

AUS DEM LEHRSTUHL INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. BERND SALZBERGER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DIAGNOSTIK VON LUNGENRUNDHERDEN UNTER 3 CM MITTELS  
COMPUTERTOMOGRAFIE BEI PATIENTEN MIT MALIGNER VORERKRANKUNG

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Anja Adler

2011



AUS DEM LEHRSTUHL INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. BERND SALZBERGER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DIAGNOSTIK VON LUNGENRUNDHERDEN UNTER 3 CM MITTELS  
COMPUTERTOMOGRAFIE BEI PATIENTEN MIT MALIGNER VORERKRANKUNG

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Anja Adler

2011

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Frank Klebl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Okka Hamer

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2012

# Inhalt

1	Abkürzungsverzeichnis	III
2	Vorbemerkung	1
3	Allgemeines über Lungenrundherde	2
3.1	Risikofaktoren für das Vorliegen einer malignen Raumforderung und Charakteristika in der Bildgebung	3
3.2	Klassifikation	5
3.3	Verfahren zur Abklärung eines Lungenrundherdes	7
3.3.1	Bildgebung und Diagnosesicherung	8
3.3.2	Zytologische und histologische Abklärung	10
3.4	Therapieentscheidung bei pulmonalen Rundherden	11
3.5	Die Verdachtsdiagnose „Metastase“	14
4	Beschreibung und Darstellung der Vorgehensweise	16
4.1	Definition, Patientengut und CT-Technik/Befundung	16
4.2	Datenerhebung	19
4.3	Statistik	20
4.4	Fragestellung	20
5	Ergebnisse	22
5.1	Patientenzahl und Beobachtungszeitraum	22
5.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	22
5.3	Verteilung nach Art des Primärtumors	25
5.4	Größenverteilung der Rundherde	26
5.5	Wachstumstendenz der Lungenrundherde	28
5.6	Dignität und Diagnose der Lungenrundherde	31
5.7	Therapie der primären Tumorerkrankung	32
5.8	Dignität der Lungenrundherde in Abhängigkeit verschiedener Faktoren	32

5.8.1	Dignität der Rundherde in Abhängigkeit zur malignen Grunderkrankung	32
5.8.2	Dignität in Abhängigkeit des Alters	36
5.8.3	Dignität in Abhängigkeit multipler und solitärer Rundherde	38
5.8.4	Dignität der Rundherde in Abhängigkeit der Größe	39
5.8.5	Dignität der Rundherde mit unklarem Durchmesser	40
5.8.6	Dignität der Rundherde in Abhängigkeit vom Geschlecht	40
5.8.7	Dignität der Rundherde in Abhängigkeit vom Auftreten von extrapulmonalen Metastasen bei Patienten mit einem primären Tumor	41
5.8.8	Dignität der Rundherde in Abhängigkeit von ihrem Aussehen	42
5.8.9	Dignität der Rundherde in Abhängigkeit von ihrer Lage	44
5.8.10	Dignität in Abhängigkeit des radiologischen Verlaufs (Wachstumstendenz)	46
6	Diskussion	48
7	Zusammenfassung	56
8	Literaturverzeichnis	58
9	Abbildungsverzeichnis	64
10	Tabellenverzeichnis	65
11	Danksagung	67
12	Erklärung zum Promotionsverfahren	68

# 1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACCP	American College of Chest Physicians
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
COPD	Chronic obstructive lung disease
CUP	Cancer of unknown primary
evtl.	eventuell
HE	Hounsfield Einheiten
HR	High Resolution
HRCT	High-Resolution-Computertomographie
KM	Kontrastmittel
KMCT	Kontrastmittel-Computertomografie
kV	Kilovolt
mAs	Milliampersekunden
mm	Millimeter
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
p. a.	posterior anterior
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RH	Rundherd
RKI	Robert-Koch-Institut
SPL	Solitäre pulmonale Läsion
SPN	Solitary pulmonary nodule, solitärer Lungenrundherd
tlw.	teilweise
VATS	videoassistierte thorakoskopische Operationstechnik
vgl.	vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

## 2 Vorbemerkung

In Deutschland ist das Lungenkarzinom die häufigste Krebstodesursache und die vierthäufigste Todesursache, während Kreislauferkrankungen immer noch die häufigste Todesursache darstellen (1). In Studien zur Früherkennung von Bronchialkarzinomen werden, vor allem unter der Anwendung von hochauflösenden Mehrzeilen-CT-Geräten, bei bis zu 60% der Fälle Lungenrundherde <1cm beschrieben (2; 3; 4). Die CT-Thorax findet jedoch nicht nur zur Früherkennung von Bronchialkarzinomen, sondern auch beim Staging von Patienten ihre Anwendung. Deshalb sollten die Erfahrungen mit diesen Ergebnissen auch der systematischen Aufarbeitung kleiner Lungenrundherde bei Patienten mit bekanntem Malignom dienen (5). Die Diagnostik dieser Lungenrundherde bleibt in der hochauflösenden CT-Thorax auch unter Einsatz von Kontrastmittel, ebenso wie in der PET, schwierig.

Es gibt derzeit keine genauen Angaben mit welcher Inzidenz oder Prävalenz Lungenrundherde in der deutschen Bevölkerung auftreten. Fanden sich im Jahr 1958 bei 1000 Thoraxübersichtsaufnahmen 2 solitäre Lungenrundherde, so kann man heute dank Durchführung von Niedrigdosis-Spiral-CT bei Rauchern in 23-66% der Fälle nicht verkalkte Lungenrundherde erkennen (6). Trotzdem empfiehlt keine Fachgesellschaft den Einsatz von Thoraxaufnahmen bei asymptomatischen Rauchern oder anderen Risikogruppen zur Früherkennung (7). Solitäre Lungenrundherde erweisen sich bei der Früherkennung als problematisch. Jährlich werden z. B. in den USA mehr als 130.000 neue Rundherde entdeckt (8). Lillington gab sogar an, dass 40-50% der jährlich in den USA diagnostizierten 150.0000 Lungenrundherde sich als maligne herausstellten (9). Über 80 Erkrankungen kommen als Differenzialdiagnose für solitäre Lungenrundherde in Frage. Bergmann et al. teilt sie für die klinische Anwendungen in gut- und bösartige Tumoren sowie spezifische und unspezifische entzündliche Rundherde ein (6).



### 3 Allgemeines über Lungenrundherde

Lungenrundherde gehören zu den häufigsten pulmonalen Herdbefunden im klinischen Alltag (10). Trotzdem stellt die Diagnostik eines solitären Rundherdes auch für die moderne Medizin eine Herausforderung dar. Ebenso können vaskuläre Prozesse oder Atelektasen im CT rundlich imponieren (11). Häufig werden klinische und radiologische Merkmale herangezogen um die Dignität eines Rundherdes vorherzusagen, obwohl diese als unzuverlässig gelten (8).

Die Aufnahme einer Low-Dose-CT steigert im Vergleich zum Thoraxröntgen die Wahrscheinlichkeit eine maligne Läsion zu einem kurativ therapierbarem Zeitpunkt zu entdecken (12). Die Dignität von Rundherden beeinflusst die Prognose und Therapie von Patienten mit malignen Erkrankungen entscheidend. Diese Rundherde können Narben, Metastasen oder neue unbekannte Tumore darstellen. Die Beurteilung ist problematisch. Zudem gibt es keine universell akzeptierten Richtlinien für derartige Befunde. Eine Vorhersage über Entwicklung ihrer Lungenläsion könnte den betroffenen Patienten das Risiko invasiver Eingriffe ersparen oder den Vorteil einer frühen Diagnose bringen (13). In der Literatur präsentieren sich verschiedene Ansätze um Rundherde anhand von morphologischen Kriterien zu beurteilen (14). Die anhand der vorliegenden Patientendaten überprüfbaren Ansätze sollen in den nachfolgenden Kapiteln erläutert werden.

Als „Lungenrundherd“ wird eine allseits von belüftetem Lungengewebe umgebene, gut abgrenzbare Raumforderung bezeichnet, bei der keine hiliären oder mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen erkennbar und kein möglicher Primärtumor bekannt ist (15). Als inzidentieller solitärer Lungenrundherd werden Raumforderungen mit einer Größe von bis zu 3 cm angegeben. Eine Einschätzung der Dignität kann unter Berücksichtigung von Anamnese, Risikofaktoren, morphologischen und funktionellen Charakteristika des solitären pulmonalen Herdes stattfinden. Die Einschätzung der Dignität, in Zusammenhang mit der Größe des SPN, bestimmt das weitere Therapiemanagement (16).

### **3.1 Risikofaktoren für das Vorliegen einer malignen Raumforderung und Charakteristika in der Bildgebung**

Entscheidend für die Wahrscheinlichkeit von Krebs in Lungenrundherden sind Größe, Wachstum, Anzahl, Dichte, die Umstände des CTs, das Patientenalter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Atemwerte, Berufslaufbahn und endemische granulomatöse Erkrankungen (17).

Ausschlaggebend beim Zigarettenkonsum ist die Dauer des Rauchens. Je eher und länger ein Patient raucht umso höher ist das Risiko für maligne Lungenerkrankungen. Ebenso steigt das Risiko proportional mit der Anzahl gerauchter Zigaretten. Dabei ist es irrelevant, ob es sich um männliche oder weibliche Patienten handelt. Das Krebsrisiko sinkt, wenn und je früher mit dem Rauchen aufgehört wird (18). Verglichen mit Nichtrauchern, haben Raucher, welche nie erfolgreich eine Entwöhnung absolviert haben, ein 20mal höheres Risiko an Lungenkrebs zu erkranken. Wird die Anzahl der Zigaretten pro Tag z. B. verdreifacht, so steigt das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken ebenfalls um das Dreifache. Verdreifacht sich die Dauer des Rauchen, so ist das Risiko einer Tumorerkrankung der Lunge 100mal so hoch (19). Des Weiteren wirkt sich passives Rauchen durch Eltern, Partner oder am Arbeitsplatz risikoe erhöhend aus. Frauen, welche mit einem rauchenden Lebenspartner zusammenwohnen, haben ein 24% höheres Lungenkrebsrisiko. Für Männer erhöht es sich um 37% (20).

Die berufliche Exposition mit radioaktiven Strahlenquellen z. B. Radongas im Uranerzbergbau und Wasserwerken erhöht das Lungenkrebsrisiko durch Alphastrahlung (21). Ebenso gelten Asbest, sowie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, die bei der Kohleproduktion auftreten, als kanzerogen (22) (23). Endemische Erkrankungen, wie beispielsweise humane Papillomaviren oder das Epstein-Barr-Virus, stehen in deutlichem Zusammenhang mit der Entstehung von Lungenkarzinomen (24) (25).

Risikofaktoren für Malignität sind außerdem Alter über 60 Jahre, Malignomen in der Anamnese, Lungenfibrose und COPD, Größe des Rundherdes (größer als 1 cm sowie kleiner als 3 cm), Konfiguration des Rundherdes (z. B.: Spiculae), sowie Lokalisation des Rundherdes (Ober- oder Unterlappen) (26). Patienten mit einem

Malignom in der Anamnese haben im Vergleich zu malignomfreien Patienten ein 5 bis 15fach höheres Risiko einen malignen Lungenrundherd zu entwickeln (8).

Maligne solitäre Rundherde sind bei Patienten unter 30 Jahren selten. Die Wahrscheinlichkeit der Malignität steigt mit dem Alter und erreicht ihren Höhepunkt in der 8. Lebensdekade (27). Je kleiner ein Rundherd ist, umso wahrscheinlicher kann davon ausgegangen werden, dass es sich um eine benigne Form handelt. 80% aller benignen Rundherde sind kleiner als 2 cm, auch wenn ein kleiner Durchmesser die Malignität des Rundherdes nicht ausschließt (28).

Anhand morphologischer Dignitätskriterien lässt sich desgleichen das Malignitätsrisiko abschätzen. Jedoch ist dies für Herde kleiner 1 cm eingeschränkt anwendbar, zumal Partialvolumeneffekte entstehen. Damit wird eine Verlaufsbeurteilung des Herdes erforderlich. Ein Kriterium zur Bestimmung der Dignität sind Kalzifikationen. Zentral gelegene, schalenförmige oder popkornartige Verkalkungen sprechen für benigne Erkrankungen wie Tuberkulose oder Hamartome. Ferner sind Verfettungen ein Zeichen einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer benignen Erkrankung. Lediglich bei Liposarkomen und Nierenzellkarzinomen sind fetthaltige Rundherde beschrieben worden (29).

Bei soliden Befunden ist die Malignitätswahrscheinlichkeit gering, wiederum bei partiell soliden Läsionen gibt es eine erhöhte Malignitätswahrscheinlichkeit. Nicht solide Rundherde haben eine hohe Malignitätswahrscheinlichkeit. Milchglasartige Trübungen des Lungenparenchyms sind typisch für das Alveolarzellkarzinom, können aber auch als entzündliche Lungenveränderungen auftreten. Spikuliert un- scharfe Randbegrenzung eines Rundherdes sind hochgradig suspekt auf das Vor- liegen eines Malignoms. Glatte Randbegrenzungen eines Rundherdes sind vieldeutig und können sowohl bei benignen, als auch bei malignen Erkrankungen vorkommen (26).

Kavernenbildung stellt ein unspezifisches Kriterium dar, welches für Entzündungen oder zentrale Tumornekrosen sprechen kann. Benigne Kavernen haben tendenziell schmalere Wände von weniger als 4 mm Dicke (26).

Tan et al. beschreibt in seiner Studie, dass mehrere Autoren die Wachstumsrate als unzuverlässiges Merkmal für benigne Läsionen angeben (29). Die typische Verdoppelungsrate beträgt für benigne Rundherde mehr als 400 Tage. Maligne Rund- herde haben eine Verdopplungsrate zwischen 40 und 360 Tagen (30). Für Rund-

herde, welche seit mehr als 2 Jahren unverändert blieben war keine weiterführende Diagnostik notwendig (29).

Wie bereits erwähnt, können die Konturen eines Rundherdes als glatt, lobuliert, unregelmäßig oder spikuliert bezeichnet werden (31). Die meisten Rundherde mit glatten und deutlich dargestellten Rändern sind benigne. Jedoch waren bei Siegelmann et al. ca. 21% der Rundherde mit diesen Merkmalen maligne (32). Eine lobulierte Kontur weist auf ungleichmäßiges Wachstum hin, welches in Verbindung mit Malignität beobachtet wurde. Lobulierte Rundherde erscheinen in 25% der Fälle benigne. Ein Rundherd mit unregelmäßiger oder spikulierter Umrandung ist als wahrscheinlich maligne anzusehen (28).

