

**Lymphknotenstaging beim nicht-kleinzelligen
Bronchialkarzinom**

**Die Validität der ^{18}F -2-Fluoro-2-desoxy-D-glukose
PET/CT-Untersuchung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Sarah May

aus Bonn

2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Kai Wilhelm
2. Gutachter: Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.03.2019

Aus der Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin des Johanniter-Krankenhauses
Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. Kai Wilhelm

Für meine Familie,
die immer hinter mir steht
und mich stets unterstützt.

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	7
2.	Einleitung	8
2.1	Problemstellung und Zielsetzung.....	8
2.2	Das Bronchialkarzinom.....	9
2.2.1	Epidemiologie	9
2.2.2	Ätiologie und Risikofaktoren	9
2.2.3	Klinik.....	10
2.2.4	Diagnostik.....	11
2.2.5	TNM-Klassifikation.....	12
2.2.6	Histologie.....	17
2.2.7	Therapie	19
2.2.8	Prognosefaktoren	23
2.3	Die ¹⁸ F-FDG PET/CT	23
3.	Material und Methoden	27
3.1	Daten.....	27
3.2	¹⁸ F-FDG PET/CT-Untersuchung.....	27
3.3	Operative Therapie und pathologisch-anatomische Untersuchung ..	28
3.4	Datenanalyse.....	30
3.5	Statistik	33
4.	Ergebnisse	35
4.1	Ergebnisse der Untergruppe 1.2 (¹⁸ F-FDG PET/CT -/Histopathologie +)	38
4.1.1	Größe	38
4.1.2	Lage	39
4.1.3	Extrakapsuläre lymphogene Metastasierung.....	40
4.2	Ergebnisse der Untergruppe 2.2 (¹⁸ F-FDG PET/CT +/ Histopathologie -).....	41
4.2.1	Aufstufung der Paraffinblöcke.....	42
4.3	Einfluss des SUV auf das Erkennen von Lymphknotenmetastasen in der ¹⁸ F-FDG PET/CT-Untersuchung.....	42

4.4	Vergleich der prä-und postoperativen TNM-Klassifikation.....	43
4.5	Detektion von Lymphknotenmetastasen.....	46
4.6	Bildbeispiele	47
5.	Diskussion	47
6.	Zusammenfassung	55
7.	Abbildungsverzeichnis	57
8.	Tabellenverzeichnis	58
9.	Literaturverzeichnis.....	59
10.	Danksagung	67

1. Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastische Lymphomkinase
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cfDNA	circulating free Deoxyribonucleic Acid
CYFRA 21-1	Cytokeratinfragment 21-1
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
¹⁸ F-FDG	¹⁸ [F]-2-Fluoro-2-desoxy-D-glukose
HE	Hämatoxylin-Eosin
HU	Hounsfield Units
MBq	Megabecquerel
mi	Mikroinvasion
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PDL1	Programmed Death Ligand 1
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PPV	Positiver Prädiktiver Wert
NPV	Negativer Prädiktiver Wert
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SUV	Standardized Uptake Value
SUVmax	Maximum Standardized Uptake Value
TNM-Klassifikation	Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

2. Einleitung

2.1 Problemstellung und Zielsetzung

Das Lungenkarzinom ist die häufigste Todesursache durch Krebserkrankungen bei Männern und Frauen weltweit (Alberts, 2007). Neben der Tumorgröße und lokalen Ausbreitung ist der Nachweis bzw. der Ausschuss von Lymphknotenmetastasen ein entscheidender prognostischer Marker, der die weitere Therapie und die langfristigen Erfolgsaussichten der Behandlung bestimmt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Grundlage jeder Therapieplanung ist die Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms nach der 8. Auflage der UICC (Harms et al., 2017). So hat die ^{18}F -FDG PET/CT (^{18}F -2-Fluoro-2-desoxy-D-glukose Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie) in der Abklärung des Bronchialkarzinoms zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist zum festen Bestandteil der Diagnostik in der Pneumoonkologie geworden (Derlin et al., 2016). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2000, die die diagnostischen Genauigkeit der ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung beim Lymphknotenstaging von Bronchialkarzinom-Patienten ermittelte, wies jedoch eine Diskrepanz der Sensitivität von $12 \pm 2 \%$ und eine Diskrepanz der Spezifität von $8 \pm 1 \%$ im Vergleich zur histopathologischen Untersuchung nach (Hellwig et al., 2001).

Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der retrospektiven Auswertung des klinischen und operativ-pathologischen Lymphknotenstagings von 310 Patienten (117 ♀/ 193 ♂), die im Zeitraum von 2009-2015 bei Verdacht bzw. gesicherten NSCLC am Lungenkrebszentrum Bonn/Rhein-Sieg behandelt wurden. Im Rahmen der Untersuchung wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Verteilung und Ausbreitung der Metastasen im Lymphknoten limitierend für die Detektion durch die ^{18}F -FDG PET/CT sein könnten.

Ziel der vorliegenden Studie war es die Validität des ^{18}F -FDG PET/CT-Stagings im Vergleich zum postoperativen histopathologischen Staging bei 87 Patienten, bei denen eine operative Therapie und ein histopathologisches Lymphknotenstaging durchgeführt wurde zu untersuchen.

Durch den Vergleich der präoperativen klinisch-bildgebenden mit der postoperativen histopathologischen Stadieneinteilung konnte die Häufigkeit des Up-bzw. Down-Stagings des Nodal-Status durch die ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung erarbeitet werden.

2.2 Das Bronchialkarzinom

2.2.1 Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom ist eine der häufigsten Ursachen für Todesfälle durch maligne Erkrankungen weltweit (Spiro und Porter, 2002). Laut „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland“ lag die Zahl der Lungenkrebsneuerkrankungen im Jahr 2014 bei 50571 (33356 Männer und 17215 Frauen). Die Inzidenzrate steigt mit zunehmenden Alter und erreicht ihr Maximum bei Männern, sowie Frauen in einem Alter zwischen 70-74 Jahren (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2016). Im Jahr 2015 starben in der Bundesrepublik 45224 Patienten an malignen Neubildungen der Bronchien und der Lungen. Das entspricht einem Anteil von 19,3 % aller Todesfälle durch Krebserkrankungen. 2015 war das Bronchialkarzinom mit 29354 Todesfällen (23,2 %) die häufigste tumorbedingte Todesursache beim Mann und mit 15870 Todesfällen (14,8 %) die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache bei der Frau (Statistisches Bundesamt, 2017).

2.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Für die Ätiologie des Bronchialkarzinoms sind sowohl exogene als auch endogene Einflussfaktoren von Bedeutung. Die wichtigsten Karzinogene sind die des Zigarettenrauchs. Sie sind mittlerweile für fast 90 % der Lungenkarzinome verantwortlich (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2004). Männliche Raucher haben ein 24-fach erhöhtes Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken im Vergleich zu Nichtrauchern und Frauen ein 8-9-fach erhöhtes Risiko. Vor allem kleinzellige Bronchialkarzinome und Plattenepithelkarzinome sind mit dem Rauchen assoziiert (Simonato et al., 2001). Dabei bestimmen sowohl die Dauer, als auch das Ausmaß des Zigarettenkonsums, das Risiko

an Lungenkrebs zu erkranken (Kreuzer et al., 2006). Abschätzen lässt sich das Krebsrisiko anhand der Packungsjahre (= Anzahl der täglich gerauchten Packungen x Anzahl der Raucherjahre) (Pinsky et al., 2015). Zusätzliche Exposition mit meist beruflich bedingten Karzinogenen wie zum Beispiel Arsen, Asbestfeinstaub, polyzyklische Kohlenwasserstoffe (PAH) und ionisierend strahlende Stoffe wie Radon steigern das Risiko erheblich (Nowak und Huber, 2015). Laut dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg ist Passivrauchen für rund 7-8 % aller Lungenkrebstodesfälle bei Nie-Rauchern zurückzuführen (Becher et al., 2006). Doch auch endogene Faktoren, wie die genetische Disposition spielen eine Rolle bei der Krankheitsentstehung. So besteht ein 2,25-7,31-fach erhöhtes Risiko ebenfalls an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, wenn ein Elternteil betroffen ist. Es ist davon auszugehen, dass es sich um ein Zusammenspiel aus genetischer Anlage und gleichen Expositionsrisiken handelt (Lin, 2015).

2.2.3 Klinik

Das Bronchialkarzinom wird in einer Vielzahl der Fälle erst spät diagnostiziert, da es in den frühen Stadien keine spezifische Symptomatik zeigt (Macha, 2003; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Zu den häufigsten unspezifischen Symptomen zählen Husten, Gewichtsverlust, Luftnot und Brustschmerz. Etwa ein Drittel der Symptome wird durch den Primärtumor selbst verursacht, bei einem Drittel liegen systemische Symptome (z.B. Gewichtsverlust) vor und bei einem weiteren Drittel werden die Symptome durch Metastasen verursacht. Die zentralen Lungenkarzinome zeigen häufiger Symptome als die peripher gelegenen. Hierzu zählen Husten, Dyspnoe, Brustschmerz und Hämoptyse. Selten führt ein zentrales Karzinom auch zum Vena-cava-Syndrom oder Dysphagie. Symptome, die auf eine extrathorakale Tumorausbreitung hindeuten sind Schmerzen z.B. des Skelettsystems bei Vorliegen von ossären Metastasen, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Gewichtsverlust und neurologische Ausfälle (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). In 2/3 der Fälle ist bereits bei Erstdiagnose kein kurativer Behandlungsansatz mehr gegeben (Macha, 2003).

2.2.4 Diagnostik

Bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom nutzt man invasive und nicht-invasive Untersuchungsmethoden, um die Diagnose zu sichern und um das für die weitere Behandlung wichtige Tumorstadium zu bestimmen. Bei klinischer Präsentation eines Bronchialkarzinoms muss zunächst eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden (Thomas et al., 2010). Zur Diagnosefindung ist die Bildgebung unentbehrlich. Primär wird eine Thoraxübersichtsaufnahme in zwei Ebenen angefertigt. Meist zeigt sich schon hier ein pathologischer Befund, allerdings schließt eine unauffällige Aufnahme ein Bronchialkarzinom nicht aus (F. von Bültzingslöwen et al., 2000). Mit der kontrastmittelunterstützten Computertomographie des Thorax und Oberbauchs lässt sich eine präzisere Aussage zum Tumor und seiner Lagebeziehung treffen (Hoffmann und Dienemann, 2000; Havemann und Wolf, 1997). Die CT ist die Methode der Wahl um eine Stadieneinteilung anhand der TNM-Klassifikation festzulegen (MacDonald und Hansell, 2003). Die Magnetresonanztomographie ist der CT in der Detektion von Hirnmetastasen überlegen und wird ergänzend im Rahmen des Stagings zum Ausschluss zerebraler Metastasen eingesetzt (Suzuki et al., 2004). Zur Dignitätsbeurteilung des Tumors, zur Lokalisationsdiagnostik möglicher Metastasen und deren Ausbreitung wird die Durchführung einer nuklearmedizinische Untersuchung mittels ^{18}F -FDG PET/CT gemäß Leitlinie empfohlen (Hellwig et al., 2001; Beslic et al., 2016; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Invasive Verfahren spielen vor allem bei der Diagnosesicherung des Bronchialkarzinoms eine wichtige Rolle. So ist die Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie bei Patienten mit Verdacht auf ein Bronchialkarzinom von mehr als 2 cm die wichtigste Methode. Durch das im Rahmen einer Biopsie gewonnene Material, eine Sputumzytologie oder eine Zytologie von transbronchialen Feinnadelaspiraten kann zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom unterschieden werden (Schreiber und McCrory, 2003). Zum Ausschluss eines malignen Pleuraergusses ist der transthorakale Ultraschall sowie die Ergusspunktion und zytologische Abklärung eine zuverlässige Methode (Gompelmann et al., 2012). Das Messen von Tumormarkern wie das Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC), das Carcinoembryonale Antigen (CEA), die Neuronenspezifische Enolase (NSE) und das Cytokeratinfragment 21-1 (CYFRA 21-1) als großflächig angewandte Screeningmethode wird gemäß Leitlinie nicht empfohlen, da die Sensitivität und Spezifität

dieser Untersuchungsmethode zu gering sind (Schneider et al., 2002; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Sie können lediglich in Zusammenschau mit anderen Untersuchungsmethoden Hinweise auf ein Therapieansprechen oder -versagen geben. So konnten hohe CEA- Spiegel bei 40-80 % der Patienten mit NSCLC, v.a. mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen gefunden werden. Erhöhte NSE-Spiegel werden häufig bei Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen gemessen. Das SCC ist ein Marker für das Plattenepithelkarzinom, allerdings mit einer sehr geringen Sensitivität. In klinischen Studien konnte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Tumormarker CYFRA 21-1 und einer Tumorerkrankung/-progression beim NSCLC beobachtet werden (Fiebigler und Wiltchke, 2001). Ein neues Verfahren, welches in Zukunft eine Alternative zur herkömmlichen Gewebeprobe darstellen kann, ist die sogenannte „Liquid Biopsy“. Bei dieser Methode kann in Serum oder Plasma zellfreie DNA, welche auch cfDNA genannt wird bestimmt werden. Diese cfDNA wird beim Absterben von Tumorzellen ins Blut abgegeben. Durch Amplifizierung und Sequenzierung der cfDNA lassen sich Resistenzmutationen der Tumorzellen nachweisen. Vorteil der Liquid Biopsy ist, dass sie für den Patienten wenig invasiv ist. Allerdings ist ein Nachteil, dass durch die Liquid Biopsy keine histomorphologischen Untersuchungen des Tumors selbst durchgeführt werden können. So sind die Liquid Biopsy und die Gewebeprobe momentan noch zwei sich ergänzende Ansätze, die zur optimalen Patientenversorgung beitragen (Brückl et al., 2017).

