in die Analyse einbezogen.

Die Originalarbeiten wurden an alle Mitglieder der Arbeitsgruppe zwecks weiterer Auswahl und kritischer Prüfung der Güte der Arbeit verschickt. Die Literaturverweise der gefun-

denen Arbeiten wurden auf eventuell entgangene Referenzen geprüft.

Die Güte der Arbeiten wurde in einer vierstufigen Skala [7] für jeden Indikationsbereich beurteilt und im Konsens eingestuft. Die Experten der Arbeitsgruppe aus den verschiedenen Disziplinen achteten bei der Analyse der Primärliteratur insbesondere auf adäquate, dem technischen Stand entsprechende, reproduzierbar beschriebene Methodik und Auswertung der Studien. Insbesondere wurden an SPECT-Systemen und Koinzidenz-Gammakameras durchgeführte Untersuchungen nicht als methodisch ausreichend betrachtet. Nur Arbeiten mit Bewertungen aus den beiden höchstwertigen Kategorien wurden analysiert.

Primärdatenanalyse

Aus den in den Originalarbeiten publizierten Angaben wurden die Vierfeldertafeln mit den Anzahlen richtig positiver (RP), falsch negativer (FN), richtig negativer (RN) und falsch positiver (FP) Fälle rekonstruiert. Sofern für Subkollektive unterschiedliche Daten berichtet waren, wurden mehrere Vierfeldertafeln erstellt (z.B. für qualitative und quantitative Auswertung der PET-Untersuchung). In einigen Arbeiten fanden sich widersprüchliche Angaben, die zu Inkonsistenzen bei den Vierfeldertafeln führten und damit den Ausschluss der Arbeit von der weiteren Analyse zur Folge hatten.

Da in einigen älteren Arbeiten Karzinoide als benigne Tumore kategorisiert sind, es sich jedoch nach WHO-Kriterien um einen malignen Tumor handelt [8], wurden die Vierfeldertafeln entsprechend der in den Publikationen zu findenden Angaben über das Speicherverhalten des FDG in den untersuchten Karzinoiden korrigiert. Waren in Publikationen Karzinoide bei Patienten erwähnt, jedoch nicht das Speicherverhalten beschrieben, wurde die Arbeit wegen der nicht zu korrigierenden Vierfeldertafel von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dieses Vorgehen war erforderlich wegen der bekannten geringen Anreicherung von FDG in Karzinoiden [9], und weil sowohl Ausschluss als auch unkorrigierte Verwendung bei der Analyse zu systematischen Fehlern zugunsten der FDG-PET-Diagnostik geführt hätten.

Nach Nullkorrektur wurden für die einzelnen Vierfeldertafeln die statistischen Testparameter folgendermaßen berechnet: Sensitivität: $RP/(RP+FN)$, Spezifität: $RN/(RN+FP)$, diagnostische Genauigkeit: $(RP+RN)/(RP+FN+RN+FP)$, negativer prädiktiver Wert: $RN/(RN+FN)$, positiver prädiktiver Wert: $RP/(RP+FP)$. Kumulative statistische Testparameter wurden entsprechend aus summierten Vierfeldertafeln berechnet. Konfidenz-Intervalle für Proportionen wurden als Poisson- oder normalverteilte Näherung der Binomialverteilung angegeben, z.B. 95%-Konfidenzintervall (Sensitivität): $Sensitivität \pm 1,96 \times \text{Quadratwurzel} (Sensitivität \times (1-Sensitivität)/[Richtig\ Positive])$.

Methodik der Meta-Analyse

„Summary receiver operating characteristic“-Kurven (sROC-Kurven) wurden nach der logistic-transform-Methode von Littenberg und Moses [10] berechnet. Wie bei konventionellen ROC-Kurven zeigt eine graphisch mit ihrer Schulter näher in der linken oberen Ecke liegende sROC-Kurve eine höhere

Tab. 2 Literaturdaten zur Dignitätsbeurteilung mit FDG-PET. Durch Nullkorrektur und Korrektur auf Malignität von Karzinoiden können die hier beschriebenen Sensitivitäten und Spezifitäten von den in den Originalarbeiten angegebenen Werten abweichen. (SPN: solitärer pulmonaler Rundherd, MPN: multiple pulmonale Herde, MASS: pulmonale Masse.)

Erstautor	Jahr	Referenz	Fallzahl	Prävalenz	Studiendesign	Herdtypen	Auswertung	Sensitivität	Spezifität
Albes	1999	[12]	27	89%	prospektiv	ALLE	qualitativ	98%	63%
Bury	1996	[13]	50	66%	prospektiv	SPN	qualitativ	99%	86%
Dewan	1993	[14]	30	67%	prospektiv	SPN	qualitativ	88%	77%
Dewan	1997	[15]	52	71%	retrospektiv	SPN	qualitativ	93%	84%
Duhaylongsod	1995	[16]	47	66%	prospektiv	SPN	quantitativ	98%	79%
Duhaylongsod	1995	[16]	87	68%	prospektiv	SPN+MASS	quantitativ	96%	81%
Duhaylongsod	1995	[17]	53	64%	prospektiv	SPN+MASS	quantitativ	99%	78%
Graeber	1999	[18]	96	69%	retrospektiv	SPN+MASS	qualitativ	96%	89%
Guhlmann	1997	[19]	46	70%	retrospektiv	ALLE	qualitativ	92%	83%
Gupta	1996	[20]	61	74%	prospektiv	SPN	qualitativ	92%	85%
Gupta	1998	[21]	19	63%	prospektiv	ALLE	quantitativ	96%	94%
Hagberg	1997	[22]	54	81%	retrospektiv	SPN+MPN+MASS	qualitativ	90%	68%
Knight	1996	[23]	48	67%	prospektiv	SPN+MASS	quantitativ	98%	62%
Lowe	1994	[24]	88	69%	prospektiv	ALLE	qualitativ	96%	88%
Lowe	1997	[25]	197	61%	retrospektiv	ALLE	quantitativ	95%	76%
Lowe	1998	[26]	59	51%	prospektiv	SPN	qualitativ	95%	68%
Lowe	1998	[26]	89	67%	prospektiv	SPN	quantitativ	91%	88%
Präuer	1998	[27]	54	57%	prospektiv	SPN+MPN	qualitativ	89%	81%
Sazon	1996	[28]	107	77%	prospektiv	ALLE	qualitativ	99%	52%
Scott	1994	[29]	62	76%	retrospektiv	SPN+MASS	qualitativ	93%	78%
Scott	1994	[29]	62	76%	retrospektiv	SPN+MASS	quantitativ	93%	84%

diagnostische Aussagekraft an. Der Vergleich verschiedener diagnostischer Verfahren erfolgte über die Steigungen der sROC-Kurven [11].