### **3.2 Klassifikation**

In der Literatur finden sich abhängig von der Anamnese der Patienten unterschiedliche Angaben über die Zahl der bösartigen pulmonalen Rundherde in CT-Thoraxaufnahmen. Die CT-Thorax eines Patienten mit Lungenkrebs zeigt in 10 – 20% auch solitäre Lungenrundherde (33). In einer prospektiven Kohortenstudie der Mayo Clinic aus dem Jahr 2003 traten in den CT-Thorax der 1049 Rauchern 69% pulmonale Herde auf (34; 35). Zu den malignen Läsionen zählen gewöhnlich Bronchialkarzinome oder Metastasen. Benigne Rundherde sind fast immer infektiös bedingte Granulome. Andere Gründe für Rundherde kommen in Frage. Rheumatische Arthritis, Infarkte des Lungenparenchyms, benigne Tumoren und nicht infektiöse Granulome werden als weitere Differenzialdiagnosen angegeben. Zudem kommen intrapulmonale Lymphknoten und Narben z. B. nach Lungenembolie, Pneumokoniose oder Kollagenose sowie Hamartome als mögliche Befunde infrage (11).

Morphologische Kriterien für die Differenzierung von benignen und malignen Rundherden sind die Beschaffenheit des Randes und die Größe bzw. die Größenänderung. Der Verlauf von Blutgefäße, aufgetretene Verkalkungen oder Verfettung werden zur Interpretation der Dignität ebenso herangezogen, wie die CT-Dichte, KM-Verhalten, Einschmelzungen und Nebenbefunde (z. B. Lymphadenopathie). In ausgewählten Fällen finden sich weitere Nebenbefunde wie Pleuraverdickungen, Gefäß-

beziehungen oder Kavernen, die wie Kontrastierungscharakteristika für die Diagnose wegweisend sein können (11). Die Society of Thoracic Radiology gab in einer Stellungnahme 2001 für Patienten zwischen 50 und 80 Jahren mit einer Raucheranamnese von 10 bis 20 Jahren an: Je größer der Rundherd, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für seine Malignität. In der Konsenserklärung der Society of Thoracic Radiology aus dem Jahr 2001 wird für unbestimmte Rundherde, welche während eines Screenings bei Lungenkrebs auftreten und größer 10 mm sind eine Malignitätswahrscheinlichkeit von ca. 30 bis 80 % angegeben, während kleine Rundherde unter 5 mm eine entsprechende Wahrscheinlichkeit unter 1% aufweisen (36). Zu den histologischen malignen Differenzialdiagnosen zählen ein primäres Bronchialkarzinom, Karzinoide, eine Lungenmetastase, ein seltenes Malignom oder ein Lymphom (37). Zu den häufigsten Primärtumoren, welche pulmonale Metastasen bilden, zählen Mamma-, Nieren-, Kolon-, Magen- und Pankreaskarzinome, sowie Seminome und Sarkome (38).

Indizien zur radiologischen Dignitätsbeurteilung sind nicht beweiskräftig, erhalten aber Gewicht bei Betrachtung der Gesamtsituation. Als Indizien für einen wahrscheinlich benignen Verlauf ist eine konstante Größe im Verlauf von 2 Jahren. Verkalkungen, welche sich schalenförmig, diffus, grob gefleckt, popkornähnlich oder zentral darstellen, deuten ebenso wie glatte Ränder und eine Wandung dünner 5 mm, auf einen gutartigen Rundherd hin. Des Weiteren wird ein Dichteanstieg von weniger als 20 HE bei Kontrastmittelbolusinjektion, sowie fehlende Pleuraverdickung als Hinweis auf einen benignen Rundherd gewertet. Hinzukommend sprechen für diesen Befund eine Nichtraucheranamnese und ein Patientenalter unter 30 Jahren. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich differierende Beschreibungen für benigne Befunde. Computertomografisch deutet eine periphere und subpleurale Lage, eine Pleuraverdickung und strudelige Anordnung auf eine Kugelatelektase hin. Eine arteriovenöse Fehlbildung dagegen hat kräftige zu- und abführende Gefäße. Liegt ein zentraler Fetteinschluss vor, kann es sich um ein Hamartom handeln. Ein septischer Embolus beispielsweise zeigt peripher liegende runde oder keilförmige Verdichtungen mit möglicher zentraler Aufhellung oder einem dicken zuführendem Gefäß. Hohe Dichten mit peripherer Ablassung sprechen für eine Einblutung (15). Gruppierte kleine intrapulmonale Herde mit einem Abstand von weniger als 10 mm zwischen den Einzelherden und ohne assoziiertes Infiltrat stellen in der Regel post-

infektiöse Granulome dar (z. B. nach Aspergillose, Infektion durch Mykobakterien, Histoplasmose) (11).

Die Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Metastasierung steigt mit der Zahl der sichtbaren Herde, aufgrund der Seltenheit der solitären Metastasen. Solche Metastasen machen etwa 5% aller Solitärherde aus und finden sich bevorzugt in der Lungenperipherie (90%) oder pleuranah. Sie befallen häufig die Unterlappen (66%). Assoziierte Blutgefäße sind bei etwa 40% der Metastasen zu finden (11). In frühen Stadien bleiben maligne Lungenerkrankungen häufig symptomlos. So kommt es häufig vor, dass ein maligner Tumor zum Diagnosezeitpunkt sich in vielen Fällen in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. Die Prognose der Patienten ist bei einem frühen Tumorstadium viel günstiger und die Sterblichkeit geringer (38). Aufgeschlüsselt nach Krankheitsstadium werden für die USA folgende 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten bei einer Erkrankung an Lungenkrebs angegeben: 49% der Patienten mit einem lokalen Befund überleben 5 Jahre. Sind Lymphknoten betroffen liegt die Überlebensrate bei 16%, lassen sich wiederum Fernmetastasen feststellen, sinkt die die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf 2% (39).

Wahrscheinlich maligne ist ein Rundherd mit Zeichen der Größenzunahme, kaum bzw. exzentrischen oder diffusen Verkalkungen. Eine strahlenförmige Kontur mit groben oder feinen Spiculae, einbezogene verdickte Gefäße, Bronchien werden als Hinweis für bösartige Verläufe gewertet. Ebenso werden periphere Milchglas-trübungen, unscharfe, lobulierte Rundherde gedeutet. Eine hohe Wanddicke mit Einbeziehung der Pleura und ein starker Dichteanstieg in einer CT-Thorax sowie ein Patientenalter über 50 Jahren mit Raucheranamnese können den Verdacht der Malignität erhärten (37). Die Zeichen eines solitären Rundherdes sind jedoch nicht ausreichend genau, um eine eindeutige Diagnose eines malignen Rundherdes zuzulassen (40).

### **3.3 Verfahren zur Abklärung eines Lungenrundherdes**

Es gibt mittlerweile zahlreiche Veröffentlichungen mit Richtlinien und Vorschlägen zum Umgang mit einzelnen Lungenrundherden. Als Beispiel lassen sich unter

anderem die AWMF-Leitlinie (14), Management of SPN in France (33) und Managing the Small Pulmonary Nodule Discovered by CT (41) anführen.

Es gibt verschiedene Verfahren zur Abklärung eines Lungenrundherdes: Dazu zählen die Röntgen-Thorax-Aufnahme in 2 Ebenen zur Orientierung über die pulmonale und kardiale Situation, sowie die CT-Thorax, um sowohl die Topografie, als auch die technische Operabilität und weitere Herde abzuklären. Des Weiteren hilft ein Sono-Abdomen bei der extrapulmonalen Herdsuche in Leber und Nebenniere. Zusätzlich können damit Pleuraergüsse dargestellt und Punktionen erleichtert werden. Ein PET kann, ebenso wie eine Skelettszintigrafie, bei der Abklärung von Metastasen angewendet werden. Eine Bronchoskopie mit Spülung und PE gibt die Möglichkeit die Zytologie bzw. Bakteriologie eines Endobronchialbefundes zu untersuchen. Der endobronchiale Ultraschall wird zur Lymphknotenabklärung durch transbronchiale Probenentnahme angewendet. Die invasive Diagnostik zur Lymphknotenabklärung kann durch eine Mediastinoskopie erfolgen (37).

### **3.3.1 Bildgebung und Diagnosesicherung**

Als initiales radiologisches Verfahren wird häufig die Röntgenuntersuchung mit Strahlengang p.a. und seitlich angewendet. Als Beispiel ist die Entwicklung der Metastase eines Kolonkarzinoms über 24 Monate in Abbildung 3-1 angefügt. In diesem Fall schloss der Autor, Jend, die Benignität aus, da er eine kontinuierliche Größenzunahme des Rundherdes feststellte (15). In Röntgen-Thoraxübersichtsaufnahmen sind weichteildichte Rundherde mit einem Durchmesser unter 0,6 cm schlecht diagnostizierbar. Ab einem Durchmesser von 0,6 - 1 cm steigt die Sensitivität auf ca. 50% (42), weshalb die Spiral-Computertomografie derzeit der Goldstandard für den Nachweis pulmonaler Rundherde ist (43). Abbildung 3-2 zeigt Ausschnitte aus dem Verlauf mehrerer solcher CT-Bilder. Es handelt sich in den Abschnitten a-c um ein Adenokarzinom in verschiedenen Schnittebenen. Zum Vergleich sind im Abschnitt d-f Aufnahmen einer MRT desselben Befundes dargestellt (44). Die Thoraxbilder werden in harter und weicher Aussteuerung, das heißt Mediastinalfenster und Lungenfenster betrachtet. Dadurch lässt sich die Beziehung des Rundherdes zur Umgebung feststellen. Weitere Hinweise geben die Anamnese und

Laboruntersuchungen. Eine Kernspintomografie ist nur bei sehr speziellen Fragestellungen (Einbruch in Gefäße bzw. Herzanteile, Thoraxwand, Wirbelsäule) notwendig.

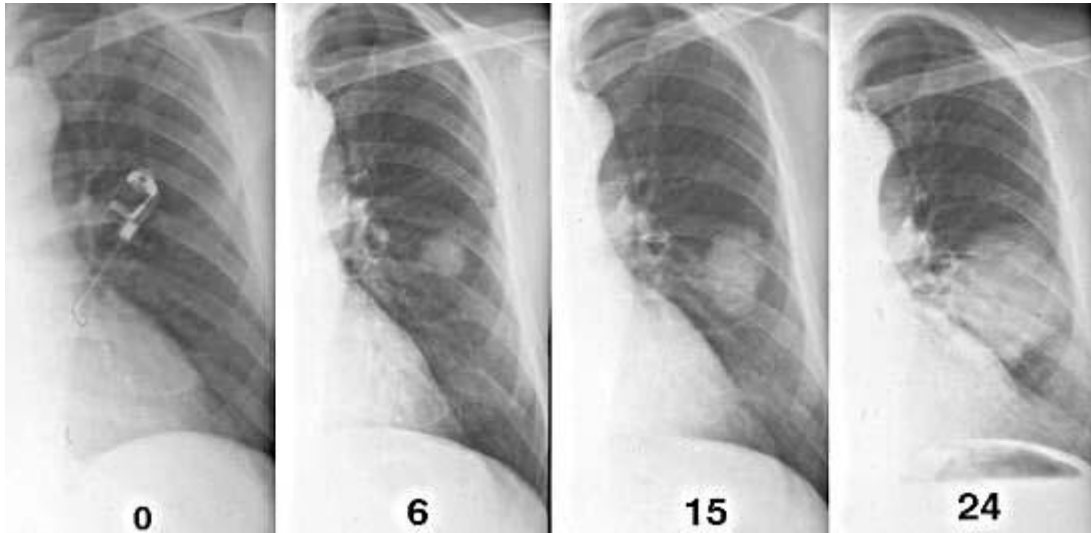


Abbildung 3-1 Beispiel für einen Lungenrundherd im Röntgenthorax: Die Entwicklung der Metastase eines Kolonkarzinoms über 24 Monate (15).

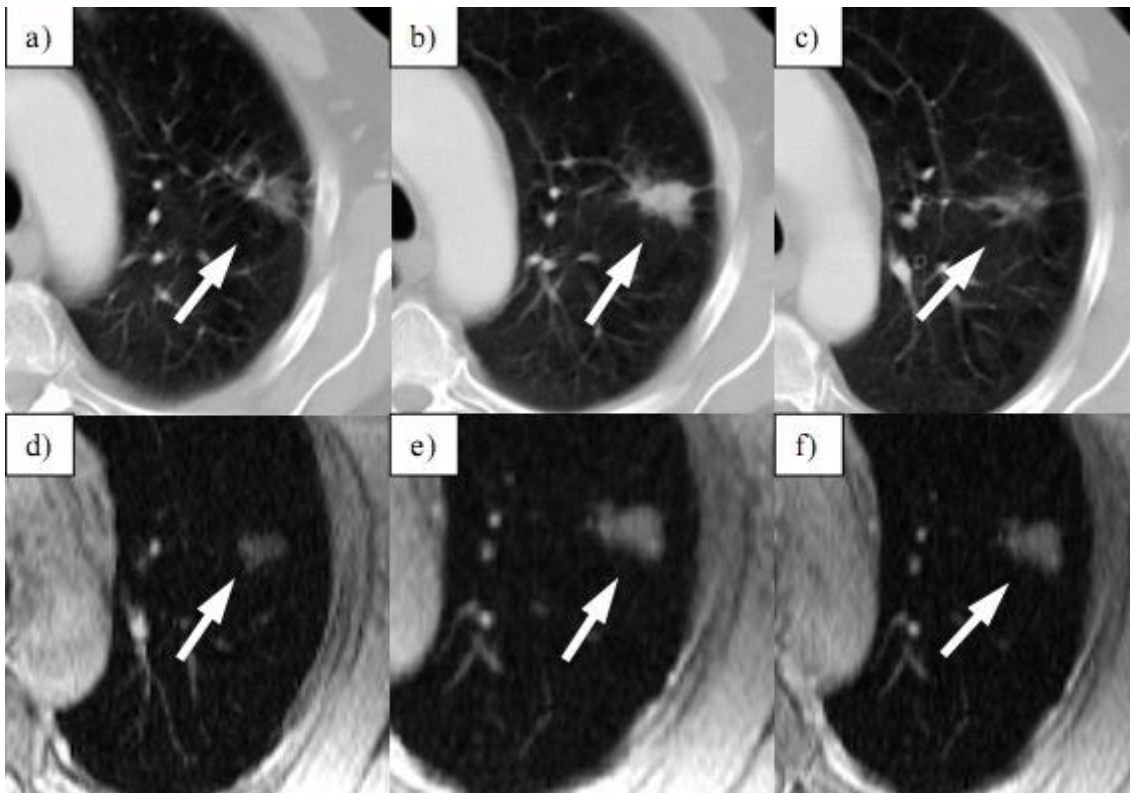


Abbildung 3-2 Darstellung eines Bronchialkarzinoms (Adeno-Karzinom) in verschiedenen Schnittebenen im CT (a-c) und MRT-Protonenwichtung (d-f). (44).