2.2.5 TNM-Klassifikation

Entscheidender prognostischer Prädiktor und Grundlage jeder Therapieplanung ist die Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms nach der 8. Auflage der UICC. Sie basiert auf den Informationen des TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Systems (vgl. Tab. 1, 2, 3, 4, 5) (Harms et al., 2017). Hieraus ergibt sich die lokale Ausbreitung des Primärtumors (T), das Vorhandensein oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen (N1,N2,N3 bzw. N0) und das Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen (M1, M2 bzw. M0) (F. von Bültzingslöwen et al., 2000). Die Stadieneinteilung dient sowohl der prognostischen Abschätzung, als auch der Therapieplanung und muss gemäß Empfehlung bei jedem Patienten durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Tab. 1: T-Klassifikation (Harms et al., 2017)

T-Klassifikation	
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden/ Nachweis maligner Zellen im Sputum, Tumor jedoch weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumorgröße maximal 3 cm in größter Ausdehnung, Hauptbronchus nicht infiltriert
T1a	Tumor maximal 1 cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumor größer als 1 cm, aber kleiner/ gleich 2 cm in größter Ausdehnung
T1c	Tumor größer als 2 cm, aber kleiner/ gleich 3 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor größer als 3 cm, aber kleiner/ gleich 5 cm in größter Ausdehnung Infiltration Hauptbronchus oder viszerale Pleura Assoziation zu Atelektasen oder obstruktiven Entzündungen
T2a	Tumor größer als 3 cm, aber kleiner/ gleich 4 cm in größter Ausdehnung
T2b	Tumor größer als 4 cm, aber kleiner/ gleich 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor größer als 5cm, aber kleiner/ gleich 7 cm Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, parietaler Pleura, parietalen Perikard oder N. phrenicus Weiterer Tumorherd im selben Lungenlappen wie Primärtumor
T4	Tumor größer als 7 cm in größter Ausdehnung Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration von Mediastinum, Herz, Trachea, großen Gefäßen, Ösophagus oder Carina Tumorherd in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen wie Primärtumor

Tab. 2: N-Klassifikation (Harms et al., 2017)

N-Klassifikation	
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen ipsilateral peribronchial/ hilär/ intrapulmonal
N1a	Ein Lymphknoten (einer als N1-definierten Lymphknotenstation) befallen
N1b	Mehr als ein Lymphknoten befallen
N2	Lymphknotenmetastasen ipsilateral mediastinal/ subkarinal
N2a1	Ein Lymphknoten (einer als N2-definierten Lymphknotenstation) befallen ohne Befall eines Lymphknoten einer als N1-definierten Lymphknotenstation
N2a2	Ein Lymphknoten (einer als N2-definierten Lymphknotenstation) befallen mit Befall eines Lymphknoten einer als N1-definierten Lymphknotenstation
N2b	Mehr als ein Lymphknoten (einer als N2-definierten Lymphknotenstation) befallen
N3	Lymphknotenmetastasen kontralateral mediastinal/ hilär Lymphknotenmetastasen kontralateral oder ipsilateral supraklavikulär/ Skalenusnah

Tab. 3: M-Klassifikation (Harms et al., 2017)

M-Klassifikation
M Fernmetastasen
MX Fernmetastasierung nicht beurteilbar
M1 Fernmetastasen
M1a sekundärer Tumorherd in kontralateralem Lungenlappen Pleurametastasen Maligner Pleura-/ oder Perikarderguss
M1b Andere Fernmetastasen
M1c Mehrere Metastasen in einem oder mehreren Organen

Tab. 4: Stadieneinteilung (Harms et al., 2017)

Stadieneinteilung			
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA1	T1(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadium IA2	T1b	N0	M0
Stadium IA3	T1c	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T1a/b/c	N1	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a/b/c	N2	M0
	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stadium IIIB	T1a/b/c	N3	M0
	T2a/b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stadium IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1c

Tab. 5: Subklassifizierung des Stadiums IIIA N2 nach Robinson (Robinson et al., 2007)

Stadium	Beschreibung
IIIA1	Inzidentelle Lymphknotenmetastase nach postoperativer histologischer Aufarbeitung
IIIA2	Intraoperative Lymphknotenmetastase in einer Lymphknotenstation
IIIA3	Präoperativer Nachweis einer Lymphknotenmetastase in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET)
IIIA4	ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen

2.2.6 Histologie

Bronchialkarzinome werden nach der aktuell geltenden Klassifikation der WHO in kleinzellige (Small Cell Lung Cancer (SCLC)) und nicht-kleinzellige (Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)) Bronchialkarzinome unterteilt. Zu den nicht-kleinzelligen Karzinomen werden das Plattenepithel-, Adeno- und großzellige Karzinom gezählt. Sie kommen mit einer Häufigkeit von ca. 87 % vor (Huber und Tufman, 2014; Schmid et al., 2011). Das Adenokarzinom wird zurzeit mit einer Häufigkeit von 38 % angegeben mit steigender Tendenz (Schmid et al., 2011). Es ist der häufigste Tumor bei Nichtrauchern und häufig peripher lokalisiert (World Health Organisation, 2004). Sie neigen durch eine verstärkte Angiogenese zur frühzeitigen hämatogenen Metastasierung (Schmid et al., 2011). Das Plattenepithelkarzinom ist mit 20 % ebenfalls eine häufige Form des NSCLC. 90 % dieses Karzinomtyps sind zentral in Lappen- oder Segmentbronchien lokalisiert (Müller-Höcker und Bittmann, 2000). Mit ca. 5 % macht das großzellige Lungenkarzinom den geringsten Anteil der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome aus (Schmid et al., 2011). Es handelt sich hierbei um eine Ausschlussdiagnose, da es morphologisch weder den Plattenepithel- noch den Adenokarzinomen zugeordnet werden kann. Vielmehr ist es Sammelbezeichnung für entdifferenzierte Adeno- und Plattenepithelkarzinome (Petersen, 2011; Müller-

Höcker und Bittmann, 2000). Weitere Varianten des NSCLC werden in Tabelle 6 dargestellt und machen zusammen einen Anteil von ca. 24 % aus (Schmid et al., 2011). Für das kleinzellige Bronchialkarzinom wird eine Häufigkeit von 13 % angegeben (Schmid et al., 2011). Es ist vorwiegend im Bereich zentraler Bronchialäste lokalisiert und hat die schlechteste Prognose, da es gehäuft bereits bei der Diagnosestellung metastasiert ist (Junker und Petersen, 2008).

Tab. 6: Histologische Klassifikation der Lungentumore modifiziert nach WHO (4th Edition, Volume 7) (World Health Organisation, 2004)

Histologische Klassifikation der Lungentumore modifiziert nach WHO	Subtypen
1. Plattenepithelkarzinom	a) papillär
	b) klarzellig
	c) kleinzellig
	d) basaloid
2. Kleinzelliges Karzinom	a) Kombiniertes kleinzelliges Karzinom
3. Adenokarzinom	a) präinvasive Läsion
	b) minimalinvasives Adenokarzinom
	c) invasives Adenokarzinom
	d) Varianten des invasiven Adenokarzinoms
4. Adenosquamöses Karzinom	
5. Großzelliges Karzinom	a) großzelliges neuroendokrines Karzinom
	b) klarzelliges Karzinom

	c) basaloides Karzinom
	d) lymphoepitheliales Karzinom
	e) kombiniert großzellig neuroendokriner
	f) großzellig mit rhabdoidem Phänotyp
6. Sarkomatoides Karzinom	a) pleomorph
	b) spindelzellig
	c) riesenzellig
	d) Karzinom
	e) Pulmonales Blastom
7. Karzinoidtumoren	a) typisch
	b) atypisch
8. Andere Karzinome	

2.2.7 Therapie

Die Festlegung eines personalisierten Therapieschemas sollte wie in der vorliegenden Studie an entsprechenden Zentren mit interdisziplinärer Beteiligung (Radiologie, Nuklearmedizin, Pneumologie, Strahlentherapie/Radioonkologie, Pathologie, Onkologie, Thoraxchirurgie) leitliniengerecht erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Zur Behandlung des Bronchialkarzinoms stehen unterschiedliche Behandlungsoptionen zur Verfügung, die in kurativer oder palliativer Intention durchgeführt werden. Diese sind davon abhängig welches Tumorstadium vorliegt, dem Alter des Patienten, dem Allgemeinzustand und möglichen Komorbiditäten. Des Weiteren spielt eine entscheidende Rolle, ob es sich um ein kleinzelliges Lungenkarzinom oder um einen Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms handelt (Thomas et al., 2010). Als lokale Therapieoptionen dienen die Strahlentherapie und operative Behandlung. Zur systemischen Behandlung kommen

Chemotherapeutika sowie zunehmend zielgerichtete Krebstherapien („targeted therapies“) zum Einsatz, die gezielt molekulare Strukturen der Tumorzellen angreifen. Die Strahlentherapie, Chemotherapie und auch die simultane Anwendung beider in Form einer Radiochemotherapie können neoadjuvant, also zur Reduktion der Tumormasse vor einem geplanten operativen Eingriff, oder adjuvant, sprich im Anschluss an eine Operation angewandt werden (Hammerschmidt und Wirtz, 2009).

NSCLC im Stadium I,II,IIIA (T3N1M0)

Therapie der Wahl bei Patienten im Stadium I/II ist die operative Tumoresektion, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Zusätzlich sollte immer eine Lymphknotendissektion erfolgen, um ein histopathologisches Staging durchzuführen. Patienten im Stadium II und IIIA (T3N1M0), bei denen eine R0-Resektion und Lymphknotendissektion erfolgen konnte und die in guter Verfassung sind, erhalten eine adjuvante Chemotherapie. Diese hat einen positiven Einfluss auf die Prognose. Im Stadium IB (Tumorgöße größer 3 cm und kleiner 4 cm, N0, M0) wird diese Entscheidung individuell nach Abwägen von Alter, Komorbiditäten und kardiopulmonalen Risikofaktoren getroffen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

NSCLC im Stadium III(T1-3N2/ T1-3N3/ T4N0-3)

Anhand der aktuell geltenden TNM-Klassifikation wird das Stadium III in drei Subklassen gruppiert. Das Stadium IIIA umfasst Patienten mit lokal fortgeschrittenen, im multimodalen Therapiekonzept aber in der Regel resektablen Tumorstadium (T1-2N2, T3N1 und T4N0-1). Patienten der Subgruppen IIIB und IIIC mit den Tumorkonstellationen T1-2N3, T3-4N2 (IIIB) bzw. T3-4N3 (IIIC) sind in der Regel inoperabel.

Aufgrund der Heterogenität des N2- Status im Stadium IIIA erfordert es einer weiteren Subtypisierung, um eine optimale Therapie für jeden Patienten festzulegen (vgl. Tab. 5). Eine primäre Resektion und adjuvante Chemotherapie werden gemäß Leitlinie in den Stadien IIIA1 und IIIA2 empfohlen. Das Therapiekonzept für Patienten im Stadium IIIA3 ist Teil aktueller Diskussionen, da nicht abschließend geklärt ist, ob ein kurativer Behandlungsansatz besteht. Eine Entscheidung ist daher nach interdisziplinärem Konsens zu treffen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Bei Patienten im Stadium IIIA4- IIIC konnte eine Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie einen Überlebensvorteil sichern. Ob eine Operation additiv indiziert ist, hängt im Wesentlichen vom Allgemeinzustand des Patienten ab (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

NSCLC im Stadium IV

Die Überlebenszeit von Patienten im Stadium IV liegt im Mittel bei 8-18 Monaten. Zum Erhalt der Lebensqualität ist eine zeitnahe Diagnostik und interdisziplinäre Therapieplanung notwendig. Bei einer Mehrzahl der Patienten ist der Therapieansatz zum Diagnosezeitpunkt bereits palliativ. Eine Ausnahme stellen Patienten mit isolierten Fernmetastasen dar, bei denen eine potentiell kurative Heilungschance besteht. Patienten in diesem Stadium erhalten - unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands - eine multimodale Therapie unter Integration einer definitiven Lokaltherapie und cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie.

Bei nicht kurativ behandelbaren Patienten mit multiplen Metastasen soll eine molekulargenetische Untersuchung des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes hinsichtlich therapeutisch relevanter molekularer Veränderungen (EGFR-Mutationen, ROS1-Fusionen, ALK-Fusionen, BRAF-V600-Mutationen) eingeleitet werden.

Patienten, die keine therapielevanten Mutationen aufweisen und welche in Gewebeproben eine PDL1-Expression von mindestens 50 % der Tumorzellen aufweisen, erhalten gemäß aktuell geltender Leitlinie Pembrolizumab als Erstlinientherapie. Liegt die PDL1-Expression unter 50 % wird bei gutem Allgemeinzustand des Patienten eine platinbasierte Kombinationschemotherapie empfohlen. Eine Mutation des EGF-Rezeptors tritt vorzugsweise bei nicht rauchenden Patienten auf und führt bei Gabe des Tyrosinkinaseinhibitors Afatinib zur einer Gesamtüberlebensverlängerung und einer Verlangsamung der Progression des Tumors. Mit den ALK-Inhibitoren Ceritinib und Crizotinib stehen NSCLC-Patienten mit ALK-Translokationen neue Therapieoptionen zur Verfügung. Durch die Gabe von Crizotinib bei ROS1 positiven NSCLC-Patienten konnte eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden und wird deshalb als Erstlinientherapie empfohlen. Bei BRAF-V-600-Mutationen soll dem Patienten als Erstlinientherapie eine

Kombination aus Darafenib und Trametinib angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Trotz des Fortschritts in der systemischen Therapie bleibt die Prognose für Patienten mit metastasierten Karzinomen ernst. Daher ist die palliativmedizinische Behandlung von Schmerzen und Dyspnoe mittels Opiaten und Benzodiazepin-Derivaten von großer Bedeutung, um die Lebensqualität des Patienten zu verbessern (Steins et al., 2016).

SCLC im Stadium T1- 2N0-1M0 („very limited disease“)

Das primäre therapeutische Vorgehen bei Patienten ohne mediastinalen Lymphknotenbefall ist die operative Resektion des Tumors. Eine Metastasierung muss zuvor durch das Staging unter Einbeziehung einer ¹⁸F-FDG PET/CT-Untersuchung ausgeschlossen werden. Postoperativ wird eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid angeschlossen und eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels empfohlen. Vergleichbare Effektivitätsdaten zeigt die Durchführung einer initiale Chemotherapie gefolgt von einer Operation. Bei N1-Befall kann und bei N2-Befall sollte eine Mediastinalbestrahlung erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

SCLC im Stadium T3-4 und/oder N2-3, M0 („limited disease“)

In diesem Stadium ist die Durchführung einer kombinierten Chemostrahlentherapie mit Cisplatin und Etoposid leitlinienkonform, wenn der Primärtumor bestrahlungsfähig ist. Auch wird in diesen Fällen eine prophylaktische Schädelbestrahlung empfohlen, da so die Inzidenz an Hirnmetastasen gesenkt werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

SCLC im Stadium M1 („extensive disease“)

Die Mehrheit der Patienten zeigt bereits bei Diagnosestellung eine Fernmetastasierung. Die häufigste Metastasierungslokalisation ist die Leber (47 %) gefolgt von Skelettsystem (38,5 %), der Nebenniere (29,9 %) und dem Gehirn(18,4 %) (Junker und Petersen, 2008). In der Regel wird in diesem Stadium eine palliative Chemotherapie mit Etoposid und Platin eingesetzt. Eine weitere wirksame Therapieoption ist die Kombination von Paclitaxel und

Carboplatin. Eine prinzipielle lokale Bestrahlung des Tumors ist nicht indiziert, allerdings zeigt auch hier die prophylaktische Schädelbestrahlung einen signifikanten Überlebensvorteil. Im häufigen Falle eines Rezidivs kann bei einer zuvor rezidivfreien Zeit von mindestens 6 Monaten die Initialtherapie wiederholt werden (Schütte, 2016).

