
Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II

Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. Wolfgang Rottbauer

**Die Genauigkeit des T- und N-Deskriptors der
¹⁸F-FDG-PET/CT im Vergleich zum pathologischen
Staging des Lungenkarzinoms im Stadium I bis III**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Suzan Nasifoglu
aus Biberach an der Riss
2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Schumann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Beer

Tag der Promotion: 19.01.2018

Für meine Eltern
Dr. med. Feryal und Ilyas Nasifoglu

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Lungenkarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2 Klassifizierung	2
1.1.3 Diagnostik	6
1.1.4 Therapie und Prognose	17
1.2 Studienziel	22
2 Material und Methoden	23
2.1 Patientenkollektiv	23
2.2 PET-CT	23
2.3 Operationsverfahren	25
2.4 Auswertung	26
2.4.1 Klinische Befunde	26
2.4.2 Datenanalyse	27
3 Ergebnisse	30
3.1 Deskriptive Statistik	30
3.2 T-Staging	30
3.3 N-Staging	35
4 Diskussion	39
4.1 T-Staging	39
4.2 N-Staging	47
5 Zusammenfassung	54
6 Literaturverzeichnis	56
7 Danksagung	68

8	Lebenslauf.....	69
---	-----------------	----

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klinische TNM-Klassifikation nach UICC	3
Tab. 2: Stadieneinteilung NSCLC (Non- Small Cell Lung Cancer) nach UICC	5
Tab. 3: Stadieneinteilung des SCLC (Small Cell Lung Cancer) nach UICC und VALG	5
Tab. 4: N2-Status nach Robinson.....	12
Tab. 5: Einteilung der Lymphknotenstationen beim invasiven mediastinalen Staging	15
Tab. 6: Mittels invasiver Methoden zu erreichende Lymphknotenstationen beim mediastinalen Staging	15
Tab. 7: Therapie und Prognose des NSCLC (Non- Small Cell Lung Cancer)	19
Tab. 8: Vergleich der Therapiemodalitäten im Stadium N2 _{IIIA3} * bei NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer)	20
Tab. 9: Therapie und Prognose des SCLC (Small Cell Lung Cancer).....	21
Tab. 10: Kontingenztafel und statistische Gütekriterien für das N1-Stadium beim Lungenkarzinom	29
Tab. 11: Konkordanzen, Diskordanzen der PET-CT Befunde mit der Histopathologie und deren Relevanz bezüglich der Operabilität für die Tumorstadien T1, T2, T3, T4 beim Lungenkarzinom	33
Tab. 12: Ursachen sowie therapeutische Konsequenzen diskordanter Befunde in der Beurteilung des T-Deskriptors mittels PET-CT.....	34
Tab. 13: Konkordanzen, Diskordanzen der PET-CT Befunde mit der Histopathologie und deren Relevanz bezüglich der Operabilität für die Stadien N1, N2, N3 beim Lungenkarzinom	36
Tab. 14: Ursachen sowie therapeutische Konsequenzen diskordanter Befunde in der Beurteilung des N-Deskriptors mittels PET-CT	38

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungen an Lungenkrebs und deren Sterbefälle in Deutschland.....	2
Abb. 2: Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der PET-CT im Vergleich zum histopathologischen Befund in Bezug auf die T- Stadien	31
Abb. 3: prozentualer Anteil der Übereinstimmung der PET-CT mit der Histopathologie, Herab-, sowie Heraufstufung durch die PET-CT im Stadium pT1, pT2, pT3, pT4.....	32
Abb. 4: Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der PET-CT im Vergleich zum histopathologischen Befund in Bezug auf die N-Stadien	35
Abb. 5: prozentualer Anteil der Übereinstimmung der PET-CT mit der Histopathologie, Herab-, sowie Heraufstufung durch die PET-CT im Stadium pNO, pN1, pN2, pN3.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CREDOS2	Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System 2
EBUS-TBNA	Endobronchial Ultrasound Transbronchial Aspiration
EUS-FNA	Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration
JÜR	Jahresüberlebensrate
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PET	Positronenemissionstomographie
PET-CT	Hardwarefusion von Positronenemissionstomographie und Computer-tomographie in einem Scanner
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SUV	Standardized Uptake Value
Tis	Tumor in situ
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TTNA	Transthoracic Needle Aspiration
cTNM0	clinical tumor, node, metastasis
pTNM0	pathological tumor, node, metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VALG	Veterans Administration Lung Cancer Study Group
VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Lungenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit sterben jährlich über 1 Million Menschen an Lungenkrebs. Bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge stehen an vierter Stelle der häufigsten Todesursachen aller ICD-10 Erkrankungen in Deutschland nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit, dem Myokardinfarkt sowie der Herzinsuffizienz [48]. Im Jahre 2011 starben in Deutschland 43.908 Personen an einem Lungenkarzinom, was einem Anteil von 5,2% der Gesamtmortalität entspricht. Im Vergleich zu anderen bösartigen Erkrankungen hat das Lungenkarzinom bei der männlichen Bevölkerung weiterhin die höchste Mortalitätsrate. Bei der weiblichen Bevölkerung bildet hingegen weiterhin das Mammakarzinom die Spitze gefolgt vom Lungenkarzinom [42]. Nach Karzinomen der Prostata und des Darms beim Mann sowie nach Karzinomen der Brust und des Darms bei der Frau ist das Lungenkarzinom die dritthäufigste aller malignen Erkrankungen [46; 48]. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 68 Jahre. Im Jahre 2010 erkrankten rund 33.500 Männer und 15.500 Frauen an Lungenkrebs, wobei die Inzidenz bei den Männern als sinkend beschrieben wird [46]. Die Inzidenzrate der weiblichen Bevölkerung steigt weiterhin, was auf ein verändertes Rauchverhalten beider Geschlechter zurückzuführen ist (s. Abb. 1) [3; 8; 71].

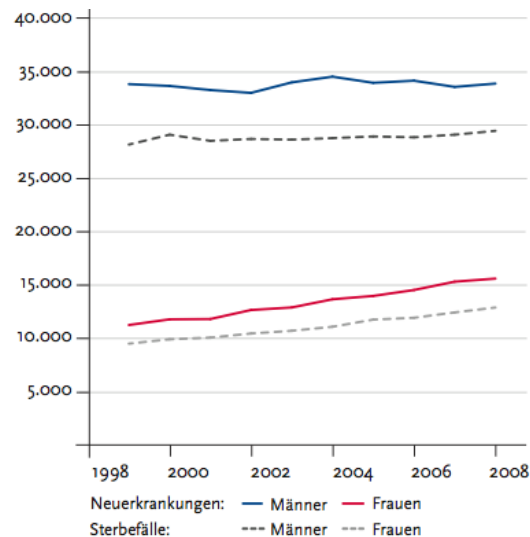


Abb. 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungen an Lungenkrebs und deren Sterbefälle in Deutschland [47]

Bekannte Ursachen des Lungenkarzinoms sind verschiedene Karzinogene (Tabakrauch, Arsen, Asbest, Quarzstaub, Radon, Silikaten sowie Kontakt mit Chromdämpfen [3; 42]), Risikofaktoren wie Lungennarben sowie genetische Disposition. Das wohl gefährlichste Karzinogen ist der Tabakrauch, wobei die Quantität, die Dauer des Konsums sowie das Eintrittsalter eine tragende Rolle spielen.

1.1.2 Klassifizierung

Eine Klassifizierung nach histopathologischem Subtyp und TNM-Stadium ist von großer Bedeutung, da die Prognose als auch die Wahl der Therapie des Lungenkarzinoms von jenen Faktoren abhängt [10].

Histopathologische Typisierung

Primär kann man zwischen dem Kleinzelligen Lungenkarzinom in 13% der Fälle und dem Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom in 87% der Fälle unterscheiden [38]. Eine Differenzierung der beiden Typen ist essenziell, da sich deren Verhalten und dementsprechend die einzuleitende Therapie grundsätzlich voneinander unterscheiden. Das Nichtkleinzellige Lungenkarzinom lässt sich weiterhin in Plattenepithelkarzinom in 40%, Adenokarzinom in 35% mit der häufigen Untergruppe des lepidischen Typs (früher bronchoalveoläres Karzinom) sowie dem großzelligen Lungenkarzinom in 10% der Fälle unterteilen [45]. Die WHO teilt das Lungenkarzinom in weitere Subtypen ein [118].

TNM-Klassifikation

Bei der TNM-Klassifikation handelt es sich um ein weltweit anerkanntes System um eine Tumorausbreitung klinisch (cTNM) sowie histopathologisch (pTNM) ermitteln zu können. Es dient der einheitlichen Bewertung der Tumorausbreitung. Hierzu betrachtet man die Tumorgöße (T), den Befall der Lymphknoten (N) sowie die Fernmetastasierung (M). Auf dem Boden des TNM-Systems erfolgt die Stadieneinteilung (s. Tab. 1 und 2). Seit 2010 gilt die 7. Auflage der TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach der UICC [104]. Diese Arbeit bezieht sich auf die 6. Auflage [105].

Bei dem sehr aggressiv wachsenden und frühzeitig metastasierenden SCLC ist eine Einteilung nach dem TNM-System von untergeordneter Bedeutung. Stattdessen wird es nach der VALG in „very limited disease“ in 5% der Fälle, in „limited disease“ in 15-25% der Fälle sowie in „extensive disease“ in 70-80% der Fälle eingeteilt und die dazu korrelierende Therapie gewählt (s. Tab. 3 und 6) [26; 106; 119; 132].

Tab. 1: Klinische TNM (Tumor, Node, Metastasis)-Klassifikation nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer); 5. Und 6. Auflage [105]

T Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)*
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe und Ausdehnung: ○ Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung ○ Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina ○ Tumor infiltriert viszerale Pleura ○ assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge

1 Einleitung

T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
----	--

T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder getrennte Herde im gleichen Lungenlappen oder Tumor mit malignem Pleuraerguss**
----	---

N regionäre Lymphknoten

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
----	---

N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
----	--

N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/ oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
----	---

N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/ oder subkarinalen Lymphknoten
----	---

N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
----	---

M Metastasen

Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
----	--

M0	Keine Fernmetastasen
----	----------------------

M1	Fernmetastasen
----	----------------

* Seltener, sich oberflächlich ausbreitender Tumor jeder Größe mit einer nur auf die Bronchialwand begrenzten Infiltration wird auch dann, wenn er sich weiter proximal ausdehnt, als T1 klassifiziert.

** Die meisten Pleuraergüsse bei einem Lungenkarzinom sind durch den Tumor verursacht. Soweit die maligne Genese durch mehrfache zytologische Untersuchungen oder (zuverlässiger) thorakoskopisch ausgeschlossen wurde, kann der Tumor als T1, T2 oder T3 eingestuft werden.

1 Einleitung

Tab. 2: Stadieneinteilung NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) unter Berücksichtigung von T, N und M (Tumor, Node, Metastasis) nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer); x = nicht bestimmbar, Tis = Tumor in situ; 5. und 6. Auflage [105]

Stadium	T	N	M
okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
Stadium IIIA	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Stadium IIIB	jedes T	N3	M0
	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tab. 3: Stadieneinteilung des SCLC (Small-Cell Lung Cancer) nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer) und VALG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group) [26]; TNM = Tumor, Node, Metastasis

Stadium	TNM	Definition
Very limited disease	T1-2 N0-1	Auf die Lunge begrenzter Primärtumor ohne mediastinalen Lymphknotenbefall
Limited disease	T3-4 N0-1 T1-4 N2-3	Beschränkt auf einen Hemithorax mit oder ohne ipsi-, oder kontralaterale mediastinale oder ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Ergebnis
Extensive disease	M1	Alle Stadien, die über ein „limited disease“ hinausgehen

1.1.3 Diagnostik

Nach der Diagnose, die mikroskopisch-morphologisch gesichert wird, schließt sich die Ausbreitungsdiagnostik, das Primärstaging an.

Die Ausbreitungsdiagnostik („Staging“)

Ein präzises Staging bei gesicherter Diagnose ist die Voraussetzung, um die optimale Therapie oder Therapiekombination wählen zu können [23]. Es wird nach den von der UICC entwickelten TNM-Kriterien standardisiert [105]. Fehlbeurteilungen, falsch negative oder falsch positive Befunde können gravierende Folgen nach sich ziehen. So können zu niedrig eingestufte Patienten unnötigen Interventionen zugeführt werden oder zu hoch eingestuften Patienten eine eigentlich notwendige kurative Operation vorenthalten werden, was die Prognose maßgeblich beeinflusst. Die Sensitivität der CT beim Staging wird in vielen Studien berechnet und reicht von 56% - 86% bei einer Spezifität von 69%-93% [49; 90; 100]. Eine Erklärung für die große Spannweite der Werte ist, dass unterschiedliche Generationen von CT-Geräten eingesetzt wurden sowie eine divergente Verwendung von Kontrastmittel in den verschiedenen Studien erfolgte [57]. Die CT findet weiterhin breite Anwendung beim präoperativen Staging des Lungenkarzinoms. Dabei sollten stets auch deren Limitationen aufgezeigt werden. So berichten viele Studien zwar über eine präzise Genauigkeit beim T-Staging jedoch über Defizite beim N-Staging [74]. Aufgrund der Tatsache, dass bei der Auswertung der CT-Befunde die Größe als pathologisches Kriterium herangezogen wird, kommt es z.B. durch die Unfähigkeit Mikrometastasen in normalgroßen Lymphknoten zu detektieren einerseits zu falsch negativen Ergebnissen sowie andererseits zu einer hohen Zahl falsch positiver Ergebnisse, da vergrößerte Lymphknoten z.B. auch durch Entzündungsreaktionen bedingt sein können und nicht zwangsläufig mit einer Malignität korrelieren. In den 2009 revidierten Leitlinien RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) wurde der Durchmesser der kleinen Achse eines als pathologische geltenden Lymphknotens in der Beurteilung mittels bildgebender Verfahren von 10mm auf >15 mm angehoben. Somit ist bezüglich des N-Stagings ein Rückgang der falsch positiven Ergebnisse zu erwarten [25]. Neben der Anzahl falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse, können aufgrund von Fehlbeurteilungen mittels Computertomographie falsche Stadieneinteilungen mit teils gravierenden Konsequenzen folgen. So wird unter anderem auch darüber diskutiert, ob langsam wachsende und auch

indolente Lungentumore zu einer Einteilung in ein solch falsch hohes Stadium ursächlich sein können [87; 109]. Durch die Datenlage wird vermittelt, dass eine Evaluation durch die CT als Ausgangspunkt für eine Therapiewahl nicht ausreichend zu sein scheint, woraufhin multiple Studien die Effektivität der PET-CT prüften. Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass besonders die PET-CT bei der Beurteilung von infiltrierten Lymphknoten ein sehr präzises Verfahren darstellt, da sie morphologische als auch funktionelle Informationen liefert. Sie ist ein nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren bei dem mittels Radiopharmaka physiologische Funktionen und biochemische Prozesse dargestellt werden. Ein gesteigerter Glukosemetabolismus wird durch die vermehrte Ansammlung von Radioisotopen gekennzeichnet und durch die PET-CT detektiert. Ein solch erhöhter Stoffwechselmetabolismus kann in Tumorgewebe auftreten, aber auch durch inflammatorische Prozesse hervorgerufen werden [49]. Um die Dignität also besser beurteilen zu können, bedient man sich der SUV (Standardized Uptake Value), die je nach Maß der Aufnahme eher für oder gegen einen malignen Prozess spricht. Eine hohe SUV spricht eher für einen malignen Prozess [120]. Die früher verwendete isolierte PET zeigt einige Nachteile, da verdächtige Läsionen nicht präzise lokalisiert werden können. Seit der Einführung der mit einer CT kombinierten Variante, der PET-CT und seit der Kostenübernahme im Rahmen des Stagings des Lungenkarzinoms im Jahre 2007 findet die PET-CT vermehrt Anwendung [13; 114]. Die PET-CT hat einen besonders hohen Stellenwert im Rahmen des mediastinalen Stagings, bei der Auffindung von Fernmetastasen sowie zur Beurteilung Rezidiven als auch seit Neuestem um ein frühzeitiges Therapieansprechen zu verifizieren [53; 76]. Die Spezifität der PET-CT liegt bei 82- 95% bei einer Sensitivität von 72- 92% [114]. Bei Läsionen von einer Größe über 10mm beträgt die Sensitivität sogar 96% [30]. Bei Läsionen unter 10mm berichten Nomori et al allerdings von einer sinkenden Sensitivität der isolierten PET aufgrund mangelnden Auflösungsvermögens [84]. Bezüglich des Nachweises von Fernmetastasen beträgt die Sensitivität der PET-CT 93% bei einer Spezifität von 96%. In rund 15% erfolgt dieser Nachweis unerwartet und hat eine Einteilung in ein in der Regel inoperables Stadium zur Folge [73]. So konnte Verhagen et al zeigen, dass bei 15% der Patienten Fernmetastasen durch das PET-CT detektiert wurden, während andere bildgebende Verfahren keine Auffälligkeiten zeigten [124]. Eine Ausnahme stellen hier die Detektion von Hirnmetastasen bei Lungenkarzinompatienten dar. Hier liegt die Sensitivität der PET-CT bei nur 60% und ist somit diesbezüglich der CT und der MRT

deutlich unterlegen [72]. Viele Studien und Metaanalysen zeigen den direkten Vorteil der PET-CT gegenüber der CT bei potenziell operablen Stadien des NSCLC als auch beim SCLC [30; 37; 114]. Lardinois et al zeigten diese Überlegenheit der PET-CT besonders im Vergleich zur CT, zur isolierten PET als auch im Vergleich zu einer visuellen Kombination aus PET und CT, die nach der separaten Aufnahme übereinandergelegt wurden [61]. Die Überlegenheit der PET-CT lässt sich dadurch erklären, dass angesichts der anatomisch korrelierten Radionukleotidaufnahme eine präzisere Lokalisation und Abgrenzung des Tumors ermittelt werden kann. Die Genauigkeit des bildgebenden Verfahrens wird unter anderem durch Magnani et al beschrieben. Die Studie vergleicht das klinische Staging durch die PET-CT mit dem pathologischen Staging und kommt auf eine Übereinstimmung bei TNM insgesamt in 89% [70]. Die Studie von Herder et al berichten von keiner signifikanten Unterscheidung der CT mit der PET-CT im Rahmen des Primärstagings beim Lungenkarzinom [41].

Ebenso wie die CT stößt aber auch die PET-CT an ihre Grenzen. Falsch positive Ergebnisse sind bedingt durch die erhöhte FDG-Aufnahme durch inflammatorische Prozesse und granulomatöse Erkrankungen. Falsch negative Ergebnisse werden einerseits durch die Unfähigkeit der PET-CT, Mikrometastasen zu detektieren, andererseits durch eine geringe FDG-Aufnahme z.B. durch bronchoalveoläre Karzinome verursacht. PET-negative Befunde bedeuten also nicht immer zwangsläufig den Ausschluss eines malignen Geschehens [49]. Der Einsatz der PET-CT zusätzlich zu den konventionellen bildgebenden Verfahren führte in 20–30% der NSCLC Patienten zu einer Einteilung in ein höheres Stadium [12]. Durch die signifikant verbesserte Stadieneinteilung [61] durch die PET-CT und die daraus resultierende verbesserte Auslese der inoperablen Stadien, konnte nicht nur die Anzahl der Mediastinoskopien sondern auch die Anzahl der unnötigen Operationen um die Hälfte gesenkt werden [30; 122]. Durch den Einsatz der PET-CT lässt sich auch eine Verminderung der Thorakotomien gesamt vermerken. Einen positiven Einfluss auf die Mortalität aufgrund dessen kann jedoch nicht beobachtet werden [29]. Auch beim SCLC wurde gezeigt, dass durch den Einsatz der PET-CT einige Patienten, die zuvor in das Stadium der „limited disease“ eingestuft wurden, richtigerweise in das Stadium „extensive disease“ hochgestuft werden konnten und somit andere Therapieoptionen erhielten [9; 31]. Die erwähnten Fehlerquoten führen zu einem Bedarf an präziseren Methoden der Ausbreitungsdiagnostik. PET-positive Befunde müssen histologisch oder zytologisch gesichert werden [9; 60].