Eine Empfehlung der AWMF-Leitlinien oder der WHO zur regelhaften Durchführung der Computertomografie zur Früherkennung in der Bevölkerung existiert nicht (44). Für den Einsatz ionisierender Strahlung muss in jedem Fall eine rechtfertigende Indikation vorliegen. Die Dosis eines Thorax-CT beträgt beim Erwachsenen 5 mSv, während eine Thoraxübersichtaufnahme in zwei Ebenen lediglich 0,02 mSv Strahlenbelastung erzeugt (14). Auf etwa 500 Thoraxaufnahmen von Normal- und Risikopatienten findet sich ein Lungenrundherd (45). Aufnahmen von Risikopatienten hingegen zeigen in 43% der Fälle (350 von 817 Personen) nicht kalzifizierte pulmonale Rundherde (38). Die Durchführung einer CT-Thorax zur Tumorerkennung sollte kontrastmittelverstärkt erfolgen (46). Die Kontrastmittelaufnahme ist ein wichtiger Parameter zur Bestimmung der Dignität eines solitären Rundherdes (47). Bei bekanntem Lungenkarzinom überwiegt der Nutzen einer CT-Untersuchung gegenüber dem relativen Risiko eines strahleninduzierten Schadens (14).

### **3.3.2 Zytologische und histologische Abklärung**

Zur Diagnosesicherung werden verschiedene Techniken angewandt. Es kommen die Sputumzytologie, perkutane Nadelaspiration, Bronchoskopie, Thorakoskopie und Mediastinoskopie infrage. Bei zytologischen und histologischen Untersuchungsmethoden wird in bronchoskopische alveoläre Lavage zur Zytologie und Spülung der Bronchien, die Pleurapunktion zur Zytologie aus dem Punktat, transbronchiale Stanzen für die Histologie aus Lymphknoten, transthorakale Biopsien für Befunde nahe der Thoraxwand und die bronchoskopische Punktion unterschieden. Die, zum Teil CT-gesteuerten, Herdpunktionen und die mediastinoskopische PE sind invasiv. Sie werden vor allem bei der Abklärung der Histologie von Tumoren, beispielsweise Lymphomen eingesetzt. Thorakoskopische Resektionen sind technisch limitiert. Sie können evtl. gleichzeitig eine Therapie beinhalten. Thorakotomie und primäre Resektion werden bei zentralen Herden angewendet werden. Eine Sternotomie kommt bei Resektionen von Metastasen infrage (37).

Die Bronchoskopie wird als wichtigste Technik zur Sicherung der Diagnostik von Tumoren im Bereich der Lunge angesehen, wobei dies auch von der Rundherdgröße abhängig ist (48) (49). Gleichwohl ist sie aufgrund der Invasivität nicht zur Frühdiagnostik bei asymptomatischen Risikokollektiven geeignet (14). Für Patienten sollte

laut Kästel die histologische Abklärung immer angestrebt werden. Grundlegend sind für ihn eine Taktik zur histologischen Sicherung und gegebenenfalls ein histologischer Nachweis, sowie ein onkologisches Konzept (37). Für Patienten mit Rundherden größer 2 cm ist ein solches Konzept dagegen nicht klar belegt (14).

Ausnahmen bilden Rundherde, welche über Jahre eine stabile Größe aufweisen oder Änderungen in Größe und Anzahl bei bekannten multiplen Herden zeigen. Es ergeben sich durch die invasive Abklärung in der Regel keine therapeutischen Konsequenzen. Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinome größer 2 cm sollten immer einer Bronchoskopie zugeführt werden (50). Eine Probennahme für bakteriologische Untersuchungen macht zusätzlich zu histologischen Untersuchungen bei der Differenzialdiagnose einer infektiösen Erkrankung Sinn. Lässt sich eine unspezifische entzündliche Veränderung nicht von tumorverdächtigen Zellen abgrenzen, muss der Herd zur Diagnosesicherung komplett entfernt werden. Eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik ermöglicht in bis zu 90% der Fälle eine Diagnosestellung (37). Jedoch gibt Wößner et al. an, dass bis zu 25% der Ergebnisse nicht korrekt sind. Diese Zahlen variieren nach Art und Größe des untersuchten Gewebes. Für Knötchen der Lunge ergaben sich 100% Spezifität und minimal 86,9% Sensitivität, primär bei Knötchen mit einem Durchmesser kleiner 1 cm (51).

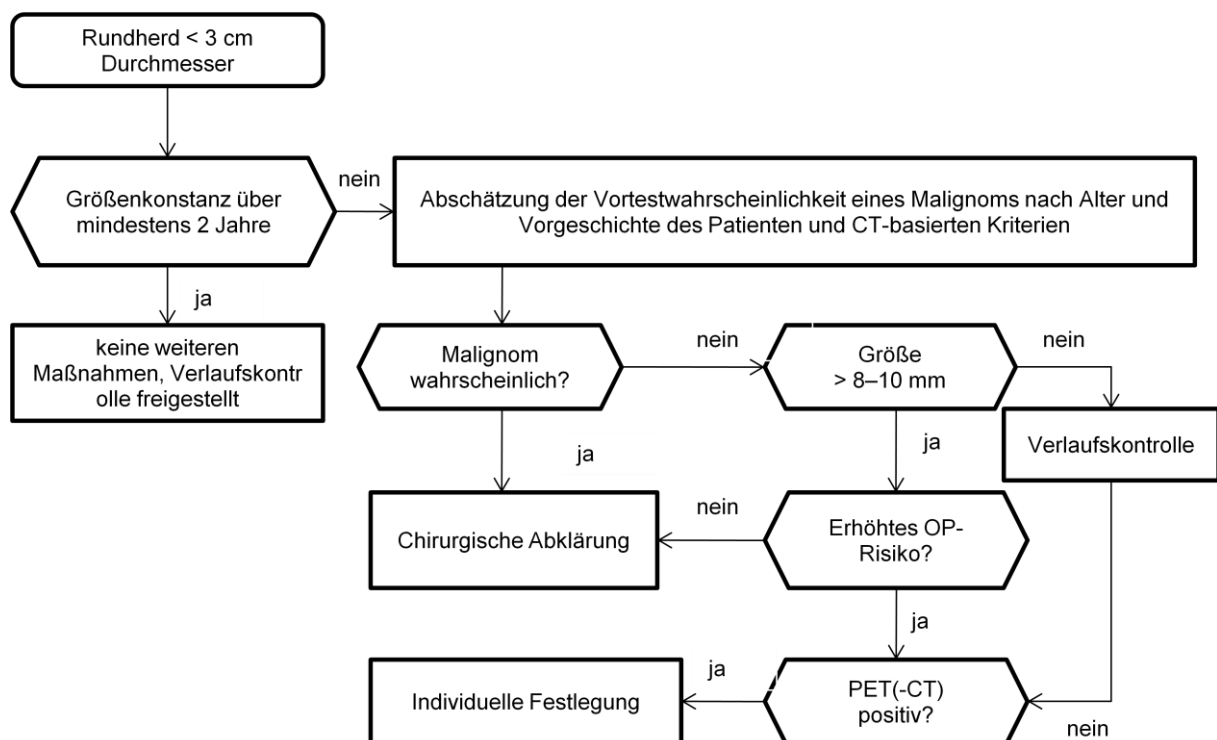
### **3.4 Therapieentscheidung bei pulmonalen Rundherden**

Der Entscheidungsweg bis zur endgültigen Therapie beim Befund „Lungenrundherd“ ist äußerst vielfältig. Daher sollte das Vorgehen, insbesondere bei bekanntem oder suspektem Malignom, möglichst vor einer Operation, spätestens aber nach der endgültigen Histologie, in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen werden (37).

Vor einer Operation existieren verschiedene Untersuchungsverfahren zur funktionellen Abklärung. Eine allgemeine Orientierung der pulmonalen Funktionen und das maximal mögliche Resektionsausmaß können durch eine Lungenfunktionsanalyse festgestellt werden. Eine Perfusionsszintigrafie kann vor potenziell größeren Resektionen sinnvoll sein, um die postoperative Restfunktion abzuschätzen. Laboruntersuchungen geben über Tumormarker Aufschluss. Blutgase und CO<sub>2</sub>-Diffusion

werden zur Bestimmung des pulmonalen Gasaustausches erhoben. Mit einer Echokardiografie kann eine Abschätzung der kardialen Situation und Pumpfunktion erfolgen (37).

Für Rundherde unter 3 cm Durchmesser gibt die AWMF - Leitlinie für Lungenkarzinome zurzeit den nachstehenden Algorithmus (siehe Abbildung 3-3) vor. Größenkonstante Rundherde über 2 Jahre bedürfen keiner weiteren Maßnahmen. Verändert sich die Größe in diesem Zeitraum, muss die Wahrscheinlichkeit eines Malignoms abgeschätzt werden. Maligne erscheinende Rundherde bedürfen der chirurgischen Abklärung. Rundherde, welche weniger wahrscheinlich maligne sind, sollten unter Verlaufskontrolle durch eine PET oder CT abgeklärt werden oder können ebenfalls eine chirurgische Abklärung nötig machen.



**Abbildung 3-3 Algorithmus zur Diagnostik des isolierten Lungenrundherdes (14).**

Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Erkrankung der Lunge ist immer unter Berücksichtigung des Alters, der Größe, des Rauchverhaltens, spirometrischer Auffälligkeiten, endemisch granulomatöser Erkrankungen, beruflichem Hintergrund, den Umständen des CTs, der Anzahl der Rundherde und des Vorhandenseins entzündlicher Lungenerkrankungen abzuschätzen. Neu aufgefallene isolierte Rundherde sollten – wenn möglich - mit früher durchgeführten Röntgen- und CT-

Untersuchungen verglichen werden (52). Kleine Rundherde kleiner 10 mm mit niedrigem Malignitätsrisiko werden in der Regel nach 6 Monaten kontrolliert, bei hohem Risiko nach 3 Monaten. Eine multidisziplinäre Abklärung wird bei Rundherden größer 10 mm grundsätzlich empfohlen (Abbildung 3-4).

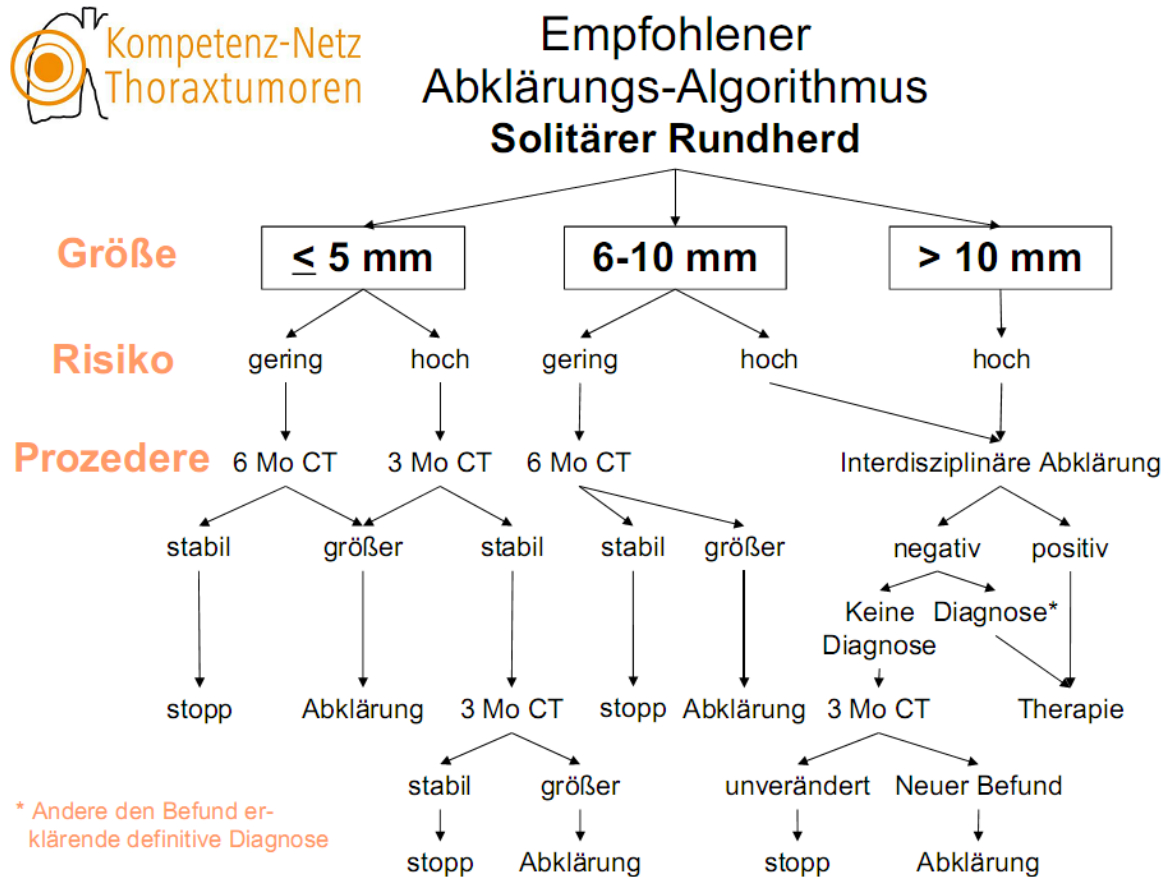


Abbildung 3-4 Abklärungsalgorithmus zur Diagnostik eines solitären Rundherdes (53).