Anhand der vorliegenden Aufstellung der stadienadaptierten Therapien ist ersichtlich, dass dem bildgebenden Tumorstaging des Bronchialkarzinoms in der weiteren Therapieplanung eine entscheidende Bedeutung zukommt. In der vorliegenden Studie wurde die Validität des ^{18}F -FDG PET/CT-Stagings anhand des postoperativen histopathologischen Stagings bewertet.

2.2.8 Prognosefaktoren

Da das Bronchialkarzinom meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, liegt die 5-Jahresüberlebensrate zum Diagnosezeitpunkt für die gesamte Gruppe der Lungenkrebspatienten nur bei 10 % (Hammerschmidt und Wirtz, 2009; Huber, 2006).

Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind der Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky-oder ECOG-Klassifikation) und der modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), der ein Marker für die systemische Entzündungsreaktion ist. Des Weiteren ist die Prognose des Patienten abhängig von Geschlecht (Frauen zeigen eine höhere 5-Jahresüberlebensrate), Alter, Gewichtsverlust während der letzten drei Monate und histologischer Einordnung des Tumors (Simmons et al., 2015).

2.3 Die ^{18}F -FDG PET/CT

Bei der Positronenemissionstomographie handelt es sich prinzipiell um ein bildgebendes Verfahren, welches die Vorteile der konventionellen CT-Diagnostik mit den Möglichkeiten der nuklearmedizinischen Funktionsdiagnostik verbindet (Antoch et al., 2004a). Die ^{18}F -FDG PET/CT bekam in den letzten Jahren eine immer größere diagnostische Bedeutung, da sie mit Hilfe sogenannter PET-Tracer in der Lage ist physiologische und pathologische Funktionen von Gewebe darzustellen. Beim Zerfall eines radioaktiven PET-Isotops im

menschlichen Körper werden Positronen frei, die beim Zusammentreffen mit einem Elektron vernichtet werden. Die dabei entstehenden hochenergetischen Photonen (Annihilationsstrahlen) werden in einem 180° Winkel ausgesandt, können so durch einen Detektor registriert und dann zu dreidimensionalen Bildern zusammengesetzt werden. Es werden nur wenige Moleküle des jeweiligen PET-Tracers benötigt, um ein Bild zu erzeugen. Das toxikologische Risiko ist somit für den Patienten nur gering. Wird ein PET-Isotop an eine biologisch relevante Trägersubstanz wie z.B. ^{18}F -FDG gekoppelt, so kann eine Gewebestruktur und die mit dem PET-Signal einhergehende biochemische Information zu einem Bild verarbeitet werden. Anhand der Signalintensität, der Ausprägung und der Signallokalisation kann eine Aussage über eine eventuelle Pathologie des Gewebes getroffen werden. Ein Parameter zur Quantifizierung der Tracer-Aufnahme ist der SUV-Wert (Standardized Uptake Value) (Krause et al., 2007). Der Schwellenwert um eine benigne von einer malignen Läsion zu unterscheiden liegt bei 2,5 (Hellwig und Kirsch, 2008). Dieser wird allerdings immer im Vergleich zur Anreicherung des Leberparenchyms bewertet. (Krause et al., 2007).

Die Wahl eines geeigneten PET-Tracers ist von Faktoren wie der Halbwertszeit, der chemischen Reaktivität, der Strahlenexposition des Patienten und der gewünschten Bildauflösung abhängig (Bauser und Lehmann, 2012). Der in der Medizin am Häufigsten verwendete PET-Tracer ist [^{18}F]Fluoro-2-desoxy-D-glucose (^{18}F -FDG), ein Glukoseanalogon (Antoch et al., 2004b). Da Tumorzellen einen erhöhten Energiebedarf haben und sich ^{18}F -FDG dort vermehrt anreichert, wird dieser Tracer häufig in der onkologischen Diagnostik verwendet (Hellwig et al., 2001). ^{18}F -FDG wird genauso wie Glukose über einen GLUT1-Transporter aktiv in die Zellen aufgenommen (Bauser und Lehmann, 2012).

Die Computertomographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches mit Hilfe von Röntgenstrahlung überlagerungsfreie Schnittbilder der durchstrahlten Strukturen darstellen kann (Wenker, 2017). Bei der CT rotiert eine Röntgenröhre um den Patienten. Die an der Röhre abgegebenen Strahlen treffen auf den Patienten und werden entsprechend den vorliegenden Gewebeeigenschaften abgeschwächt (Liebing, 2013). Ursächlich dafür sind die Wellenlänge der eingesetzten Strahlung, die Dichteigenschaften, die Dicke und die Ordnungszahlen der unterschiedlichen Körpergewebe, wie Knochen, Muskeln, Organe (Dössel, 2016). Die abgeschwächten Strahlenintensitäten werden von einem Detektorsystem registriert, welches die einfallenden Röntgenquanten in ein elektrisches Signal

umwandelt. In der CT werden die unterschiedlichen Schwächungskoeffizienten in Relation zur Dichte von Wasser in Hounsfield-Einheiten (HU) berechnet (Liebing, 2013). Die Hounsfield-Skala des CT-Bildes reicht von zirka -1024 bis 3071 HU. Der Referenzwert von Wasser liegt bei 0 HU (Wenker, 2017). Die konventionelle Computertomographie hat sich mit der Entwicklung der Spiral-CT und der Mehrschicht-Spiral-CT zu einem dreidimensionalen Verfahren weiterentwickelt (Schorn C. et al., 1999). Heute nutzt man fast ausschließlich Spiral-CTs, bei denen sich sowohl die Röntgenröhre als auch der Untersuchungstisch kontinuierlich bewegen. So kann in wenigen Sekunden die untersuchte Körperregion als gesamtes Volumen dargestellt werden (Mayor, 2015).

Durch den Einsatz von intravenös oder oral appliziertem Kontrastmittel lassen sich auch Gewebe mit geringem natürlichen Dichteunterschied optimiert darstellen, da sie eine hohe Ordnungszahl und somit einen hohen Schwächungswert in Hounsfield-Einheiten haben (Hietschold et al., 2013). Am häufigsten wird hierbei jodhaltiges Kontrastmittel verwendet (Spoerl et al., 2015). Bei Kombination der Positronenemissionstomographie und der Computertomographie können die morphologischen Bilder der CT durch die funktionellen Gewebedarstellungen der PET ergänzt werden (Derlin et al., 2016; Krause et al., 2007). Beide Untersuchungsmethoden sind in einem gemeinsamen Gehäuse untergebracht und unmittelbar hintereinander geschaltet (vgl. Abb. 1). Bei segmentaler Augmentation ist darauf zu achten, dass sich der Patient nicht bewegt, um eine exakte Übereinstimmung der beiden Verfahren zu gewährleisten. Außerdem soll die Computertomographie nicht wie üblich in maximaler Inspiration sondern in Expiration durchgeführt werden, denn der Patient atmet während der PET-Aufnahmen für gewöhnlich relativ flach, was gemittelt einer Expiration entspricht (Antoch et al., 2004a). Nur unter diesen Voraussetzungen können die Aufnahmen in ein gemeinsames dreidimensionales Koordinatensystem übertragen werden und die Datensätze anschließend mittels einer Hardware fusioniert werden (Beyer, 2004). Die ^{18}F -FDG PET/CT hat eine maximale Auflösung von 4mm. Kleinere Läsionen können nicht erkannt werden (Antoch et al., 2004b). Für die benötigte Schwächungskorrektur der PET-Bilder können die CT-Informationen genutzt werden (Antoch et al., 2004a). Gemäß aktuell geltender Leitlinie ist die Verwendung der ^{18}F -FDG PET/CT zur simultanen Darstellung von funktionellen und anatomischen Daten als nicht-invasive

diagnostische Maßnahme zur Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden und zur Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Bronchialkarzinom empfohlen (Antoch et al., 2004b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

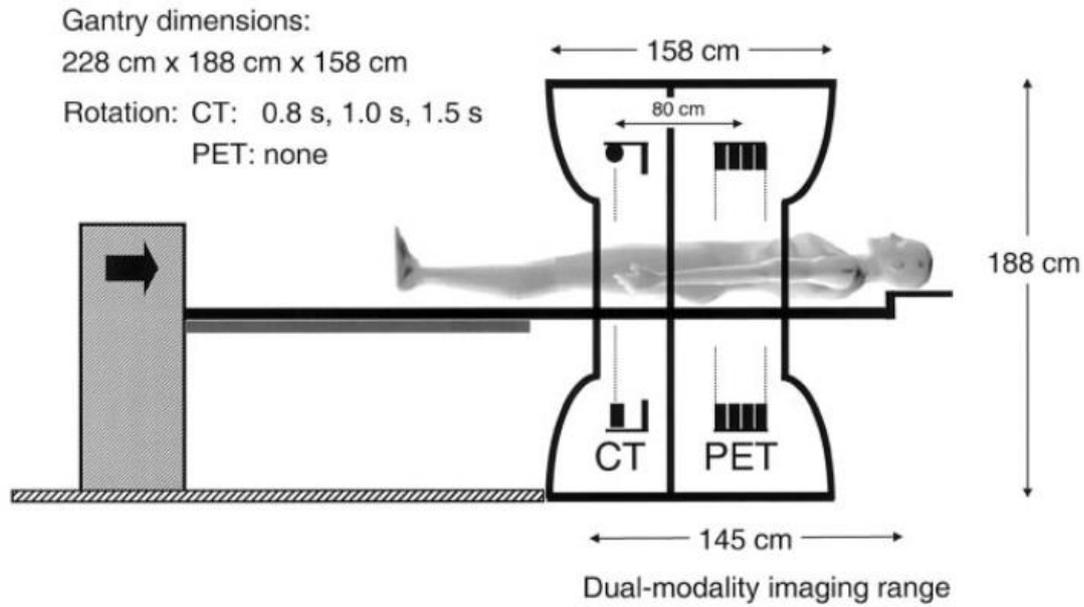


Abb. 1: Aufbau der PET/CT (Townsend et al., 2004).

3. Material und Methoden

3.1 Daten

In den Jahren 2009-2015 wurden 310 Patienten bei Verdacht bzw. gesicherten Bronchi-alkarzinom (117 ♀/ 193 ♂; Altersdurchschnitt ♂: 67, Altersdurchschnitt ♀:64) am Lungenkrebszentrum Bonn/Rhein-Sieg behandelt. Präoperativ wurde bei den Patienten gemäß der aktuell geltenden Leitlinie eine komplette Staginguntersuchung durchgeführt. Grundlage der retrospektiven Analyse waren 87 Patienten, bei denen primär eine operative stadienadaptierte Therapie durchgeführt wurde und somit ein operatives histopathologisches Tumorstaging in Korrelation zum präoperativen bildgebenden Tumorstaging vorlag. Die präoperative Stadienfestlegung wurde im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards unter Einsatz der Radiologie, Nuklearmedizin, Pneumologie, Strahlentherapie/Radioonkologie, Pathologie, Onkologie und Thoraxchirurgie im gemeinsamen Konsens bewertet und im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet.

Die ¹⁸F-FDG PET/CT-Untersuchungen wurden an mit dem Tumorzentrum kooperierenden Kliniken bzw. radiologischen Praxen, an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn, am Medizin Center Bonn und an der Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin Bonn durchgeführt. Die Patientendaten wurden nach Einverständniserklärung der Patienten zur Übermittlung von Behandlungsdaten vom Lungenkrebszentrum zur Verfügung gestellt.

3.2 ¹⁸F-FDG PET/CT-Untersuchung

Die ¹⁸F-FDG PET/CT-Untersuchungen wurden in der [1] Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn, im [2] Medizin Center Bonn und in der [3] Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin Bonn jeweils mit einem Siemens Biograph PET-CT-System durchgeführt ([1]: Siemens Biograph 2 PET/CT; [2]: Siemens Biograph Sensation 16 PET/CT; [3]: Siemens Biograph 64 True Point).

Als radioaktiv markierte Trägersubstanz wurde bei allen Untersuchungen ¹⁸F-2-Fluoro-2-desoxy-D-glukose verwendet. Vor der Injektion wurde bei allen Patienten der Blutglukosespiegel bestimmt. Im Falle einer Hyperglykämie (Glukosespiegel >150ml/dl) wurde die

Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt nach erneuter Kontrolle des Blutglukosespiegels durchgeführt. Für die Injektion von ^{18}F -FDG und während der Verteilungsphase ruhen die Patienten/-innen in liegender Position, um eine muskuläre Aktivität zu verhindern. Die ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung erfolgte entsprechend der Leitlinie 60-90 Minuten nach der intravenösen Injektion von 300-382 MBq ^{18}F -FDG.

Das Topogramm definierte zunächst den gemeinsamen Untersuchungsbereich. Es erfolgte die Aufnahme mit über Kopf gelegten Armen vom proximalen Oberschenkeldrittel bis hin zum Hirnschädel. Die Aufnahmen wurden von einer low-dose-CT in Inspirationsstellung und meist (in 80,5 %) unter Applikation eines Kontrastmittels durchgeführt (Mehrzeilen-Spiral-CT [MCB: 16-Zeilen; Gemeinschaftspraxis: 64-Zeilen; Universitätsklinikum: 2-Zeilen], 16-114 mAs, 120 kV, rekonstruierte Schichtdicke 5mm). Anschließend bewegte sich der Patiententisch zur PET- Komponente, um die funktionellen Daten im gleichen Gesichtsfeld zu akquirieren. In Abhängigkeit von der Körpergröße des Patienten waren 6-8 Bettenpositionen mit einer Akquisitionszeit von 3-5 min pro Bettenposition nötig. Aufgrund der Schwächungsdaten der Computertomographie wurde die Schwächungskorrektur der PET berechnet. Zusätzlich zu einer Rekonstruktion in coronarer, sagittaler und transversaler Schnittführung wurden die PET- und CT-Bilder fusioniert.