Zusammenstellung der Arbeiten zum M-Staging

Zielgrößen waren die Häufigkeiten unerwarteter extrathorakaler Metastasen sowie einer Änderung des therapeutischen Vorgehens durch die FDG-PET-Untersuchung. Ferner sollte die Testgenauigkeit der Metastasenerfassung analysiert werden. Dazu wurden gegebenenfalls mehrere Vierfeldertafeln aus einer Arbeit gewonnen, z.B. für die Metastasendarstellung insgesamt sowie organbezogen wie etwa für Nebennieren-Metastasen.

Ergebnisse

173 Arbeiten wurden durch die MEDLINE-Abfrage gefunden. Es handelte sich um 143 themenbezogene Literaturstellen. Bei erster Sichtung erwies sich der Ausschluss von 47 Arbeiten als erforderlich (29 Übersichtsarbeiten, 8 Fallberichte, 9 technische Mitteilungen oder methodisch unzureichende Arbeiten, 1 nicht englisch oder deutsch verfasst). 96 Originalarbeiten wurden zur zweiten Sichtung verschickt. Nach Bewertung durch die Experten der verschiedenen Fachgebiete verblieben für die verschiedenen Indikationsgebiete zur Analyse akzeptierte und auswertbare Originalarbeiten in folgendem Umfang: Dignitätsbeurteilung: 18; N-Staging: 20; M-Staging: 13; Rezidiv: 4; Bestrahlungsplanung/Therapiemonitoring/ Restaging: 6; Prognose: 9.

Dignitätsbeurteilung pulmonaler Raumforderungen

Für die Analyse der Aussagekraft bei der Beurteilung der Dignität von Lungenveränderungen wurden 18 Originalarbeiten aus 1993–1999 zur Analyse akzeptiert und waren auswertbar [12–29]. Die Vierfeldertafeln von drei Arbeiten wurden auf die Malignität von Karzinoiden korrigiert [14,16,17]. Eine Arbeit war nicht verwertbar wegen der nicht zu korrigierenden Vierfeldertafel [30].

Das mittlere Alter der Studienpatienten lag bei 62 Jahren, der Anteil männlicher Patienten bei 72%. Die mittlere Prävalenz von Malignomen betrug 68%. Die Ergebnisse der einzelnen Studien enthält Tab. 2. Über die Angaben in den Publikationen konnten für einzelne Studien mehrere Vierfeldertafeln rekonstruiert werden, z.B. für quantitative und qualitative Auswertung oder für das Gesamtkollektiv mit allen Formen pulmonaler Raumforderungen sowie für Subkollektive mit solitären pulmonalen Herden.

Falsch positive Befunde waren am häufigsten bedingt durch Entzündungen, granulomatöse Erkrankungen und Infektionen (wie Tuberkulose, Histoplasmose, Silikose), seltener durch gutartige Tumoren (Chondrohamartome, Schwannome, Fibrome) mit im Einzelfall gesteigertem Glukosemetabolismus. Weitaus seltener beobachtete man falsch negative Befunde bei gut differenzierten Tumoren (meist Adeno-Karzinome), Karzinoiden, Bronchiolo-Alveolarzell-Karzinomen. Ferner ist die Sensitivität reduziert bei kleinen Herden im Bereich des

Tab. 3 Ergebnisse der Metaanalysen zur Dignitätsbeurteilung mit FDG-PET (Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, Acc: Diagnostische Genauigkeit)

Analyse	Studien [Zahl]	Fallzahl	Sens	Spez	Acc	sROC-Steigung
alle Studien	18	1220	96%	81%	91%	4,2
unter 35 Fälle pro Studie	3	76	96%	83%	92%	4,7
mindestens 35 Fälle pro Studie	15	1144	96%	80%	91%	4,1
prospektive Studien	12	713	97%	80%	91%	4,4
retrospektive Studien	6	507	95%	81%	90%	4,7
quantitative Auswertung	7	555	96%	80%	90%	4,7
qualitative Auswertung	13	786	96%	79%	91%	3,8
solitäre pulmonale Rundherde	6	329	95%	86%	92%	3,5

Auflösungsvermögens (ca. 7 mm), Hyperglykämie sowie basal in der Lunge gelegenen, stark atemverschieblichen Herden.

In Tab. 3 sind die Ergebnisse der durchgeführten Auswertungen für Lungenherde zusammengestellt. Insgesamt fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Aussagekraft der FDG-PET-Untersuchung zwischen den Arbeiten mit weniger bzw. mindestens 35 Fällen, zwischen retrospektiven und prospektiven Studien sowie für solitäre pulmonale Rundherde. Man kann einen Unterschied der sROC-Steigung zwischen der qualitativen, d. h. rein visuellen, Bewertung und der quantitativen Auswertung der FDG-PET-Untersuchung beobachten (Abb. 1, Tab. 3). Dieser Unterschied spiegelt sich in der Verschiebung der sROC-Kurve der quantitativen Auswertung in Richtung höherer Spezifität wider.

Aus 15 Arbeiten mit mindestens 35 Fällen (insgesamt 1144 Fälle) berechneten sich folgende kumulative statistische Testparameter: Sensitivität: $96 \pm 1\%$ (95%-Konfidenzintervall [95%KI]: 94–97%), Spezifität: $80 \pm 2\%$ (95%KI: 76–85%), diagnostische Genauigkeit (Acc): $91 \pm 1\%$ (95%KI: 89–93%), positiver prädiktiver Wert (PPV): $91 \pm 1\%$ (95%KI: 89–93%), negativer prädiktiver Wert (NPV): $90 \pm 2\%$ (95%KI: 86–93%).

Lymphknoten-Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

20 Originalarbeiten wurden zur Analyse (Tab. 4) akzeptiert [12, 18, 19, 22, 28, 31–45], davon enthielten 19 Arbeiten gleichzeitig Daten über das N-Staging mittels CT. Gegebenenfalls wurden mehrere Vierfeldertafeln aus verschiedenen Auswertungen in einer Arbeit gewonnen. Es fanden sich in den Originalarbeiten Angaben über die alleinige Analyse der FDG-PET oder der CT, zusätzlich Daten aus der Zusammenschau von FDG-PET und CT sowie aus Fusionsbildern von FDG-PET und CT. Weiterhin konnte bei einigen Publikationen zwischen Lymphknoten-orientierter und Patienten-orientierter Analyse unterschieden werden. Ferner findet man Ergebnisse der FDG-PET bei Fehlen oder Vorliegen von Lymphknotenvergrößerungen im CT. Neben der üblichen qualitativen Analyse geben einige Autoren Ergebnisse einer quantitativen Auswertung an. Insgesamt konnten 63 Vierfeldertafeln rekonstruiert werden und dienten zur Erzeugung der sROC-Kurven (Abb. 2).