Die chirurgischen Abklärung beinhaltet Schnellschnittuntersuchung und endgültige Histologie. Je nach Befund ist für Lungenläsionen dies bereits therapeutisch ausreichend. Im Falle infektiöser Befunde schließen sich pneumologische Schritte, wie z. B. eine antiinfektiöse Therapie an. Ein maligner Befund im Schnellschnitt muss durch den Pathologen zugeordnet werden. Stellt sich ein nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom als Diagnose dar, erfolgt bei fehlenden Metastasen die Lappenresektion. Für kleinzellige Bronchialkarzinome ist dies meist nicht sinnvoll. Hier erfolgt anschließend eine Chemo- evtl. ergänzend eine Strahlentherapie. Metastasen im Schnellschnitt müssen dem Primärtumor zugeordnet werden. Die Therapieentscheidung wird sehr individuell gefällt. Die Entfernung mehrerer multipler Metastasen

scheint vor allem bei Sarkomen, kolorektalen oder Nierenkarzinomen indiziert. Dazu erfolgt in vielen Fällen eine Lymphadenektomie. Für Melanome, Mammakarzinome erscheint ein solches Vorgehen oft nicht angebracht, da häufig weitere Herde vorliegen. Eine R0-Resektion ist zwingend notwendig, um eine Metastasenresektion sinnvoll erscheinen zu lassen. Verbliebene Lungenrundherde nach einer Chemotherapie können sich als echte Metastasen herausstellen oder lediglich Restbefunden ohne vitale Tumorzelle entsprechen. Die Indikation zur Kompletentfernung ist – falls eine R0-Resektion erreicht ist – in Abhängigkeit vom Tumortyp gegeben (37).

### **3.5 Die Verdachtsdiagnose „Metastase“**

Die Lunge stellt sich als Zielorgan für Metastasen dar. Ihr ausgedehntes Blut- und Lymphgefäßnetz schaffen sowohl eine Verbindung zum Hals als auch zum Bauch (54). Lungenmetastasen stellen sich als die häufigsten Lungentumoren dar. Bei 50% der an einem Tumor verstorbenen obduzierten Patienten finden sich Lungenmetastasen, wobei 30% dieser Metastasen sich hämatogen ausbreiten. Als Ursprung kommen vor allem Tumoren in Geweben der Mamma, Niere, Kopf, Hals, Kolon und Rektum in Frage. Nierenkarzinome, Osteosarkome und Chorionkarzinome metastasieren mit einer Wahrscheinlichkeit von 75% in die Lunge. Schilddrüsenkarzinome, Mammakarzinome und maligne Melanome zeigen eine Wahrscheinlichkeit von 60% und Prostatakarzinome von 40% pulmonal zu metastasieren (55). Die Einschwemmung erfolgt oft embolisch in das Kapillarnetz. Kapillarwände können dann passiert und benachbarte Lymphangien infiltriert werden. Meist wird bereits beim Staging die Diagnose einer Lungenmetastasierung gestellt, ohne dass der betroffene Patient klinische Symptome aufweist. Sehr kleine Rundherde von 1 bis 3 mm Durchmesser können derzeit nur durch langfristige Verlaufskontrollen ätiologisch zugeordnet werden (54). Findet sich während eines Staging, aufgrund einer Tumoranamnese, ein Lungenrundherd, sollten zunächst ein Lokalrezidiv und weitere extrathorakale Metastasen ausgeschlossen werden. Ist beides der Fall, besteht laut Bergmann et al. die Indikation zur histologischen Sicherung des Befundes. Fällt dieser Befund benigne aus, kann dem Patienten eine weiterführende Therapie erspart werden. Besteht im Staging weder ein Lokalrezidiv noch eine extrathorakale

Metastase, sollte ein unklarer Rundherd mit einem Durchmesser von 1-3 cm histologisch abgeklärt werden. Bergmann et al. gibt an, dass ein nennenswerter Anteil der Rundherde als benigne diagnostiziert wird (6). Stoelben et al. gibt an, dass 16,4% der Rundherde bei Patienten mit Malignomanamnese sich gutartig zeigen, während 6,9% als Bronchialkarzinom – also Zweittumor- und 76,7% als Lungenmetastase beschrieben werden. 8,5% der Patienten mit multiplen Lungenrundherden weisen ebenfalls keine Lungenmetastasen auf. Vor diesem Hintergrund fordert Stoelben et al., alle kleinen Rundherde bei Patienten mit Malignomanamnese wie die der Patienten ohne einen solchen Befund zu behandeln. Ausgenommen werden Rundherde die während der Nachsorge dieser Patienten auftreten. Die Erfahrung mit der systematischen Aufarbeitung von kleinen Lungenrundherden sollte deshalb auch auf Patienten mit Malignomanamnese ausgeweitet werden (5).

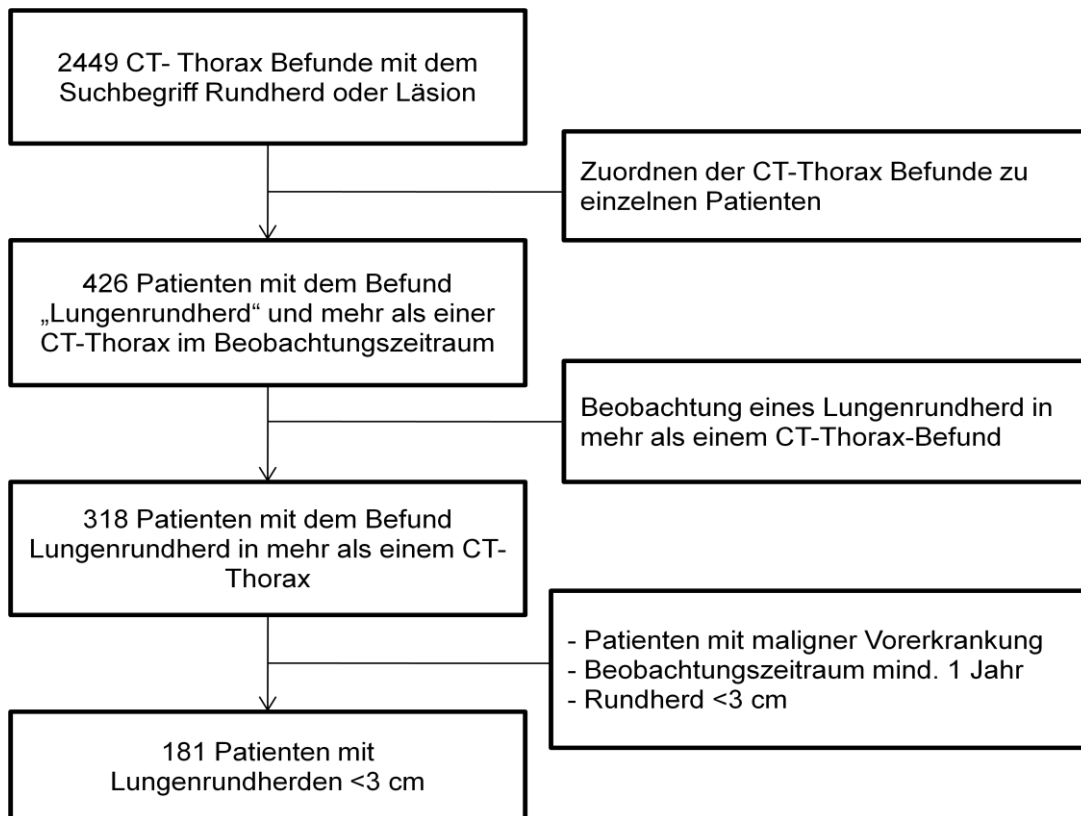
## **4 Beschreibung und Darstellung der Vorgehensweise**

### **4.1 Definition, Patientengut und CT-Technik/Befundung**

Als „pulmonale Rundherde“ wurden runde oder ovale Aufhellungen in der Computertomografie der Lunge gewertet. Es wurden im Rahmen dieser Arbeit nur Lungenrundherde mit einem Durchmesser unter 3 cm untersucht. Dies wurde so entschieden, um der Fragestellung zu genügen, die Bedeutung kleinerer Lungenrundherde bei bekannter maligner Grunderkrankung herauszuarbeiten. Das Patientengut erfasst Patienten mit maligner Grunderkrankung und einem oder mehreren Lungenrundherden, welche im Universitätsklinikum Regensburg durch computertomografische Thoraxaufnahmen erfasst wurden. Mit den Suchbegriffen „Lungenrundherd, Rundherd, Herd und Läsion“ wurden elektronisch gesicherte CT-Befunde aus den Jahren 2000 bis 2004 durchsucht.

Lungenrundherde mit einem Durchmesser größer 3,0 cm lassen sich aufgrund geringerer Partialvolumeneffekte und ihrer Größe durch einen Facharzt für Radiologie in ihrer Dignität eindeutiger zuordnen (siehe auch Definition Kapitel 3) Aus diesem Grund wurde hier diese Obergrenze des Durchmessers gewählt.

Es wurden nur Fälle berücksichtigt, welche in einem Verlauf von mindestens einem Jahr untersucht und kontrolliert wurden, das heißt eine weitere CT-Thorax erhalten hatten. Unter diesen Voraussetzungen wurden in den Jahren 2000 bis 2004 181 Fälle ermittelt (vgl. auch Abbildung 4-1).



**Abbildung 4-1 Auswertung der vorliegenden Untersuchungskohorte**

Bis 2002 wurden die Patienten am Somatom 4 Plus der Firma Siemens medical untersucht. Die gesamte Lunge bzw. der gesamte Thorax wurde in Atem-anhaltetechnik bei tiefer Inspiration dargestellt. Bei einem Teil der Untersuchungen wurde intravenös Kontrastmittel gegeben. Die Schichtdicke axial betrug 8 mm. Die Standardeinstellung im Weichteilfenster lag im Zentrum bei 50 Hounsfield Einheiten (HE) und bei einer Weite von 450 HE. Das Lungenfenster war im Zentrum mit -700 HE und einer Weite von 1600 HE eingestellt. Es lag eine Röhrenspannung von 140 kV und ein Röhrenstrom von 119 mAs an.

Das 16-Zeiler Multidetektor CT Somatom Sensation 16 Firma Siemens medical kam seit 2002 zum Einsatz. Hier betrug die Schichtdicke axial 5 mm und koronar 0,5 mm. Die Standardeinstellung des Weichteil- und Lungenfensters sind identisch mit denen des Somatom 4 Plus. Im Gegensatz zum Somatom 4 Plus betrug die Röhrenspannung in diesem Fall 120 kV. Der Röhrenstrom wurde mit dem CareDose-Programm automatisch angepasst, um bei minimaler Strahlendosis ausreichende Bildqualität zu erreichen.

Die Befundung der CT-Daten erfolgte durch einen Arzt des Fachinstitutes für Radiologie. Standardgemäß wird von einem Facharzt für Radiologie eine Befundkontrolle



vor Freigabe durchführt. Die Befundung der CTs erfolgte problemspezifisch. Die Datenanalyse erfolgte im Rahmen dieser Promotionsarbeit retrospektiv. Daher war die Erhebung der gewünschten Daten für jedes CT nicht vollständig möglich. Einige Angaben waren in den CT-Befunden unvollständig oder ungenau. Falls die Angaben unvollständig waren, wird dies in den einzelnen Kapiteln dieser Arbeit gesondert aufgeführt. Die Auswertung der Befunde erfolgte retrospektiv. Viele der weiter unten aufgeführten Kriterien konnten durch den Befundbogen zum jeweiligen CT-Thorax beantwortet werden.

## 4.2 Datenerhebung

Folgende Daten wurden bei den 181 Patienten soweit in den Befunden angegeben erhoben:

Personenbezogene Daten:

- Name
- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der ersten CT-Thorax–Untersuchung
- Datum der ersten CT-Thorax-Untersuchung in Erhebungszeitraum
- zugrunde liegende maligne Erkrankung
- Informationen zur Therapie des Patienten (Chirurgisch, Radiologisch, Chemotherapeutisch)
- Zeitraum zwischen der ersten und letzten CT-Thorax-Untersuchung im Erhebungszeitraum

Radiologische Parameter der Rundherde:

- Durchmesser
- Randkontur
- Lage
- Radiologischer Verlauf (Größenzunahme oder -abnahme)
- Anzahl
- Tag der letzten Aufnahme und Bewertung der Dignität durch den jeweiligen Radiologen
- Diagnose zum Rundherd

Die Rundherde wurden als benigne betrachtet, wenn sie während des untersuchten Zeitraumes eine konstante Größe aufwiesen oder der jeweilige Radiologe sie als benigne einstufte. Patienten wurden nicht aufgenommen, wenn sie nicht über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nachvollziehbar begutachtet wurden.

### **4.3 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte personenbezogen. Bei Vergleichen, bei denen ein Charakteristikum des Rundherdes mit der Dignität statistisch verglichen wurde, wurde daher nur der größte Rundherd bei Auftreten mehrerer Rundherde gewertet. Dies wurde gemacht um einen Bias durch die Mehrfachwertung eines Patienten mit mehreren Rundherden zu vermeiden.

Die Daten wurden zahlenmäßig mit einem Computerprogramm auf Basis von Microsoft Excel 2003 der Microsoft Corporation Redmond, Vereinigte Staaten gesammelt. Die deskriptive statistische Bearbeitung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 14.0 von SPSS Inc. Chicago, IL, USA. Neben der Berechnung des Mittelwertes wurde bei starker Abweichung von der Normalverteilung der Medianwert ermittelt. Raten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung und wenn erforderlich mit Medianwert angegeben.

Die Berechnung der p-Werte bei metrischen Variablen erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Test, bei nominalen Variablen mittels Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest, da es sich bei den vorliegenden Ergebnissen um nicht normal verteilte oder symmetrische Daten handelte. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

### **4.4 Fragestellung**

Hauptfragestellung der Arbeit ist, mit welcher Häufigkeit ein, in der CT-Thorax, entdeckter kleiner Lungenrundherd bei Patienten mit maligner Grunderkrankung nach einem Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr als maligne bewertet wird. Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird ein Überblick über das analysierte Patientengut hinsichtlich Patientenzahl, Geschlechts- bzw. Altersverteilung, die Art der malignen Grunderkrankung und die jeweilige Therapiemaßnahme vermittelt. Der Befall von Lymphknoten durch die maligne Erkrankung und das Vorhandensein von Metastasen werden aufgeführt. Des Weiteren werden Größe, Anzahl und Wachstumsverläufe der jeweiligen Rundherde dargestellt.