3.3 Operative Therapie und pathologisch-anatomische Untersuchung

Im Rahmen der operativen Therapie erfolgte die Dissektion der Lymphknoten in den Positionen N1 und N2. Die während der Operation gewonnenen Gewebeproben wurden in Formalin fixiert, mit Patientendaten gekennzeichnet und entsprechend der anatomischen Position auf einem standardisierten Histologieanforderungsschein festgehalten (vgl. Tab. 7). Die histopathologische Aufarbeitung der genannten Lymphknoten erfolgte am Institut für Pathologie der Universität Köln (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Reinhard Büttner). Das Material wurde sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch beurteilt. Makroskopisch konnte so eine Angabe zur Anzahl und Größe des entnommenen Materials und der darin enthaltenen Lymphknoten gemacht werden. Alle Präparate wurden zugeschnitten und in einem Gewebeautomaten entwässert. Nachdem die Proben in Paraffin ausgegossen wurden, wurden sie in 4 μm dünne Schichten geschnitten und auf einen Objektträger gezogen. Die Trocknung und Hämatoxylin-Eosin-Färbung erfolgte nach anerkannten

ISO-Standard. Nach abgeschlossener Befundung wurden alle Objektträger und Paraffinblöcke 30 Jahre im Archiv aufgehoben.

Tab. 7: Histologiebegleitbogen zur Kennzeichnung und Lokalisation der operativ gewonnenen Lymphknoten

Position	N2	Bezeichnung		Position	N	Bezeichnung
1	N2	Hoch mediastinal		10	N1	Hilär
2	N2	Hoch paratracheal		11	N1	Interlobär
3	N2	Prävaskulär, retrotracheal, vorderes Mediastinum		12	N1	Lobär
4	N2	Paratracheal, tracheobronchialer Winkel, V. azygos		13	N1	Segmental
5	N2	Subaortal		14		
6	N2	Paraaortal		15		
7	N2	Subcarinal (Bifurkation)		16		
8	N2	Paraösophageal		17		
9	N2	Ligamentum pulmonale		18		

3.4 Datenanalyse

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen nach dem kompletten bildgebenden Tumorstaging im Rahmen der prätherapeutischen Vorstellung im Tumorboard eine operative Therapie durchgeführt wurde (n=87). Diese Patienten erhielten keine neoadjuvante Chemotherapie. Die Datenanalyse erfolgte zunächst prospektiv. Sowohl anhand der Bildgebung (^{18}F -FDG PET/CT), als auch anhand der postoperativen pathologischen Aufarbeitung wurde eine Stadieneinteilung für jeden Patienten erstellt und im Rahmen der erneuten postoperativen Tumorboard-Vorstellung dokumentiert. Anschließend erfolgte bei jedem Patienten ein retrospektiver Vergleich der pathologischen mit der klinischen Stadieneinteilung hinsichtlich Übereinstimmung oder Diskrepanz. Die Stadieneinteilung der anatomisch-pathologischen Untersuchung galt hierbei als Goldstandard für die abschließende Festlegung der Tumorformel.

Im Rahmen der Auswertung wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt.

In die erste Gruppe wurden Patienten mit histopathologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingeteilt. Die Ergebnisse des pathologisch-anatomischen Stagings dieser Patienten wurden mit dem präoperativ bildgebenden Tumorstadium hinsichtlich möglicher Diskrepanzen der N-Klassifikation verglichen. So ließen sich 2 Untergruppen bilden: In der Untergruppe 1.1 fanden sich keine Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen der ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung und der histopathologischen Untersuchung in der Beurteilung der lymphatischen Metastasierung.

Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen, die zuvor in der ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung nicht detektiert werden konnten, wurden der Untergruppe 1.2 zugeordnet.

In die zweite Gruppe wurden die Patienten eingeteilt, bei denen in der postoperativen histopathologischen Untersuchung keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden. Bei Patienten der Untergruppe 2.1 stimmten die Ergebnisse unseres Goldstandards mit denen des präoperativ bildgebenden Stagings hinsichtlich der lymphatischen Metastasierung überein.

Bei Patienten der Untergruppe 2.2 wurden jedoch in der ^{18}F -FDG PET/CT Lymphknotenmetastasen detektiert, die sich in der histologischen Untersuchung nicht nachweisen ließen. Auch hier diente als Ausgangspunkt der Vergleich der Befundberichte der Pathologie

und der ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung.

Eine erneute mikroskopische Beurteilung der Lymphknotenmetastasen der Untergruppe 1.2 erfolgte im Rahmen der Studie unter Anleitung des Pathologen Prof. Dr. Quaas (Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Köln) anhand der folgenden drei Kriterien:

1. Maximale Größe und Anzahl der Metastasen im Lymphknoten je nach Entnahmeort
2. Lage der Metastasen im Lymphknoten (vgl. Abb. 2)
 - 2.1. Umschrieben nodulär (kompakt)
 - 2.2. Noduläre subtotale Metastase (= mehr als 50 % der Fläche des LK)
 - 2.3. Bifokale oder multifokale noduläre Metastase
 - 2.4. Diffuse/verteilte Metastasenausbreitung
3. Tumorausbreitung
 - 3.1. Extrakapsulär
 - 3.2. Nicht extrakapsulär

Im Rahmen der Untersuchung wurden die Hypothesen aufgestellt, dass eine zu geringe Größe der Metastase und eine fehlende extrakapsuläre Tumorausbreitung limitierend, und eine diffuse Metastasenkonfiguration begünstigend für die Detektion durch die ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung sein könnten.

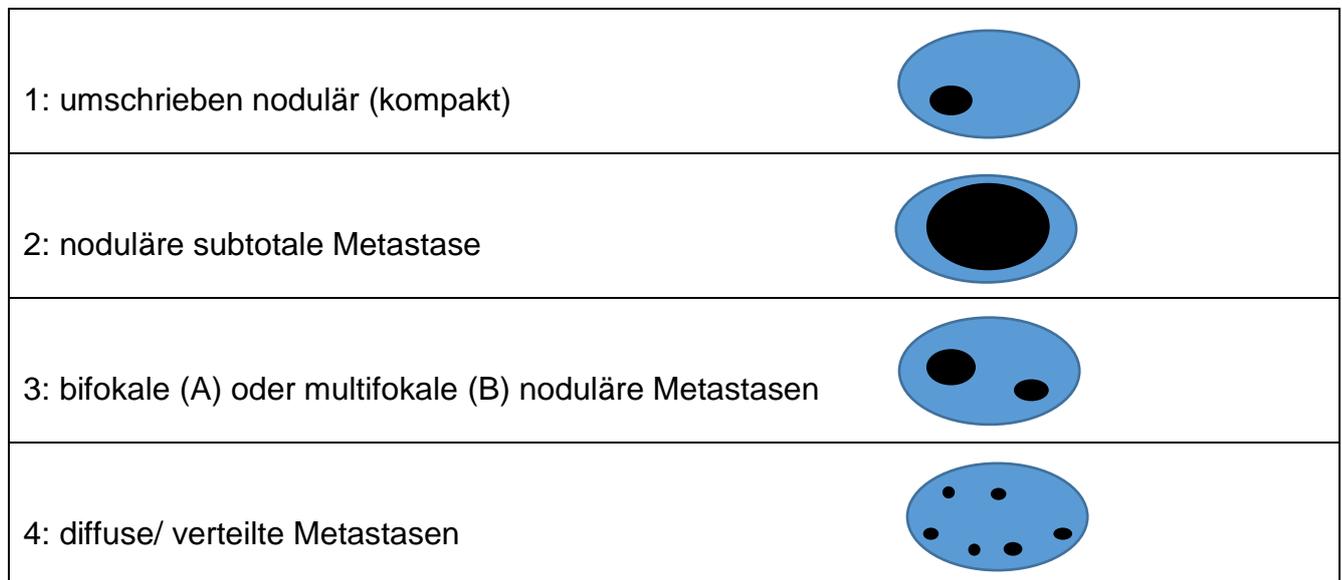


Abb. 2: Lage der Metastasen im Lymphknoten/Schemazeichnung

Des Weiteren wurden in Lymphknoten von Patienten der Untergruppe 2.2 (^{18}F -FDG PET/CT positiv/Pathologie negativ) nach pathologischen Veränderungen gesucht, die zu einer vermehrten Aufnahme von ^{18}F -FDG und somit zu einer vermehrten Aktivität in der ^{18}F -FDG PET/CT geführt haben könnten. Bewertet wurden die Gewebereaktionen „Sarcoid like lesion“ (kleinherdige Epitheloidzellansammlungen), „Silikoanthrakose“ und „Lymphphollikuläre Hyperplasie“. Da eine Zuordnung einzelner Lymphknotenmetastasen innerhalb einer Lymphknotenstation nur eingeschränkt möglich war, wurden alle Lymphknoten der entsprechenden Stationen erneut gesichtet und bewertet (vgl. Tab. 7).

Bei allen metastasensuspekten Lymphknoten in der ^{18}F -FDG PET/CT (Untergruppe 2.2) erfolgte im Rahmen der retrospektiven Analyse eine komplette Aufstufung des Lymphknotenmaterials auf 4 μm dicke Schichten. Hierzu wurde alle 50 μm ein 4 μm dünner Schnitt Hämatoxylin-Eosin (HE)-gefärbt und ergänzend immunhistochemisch mittels eines Antikörpers, der epitheliale Zellen (und damit auch Karzinomzellen) detektiert, AE1/AE3 (ein Zytokeratinmix) aufgearbeitet. So wurde ausgeschlossen, dass Metastasen im Paraffinblock verblieben und so in der initialen histopathologischen Untersuchung nicht entdeckt wurden. Es erfolgte eine erneute Sichtung dieser Präparate.

Auch die ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahmen, bei denen Diskrepanzen zwischen dem ^{18}F -FDG PET/CT-Befund und dem histopathologischen Befund ermittelt wurden, wurden erneut mit dem Nuklearmediziner Prof. Dr. Ahmadzadehfar (Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn) gesichtet und befundet. Es wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen der Höhe der SUVmax-Werte der Primärtumore und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen besteht. Hierfür wurden die SUVmax-Werte der Primärtumore aller Patienten ($n=87$) bestimmt. Im Rahmen der Auswertung wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen höhere SUVmax-Werte vorliegen, als bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen.

In einem weiteren Abschnitt der retrospektiven Auswertung wurde anhand der Befundberichte der ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung und der histopathologischen Untersuchung für jeden Patienten der Untergruppe 1.2 und Untergruppe 2.2 eine präoperative und postoperative TNM-Klassifikation erstellt. Es erfolgte die Auswertung der Daten zu Up- bzw. Down-Staging und Übereinstimmung des Nodalstatus im Vergleich zum Goldstandard. Für alle Gruppen wurden die Sensitivität, Spezifität, der positive und negative prädiktive

Wert für die Detektion von Lymphknotenmetastasen durch die ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung in unserem Patientenkollektiv ermittelt.

3.5 Statistik

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte nach vorheriger Beratung am Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie. Mit Hilfe des exakten Fisher-Tests wurde der Bezug zweier Gruppen zueinander ausgewertet und in einer zweidimensionalen Kontingenztafel dargestellt. Anhand des p-Wertes konnte angegeben werden, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht, oder ob die Nullhypothese beibehalten werden muss. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikant gewertet.

Des Weiteren konnte mit der zweidimensionalen Kontingenztafel die Berechnung der Sensitivität, Spezifität und der prädiktiven Werte der ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung erfolgen. Die Sensitivität und Spezifität sind Gütekriterien eines entsprechenden diagnostischen Messverfahrens. Die Sensitivität beurteilt zu welchem Prozentsatz erkrankte Patienten tatsächlich als erkrankt erkannt werden. Die Spezifität beschreibt die Fähigkeit des Testverfahrens Nicht-Erkrankte korrekt zu identifizieren. Der positive prädiktive Wert gibt an, wie viele Patienten, bei denen mittels eines medizinischen Untersuchungsverfahrens eine Krankheit festgestellt wurde, tatsächlich krank sind. Der negative prädiktive Wert bestimmt den Anteil der Patienten, die durch das Testverfahren als nicht erkrankt beurteilt wurden und tatsächlich gesund sind (Bender und Lange, 2001).

Bei den verwendeten mehrdimensionalen Häufigkeitstabellen wurden in die erste Spalte die Messwerte eingetragen, in die zweite Spalte die absolute Häufigkeit dieser Messwerte und in der dritten Spalte dann die relative Häufigkeit. Die graphische Darstellung erfolgte durch ein Punktediagramm in einem Koordinatensystem.

Anhand des ungepaarten t-Tests wurde überprüft, ob sich die Mittelwerte zweier Untersuchungsgruppen signifikant unterscheiden. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha=5\%$ festgelegt. Die Mittelwertsdifferenz wurde als signifikant bezeichnet, wenn die Wahrscheinlichkeit des ermittelten t-Werts kleiner als 0,05 war. In einem solchen Fall wurde die

Nullhypothese, die besagt, dass zwei Stichproben aus Populationen mit gleichem Mittelwert stammen, verworfen (Du Prel et al., 2010; Rasch et al., 2010).

Zur Dokumentation und Auswertung der erhobenen Werte wurde Excel 2016 verwendet.

4. Ergebnisse

Im Zeitraum von 2009-2015 erfolgte bei 310 Patienten (136 ♀ / 174 ♂) mit der klinisch-bildgebenden Diagnose Bronchialkarzinom im Tumorzentrum Bonn/Rheinsieg ein primäres, präoperatives Staging unter Einschluss einer ¹⁸F-FDG PET/CT-Untersuchung. Alle Patienten wurden in der Tumorkonferenz des Lungenkrebszentrum Bonn/Rhein-Sieg vorgestellt und das präoperative bildgebende Tumorstadium nach UICC-Kriterien bestimmt. Insgesamt konnten 87 Patienten in die Studie einbezogen werden, bei denen entsprechend der Leitlinie aufgrund des präoperativ erhobenen Tumorstadiums nach interdisziplinären Konsens eine Operation als primäres Therapie-Procedere durchgeführt wurde. Bei allen Patienten lag histopathologisch ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) vor. Alle Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten (n=11) wurden zuvor von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen. Weitere 9 Patienten konnten wegen fehlender ¹⁸F-FDG PET/CT-Aufnahmen oder histologischer Objektträger nicht in die retrospektive Analyse aufgenommen werden (vgl.Abb.3).