Die sROC-Kurven zeigen die Überlegenheit der FDG-PET-Untersuchung im Vergleich zur CT-Untersuchung durch die nähere Lage der Kurvenschulter an der linken oberen Ecke.

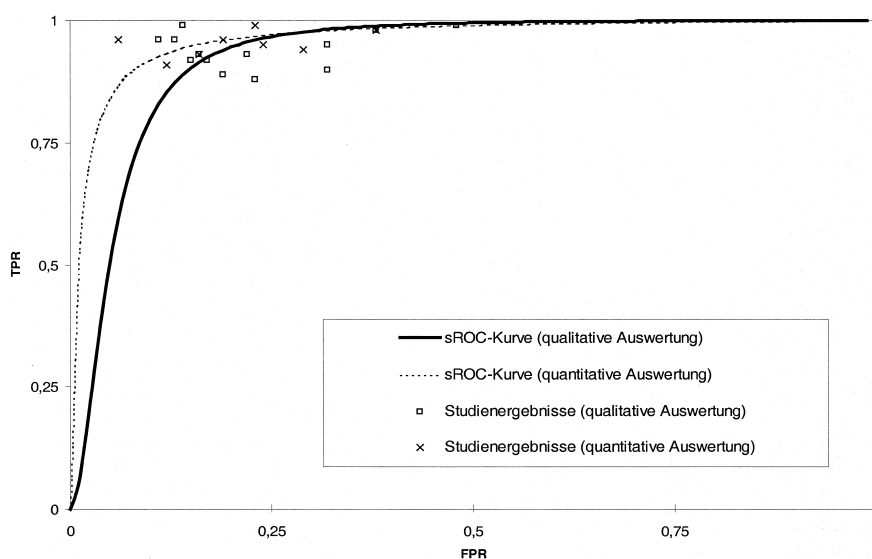


Abb. 1 sROC-Kurven für qualitative und quantitative Auswertung der FDG-PET zur Dignitätsbeurteilung von Lungenherden (FPR: Rate falsch-positiver Befunde, TPR: Rate richtig-positiver Befunde).

Tab. 4 Studien zum Lymphknoten-Staging mittels FDG-PET (n. b.: nicht berichtet)

Erstautor	Jahr	Referenz	Fallzahl	Herkunftsland	Studiendesign	Mittleres Alter in Jahren	Anteil Männer
Albes	1999	[12]	27	Deutschland	prospektiv	59	89%
Berlangieri	1999	[31]	50	Australien	prospektiv	64	74%
Bury	1997	[32]	66	Belgien	prospektiv	64	71%
Chin	1995	[33]	30	USA	prospektiv	61	63%
Graeber	1999	[18]	44	USA	retrospektiv	66	71%
Guhlmann	1997	[19]	32	Deutschland	retrospektiv	57	89%
Gupta	1999	[34]	44	USA	retrospektiv	n. b.	61%
Hagberg	1997	[22]	18	USA	retrospektiv	63	91%
Higashi	1998	[35]	22	Japan	prospektiv	66	61%
Kernstine	1999	[36]	64	USA	prospektiv	65	64%
Magnani	1999	[37]	28	Italien	prospektiv	63	93%
Marom	1999	[38]	79	USA	prospektiv	63	58%
Patz	1995	[39]	42	USA	prospektiv	57	62%
Sazon	1996	[28]	32	USA	prospektiv	62	99%
Scott	1996	[40]	27	USA	prospektiv	64	81%
Steinert	1997	[41]	47	Schweiz	prospektiv	60	82%
Tatsumi	1999	[42]	23	Japan	prospektiv	59	61%
Valk	1995	[43]	76	USA	prospektiv	66	54%
Vansteenkiste	1998	[44]	68	Belgien	prospektiv	64	n. b.
Wahl	1994	[45]	23	USA	prospektiv	64	74%

Dies zeigt sich sowohl beim Vergleich aller Studien (Abb. 2a) als auch bei Subanalysen für Studien mit mehr als 35 Patienten (Abb. 2b), bei prospektiven Studien (Abb. 2c) und bei Studien mit substitutivem Design (Abb. 2d), bei denen ohne Kenntnis der CT-Untersuchung die FDG-PET-Untersuchung interpretiert wurde. Die höhere Aussagekraft der FDG-PET-Untersuchung zeigt sich ebenso anhand des Vergleiches der sROC-Steigungen, die stets signifikant höher sind als die entsprechenden Werte für die CT-Untersuchung (Tab. 5).

Die kumulativen Werte der statistischen Testparameter für die FDG-PET berechnen sich aus allen 20 Arbeiten (insgesamt 1292 Fälle) folgendermaßen: Sensitivität: $88 \pm 2\%$ (95%KI: 85–91%), Spezifität: $92 \pm 1\%$ (95%KI: 91–94%), Acc: $91 \pm 1\%$ (95%KI: 89–93%), PPV: $85 \pm 2\%$ (95%KI: 82–89%), NPV: $94 \pm 1\%$ (95%KI: 92–96%). Die entsprechenden Werte für die CT aus 19 Arbeiten mit 1268 Fällen waren: Sensitivität: $65 \pm 3\%$ (95%KI: 59–70%), Spezifität: $76 \pm 2\%$ (95%KI: 73–80%), Acc: $73 \pm 2\%$ (95%KI: 70–75%), PPV: $58 \pm 3\%$ (95%KI: 52–64%), NPV: $81 \pm 2\%$ (95%KI: 78–84%).

Fernmetastasen-Staging des Bronchialkarzinoms

13 Originalarbeiten wurden zur Analyse des M-Stagings akzeptiert [18, 32, 34, 38, 43, 46–53]. Anhand von 8 Arbeiten konnte die Häufigkeit unerwarteter Fernmetastasen und die Häufigkeit der Änderung des therapeutischen Vorgehens ermittelt werden (Tab. 6). Unerwartete Fernmetastasen wurden bei 68/581 Patienten (11,8% der Fälle) gefunden. Die FDG-PET-Untersuchung führte bei 124/695 Patienten (17,9% der Fälle) zu einer Änderung des geplanten therapeutischen Vorgehens,

in einigen Fällen bedingt durch richtig negative FDG-PET-Befunde bei zunächst vermuteten Metastasen.