Im Hauptteil dieser Arbeit sollen folgende weitere Fragestellungen näher betrachtet werden:

- Welche Faktoren geben Hinweis auf die Dignitätsbewertung von Lungenrundherden am Ende der Nachbeobachtung?
- Welche Dignitäten treten mit welcher Häufigkeit im Untersuchungskollektiv auf?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen Geschlecht, dem Patientenalter, der malignen Vorerkrankung oder den Therapiemaßnahmen und der Wahrscheinlichkeit einer Malignität bei Vorliegen von Lungenrundherden?
- Steigt mit hohem Patientenalter, Größe, Anzahl die Rate, an am Ende der Nachbeobachtung als maligne gewerteten Rundherde?

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenzahl und Beobachtungszeitraum

Es wurden für die vorliegende Arbeit insgesamt 181 Patienten erfasst und nach den genannten Kriterien (siehe Kapitel 4.2) bewertet. Der Beobachtungszeitraum pro Patient erstreckte sich auf den Zeitraum von mindestens 1 Jahr bis maximal 4 Jahren, wobei sich ein Mittelwert von 2,0 Jahren  $\pm$  1,1 Jahr ergab. Der Medianwert der Behandlungsdauer lag bei 1,7 Jahren.

### 5.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Der prozentuale Anteil der männlichen Erkrankten lag mit 58,0% (105 Patienten) etwas höher als jener der weiblichen Patienten mit 42,0% (76 Patientinnen), somit lag das Verhältnis zwischen Männern und Frauen bei 1,4:1.

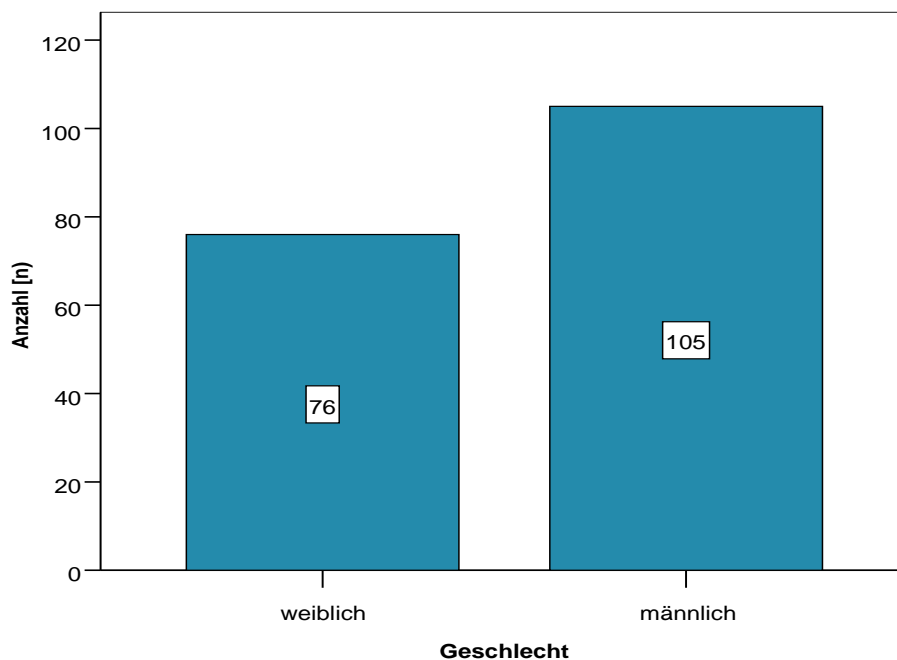


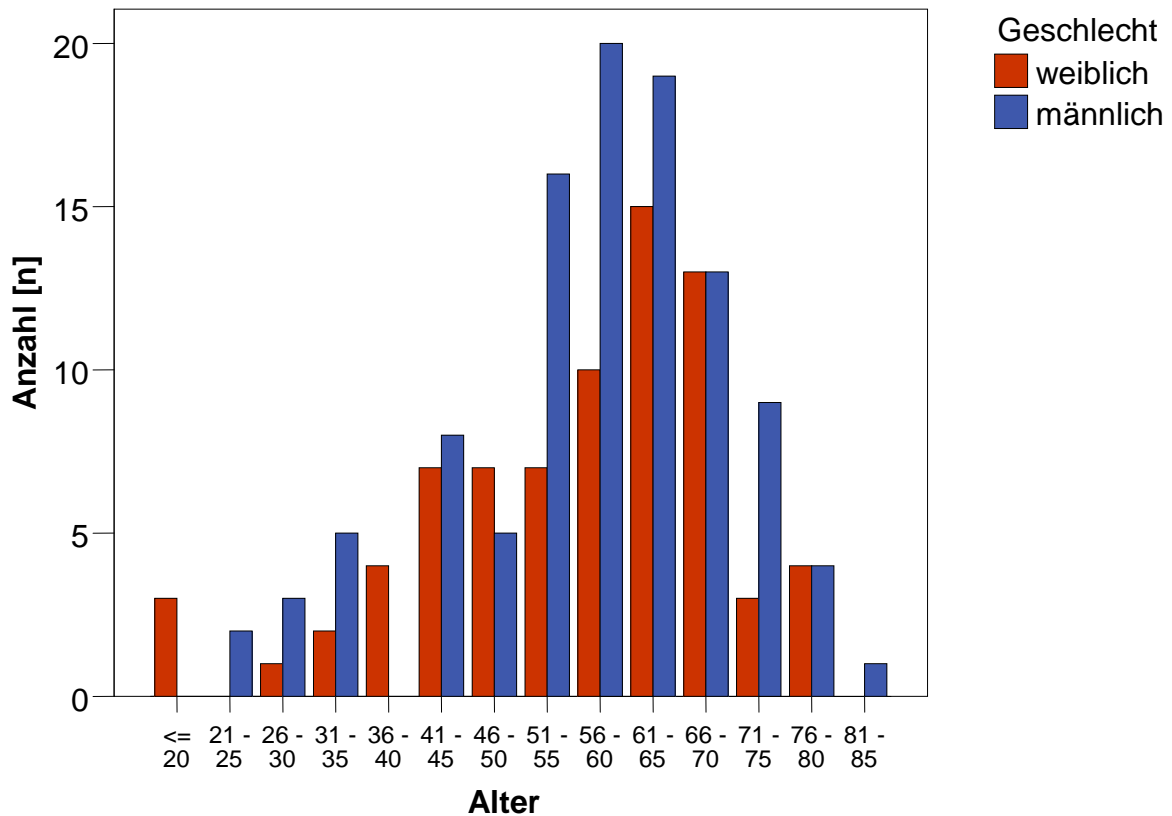
Abbildung 5-1 Anzahl der Frauen und Männer im Untersuchungskollektiv.

Die genaue Altersstruktur der Patienten, aufgetrennt nach Geschlecht, gibt Tabelle 5-1 wieder.

**Tabelle 5-1 Altersverteilung im Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom Geschlecht.**

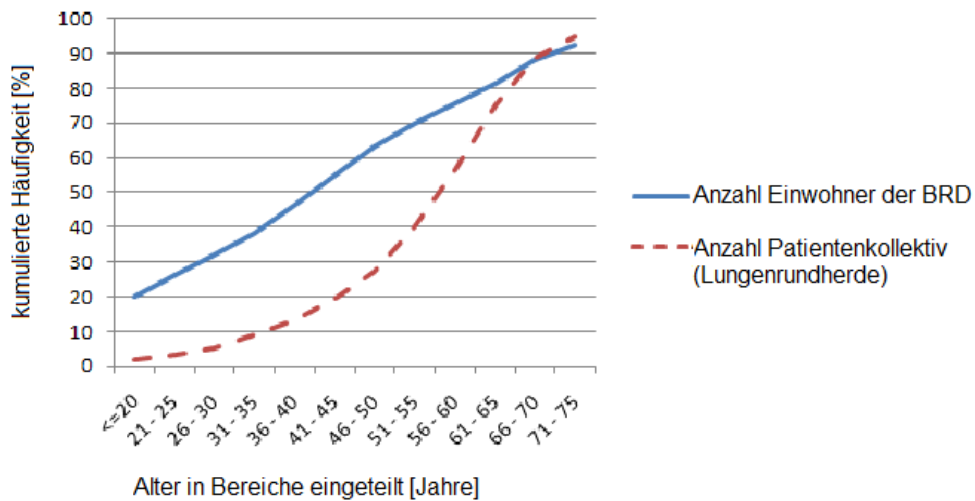
Anzahl		Geschlecht		Gesamt
		weiblich	männlich	
Alter in Klassen	Unter 20 Jahre	3	0	3
	20 - 29 Jahre	1	5	6
	30 - 39 Jahre	5	5	10
	40 - 49 Jahre	15	13	28
	50 - 59 Jahre	15	32	47
	60 - 69 Jahre	31	34	65
	70 - 79 Jahre	6	15	21
	80 - 89 Jahre	0	1	1
Gesamt		76	105	181

Die Altersverteilung beinhaltet von Lungenrundherden betroffene Personen von 17 bis 80 Jahre. Das mittlere Alter der Männer lag mit  $56,8 \pm 12,7$  Jahren geringfügig über dem Altersmittel der Frauen, welches mit  $55,5 \pm 13,9$  Jahren angegeben werden kann. Der Gesamtdurchschnitt betrug  $56,2 \pm 13,2$  Jahre. Abbildung 5-2 setzt sich mit Hilfe eines Balkendiagramms mit der Häufigkeitsverteilung der Geschlechter im Abstand von 5 Jahren auseinander.



**Abbildung 5-2 Histogramm der Altersverteilung in Abhängigkeit von Geschlecht in 5 Jahresflächen.**

Aus der Abbildung 5-2 ist zu ersehen, dass der Anteil an Männern im Alter von 56 bis 60 Jahren im Untersuchungskollektiv im Vergleich zu den übrigen Altersbalken besonders hoch ist. Die betroffenen Patientinnen erreichen ihre maximale Anzahl im Intervall von 61 bis 65 Jahren.



**Abbildung 5-3 Kumulative Häufigkeit von Patienten im Untersuchungskollektiv und Bewohnern der BRD (56) in Abhängigkeit vom Alter.**

Im qualitativen Vergleich der Erhebung des statistischen Bundesamtes Deutschland bezüglich der kumulativen Anzahl der Einwohner der BRD mit dem vorliegenden Patientenkollektiv zeigt sich eine starke Abweichung bei den 20- bis 60- Jährigen. Für die Bevölkerung der BRD liegt ein nahezu linearer Zuwachs vor, während das Patientenkollektiv einem exponentiellen Zuwachs unterliegt. In der kumulierten Häufigkeit zeigt sich eine stark zunehmende Patientenzahl mit Lungenrundherden in den Altersbereichen zwischen 46 und 66. Das abflachende Plateau ergibt sich aus der geringer werdenden Anzahl an Patienten.

Mögliche Ursachen sind die Vorbedingung des Primärtumors. Es ist anzunehmen, dass das zunehmende Alter die Wahrscheinlichkeit für die Krankheit erhöht.

### 5.3 Verteilung nach Art des Primärtumors

Die Verteilung der verschiedenen Tumorarten im Patientenkollektiv ist in Tabelle 5-2 aufgelistet. Besonders häufig kamen Patienten mit kolorektalen Karzinomen (Anzahl der Patienten: 22), Malignomen des lymphatischen Systems (Anzahl der Patienten: 30), Bronchialkarzinomen (Anzahl der Patienten: 25), Mammakarzinomen (Anzahl



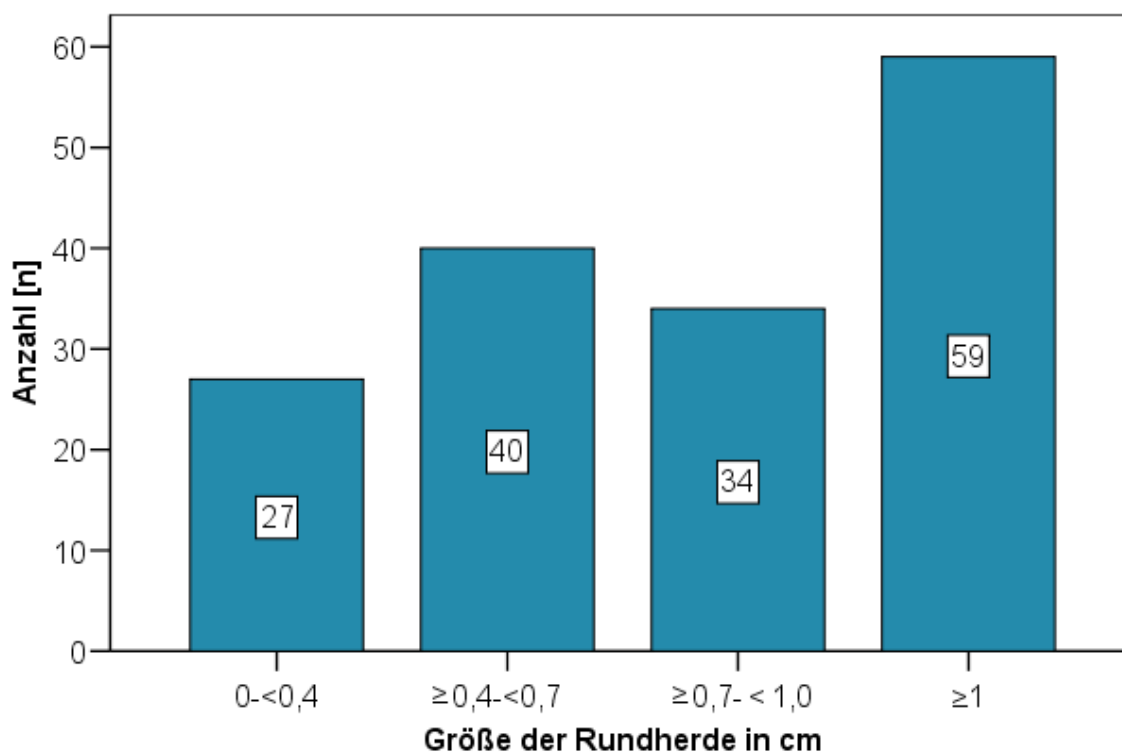
der Patienten: 18), Schilddrüsenkarzinomen (Anzahl der Patienten: 18) und Melanomen (Anzahl der Patienten: 15) vor.