Wie in Tabelle 8 dargestellt, erfolgte die Zuordnung der Patienten in zwei Gruppen. Zur ersten Gruppe, definiert als die Patientengruppe mit histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen, konnten 24 Patienten zugeteilt werden. Diese 24 Patienten ließen sich in 2 Untergruppen aufteilen (vgl.Tab.8). Untergruppe 1.1 bestand aus 12 Patienten: Bei vier Patienten stimmten die Befunde der ¹⁸F-FDG PET/CT-Untersuchung und der histopathologischen Untersuchung komplett überein (Lymphknotenmetastasen richtig in der ¹⁸F-FDG PET/CT detektiert). Ein weiterer Patient konnte bei erneuter Sichtung der ¹⁸F-FDG PET/CT-Aufnahmen dieser Gruppe sekundär zugeordnet werden (n= 5). Bei sieben Patienten zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung der Auswertungen hinsichtlich der lymphatischen Metastasierung. Da sich bei diesen sieben Patienten primär keine Änderung des Therapieschemas ergeben hätte, wurden diese Patienten in der Untergruppe „1.1“ belassen. In die Untergruppe 1.2 wurden 12 Patienten zugeordnet: Diese wiesen histopathologisch Lymphknotenmetastasen auf, in der ¹⁸F-FDG PET/CT wurden allerdings keinerlei metastasensuspekte Anreicherungen identifiziert.

Die zweite Gruppe, definiert als die Patientengruppe bei denen in der Histologie keine Lymphknotenmetastasierung gefunden wurde, bestand aus 63 Patienten. Bei 53 dieser

Patienten stimmten die Untersuchungsergebnisse der ^{18}F -FDG PET/CT und der pathologischen Untersuchung hinsichtlich der N-Klassifikation überein. Drei weitere Patienten wurden bei erneuter Sichtung der ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahmen sekundär richtig dieser Gruppe zugeordnet (Untergruppe 2.1). Bei 7 Patienten wurden allerdings Diskrepanzen im Vergleich zum Goldstandard festgestellt (Untergruppe 2.2). In dieser Untergruppe wurden ^{18}F -FDG PET/CT-positive Lymphknoten als Metastasen gewertet, die histologisch ausgeschlossen wurden.

Tab. 8: Gruppeneinteilung

<p>Gruppe 1 (24 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histopathologisches Staging: Lymphknotenmetastasen positiv 	<p>Untergruppe 1.1 (12 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ^{18}F-FDG PET/CT positiv und Histopathologie positiv → Übereinstimmung <p>Untergruppe 1.2 (12 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ^{18}F-FDG PET/CT negativ und Histopathologie positiv → Diskrepanz
<p>Gruppe 2 (63 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histopathologisches Staging: Lymphknotenmetastasen negativ 	<p>Untergruppe 2.1 (56 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ^{18}F-FDG PET/CT negativ und Histopathologie negativ → Übereinstimmung <p>Untergruppe 2.2 (7 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ^{18}F-FDG PET/CT positiv und Histopathologie negativ → Diskrepanz

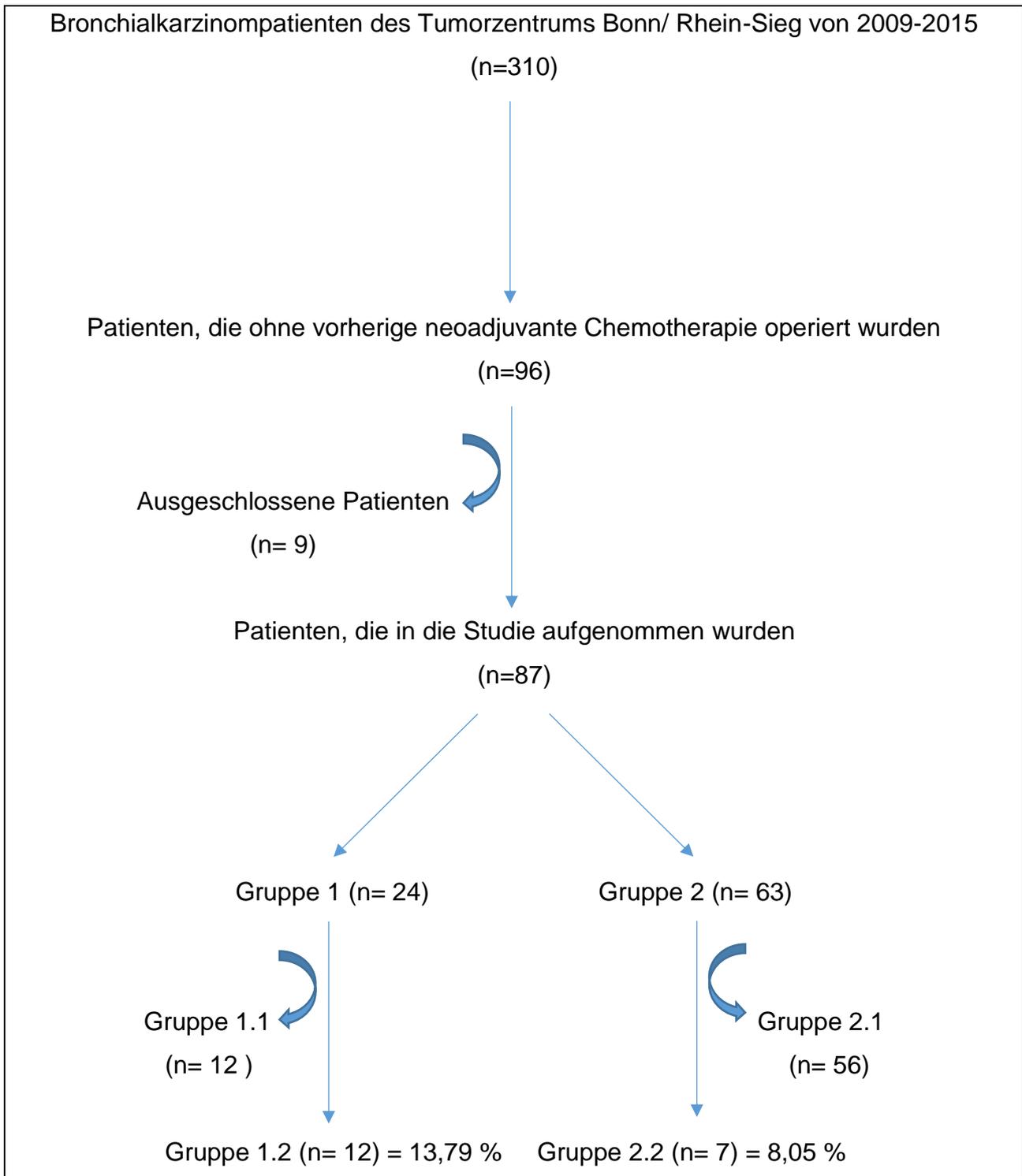


Abb. 3: Flussdiagramm zur Datenauswertung

4.1 Ergebnisse der Untergruppe 1.2 (^{18}F -FDG PET/CT - /Histopathologie +)

4.1.1 Größe

Von den 12 Patienten der Untergruppe 1.2 (^{18}F -FDG PET/CT negativ/ Histopathologie positiv) erfolgte eine erneute mikroskopische Sichtung der Lymphknoten, um die Größenausdehnung der Metastasen zu beurteilen. Keine der histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen konnte präoperativ durch die ^{18}F -FDG PET/CT identifiziert werden. Auch bei der erneuten Sichtung der Objektträger konnten keine neuen Metastasen gefunden werden, die im anatomisch-pathologischen Bericht nicht bereits genannt wurden. Insgesamt lagen 31 Lymphknotenmetastasen verteilt auf die 12 Patienten vor (vgl. Tab. 9).

Tab. 9: Größe der Lymphknotenmetastasen

Patient der Untergruppe 1.2	Anzahl Lymphknotenmetastasen (n)	Größe der Metastasen (mm)
1	1	1
2	1	4
3	1	10
4	2	4; 2
5	6	2,5; 3; 2x4; 2x5
6	1	5
7	10	1,5; 2; 3x3; 5; 2x6; 8; 11
8	1	3
9	1	7
10	2	1; 1,5
11	1	11
12	4	1,5; 4; 5; 8

Die Detektionsgrenze von Läsionen in der ^{18}F -FDG PET/CT liegt bei 4 mm (Antoch et al., 2004b). In unserem Patientenkollektiv waren 41,94 % der Lymphknoten kleiner als 4 mm. 58,06 % waren größer oder gleich 4 mm (s. o.). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Metastasendurchmesser größer/gleich 4 mm und dem Erkennen durch die ^{18}F -FDG PET/CT ($p < 0,02$). Des Weiteren stehen diese beiden Variablen in einem linearen Zusammenhang zueinander (vgl. Abb. 4). Bei zwei Patienten (17 %) kamen ausschließlich Lymphknotenmetastasen mit Durchmessern kleiner als 4 mm vor.

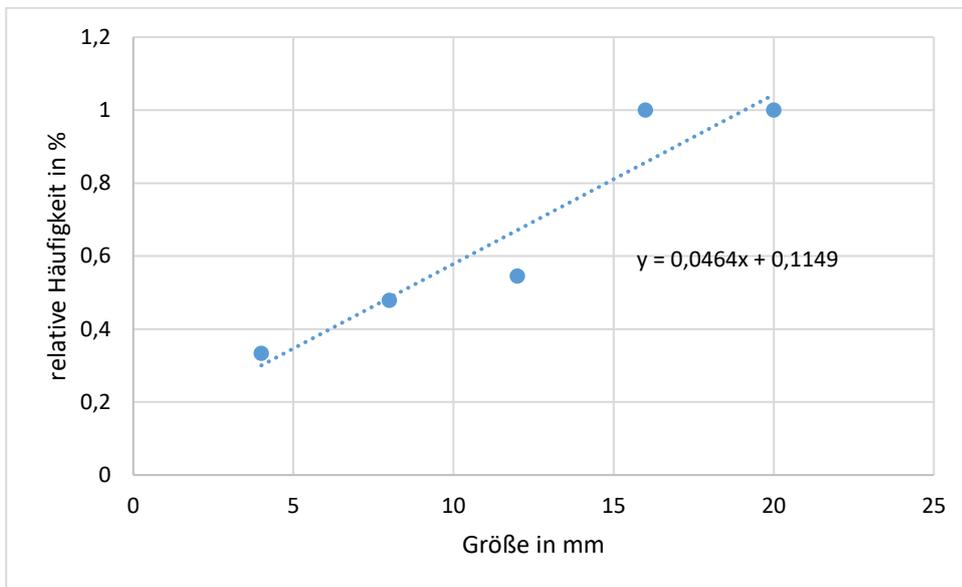


Abb. 4: Linearer Zusammenhang zwischen der Größe der Metastase und der Häufigkeit der Detektion durch die ^{18}F -FDG PET/CT

4.1.2 Lage

Untersucht wurde anhand der 31 Lymphknotenmetastasen der Untergruppe 1.2, welcher Lagekonfiguration gemäß der im Kapitel „Material und Methoden“ beschriebenen Systematik die metastasierten Krebszellen im Lymphknoten zugeordnet werden konnten (vgl. Abb. 2 und Tab. 10).

Tab. 10: Lage der Metastasen, die nicht in der ¹⁸F-FDG PET/CT detektiert wurden

Lage	Anzahl (n)	Prozent (%)
1	7	22,58
2	12	38,71
3A	0	0
3B	3	9,68
4	9	29,03

Unsere Hypothese, dass diffus im Lymphknoten verteilte Metastasen (Lage „4“) häufiger in der ¹⁸F-FDG PET/CT-Untersuchung detektiert werden können als andere Metastasen-anordnungen, konnte anhand unseres Patientenkollektivs nicht signifikant bewiesen werden. Die Verteilung 3A (bifokale noduläre Metastase) war bei den 31 analysierten Lymphknoten nicht zu finden.

4.1.3 Extrakapsuläre lymphogene Metastasierung

In der Tabelle 11 ist dargestellt, wie häufig sich eine Metastase extrakapsulär ausbreitet.

Tab. 11: Extrakapsuläre Ausbreitung

Extrakapsuläre Ausbreitung	Anzahl (n)	Prozent (%)
Ja	9	29,03
Nein	22	70,97

Es zeigte sich, dass Metastasen die sich nicht extrakapsulär ausbreiteten seltener erkannt wurden. Dieses Ergebnis ist signifikant ($p < 0,05$).

4.2 Ergebnisse der Untergruppe 2.2 (^{18}F -FDG PET/CT +/- Histopathologie -)

In der ^{18}F -FDG PET/CT wurden in 15 Lymphknotenstationen Metastasen diagnostiziert, die in der Histologie nicht nachgewiesen werden konnten. Die erneute Sichtung der entsprechenden Stationen, in denen Lymphknoten in der ^{18}F -FDG PET/CT als Metastase erfasst wurden, ließen unterschiedliche Gewebereaktionen bei erneuter Betrachtung erkennen (vgl. Tab. 12). Wurden in Stationen mehrere Gewebereaktionen gefunden, so wurden sie jeweils einzeln gelistet und bewertet.

Tab. 12: Gewebereaktionen der Untergruppe 2.2

Gewebereaktion	Anzahl der Stationen (n)	Prozent (%)
Sacoid like lesion	1	6,7
Silikoanthrakose	5	33,3
Lymphofollikuläre Hyperplasia	7	46,7
Keine besondere Gewebereaktion	2	13,3

In allen anderen Stationen (13,3 %) waren bei der Reevaluation keine besonderen Gewebereaktionen zu erkennen, die zu einer erhöhten ^{18}F -FDG-Aufnahme geführt haben könnten. In den Stationen, in denen gemäß präoperativ-bildgebenden Staging ein ^{18}F -FDG PET/CT-positiver Nodalstatus zu finden war, zeigte sich in 46,7 % histologisch eine lymphofollikuläre Hyperplasia, in 33,3 % Silikoanthrakosen und in 6,7 % sarcoid like lesions. Nach den gleichen histopathologischen Gewebereaktionen in Lymphknoten wurde auch bei den Patienten gesucht, die sowohl in der ^{18}F -FDG PET/CT, als auch in der histopathologischen Untersuchung übereinstimmend keine Metastasierung aufwiesen. Insgesamt wurden 55 Stationen reevaluiert (vgl. Tab. 13). So fanden sich in 9 % der Stationen Silikoanthrakosen und in 31 % lymphofollikuläre Hyperplasien.