Wohingegen der Einsatz invasiver Maßnahmen bei PET-negativen Befunden kontrovers diskutiert wird. Von dieser Diskussion ausgenommen sind PET-negative Befunde bei zentralen Tumoren und bronchoalveolären Karzinomen, die in jedem Falle gesichert werden sollten [41]. Neueste Studien berichten über die prognostische Aussagefähigkeit eines neuen PET-Markers (L-[3-18F] - Methyl Tyrosine; 18F-FMT). Die erhöhte Aufnahme des PET-Markers in Primärtumoren ist ein unabhängiger Vorhersagewert bezüglich einer schlechten Prognose bei Patienten mit Adenokarzinomen. Es bedarf weiterer Studien um das Verhalten des neuen Markers vollständig zu verstehen [54]. Ein weiteres bildgebendes Verfahren der Ausbreitungsdiagnostik ist die MRT. Durch ihren verstärkten Weichteilgewebekontrast lassen sich insbesondere auch Beziehungen zum Mediastinum und zur Brustwand besser abschätzen. Die Ergebnisse des Thoraxstaging sind prinzipiell mit denjenigen einer CT vergleichbar. Trotz allem wird die MRT beim Lungenkarzinom vor allem in folgenden Situationen angewandt: Sulcus-superior-Syndrom, Tumore mit Kontakt zur Wirbelsäule [56], bei SCLC in kurativer Therapieabsicht sowie bei SCLC vor einer prophylaktischen Bestrahlung. Vor Allem ist die MRT aber Mittel der Wahl bei Hirnmetastasen [68; 108]. Weitere bildgebende Verfahren, die beim Primärstaging Anwendung finden, sind die Thoraxsonographie, die bevorzugt bei Verdacht auf Brustwandinfiltration angewandt wird und die Skelettszintigraphie, ein Verfahren, das von der PET-CT bezüglich der Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik von Knochenmetastasen deutlich übertroffen wird [102]. Invasive diagnostische Methoden zur histologischen Sicherung des besonders wichtigen mediastinalen Lymphknotenstatus werden empfohlen [49; 61; 100]. Angewandte chirurgisch invasive Verfahren sind die Mediastinoskopie und die Videoassistierte Thorakoskopie (VATS s.o.). Diese werden unter Intubationsnarkose durchgeführt und ermöglichen größere Probeentnahmen.

1.1.3.1 T-Staging

Beim T-Staging werden die Tumorgröße und dessen eventuelle Infiltrationen in die Umgebung ermittelt. Um diesen Wert zu bestimmen, sind heutzutage hauptsächlich die Röntgen-Thorax-Aufnahme, die CT, die MRT sowie die PET-CT gebräuchlich.

Die Röntgen-Thorax-Aufnahme gehört zu den Basisuntersuchungen und dient der Erfassung von Rundherden, Raumforderungen, Mediastinalverbreiterung, Atelektasen sowie Pleuraergüssen, die alle auf einen malignen Prozess hinweisen können. Eine

Differenzierung zwischen benignem und malignem Pleuraerguss (T4) ist hierbei nicht möglich. Bei positiven oder unklaren Befunden sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Zur genauen Beurteilung des Mediastinums ist das Verfahren nicht ausreichend [23]. Die kontrastmittelverstärkte Aufnahme des Thorax und Oberbauchs mittels CT gehört ebenso zu den Basisuntersuchungen eines Lungenkarzinompatienten. Um eine exakte Einteilung in die T-Stadien erhalten zu können, muss neben der Bestimmung der Größe auch eine eventuelle Infiltration z.B. der viszeralen Pleura (T2) oder der Brustwand (T3) im CT beurteilt werden [80]. Inwiefern das mittels der CT möglich ist, wird besonders im Rahmen der Beurteilung der Infiltration der Brustwand kontrovers diskutiert [49].

Die kombinierte PET-CT zeigt besonders durch die verbesserte Beurteilungsfähigkeit der Brustwand, des Zwerchfells, der mediastinalen Pleura, des Perikards, des Hauptbronchus (T3-Staging) als auch jeder Infiltration des Mediastinums, der Wirbelkörper und der Infiltration anderer vitaler Strukturen (T4-Staging) klare Vorteile gegenüber der isolierten PET [61]. Trotzdem ist die Fähigkeit einer Bestimmung der T3/T4 Infiltration durch die PET-CT noch nicht abschließend evaluiert. Die gute Beurteilungsfähigkeit eines T4 Stadiums aufgrund eines malignen Pleuraerguss, konnte hingegen durch Toaff et al belegt werden [112]. Die Übereinstimmungen der mittels PET-CT ermittelten Stadien im Vergleich zu den pathologisch ermittelten T-Stadien reichen in vorbeschriebenen Studien von 70-88% [11; 18; 61; 87]. Eine Heraufstufung durch die PET-CT im Rahmen des T-Stagings erfolgte in 5% - 8%, eine Herabstufung in 6% - 24% der Fälle [11; 18]. Albes et al beschrieben Heraufstufungsraten von 2,5% sowie Herabstufungsraten von 10%. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass bei jener Studie lediglich mit einer visuell kombinierten PET-CT gearbeitet wurde [2]. Eine Ursache für eine Unterschätzung der Tumorausbreitung ist das schlechte Auflösungsvermögen sowie die geringe Trennschärfe des bildgebenden Verfahrens. So zeigte bereits Nomori et al, dass bei Läsionen unter 1cm die Sensitivität der PET-CT rapide sinkt, was zur Folge hat, dass Läsionen in jenem Größenbereich zu Fehlinterpretationen führen können [84]. Ebenso führen langsam proliferierende und somit nur geringfügig FDG-anreichernde Karzinome wie etwa Karzinoide und bronchoalveoläre Karzinome zu einer Unterschätzung des Tumorstadiums [16; 39]. Zu beachten ist zudem der zeitliche Abstand zwischen Erhebung des TNM-Stadiums mittels PET-CT und operativem Eingriff und somit histopathologischer Sicherung. Bei einem sehr großen zeitlichen Abstand, können die Zahlen der Genauigkeiten, Unter,- und Überschätzung beeinflusst werden. Ursachen für

Überschätzung bzgl. des T-Stadiums sind in den meisten Fällen entzündliche Prozesse während der Durchführung der PET-CT. In vielen Studien wurde bereits gezeigt, dass Im Zuge einer ablaufenden Entzündungsreaktion der Glukosestoffwechsel durch etwa aktivierte Makrophagen gesteigert wird. Durch die Akkumulation von FDG, ist eine Differenzierung zu malignen Läsionen, bei denen ebenfalls ein erhöhter Glukosestoffwechsel auftritt, erschwert [22; 110]. Es wird also davon ausgegangen, dass entzündliche Prozesse wie etwa anthrakotische Prozesse, Pneumonien, die während der PET-CT-Aufnahme im Körper stattfinden, zu einer Erhöhung der Rate falsch positiver Ergebnisse beziehungsweise zu einer Stadienüberschätzung führen können. Auch physiologisch bedingte Anreicherungen von FDG wie etwa diejenige am Herzen, am Gehirn, im Gastrointestinaltrakt sowie in der quergestreiften Muskulatur oder eine vermehrte Anreicherung unter Kälteexposition mindern die diagnostische Genauigkeit des Verfahrens und erhöhen die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse. Des Weiteren wird eine vermehrte FDG Aufnahme bei Traumafällen und in den wie schon genannten infektiösen Erkrankungen wie Tuberkulose, Aspergillose, Histioplasmose und Sarkoidose beschrieben [49; 58].

Die MRT-Untersuchung hingegen wird beim T-Staging nur angewandt um auf Grund des verstärkten Weichteilgewebskontrast Beziehungen zum Mediastinum und zur Brustwand besser abschätzen zu können. Insbesondere wird das Verfahren bzgl. des T-Stagings beim Sulcus-superior-Syndrom sowie bei Tumoren mit Kontakt zur Wirbelsäule angewandt [56].

1.1.3.2 N-Staging

Beim N-Staging werden die Lymphknoten bezüglich der Größe und Lokalisation beurteilt. Eine akkurate Beurteilung der mediastinalen Lymphknoten hat einen großen Einfluss auf Therapiewahl, Therapieoptionen und Prognose. Die Einteilung erfolgt durch die schon erwähnte TNM-Klassifikation. Dem N2-Status kommt dabei eine besondere Gewichtung zu, da dieser in weitere Gruppen eingeteilt werden kann und Einfluss auf Therapie und Prognose hat. Die Einteilung in die vier prognostischen Untergruppen erfolgt entweder präoperativ (N2_{IIIA3} und N2_{IIIA4}), während (N2_{IIIA2}) oder nach (N2_{IIIA1}) kompletter Tumorresektion mit mediastinaler Lymphadenektomie (s. Tab. 4 und 8). Von pathologisch vergrößerten Lymphknoten spricht man definitionsgemäß ab einer Größe von über 10 mm,

1 Einleitung

in den revidierten RECIST Leitlinien ab einer Größe von über 15 mm im kleinen Durchmesser [25; 60].

Robinsonstadium	Definition
IIIA ₁	Mediastinale Lymphknotenmetastasen bei der postoperativen histologischen Aufarbeitung in einem Lymphknotenlevel
IIIA ₂	Intraoperative Feststellung des Befalls eines Lymphknotenlevels
IIIA ₃	Befall einer oder mehrere Positionen, präoperativ festgestellt durch Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
IIIA ₄	„Bulky“* oder fixierte Lymphknoten

Tab. 4: N2-Status nach Robinson [92] , N = Node, PET = Positronenemissionstomographie

*„bulky“: mediastinale Lymphknoten > 2-3 cm mit extrakapsulärer Infiltration oder Befall mehrerer N2-Lymphknoten oder Gruppen multipler, positiver kleinerer (1-2cm großer) Lymphknoten

Die mediastinalen Lymphknoten betreffend liegt die Sensitivität der CT bei 57- 64% bei einer Spezifität von 61- 82% [40; 114]. Etwa 40% aller durch die CT als pathologisch gewerteten Lymphknoten werden als gutartig verändert sowie etwa 20% aller als unauffällig beschriebener Lymphknoten als maligne infiltriert beschrieben [74; 102]. Auch die neuesten Studien berichten von bis zu 18-23% falsch positiven und 20-40% falsch negativen Ergebnissen [49]. Da bei der Beurteilung der Stadien durch die CT die Größe der Lymphknoten das einzige Kriterium darstellt, führen auch vergrößerte Lymphknoten z.B. im Rahmen einer Entzündung oder einer Silikose zu positiven Ergebnissen die sich in den 18-23% falsch positiven Ergebnissen widerspiegeln. Andererseits können Mikrometastasen in normalgroßen Lymphknoten durch die CT nicht detektiert werden, was zu der hohen Anzahl falsch negativer Ergebnisse führt [87]. Besonders Adenokarzinome scheinen sich in normalgroßen Lymphknoten abzusiedeln, was dazu führt, dass jene durch das CT nicht so sensitiv gefiltert werden wie z.B. ein Plattenepithelkarzinom [79]. Shim et al verglichen das N-Staging der CT mit dem pathologischen Staging und kamen auf eine Übereinstimmung in

69% der Fälle [100]. In 31% kam es folglich zu Fehleinschätzungen, die gravierende Folgen haben können. De Wever et al beschrieben eine Heraufstufung des N-Status durch die CT in bis zu 28% und eine Herabstufung in bis zu 6% der Fälle [18]. Bezüglich der Lymphknoten ist die alleinige CT für eine klinische Entscheidungsfindung zu ungenau, jedoch hilfreich um ein angebrachtes Verfahren zur Biopsatentnahme zu wählen.

Ein präziseres Verfahren zur Beurteilung von Lymphknotenmetastasen stellt die ^{18}F -FDG-PET-CT dar. Besonders bei der Identifikation von hilären, mediastinalen und supraklavikulären Lymphknoten ist die PET-CT ein zuverlässiges Mittel und zeigt gegenüber anderen bildgebenden Verfahren klare Vorteile [61]. Verschiedene Metaanalysen zeigen eine Sensitivität von 74- 85% bei einer Spezifität von 85- 90% für die Unterscheidung eines N0/1 gegenüber einem N2/ N3- Status [37; 102; 114]. Durch die Fähigkeit der Detektion von akkumulierender Radionukleotide auch in normalgroßen Lymphknoten ist die Sensitivität der PET- CT für die frühzeitige Metastasierung höher als diejenige der CT [40; 100].

Die Übereinstimmung des N-Stagings durch die PET-CT mit dem pathologischen Staging liegt vorbeschrieben zwischen 78- 81% [11; 18; 61]. Die Prozentzahl der Überschätzung sowie Unterschätzung beträgt hierbei jeweils 16% und zwischen 4%-5% [11; 18]. Ursächlich für die 16% Fehlinterpretation können inflammatorische oder granulomatöse Prozessen wie Silikosen und Tuberkulosen darstellen. Durch das Aufzeigen von metabolischen Prozessen durch die PET-CT ist ähnlich wie beim T-Staging schon beschrieben eine Unterscheidung von Malignom und Entzündung oftmals schwierig [49]. Des Weiteren wird eine mangelnde Differenzierungsfähigkeit zwischen zentralem Tumor und infiltriertem Lymphknoten beschrieben, was sich wiederum auf die Rate falsch positiver Ergebnisse auswirken kann [110]. Eine mögliche Ursache der 4%-5% unterschätzen N-Stadien stellen nicht detektierte Mikrometastasen dar. Wenn die Mikrometastase durch die PET-Kamera nicht erfasst wird, führt auch die damit kombinierte CT aufgrund ihres mangelnden Auflösungsvermögens bei jenen Größen nicht zu einem Entdecken der Metastase [61; 100]. Eine weitere Ursache für fälschlicherweise negative PET-CT Befunde können bronchoalveoläre Karzinome sein, die nur wenig FDG aufnehmen sowie zentrale große Tumoren, bei denen eine Unterscheidung zur mediastinalen Lymphknoteninfiltration schwierig sein kann [6].

Die Datenlage zeigt, dass die heutzutage gebräuchlichen bildgebenden Methoden zwar richtungsweisend, aber nicht ausreichend präzise sind, um die Infiltration der Lymphknoten beurteilen zu können und um daraus ein adäquates Stadium und die damit verbundene Therapie und Prognose abzuleiten. Einerseits können also PET-negative Befunde eine Malignität nicht sicher ausschließen, PET-positive Befunde andererseits auch keine Malignität sicher nachweisen. Fehler in der Stadieneinteilung können zu unnötigen invasiven Eingriffen oder zur Vorenthaltung von Tumorresektion bei eigentlich noch operablen Stadien führen. Die Methode der Wahl zur Sicherung oder zum Ausschluss eines mediastinalen Lymphknotenbefalls ist die zervikale Mediastinoskopie. Bei einer niedrigen Zahl von Morbidität (1,5%) und Mortalität (0,4%) können selten auftretende Komplikationen wie Nervenläsion (0,7-0,9%), Pneumothorax (0,5-0,7%), Verletzungen der Gefäßen oder eine Mediastinitis zu verheerenden Folgen führen [98]. Die Mediastinoskopie weist eine Sensitivität von 78- 96% bei einer Spezifität von 100% in den beurteilbaren Lymphknoten im oberen Mediastinum auf und wird nach etablierten Standards durchgeführt [14]. Sie erfasst Lymphknotenstationen an den Positionen 2R, 2L, 4R, 4L und 7 was dem oberen Mediastinum entspricht [21; 89]. Angewandt wird sie bei Patienten mit in der CT vergrößerten oder in der PET-CT verdächtigen mediastinalen Lymphknoten. Kontraindiziert ist das Verfahren bei Patienten mit eingeschränkter Fähigkeit der Nackenextension. Es wird darüber diskutiert, ob die Mediastinoskopie als Routine bei allen NSCLC-Patienten unabhängig des mediastinalen Lymphknotenstagings durch bildgebende Verfahren durchgeführt werden soll und ob sie überhaupt zu einer Verminderung der unnötigen Thorakotomien führt, was die Studie der Canadian Lung Oncology Group widerlegte [50]. Seit der Einführung der PET-CT aber konnte zumindest für das Stadium I der NSCLC kein signifikanter Vorteil der zusätzlich mediastinoskopierten Patienten gezeigt werden [75]. Bei positiven Befunden der Mediastinoskopie liegt ein N2-N3 Stadium vor. Die Durchführung einer kurativen Operation ist dann meist nicht mehr möglich und das Gesamtüberleben sinkt [14]. Die hohe falsch negative Rate von 10% kann durch die fehlende Beurteilung aller Lymphknotenstationen des Mediastinums herrühren. Zur Erfassung zusätzlicher Lymphknoten kann auf die erweiterte Mediastinoskopie zurückgegriffen werden, die auch die Lymphknotenstationen 5 und 6 erfasst (s. Tab. 5 und Tab. 6).

1 Einleitung

Tab. 5: Einteilung der Lymphknotenstationen beim invasiven mediastinalen Staging [81; 83]

Lokalisation	Subgruppe der Lokalisation	Nummerierung
Oberes Mediastinum	Hoch mediastinal	1
	Hoch paratracheal	2
	Retrotracheal	3
	Tief paratracheal	4
Aortale Lymphknoten	Subaortal	5
	Paraaortal	6
Unteres Mediastinum	Subkarinal	7
	Paraösophageal	8
	Ligamentum pulmonale	9
	Hilär	10
N1-Lymphknoten	Interlobär	11
	Lobär	12
	Segmental	13
	Subsegmental	14

Tab. 6: Mittels invasiver Methoden zu erreichende Lymphknotenstationen beim mediastinalen Staging [131]; N= Node

Verfahren zum invasiven mediastinalen Staging	Zugängliche Lymphknotenstationen
Standard Mediastinoskopie	Oberes Mediastinum (2,4), unteres Mediastinum (7)
Erweiterte Mediastinoskopie	Oberes Mediastinum (2,4), unteres Mediastinum (7), aortale Lymphknoten (5,6)
VATS (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery)	Oberes Mediastinum (2,4), unteres Mediastinum (7,8,9), aortale Lymphknoten (5,6)

1 Einleitung

Transbronchiale Nadelaspiration	Oberes Mediastinum (2,4), unteres Mediastinum (7) , N1-Lymphknoten (11-14)
TTNA (Transthoracic Needle Aspiration)	Oberes Mediastinum (2,4)
EUS-FNA (Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration)	Subaortal (5), unteres Mediastinum (7,8,9)
EBUS-TBNA (Endobronchial Ultrasound Transbronchial Aspiration)	Oberes Mediastinum (2,4), unteres Mediastinum (7), N1-Lymphknoten (11-14)

Eine präzisere Beurteilung der Lymphknotenstationen 5 und 6 bietet die VATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery). Im Gegensatz zur Mediastinoskopie können hier auch die Lymphknotenstationen 8 und 9 sowie der Tumorstatus, eine eventuelle Pleurakarzinose oder Pleuraerguss beurteilt werden. Eine Limitation des Verfahrens stellt die eingeschränkte Beurteilungsfähigkeit der kontralateralen Seite dar [82]. Die VATS als auch die Mediastinoskopie wird in Intubationsnarkose durchgeführt.

Die bronchoskopische Materialgewinnung kann hingegen unter Lokalanästhesie erfolgen. Bei der TTNA (Transthoracic Needle Aspiration) berichtet Toloza et. al von einer Sensitivität bei der Beurteilung des Mediastinums von 91% und einer falsch negativen Zahl von bis zu 50%. So gehört die TTNA nicht zur ersten Wahl des mediastinalen Stagings. Bezüglich der Diagnosesicherung bleibt sie weiterhin sehr nützlich [113; 131]. Eine häufig auftretende Komplikation ist der iatrogene Pneumothorax.

Die EUS ermöglicht eine Bildgebung des hinteren Mediastinums sowie des oberen Retroperitoneums. Eine Metaanalyse beschreibt eine Sensitivität von 81-97% bei einer Spezifität von 83- 100% für die Diagnose von Lymphknotenmetastasen im hinteren Mediastinum durch die EUS-FNA [57]. Larsen et al. berichten von einer Reduktion unnötiger Thorakotomien durch den Einsatz der EUS-FNA, da diese oftmals einen durch die Mediastinoskopie nicht erkannten N2/N3 Status aufdeckt [62].