**Tabelle 5-2 Art des Primärtumors - Anzahl und relativer Anteil im Patientengut. Tumorarten n>10 sind fett gedruckt.**

Art des Primärtumors	Häufigkeit	Prozent
<b>Melanome/Hauttumoren</b>	<b>15</b>	<b>8,3</b>
Cancer of unknown primary	6	3,3
Sonstiges	3	1,7
Ösophaguskarzinom	8	4,4
Mundspeicheldrüsenkarzinom	2	1,1
Mundhöhlenkarzinom	3	1,7
Magenkarzinom	2	1,1
Bauchspeicheldrüsekarzinom	1	0,6
<b>Bronchialkarzinom</b>	<b>25</b>	<b>13,8</b>
<b>Mammakarzinom</b>	<b>18</b>	<b>9,9</b>
Uterus-/Cervixkarzinom	4	2,2
<b>Kolorektale Karzinome</b>	<b>22</b>	<b>12,2</b>
(Rhabdo-)Myosarkom	3	1,7
Sarkome aus Knochen, Knorpel, Chorda	3	1,7
Malignome des myeloischen Systems	4	2,2
<b>Malignome des lymphatischen Systems</b>	<b>30</b>	<b>16,6</b>
Thymuskarzinom	1	0,6
Malignom des retikulären Gewebes und der Plasmazellen	3	1,7
Malignom der Hoden	4	2,2
Nierenzellkarzinom/Nephrosarkom	6	3,3
<b>Schilddrüsenkarzinom</b>	<b>18</b>	<b>9,9</b>
Gesamt	181	100,0

## 5.4 Größenverteilung der Rundherde

Grundlage für die Auswertung ist der durch den befundenden Radiologen erfasste Durchmesser. Diese Werte konnten für 160 Patienten erfasst werden. Bei 3 Patienten wurde die Angabe auf "wenige mm" beschränkt. Diese wurden in der Auswertung der Abbildung 5-4 nicht einbezogen. Zu den verbleibenden 18 Patienten fehlte die Größenangabe, die Rundherde wurden aber als regredient beschrieben.



**Abbildung 5-4 Häufigkeitsverteilung der Größe der Lungenrundherde.**

Von insgesamt 160 Patienten mit vermessenen Rundherden und exakt angegebener Größe waren bei 27 Patienten (16,9%) die Rundherde kleiner 0,4 cm, bei 40 Patienten (25,0%) zwischen 0,4 cm und 0,7 cm. Für 34 Patienten (21,1%) ergab sich eine Rundherdgröße von 0,7 bis 1,0 cm. Die meisten Patienten (Anzahl: 59; 36,8%) ergaben sich in der Gruppe mit einer Größe von mindestens 1 cm.

Die durchschnittliche Größe der Rundherde liegt bei 0,8 cm ± 0,4 cm. Wobei der kleinste Rundherd mit 0,1 cm und der größte mit 3,0 cm angegeben war.

## 5.5 Wachstumstendenz der Lungenrundherde

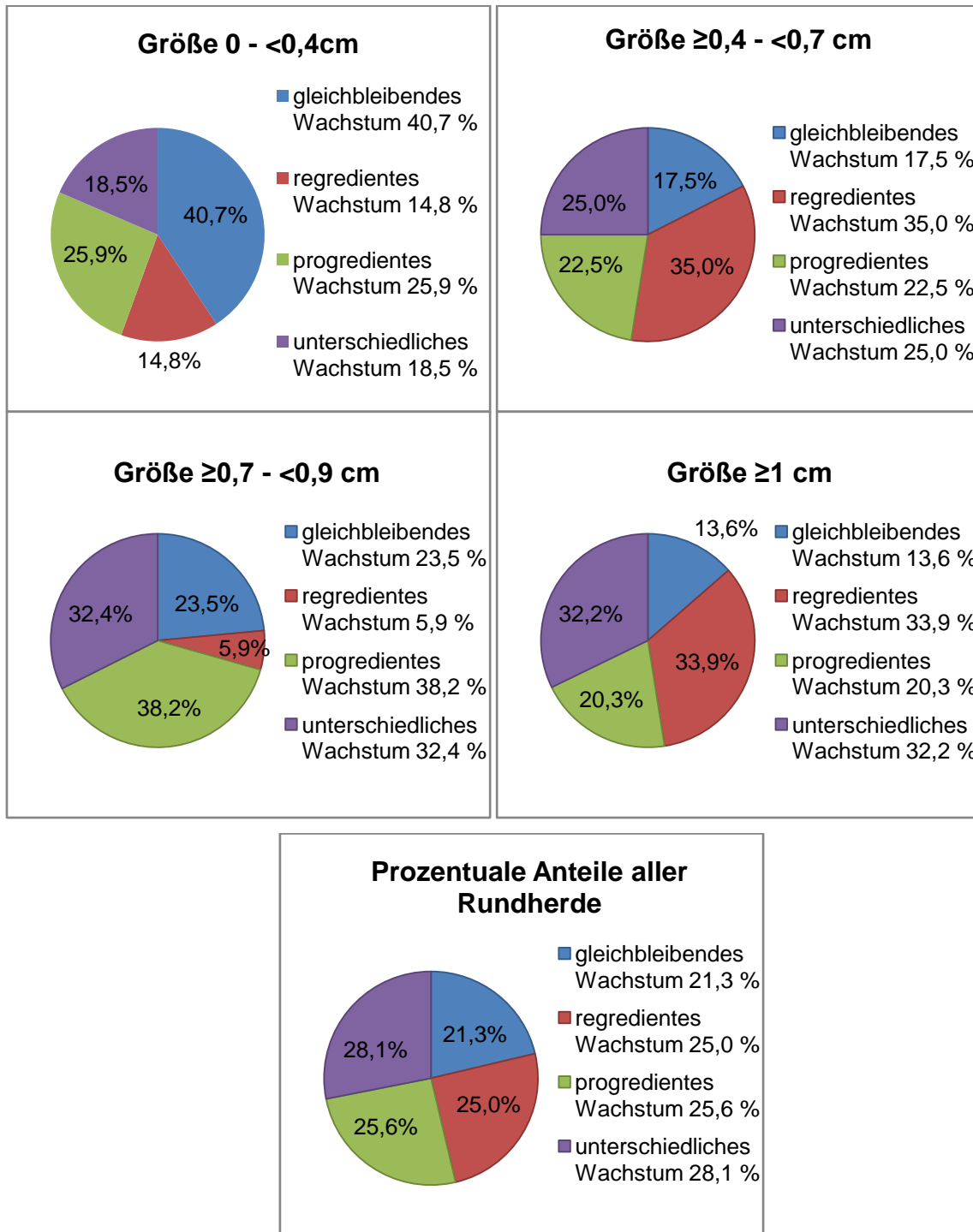


Abbildung 5-5 Prozentualer Anteil [%] der Wachstumstendenz (gleichbleibend, regredient, progredient) nach Größenbereichen geordnet.

Die Abbildung 5-5 gibt das Wachstum der Rundherde über den gesamten Beobachtungszeitraum an. Zwischen der ursprünglichen Größe und dem Wachstum besteht nach Auswertung mit dem Chi<sup>2</sup>-Test ein signifikanter Zusammenhang

( $p=0,013$ ). Betrachtet man die Wachstumstendenzen der Rundherde, ohne den Zusammenhang zur Größe herzustellen, ist auffällig, dass 21,3% gleich groß blieben, 25,0% regredientes Wachstum und 25,6% progredientes Wachstum aufwiesen. Ein Anteil von 28,1% ist während des Betrachtungszeitraums größer und kleiner geworden. Es zeigt sich bei kleinen Rundherden bis 0,4 cm vor allem eine gleich bleibende Größe, dies entspricht 40,7% der Rundherde in dieser Größenklasse. Große Rundherde über 1 cm weisen vor allem regredientes (33,9%) oder unterschiedliches (32,2%) Wachstum auf.

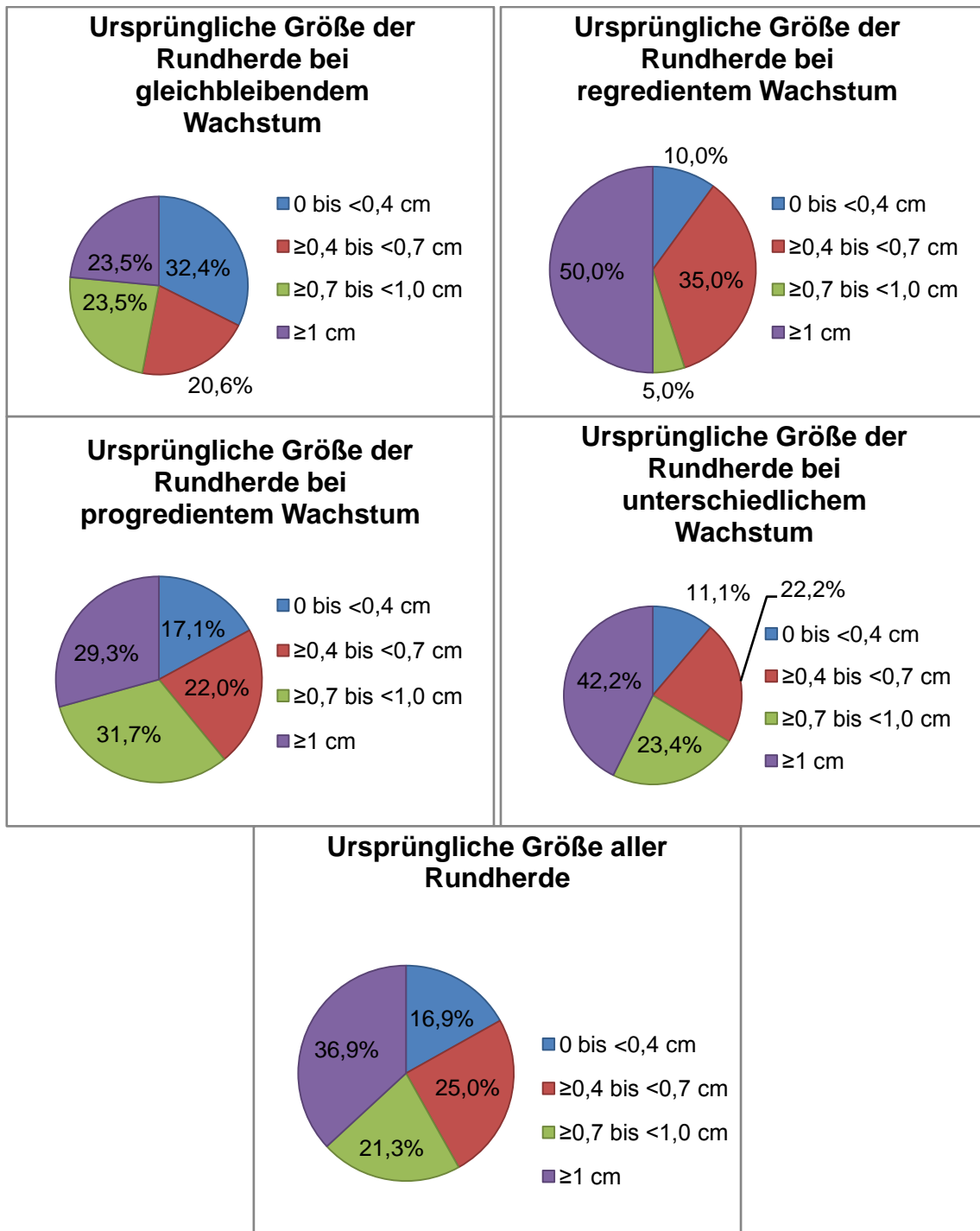


Abbildung 5-6 Prozentualer Anteil [%] der Lungenrundherde verschiedener Größenbereiche an unterschiedlichen Wachstumstendenzen (gleichbleibend, regredient, progredient).

Größenregrediente Veränderungen nehmen mit der Größe über 1 cm (50,0%) der Rundherde deutlich zu, während das größtenprogrediente Wachstum nur langsam ansteigt. Bei pulmonalen Herden bis 0,4 cm sind 17,1%, von 0,4 bis 0,7cm 22%, von 0,7 bis unter 1 cm 31,7% und über 1 cm 29,3% größtenprogredient. Unterschiedliche Größenveränderung treten bei Rundherden über 1 cm (42,2%) Durchmesser deutlich

häufiger auf, als bei Läsionen unter 0,4 cm (11,1%). Die Größe der Herde blieb vor allem bei Läsionen unter 1,0 cm gleich.

## 5.6 Dignität und Diagnose der Lungenrundherde

Die Beurteilung der Dignität erfolgte über den letzten radiologischen Befund, der für den jeweiligen Patienten vorhanden war. Insgesamt traten mit 56,9% (n=103), häufiger maligne Lungenrundherde auf. Von den 181 Patienten blieb die Dignität bei 5,5% (n=10) unklar, während 37,6% (n=68) der Patienten benigne Rundherde aufwiesen.

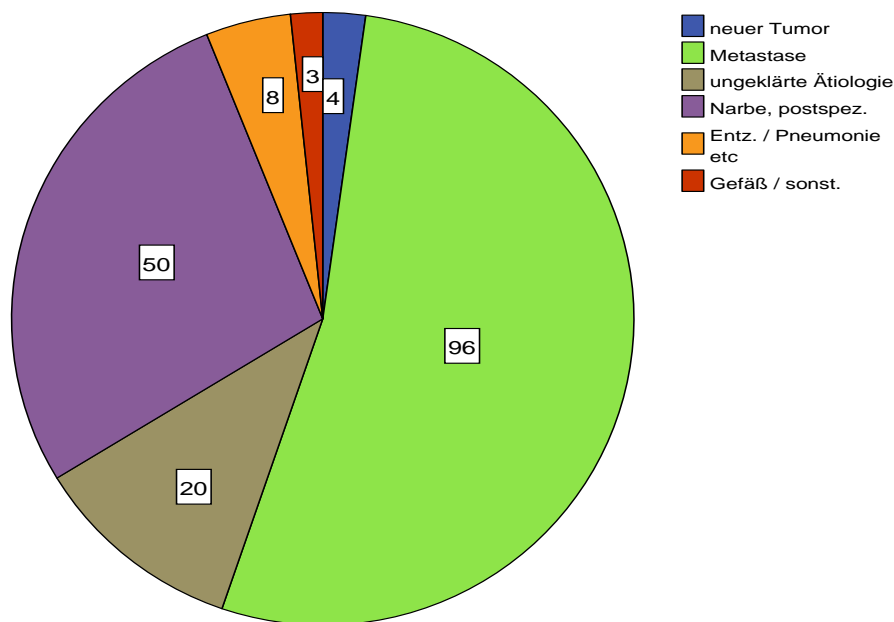


Abbildung 5-7 Diagnose der Rundherde laut CT-Bericht in Anzahl [n].