Tab. 13: Gewebereaktionen der Untergruppe 2.1

Gewebereaktion	Anzahl der Stationen (n)	Prozent(%)
Sacoid like lesion	0	0
Silikoanthrakose	5	9
Lymphofollikuläre Hyperplasie	17	31
Keine besondere Gewebereaktion	33	60

Anhand unserer Auswertung konnte nicht signifikant belegt werden, dass Lymphknoten mit lymphofollikulärer Hyperplasie häufiger in der ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung positiv sind, als ohne diese Gewebereaktion ($p=0,2$).

4.2.1 Aufstufung der Paraffinblöcke

Die ^{18}F -FDG PET/CT-positiv gewerteten Lymphknoten wurden in der Pathologie hinsichtlich der histologischen Tumorfreiheit reevaluiert. Dazu wurden die Paraffinblöcke aufgestuft, bis kein Lymphknotenrestmaterial mehr verblieben war. Alle 50 μm wurde ein 4 μm dünner Schnitt Hämatoxylin-Eosin (HE)-gefärbt und ergänzend immunhistochemisch mittels eines Antikörpers, der epitheliale Zellen (und damit auch Karzinomzellen) detektiert, AE1/AE3 (ein Zytokeratinmix) aufgearbeitet. Es konnte in keiner der 15 Stationen nach vollständiger Aufarbeitung der Lymphknoten Metastasen gefunden werden.

4.3 Einfluss des SUV auf das Erkennen von Lymphknotenmetastasen in der ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung

Anhand der Befundberichte der nuklearmedizinischen ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung und unserer Reevaluation wurde bei allen Patienten ($n=87$) der SUVmax-Mittelwert der Primärtumore erfasst. Bei den Patienten der Gruppe 1 ($n=24$), also den Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen, lag der Mittelwert der Primärtumore bei 11,14 bei einer Range von 1,7-21,1. Zum Vergleich wurde ebenfalls der SUVmax-

Mittelwert aller 63 Patienten ohne lymphatische Metastasierung berechnet. Dieser lag bei 10,42 bei einer Range von 1,8-30,9. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten des SUVmax der Primärtumore bei Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen war nicht signifikant ($p=0,39$).

4.4 Vergleich der prä-und postoperativen TNM-Klassifikation

In der Tabelle 14 bzw. 15 wird die klinische und histopathologische TNM-Einteilung der Untergruppe 1.2 bzw. 2.2 dargestellt. In 13,8 % des gesamten Patientenkollektivs kam es zum Down-Staging und in 8 % zum Up-Staging des Lymphknotenstatus durch die ^{18}F -FDG PET/CT im Vergleich zum Goldstandard. Somit stimmten bei 78,2 % des Kollektivs ^{18}F -FDG PET/CT und Histopathologie in der Beurteilung der lymphatischen Metastasierung überein.

Tab. 14: TNM-Klassifikation der Untergruppe 1.2

Histopathologisches Staging mit Übernahme von „cM“	Klinisches Staging
pT1b/ pN1/cM0 → IIA	cT1b/cN0/cM0 → IA
pT3/ pN1/cM0 → IIIA	cT2b/cN0/cM0 → IIA
pT1b/pN1/cM0 → IIA	cT1a/cN0/cM0 → IA
pT2a/pN1/cM0 → IIA	cT2a/cN0/cM0 → IB
pT3/pN2/cM0 → IIIA	cT2a/cN0/cM0 → IB
pT2b/pN1/cM0 → IIB	cT2b/cN0/cM0 → IIA
pT2b/pN2/cM0 → IIIA	pT2a/cN0/cM0 → IB
pT2a/pN1/cM0 → IIA	pT2b/cN0/cM1b → IV
pT1b/pN1/cM0 → IIA	cT1b/cN0/cM1b → IV
pT2a/pN2/cM0 → IIIA	cT1a/cN0/cM0 → IA
pT2b/pN1/cM0 → IIB	cT2b/cN0/cM0 → IIA
pT1b/pN1/cM0 → IIA	pT1b/cN0/cM0 → IA

Tab. 15: TNM-Klassifikation der Untergruppe 2.2

Histopathologisches Staging mit Übernahme von „cM“	Klinisches Staging
pT2b/pN0/cM0→IIA	cT2b/cN1/cM0→IIB
pT2b/pN0/cM1a→IV	cT2b/cN2/cM1a→IV
pT2b/pN0/cM0→IIA	cT2a/cN2/cM0→IIIA
pT1a/pN0/cM0→IA	cT2b/cN1/cM0→IIB
pT2a/pN0/cM0→IB	cT2a/cN1/cM0→IIA
pT1a/pN0/cM0→IA	cT1b/cN1/cM0→IIA
pTx/pN0/cM0→nicht bestimmbar	cT3/cN1/cM0→IIIA

4.5 Detektion von Lymphknotenmetastasen

Von insgesamt 87 analysierten ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchungen wurden hinsichtlich der Bewertung des Lymphknotenstatus 12 richtig positiv, 7 falsch positiv, 56 richtig negativ und 12 falsch negativ eingestuft (vgl. Tab. 16).

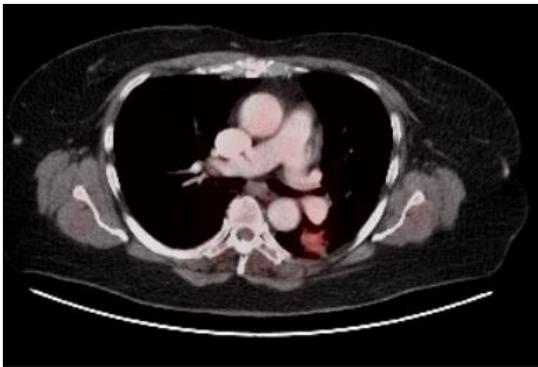
Demnach ergibt sich für diese Untersuchungsmethode eine Sensitivität von 50 %, eine Spezifität von 88,89 %, ein positiv prädiktiver Wert von 63,16 % und ein negativ prädiktiver Wert von 82,35 %.

Tab. 16: Detektion der Lymphknotenmetastasen

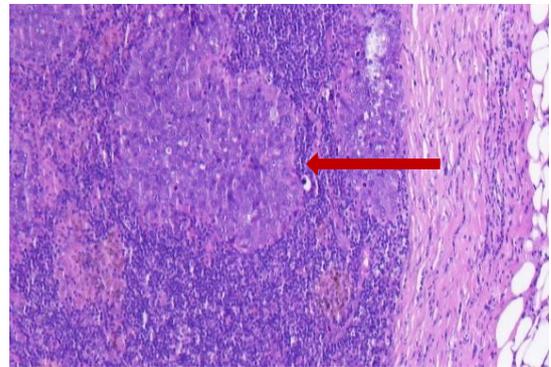
^{18}F-FDG PET/CT in Korrelation zur Histopathologie	N-Staging [Anzahl der Patienten= (n)]
Richtig positiv (^{18}F -FDG PET/CT positiv und Histopathologie positiv)	12
Falsch positiv (^{18}F -FDG PET/CT positiv und Histopathologie negativ)	7
Richtig negativ (^{18}F -FDG PET/CT negativ und Histopathologie negativ)	56
Falsch negativ (^{18}F -FDG PET/CT negativ und Histopathologie positiv)	12

4.6 Bildbeispiele

Als Beispiel für einen falsch negativen Befund des präoperativ-bildgebenden Lymphknotenstaging im Vergleich zum histopathologischen Lymphknotenstaging ist in Abbildung 5a die ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahme eines Patienten der Untergruppe 1.2 (^{18}F -FDG PET/CT negativ/Pathologie positiv) dargestellt. Anhand der Aufnahmen konnten keine metastasenverdächtigen Herdbefunde festgestellt werden. Abbildung 5b zeigt beispielhaft die histopathologisch gesicherte Lymphknotenmetastase eines weiteren Patienten aus der untersuchten Kohorte.



a)



b)

Abb. 5: ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahme eines Patienten der Untergruppe 1.2 und HE-gefärbtes Lymphknotenpräparat.

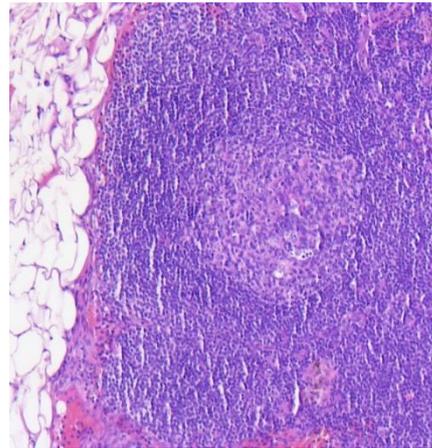
a) Axiale ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahme. Kein Verdacht auf Lymphknotenfiliae.

b) HE-gefärbtes Lymphknotenpräparat mit Pfeilmarkierung der Metastase.

Zur Veranschaulichung eines falsch positiven ^{18}F -FDG PET/CT-Befunds ist in Abbildung 6a die ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahme eines Patienten der Untergruppe 2.2 (^{18}F -FDG PET/CT positiv/Pathologie negativ) bei Verdacht auf eine paratracheale Lymphknotenfiliae dargestellt. Nebenstehend wird in Abbildung 6b ein beispielhaftes Lymphknotenpräparat in HE-Färbung eines weiteren Patienten aus der untersuchten Kohorte präsentiert. Histologisch konnte keine Lymphknotenmetastase gesichert werden.



a)



b)

Abb. 6: ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahme eines Patienten der Untergruppe 2.2 und HE-gefärbtes Lymphknotenpräparat.

a) Coronare ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahme. Verdacht auf Lymphknotenfiliae (s. Pfeilmarkierung).

b) HE-gefärbtes Lymphknotenpräparat. Keine Metastasen erkennbar.

5. Diskussion

Das Bronchialkarzinom stellt weltweit ein großes gesundheitliches Problem dar (Herth und Dienemann, 2006). Häufig erfolgt die Diagnose aufgrund der unspezifischen Klinik erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, in dem kein kurativer Behandlungsansatz mehr möglich ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; Macha, 2003). Umso wichtiger ist es ein frühes und exaktes Staging durchzuführen, um dem Patienten die bestmögliche Therapie zur Verfügung zu stellen. Neben klinischen, laborchemischen, pathologischen und molekulargenetischen Untersuchungsmethoden spielt vor allem die Bildgebung eine entscheidende Rolle bei der Stadieneinteilung. Das konventionelle Röntgen, die Computertomographie, die Szintigraphie und die Positronenemissionstomographie haben das Ziel das Ausmaß der Tumorerkrankung zur erfassen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Die PET bietet die Möglichkeit mit Hilfe eines radioaktiv-markierten Tracers maligne Läsionen durch vermehrte Stoffwechselaktivität des Tumors funktionell darzustellen. Eine der Schwachstellen dieser Untersuchungsmethode ist allerdings die korrekte anatomische Lokalisation der pathologischen Stoffwechselsteigerung zu erfassen (Bockisch et al., 2006). Die CT bietet dahingegen eine genaue anatomische Darstellung der Läsion, die Möglichkeit der Beurteilung von Lokalisation, Größe und Infiltration benachbarter Strukturen (Silvestri et al., 2003). Nachteil der ausschließlichen CT-Untersuchung ist allerdings, dass die Fragestellung nach einer lymphatischen Metastasierung lediglich über die morphologische Größe des betroffenen Lymphknotens beurteilt werden kann. Doch auch benigne Veränderungen können zur Vergrößerung der Lymphknoten führen und auch nicht vergrößerte Lymphknoten können Mikrometastasen enthalten (Wunderbaldinger et al., 1999).

Umfangreiche Studien belegen die Überlegenheit der Fusion von PET- und CT-Untersuchung in der Dignitätsbeurteilung und dem N- und M-Staging gegenüber den singulären Methoden (Hellwig et al., 2001).

Vor diesem Hintergrund untersucht die vorliegende Arbeit die Staging-Genauigkeit der ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung bei Lymphknotenmetastasierung. Anhand pathologischer und nuklearmedizinischer Kriterien wurden mögliche Ursachen für falsch positive bzw. falsch negative Befundungen des Nodalstatus evaluiert.

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass Läsionen mittels ^{18}F -FDG PET/CT ab einer Größe von 4 mm aufgelöst werden können (Antoch et al., 2004b; Lee et al., 2015). In unserer Aufarbeitung zeigte sich, dass 41,94 % der Metastasen, die nicht durch die ^{18}F -FDG PET/CT detektiert wurden kleiner als 4 mm waren. So kann in diesen Fällen die Größe als ursächlich angenommen werden. 58,06 % der in unserem Kollektiv nicht erkannten Lymphknotenmetastasen waren allerdings größer oder gleich 4 mm. Ursache für diesen großen Anteil an falsch negativen Werten, trotz ausreichender Läsionsgröße, sind laut Deutscher Gesellschaft für Nuklearmedizin und aktuell geltender Leitlinie sehr kleine Primärtumore und damit verbunden einer geringen ^{18}F -FDG-Anreicherung. Ebenso können hohe Blutzuckerwerte und die Nähe der Lymphknotenmetastasen zum Primärtumor zu falsch negativen Ergebnissen führen. Weitere Gründe für eine falsch negative Evaluation des Lymphknotenstatus sind eine zu geringe Verteilungszeit des Radiopharmakons und eine zu hohe SUV-Schwelle (Krause et al., 2007; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Unsere Auswertung ergab, dass 6,7 % der in der ^{18}F -FDG PET/CT richtig positiv dargestellten Lymphknoten einen Metastasendurchmesser kleiner als 4 mm aufwiesen. Dies ist möglicherweise auf eine gleichzeitig ablaufende Entzündungsreaktion und somit einer vermehrten ^{18}F -FDG-Aufnahme der Lymphknoten zurückzuführen (Krause et al., 2007). Bei zwei Patienten (17 %) der Untergruppe 1.2 (^{18}F -FDG PET/CT negativ/ Pathologie positiv) waren alle Lymphknotenmetastasen kleiner 4mm, sodass die Detektion einer lymphatischen Metastasierung in der ^{18}F -FDG PET/CT rein technisch bedingt nicht möglich war (Antoch et al., 2004b). Bei den restlichen Patienten (83%) wurde bei mindestens einer Lymphknotenmetastase ein Durchmesser größer als 4 mm histopathologisch gesichert und hätte so technisch bedingt detektiert werden müssen.