Für das Staging des hinteren Mediastinums wird dem EUS-FNA gegenüber der PET-CT eine höhere Genauigkeit zugeschrieben [32]. Limitationen, die das Verfahren aufzeigen sind, wie auch schon bei der TTNA die hohen falsch negativen Zahlen und die Unfähigkeit der Methode, bestimmte Regionen zu beurteilen, die auf Grund der luftgefüllten Trachea nicht darzustellen sind [126].

Ein Verfahren der interventionellen Bronchoskopie beim mediastinalen Staging stellt die EBUS-TBNA dar. Die durch die EBUS-TBNA erreichten Lymphknotenstationen sind zunächst diejenigen, die auch die Mediastinoskopie erfasst als auch zusätzlich die Stationen 10, 11 und 12. Yasafuku et al. beschreiben eine Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit von je 95,7%, 100% sowie 97,1% [130]. Im Vergleich zur CT und zur PET-CT zeigt die EBUS-TBNA bezüglich des mediastinalen Stagings eine Sensitivität von 77%, 80% und 92%, eine Spezifität von 55% und 70% sowie eine Genauigkeit von je 61%, 72%, 98% [131].

Herth et al. zeigen, dass sogar Patienten mit einem radiologisch beurteilten normalen Mediastinum von einer EBUS-TBNA profitieren können [43]. Es können Mediastinoskopien, Thorakotomien als auch Thorakoskopien eingespart werden.

Durch die gute Beurteilungsfähigkeit des unteren und hinteren Mediastinums durch die EUS-FNA und derjenigen des oberen und vorderen Mediastinums durch die EBUS-TBNA kann durch die Kombination der beiden Verfahren das komplette Mediastinum beurteilt werden. Jene Kombination könnte andere invasive Verfahren zur Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstagings ersetzen [125; 133].

1.1.4 Therapie und Prognose

NSCLC

Die optimale Behandlungswahl für das NSCLC richtet sich nach dem Erkrankungsstadium sowie dem Allgemeinzustand des Patienten. Zur Einschätzung des Gesamtstatus beachtet man besonders das ECOG-Stadium, die Komorbiditäten als auch die kardiorespiratorischen Reserven.

Als in der Regel operabel geltende Stadien sind: IA, IB, IIA, IIB sowie selektiv Patienten im Stadium IIIA [87]. Bei der chirurgischen Tumorsektion muss die funktionelle, technische als auch die medizinische Operabilität gegeben sein. Bei selektionierten Patienten kann durch genaue Begründung auch in höheren Erkrankungsstadien noch eine kurative

Tumorresektion von Nutzen sein. Die Strahlentherapie/ Chemotherapie wird neoadjuvant, adjuvant oder palliativ angewandt. Unter den vielfältigen Chemotherapeutika sind die platinbasierten Doubletten die am häufigsten verwendeten. In fortgeschrittenen Stadien bewirkt ein zusätzlicher Einsatz von Antikörpern gegen Angiogenesefaktoren eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, aber auch eine erhöhte therapieassoziierte Sterblichkeit [95].

Eine weitere Therapiemöglichkeit kann einer Subgruppe der NSCLC Patienten geboten werden und zwar denjenigen, die Träger einer EGFR-Mutation sind. Dies sind vermehrt Nichtraucher, Patienten mit Adenokarzinomen, Frauen sowie Asiaten. Die Gabe des EGFR-Tyrosinkinaseinhibitors wie etwa Gefitinib oder Erlotinib (1. Generation) zeigte im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie bei Patienten mit EGFR-Mutationen in fortgeschrittenem Stadium des Lungenkarzinoms einen signifikanten Vorteil bezüglich des progressionsfreien Intervalls sowie der Lebensqualität [78; 93]. Ebenso zeigte sich jedoch 8-10 Monate nach Therapiebeginn eine deutliche Progression der Erkrankung aufgrund einer medikamentenassoziierten erworbenen Resistenz, der sogenannten T790M-Mutation [99]. In dieser Situation kann ein Tyrosinkinaseinhibitor der dritten Generation eingesetzt werden [51]. Die zweite Generation der EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren binden im Gegensatz zu denjenigen der ersten Generation irreversibel an die EGFR-Domäne wodurch eine verbesserte Wirksamkeit sowie eine eventuelle Möglichkeit der Therapie der erworbenen Resistenz erwartet wird.

Stadium I/II und IIIA (T3N1M0) (s. Tab. 7)

Die Therapie der Wahl in diesen Stadien ist die Lobektomie und ipsilaterale Lymphknotendissektion in kurativer Absicht. Bei bestimmten Lokalisationen kommt eine parenchymsparende Manschettenresektion in Betracht. Pneumonektomien sind eher die Ausnahme. Patienten, die aufgrund ihrer Lungenfunktion oder zahlreicher Komorbiditäten nicht operiert werden können, erhalten eine adjuvante perkutane Strahlentherapie [94]. Adjuvante Chemotherapien werden ab Stadium IIA empfohlen [78].

1 Einleitung

Tab. 7: Therapie und Prognose des NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer); TNM = Tumor, Node, Metastasis; 5-JÜR = Fünfjahresüberlebensrate; VEGF= Vascular Endothelial Growth Factor; ALK= anaplastische Lymphomkinase

Stadium		Therapieempfehlung	Prognose 5-JÜR
IA	T1N0M0	Kurative Tumorresektion	69%-89% [80]
IB	T2N0M0	Kurative Tumorresektion	52%-75% [85]
IIA	T1N1M0	Kurative Tumorresektion+ adjuvante Chemotherapie [78; 117]	45%-52% [80]
IIB	T2N1M0	Kurative Tumorresektion+ adjuvante Chemotherapie [78]	33% [80]
IIIA	T3N1M0	Kurative Tumorresektion+ adjuvante Chemotherapie	24%-44% [80]
	T1N2 _{IIIA1} M0	Kurative Tumorresektion+ adjuvante Radiochemotherapie [96]	
	T1N2 _{IIIA2} M0		
	T1N2 _{IIIA3} M0	Gegenstand der Forschung (s. Tab. 8)	
	T1N2 _{IIIA4} M0	Radiochemotherapie [1; 116]	
	T3N2M0		
IIIB	T4N0-1M0	Kurative Tumorresektion [116]	Mediane Überlebenszeit
	jedes T, N3, M0	Radiochemotherapie	8-12 Monate
	T4, jedes N, M0	Radiochemotherapie, alleinige Radiatio oder wie Stadium IV	
IV	jedes T, jedes N, M1	Palliative Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit
		VEGF-Antikörper bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen	8-12 Monate
		Tyrosinkinaseinhibitoren bei aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors oder ALK-Translokation	

Stadium III (s. Tab. 7 und Tab. 8)

1 Einleitung

Die weitere Unterteilung des Stadiums N2_{IIIA} nach Robinson (s. Tab. 6) hat prognostische als auch therapeutische Konsequenzen. Während sich die durchgeführten Studien bei der Wahl der Therapie für die Stadien N2_{IIIA1}, N2_{IIIA2} und N2_{IIIA4} einig sind, werden die Therapiemöglichkeiten für das Stadium N2_{IIIA3} kontrovers diskutiert und sind Gegenstand aktueller Forschung. Bei fehlenden Hinweisen auf mediastinalen Lymphknotenbefall präoperativ erfolgt zunächst die Tumorresektion. Werden hierbei makroskopisch oder mikroskopisch Metastasen nachgewiesen, erfolgt die adjuvante Radiochemotherapie [4].

Für die Therapie des Stadiums N2_{IIIA3} gibt es noch keine evidenzbasierten Standardverfahren. Eine Auswahl der verschiedenen Optionen ist in Tab. 8 wiedergegeben. Insbesondere im Stadium N2_{IIIA3/IIIA4} sollte die Durchführung der Behandlung an Zentren mit entsprechender Erfahrung erfolgen.

Ab Stadium IIIB spricht die UICC von einem in der Regel technisch nicht resektablen Erkrankungsstadium. Mit Ausnahme von Patienten mit minimalem Befall der Karina, der Trachea, des rechten Atriums, minimaler Infiltration der Vena cava oder der Pulmonalarterie (T4N0/1M0-Status) profitieren die Patienten nicht von einer Tumorresektion [24].

Tab. 8: Vergleich der Therapiemodalitäten im Stadium N2_{IIIA3}* bei NSCLC (Non-Small Cell Lung

Therapiemodalität 1	Therapiemodalität 2	Studie	Ergebnis
Neoadjuvante Chemotherapie	OP	Depierre [19]	Kein Unterschied in den Therapiearmen
Definitive Radiochemotherapie	Radiochemotherapie bis 45 Gy + OP	Albain [1]	Überlebensrate bei Operierten erhöht (jedoch nur für Lobektomien als Operationsverfahren)
Neoadjuvante Chemotherapie+ Radiatio	Neoadjuvante Chemotherapie + OP	Van Meerbeck [121]	Kein Unterschied in den Therapiearmen

Cancer); N = Node ; Gy= SI Einheit Gray, OP = Operation

1 Einleitung

*Befall einer oder mehrere Lymphknoten, präoperativ festgestellt durch Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET (Positronenemissionstomographie)

Behandlung und Prognose des SCLC (s. Tab. 9)

Da sich bei der Diagnosestellung des SCLC bereits 70% der Patienten im Stadium der „extensive disease“ befinden und das SCLC sehr chemosensitiv ist, spielt das operative Verfahren beim SCLC eine untergeordnete Rolle. Therapie der Wahl sind Kombinationschemotherapien. Diese sind den Monochemotherapien überlegen [66]. Diese Form der Therapie sollte unverzüglich nach Diagnosestellung beginnen. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung wird bei Remission nach Induktionstherapie empfohlen [5]. Die simultane Tumor- und Mediastinalbestrahlung wird bei „limited disease“ und Befall von Mediastinallymphknoten durchgeführt. Bei „extensive disease“ kann eine konsolidierende Radiatio zu einer Verlängerung des Überlebens führen [103]. Die sogenannte Targeted Therapy zeigt keine erwiesene Wirksamkeit gegen das SCLC [52].

Wichtige Prognoseparameter neben der Tumorausbreitung sind der Allgemeinzustand sowie das Geschlecht wobei Frauen günstiger abschneiden [107; 128]. Die Prognose ist schlecht, da die Diagnose meist erst im Stadium der „extensive disease“ erfolgt und Rezidive früh und häufig auftreten [45].

Tab. 9: Therapie und Prognose des SCLC (Small Cell Lung Cancer); 5-JÜR= Fünfjahresüberlebensrate; N= Node

Stadium	Therapieempfehlung	5-JÜR
Very limited disease	kurative Tumorresektion + Chemotherapie + prophylaktische Hirnradiatio, Mediastinalradiatio [119]	N0: 50-70% N1: 35-40%
Limited disease	kurative Radiochemotherapie [132], prophylaktische Hirnradiatio (bei Remission)	8,5% [106]
Extensive disease	Palliative Chemotherapie+ konsolidierende Radiatio+ prophylaktische Hirnradiatio (bei Remission) + symptomorientierte palliative Radiatio	2,2% [106]

1.2 Studienziel

Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Bestimmung der Genauigkeit des primären thorakalen Stagings bei Patienten mit Lungenkarzinom durch die PET-CT jeweils im Vergleich zum histopathologischen Staging nach diagnostischem oder kurativem chirurgischem Eingriff. Dabei werden einerseits die Stadien separat, als auch kombiniert betrachtet. Zudem werden Ursachen diskordanter Befunde evaluiert und dessen therapeutische Relevanz beurteilt, wobei eine fehlerhafte Einordnung innerhalb der Stadien T1-T3 sowie N0-N1 als prinzipiell unerheblich für die Operabilität gilt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom Januar 2000 bis Januar 2010 wurden 345 Patienten für die Studie rekrutiert. Als primäre Eingangsvoraussetzung galt ein histologisch gesichertes Lungenkarzinom, eine diagnostische oder kurative Operation sowie eine erhaltene PET-CT-Untersuchung zum Primärstaging. 148 Patienten erhielten keine PET-CT und ein Patient fiel aus dem Zeitrahmen, sodass dies zum Ausschluss jener Patienten führte. Ebenso gehörten palliative Operationen, Untersuchungen mittels isolierter PET, nicht aussagekräftige Staging-Ergebnisse (Tx, Nx), Patienten in N3-Stadien die keine Mediastinoskopie oder Minithorakotomie zur Diagnosesicherung erhielten, CUP-Syndrome sowie eine Chemo,- oder Radiochemotherapie zwischen Bildgebung und Operation zu den Ausschlusskriterien. Insgesamt ergab sich eine neue Patientenzahl von 160. Folgende relevante Daten der Patienten wurden durch das Programm Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System (CREDOS) übermittelt: Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Diagnosedatum, ECOG-Status, Grading, histologischer Zelltyp, pathologisches Staging und Vitalstatus im Jahre 2011. Aus dem SAP-Verwaltungssystem des Universitätsklinikums Ulm konnten wir weiterhin folgende Daten retrospektiv erheben: Raucherstatus, Packyears, klinisches Staging durch die PET-CT, CRP-Laborwert bis maximal 5 Tage vor der PET-CT-Untersuchung, klinisches Staging durch CT in 110 Fällen, Datum der Mediastinoskopien in 14 Fällen, OP-Datum, OP-Maßnahme, Aktualisierung des Vitalstatus, Auftreten eines Rezidivs und Datum der Sicherung des Rezidivs.

Eine Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission liegt vor.

2.2 PET-CT

Bei etwa 10 Patienten erfolgte die Untersuchung durch eine isolierte ^{18}F -FDG-PET in externen Häusern. Das restliche Patientenkollektiv wurde mittels des „Discovery LS“ von dem Hersteller General Electric am Universitätsklinikum Ulm untersucht. Das „Discovery LS“ ist eine Kombination aus Advance NXi PET Scanner und Lightspeed CT Scanner.

Technische Grundlagen

Das Prinzip der PET-CT besteht aus der Erzeugung von Schnittbildern, indem es die

2 Material und Methoden

Verteilung des zuvor injizierten Radiopharmakons detektiert und anatomischen Strukturen zuordnet. Beim Zusammentreffen von Positronen und Elektronen, die beim Zerfall des Radionuklids entstehen, kommt es zur Annihilation. Die dabei entstehenden Photonen haben eine energetische Kraft von je 511 keV und bewegen sich in entgegengesetzte Richtungen. Detektoren, die ringförmig um den Patienten angeordnet sind, registrieren die koinzident eintreffende Vernichtungsstrahlung. Durch die zeitliche und räumliche Verteilung der Ereignisse, ist ein Rückschluss auf die Verteilung des Radionuklids im Organismus möglich. Unter Berücksichtigung der Totzeit, Streuung und Schwächung der Strahlung erfolgt die Umrechnung in Radioaktivität pro Volumeneinheit. Die Korrektur der Schwächung erfolgt durch die CT. Die für die Rekonstruktion der Schnittbilder wird der Algorithmus nach Schmidlin angewandt [97]. Da die PET nur Stoffwechselprozesse wiedergibt, bedarf es eines Verfahrens, das jene Prozesse einer anatomischen Struktur zuordnet. Dies wird durch die CT gewährleistet. Durch die Kombination aus Nachweis einer Stoffwechselaktivität durch die PET und aus der detailreichen Darstellung der Anatomie durch die CT, ist eine verbesserte Beurteilung der im Organismus ablaufenden Prozesse gewährleistet. Die PET-CT ist seit 2001 auf dem Markt und verdrängte die isolierte PET seit dem Jahre 2004 fast vollständig. Da aber noch einige isolierte PET-Geräte zu jenem Zeitpunkt im Umlauf waren, wurde eine Überlagerung von isoliert aufgenommenen PET,- und CT-Bildern nachträglich durch eine Software berechnet. Die Bildqualität steht jedoch derjenigen der kombinierten PET- CT deutlich nach.

Ablauf der Untersuchung

Die Dauer einer PET-CT-Untersuchung beträgt 15 bis 30 Minuten. Beim Staging des Lungenkarzinoms wird hauptsächlich ^{18}F -Fluor-2-Desoxy-D-Glukose als Radiopharmakon verwendet. Für die Untersuchung werden nur winzigste Mengen an FDG benötigt, sodass Nebenwirkungen und allergische Reaktionen nicht bekannt sind. FDG ist ein modifizierter Traubenzucker, bei dem sich anstatt der Hydroxid-Gruppe an der 2er-Kohlenstoffposition ein F18-Nuklid befindet. Durch Glukosetransporter gelangt das Radiopharmakon ins Innere der Zelle und reichert sich wegen fehlender Weiterverarbeitung dort an. Nach der intravenösen Injektion beim nüchternen Patienten erfolgt die Uptakephase, die bis zu 75 Minuten dauern kann, sodass sich das Radiopharmakon gleichmäßig im Körper verteilt. Bewegung und Kälte, die den Glukosestoffwechsel erhöhen, können zu weniger präzisen

2 Material und Methoden

Aufnahmen führen. Der Patient wird zunächst durch die Detektorringe der CT und unmittelbar danach durch die Detektorringe der PET gefahren. Die Strahlenbelastung der isolierten PET-Untersuchung beträgt 7 mSv und diejenige der dazugehörigen CT-Untersuchung zwischen 3 und 10 mSv, sodass für jede Untersuchung ein Risiko-Nutzen abgewogen werden sollte.

PET-CT beim Lungenkarzinom

Die Beurteilung erfolgt durch die Betrachtung der rekonstruierten, korrelierenden Schnittbilder. Regionen mit gesteigertem Uptake werden mittels des SUV-Wertes quantifiziert und können beim Lungenkarzinom Rundherden oder Metastasen entsprechen. Eine intensive FDG-Aufnahme kann in Tumoren aber auch in Heilungsprozessen, Entzündungsprozessen, bei Muskelanspannung oder bei frierenden Patienten auftreten [101]. Da in der durchgeführten Studie alle Patienten ein gesichertes Malignom vorweisen, spielt die SUV in diesem Fall eine untergeordnete Rolle [64; 127].

2.3 Operationsverfahren

Das Verfahren der Wahl ist die radikale Lappenresektion einschließlich systemischer Dissektion der ipsilateralen Lymphknoten. Studien zeigen, dass die systemische Lymphknotendissektion im Vergleich zum Lymphknotensampling ein verbessertes Gesamtüberleben sowie eine präzisere Genauigkeit beim Lymphknotenstaging vorweist [129]. Sie ist das empfohlene Mittel der Wahl bei limitierten als auch bei nicht limitierten Resektionen. Sollte eine Lappenresektion aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkungen nicht möglich sein, wird eine parenchymsparende Resektion oder eine Strahlentherapie empfohlen. Diese parenchymsparende Resektion kann in Form einer limitierten Resektion erfolgen, die in einem geringen Abstand zum Tumor durchgeführt wird. Zu diesen Maßnahmen gehören die Keilresektion, als auch die anatomische Segmentresektion. Bei einem erhöhten Risiko von incompletter Resektion und Lokalrezidiven bei einer nicht nachgewiesenen verbesserten Mortalität und Morbidität im Vergleich zur Lobektomie, bleibt das Verfahren der Wahl auch für periphere Läsionen die Lobektomie [33]. Die Studie von Okada et al zeigt für beide operative Verfahren eine gleichwertige Langzeitprognose für Tumoren, die kleiner als 2 cm sind [86].

Bei Patienten mit zentralen Tumoren und wenig Komorbiditäten kann eine

2 Material und Methoden

Pneumonektomie durchgeführt werden. Eine Alternative hierzu kann, wenn ein gewisser Sicherheitsabstand gewährleistet ist, bei bestimmten Tumorlokalisationen eine Manschettenresektion sein. Bei jenem Verfahren kann mehr gesundes Gewebe eingespart werden. Im Vergleich zur Pneumonektomie zeigt die Manschettenresektion eine geringfügig erhöhte Lokalrezidivrate, eine verbesserte Gesamtüberlebensrate als auch eine geringere postoperative Letalität, da sie durch den Parenchymerhalt die Nachteile der Pneumonektomie einspart [28].