Zu beachten ist, dass 10 von 20 Patienten mit ungekklärter Ätiologie eine Dignität zugeordnet worden war, obwohl keine Angabe zur Ursache (z. B. Metastase, neuer Tumor, Narbe) gemacht wurde. Es wurden bei 3 Patienten die Raumforderung als maligne und bei 7 Patienten benigne befundet und diese in der statistischen Auswertung entsprechend einklassiert, ohne den Rundherd konkret einzuordnen. Für die

Diagnose der Rundherde liegen keine validierten Daten durch eventuell durchgeführte Biopsien vor. Laut dem befundenden Radiologen war die häufigste Diagnose bei 96 Patienten (53,0%) eine Metastasierung in die Lunge. Die zweithäufigste Diagnose war die Narbenbildung mit 50 Patienten (27,6%). Nur 4 Patienten (2,2%) entwickelten laut dem befundenden Arzt ein neues Bronchialkarzinom. In acht Fällen (4,4%) konnte ein entzündlicher Prozess und in 3 Fällen (1,7%) schließlich ein Gefäß diagnostiziert werden.

## **5.7 Therapie der primären Tumorerkrankung**

Bei Beginn der Beobachtung des CT-Verlaufs wurden für 51 von 181 Patienten keine Angaben zur Therapie gemacht. Insgesamt wurde 90 mal eine chirurgische Therapie, 30 mal eine Radiatio und 41 mal eine Chemotherapie durchgeführt. Bei 39 Patienten wurden Kombinationen aus zwei oder drei dieser Methoden angewendet.

## **5.8 Dignität der Lungenrundherde in Abhängigkeit verschiedener Faktoren**

### **5.8.1 Dignität der Rundherde in Abhängigkeit zur malignen Grunderkrankung**

Es wurden Grunderkrankungen gewählt, für welche eine Gesamtpatientenzahl  $n > 10$  vorhanden war. Um eine sinnvolle Betrachtung zu ermöglichen und zu große Standardabweichungen zu vermeiden, erscheint die Analyse  $\chi^2$  einer kleineren Patientenzahl nicht sinnvoll. Bei Patienten mit Melanomen, kolorektalen Karzinomen, Bronchial-, Mamma- und Schilddrüsenkarzinomen sowie bei Patienten mit Karzinomen des lymphatischen Systems, traf dieses Auswahlkriterium zu. Aus diesem Grund wurden nur diese Gruppen betrachtet.

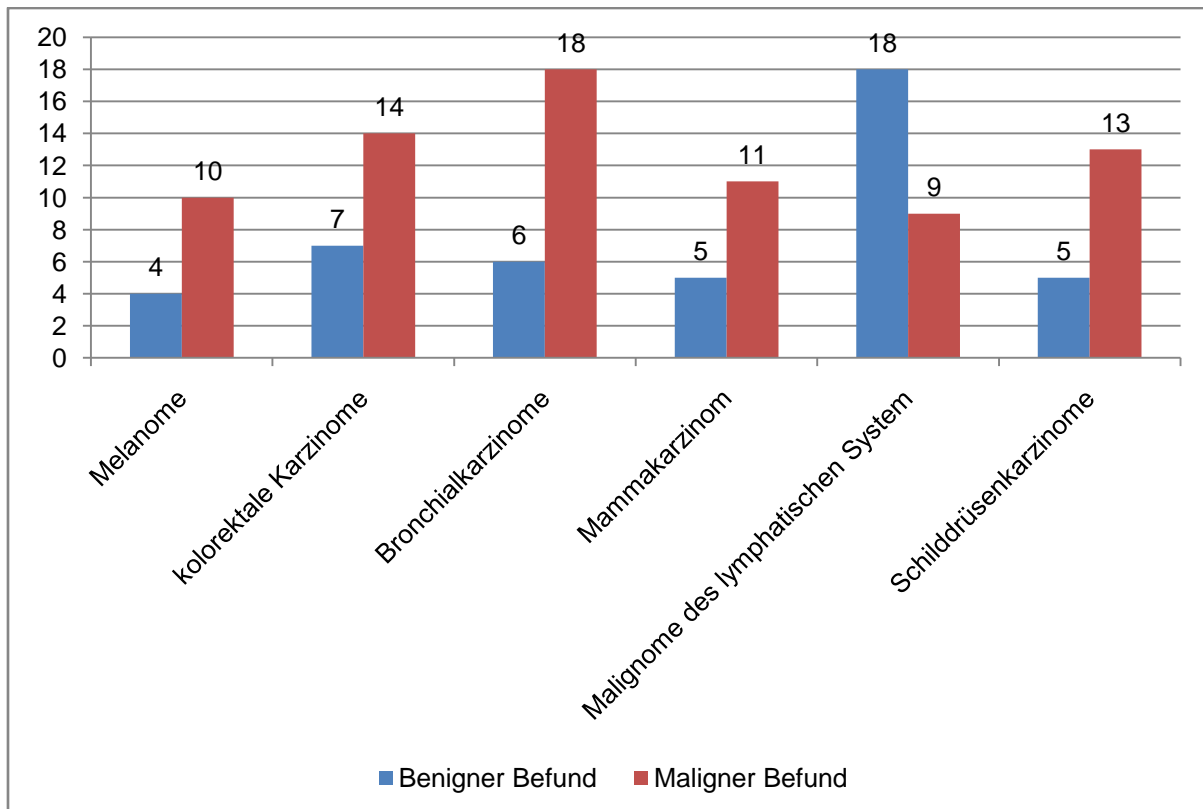


Abbildung 5-8 Dignität in Abhängigkeit der Grunderkrankung Anzahl [n].

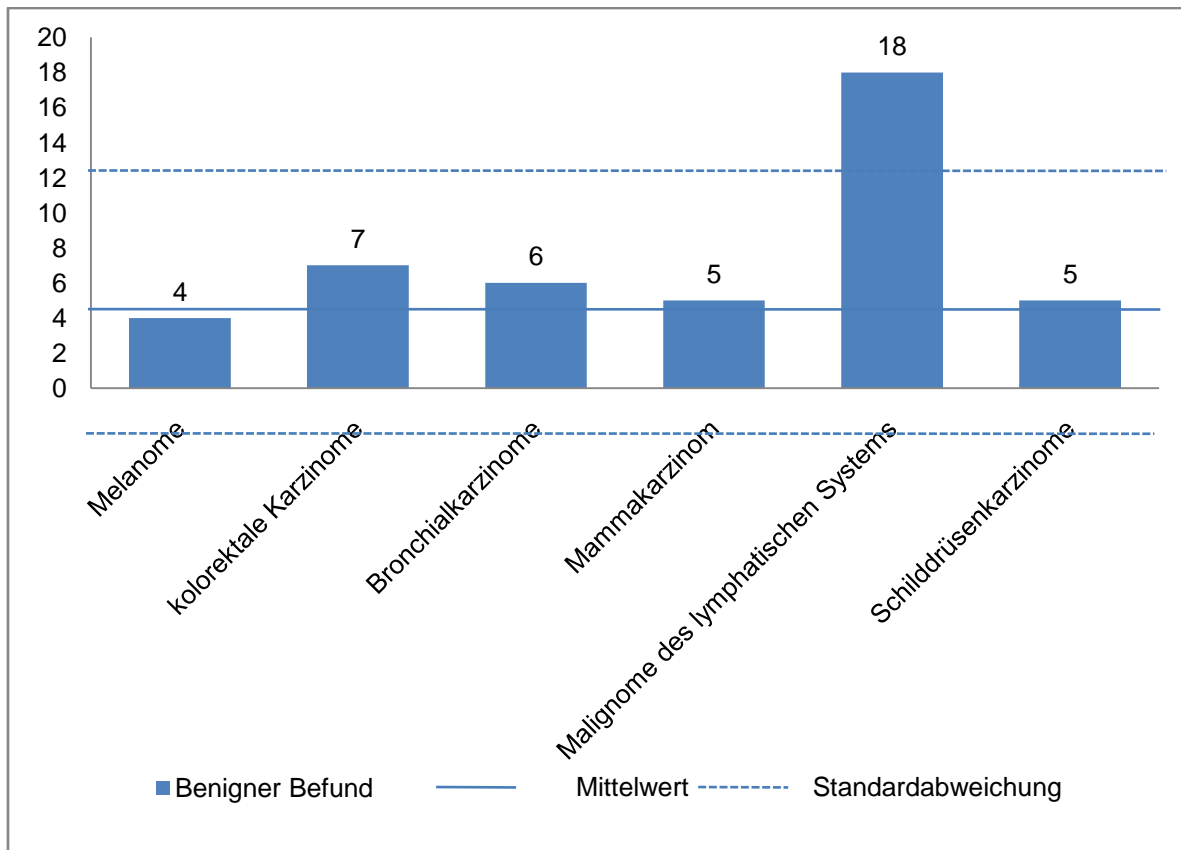
Die Gesamtanzahl der so ausgewählten Patienten beträgt 128. Sie verteilen sich wie folgt:

Tabelle 5-3 Anzahl [n] der Patienten mit einer Grunderkrankung bei der gilt  $n > 10$ .

Art des Primärtumors	Häufigkeit	Prozent
Melanome/Hauttumoren	15	11,7
Bronchialkarzinom	25	19,5
Mammakarzinom	18	14,1
Kolorektale Karzinome	22	17,2
Malignome des lymphatischen Systems	30	23,4
Schilddrüsenkarzinom	18	14,1
Gesamt	128	100

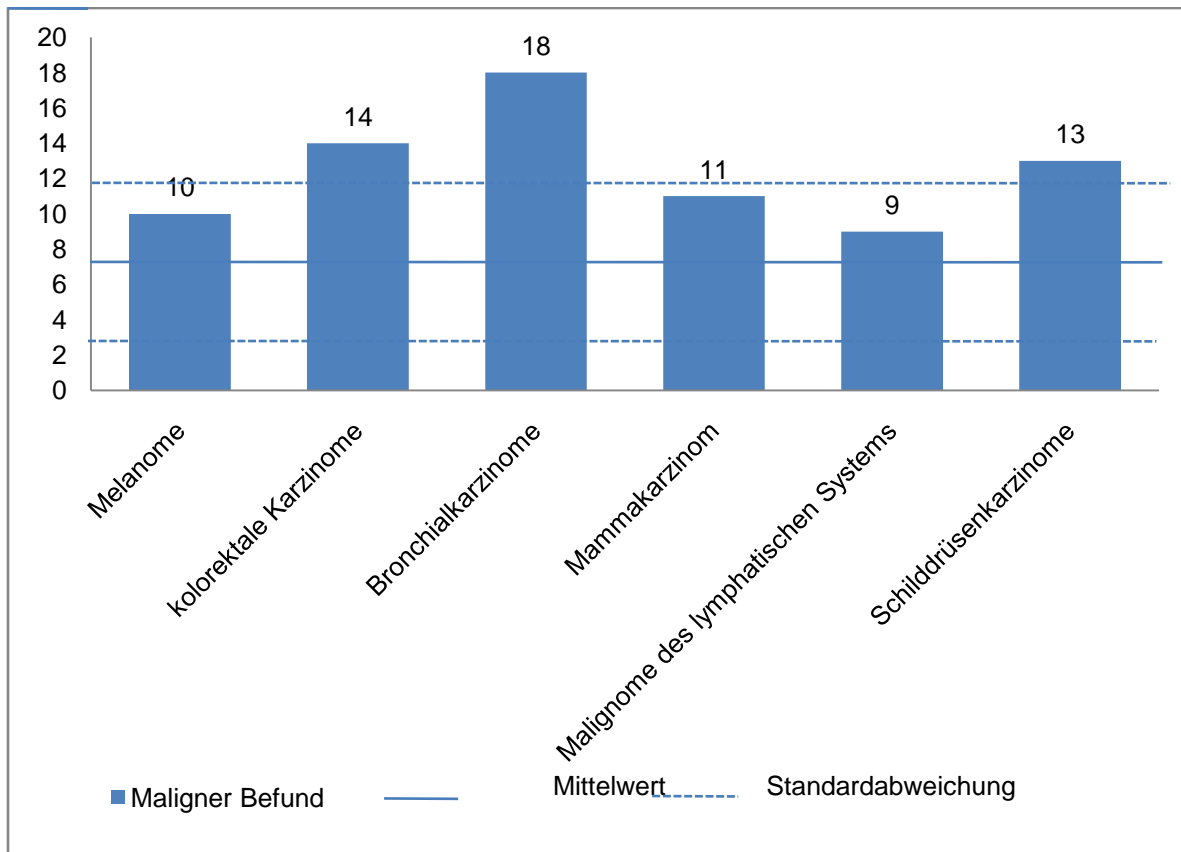
Von diesen 128 Patienten zeigten 35,2% benigne, 58,6% maligne und 6,3% unklare Befunde.





**Abbildung 5-9 Benigne Lungenrundherde in Abhängigkeit der malignen Grunderkrankung Anzahl [n].**

Abbildung 5-9 stellt die Anzahl der benignen Rundherde zu den einzelnen Grunderkrankungen dar. Die gestrichelten Linien markieren den oberen und unteren Rand der Standardabweichung. Die durchgezogene Linie gibt den Mittelwert der Anzahl der benignen Rundherde in der Gesamtkohorte aller 128 Patienten an. Bei benignen Rundherden lagen folgende Raten der malignen Erkrankung vor: 8,9% Melanome, 15,6% kolorektalen Karzinome, 13,3% Bronchialkarzinome, 11,1% Mammakarzinome und 11,1% Schilddrüsenkarzinome. Besonders häufig war bei benignen Rundherde ein Malignom des lymphatischen Systems (40,0%) vorliegend (siehe Abbildung 5-9). Aufgeschlüsselt für maligne Rundherde ergeben sich anteilig 13,3% Melanome, 18,7% kolorektalen Karzinome, 24,0% Bronchialkarzinome, 14,7% Mammakarzinome und 17,3% Schilddrüsenkarzinome, 12,0% Malignome des lymphatischen Systems.



**Abbildung 5-10** Anzahl [n] maligner Lungenrundherde in Abhängigkeit der malignen Grunderkrankung.

Der Anteil maligner Rundherde war zwischen den Tumorentitäten signifikant unterschiedlich. Besonders hoch war dieser bei kolorektalen Karzinomen sowie Bronchialkarzinomen und besonders niedrig bei Malignomen des lymphatischen Systems. Vergleicht man den Anteil benigner und maligner Rundherde direkt, lag der prozentuale Anteil maligner Runderde bei Melanomen bei 71,4%, für Bronchialkarzinome bei 75,0%, für Mammakarzinome bei 68,8%, für kolorektale Karzinome bei 66,7% und für Schilddrüsenkarzinome bei 72,2%. Konträr dazu lag der prozentuale Anteil benigner pulmonaler Rundherde bei Patienten mit Malignomen des lymphatischen Systems bei 66,7%.