Ziel der im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführten Lagebestimmung der Metastasen im Lymphknoten bei erneuter Aufarbeitung der Lymphknotenpräparate war die Vermutung, dass bestimmte Metastasenkonfigurationen möglicherweise schlechter durch die ^{18}F -FDG PET/CT herausgestellt werden können. So entwickelten wir die Arbeitshypothese, dass diffus verteilte Karzinomzellen im Lymphknoten eher Stoffwechselaktivität aufweisen als solide gelagerte, noduläre Metastasen. Dieser Zusammenhang konnte

statistisch jedoch nicht belegt werden. Allerdings muss auf die geringe zur Verfügung stehende Fallanzahl (n=12) hingewiesen werden, die statistische Signifikanzaussagen nicht valide zulässt.

In unserer Untersuchung wurden Lymphknotenmetastasen, die sich nicht extrakapsulär ausbreiten, signifikant seltener in der ^{18}F -FDG PET/CT erkannt, als Metastasen mit extrakapsulärer Tumorausbreitung. Dieses Ergebnis bestätigt unsere Hypothese. Wenzel et al. veröffentlichten 2004 eine Arbeit zur Signifikanz der extrakapsulären Tumorausbreitung von Lymphknotenmetastasen des oberen Aerodigestivtraktes. Sie beschreiben, dass die Metastasenausbreitung im Lymphknoten eine immunologische Reaktion hervorruft, die zu einem fibrotischen Umbau des Lymphknotens führt (Wenzel et al., 2004). Diese Erkenntnisse sind möglicherweise auch auf die extrakapsuläre Tumorausbreitung beim Bronchiolalkarzinom übertragbar. Es ist vorstellbar, dass ein immunologischer Prozess eine erhöhte Stoffwechselreaktion und somit eine vermehrte FDG-Anreicherung auslöst. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass sich die Auswertung auf ein kleines Patientenkollektiv von 12 Patienten bzw. von 31 Metastasen befallenden Lymphknoten bezieht. Es ist ein größeres Patientenkollektiv zur Stärkung der dargestellten Ergebnisse nötig.

Die in 6,7 % der ausgewerteten Stationen aufgetretenen kleinherdigen Epitheloidzellansammlungen (Sarcoid like lesion) treten im Rahmen von Tumorerkrankungen und im Abflussgebiet von zerfallenden Tumorgewebe auf. Im Laufe einer immunologischen Reaktion werden Makrophagen zu Epitheloidzellen umgewandelt, welche an einer Granulombildung beteiligt sind (Tóth, 2016; Grünewaldt und Wagner, 2015). Im Rahmen dieser Entzündungsreaktion kann eine vermehrte ^{18}F -FDG-Aufnahme in diesen Lymphknoten zu einer erhöhten Signalintensität und somit zu dem falsch positiven Befund geführt haben (Krause et al., 2007). In 33,3 % der falsch positiv bewerteten Stationen fand sich eine auffällige Silikothrakose in den betroffenen Lymphknoten. Diese granulomatöse Erkrankung kann wiederum eine Entzündungsreaktion hervorgerufen haben, die ein Störfaktor in der ^{18}F -FDG PET/CT mit der Folge einer erhöhten Signalintensität bedingt. Diese Hypothese konnte bereits von Meyjohann et al. 2002 untermauert werden (Meyjohann et al., 2002). Bei einem Großteil der falsch positiv bewerteten Lymphknoten fand sich eine lymphofollikuläre Hyperplasie. Diese entsteht definitionsgemäß durch eine unspezifische

Reaktion des Lymphknoten mit Ausbildungen von sekundär aktivierten, großen Lymphfollikeln teils auch mit Verbreiterung der T-Zell-Zone (Rüdiger und Geissinger, 2011). In einer Studie von Chung 2004 et al. wurde bei Patienten mit NSCLC ein vermehrtes Vorkommen einer lymphofollikulären Hyperplasie bei falsch positiven (im Vergleich zu richtig-negativen) Lymphknoten in der ^{18}F -FDG PET/CT gefunden (Chung et al., 2004). Ausgehend von dieser Erklärungshypothese konnten wir anhand unseres Patientenkollektivs eine lymphofollikuläre Hyperplasie des lymphatischen Gewebes nicht als Ursache für falsch positive Befunde der ^{18}F -FDG PET/CT festmachen. Auch bei Patienten, die weder in der ^{18}F -FDG PET/CT, noch in der Pathologie Hinweise auf eine lymphatische Metastasierung zeigten, wurde in 33 % der entfernten Lymphknoten eine lymphofollikuläre Hyperplasie nachgewiesen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte eine erneute Evaluation der in der ^{18}F -FDG PET/CT falsch positiv eingestuften Lymphknoten. Die Lymphknoten wurden erneut histologisch aufgearbeitet und beurteilt, sodass primär histologisch übersehene Lymphknotenmetastasen als Ursache für ein positives Signal in der ^{18}F -FDG PET ausgeschlossen werden konnten.

In der Literatur wird beschrieben, dass eine hohe ^{18}F -FDG-Aufnahme des Primärtumors mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zur Metastasierung einhergeht (Zhu et al., 2013; Nambu et al., 2009). Diese Studienergebnisse konnten in unserer Auswertung nicht bestätigt werden. Sowohl für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, als auch für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen errechneten wir hohe SUVmax-Werte der Primärtumore, die sich nicht signifikant voneinander unterschieden (11,14 bzw. 10,42). Eine Studie von Nambu et al. 2009 zeigt, dass bei einem SUVmax-Wert des Primärtumors von 12 die Wahrscheinlichkeit der lymphatischen Metastasierung bei 70 % liegt, unabhängig von der ^{18}F -FDG-Aufnahme in Lymphknoten (Nambu et al., 2009). In der hier vorliegenden Studie wurde nur bei 39 % der Patienten mit einem SUVmax-Wert des Primärtumors über 12 Lymphknotenmetastasen histopathologisch nachgewiesen. Daher kann in unserem Patientenkollektiv anhand der SUVmax-Werte der Primärtumore keine Aussage über das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen getroffen werden.

Subedi et al. 2009 untersuchten in ihrer Studie die präoperative Staging-Genauigkeit der ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung im Vergleich zur CT-Untersuchung bei 161 Patienten mit Bronchialkarzinom. Eine operative Therapie konnte bei 85 Patienten durchgeführt werden. Als Referenz-Standard der Arbeit diente wie auch in unserem Kollektiv die histopathologische Untersuchung. Laut ihrer Auswertung erzielte die ^{18}F -FDG PET/CT in 78 % eine Übereinstimmung mit dem histopathologischen Lymphknotenstaging. In 10 % kam es zum Down-Staging und in 12 % zum Up-Staging des Lymphknotenstatus (Subedi et al., 2009). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen unserer Auswertung. Auch die Patientenkollektive waren in beiden Studien vergleichbar groß. Des Weiteren sind unsere Resultate zur Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert mit denen von Subedi et al. vergleichbar und bestätigen somit die vorliegenden Studienergebnisse.

Vergleicht man allerdings die Sensitivität unserer wissenschaftlichen Arbeit mit denen anderer Studien, so liegt unser Ergebnis deutlich unter dem Schnitt. So wurde bei Subedi et al. eine Sensitivität von 74,3 % erreicht (Subedi et al., 2009). In einer Metaanalyse wird eine Sensitivität der ^{18}F -FDG PET/CT von 65 % beschrieben (Shen et al., 2017). Andere Autoren berichten von noch höheren Sensitivitäten (Cerfolio et al., 2004; Hellwig et al., 2001). Auslöser für unsere niedrigen Werte ist die hohe Anzahl an falsch negativen Ergebnissen. Auffällig häufig (44 %) war in diesen Fällen die Größe der Metastasen unter 4mm und konnten daher durch die ^{18}F -FDG PET/CT nicht detektiert werden. So hat die ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung eine hohe Aussagekraft Nicht-Erkrankte korrekt zu identifizieren (Spezifität). Ebenfalls ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die untersuchte Person bei negativen Testergebnis tatsächlich gesund ist (NPV). In vielen weiteren Studien werden allerdings höhere positive Vorhersagewerte beschrieben. Antoch et al. 2003 und Freudenberger et al. berichten über einen PPV von 89 % bzw. 95 % (Antoch et al., 2003; Freudenberger et al., 2003). Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer größeren Studie von Cerfolio et al. 2004 mit 79 Patienten bei denen nach postoperativer Evaluation des Lymphknotenstatus ein PPV von 46 % errechnet wurde. Da die Ergebnisse hinsichtlich des positiv prädiktiven Werts große Diskrepanzen aufzeigen, besteht die Notwendigkeit weiterer Studien (Cerfolio et al., 2004).

In unserer Studie muss auf folgende Limitationen hingewiesen werden: Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, können keine Kausalzusammenhänge erschlossen werden.

werden, sondern lediglich Hypothesen erstellt oder gestärkt werden. Ausschlusskriterium war das Fehlen einer eindeutigen histopathologischen Korrelation als Referenzwert bei nicht erfolgter Operation sowie die Durchführung einer präoperativen Chemo- oder Radiochemotherapie im Rahmen eines neoadjuvanten Therapiekonzeptes. Dies kann einen Selektionsbias verursacht haben. Des Weiteren wurden die ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchungen an unterschiedlichen Standorten mit drei Siemens Biograph PET/CT-Systemen durchgeführt, sodass trotz baugleichen PET-Modulen technische Unterschiede nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden können. Zusätzlich können aufgrund des kleinen Patientenkollektivs ($n=87$) und der daraus resultierenden kleinen Patienten-Subgruppen statistisch signifikante Aussagen nur eingeschränkt getroffen werden.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser vorliegenden Dissertation war die Ermittlung der Validität der ^{18}F -FDG PET/CT-Untersuchung für die Detektion von Lymphknotenmetastasen im Rahmen des präoperativ bildgebenden Tumorstagings beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Darüber hinaus sollten mögliche Erklärungsmodelle für diskrepante Befunde zum histopathologischen Goldstandard erarbeitet werden.

Eingeschlossen wurden 87 therapie-naive Patienten, die im Rahmen einer Staginguntersuchung zwischen 2009-2015 im Lungenkrebszentrum Bonn/ Rhein-Sieg einer ^{18}F -FDG PET/CT-Analyse und nachfolgender Operation zugeführt wurden. Im Rahmen der Auswertung konnten diskrepante Befunde bei 19 Patienten (21,84 %) nachgewiesen werden. Der positiv prädiktive Vorhersagewert betrug 63,16 % und der negativ prädiktive Vorhersagewert 82,35 %. Für die Spezifität und Sensitivität erzielten wir Werte von 88,89 % bzw. 50 %. In 13,8 % der Fälle kam es zu einem Down-Staging des Nodalstatus und in 8 % zu einem Up-Staging.

In der Gruppe der falsch positiv befundeten Lymphknotenmetastasen wurden alle operativ entfernten Lymphknoten histopathologisch reevaluiert und die Tumorfreiheit bestätigt. Wir erarbeiteten folgende histopathologische Erklärungsmodelle für Diskrepanzen der ^{18}F -FDG PET/CT-Analyse: 1) zu kleine Lymphknotenmetastasen, 2) Extrakapsuläre Karzinomausbreitung der Lymphknotenmetastase, 3) möglicherweise Lagebeziehungen der Metastasen oder 4) entzündliche Gewebsveränderungen des lymphatischen Gewebes wie sarcoid-like lesions oder eine lymphofollikuläre Hyperplasie, wobei eine statistische Signifikanz für die beiden letztgenannten Punkte (3+4) nicht erreicht werden konnte. Diese Arbeit konnte die Relevanz einer extrakapsulären Tumorausbreitung als statistisch signifikant herausarbeiten. Eine dadurch möglicherweise induzierte Inflammationsreaktion könnte eine vermehrte ^{18}F -FDG-Aufnahme und somit einen falsch positiven ^{18}F -FDG PET/CT-Befund erklären. Für 41,94 % aller Lymphknotenmetastasen konnte ein Durchmesser kleiner 4 mm als Ursache für eine falsch negative ^{18}F -FDG PET/CT-Befund angenommen werden. Auch dieses Ergebnis stellte sich als signifikant heraus. Zusätzlich wurden alle falsch positiven und falsch negativen ^{18}F -FDG PET/CT-Analysen reevaluiert. Die SUVmax-Werte der Primärtumore bei Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen unterschieden sich nicht signifikant. Daher können wir nicht bestätigen, dass die

Wahrscheinlichkeit einer lymphatischen Metastasierung mit dem Anstieg des SUVmax-Werts der Primärtumore zunimmt.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Aufbau der PET/CT	26
Abb. 2: Lage der Metastasen im Lymphknoten/ Schemazeichnung.....	31
Abb. 3: Flussdiagramm zur Datenauswertung	37
Abb. 4: Linearer Zusammenhang zwischen der Größe der Metastase und der Häufigkeit der Detektion durch die ^{18}F -FDG PET/CT	39
Abb. 5: ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahme eine Patienten der Untergruppe 1.2 und HE gefärbtes Lymphknotenpräparat. a) Axiale ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahme. Kein Verdacht auf Lymphknotenfiliae. b) HE-gefärbtes Lymphknotenpräparat mit Pfeilmarkierung der Metastase	47
Abb. 6: ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahme eines Patienten der Untergruppe 2.2 und HE-gefärbtes Lymphknotenpräparat. a) Coronare ^{18}F -FDG PET/CT-Aufnahme. Verdacht auf Lymphknotenfiliae (s. Pfeilmarkierung). b) HE-gefärbtes Präparat. Keine Metastasen erkennbar.....	48

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: T-Klassifikation (Harms et al., 2017).....	13
Tab. 2: N-Klassifikation (Harms et al., 2017)	14
Tab. 3: M-Klassifikation (Harms et al., 2017).....	15
Tab. 4: Stadieneinteilung (Harms et al., 2017)	16
Tab. 5: Subklassifizierung des Stadiums IIIA N2 nach Robinson (Robinson et al., 2007)	16
Tab. 6: Histologische Klassifikation der Lungentumore modifiziert nach WHO (4th Edition, Volume 7) (World Health Organisation, 2004).....	18
Tab. 7: Histologiebegleitbogen zur Kennzeichnung und Lokalisation der operativ gewonnenen Lymphknoten	29
Tab. 8: Gruppeneinteilung	36
Tab. 9: Größe der Lymphknotenmetastasen	38
Tab. 10: Lage der Metastasen, die nicht in der ¹⁸ F-FDG PET/CT detektiert wurden	40
Tab. 11: Extrakaspuläre Ausbreitung.....	40
Tab. 12: Gewebereaktionen der Untergruppe 2.2.....	41
Tab. 13: Gewebereaktionen der Untergruppe 2.1.....	42
Tab. 14: TNM-Klassifikation der Untergruppe 1.2.....	44
Tab. 15: TNM-Klassifikation der Untergruppe 2.2.....	45
Tab. 16: Detektion der Lymphknotenmetastasen	46