Bei allen offenen Resektionen beträgt die 30-Tage – Letalität 3,5%, wobei hier Alter als auch Ausmaß der Resektion eine große Rolle spielen [15]. Die 30-Tage-Morbidität beträgt 30%, wobei die Pneumonektomie unter allen Methoden die höchste Morbidität aufweist. Ein weiteres Verfahren stellt die invasive videoassistierte thorakoskopische Lungenresektion (VATS) dar. Darüber diskutierende Studien liefern unterschiedliche Ergebnisse. So zeigt Thomas et al ähnliche Gesamtüberlebenszeiten für die VATS als auch für die konventionelle Thorakotomie wobei hier die VATS-Patienten hoch selektioniert waren. Da Autoren die Minithorakotomie teils als der VATS zugehörig beschreiben und auch unterschiedliche Verfahren der Lymphknotendisektion beschrieben werden, sind Publikationen zu diesem Thema sehr schwierig zu vergleichen.

Bis auf ein erhöhtes Schmerzempfinden postoperativ bei der Lobektomie mittels konventioneller Thorakotomie unterscheiden sich die konventionelle Resektion und die minimal invasive Resektion bezüglich intraoperativer Komplikationen, Operationszeit oder Blutverlust nicht im Wesentlichen, sodass oft individuell entschieden werden muss [34; 55].

2.4 Auswertung

2.4.1 Klinische Befunde

PET-CT-Befunde

Alle 160 Patienten erhielten die PET-CT-Aufnahme im Universitätsklinikum Ulm. Die Festlegung des TNM-Stadien erfolgte durch die nuklearmedizinische Abteilung in demselben Haus. Bei etwa 50 Patienten war eine Beurteilung ohne exakte Einteilung in die TNM-Stadien vorzufinden. Die Festlegung der fehlenden Stadien erfolgte wiederum mittels Blindverfahren durch einen unabhängigen, erfahrenen Facharzt für Pneumologie. Dabei

2 Material und Methoden

wurden Läsionen, die morphologisch gesehen als verdächtig gelten, jedoch keine FDG-Mehranreicherung vorwiesen als PET-negativ gewertet. Folgende Werte wurden wiederum pro Patient dem pathologisch ermittelten Werten gegenübergestellt und gewertet: T1, T2, T3, T4, N0, N1, N2, N3, M0 sowie M1. Diejenigen Patienten, die eine Untersuchung mittels der isolierten PET erhielten, wurden von der Beurteilung wegen mangelnder Präzision aufgrund der fehlenden CT-Komponente ausgeschlossen.

Histopathologische Befunde

Das mittels invasiver Verfahren gewonnene Material wurde vom Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Ulm begutachtet. Es wurden Angaben zum TNM-Staging, histologischen Subtyp, histopathologischen Grading, Residualtumor sowie zur Invasion von Lymphgefäßen und Venen erstellt. Die für die vorliegende Studie relevanten Parameter waren die TNM-Werte.

2.4.2 Datenanalyse

Die Analyse der T-, und N-Deskriptoren wurden jeweils pro Patient durchgeführt. Zur Berechnung der Genauigkeit wurden die histopathologischen Ergebnisse als Goldstandard herangezogen. Mit Hilfe von Kontingenztafeln pro Stadium wurden jeweils Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität, positiver als auch negativer Vorhersagewert berechnet. Des Weiteren wurden die Häufigkeiten der Stadien als auch die nicht korrekt eingestuft Patienten näher betrachtet. Hierbei wurden mögliche Ursachen der Fehleinschätzung durch die PET-CT eruiert sowie dessen therapeutische Konsequenz beurteilt. Für die Kontingenztafeln gelten folgende Definitionen:

Richtig positiv: Anzahl der Patienten, die sowohl in der PET-CT als auch in der histopathologischen Auswertung ein positives Ergebnis für das jeweilige Stadium aufzeigen (PET- CT positiv, Histopathologie positiv).

Falsch negativ: Anzahl der Patienten, die in der PET-CT ein negatives Ergebnis, in der histopathologischen Auswertung ein positives Ergebnis für das jeweilige Stadium aufzeigen (PET-CT negativ, Histopathologie positiv)

Falsch positiv: Anzahl der Patienten, die in der PET-CT ein positives Ergebnis, in der histopathologischen Auswertung ein negatives Ergebnis für das jeweilige Stadium

2 Material und Methoden

aufzeigen (PET-CT positiv, Histopathologie negativ)

Richtig negativ: Anzahl der Patienten, die sowohl in der PET-CT als auch in der histopathologischen Auswertung ein negatives Ergebnis aufzeigen (PET-CT negativ, Histopathologie negativ)

Hierbei gelten folgende Definitionen:

Genauigkeit: $(\text{richtig positiv} + \text{richtig negativ}) / (\text{richtig positiv} + \text{richtig negativ} + \text{falsch positiv} + \text{falsch negativ})$

Sensitivität: $\text{richtig positiv} / (\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ})$; Anteil der als richtig erkannten, die dem Stadium zugehörig sind. Dies entspricht der diagnostischen Genauigkeit des Verfahrens.

Spezifität: $\text{richtig negativ} / (\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv})$; Anteil derer, die durch das Verfahren richtig als dem Stadium nicht zugehörig erkannt wurden unter allen die dem Stadium tatsächlich nicht zugehörig sind.

PPV: $\text{richtig positiv} / (\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv})$; NPV: $\text{richtig negativ} / (\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ})$. Die Vorhersagewerte sollen die Wirksamkeit oder die Relevanz eines Tests beschreiben. Sie geben an, wie wahrscheinlich ein Ergebnis auch wirklich positiv oder negativ ist. Unter höhergradiger therapeutischer Konsequenz verstehen wir einerseits theoretisch vorenthaltene kurative Tumorresektion sowie die Durchführung unnötiger Thorakotomien. Als eine unnötige Thorakotomie beschreiben wir eine initial als kurative Tumorresektion durchgeführte Operation, bei der in der histopathologischen Auswertung eine Höherstufung in ein inoperables Stadium erfolgte (Heraufstufung zu N3, zu T4 außer Herd im selben Lungenlappen sowie zu M1). Fehlklassifizierungen innerhalb T1-3 sowie innerhalb N0/N1 wurden in dieser Arbeit als therapeutisch nicht relevant definiert.

Fallbeispiel anhand des N1-Stadiums (s. Tab. 10)

Als krank werden diejenigen bezeichnet, die in der histopathologischen Ermittlung ein N1-Stadium auswiesen (Histopathologie positiv). Als gesund werden diejenigen bezeichnet, die in der histopathologischen Ermittlung kein N1-Stadium aufwiesen (d.h. Histopathologie negativ = gesund bezüglich des N1-Stadiums)

2 Material und Methoden

Tab. 10: Kontingenztafel und statistische Gütekriterien für das N1-Stadium beim Lungenkarzinom; n = Anzahl der Patienten; PPV = positiv prädiktiver Wert, NPV = negativ prädiktiver Wert; TNM = Tumor, Node, Metastasis; PET-CT= Positronenemissions-Tomographie-Computertomographie (Universitätsklinikum Ulm 2000-2010)

n=160	Krank (Histopathologie positiv)	Gesund (Histopathologie negativ)
PET-CT positiv	6	11
PET-CT negativ	32	111
Summe	38	122

Statistische Gütekriterien für N1

Sensitivität (diagnostische Genauigkeit)	15,79%
PPV	35,29%
Spezifität	90,98%
NPV	77,62%
Genauigkeit	73,13%

Eine Sensitivität von 16% bedeutet, dass bei einem positiven PET-CT -Resultat bezüglich des N1-Stadiums die Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich ein N1-Stadium vorliegt, bei 16% liegt. Der positive Vorhersagewert von 35% gibt den Anteil der richtig positiven N1-Stadien unter allen als N1 durch die PET-CT diagnostizierten Patienten an. Die Spezifität von 91% spiegelt den Anteil der Patienten wieder, bei denen das bildgebende Verfahren korrekterweise kein N1-Stadium beschrieb. Der negative Vorhersagewert von 78% gibt den Anteil der richtig negativen unter allen nicht im N1-Stadium durch die PET-CT an. Die Genauigkeit gibt den Anteil der richtig als N1 und richtig als „nicht N1“ von der PET-CT ermittelten Stadien unter allen 160 Patienten an.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Das Alter der Patienten bei der Operation betrug im Median 64 (35 - 80) Jahre. Es wurden 44 Frauen (28%) und 116 Männer (72%) mit Lungenkarzinom behandelt. Es gab 39 (24%) Nichtraucher, 48 (30%) aktive Raucher und 73 (46%) ehemalige Raucher. Die histologische Typisierung ergab 2 SCLC und 158 NSCLC. Bei der Einteilung in Subtypen des NSCLC ergaben sich 74 Adenokarzinome, 59 Plattenepithelkarzinome, 3 Großzellige Karzinome, 8 Karzinoide, 1 Pleomorphes, 1 Adeno-squamöses Karzinom sowie 7 nicht weiter differenzierte NSCLC [69]. Bei einem Patienten kam es außerdem zu einem zweizeitigen Doppelkarzinom der Lunge. Bei 86 (54%) Patienten befand sich der Primärtumor auf der rechten Seite. Zwischen der PET-CT-Untersuchung und dem operativen Eingriff vergingen im Median 21 Tage (0-98). Es wurden 41 Oberlappenresektionen, 23 Unterlappenresektionen, 4 Mittellappenresektionen (6 Manschettenresektionen), jeweils 5 obere und 5 untere Bilobektomien, 19 Pneumonektomien sowie 17 atypische Resektionen durchgeführt. In 40 Fällen wurden die zuvor genannten Vorgehensweisen kombiniert. Alle Patienten erhielten eine systemische Lymphadenektomie, 7 Patienten zudem eine präoperative Mediastinoskopie der Gegenseite.

3.2 T-Staging

Verglichen mit den histopathologischen Befunden zeigten sich im T-Stadium 91 (57%) Übereinstimmungen. Unter den 69 nicht korrekt eingestuft Patienten kam es bei 35 Patienten (22%) zu einer Einteilung in ein zu niedriges und bei 34 Patienten (21%) zu einer Einteilung in ein zu hohes Stadium. Die Sensitivität (diagnostische Genauigkeit), Spezifität und Genauigkeit in den einzelnen T-Stadien sowie die Diskrepanzen sind in Abb. 2 und Abb. 3 dargestellt. Die Änderungen des T-Deskriptors, deren Ursachen sowie wahrscheinliche therapeutische Relevanz bezüglich der Operabilität werden in Tab. 11 und Tab. 12 aufgeführt.

3 Ergebnisse

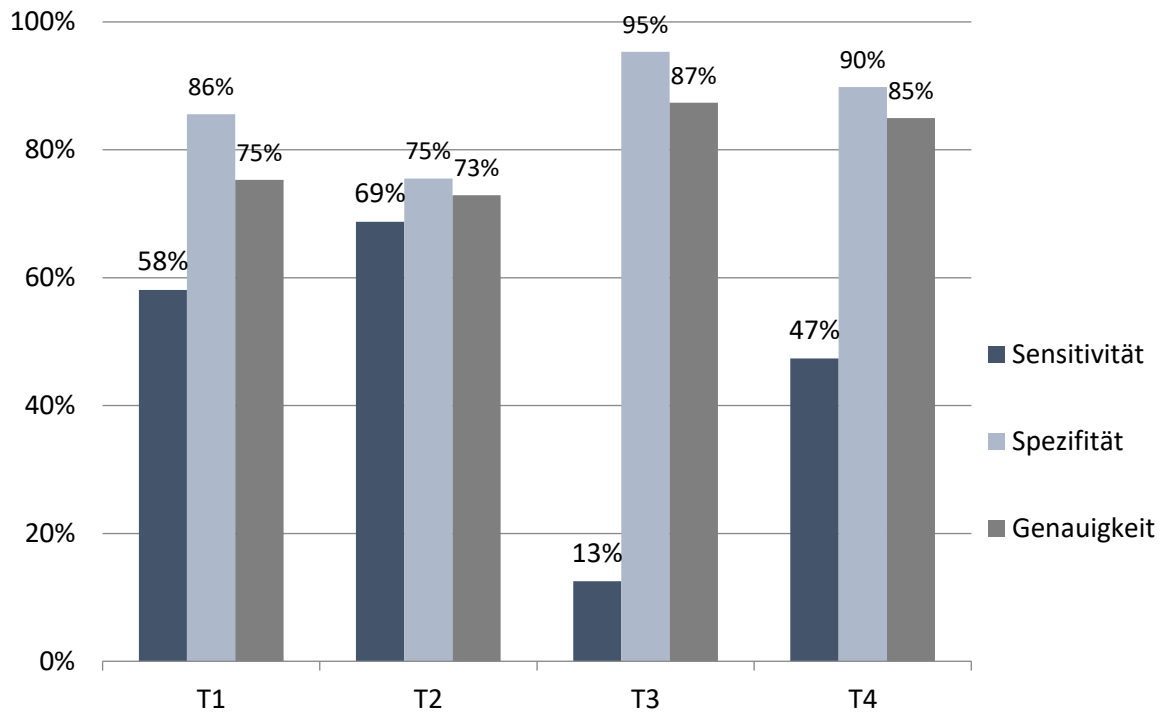


Abb. 2: Sensitivität (diagnostische Genauigkeit), Spezifität und Genauigkeit der PET-CT (Positronenemissionstomographie-Computertomographie Universitätsklinikum Ulm 2000-2010) im Vergleich zum histopathologischen Befund für T1 (n=61), T2(n=64), T3(n=16), T4 (n=19) beim Lungenkarzinom; TNM = Tumor, Node, Metastasis

3 Ergebnisse

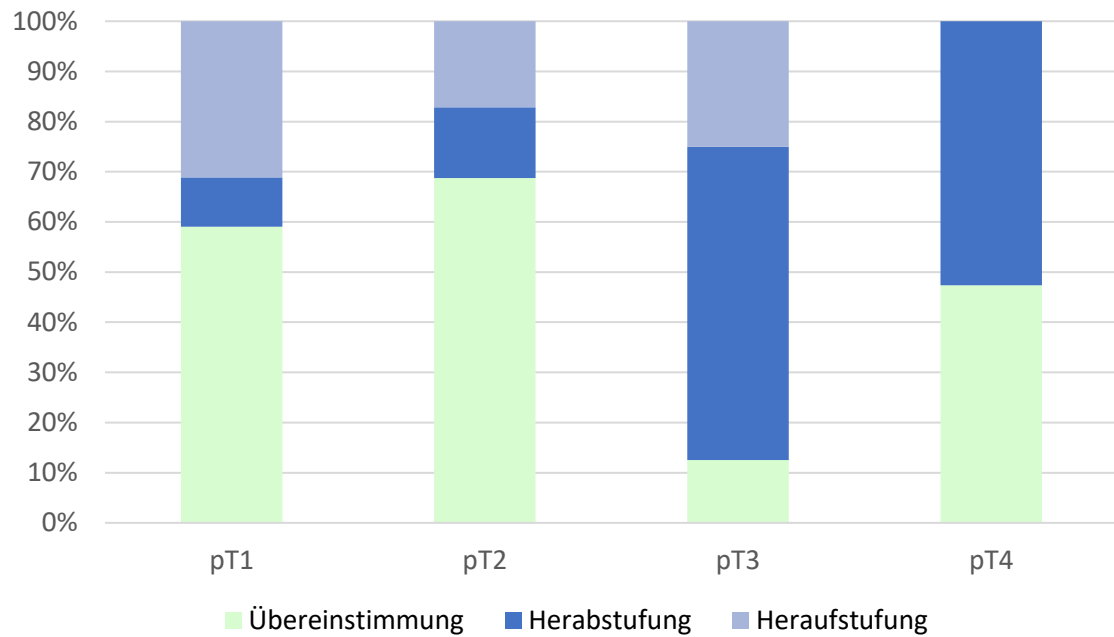


Abb. 3: prozentualer Anteil der Übereinstimmung der PET-CT Befunde (Positronenemissionstomographie-Computertomographie Universitätsklinikum Ulm 2000-2010) mit den histopathologischen Befunden sowie Herab-, als auch Heraufstufung der pathologischen Befunde durch die PET-CT im Stadium pT1, pT2, pT3, pT4 beim Lungenkarzinom; (p = histopathologisch, T = Tumor)

3 Ergebnisse

Tab. 11: Konkordanzen, Diskordanzen der PET-CT Befunde (Positronenemissionstomographie-Computertomographie Universitätsklinikum Ulm 2000-2010) mit der Histopathologie und deren Relevanz bezüglich der Operabilität für die Tumorstadien T1, T2, T3, T4 beim Lungenkarzinom; y-Achse: p = histopathologisch, x-Achse: c = klinisch (PET-CT Universitätsklinikum Ulm 2000-2010); grün = konkordantes Staging (Pathologie=PET-CT), gelb = diskordantes Staging (Pathologie≠PET-CT), aber irrelevant für Operabilität; rot = diskordantes Staging (Pathologie≠PET-CT), wahrscheinlich relevant für Operabilität

p/PET-CT	cT0	cT1	cT2	cT3	cT4	cT
pT1	6	36	14	1	4	61
pT2	0	9	44	4	7	64
pT3	1	2	7	2	4	16
pT4	1	3	4	2	9	19
pT	8	50	69	9	24	160

Bezüglich der Einordnung in das T1-Stadium erreicht die PET-CT ein PPV von 71% und ein NPV von 77%. Es wurden 36 Patienten mit Stadium T1 richtig durch die PET-CT erkannt. Die 14 fälschlich in das Stadium T1 klassifizierten Befunde wurden alle in ein falsch niedriges Stadium eingeteilt. Bezüglich der Einordnung in das T2-Stadium erreicht die PET-CT ein PPV von 64% und ein NPV von 79%. Es wurden 44 Patienten mit Stadium T2 richtig durch die PET-CT erkannt. Unter den 20 falsch negativen T2-Stadien wurden 9 Patienten durch die PET-CT in ein falsch niedriges, 11 Patienten in ein falsch hohes Stadium sowie unter den 25 falsch positiven T2-Stadien 14 Patienten in ein zu hohes und 11 Patienten in ein zu niedriges Stadium eingeteilt. Bezüglich der Einordnung in das T3-Stadium erreicht die PET-CT ein PPV von 22% und ein NPV von 91%. Es wurden 2 Patienten mit Stadium T3 richtig durch die PET-CT erkannt. Unter den 14 falsch negativen T3-Stadien wurden 10 Patienten durch PET-CT in ein falsch niedriges, 4 Patienten in ein falsch hohes Stadium sowie unter den 8 falsch positiven T3-Stadien 5 Patienten in ein zu hohes und 2 Patienten in ein zu niedriges Stadium eingeteilt. Bezüglich der Einordnung in das T4-Stadium erreicht die PET-CT ein PPV 38% und ein NPV von 93%. Es wurden 9 Patienten mit Stadium T4 richtig durch die PET-CT erkannt. Die 10 falsch negativen T4-Stadien wurden alle durch die PET-CT in ein

3 Ergebnisse

falsch niedriges sowie die 15 falsch positiven T4-Stadien in ein zu hohes Stadium eingeteilt. Zu einer Fehlklassifizierung mit relevanter Therapieänderung kam es im T-Stadium in n=32 Fällen (20%). Von den 17 therapielevanten Unterschätzungen wurden 10 Patienten (6%) einer unnötigen Operation unterzogen, da sich diese bereits in einem nicht operablen Stadium befanden (pT4) (s. Tab.).

Tab. 12: Ursachen sowie therapeutische Konsequenzen diskordanter Befunde (Histopathologie ≠ PET-CT) in der Beurteilung des T-Deskriptors mittels PET-CT (Positronenemissionstomographie-Computertomographie Universitätsklinikum Ulm 2000-2010); T = Tumor, n= Anzahl der Patienten

Ursachen der Unterschätzung/ Heraufstufung	n=35
Schlechte Auflösung	16 (46%)
Entdifferenzierte Malignome*	7 (20%)
Unbekannt	12 (34%)
Unterschätzungen mit therapeutischer Konsequenz im T-Stadium	n= 160
Insgesamt	17 (11%)
Unnötige Operationen	10 (6%)
Ursachen der Überschätzung/ Herabstufung	n= 34
Schlechte Auflösung	13 (38%)
Entzündungen**	11 (32%)
Unbekannt	10 (29%)
Überschätzungen mit therapeutischer Konsequenz	n=160
Bzgl. Operabilität	15 (9%)

*bronchoalveoläre Karzinome, Karzinoide, Neuroendokrines Karzinom, Mukoepidermoide Karzinome

** Anthrakosilikose, Pneumonie, Granulomatose, Tuberkulose

3.3 N-Staging

Verglichen mit den histopathologischen Befunden zeigten sich im N-Stadium insgesamt 86 (54%) Übereinstimmungen. Unter den 74 nicht korrekt eingestuft Patienten kam es bei 36 Patienten (23%) zu einer Einteilung in ein zu niedriges und bei 38 Patienten (24%) in ein zu hohes Stadium. Die Sensitivität (diagnostische Genauigkeit), Spezifität, Genauigkeit in den einzelnen N-Stadien sowie die Diskrepanzen werden in Abb. 4, Abb. 5 sowie in Tab. 13 dargestellt.