Die kumulativen Testgenauigkeiten der FDG-PET-Untersuchung für die Metastasendetektion ergab sich aus vier Studien [32, 38, 43, 51] mit insgesamt 336 Patienten wie folgt: Sensitivität: $94 \pm 2\%$ (95%KI: 90–99%), Spezifität: $97 \pm 1\%$ (95%KI: 95–99%), Acc: $96 \pm 1\%$ (95%KI: 94–98%), PPV: $94 \pm 2\%$ (95%KI: 90–99%), NPV: $97 \pm 1\%$ (95%KI: 95–99%). Im Vergleich dazu ergaben sich bei im Vergleich durchgeführten konventionellen Untersuchungen (drei Studien mit 308 Fällen) stets niedrigere Genauigkeiten: Sensitivität: $73 \pm 5\%$ (95%KI: 63–83%), Spezifität: $82 \pm 3\%$ (95%KI: 76–87%), Acc: $79 \pm 3\%$ (95%KI: 74–84%), PPV: $66 \pm 6\%$ (95%KI: 55–77%), NPV: $86 \pm 3\%$ (95%KI: 81–91%).

Bei den organbezogenen Analysen sticht die Abklärung der Nebenniere heraus. Bei der Untersuchung mit FDG-PET in vier Studien an 263 Patienten [32, 38, 46, 47] zeigt sich stets eine höhere Genauigkeit [Sensitivität: $96 \pm 3\%$ (95%KI: 90–100%), Spezifität: $99 \pm 1\%$ (95%KI: 97–100%), Acc: $98 \pm 1\%$ (95%KI: 97–100%), PPV: $96 \pm 3\%$ (95%KI: 90–100%), NPV: $99 \pm 1\%$ (95%KI: 97–100%)] als bei vergleichenden Untersuchungen an 211 Patienten in zwei Studien mit der CT [Sensitivität: $74 \pm 13\%$ (95%KI: 49–98%), Spezifität: $94 \pm 2\%$ (95%KI: 90–97%), Acc: $92 \pm 2\%$ (95%KI: 88–96%), PPV: $50 \pm 14\%$ (95%KI: 22–78%), NPV: $98 \pm 1\%$ (95%KI: 95–99%)].

Bei der Untersuchung des Gehirns zeigte sich in allen Studien eine niedrige Sensitivität des FDG-PET im Nachweis von Hirnmetastasen [32, 38, 48, 50].

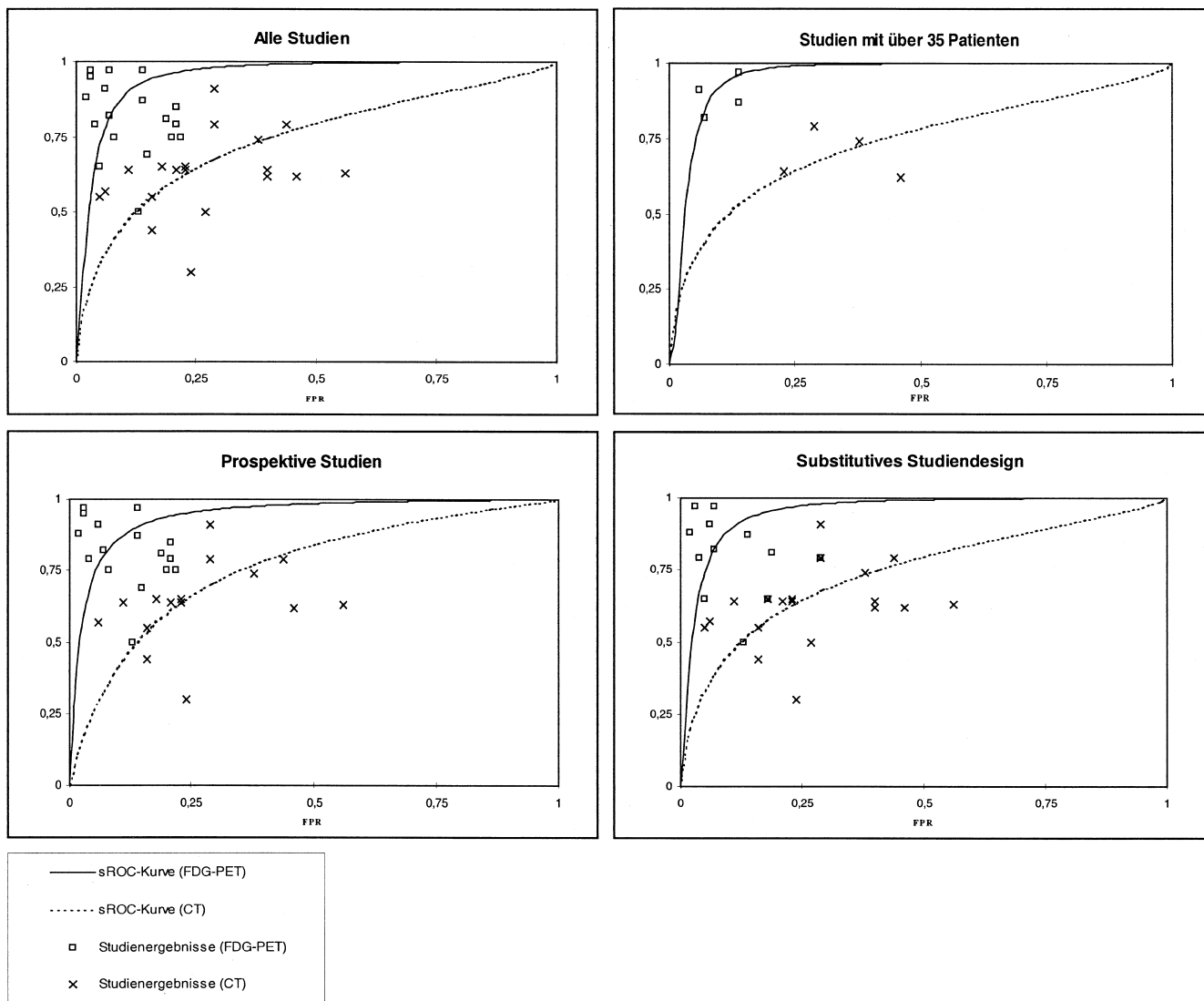


Abb. 2 sROC-Kurven für das N-Staging mit CT und FDG-PET. Analysen für alle Studien (a, links oben), für Studien mit mehr als 35 Patienten (b, rechts oben), für prospektive Studien (c, links unten) und bei substitutivem Studiendesign (d, rechts unten). (FPR: Rate falschpositiver Befunde, TPR: Rate richtigpositiver Befunde).