9. Literaturverzeichnis

Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. *Chest*. 2007. 132: 1S-19S

Antoch G, Bockisch A, Forsting M. PET/CT in der Onkologie. *Radiologie up2date*. 2004a. 4: 355–370

Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. Non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2003. 229: 526–533

Antoch G, Vogt FM, Bockisch A, Ruehm SG. Ganzkörperstaging. *Radiologe*. 2004b. 44: 882–888

Bauser M, Lehmann L. Positronen-Emissions-Tomographie. *Chemie in unserer Zeit*. 2012. 46: 80–99

Becher H, Bertram B, Ehrmann K, Heidrich J, Heuschmann P, Keil U, Kraywinkel K, Schaller K, Schulze A, Thielmann H-W, Vennemann M, Wellmann J. 2006. Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Verfügbar unter https://www.google.de/search?q=Passivrauchen+%E2%80%93+ein+untersch%C3%A4tztes+Gesundheitsrisiko&rlz=1C1EJFA_enDE720DE738&oq=Passivrauchen+%E2%80%93+ein+untersch%C3%A4tztes+Gesundheitsrisiko&aqs=chrome.69i57j0.462j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8 (Zugriffsdatum: 10.10.2017)

Bender R, Lange S. Die Vierfeldertafel. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2001. 126: T 36-T 38

Beslic N, Sadija A, Ceric T, Milardovic R, Ceric S, Cavaljuga S. Value of Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET-CT) in Suspected Non-small Cell Lung Cancer Recurrence and Impact on Patient Management. *Acta Informatica Medica*. 2016. 24: 296–298

Beyer T. Kombinierte Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) für die klinische Onkologie. *Nuklearmedizin*. 2004. 27: 236–245

Bockisch A, Kühn H, Freudenberg LS, Antoch G, Müller S. PET/CT – Evolution oder Revolution in der onkologischen Diagnostik? *Deutsches Ärzteblatt*. 2006. 103: 249–254

Brückl WM, Wirtz RM, Bertsch T, Ficker JH, Jung A. „Liquid biopsy“. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2017. 71: 151–163

Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvver V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated pet alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004. 78: 1017–1023

Chung J-H, Cho K-J, Lee S-S, Baek HJ, Park J-H, Cheon GJ, Choi C-W, Lim SM. Overexpression of Glut1 in Lymphoid Follicles Correlates with False-Positive 18F-FDG PET Results in Lung Cancer Staging. *J Nucl Med*. 2004. 45: 999–1003

Derlin T, Bengel FM, Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Warburg O, Posener K, Negelein E, Geus-Oei LFD, van Krieken JH, Aliredjo RP, Bunyaviroch T, Coleman RE, Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, Winer-Muram H, Murthy SC, Rice TW, Aberle DR, Adams AM, Team NLSTR, McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Apostolova I, Wiemker R, Paulus T, Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Rydzak CE, Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Pozo-Rodríguez F, Nicolás JLMd, Sánchez-Nistal MA, Langen AJd, Raijmakers P, Riphagen I, MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Erasmus JJ, Patz EF, McAdams HP, Bury T, Barreto A, Daenen F, Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Im HJ, Pak K, Cheon GJ, Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Sobic-Saranovic D, Grozdic I, Videnovic-Ivanov J, Keijsers RG, Verzijlbergen EJ, van den Bosch JM, Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Blankstein R, Osborne M, Naya M, Osborne MT, Hulten EA, Singh A, Ohira H, Birnie DH, Pena E, Tsujino I, Ishimaru S, Lococo F, Perotti G, Cardillo G, Venkitaraman B, Karunanithi S, Kumar A, Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Lapa C, Lückert K, Rudelius M. PET/CT: Molekulare Diagnostik und Theragnostik für die Radionuklidtherapie. *Pneumologie*. 2016. 7: 48–62

Dössel O. Projektionsröntgen Bildgebende Verfahren in der Medizin: Von der Technik zur medizinischen Anwendung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016: 5–83

Du Prel J-B, Röhrig B, Hommel G, Blettner M. Auswahl statistischer Testverfahren. Dtsch Arztebl. 2010. 107: 343–348

F. von Bültzingslöwen, H. P. Emslander, S. Gallenberger, U. Hasholzner, K. E. Häußinger. 2000. Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Verfügbar unter <http://www.bronchialkarzinom-aktuell.de/fileadmin/media/pdf/diagnostik-bc.pdf> (Zugriffsdatum: 13.07.2017)

Fiebiger W, Wiltschke C. Tumormarker. Acta Medica Austriaca. 2001. 28: 33–37

Freudenberg LS, Pink R, Beyer T, Debatin JF, Bockisch A, Antoch G. FDG-PET/CT bei Bronchialkarzinomen. Nuklearmediziner. 2003. 26: 273–277

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). 2016. Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen in den Bundesländern. Verfügbar unter https://www.google.de/search?q=GEKID+krebs+in+deutschland&rlz=1C1EJFA_enDE720DE738&oq=GEKID+krebs+in+deutschland&aqs=chrome.69i57j0.5119j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8 (Zugriffsdatum: 04.10.2017)

Gompelmann D, Eberhardt R, Kreuter M, Herth F. Transthorakale und endobronchiale Thoraxsonographie beim Bronchialkarzinom. Der Pneumologe. 2012. 9: 416–424

Grünewaldt A, Wagner TOF. Epitheloidzellige Granulome bei bronchialem Adenokarzinom vom überwiegend muzinösen Typ. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2015. 69: 89–92

Hammerschmidt S, Wirtz H. Lungenkarzinom – aktuelle Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt. 2009: 809–820

Harms A, Kriegsmann M, Fink L, Länger F, Warth A. Die neue TNM-Klassifikation für Lungentumoren. Wiener klinisches Magazin. 2017. 20: 118–127

Havemann K, Wolf M. Lungentumore. In: Ostendorf PC, Seeber S, Hrsg. Hämatologie, Onkologie. München: Urban und Schwarzenberg, 1997: 611–620

Hellwig D, Kirsch C-M. FDG-PET zur Lymphknoten-Diagnostik des Lungenkarzinoms. Nuklearmediziner. 2008. 31: 321–327

Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren. Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000 -. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2001. 55: 367–377

Herth FJF, Dienemann H. Diagnostik und Stadieneinteilung beim Lungenkarzinom. Der Onkologe. 2006. 12: 719–727

Hietschold V, Abolmaali N, Laniado M. Technische Grundlagen, Scan- und Rekonstruktionsparameter der Computertomografie. Nuklearmediziner. 2013. 36: 140–154

Hoffmann H, Dienemann H. Der pulmonale Rundherd. Dtsch Arztebl International. 2000. 97: A-1065

Huber RM. Lungenkarzinom. Der Internist. 2006. 47: 611–622

Huber RM, Tufman A. Lungenkarzinom. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2014. 139: 545-52; quiz 553-556

International Agency for Research on Cancer (IARC). 2004. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Verfügbar unter <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/> (Zugriffsdatum: 08.10.2017)

Junker K, Petersen I. Kleinzelliges Lungenkarzinom. Onkologe. 2008. 14: 762–773

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

Kreuzer M, Jöckel KH, Wichmann HE, Straif K. Rauchen, Passivrauchen und Krebserkrankungen. Onkologe. 2006. 12: 1094–1105

Lee YS, Kim JS, Kim JY, Kim BI, Lim SM, Kim H-J. Spatial Resolution and Image Qualities of Zr-89 on Siemens Biograph TruePoint PET/CT. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*. 2015. 30: 27–32

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. Verfügbar unter https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf (Zugriff am: 16.07.2018)

Liebing A. Computertomografie – Teil 1. *Radiopraxis*. 2013. 06: 9–21

Lin Hea. Bronchialkarzinom – Erhöhtes Krebsrisiko in der Familie von Nichtrauchern. Verfügbar unter <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0035-1570264> (Zugriffsdatum: 29.06.2017)

MacDonald SLS, Hansell DM. Staging of non-small cell lung cancer. *European Journal of Radiology*. 2003. 45: 18–30

Macha HN. Bronchialkarzinom. *Der Internist*. 2003. 44: S28-S34

Mayor A. Artefakte in der Computertomografie. *Radiopraxis*. 2015. 8: 145–160

Meyjohann D, Hellwig D, Schmitz-Heisel M, Kunz W, Zell L, Ukena D, Buchter A. Stellenwert der FDG-Positronenemissionstomographie in der Beurteilung von tumorösen Raumforderungen bei Silikose: Universität des Saarlandes

Müller-Höcker J, Bittmann I. Pathomorphologie und Molekulargenetik des Lungenkarzinoms. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Tumoren der Lungen und des Mediastinums*. W. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York. 2000: 30–41

Nambu A, Kato S, Sato Y, Okuwaki H, Nishikawa K, Saito A, Matsumoto K, Ichikawa T, Araki T. Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung

cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Annals of Nuclear Medicine*. 2009. 23: 269–275

Nowak D, Huber R. Lungenkrebs durch Arbeitseinflüsse (außer Asbest). *Der Pneumologe*. 2015. 12: 317–324

Petersen I. Morphologische und molekulare Diagnostik des Lungenkarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2011: 525–531

Pinsky PF, Zhu CS, Kramer BS. 2015. Lung cancer risk by years since quitting in 30+ pack year smokers. Verfügbar unter <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0969141315579119> (Zugriffsdatum: 10.10.2017)

Rasch B, Hofmann W, Frieze M, Naumann E. *Der t-Test Quantitative Methoden: Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010: 43–117

Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA. *Chest*. 2007; 132: 243–265

Rüdiger T, Geissinger E. Infektiöse Lymphadenitiden. *Der Pathologe*. 2011. 32: 428

Schmid T, Rothschild S, Zimmermann F, Papachristofilou A. Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik und Nachsorge. *Info Onkologie*. 2011. 14: 33–42

Schneider J, Bitterlich N, Velcovsky H-G, Morr H, Katz N, Eigenbrodt E. Fuzzy logic-based tumor-marker profiles improved sensitivity in the diagnosis of lung cancer. *International journal of clinical oncology*. 2002. 7: 145–151

Schorn C., Obenauer S., Funke M., Hermann K.-P., Kopka L., Grabbe E... Schichtempfindlichkeitsprofile und Bildpunktrauschen einer Mehrschicht Spiral-CT im Vergleich zu einer Einzelschicht Spiral-CT. *Fortschr Röntgenstr.* 1999. 171: 219–225

Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. *Chest*. 2003. 123: 115S-128S

Schütte W. Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Im Focus Onkologie. 2016. 19: 50–55

Shen G, Lan Y, Zhang K, Ren P, Jia Z. Comparison of 18F-FDG PET/CT and DWI for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer. PLoS ONE. 2017. 12

Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer*. Chest. 2003. 123: 147S-156S

Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, Fearon KC, Bowden J, Solheim TS, Gronberg BH, McMillan DC, Gioulbasanis I, Laird BJ. Prognosis in advanced lung cancer – A prospective study examining key clinicopathological factors. Lung Cancer. 2015. 88: 304–309

Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jöckel K, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabeln H, Rösch F, Whitley E, Wichmann H, Zambon P. Lung cancer and cigarette smoking in Europe. International Journal of Cancer. 2001. 91: 876–887

Spiro SG, Porter JC. Lung Cancer—Where Are We Today? AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE. 2002: 1166–1196

Spoerl MC, Kühn JP, Fischer S, Mahnken AH. Therapiemonitoring mit Perfusionsbildgebung in der Computertomographie. Der Onkologe. 2015. 21: 414–422

Statistisches Bundesamt. 2017. Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebserkrankungen - Statistisches Bundesamt (Destatis). Verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen.html> (Zugriffsdatum: 28.06.2017)

Steins MB, Bozorgmehr F, Kuon J, Thomas M. Leitlinienbasierte Therapie nach Tumorstadium. Pneumo News. 2016. 8: 32–39

Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, Korde K, Shane PM, Muers MF. The clinical impact of integrated FDG PET–CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2009. 64: 301–307

Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C, Ito G, Shimokata K. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer*. 2004. 46: 357–360

Thomas M, Dienemann H, Herth F. Lungenkarzinom Hiddemann (Hg.) 2010 – Die Onkologie:2 Spezieller Teil.2.,aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl., 2010: 1224–1249

Tóth C. Klinikopathologie der granulomatösen Entzündung. *Der Radiologe*. 2016. 56: 856–865

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

Wenker M. Computertomographie (CT). In: Kahl-Scholz M, Vockelmann C, Hrsg. Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017: 41–53

World Health Organisation. 2004. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Verfügbar unter <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb10/> (Zugriffsdatum: 11.10.2017)

Wunderbaldinger P, Bankier AA, Strasser G, Hoffmann U, Schäfer-Prokop C, Herold CJ. Staging des Bronchialkarzinoms. *Der Radiologe*. 1999. 39: 525–537

Zhu S-H, Zhang Y, Yu Y-H, Fu Z, Kong L, Han D-L, Fu L, Yu J-M, Li J. FDG PET-CT in non-small cell lung cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013. 14: 2925–2929

10. Danksagung

Ein ganz besonderer Dank geht an Professor Wilhelm für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die großartige Unterstützung während der gesamten Zeit. Sein Ideenreichtum hat die Arbeit maßgeblich mitgestaltet.

Des Weiteren danke ich Professor Ahmadzadehfar für die unermüdliche Unterstützung in der Auswertung der nuklearmedizinischen Daten. Seine Geduld und die angenehmen und unterstützenden Treffen haben mir persönlich immer weitergeholfen.

Meinem Betreuer Professor Quaas danke ich für die erneute Aufarbeitung der histopathologischen Daten und die Anleitung zum praktischen Arbeiten. Er stand mir stets mit Anregungen und Ratschlägen zur Seite.

Doktor Gerigk, Professor Palmedo und Professor Ruhlmann danke ich sehr für die konstruktive Zusammenarbeit im Rahmen des Tumorboards und die Überlassung der medizinischen Befunde. Ohne Sie wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Höller vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie Bonn für die statistische Beratung und die konstruktive Zusammenarbeit bedanken.

Ein herzlicher Dank gilt meiner Familie, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen und immer ein offenes Ohr für mich hatten. Ihr habt stets an mich geglaubt und habt keinen Aufwand gescheut mich voranzubringen.