Die Änderungen des N-Deskriptors, deren Ursachen sowie die wahrscheinliche therapeutische Relevanz bezüglich der Operabilität werden in Tab. 13 und in Tab. 14 dargestellt.

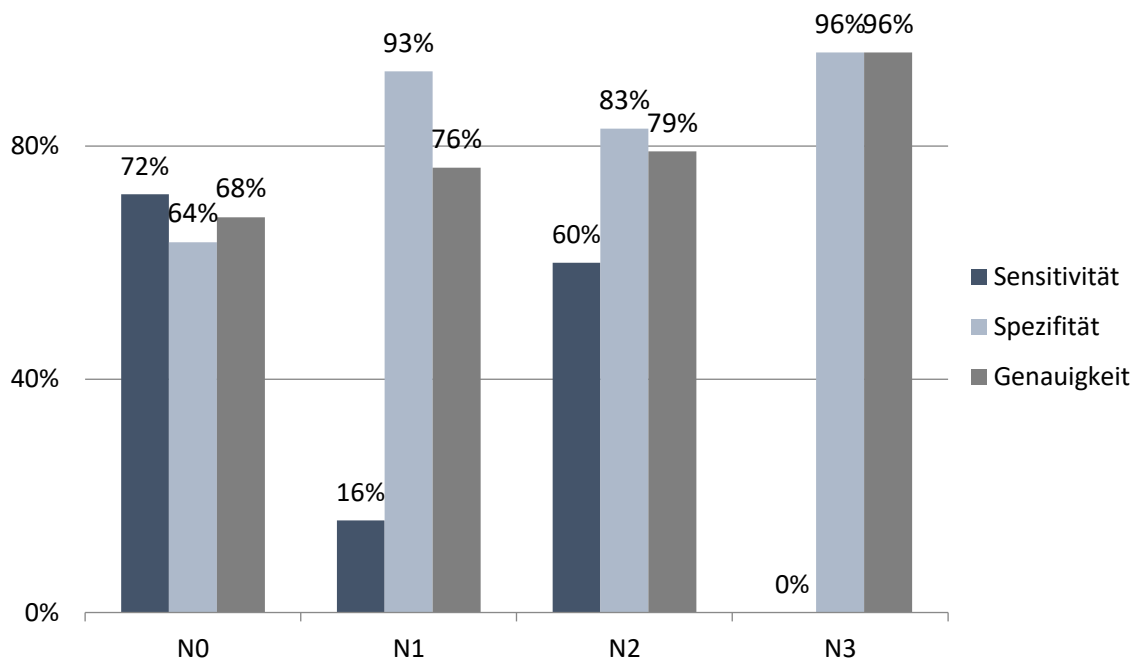


Abb. 4: Sensitivität (diagnostische Genauigkeit), Spezifität und Genauigkeit der PET-CT (Positronenemissionstomographie-Computertomographie Universitätsklinikum Ulm 2000-2010) im Vergleich zum histopathologischen Befund für N0 (n=92), N1(n=38), N2 (n=30), N3 (n=0) beim Lungenkarzinom; N = Node; p = histopathologisch

3 Ergebnisse

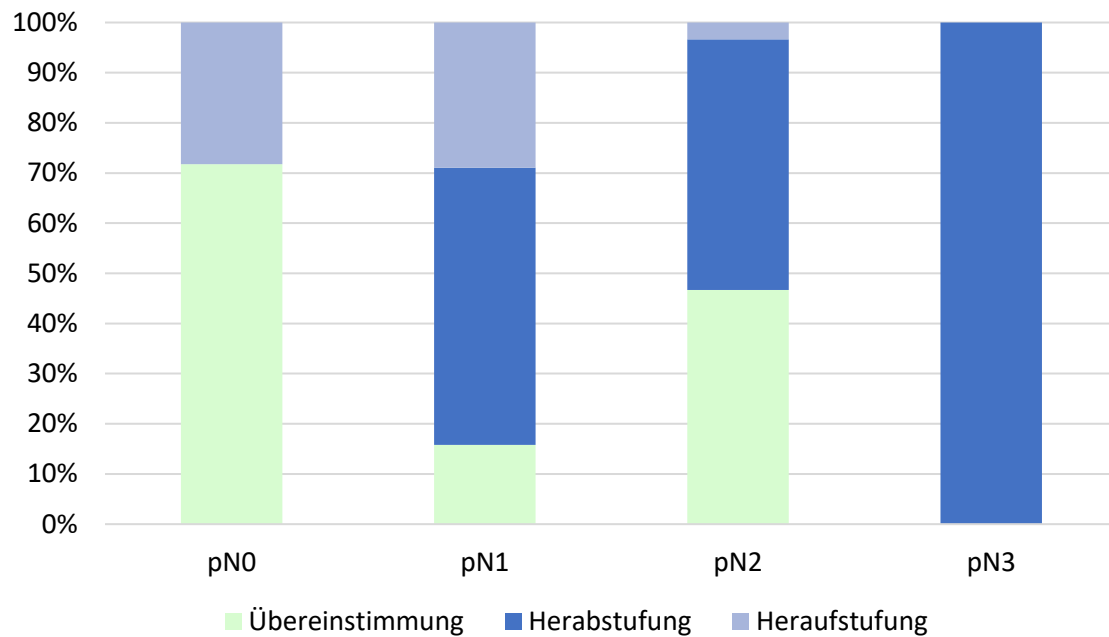


Abb. 5: prozentualer Anteil der Übereinstimmung der PET-CT Befunde (Positronenemissionstomographie-Computertomographie Universitätsklinikum Ulm 2000-2010) mit den histopathologischen Befunden sowie Herab-, als auch Heraufstufung der pathologischen Befunde durch die PET-CT im Stadium pN0, pN1, pN2, pN3 beim Lungenkarzinom; p=histopathologisch; N= Node

Tab. 13: Konkordanzen, Diskordanzen der PET-CT Befunde (Positronenemissionstomographie-Computertomographie Universitätsklinikum Ulm 2000-2010) mit der Histopathologie und deren Relevanz bezüglich der Operabilität für die Stadien N1, N2, N3 beim Lungenkarzinom
y-Achse: p = histopathologisch, x-Achse: c = klinisch (PET-CT); grün = konkordantes Staging (Pathologie=PET-CT), gelb = diskordantes Staging (Pathologie≠PET-CT), aber irrelevant für Operabilität; rot= diskordantes Staging (Pathologie≠PET-CT), wahrscheinlich relevant für Operabilität; N = Node; p = histopathologisch

3 Ergebnisse

p/PET-CT	cN0	cN1	cN2	cN3	cN
pN0	66	6	16	4	92
pN1	21	6	9	2	38
pN2	10	5	14	1	30
pN	97	17	39	7	160

Bezüglich der Einordnung in das N0-Stadium erreicht die PET-CT ein PPV von 68% und ein NPV von 59%. Es wurden 66 Patienten mit Stadium N1 richtig durch die PET-CT erkannt. Die 26 falsch negativen N0-Stadien wurden in ein falsch hohes Stadium sowie die 31 falsch positiven N0-Stadien allesamt in ein zu niedriges Stadium eingeteilt. Bezüglich der Einordnung in das N1-Stadium erreicht die PET-CT ein PPV von 35% und ein NPV von 78%. Es wurden 6 Patienten mit Stadium N1 richtig durch die PET-CT erkannt. Unter den 32 falsch negativen N1-Stadien wurden 21 Patienten durch die PET-CT in ein falsch niedriges, 11 Patienten in ein falsch hohes Stadium sowie unter den 11 falsch positiven T2-Stadien 6 Patienten in ein zu hohes und 5 Patienten in ein zu niedriges Stadium eingeteilt. Bezüglich der Einordnung in das N2-Stadium erreicht die PET-CT ein PPV von 36% und ein NPV von 87%. Es wurden 14 Patienten mit Stadium T2 richtig durch die PET-CT erkannt. Unter den 16 falsch negativen T2-Stadien wurden 15 Patienten durch die PET-CT in ein falsch niedriges, 1 Patient in ein falsch hohes Stadium sowie die 25 falsch positiven T2-Stadien ebenfalls in ein zu hohes Stadium eingeteilt. Bezüglich der Einordnung in das N3-Stadium erreicht die PET-CT ein NPV von 100%. Es wurden 44 Patienten mit Stadium T2 richtig durch die PET-CT erkannt. Alle 7 klinisch als N3 bewerteten Befunde waren falsch positiv und wurden somit durch die PET-CT in ein falsch hohes Stadium eingeteilt. Zu einer Fehlklassifizierung mit relevanter Therapieänderung kam es im N-Deskriptor bei 47 Patienten (29%). Hiervon waren 15 Unterschätzungen des N-Stadiums sowie 32 Überschätzungen. Bei den 7 Patienten im cN3 Stadium wurden Mediastinoskopien durchgeführt.

3 Ergebnisse

Tab. 14: Ursachen sowie therapeutische Konsequenzen diskordanter Befunde (Histopathologie ≠ PET-CT) in der Beurteilung des N-Deskriptors mittels PET-CT (Positronenemissionstomographie-Computertomographie Universitätsklinikum Ulm 2000-2010); N = Node; n= Anzahl der Patienten

Ursachen der Unterschätzung/ Heraufstufung	n=36
Schlechte Auflösung	17 (47%)
Entdifferenzierte Malignome*	3 (8%)
Unbekannt	16 (44%)
Unterschätzungen mit therapeutischer Konsequenz im N-Stadium	n=160
Insgesamt	15 (9%)
Ursachen der Überschätzung/ Herabstufung	n=38
Schlechte Auflösung	1 (3%)
Entzündungen**	25 (66%)
Unbekannt	12 (32%)
Überschätzungen mit therapeutischer Konsequenz	n=160
Insgesamt	32 (20%)
Davon nur auf Grund weiterführender Diagnostik operiert	7 (4%)

* bronchoalveoläre Karzinome, Karzinoide, Neuroendokrines Karzinom, Mukoepidermoide Karzinome

** Anthrakovsilikosen, Pneumonien, Granulomatose, Tuberkulose

4 Diskussion

Das Lungenkarzinom zeigt unter allen malignen Erkrankungen bei Männern in Deutschland die höchste Mortalitätsrate [42]. Voraussetzung um eine individuell optimale Therapie auszuwählen, ist ein vorangegangenes präzises Primärstaging. Durch den Erhalt der T-, N- und M- Deskriptoren kann eine stadienbezogene Therapie gewählt werden, die dem Patienten pro Stadium den höchsten Nutzen verspricht [23]. Fehlbeurteilungen, falsch negative oder falsch positive Befunde können erhebliche Folgen nach sich ziehen. So können zu niedrig eingestufte Patienten unnötigen Interventionen unterzogen werden oder zu hoch eingestuften Patienten eine eigentlich notwendige kurative Operation vorenthalten werden, was die Prognose maßgeblich beeinflusst.

Ziel der hier vorgestellten retrospektiven Studie war die Überprüfung der Genauigkeit der PET-CT im Rahmen des Primärstagings beim Lungenkarzinom in den Stadien I-III hinsichtlich des T- und N-Deskriptors. Des Weiteren sollten inkorrekt diagnostizierte Stadien auf mögliche Ursachen der Fehlinterpretation des Verfahrens, wie etwa auf einflussnehmenden Komorbiditäten sowie deren therapeutische Konsequenz untersucht werden.

4.1 T-Staging

Im Vergleich zum histopathologischen Staging kam es pro T1, T2, T3 und T4-Stadium in 59%, 69%, 13% und 47% der Fälle zu einer richtigen Beurteilung durch die PET-CT. Dementsprechend erfolgten fehlerhafte Einteilungen in je 41%, 31%, 87% und 53%. Mit einem Anteil von 57% (n=91) richtig erkannter T-Stadien liegt der Wert deutlich unter den bisher nur vereinzelt durchgeführten Studien mit einem Anteil richtig positiver Ergebnisse in 70- 88% [11; 18; 61]. Die 69 Patienten, die bezüglich des T-Stadiums inkorrekt beurteilt wurden (n=160), setzen sich aus falsch negativen sowie aus falsch positiven Befunden zusammen. Hierbei wird jeweils eine Unterschätzung als auch eine Überschätzung der Tumorausbreitung beschrieben.

Ursachen diskordanter Befunde und deren therapeutische Konsequenzen sind in Tab. aufgeführt. Es zeigte sich beispielsweise, dass sich unter den 35 unterschätzten Stadien 7 Patienten mit entdifferenzierten Malignomen befanden. Bei 16 Patienten konnte eine schlechte Auflösung des bildgebenden Verfahrens als Ursache detektiert werden, bei 12

Patienten blieb die Ursache unbekannt. Zu einer Übereinstimmung des Trends kam es bezüglich der Unterschätzung des T-Stadiums mit 22%, in der Literatur mit 24%. Unter den 34 Überschätzungen konnten in der durchgeführten Studie 13 Patienten dem limitierten Auflösungsvermögen der PET-CT zugewiesen werden, bei 11 Patienten kam es auf Grund einer stattgehabten Entzündung zu einer Überschätzung des T-Stadiums. Bei 10 Patienten konnte keine Ursache detektiert werden. Hier zeigt sich eine signifikante Abweichung im Vergleich zur Literatur mit 5-8%, bei uns mit 21% beschrieben werden. Eine Erklärung für die Diskrepanz der Beschreibung der Tumorausbreitung liegt in der Trennschärfe als limitierenden Faktor des bildgebenden Verfahrens von 0,8 mm. Im T1 als auch im T2 Stadium sind unsere Werte für Genauigkeit mit denjenigen der Literatur vergleichbar. Eine Diskordanz innerhalb der beiden Stadien birgt nur eine geringe therapeutische Relevanz. Höhergradig ist diese jedoch bei Patienten, die fälschlicherweise in ein T3 Stadium aufgrund eines von der Carina weniger als 2 cm entfernten Primärtumors eingeteilt werden. Diese T3 Stadien gelten in der Regel als nicht operabel. Die durchgeführte Bronchoskopie zeigte eine Distanz des Primärtumors größer als 2 cm von der Carina entfernt im Gegensatz zur Beurteilung durch die PET-CT. Aufgrund der T1-, anstelle der T3-Situation war eine Operation indiziert, die ohne weiterführende Diagnostik nicht durchgeführt worden wäre. Als T4 eingestuft wurden 2 Patienten aufgrund vermuteter Zweitherde in demselben Lungenlappen und 2 Patienten aufgrund einer Infiltration des Mediastinums, die jedoch als unsicher beschrieben wurde. Diese vier Befunde konnten durch die histopathologische Auswertung nicht verifiziert werden. Ein Zweitherd im selben Lappen gilt in der Regel als operabel ebenso wie eine T1 Situation und ergibt bei 2 von den 4 Patienten somit keine therapeutische Konsequenz. Im Gegensatz dazu wäre den 2 Patienten, denen durch das bildgebende Verfahren fälschlicherweise eine mediastinale Infiltration zugeschrieben wurde, eine kurative Tumorsektion vorenthalten worden. Im T2-Stadium werden Sensitivitäten von 65%, 53% und 98% vorbeschrieben [11; 63; 87]. Unser Ergebnis stellt hierbei mit 69% einen stellvertretenden Wert dar. Diejenigen unter den inkorrekt beurteilten T2-Stadien, die in ein zu niedriges Stadium eingeteilt wurden, nehmen bei Cerfolio et al einen Anteil von 31% (bei uns 14%) und diejenigen, die in ein zu hohes Stadium eingeteilt wurden einen Anteil von 5% (bei uns 17%) ein. Zu einer Unterschätzung des T2-Stadiums kam es in 9 Fällen. In 4 von 9 Fällen wurde eine stattgehabte Infiltration der viszerale Pleura nicht erkannt. Bei den restlichen fälschlich als

T1 beurteilten Patienten, kam es zu einer Fehldeutung der Größe im Bereich zwischen 2,5 cm und 5,5 cm. In 2 von 4 Fällen fand nach histopathologischer Auswertung zusätzlich zur Erniedrigung des T-Stadiums, eine Erhöhung des N-Stadiums statt. Ursache hierfür kann eine erschwerte Differenzierung von einem zentralen Tumor und hilären Lymphknoten sein, wie es auch schon zuvor von Roberts et al beschrieben wurde [91]. Es kam bei insgesamt 11 Patienten zu einer Überschätzung des T2-Stadiums. Bei drei Patienten wurde ein entzündlicher Prozess, bei einem Patienten anthrakotische Prozesse sowie bei zwei weiteren Patienten eine Nekrosebildung beschrieben. Auffällig waren in diesem Fall 5 Patienten die zusätzlich zu ihrer Heraufstufung des T-Stadiums eine Herabstufung des N-Stadiums erfuhren, sodass hier wiederum eine Fehlinterpretation zwischen zentralem Tumor und hilären Lymphknoten naheliegt. Zu einer relevanten Therapieänderung kam es in 3 Fällen, in denen ein T4 Stadium aufgrund einer Mediastinalinfiltration deklariert wurde, die jedoch nicht verifiziert werden konnte, sodass jene 3 Patienten ebenso zur Patientengruppe zählen, bei denen eine kurative Tumorresektion laut PET-CT Befund nicht indiziert gewesen wäre.

Neben dem limitierten Auflösungsvermögen der PET-CT können noch weitere Ursachen negativ auf die diagnostische Genauigkeit Einfluss nehmen. Eine Ursache, die besonders häufig zu Diskrepanzen zwischen T1 und T2 führt, ist während der PET-CT Aufnahme zu eruieren. Bei der Registrierung der CT und PET-Aufnahme kommt es zu einer minimalen zeitlichen Verzögerung die unterschiedliche Atembewegung aufzeichnen können. So ist es meist der Fall, dass bei der zuerst erfolgten, kurzweiligeren CT-Aufnahme eine tiefe Inspiration und bei der anschließenden PET-Aufnahme eine normalen Tidalatmung registriert wird. Bei der integrierten Verarbeitung kann es durch nicht exakt gleiche Aufnahmen zu Diskrepanzen zwischen anatomischer Struktur und metabolischem Geschehen kommen. Dies kann zu einer Senkung der diagnostischen Genauigkeit führen. Goerres et al empfehlen daher normale Atmung während der kompletten Untersuchung [36]. Die schon, unter anderem von Cerfolio et al vorbeschriebene Sensitivität im T3-Stadium von 58% (46% ;83% ;91% [18; 63; 87]) liegt deutlich über unserem Ergebnis (13%). Eine zu niedrige Einstufung von Patienten im T3-Stadium erfolgte bei Cerfolio et al in 42% (in dieser Studie 63%) eine zu hohe Einstufung erfolgte in der durchgeführten Studie in 25% der T3-Stadien insgesamt [11]. Ein T3-Stadium gilt in der Regel dann als inoperabel, wenn der Primärtumor weniger als 2 cm von der Carina entfernt ist. Eine inoperable T3-Situation

wurde in der durchgeführten Studie weder durch die PET-CT noch durch die histopathologische Auswertung beschrieben. Ursachen eines fehlinterpretierten T0-Stadiums bei einem Patienten konnten nicht eruiert werden. In 2 Fällen musste der T1-Befund in ein T3-Stadium aufgrund einer Infiltration der Brustwand einerseits und einer Totalatelektase andererseits revidiert werden. Lardinois et al berichten von einer besonders hohen Treffsicherheit der PET-CT bezüglich der Fähigkeit Atelektasen als auch Brustwandinfiltration zu detektieren. Obwohl dies in unseren beiden Beispielen nicht gelang, kann aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage darüber getroffen werden [61]. Unter den als zu niedrig eingestuften Patienten kam es bei 4 von 7 als T2 titulierten Stadien zu einer als zu gering beurteilten Infiltration. Insbesondere wurde die Infiltration der medialen Pleura und des mediastinalen Fettgewebes nicht durch die PET-CT erkannt. Wie auch schon im T1-Stadium beobachtet, führte auch im T3-Stadium eine erschwerte Diskrepanz zwischen hilären, mediastinalen oder peritumoralen Lymphknoten und zentralen Tumormassen zu Fehlerquellen [91]. Eine zu hohe Einstufung des T3-Stadiums erfolgte in 4 Fällen. Hierbei wurde eine granulomatöse Lungenerkrankung beschrieben, die einen Zweitherd in demselben Lungenlappen simulierte, ein Begleiterguss, der in der histopathologischen Auswertung nicht mehr nachvollziehbar war, als auch 2 Infiltrationen des Mediastinums, die nicht bestätigt werden konnten. Letzteren wäre laut PET-CT eine kurative Resektion vorenthalten worden.