Rezidivdiagnostik des Bronchialkarzinoms

Es wurden vier Originalarbeiten aus dem vorgegebenen Zeitraum zur weiteren Analyse akzeptiert [17,54,55,56]. Bei 224 Fällen zeigten sich bei einer Prävalenz von Rezidiven in 57% der Fälle (Tab. 7) folgende kumulativen Testparameter: Sensitivität: $99 \pm 1\%$ (95%KI: 97–100%), Spezifität: $89 \pm 3\%$ (95%KI: 83–96%), Acc: $95 \pm 2\%$ (95%KI: 92–98%), PPV: $92 \pm 2\%$ (95%KI: 88–97%), NPV: $98 \pm 1\%$ (95%KI: 96–100%).

Therapiemonitoring/Restaging/Bestrahlungsplanung

Sechs Arbeiten wurden zur weiteren Analyse akzeptiert. Die Arbeiten zeigten die Anwendbarkeit der FDG-PET bei klinisch bedeutsamen Fragestellungen, die sich bei der Therapie des Bronchialkarzinoms ergeben, wie etwa die Bestrahlungsplanung [57,58], das Ansprechen des Primarius auf Chemotherapie und Bestrahlung [54,59,60] oder das Restaging des Lymphknoten-Befalls nach induktiven Behandlungen [61].

Wegen der heterogenen Studienkonzeptionen sind aus den überzeugenden Ergebnissen der einzelnen Studien jedoch keine metaanalytischen Aussagen zu gewinnen.

Prognose

Neun Arbeiten zur prognostischen Bedeutung der FDG-PET waren zur weiteren Analyse akzeptabel [16,52,57,58,60–64]. Mehrere Arbeiten finden eine Korrelation zwischen der über den „Standardized Uptake Value“ (SUV) gemessenen FDG-Aufnahme und Geschwindigkeit des Tumorwachstums und zeigen, dass der SUV ein prognostischer Parameter ist.

Diskussion

Die Literatursuche über MEDLINE erfasste den größten Teil an relevanten Arbeiten. Über Literaturverweise in den gefundenen Arbeiten wurden drei weitere akzeptable Originalarbeiten gefunden. Die Konzentration auf die Sprachen Englisch

Tab. 5 Ergebnisse der Metaanalysen zum N-Staging des Bronchialkarzinoms (Die nodal orientierte Analyse vergleicht für einzelne Lymphknotenstationen PET bzw. CT mit dem pathologischen Befund, während die patientenorientierte Analyse das mittels PET oder CT ermittelte N-Stadium dem pathologischen N-Stadium gegenüberstellt. Die Analyse „N0/N+“ ist patientenorientiert und gruppiert in einerseits N0-Stadium und andererseits N1-, N2- oder N3-Stadium. Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, Acc: diagnostische Genauigkeit, LK: Lymphknoten.)

Analyse	Studien (Zahl)	Lymphknoten/ Fallzahl	Sens	Spez	Acc	sROC-Steigung
PET: alle Studien	20	1292	88%	92%	91%	4,3
CT: alle Studien	19	1268	65%	77%	73%	1,6
PET: prospektiv	16	1005	87%	92%	90%	4,0
CT: prospektiv	15	981	66%	80%	76%	1,7
PET: retrospektiv	4	287	90%	95%	93%	5,5
CT: retrospektiv	4	574	60%	64%	62%	0,8
PET: PET ohne Kenntnis der CT	13	913	87%	94%	92%	4,3
PET: PET mit Kenntnis der CT	8	407	88%	88%	88%	3,9
PET: nodal orientiert	9	1528	88%	96%	95%	4,4
CT: nodal orientiert	9	1528	58%	88%	83%	1,1
PET: patientenorientiert	13	529	88%	92%	90%	4,3
CT: patientenorientiert	12	505	68%	71%	70%	1,8
PET: patientenorientiert, > 35 Fälle	4	289	91%	91%	91%	4,6
CT: patientenorientiert, > 35 Fälle	4	289	70%	65%	67%	1,6
PET: N0/N+	8	318	89%	88%	89%	4,1
CT: N0/N+	7	294	70%	75%	72%	2,0
PET: N0/N+, ohne LK-Vergrößerung in CT	4	109	83%	93%	89%	4,7
PET: N0/N+, bei LK-Vergrößerung in CT	4	96	95%	81%	92%	4,4

Tab. 6 Literaturdaten zur Häufigkeit unerwarteter extrathorakaler Metastasen und zur Häufigkeit der Änderung des therapeutischen Vorgehens aufgrund der FDG-PET (n.a.: nicht anwendbar)

Erstautor	Jahr	Referenz	Fallzahl	unerwartetes M1-Stadium	Änderung Prozedere
Bury	1997	[32]	109	7/69 (10%)	14/109 (13%)
Graeber	1999	[18]	66	6/64 (9%)	6/66 (9%)
Gupta	1999	[34]	103	6/98 (6%)	11/103 (11%)
Kutlu	1998	[49]	21	n.a.	13/21 (62%)
Marom	1999	[38]	100	9/54 (17%)	20/100 (20%)
Saunders	1999	[52]	97	16/97 (16%)	36/97 (37%)
Valk	1995	[43]	99	11/99 (11%)	11/99 (11%)
Weder	1998	[53]	100	13/100 (13%)	13/100 (13%)
gesamt			695	68/581 (12%)	124/695 (18%)

und Deutsch führte zu keiner Einschränkung, da lediglich eine französisch verfasste Arbeit mit später erweitert publiziertem Patientenkollektiv gefunden wurde. Weitere Arbeiten sind seit dem Jahr 2000 hinzugekommen, welche die vorgestellten Ergebnisse stützen, aber wegen des vorgegebenen Zeitraumes nicht berücksichtigt wurden.

In der vorliegenden Analyse wurden die Ergebnisse von Studien mit Koinzidenz-Gammakameras nicht berücksichtigt, da durch Probleme mit verminderter Zählratenempfindlichkeit, hohen Totzeiten sowie bei den meisten Systemen fehlender Schwächungs- und Streustrahlungskorrektur [65] keine mit den dedizierten PET-Systemen vergleichbaren Abbildungseigenschaften mit der Möglichkeit einer quantifizie-

renden Auswertung (z.B. SUV-Messung) vorliegen. Die sich aktuell abzeichnenden messtechnischen Neuerungen auf diesem Gebiet werden bei Vorliegen neuer Studienergebnisse einer Reevaluation bedürfen.