Die diagnostische Genauigkeit im T4 Stadium beträgt 47%, wobei die Literatur hierbei Werte zwischen 63% und 89% beschreibt [11; 63; 87]. Zum Teil weisen die vorherigen Studien geringe Patientenzahlen auf. Zu niedrig eingestufte T4-Stadien zeigten sich bei Cerfolio et al in bis zu 38%, in der durchgeführten Studie in bis zu 53% der Fälle [11]. Bei 2 von 10 T4-Patienten die in ein zu niedriges Stadium durch die PET-CT eingestuft worden waren, konnte als Ursache der Unterschätzung ein bronchoalveoläres Karzinom mit bekanntermaßen geringfügiger FDG-Anreicherung zugrunde gelegt werden. Bei derjenigen Patientin, die durch die PET-CT in ein T0-Stadium eingeteilt wurde, ergab sich in der histopathologischen Auswertung ein Zweitherd in demselben Lungenlappen, sodass eine Operation indiziert gewesen wäre. Ohne bronchoskopische Sicherung und somit Richtigstellung des T-Stadiums wäre die Patientin nicht operiert worden. Die 6 Patienten mit nicht erkanntem Zweitherd im demselben Lungenlappen konnten trotzdem operiert werden. 3 der insgesamt 10 Patienten der inkorrekt eingestuften T4-Stadien wiesen einen

malignen Pleuraerguss auf und sind somit der Gruppe unnötiger Operationen zuzuordnen. Die Evaluation eines Pleuraergusses beim Staging des Lungenkarzinoms ist als schwierig anzusehen. Ein durch ein Karzinom bedingter Pleuraerguss ist ein maligner Pleuraerguss und schließt den Patienten von einer Zuführung einer kurativen Operation aus. Oftmals werden bei jenen Patienten jedoch auch benigne Pleuraergüsse auf Grund einer postobstruktiven Pneumonie beobachtet. Diese Fälle sprächen nicht gegen eine Operabilität und blieben kurativ [49], sodass fragliche Befunde im Pleuraspalt kritisch diskutiert werden sollten. In der durchgeführten Studie wurde ein maligner Pleuraerguss in drei Fällen nicht erkannt und die Patienten daraufhin operiert, sodass diese Operationsrisiken ausgesetzt wurden ohne Aussicht auf Verbesserung der Prognose. Ebenso wurde bei einem Patienten ein maligner Pleuraerguss beschrieben, der nicht verifiziert werden konnte und der somit keine kurative Tumoresektion erhalten und zudem eine Prognoseverschlechterung erfahren hätte. Die Zahlen zeigen deutlich, dass ein präzises Staging besonders im T4-Stadium von essenzieller Wichtigkeit ist, um eine adäquate Therapie zu wählen. Über die Hälfte der T4-Stadien wurden nicht richtig erkannt, wobei es unter den diskordanten Befunden bei 5 von 10 Patienten zu relevanten Therapie-, und Prognoseveränderungen kam.

Ursachen für eine Unterschätzung der Tumorausbreitung können aufgrund ihrer geringen Größe nicht entdeckte Bereiche in der Lunge sein. Eine Überschätzung der Tumorausbreitung kann durch Fehleinschätzung infiltrierter Gewebe verursacht werden, wobei die Fehlerquelle mit derjenigen der Unterschätzung in diesem Falle dieselbe ist. So zeigten bereits Nomori et al, dass bei Läsionen unter 1cm die Sensitivität der PET-CT rapide sinkt, was zur Folge hat, dass Läsionen in jenem Größenbereich zu Fehlinterpretationen führen können [84]. Hierbei wird die weiterreichende oder ausbleibende Ausbreitung der Tumorgöße erst intraoperativ oder in der histopathologischen Auswertung ersichtlich. Oftmals ist dies eine Infiltration von nahegelegenen Strukturen, die durch das bildgebende Verfahren nicht erkannt wurde. Schlechtes Auflösungsvermögen sowie geringe Trennschärfe der PET-CT war bezüglich des T-Stadiums in 42% (29 von 69 Patienten mit diskordanten Befunden) die Ursache der Fehlbeurteilung, wobei 24% davon zu Diskordanzen zwischen Stadium T1 und T2 zählen.

Viele Studien belegen eine verbesserte Genauigkeit der integrierten Variante der PET-CT gegenüber der isolierten PET durch die Fähigkeit übermäßige Stoffwechselprozessen mit anatomischen Strukturen zu korrelieren [61]. Trotz alledem ist die Auflösung und Trennschärfe des Verfahrens gegenüber der Beurteilung mittels Histopathologie im Nachteil, wie unser Beispiel aufzeigt. In 6% der diskordanten Befunde kam es entweder zusätzlich zu einer Herabstufung des T-Stadiums zu einer Heraufstufung des N-Stadiums durch die histopathologische Auswertung oder zusätzlich zu einer Heraufstufung des T-Stadiums zu einer Herabstufung des N-Stadiums. Eine Ursache hierfür können zentral lokalisierte Tumoren mit schwierig zu beurteilender mediastinaler sowie hilärer Lymphknotensituation darstellen [91].

Von den insgesamt 91 diskordanten T-Staging Befunden wurden 35 in ein zu niedriges Stadium eingeteilt. Eine diesen Umstand erklärende Ursache, die auch in dieser Studie aufgetreten ist, stellen entdifferenzierte Malignome als histopathologischer Subtyp dar. Das FDG ist bezüglich der Verteilung im Körper ein Analogon der Glukose mit dem Unterschied, dass nach der Aufnahme in die Zelle das FDG im Gegensatz zur Glukose nicht weiterverarbeitet wird und somit akkumuliert. Maligne Zellen exprimieren im Vergleich zu benignen Zellen eine übermäßig hohe Anzahl an Glukosetransportern und zeigen eine erhöhte Glukosestoffwechselrate und somit eine erhöhte FDG-Aufnahme [39]. Unter bestimmten Bedingungen können allerdings auch benigne Entitäten vermehrt FDG aufnehmen, als auch maligne Entitäten keine FDG-Mehrspeicherung aufweisen. Ein Beispiel für maligne Läsionen, die auf Grund ihrer Minderspeicherung zu falsch negativen Ergebnissen führen, sind Karzinoide und bronchoalveoläre Karzinome, die histologische Subtypen des Lungenkarzinoms darstellen. Karzinoide gehören in die Gruppe der neuroendokrinen Karzinome. Man unterscheidet hierbei zwischen typischen und atypischen Karzinoiden wobei letztere ein höheres malignes Potenzial besitzen [17]. Die 5-JÜR des typischen Karzinoids liegt bei frühzeitig kurativer Tumoresektion und zusätzlicher Lymphadenektomie bei 95% und die des atypischen Karzinoids bei 60% [27]. Typisch für Karzinome aus jener Subgruppe sind langsames Wachstum, niedrige Proliferationsrate und geringer Glukosestoffwechsel [111]. Da die FDG-Aufnahme bekanntermaßen mit der Proliferationsrate und einem erhöhten Glukosestoffwechsel steigt, zeigen jene Tumoren nur geringe bis mittelmäßige FDG-Anreicherungen [16]. Dies führt zu einer erschwerten Diskrepanz zwischen malignen und benignen Läsionen und erhöht die Anzahl falsch

negativer Befunde durch die PET-CT. Von 7 in der Studie eingeschlossenen Patienten mit histopathologisch gesichertem Karzinoid kam es bezüglich des T-Stagings in 5 Fällen zu Diskordanzen, die zu 100% zu einer Unterschätzung des Stadiums führten, sodass dies die vorangegangene Theorie unterstützt.

Zur Optimierung der Beurteilung kann zur näheren Differenzierung die SUV herangezogen werden, die in der Studie nicht miteinbezogen wurde. Generell gilt, dass SUV-Werte, die kleiner als 2,5 sind, eher mit benignen Prozessen assoziiert werden [65]. Als weitere Hilfestellung kann bei klinischem Verdacht auf ein Karzinoid, eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie zur Diagnosefindung oder zum Staging herangeführt werden, da ein Großteil neuroendokriner Tumoren Somatostatin-Rezeptoren exprimieren. Ein Nichterkennen des Karzinoids, wie es bei der erwähnten Patientin geschah, kann zu einem Vorenthalten der kurativen Tumorsektion und zur deutlichen Senkung der 5-JÜR führen. Eine weitere Ursache falsch negativer Befunde können bronchoalveoläre Karzinome darstellen, die in der Studie 10fach vertreten waren. Sie gehören zur Gruppe der Adenokarzinome und weisen wie auch schon die Karzinoide eine geringe Proliferationsrate und somit eine für ein malignes Geschehen geringfügige FDG-Anreicherung nach [44; 77]. Ähnliche Ergebnisse lieferte diesbezüglich die durchgeführte Studie, in der 4 von 10 Patienten mit bronchoalveolärem Karzinom zu 100% eine Einteilung in ein zu niedriges T-Stadium durch die PET-CT erfuhren. Ebenso geringfügig anreichernd sind mukoepidermoide Karzinome, die bei einem Patienten auftraten und zu einer Einteilung in ein zu niedriges Stadium führten, was wiederum die These bestärkt [7]. Ein kurativer Eingriff oder zumindest eine invasive Sicherung bezüglich des T-Stadiums bei FDG-negativen Befunden bei klinischem Verdacht auf ein Karzinoid, ist, wie Krüger et al empfehlen und auch unsere falsch niedrig Rate von 40% darauf schließen lässt, generell ratsam [59].

Unbedingt zu beachten bei der Beurteilung des Vergleichs der Tumorausbreitung ist der zeitliche Abstand der Durchführung des bildgebenden Verfahrens und der histopathologischen TNM-Bestimmung, die sich in unserer Studie über 1-98 Tage erstreckte. Je größer der Abstand, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einen in der Histopathologie ausgeprägteren Befund als er durch die PET-CT – Auswertung beschrieben wurde, zu erhalten. Dies könnte die Zahl der falsch negativen Befunde beeinträchtigen. Mit 34 Überschätzungen von insgesamt 69 diskordanten T-Staging Befunden liegen wir mit

einer Prozentzahl von 21% deutlich über den nur vereinzelt auftretenden Literaturangaben von 5-8% [11; 18; 61]. Ursachen für falsch positive Befunden können Entzündungen, physiologisch bedingte Anreicherungen sowie Kälteexposition während der Untersuchung sein. In vielen Studien wurde bereits gezeigt, dass im Zuge einer ablaufenden Entzündungsreaktion der Glukosestoffwechsel durch etwa aktivierte Makrophagen gesteigert wird. Es kommt somit auch zur Akkumulation von FDG. Dies erschwert die Differenzierung von benignen zu malignen Läsionen mit ebenso erhöhtem Glukosestoffwechsel [22; 110]. Es wird also davon ausgegangen, dass entzündliche Prozesse, die während der PET-CT Aufnahme im Körper stattfinden zu einer Erhöhung falsch positiver Ergebnissen bzw. zu einer Stadienüberschätzung führen können. Von 34 Patienten, die in ein zu hohes T-Stadium eingeteilt wurden, zeigten 4 Patienten anthrakotische Lungenveränderungen 1 Patient eine Granulomatose und 4 Patienten eine karnifizierende Pneumonie. Auch physiologisch bedingte Anreicherungen von FDG, wie etwa derjenigen am Herzen, mindern die diagnostische Genauigkeit des Verfahrens und erhöhen die Anzahl falsch positiver Ergebnisse. Weitere physiologisch FDG-aufnehmende Organe sind: Gehirn, Gastrointestinaltrakt und quergestreifte Muskulatur. Des Weiteren werden vermehrte Aufnahmen beschrieben bei Traumafällen und bei den wie schon genannten infektiösen Erkrankungen wie Tuberkulose, Aspergillose, Histioplasmose und Sarkoidose [49; 58]. Obwohl die entzündlichen Prozesse einen erheblichen Anteil der Fehlbeurteilungen erklären, bleibt der Großteil der Diskordanzen im T-Stadium dem schlechten Auflösungsvermögen und der limitierten Trennschärfe der PET-CT zuzuschreiben (s. Tab. 14)

Unter den 69 diskordanten Befunden im Rahmen des T-Stagings waren 32 insgesamt von therapeutischer Relevanz (29%). Aufgrund einer zu niedrigen Einstufung des T-Deskriptors kam es in 10 Fällen (6%) zu einer unnötigen Operation, da sich jene Patienten bereits in inoperablen Stadien befanden. Es wird offensichtlich, dass PET-negative beziehungsweise weniger ausgeprägt anreichernde Befunde nicht zwangsläufig den Ausschluss eines malignen Geschehens bedeuten bzw. oftmals nicht mit dem Ausmaß des Befalls korrelieren, wie es auch schon in früherer Literatur beschrieben wurde [50]. Ausgehend von unseren Ergebnissen, sollte eine weiterführende Abklärung PET-negativer Befunde erfolgen.

Im Gegenzug dazu ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein durch die PET-CT bestimmtes positives T-Ergebnis auch tatsächlich positiv ist, in den einzelnen T-Stadien 72%, 64%, 22% und 37%. Die Wahrscheinlichkeit, dass alle in jenem Stadium Erkrankten richtig entdeckt werden, beträgt wie schon beschrieben jeweils 59%, 68%, 13% und 47%. Diese schlechten Sensitivitäten und positiven Vorhersagewerte implizieren die Notwendigkeit einer zusätzlichen Sicherung des Verfahrens zum Beispiel mittels invasiver Methodik um falsch positive Ergebnisse ausschließen zu können. Aufgrund der Überinterpretation des T-Deskriptors wären ohne weiterführende Diagnostik in der durchgeführten Studie 15 Patienten einer an sich indizierten kurativen Tumoresektion nicht zugeführt worden. Es erschließt sich hieraus, wie auch schon in der Literatur zuvor beschrieben, dass ebenso PET-positive Befunde histologisch oder zytologisch gesichert werden müssen [9; 58; 59; 61; 111].

4.2 N-Staging

Neben den korrekt beurteilten Patienten, die pro N0, N1, N2 und N3-Stadium einen Anteil von 72%, 16%, 47% und 0% ausmachten, kam es dementsprechend zu fehlerhaften Einteilungen in je 28%, 84% sowie in 53% der Fälle. Die Anzahl richtig erkannter N-Stadien liegt mit 54% (n=86) unter den bisherigen Literaturangaben mit 78- 81% [11; 18; 61]. Die 74 Patienten, die bezüglich des N-Stadiums inkorrekt beurteilt wurden, setzen sich aus falsch negativen sowie aus falsch positiven Befunden zusammen. Es wird zwischen einer Unterschätzung in 22% im Vergleich zur Literatur mit 5% [11; 18] sowie einer Überschätzung in 24% im Vergleich zur Literatur mit bis zu 16% [11; 18] der Tumorausbreitung unterschieden.

Das therapeutische Prozedere bei einem N0-Status ist abgesehen von T4- oder M1-Situationen in der Regel die kurative Tumoresektion. Ein N1-Status erfährt zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie, ein N2-Status in der Regel eine adjuvante Radiochemotherapie (weiterhin Gegenstand der Forschung). N3-Situationen gelten in der Regel als nicht operabel.

Der in dieser Studie ermittelte Wert bezüglich der Sensitivität des N0-Stadiums mit 72% weist im Vergleich zu Cerfolio et al Daten mit 76% denselben Trend auf. Cerfolio et al beschreibt des Weiteren eine Einteilung in ein zu hohes Stadium in 24% der Fälle, wobei

unsere Zahl mit 28% nur knapp darüber liegt [11]. Die vier Patienten, die durch die PET-CT einem N3-Stadium zugeteilt wurden, erhielten eine Mediastinoskopie, in der sich eine N0 Situation ergab und daraufhin eine kurative Operation durchgeführt wurde, sodass diesen vier Patienten ohne die weiterführende Diagnostik eine kurative Tumoresektion vorenthalten worden wäre. Die Sensitivität, Unterschätzung sowie Überschätzung des N1-Stadiums wurden in der durchgeführten Studie mit je 16%, 55%, sowie 29% ermittelt. Cerfolio et al beschreiben Zahlen von 93%, 0% sowie 7%, wobei das Ergebnis bei einer geringen Fallzahl vernachlässigt werden kann. In der Studie von De Wever et al hingegen wurde eine Prozentzahl von 57% für die Sensitivität berechnet. Ursachen diskordanter Befunde im N Stadium und deren therapeutische Konsequenzen sind in Tab. aufgeführt. Unter den 21 als N0 fehlinterpretierten Patienten ergab sich 1 bronchoalveoläres Karzinom sowie 1 SCLC. Bei 2 Patienten wurden die Läsionen als Entzündung beschrieben, bei einem Patienten als Verfettung. Bei 2 Patienten war die schwierige Unterscheidung zwischen zentralem Tumor und Lymphknotenbefall ursächlich, bei 6 weiteren Patienten konnte eine pathologische Vergrößerung der Lymphknoten, jedoch keine FDG-Mehranreicherung beobachtet werden. Beim Großteil der unterschätzten N1-Stadien wurde weder eine Vergrößerung noch eine FDG-Mehranreicherung im PET-CT Befund beschrieben. Hauptursache für jene Fehlinterpretationen waren Mikrometastasen, die aufgrund des eingeschränkten Auflösungsvermögens der PET-CT, nicht detektiert werden konnten [84]. Die therapeutische Konsequenz der Heraufstufung ist die Zuführung einer adjuvanten Chemotherapie, welche die 5 JÜR maßgeblich verbessert [81]. Bei 3 von 11 Patienten wurde in der histopathologischen Auswertung anthrakosilikotische sowie bei 4 Patienten entzündliche Veränderungen, bei einem Patienten ein Mischbild daraus beschrieben. Bei einem Patienten war zudem eine latente Tuberkulose bekannt, sodass sich letztlich bei 9 von 11 Patienten Ursachen für die falsch hohe Stadieneinteilung finden ließen. Bei den beiden Patienten, die falsch hoch in ein N3-Stadium eingeteilt wurden, brachte die Mediastinoskopie den endgültigen Befund und die damit verbundene Operabilität, sodass auch hier wieder 2 Patienten einer kurativen Tumoresektion zugeführt werden konnten bei einer gemäß der PET-CT nicht operablen Befundkonstellation.

Im N2 Stadium wurde die Sensitivität, Unterschätzung sowie Überschätzung in der durchgeführten Studie mit je 47%, 50%, sowie 3% ermittelt. In der Literatur sind Werte zwischen 70%-77% sowie für die Unter- und Überschätzung 11% und 11% angegeben [11;

18]. Von den 15 Patienten, die falsch niedrig in N0 bzw. N1 Stadien eingeteilt wurden, fanden sich 3 Patienten mit neuroendokrinem Karzinoid bzw. bronchoalveolärem Karzinom. Bei 4 Patienten war die Zeitspanne zwischen PET-CT-Aufnahme und Operation über 3 Monate, sodass eine Progredienz in jenem Rahmen denkbar ist. Bei weiteren drei Patienten wurden vergrößerte Lymphknoten ohne FDG-Anreicherung beschrieben, bei 2 Patienten wurden keine pathologischen Lymphknotenvergrößerungen beschrieben, sodass wir in den letzten 5 Fällen wiederum von Mikrometastasen als Ursache der Fehlinterpretation ausgehen. Als therapeutische Konsequenz für die Patienten hieraus ergab sich zusätzlich zur kurativen Tumorsektion eine adjuvante Radiochemotherapie. Von den insgesamt 30 Patienten im N2-Stadium wurde ein Patient in ein falsch hohes N3-Stadium eingeteilt. In der daraufhin durchgeführten Mediastinoskopie ergaben sich anthrakosilikotische Infiltrationen woraufhin eine Herabstufung erfolgte.