Die Analyse der Dignitätsbeurteilung von pulmonalen Herden erforderte bei der Rekonstruktion der Vierfeldertafeln aus der Primärliteratur eine Korrektur auf die Malignität von Karzinoiden. Die oben erwähnten Arbeiten haben entgegen der WHO-Klassifikation [8] pulmonale Karzinoide zu den gutartigen Tumoren gezählt. Durch die Korrektur vor der weiteren Analyse werden wegen der zusätzlichen falsch negativen Befunde die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit des FDG-PET niedriger. Auf eine Elimination dieser Studienergebnisse

Tab. 7 Literaturdaten zur Rezidivdiagnostik des Bronchialkarzinoms mit FDG-PET (Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, Acc: Diagnostische Genauigkeit)

Erstautor	Jahr	Referenz	Fallzahl	Sens	Spez	Acc
Bury	1999	[54]	126	99%	92%	95%
Duhaylongsod	1995	[17]	16	93%	96%	94%
Inoue	1995	[55]	39	98%	61%	85%
Patz	1994	[56]	43	96%	94%	96%
gesamt			224	99%	89%	95%

für die Auswertung wurde bewusst verzichtet, um einen für das FDG-PET günstigen Bias zu vermeiden.

Da die quantitative Analyse der FDG-PET (z.B. mittels SUV-Messung) bei pulmonalen Herden die sROC-Kurve in Richtung höherer Spezifität verschiebt (Abb. 1), ist diese Art der Auswertung zu bevorzugen.

Eine aktuell publizierte Metaanalyse der Dignitätsbeurteilung von Lungenherden [66], die zusätzlich die Literatur bis September 2000 umfasst und auch die FDG-Bildgebung mit Gammakameras berücksichtigt, bestätigt die in der hier beschriebenen Metaanalyse gefundenen Ergebnisse bei einer Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 78%, wobei jedoch die falsche Bewertung der Karzinoide nicht berücksichtigt wurde.

Im Vergleich zum hohen positiven prädiktiven Wert der FDG-PET-Untersuchung von 91% bei den solitären pulmonalen Rundherden muss die in der Literatur berichtete Prävalenz maligner Herde gesehen werden, die bei Thorakotomien unter dieser Indikation gefunden wird. Nach einer aktuellen deutschen Sammelstatistik liegt diese bei 51% [67]. Aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes der FDG-PET bei dieser Indikation von 90% liegt die Wahrscheinlichkeit, bei negativem FDG-PET-Befund einen übersehenen malignen Herd nicht der potentiell kurativen Thorakotomie mit Resektion zuzuführen, bei 10% und rechtfertigt in Abhängigkeit vom Malignomrisiko und Operationsrisiko des Patienten ein kontrolliertes Zuwarten.

Tab. 8 Zusammenfassung der diagnostischen Testparameter (Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, Acc: diagnostische Genauigkeit, PPV: positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert)

Indikation	Studien (Zahl)	Fallzahl	Sens	Spez	Acc	PPV	NPV
Dignitätsbeurteilung	15	1144	96%	80%	91%	91%	90%
N-Staging: PET	20	1292	88%	92%	91%	85%	94%
N-Staging: CT	19	1268	65%	77%	72%	58%	81%
M-Staging: PET	4	336	94%	97%	96%	94%	97%
M-Staging: konventionell	3	308	73%	82%	79%	66%	86%
Nebenniere: PET	4	263	96%	99%	98%	96%	99%
Nebenniere: CT	2	211	74%	94%	92%	50%	98%
Rezidiv	4	224	99%	89%	95%	92%	98%

Für das N-Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist bereits eine weniger umfangreiche Metaanalyse publiziert worden [11]. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die statistische Analyse mit der gleichen Methodik, wobei jedoch gegenüber der bereits publizierten Metaanalyse jede Arbeit nur jeweils einmalig für die sROC-Kurven verwendet wurde, wie auch von der Methodik gefordert. Einige bei Dwamena u. Mitarb. [11] akzeptierte Arbeiten wurden hier nicht berücksichtigt, da sie als technisch inadäquat durchgeführt angesehen wurden, z.B. wegen gering auflösender PET-Scanner älterer Bauart mit schlechter Sensitivität. Dadurch ist die in der vorliegenden Metaanalyse ermittelte höhere Sensitivität des FDG-PET beim N-Staging zu erklären (hier 88% gegenüber 79%).

Wie eine der Subanalysen zeigt, sind auch bei negativem CT-Befund richtig positive Lymphknotenmetastasen bei ca. 30% der Patienten mittels FDG-PET zu finden (Tab. 5). Ein bezüglich Lymphknoten unauffälliger CT-Befund lässt daher keinen unauffälligen FDG-PET-Befund erwarten.

Die Metaanalyse des M-Staging zeigt, dass mittels FDG-PET extrathorakale Fernmetastasen sehr gut darstellbar sind und mit 12% bei einem vergleichsweise hohen Anteil von Patienten gefunden werden. Die Kollektive der Studien schlossen Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen nicht aus, daher sind die Ergebnisse nicht nur auf nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome beschränkt.

Beim Bronchialkarzinom findet man bei einem großen Anteil der Patienten Nebennierenvergrößerungen, die nicht durch Metastasen bedingt sind, was zu dem niedrigen PPV der CT-Untersuchung von 50% führt (Tab. 8). Wegen der sehr hohen diagnostischen Genauigkeit des FDG-PET bei dieser Indikation (Tab. 8) kommt FDG-PET zur nicht-invasiven Abklärung von Nebennieren-Vergrößerungen in Frage.

Wegen der gegenüber der CT-Untersuchung und Kernspintographie geringeren Sensitivität beim Nachweis von Hirnmetastasen ist die FDG-PET-Untersuchung des Gehirns unter dieser Indikation ohne klinischen Wert.

Die Rezidivdiagnostik mittels FDG-PET ist mit sehr hoher Genauigkeit möglich (Tab. 7). Gegenüber der morphologisch orientierten CT- und Kernspin-Diagnostik können durch FDG-PET Rezidive besser von narbigen, therapiebedingten Verän-

Tab. 9 Bewertung der Aussagekraft der FDG-PET unter Indikationen bei Lungentumoren durch die 3. Konsensuskonferenz Onko-PET (1a: klinischer Nutzen ist ohne Einschränkung erwiesen, 1b: klinischer Nutzen ist wahrscheinlich, 2: in Einzelfällen hilfreich, 3: aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar, 4: meistens ohne klinischen Wert [aus grundsätzlichen Überlegungen oder bei gesicherter Datenlage])

Dignitätsklärung pulmonaler Raumforderungen	
bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko	1a
bei Patienten ohne erhöhtes Operationsrisiko	2
N-Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	1a
Extrathorakales M-Staging des Bronchialkarzinoms	1a
Gehirn	4
Rezidivdiagnostik von Bronchialkarzinomen	1a
Bestrahlungsplanung/Therapiemonitoring/Restaging	2

derungen differenziert werden. Es muss Gegenstand weiterer Evaluationen sein, ob durch den Einsatz der FDG-PET eine Nachsorge beim Bronchialkarzinom zu längerem Überleben führt.