Insbesondere die Unterschätzung des N2 Stadiums zeigt auf, dass PET-negative Befunde nicht zwangsläufig den Ausschluss eines malignen Geschehens bedeuten, was auch schon in früherer Literatur beschrieben wurde [50]. Außer bei zentralen Tumoren und bronchoalveolären Karzinomen, die in jedem Falle gesichert werden sollten, wird der Einsatz invasiver Maßnahmen bei PET-negativen Befunden jedoch weiterhin kontrovers diskutiert [41]. So beschreiben etwa Pietermann et al eine nur bedingte Notwendigkeit der invasiven Sicherung von PET-negativen Befunden bezüglich des mediastinalen Lymphknotenstagings auf Grund eines von ihnen ermitteltem hohen negativen prädiktiven Vorhersagewerts der PET [88].

Eine Sonderstellung nimmt hierbei das Stadium IIIA₃ nach Robinson ein. Das Stadium ist definiert durch den Befall einer oder mehrerer Positionen, die präoperativ durch Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder in der durchgeführten Studie mittels PET-CT festgestellt werden. Für die Stadien IIIA₁ sowie IIIA₂ (Feststellung des Befalls mikroskopisch sowie makroskopisch) als auch für das Stadium IIIA₄ stehen evidenzbasierte Therapieansätze zur Verfügung. Im Stadium IIIA₁ sowie IIIA₂ wird eine kurative Tumorsektion sowie zusätzlich eine adjuvante Radiochemotherapie [96]. Im Stadium IIIA₄ wird eine Radiochemotherapie empfohlen [1; 116]. Gegenstand der aktuellen Forschung ist die Therapie im IIIA₃ Stadium (s. Tab. 8).

Ein prätherapeutisch positives N2 Stadium kann entweder ein IIIA₃- oder IIIA₄-Stadium darstellen. Da die Therapieansätze stark differieren, ist eine präzise Einteilung von großer Bedeutung. „Bulky“ (mediastinale Lymphknoten > 2-3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrere N2-Lymphknoten; Gruppen multipler, positiver kleinerer (1-2cm) Lymphknoten) oder fixierte Lymphknoten, wurden in den PET-CT Befunden in der durchgeführten Studie nicht explizit beschrieben, sodass eine genaue Abgrenzung der N2 IIIA₃ Patienten zu den N2 IIIA₄ Patienten nicht möglich war.

Bezüglich des N3 Stadiums zeigte sich im gesamten Patientenkollektiv letztlich kein histopathologisch gesichertes N3-Stadium, die Genauigkeit beträgt 96%. Es wurden 7 Patienten in ein falsch hohes N3-Stadium eingeteilt, sodass diese Ergebnisse den falsch positiven Ergebnissen zuzurechnen sind. Ursachen für die Überschätzung waren bei 5 Patienten anthrakosilikotische Veränderungen sowie bei einem Patienten ebenfalls anthrakosilikotische Veränderungen sowie zusätzlich eine Retentionspneumonie. Bei einem Patienten konnte keine Ursache eruiert werden. Die weiterführende Diagnostik zeigte vier N0, zwei N1 sowie einen N2 Befall, sodass jene Patienten der kurativen Operation zugeführt wurden. Es wird ersichtlich, dass PET-CT positive N3-Situationen dringlich zusätzlich invasiv abgeklärt werden müssen, um eine adäquate Therapiewahl zu gewährleisten. Eine mögliche Maßnahme, um die falsch positiven Zahlen zu reduzieren, wäre die Durchführung diagnostischer Untersuchungen zur Evaluation einer bestehenden entzündlichen Reaktion während der PET-CT Untersuchung und im Falle einer therapierbaren Entzündungsreaktion die Aufschiebung des bildgebenden Verfahrens. Eine weitere Ursache der Herab- bzw. Heraufstufung des N-Stadiums bei zusätzlicher Herab- bzw. Heraufstufung des T-Stadiums ist wie auch schon bzgl. des T-Stadiums beschrieben einer diffizilen Differenzierung zwischen zentral lokalisiertem Tumor und hilären bzw. mediastinalen Lymphknoten zuzuschreiben, was in dieser Studie auf 9 Patienten zutraf. Es lässt sich zusammenfassen, dass 74 von den 160 Patienten (46%) durch die PET-CT bezüglich des N-Stadiums diskordant zum histopathologischen Befund beurteilt wurden. Von den 36 unterschätzten Stadien konnte bei 17 Patienten eine schlechte Auflösung des bildgebenden Verfahrens sowie bei 3 Patienten ein entdifferenziertes Malignom als Ursache detektiert werden, bei 16 Patienten blieb die Ursache der Unterschätzung unklar. Von den 38 Überschätzungen konnte die Fehlinterpretation bei 25 Patienten auf eine

bestehende Entzündungsreaktion sowie bei einem Patienten auf das limitierte Auflösungsvermögen zurückgeführt werden. Bei 12 Patienten blieb die Ursache unklar.

Wie schon mehrfach zuvor erläutert, sind Anthrakosilikosen, die mit chronisch entzündlichen Prozessen einhergehen und somit vermehrt FDG anreichern oftmals Ursache falsch positiver Befunde wie unser Beispiel deutlich aufzeigt [67]. Von 38 Patienten, die in ein zu hohes Stadium eingeteilt wurden traf dies in unserem Fall bei 16 Patienten zu. Bei weiteren 12 der 38 Patienten wurden interstitielle Pneumonien, Retentionspneumonien, desquamative interstitielle Pneumonien, lymphofollikuläre Pneumonien, BOOP und karnifizierende Pneumonien beschrieben. Bei zwei Patienten war eine latente TBC bekannt, bei einem weiteren wurden nicht verkäsende Epitheloidzellgranulome beschrieben. Insgesamt konnten eventuelle Ursachen, die zu einer Einteilung in ein zu hohes Stadium führen, in 31 von 38 Fällen bestimmt werden. Entzündungen, Anthrakosilikosen, TBC und Sarkoidosen als Ursache falsch positiver Ergebnisse decken sich, wie auch schon beim T-Stadium mit der zuvor beschriebenen Literatur [49; 58; 67]. In benignen silikotischen Herden müssen aktive chronisch entzündliche Vorgänge angenommen werden, was sich wiederum auf die Zahl falsch positiver Befunde wie es in unserem Beispiel der Fall ist, widerspiegelt [67]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die diagnostische Aussagekraft der PET-CT bei silikotischen Veränderungen limitiert ist. Wie schwerwiegend eine solche Überschätzung ist, ist davon abhängig, in welches N-Stadium die Einteilung erfolgte. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein durch die PET-CT bestimmtes positives N-Ergebnis auch tatsächlich positiv ist, beträgt in den einzelnen N-Stadien 72%, 16% und 47% und die Wahrscheinlichkeit, dass unter allen in jenem Stadium erkrankten, die richtig erkrankten entdeckt werden, beträgt wie bereits beschrieben jeweils 68%, 35% und 36%. Im Vergleich dazu werden die positiven Vorhersagewerte für das mediastinale Staging in der Literatur mit bis zu 74% beschrieben [88].

Wie Nomori et al schon beschrieben, nimmt die Sensitivität für maligne Lungenherde bei Durchmessern unter 10 mm deutlich ab [84]. Aus messtechnischen Gründen ist die Untergrenze abhängig von der räumlichen Auflösung des PET-Gerätes und je nach eingesetztem Gerät bei 8 – 10 mm zu setzen. Von den 36 Patienten, die in ein falsch niedriges N-Stadium eingeteilt wurden, hatten 19 Patienten Mikrometastasen, die entweder nur in der CT vergrößerte Lymphknoten anzeigten ohne FDG-Mehranreicherung

oder keinerlei Vergrößerung aufgezeigt haben, sodass unsere Ergebnisse diejenigen von Nomori et al deutlich unterstreichen. 3 der 36 Patienten wiesen einen nur geringfügig anreichernden Karzinomsubtyp vor. Studien belegen eine Prävalenz mediastinalen Befalls bei CT positiven jedoch PET negativen Befunden von bis zu 13% [20], in unserem Fall waren bei 3 von 16 Patienten mit mediastinalem Befall eine Lymphknotenvergrößerung ohne FDG Anreicherung beschrieben und machen somit einen Anteil von 19% aus. Bei 1 von 16 unterschätzten N2/N3 Stadien wurde weder eine Lymphknotenvergrößerung noch FDG – Anreicherungen nachgewiesen. Die Literatur gibt eine Prävalenz eines mediastinalen Befalls bei beschriebener Konstellation mit einer Wahrscheinlichkeit von 6% an, was mit unserem Ergebnis deckungsgleich ist [35], sodass manche Autoren eine Empfehlung zur systemischen Lymphadenektomie auch bei unauffälligem Lymphknotenstatus aussprechen [88].

Da sich das FDG wie ein Glukoseanalogon verhält ist naheliegend, dass bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellaage eine veränderte Anreicherung stattfindet. Vereinzelt wurde bereits beschrieben, dass eine diabetische Stoffwechsellaage die Sensitivität der Evaluation des mediastinalen Stagings senkt [35]. Jene Kriterien wurden hier nicht miteinbezogen und stellen eine Limitation der vorliegenden Studie dar. Es gilt zudem zu beachten, dass die Ergebnisse der PET-CT nur aus einem Patientenkollektiv mit geplanter kurativer Tumorresektion ermittelt wurden, sodass eine Aussage über die Genauigkeit beziehungsweise Sensitivität der PET-CT insgesamt, also operable sowie nicht operable Stadien, nicht möglich ist.

Die niedrigen Sensitivitäten und grenzwertigen positiven Vorhersagewerte implizieren die Notwendigkeit einer zusätzlichen Sicherung des Verfahrens zum Beispiel mittels invasiver Methodik um falsch positive Ergebnisse ausschließen zu können. Es erschließt sich wie auch schon in der Literatur zuvor beschrieben, dass PET-positive Befunde histologisch oder zytologisch gesichert werden müssen [9; 61; 115]. Tinteren et al konnten zeigen, dass es durch den Einsatz der PET-CT aufgrund der hohen Genauigkeit bezüglich des mediastinalen Stagings die Rate der futilen Thorakotomien um die Hälfte reduziert werden konnten [123]. Futile Operationen aufgrund eines fehlinterpretierten N-Stadiums konnten in dieser Studie nicht ermittelt werden. In 7 Fällen wäre es in Folge der Fehlbeurteilung ohne

weiterführende Diagnostik wohl zu einer Vorenthaltung einer kurativen Tumorresektion gekommen.

Die Ergebnisse zeigen, dass PET-negative Befunde nicht zwangsläufig den Ausschluss eines malignen Geschehens bedeuten, was auch schon in früherer Literatur beschrieben wurde [50]. Außer bei zentralen Tumoren und bronchoalveolären Karzinomen, die in jedem Falle gesichert werden sollten, wird der Einsatz invasiver Maßnahmen bei PET-negativen Befunden jedoch weiterhin kontrovers diskutiert [41]. So beschreiben etwa Pietermann et al eine nur bedingte Notwendigkeit der invasiven Sicherung von PET-negativen Befunden bezüglich des mediastinalen Lymphknotenstagings auf Grund eines von ihnen ermitteltem hohen negativen prädiktiven Vorhersagewerts der PET [88].

5 Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland die häufigste Krebstodesursache und bei den Männern weltweit die häufigste maligne Erkrankung. Auf Grund der stark differierenden Therapieansätze je Erkrankungsstadium sowie im Falle von Fehlbeurteilungen teils erheblichen Konsequenzen ist eine präzise Einteilung in ein Tumorstadium essenziell.

In die durchgeführte retrospektive Studie wurden insgesamt 160 Patienten mit histologisch gesichertem Lungenkarzinom eingeschlossen, die einer PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie) Untersuchung zum Primärstaging sowie einer diagnostischen oder kurativen Operation zugeführt wurden. Die Studie beurteilt die Genauigkeit des bildgebenden Verfahrens im Vergleich zum pathologischen Staging. Dabei wurden die Konkordanzen und Diskordanzen pro Stadium T1-T4 (T = Tumor) sowie N0-N3 (N = Node) berechnet sowie die Ursachen diskordanter Befunde sowie deren therapeutische Konsequenz erforscht. Die Ergebnisse lieferten bezüglich des T-Deskriptors konkordante Befunde in 57% sowie bezüglich des N-Deskriptors in 54% der Fälle. Dies sind niedrigere Werte als es die Literatur für jene Stadien beschreibt. Diskordante Befunde ergaben sich dementsprechend in 43% für den T- sowie in 46% für den N-Deskriptor. Die häufigste Ursache für eine Unterschätzung der T-Stadien waren Fehlbeurteilungen auf Grund eines limitierten Auflösungsvermögens (46%) sowie entdifferenzierte Malignome (20%). PET-negative Befunde können demnach ein malignes Geschehen nicht zwangsläufig ausschließen. Bei bisher kontroversen Diskussionen der Notwendigkeit einer weiteren Absicherung PET-negativer Befunde empfehlen wir, ausgehend von unserem Ergebnis die Durchführung einer weiterführenden Diagnostik im Falle PET-negativer Befunde. Mit 38% ist auch bei den Überschätzungen im T-Stadium das limitierte Auflösungsvermögen der PET-CT die häufigste Ursache für Fehlbeurteilungen, gefolgt von Entzündungen in Form von Anthrakosilikosen, Pneumonien sowie Granulomatosen in 32% der Fälle. Daraus lässt sich eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der PET-CT während ablaufenden entzündlichen Prozessen ableiten. Therapeutisch relevant bezüglich der Operabilität waren 20% der herab- bzw. heraufgestuften T-Stadien. Bei 9% wäre ohne weiterführende Diagnostik eine kurative Tumoresektion vorenthalten worden, 6% unterzogen sich einer unnötigen Tumoresektion, da sie sich schon in einem nicht operablen Tumorstadium befanden. Einerseits können PET-negative Befunde eine Malignität nicht sicher ausschließen,

andererseits aber auch PET-positive Befunde eine Malignität nicht sicher nachweisen, sodass auch wir basierend auf den erschlossenen Daten eine histologische oder zytologische Sicherung PET-CT positiver Befunde empfehlen, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt.

Wie beim T-Deskriptor war auch beim Lymphknotenstaging das schlechte Auflösungsvermögen die größte Fehlerquelle der unterschätzten N-Stadien. Dies ist insbesondere den nicht detektierten Mikrometastasen sowie einer fehlenden FDG-Anreicherung bei schon vergrößerten Lymphknoten zuzuschreiben. Demnach wird eine systemische Lymphadenektomie auch bei unauffälligem Lymphknotenstatus empfohlen. Die häufigste Ursache der überschätzten N-Stadien stellten mit 66% der Fälle die entzündlichen Prozesse dar. Daraus lässt sich, wie auch schon im T-Stadium, die Schlussfolgerung ziehen, dass die diagnostische Aussagekraft der PET-CT bei entzündlichen Veränderungen limitiert ist. Fehlbeurteilungen im N-Stadium zogen bezüglich der Operabilität in 29% der Fälle eine therapeutische Konsequenz nach sich. Futile Operationen wurden hierbei nicht beschrieben. Ohne weiterführende Diagnostik wäre in 4% der Fälle bei deklariertem N3 Stadium eine kurative Tumorsektion vorenthalten worden. Alternativ zur Mediastinoskopie steht hierbei die Bronchoskopie mit EBUS TBNA (Endobronchial Ultrasound Transbronchial Aspiration) zur Verfügung.

Sowohl unsere Ergebnisse als auch die aktuelle Literatur zeigen eine große Spannweite der Genauigkeiten der PET-CT bei den verschiedenen Tumorstadien. Daher ist insbesondere bei therapeutischer Konsequenz eine weiterführende Bildgebung und histologische Sicherung unklarer PET-CT Befunde erforderlich.

6 Literaturverzeichnis

1. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JD: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 374: 379-386 (2009)
2. Albes JM, Dohmen BM, Schott U, Schulen E, Wehrmann M, Ziemer G: Value of positron emission tomography for lung cancer staging. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 28: 55-62 (2002)
3. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2013/cancer-facts-and-figures-2013.pdf> (2.12.2013)
4. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*, 350: 351-360 (2004)
5. Arriagada R, Le Chevalier T, Riviere A, Chomy P, Monnet I, Bardet E, Santos-Miranda JA, Le Pehoux C, Tarayre M, Benhamou S, Laplanche A: Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 13: 748-754 (2002)
6. Bille A, Pelosi E, Skanjeti A, Arena V, Errico L, Borasio P, Mancini M, Ardisson F: Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 36: 440-445 (2009)
7. Blümel: CT und PET-CT zur Dignitätsbeurteilung und zum Staging des nicht- kleinzelligen Lungenkarzinoms. Med Dissertation, Universitätsklinikum Ulm, (2008)
8. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C: Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, (2013)
9. Brink I, Schumacher T, Mix M, Ruhland S, Stoelben E, Digel W, Henke M, Ghanem N, Moser E, Nitzsche EU: Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 31: 1614-1620 (2004)
10. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ: Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*, 122: 1037-1057 (2002)
11. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuveer 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*, 78: 1017-1023; discussion 1017-1023 (2004)

12. Changlai SP, Tsai SC, Chou MC, Ho YJ, Kao CH: Whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to restage non-small cell lung cancer. *Oncology reports*, 8: 337-339 (2001)

13. Chao F, Zhang H: PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2012: 783739 (2012)

14. Coughlin M, Deslauriers J, Beaulieu M, Fournier B, Piraux M, Rouleau J, Tardif A: Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*, 40: 556-560 (1985)

15. Damhuis RA, Schutte PR: Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer. *The European respiratory journal*, 9: 7-10 (1996)

16. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC, Allen MS, Jett JR: The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest*, 131: 255-260 (2007)

17. Davila DG, Dunn WF, Tazelaar HD, Pairolero PC: Bronchial carcinoid tumors. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, 68: 795-803 (1993)

18. De Wever W, Ceyssens S, Mortelmans L, Stroobants S, Marchal G, Bogaert J, Verschakelen JA: Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *European radiology*, 17: 23-32 (2007)

19. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarie E, Gouva S, Paillot N, Brechot JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchatre M, Coetmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20: 247-253 (2002)

20. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA: Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132: 202S-220S (2007)

21. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA, American College of Chest P: Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132: 202S-220S (2007)

22. Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, Phalen JJ, Frick MP: Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. Potential role in evaluation and management. *Chest*, 104: 997-1002 (1993)

23. Dickgreber NJ, Fischer S, Welte T: Präoperatives Staging bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 22: 56-62 (2008)

24. DiPerna CA, Wood DE: Surgical management of T3 and T4 lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 11: 5038s-5044s (2005)
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45: 228-247 (2009)
26. Felip E, Pavlidis N, Stahel RA: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 16 Suppl 1: i30-31 (2005)
27. Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Altorki NK, Naunheim KS, Zwischenberger JB, Kent M, Yim AP: Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 18: 156-161 (2000)
28. Ferguson MK, Lehman AG: Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *The Annals of thoracic surgery*, 76: 1782-1788 (2003)
29. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, Ravn J, Clementsen P, Hogholm A, Larsen K, Rasmussen T, Keiding S, Dirksen A, Gerke O, Skov B, Steffensen I, Hansen H, Vilmann P, Jacobsen G, Backer V, Maltbaek N, Pedersen J, Madsen H, Nielsen H, Hojgaard L: Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *The New England journal of medicine*, 361: 32-39 (2009)
30. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L: Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *The Lancet. Oncology*, 2: 659-666 (2001)
31. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, Loft A, Berthelsen AK, Petersen BI, Daugaard G, Lassen U, Hansen HH: A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 18: 338-345 (2007)
32. Fritscher-Ravens A, Davidson BL, Hauber HP, Bohuslavizki KH, Bobrowski C, Lund C, Knofel WT, Soehendra N, Brandt L, Pepe MS, Pforte A: Endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and computerized tomography for lung cancer. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168: 1293-1297 (2003)
33. Ginsberg RJ, Rubinstein LV: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *The Annals of thoracic surgery*, 60: 615-622; discussion 622-613 (1995)
34. Giudicelli R, Thomas P, Lonjon T, Ragni J, Morati N, Ottomani R, Fuentes PA, Shennib H, Noirclerc M: Video-assisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy. *The Annals of thoracic surgery*, 58: 712-717; discussion 717-718 (1994)

35. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, Ficker JH, Freitag L, Lubbe AS, Reinhold T, Spath-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeboller H, Bocking A, Bohle RM, Bruske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gutz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hubner J, Kauczor HU, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Muller KM, Muller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittl A, Schonfeld N, Schutte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW, Weber M, Werner A, Wichmann HE, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und die Deutsche K: [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie*, 64 Suppl 2: e1-164 (2010)
36. Goerres GW, Kamel E, Seifert B, Burger C, Buck A, Hany TF, Von Schulthess GK: Accuracy of image coregistration of pulmonary lesions in patients with non-small cell lung cancer using an integrated PET/CT system. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 43: 1469-1475 (2002)
37. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK: Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 139: 879-892 (2003)
38. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J: Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24: 4539-4544 (2006)
39. Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, Redepenning LS, Rothberg ML, Mailliard JA, Phalen JJ, Sunderland JJ, Frick MP: Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*, 184: 441-444 (1992)
40. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR: Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest*, 120: 521-527 (2001)
41. Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruim J, van Tinteren H, Comans EF, Verboom P, Uyl-de Groot CA, Welling A, Paul MA, Boers M, Postmus PE, Teule GJ, Groen HJ: Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24: 1800-1806 (2006)
42. Herold G: Innere Medizin, Dr. med. Gerd Herold, Köln, S. 399-404 (2013)
43. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *The European respiratory journal*, 28: 910-914 (2006)

44. Heyneman LE, Patz EF: PET imaging in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), 38: 261-266 (2002)
45. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE: Lung cancer. Lancet, 355: 479-485 (2000)
46. <http://www.gekid.de> (28.08.2013)
47. <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.html> (28.08.2013)
48. <https://http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>
49. Imai K, Minamiya Y, Saito H, Motoyama S, Sato Y, Ito A, Yoshino K, Kudo S, Takashima S, Kawaharada Y, Kurihara N, Orino K, Ogawa JI: Diagnostic imaging in the preoperative management of lung cancer. Surgery today, (2013)
50. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. Canadian Lung Oncology Group. The Annals of thoracic surgery, 60: 1382-1389 (1995)
51. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, Ahn MJ, Kim SW, Su WC, Horn L, Haggstrom D, Felip E, Kim JH, Frewer P, Cantarini M, Brown KH, Dickinson PA, Ghiorghiu S, Ranson M: AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine, 372: 1689-1699 (2015)
52. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP: Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 143: e400S-419S (2013)
53. Jimenez-Bonilla JF, Quirce R, Martinez-Rodriguez I, Banzo I, Rubio-Vassallo AS, Del Castillo-Matos R, Ortega-Nava F, Martinez-Amador N, Ibanez-Bravo S, Carril JM: Diagnosis of recurrence and assessment of post-recurrence survival in patients with extracranial non-small cell lung cancer evaluated by 18F-FDG PET/CT. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), 81: 71-76 (2013)
54. Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Tominaga H, Yanagitani N, Sunaga N, Ishizuka T, Kanai Y, Mori M, Endo K: 18F-FMT uptake seen within primary cancer on PET helps predict outcome of non-small cell lung cancer. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 50: 1770-1776 (2009)
55. Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW: Lobectomy--video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 109: 997-1001; discussion 1001-1002 (1995)
56. Komaki R, Putnam JB, Walsh G, Lee JS, Cox JD: The management of superior sulcus tumors. Seminars in Surgical Oncology, 18: 152-164 (2000)
57. Kramer H, Groen HJ: Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. Annals of surgery, 238: 180-188 (2003)
58. Kruger S, Buck AK, Mottaghy FM, Pauls S, Schelzig H, Hombach V, Reske SN: Use of integrated FDG-PET/CT in sarcoidosis. Clinical imaging, 32: 269-273 (2008)

59. Krüger S, Buck AK, Blumstein NM, Pauls S, Schelzig H, Kropf C, Schumann C, Mottaghy FM, Hombach V, Reske SN: Use of integrated FDG PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumours. *Journal of Internal Medicine*, 260: 545-550 (2006)
60. Lardinois D: Pre- and intra-operative mediastinal staging in non-small-cell lung cancer. *Swiss medical weekly*, 141: w13168 (2011)
61. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC: Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *The New England journal of medicine*, 348: 2500-2507 (2003)
62. Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P, Jacobsen GK, Pedersen JH, Faurschou P, Folke K: Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax*, 57: 98-103 (2002)
63. Lesevic H: Prädiktion der Operabilität und des Outcomes von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mittels der integrierten [18F] FDG-PET/CT. Med Dissertation, Universitätsklinikum Ulm, (2008)
64. Licker M, Spiliopoulos A, Frey JG, De Perrot M, Chevalley C, Tschopp JM: Management and outcome of patients undergoing thoracic surgery in a regional chest medical centre. *European journal of anaesthesiology*, 18: 540-547 (2001)
65. Lowe VJ, Duhaylongsod FG, Patz EF, DeLong DM, Hoffman JM, Wolfe WG, Coleman RE: Pulmonary abnormalities and PET data analysis: a retrospective study. *Radiology*, 202: 435-439 (1997)
66. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, Lynn M, Krauss S, Durant JR: The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer*, 44: 406-413 (1979)
67. M S-H: Die FDG-Positronenemissionstomographie in der diagnostischen Differenzierung von Silikose und Bronchialkarzinom. Med Dissertation, Universität Homburg/Saar, (2005)
68. MacDonald SL, Hansell DM: Staging of non-small cell lung cancer: imaging of intrathoracic disease. *European journal of radiology*, 45: 18-30 (2003)
69. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T: Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New England Journal of Medicine*, 362: 2380-2388 (2010)
70. Magnani P, Carretta A, Rizzo G, Fazio F, Vanzulli A, Lucignani G, Zannini P, Messa C, Landoni C, Gilardi MC, Del Maschio A: FDG/PET and spiral CT image fusion for mediastinal lymph node assessment of non-small cell lung cancer patients. *The Journal of cardiovascular surgery*, 40: 741-748 (1999)
71. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA: Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax*, 58: 784-789 (2003)

72. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, Herndon JE, Patz EF, Jr.: Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology*, 212: 803-809 (1999)
73. Mayor S: NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330: 439 (2005)
74. McCloud T BP, Greenberg R.: Titel, 319–323, (1992)
75. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, Zoole JB, Battafarano RJ, Veeramachaneni N, Cooper JD, Patterson GA: Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 131: 822-829; discussion 822-829 (2006)
76. Mileskin L, Hicks RJ, Hughes BG, Mitchell PL, Charu V, Gitlitz BJ, Macfarlane D, Solomon B, Amler LC, Yu W, Pirzkall A, Fine BM: Changes in 18F-fluorodeoxyglucose and 18F-fluorodeoxythymidine positron emission tomography imaging in patients with non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 17: 3304-3315 (2011)
77. Miller WT, Husted J, Freiman D, Atkinson B, Pietra GG: Bronchioloalveolar carcinoma: two clinical entities with one pathologic diagnosis. *AJR. American journal of roentgenology*, 130: 905-912 (1978)
78. Mineo TC, Ambrogi V, Corsaro V, Roselli M: Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small-cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 20: 378-384 (2001)
79. Mori K, Yokoi K, Saito Y, Tominaga K, Miyazawa N: Diagnosis of mediastinal lymph node metastases in lung cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 22: 35-40 (1992)
80. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*, 111: 1710-1717 (1997)
81. Mountain CF, Dresler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*, 111: 1718-1723 (1997)
82. Nakanishi R, Mitsudomi T, Osaki T: Combined thoracoscopy and mediastinoscopy for the evaluation of mediastinal lymph node metastasis in left upper lobe lung cancer. *The Journal of cardiovascular surgery*, 35: 347-349 (1994)
83. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S: Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 76: 832-839 (1978)
84. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K: Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 45: 19-27 (2004)
85. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, Tsubota N: Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients

undergoing complete resection. *The Annals of thoracic surgery*, 77: 1926-1930; discussion 1931 (2004)

86. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N: Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *The Annals of thoracic surgery*, 71: 956-960; discussion 961 (2001)

87. Opoka L, Kunikowska J, Podgajny Z, Blasinska-Przerwa K, Burakowska B, Oniszh K, Gola M, Langfort R, Rudzinski P, Bestry I, Roszkowski-Sliz K: [Staging of non-small cell lung cancer using CT and integrated PET-CT]. *Pneumonologia i alergologia polska*, 81: 5-15 (2013)

88. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, Fidler V, Pruim J, Groen HJ: Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *The New England journal of medicine*, 343: 254-261 (2000)

89. Porte H, Roumilhac D, Eraldi L, Cordonnier C, Puech P, Wurtz A: The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 13: 196-199 (1998)

90. Pozo-Rodríguez FJLMdNs, María A. Sa´nchez-Nistal, Antonio Maldonado,, Santiago García de Barajas RC-G, Miguel A. Pozo, Pedro Martín-Escribano,, Isabel Martín-García RG-L, Angel Lopez-Encuentra, and Angel Arenas de Pablo: Accuracy of Helical Computed Tomography and [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Identifying Lymph Node Mediastinal Metastases in Potentially Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinic Oncology*, 23: (2005)

91. Roberts PF, Follette DM, von Haag D, Park JA, Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM: Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *The Annals of thoracic surgery*, 70: 1154-1159; discussion 1159-1160 (2000)

92. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW: Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132: 243S-265S (2007)

93. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Munoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 13: 239-246 (2012)

94. Rowell NP, Williams CJ: Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *The Cochrane database of systematic reviews*, CD002935 (2001)

95. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*, 355: 2542-2550 (2006)
96. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Foote RL, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC, Allen MS, Lange CM, Li H: Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *The Annals of thoracic surgery*, 64: 1402-1407; discussion 1407-1408 (1997)
97. Schmidlin P, Bellemann ME, Brix G: Iterative reconstruction of PET images using a high-overrelaxation single-projection algorithm. *Physics in medicine and biology*, 42: 569-582 (1997)
98. Semik M, Netz B, Schmidt C, Scheld HH: Surgical exploration of the mediastinum: mediastinoscopy and intraoperative staging. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 45 Suppl 2: S55-61 (2004)
99. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, Bergethon K, Shaw AT, Gettinger S, Cosper AK, Akhavanfard S, Heist RS, Temel J, Christensen JG, Wain JC, Lynch TJ, Vernovsky K, Mark EJ, Lanuti M, Iafrate AJ, Mino-Kenudson M, Engelman JA: Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Science translational medicine*, 3: 75ra26 (2011)
100. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, Choi JY, Kwon OJ, Shim YM, Kim S: Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*, 236: 1011-1019 (2005)
101. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL: Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 19: 61-77; quiz 150-151 (1999)
102. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F, American College of Chest P: Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132: 178S-201S (2007)
103. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, Keijser A, Faivre-Finn C, Senan S: Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 385: 36-42 (2015)
104. Sobin LH GM, Wittekind C.: *Titel*, 7th, Wiley-Blackwell, (2009)
105. Sobin LH WC: *Titel*, Wiley-Blackwell, New York: Wiley-Liss, (2002)
106. Souhami RL, Law K: Longevity in small cell lung cancer. A report to the Lung Cancer Subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. *British journal of cancer*, 61: 584-589 (1990)
107. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, Perry MC, Chahinian AP, Comis R, Eaton W, Zimmer B, Green M: Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 7: 344-354 (1989)

108. 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 (Amsterdam, Netherlands)*, 46: 357-360 (2004)
109. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Muller NL, Sherrick A, Yamashita K, Naidich DP, Patz EF, Hartman TE, Muhm JR, Weaver AL: Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*, 214: 73-80 (2000)
110. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M, Nishiwaki Y, Suzuki K, Nagai K: Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 47: 235-242 (2005)
111. Thomas CF, Jr., Tazelaar HD, Jett JR: Typical and atypical pulmonary carcinoids : outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest*, 119: 1143-1150 (2001)
112. Toaff JS, Metser U, Gottfried M, Gur O, Deeb ME, Lievshitz G, Mercer D, Even-Sapir E: Differentiation between malignant and benign pleural effusion in patients with extra-pleural primary malignancies: assessment with positron emission tomography-computed tomography. *Investigative radiology*, 40: 204-209 (2005)
113. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC: Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*, 123: 157S-166S (2003)
114. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC: Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*, 123: 137S-146S (2003)
115. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, van Meerbeeck JP, Kelles A: Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax*, 62: 696-701 (2007)
116. Trodella L, Granone P, Valente S, Margaritora S, Macis G, Cesario A, D'Angelillo RM, Valentini V, Corbo GM, Porziella V, Ramella S, Tonini G, Galetta D, Ciresa M, Vincenzi B, Cellini N: Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy in locally advanced (IIIA-IIIB) non-small-cell lung cancer: long-term results according to downstaging. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 15: 389-398 (2004)
117. Tsuboi M, Ohira T, Saji H, Miyajima K, Kajiwarra N, Uchida O, Usuda J, Kato H: The present status of postoperative adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, 13: 73-77 (2007)
118. Tumours WHOCo: Titel, S.10, (2004)
119. Ulsperger E, Karrer K, Denck H: Multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. Preliminary results of a prospective, multicenter trial. The ISC-Lung Cancer Study Group. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 5: 306-309; discussion 310 (1991)
120. Ung YC MD, Vanderveen JA, Christopher A, Smith KG, Lacchetti C, Evans WK: 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, 99: (2007)

121. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Debruyne C, van Zandwijk N, Splinter TA, Giaccone G: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 99: 442-450 (2007)
122. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Comans EF, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJ: Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*, 359: 1388-1393 (2002)
123. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM, van Velthoven PCM, Comans EFI, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJJ: Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *The Lancet*, 359: 1388-1392 (2002)
124. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, Corstens FH, Oyen WJ: FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 44: 175-181 (2004)
125. Vilman P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P: Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy*, 37: 833-839 (2005)
126. Vilman P, Puri R: The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Minerva medica*, 98: 331-338 (2007)
127. Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, Mountain CF, Ali MK, Smith TL, Roth JA: Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *The Annals of thoracic surgery*, 48: 33-37 (1989)
128. Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K: Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *British journal of cancer*, 63: 986-992 (1991)
129. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA: Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*, 61: 597-603 (2006)
130. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, Fujisawa T: Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*, 126: 122-128 (2004)
131. Yasufuku K, Fujisawa T: Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: invasive modalities. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 12: 173-183 (2007)
132. Zhang H, Liu Y: [Advances in study on the therapy for limited-stage small cell lung cancer]. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*, 38: 857-862 (2013)

133. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L: Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990), 49: 1860-1867 (2013)

7 Danksagung

Prof. Dr. med. Christian Schumann danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas, für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Sektion Pneumologie durchführen zu können sowie für das blitzschnelle Korrekturlesen der vorgelegten Manuskripte. Ferner danke ich der Klinik für Nuklearmedizin damals unter Prof. Dr. Sven Norbert Reske derzeit unter Prof. Dr. Ambros Beer für die Überlassung notwendiger Quellen und Dokumente.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Stefan Rüdiger, dessen sachkundige, erfahrene, tatkräftige und zu jedem Zeitpunkt gewährte Unterstützung wesentlich zum Erstellen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ich danke auf diesem offiziellen Weg meinen Eltern und Brüdern für deren uneingeschränkte vielseitige Unterstützung und die Ermöglichung meines Studiums sowie meinem Freund Florian Stürmer insbesondere für die technische Hilfe.

Ein besonderer Dank geht an meine Mutter, Feryal Nasifoglu. Ihre liebevolle Unterstützung mit angemessen dosierter Rationalität, Lebenserfahrung und Hingabe für ihre Kinder begleiteten mich auf meinem Weg durch das Studium sowie beim Erstellen dieser Arbeit und bleiben für mich weiterhin wertvoll sowie vorbildlich.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Suzan Nasifoglu
Geburtsdatum/-ort 15.08.1985/ Biberach an der Riss

Berufserfahrung

Seit 08/2015 Assistenzärztin, Klinik für Dermatologie und Allergologie,
Klinikum Augsburg

- Tätigkeit im stationären und operativen Bereich, Tagesklinik und Allergologie
- Dermatohistologie (Basiswissen)
- Dermatoonkologie und medikamentöse Tumorthherapie
- Study Investigator (seit 04/2016)
- Assistentensprecherin (seit 03/2017)

03/2017 Stipendiatin Kinderdermatologie Charité Berlin

11/2015 - 08/2016 ärztliche Versorgung von Flüchtlingen, Aicher Ambulanz

04/2014 - 07/2015 Assistenzärztin der Kardiologie sowie Study Investigator,
Deutschen Herzzentrum München (DHM),
Klinik a.d. Technischen Universität München

07/2013 - 01/2014 Ärztlicher Bereitschaftsdienst beim Polizeipräsidium Ulm

Vorträge/ Veröffentlichungen

Vorr. 03/2018 Kasuistik „Langerhanszell-Histiozytose unter dem Bilde einer
Folliculitis decalvans und Intertrigo“, erscheint vorr. im
Frühjahr in „Aktuelle Dermatologie“, Thieme Verlag

12/2017 Research letter „Successful therapy of Pyoderma
gangrenosum with a
JAK2 inhibitor“, eingereicht bei British Journal of Dermatology

04/2016	Vortrag „Multisystemische Langerhanszell- Histiozytose“, 24. Jahrestagung der ADH, Hildesheim
10/2015	Vortrag „Morgellons- Krankheit“, SDG- Tagung, Klinikum Augsburg
03/2015	Poster Präsentation des Dissertationsthemas, DGP- Kongress, Berlin
10/2014	„Subgruppenanalyse post hoc der RE-LY – Studie“, DHM
08/2014	“Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation“, DHM
06/2014	„Stenting and medical therapy for renal atherosclerotic Renal-Artery Stenosis“, DHM

Arbeitsgruppen und Dissertation

02/2012- vorauss. 02/2017	Promotionsthema: Die Genauigkeit des T- und N-Deskriptors der 18F-FDG-PET/CT im Vergleich zum pathologischen Staging des Lungenkarzinoms im Stadium I bis III Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian Schumann
Seit 04/2016	Study Investigator Klinik für Dermatologie und Allergologie
11/2014	Study Investigator „Herzinsuffizienz Socrates“ unter PD Dr. med. Carolin Sonne, DHM

Ausbildung

01/2018	Promotion zum Doktor der Humanmedizin: „Die Genauigkeit des T- und N-Deskriptors der PET/CT im Vergleich zum pathologischen Staging des Lungenkarzinoms“
03/2009, 05/2013	1. Staatsexamen, 2. Staatsexamen
09/2010 - 03/2011	Auslandssemester, Université Sorbonne - Paris 13
11/2007	Humanmedizin, Universität Ulm
09/2007 - 11/2007	Humanmedizin, Université catholique de Louvain, Brüssel

8 Lebenslauf

09/2006 - 06/2007	Humanmedizin, Universität Luxemburg, Luxemburg
09/1992 - 06/2005	Grundschule Biberach, Wieland Gymnasium

Praktika und Praktisches Jahr

05/2015	Hospitantin Praxis für Dermatologie, Prof. Dr. med. Abeck,
10/2012- 10/2013	Dermatologie, Innere Medizin, Bundeswehrkrankenhaus Ulm
06/2012- 08/2013	Kardiologie, Royal London Hospital, London
02/2012- 06/2013	Chirurgie, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Istanbul
10/2011	Kinder-, und Jugendmedizin, Klinikum Dritter Orden, München
09/2011	Klinik für Dermatologie, Klinikum Schwabing
02/2011	Notaufnahme, Hôpital Avicenne, Paris
02/2010	Gynäkologie, Florence Nightingale Hastanesi, Istanbul
09/2009	Chirurgie, Klinikum Lübbecke

Sprachkenntnisse

Deutsch	- Muttersprache
Englisch	- fließend
Französisch	- fließend
Spanisch	- fließend
Arabisch	- fließend
Türkisch	- fließend