Die Analyse der Literatur zur Prognose zeigt, dass die Anreicherungsintensität des FDG mit einer kürzeren Überlebenszeit korreliert, passend zu einem aggressiveren Tumorzellwachstum. Diese Beobachtung sollte bei der Konzeption von Studien berücksichtigt werden, z.B. zur Klärung der Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom in frühen Stadien.

Die Analyse der Indikationsbereiche Bestrahlungsplanung, Therapiemonitoring und Restaging zeigt, dass durch die FDG-PET-Untersuchung im Einzelfall wichtige Zusatzinformationen liefern kann. Empfehlungen zu einem allgemein verbindlichen Vorgehen lassen sich derzeit jedoch nicht ableiten.

Die FDG-PET-Untersuchung ist wegen des hohen technischen und logistischen Aufwandes bei Produktion und Distribution des kurzlebigen Radiopharmakons und wegen der speziellen Messapparaturen mit vergleichsweise hohen Kosten verbunden. Eine FDG-PET-Untersuchung kostet etwa ein Pack-year (1000 Euro). Da die Untersuchung in Ganzkörper-technik mit Abbildung von Hals, Thorax, Abdomen und Becken in einem Untersuchungsgang durchgeführt wird, muss bei der Bewertung der Kosten-Effektivität beachtet werden, dass die Fragestellungen Dignitätsbeurteilung, N- und M-Staging mittels einer einzigen Untersuchung behandelt werden.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Für die wesentlichen Indikationen fasst Tab. 8 die diagnostischen Testparameter zusammen und stellt sie gegebenenfalls den konventionellen Verfahren gegenüber. Es zeigt sich die Überlegenheit der Einzeluntersuchung FDG-PET gegenüber den konventionellen Modalitäten bei mehreren Indikationen. Die Konsensus-Konferenz Onko-PET kam zu der in Tab. 9 zusammengefassten Einstufung der Indikationen der FDG-PET-Untersuchung bei Lungentumoren. Die Kategorisierung lehnt sich an die von der American Heart Association zur Bewertung von Prozeduren verwendete Einstufung an [68]. Gegenüber den Ergebnissen der vorangegangenen Konsensus-

Konferenzen [3,4] ist es beim Bronchialkarzinom als wissenschaftlich belegt anzusehen, dass N-Staging und M-Staging 1a-Indikationen für FDG-PET sind.

FDG-PET ist das nicht-invasive Verfahren mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit bei der Dignitätsbeurteilung von Lungenherden, beim N-Staging des Bronchialkarzinoms, zur Abklärung von vermuteten Nebennieren-Metastasen und zur Rezidivdiagnostik.

Danksagung

Für ihre Mithilfe bei der Sichtung der Primärliteratur danken wir den weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Lunge“ der Dritten Konsensuskonferenz Onko-PET: Prof. M. Schwaiger und Dr. W. A. Weber (Nuklearmedizinische Klinik, Technische Universität München), Prof. R. P. Baum (Klinik für Nuklearmedizin, Zentralklinikum, Bad Berka), Prof. L. Sunder-Plassmann und Dr. F. Liewald (Abteilung für Thorax- und Gefäßchirurgie, Chirurgische Universitätsklinik, Ulm), Prof. V. Jacobi (Zentrum Radiologie, Universitätsklinik Frankfurt/Main).

Den Herren Prof. Dr. S. N. Reske und Prof. Dr. J. Kotzerke (Nuklearmedizinische Abteilung, Klinikum der Universität Ulm) sei gedankt für die Koordination der Arbeitsgruppen der Konsensuskonferenz und die kurzfristige Versorgung mit Originalarbeiten.

Literatur

- Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ, Schiepers C, Choi Y, Rege S, Nitzsche E et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 582–589
- Coleman RE. PET in lung cancer. *J Nucl Med* 1999; 40: 814–820
- Reske SN, Bares R, Büll U, Guhlmann A, Moser E, Wannenmacher M. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nuklearmedizin* 1996; 35: 42–52
- Reske SN. Konsensus – Onko-PET. *Nuklearmedizin* 1997; 36: N45–46
- British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89–108
- Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schönfeld N, Ukena D, Stamatis G. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Deutsche Gesellschaft für Pneumologie*. *Pneumologie* 2000; 54: 361–371
- Kent DL, Larson EB. Disease, level of impact, and quality of research methods. Three dimensions of clinical efficacy assessment applied to magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1992; 27: 245–254
- Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimasato Y, Brambilla E. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. In: World Health Organisation Pathology Panel (Hrsg.). *International Histological Classification of Tumours*. Berlin: Springer-Verlag, 1999
- Erasmus JJ, McAdams HP, Patz E, Coleman RE, Ahuja V, Goodman P. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1369–1373
- Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-

- analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993; 12: 1293–1316
- 11 Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl R. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213: 530–536
 - 12 Albes JM, Lietzenmayer R, Schott U, Schülen E, Wehrmann M, Ziemer G. Improvement of non-small-cell lung cancer staging by means of positron emission tomography. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 42–47
 - 13 Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM, Limet R, Rigo P, Radermecker M. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Respir J* 1996; 9: 410–414
 - 14 Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, Phalen JJ, Frick M. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. Potential role in evaluation and management. *Chest* 1993; 104: 997–1002
 - 15 Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. *Chest* 1997; 112: 416–422
 - 16 Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz E, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe W. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1348–1352
 - 17 Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz E, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe W. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 130–140
 - 18 Graeber GM, Gupta NC, Murray GF. Positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 719–727
 - 19 Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder PL, Reske S. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F]FDG positron emission tomography (PET). *Thorax* 1997; 52: 438–441
 - 20 Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med* 1996; 37: 943–948
 - 21 Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell cancer. *Ann Surg* 1998; 229: 286–291
 - 22 Hagberg RC, Segall GM, Stark P, Burdon TA, Pompili M. Characterization of pulmonary nodules and mediastinal staging of bronchogenic carcinoma with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 92–97
 - 23 Knight SB, Delbeke D, Stewart JR, Sandler M. Evaluation of pulmonary lesions with FDG-PET. Comparison of findings in patients with and without a history of prior malignancy. *Chest* 1996; 109: 982–988
 - 24 Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman R. Semi-quantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med* 1994; 35: 1771–1776
 - 25 Lowe VJ, Duhaylongsod FG, Patz EF, DeLong DM, Hoffman JM, Wolfe WG, Coleman R. Pulmonary abnormalities and PET data analysis: a retrospective study. *Radiology* 1997; 202: 435–439
 - 26 Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, Karis J, Hübner K, Delbeke D, Heiberg EV, Patz EF, Coleman R. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules (PIOPLN). *J Clin Oncol* 1998; 16: 1075–1084
 - 27 Präuer HW, Weber WA, Römer W, Treumann T, Ziegler SI, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [18F]fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. *Br J Surg* 1998; 85: 1506–1511
 - 28 Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M, Bland W, Williams A. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 417–421
 - 29 Scott WJ, Schwabe JL, Gupta NC, Dewan NA, Reeb SD, Sugimoto J. Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using [18F]fluorodeoxyglucose. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 698–703
 - 30 Patz E, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE, Goodman P. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 1993; 188: 487–490
 - 31 Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tochon DHJ, Clarke CP, McKay W. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: S25–30
 - 32 Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B, Radermecker M, Rigo P. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997; 10: 2529–2534
 - 33 Chin RJ, Ward R, Keyes JW, Choplin RH, Reed JC, Wallenhaupt S, Hudspeth AS, Haponik E. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2090–2096
 - 34 Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop H. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 286–291
 - 35 Higashi K, Nishikawa T, Seki H, Oguchi M, Nambu Y, Ueda Y, Yuasa K, Tonami H, Okimura T, Yamamoto I. Comparison of fluorine-18-FDG PET and thallium-201 SPECT in evaluation of lung cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 9–15
 - 36 Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, Rossi NP, Thompson BH, Bushnell DL, McLaughlin KA, Kern J. PET, CT, and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1022–1028
 - 37 Magnani P, Carretta A, Rizzo G, Fazio F, Vanzulli A, Lucignani G, Zannini P, Messa C, Landoni C, Gilardi MC, Del MA. FDG/PET and spiral CT image fusion for mediastinal lymph node assessment of non-small cell lung cancer patients. *J Cardiovasc Surg* Torino 1999; 40: 741–748
 - 38 Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, Herndon JE, Patz E. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212: 803–809
 - 39 Patz E, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1995; 108: 1617–1621
 - 40 Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, Dewan NA, Sunderland J. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 642–648
 - 41 Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, Weder W. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997; 202: 441–446
 - 42 Tatsumi M, Yutani K, Watanabe Y, Miyoshi S, Tomiyama N, Johkoh T, Kusuoka H, Nakamura H, Nishimura T. Feasibility of fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera coincidence imaging in the evaluation of lung cancer: comparison with FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40: 566–573
 - 43 Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB, Myers RW, Lutrin C. Staging non-small cell lung cancer by

- whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1573–1581
- ⁴⁴ Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE, Mortelmans LA, Demedts M. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2142–2149
- ⁴⁵ Wahl RL, Quint LE, Grennough RL, Meyer CR, White RI, Orringer M. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994; 191: 371–377
- ⁴⁶ Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo Smith WW, Dixon J, McNicholas MM, Mueller P. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 194: 131–134
- ⁴⁷ Erasmus JJ, Patz E, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, Goodman P. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 1357–1360
- ⁴⁸ Griffeth LK, Rich KM, Dehdashti F, Simpson JR, Fusselman MJ, McGuire AH, Siegel B. Brain metastases from non-central nervous system tumors: evaluation with PET. *Radiology* 1993; 186: 37–44
- ⁴⁹ Kutlu CA, Pastorino U, Maisey M, Goldstraw P. Selective use of PET scan in the preoperative staging of NSCLC. *Lung Cancer* 1998; 21: 177–184
- ⁵⁰ Larcos G, Maisey M. FDG-PET screening for cerebral metastases in patients with suspected malignancy. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 197–198
- ⁵¹ Lonneux M, Delval D, Bausart R, Moens R, Willockx R, Van Mael P, Declerck P, Jamar F, Zreik H, Pauwels S. Can dual-headed 18F-FDG SPET imaging reliably supersede PET in clinical oncology? A comparative study in lung and gastrointestinal tract cancer. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 1047–1054
- ⁵² Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey M. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 790–797
- ⁵³ Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK, Steinert H. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 886–892
- ⁵⁴ Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N, Rigo P, Bartsch P. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14: 1376–1380
- ⁵⁵ Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FC, Bassa P, Wong WH, Yang DJ, Endo K, Podoloff D. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 788–793
- ⁵⁶ Patz E, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Harris LK, Goodman P. Persistent of recurrent bronchogenic carcinoma: detection with PET and 2-[F-18]-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1994; 191: 379–382
- ⁵⁷ Nestle U, Walter K, Schmidt S, Licht N, Nieder C, Motaref B, Hellwig D, Niewald M, Ukena D, Kirsch CM, Sybrecht GW, Schnabel K. 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* 1999; 44: 593–597
- ⁵⁸ Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM, Quong G, Feigen M, Schumer W, Clarke CP, Knight SR, Daniel F. The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 19: 167–177
- ⁵⁹ Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S, Gobar L, Sunderland J, Gupta N, Scott W, Mailliard J, Lynch H, Bishop J, Thorpe P, Dewan N. Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1495–1512
- ⁶⁰ Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M, Yoshida T, Omagari J, Akashi Y, Kawashima A, Fukumura T, Masuda K. A clinical evaluation of FDG-PET to assess the response in radiation therapy for bronchogenic carcinoma. *Ann Nucl Med* 1996; 10: 193–200
- ⁶¹ Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken E. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective pilot study. The Leuven Lung Cancer Group. *Ann Oncol* 1998; 9: 1193–1198
- ⁶² Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz E. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 918–924
- ⁶³ Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med* 1990; 40: 1241–1245
- ⁶⁴ Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, Mortelsmans LA, Demedts M. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3201–3206
- ⁶⁵ Patton JA, Turkington TG. Coincidence imaging with a dual-head scintillation camera. *J Nucl Med* 1999; 40: 432–441
- ⁶⁶ Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914–924
- ⁶⁷ Hoffmann H, Dienemann H. Der pulmonale Rundherd: Prinzipien der Diagnostik. *Dt Ärzteblatt* 2000; 97: A-1065–1071
- ⁶⁸ Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 521–547

Dr. med. Dipl.-Phys. D. Hellwig

Abteilung für Nuklearmedizin
der Radiologischen Universitätskliniken
66421 Homburg/Saar

E-mail: Dirk.Hellwig@med-rz.uni-saarland.de