Die Testung auf Signifikanz mit dem Chi-Quadrat-Test (siehe Tabelle 5-4) wurde durchgeführt. Dabei wurden Rundherde mit unklarer Diagnose nicht einbezogen, da die Anzahl der untersuchten Fälle zu gering war.

**Tabelle 5-4 Kreuztabelle Anzahl [n] maligner und benigner Rundherde in Abhängigkeit ausgewählter maligner Grunderkrankungen als Grundlage zur Berechnung des Chi-Quadrattests.**

Maligne Grunderkrankung	Dignität		Gesamt
	benigne	maligne	
Melanome	4	10	14
Bronchialkarzinome	6	18	24
Mammakarzinome	5	11	16
kolorektale Karzinome	7	14	21
Malignome des lymphatischen Systems	18	9	27
Schilddrüsenkarzinome	5	13	18
<b>Gesamt</b>	<b>45</b>	<b>75</b>	<b>120</b>

**Tabelle 5-5 Berechnung des Chi-Quadrattests: Zusammenhang zwischen Dignität und der ausgewählten malignen Grunderkrankungen.**

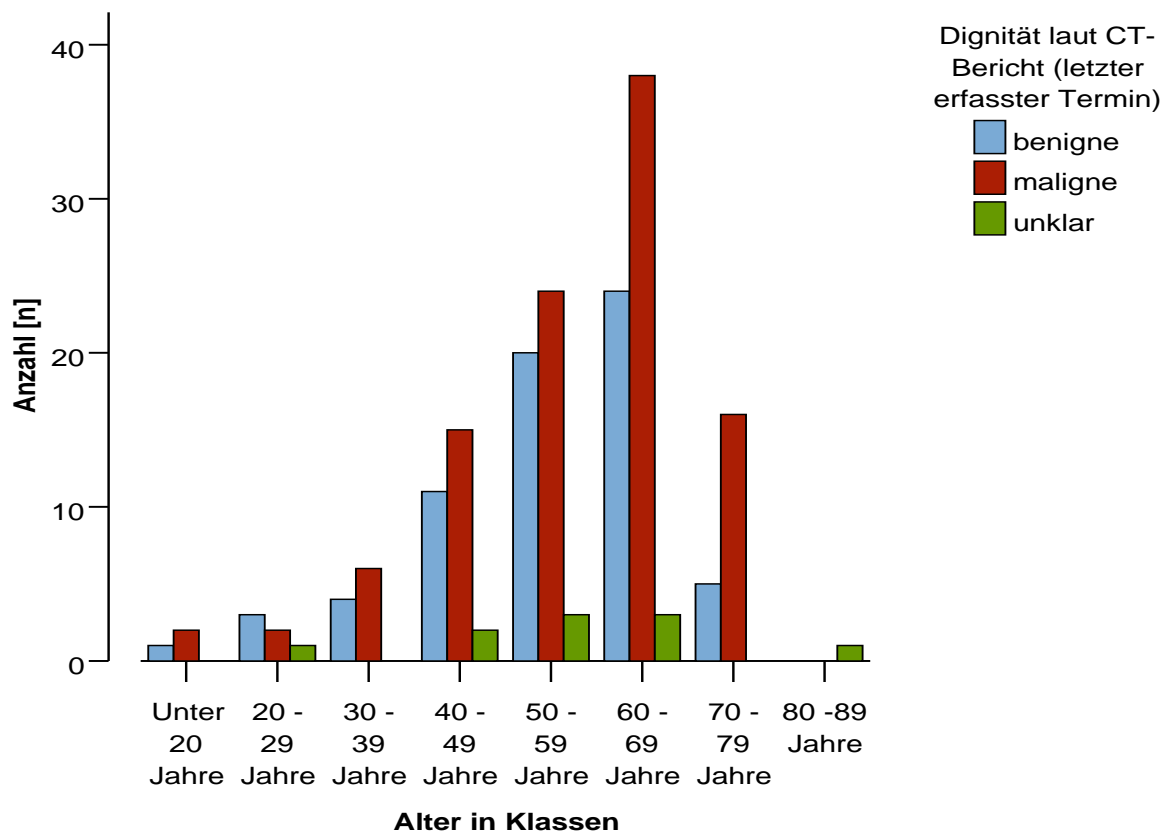
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	13,024(a)	5	0,023
Anzahl der gültigen Fälle	120		

(a) 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,25.

Das Ergebnis der Tabelle 5-5 zeigt, dass ein Unterschied in der Dignität zwischen den malignen Grunderkrankungen als statistisch abgesichert angesehen werden kann.

### 5.8.2 Dignität in Abhängigkeit des Alters

Patienten mit malignen Rundherden sind in der Altersgruppe der 60 bis 69-Jährigen besonders häufig vertreten. Diese enthält zudem die meisten Patienten (35,9%). Um eine einigermaßen verlässliche Aussage zu erhalten, wurden für die Altersabhängigkeit nur die Altersgruppen mit einer Patientenzahl >10 genauer betrachtet.



**Abbildung 5-11 Anzahl benigner und maligner Rundherde in Abhängigkeit der Altersklassen.**

Patienten 31 - 40 Jahre (n=11)

11 Patienten waren im Untersuchungszeitraum 40 Jahre alt. Bei 4 Patienten (36%) Befunden handelte es sich um benigne Herde. Es fanden sich 7 (64%) Malignome.

Patienten 41 - 50 Jahre (n=27)

In der Altersgruppe der 41 bis 50-Jährigen lagen 14 (52%) maligne Lungenrundherde und 11 (41%) gutartige Herde vor. Unklar blieb die Dignität der Rundherde bei 2 (7%) Patienten. Die Gesamtzahl der Patienten lag bei 27.

Patienten 51 - 60 Jahre (n=53)

Bei 53 Patienten im Alter zwischen 51 und 60 Jahren ergaben sich 24 (45%) benigne und 26 (49%) maligne Befunde. Die Rundherde von 3 (6%) Patienten blieben unklar.

Patienten 61 - 70 Jahre (n=60)

Von 60 Patienten zwischen 61 und 70 Jahren hatten 19 (32%) benigne und 38 (63%) maligne Rundherde. Bei 3 (5%) Patienten ergab sich kein eindeutiger Befund.

Patienten 71 - 80 Jahre (n=20)

In der Altersgruppe der 71 bis 80-Jährigen zeigten 6 (30%) Patienten benigne und 14 (70%) maligne Rundherde. Insgesamt gab es in dieser Gruppe 20 Patienten.

Obwohl man eine Zunahme der Rate an malignen Rundherde mit steigendem Alter aus der Abbildung 5-11 annehmen könnte, lies sich diese mit den oben angegebenen Prozentwerten nicht nachweisen. Der Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben zeigt eine asymptotische Signifikanz von  $p = 0,273$ .

### 5.8.3 Dignität in Abhängigkeit multipler und solitärer Rundherde

Tabelle 5-6 Verteilung der Dignität solitärer und multipler Rundherde.

Anzahl der Rundherde (RH)		Dignität			Gesamt
		benigne	maligne	unklar	
solitärer RH	Anzahl	24	21	5	50
	% von Anzahl	48,0%	42,0%	10,0%	100,0%
multiple RH	Anzahl	44	82	5	131
	% von Anzahl	33,6%	62,6%	3,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	68	103	10	181
	% von Anzahl	37,6%	56,9%	5,5%	100,0%

Im Patientenpool hatten 131 Patienten multiple Rundherde und 50 Patienten einen solitären Rundherd. Der Tabelle kann man entnehmen, dass die Anzahl benigner solitärer Rundherde, die der malignen nur knapp übersteigt. Das Verhältnis liegt bei 1:0,875. Grundverschieden dagegen ist das Verhältnis von benignen zu malignen

multiplen Rundherden bei 0,537:1. Hier hatten 62,6% der Patienten maligne Rundherde.

Untersucht man die Unabhängigkeit der Anzahl der Rundherde zur Dignität mit dem Mann-Whitney-U-Test, ergibt sich ein p-Wert bei 0,028. Damit besteht eine Korrelation.

#### 5.8.4 Dignität der Rundherde in Abhängigkeit der Größe

Die Größe der Rundherde wurde für die folgende Darstellung in Gruppen eingeteilt.

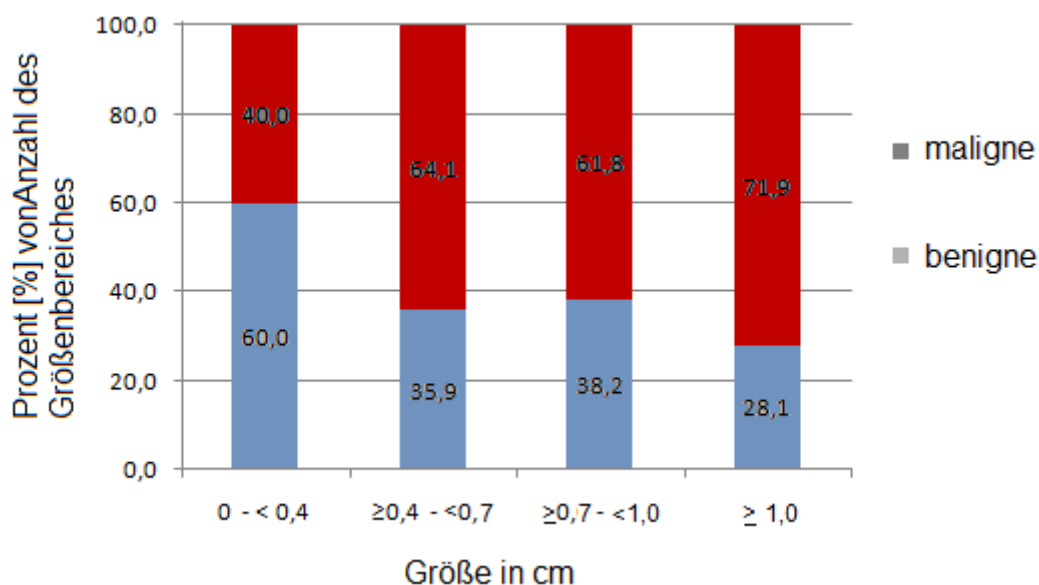


Abbildung 5-12 Dignität in Abhängigkeit der Größenklasse.

Zur Auswertung konnten 160 Patienten herangezogen werden, infolge der fehlenden bzw. ungenauen Befundangaben bei den restlichen Rundherden. Tendenziell kann man sagen, dass der Anteil maligner Rundherde mit der Größe der Rundherde zunimmt. In der Gruppe der 0,0 bis 0,4 cm großen Läsionen wurden 10 maligne (40,0%), in der Gruppe von einschließlich 0,4 bis einschließlich 0,7 cm 25 maligne (64,1%) Rundherde erfasst. Im Bereich von 0,7 bis 1,0 cm waren 21 (61,8%) und bei einem Durchmesser von über 1,0 cm 41 (71,9%) Rundherde maligne.

Es fällt auf, dass bei unter 0,3 cm der Gesamtanteil benigner Rundherde mit 60% den der malignen übersteigt.

Untersucht man die Unabhängigkeit der Größe der Rundherde zur Dignität mit dem Mann-Whitney-U-Test ergibt sich ein p-Value bei 0,006. Damit ist die Dignität signifikant mit der Größe der Rundherde korreliert.

### 5.8.5 Dignität der Rundherde mit unklarem Durchmesser

Bei den 21 Patienten, bei denen die Größe des Rundherdes unklar blieb bzw. sich auf die Angabe "wenige mm" beschränkte, fanden sich 6 (28%) mit malignen, 10 (48%) mit benignen und 5 (24%) mit unklaren Veränderungen in der Lunge.

### 5.8.6 Dignität der Rundherde in Abhängigkeit vom Geschlecht

Es wurde im Folgenden die Geschlechterverteilung bei malignen Lungenrundherden untersucht.

**Tabelle 5-7 Verteilung maligner Lungenrundherde nach Geschlecht (n=103).**

	<b>Anzahl [n]</b>	<b>Prozentsatz</b>
<b>Männer</b>	57	55%
<b>Frauen</b>	46	45%

Insgesamt fanden sich mit 55% (n=57) bei Männern häufiger maligne Lungenbefunde, als bei Frauen, mit einer Anzahl von 46 (45%) malignen Rundherden. Der Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeits-Test für beide Variablen ergibt einen p-Wert von 0,595 und weist daher eher auf die Unabhängigkeit beider Werte hin.

### 5.8.7 Dignität der Rundherde in Abhängigkeit vom Auftreten von extrapulmonalen Metastasen bei Patienten mit einem primären Tumor

Tabelle 5-8 Metastasen in Abhängigkeit der Dignität vom Vorliegen extrapulmonaler Metastasen.

Extrapulmonalen Metastasen		Dignität						Gesamt	
		benigne	%	maligne	%	unklar	%		
nein	Anzahl [n]	30	46,9	29	45,3	5	7,8	64	100,0%
ja	Anzahl [n]	38	32,5	74	63,2	5	4,3	117	100,0%
Gesamt	Anzahl [n]	68	37,6	103	56,9	10	5,5	181	100,0%

Es ergaben sich im CT bei 117 Patienten (65,0%) extrapulmonale Metastasen der zugrunde liegenden malignen Erkrankung. 64 (35,0%) Patienten blieben diesbezüglich radiologisch unauffällig. Der Anteil maligner Rundherde war bei Patienten ohne extrapulmonale Metastasen annähernd gleich hoch wie jene der benignen Lungenläsionen (29, entspricht 45,3%). Deutlich häufiger waren maligne Lungenrundherde (Anzahl 74, entspricht 63,2%) bei Patienten mit bereits anderweitiger vorhandener Streuung des zugrunde liegenden Tumors. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dignität der Lungenrundherde und dem Vorhandensein von extrapulmonalen Metastasen des primären Tumors der Patienten lies sich jedoch auf dem vorgegebenen Signifikanzniveau nicht nachweisen ( $p=0,062$ ), es bestand nur ein Trend.

Tabelle 5-9 Berechnung des Chi-Quadrat-Tests: Dignität der Lungenrundherd in Abhängigkeit vom Vorliegen extrapulmonaler Metastasen.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,559(a)	2	0,062
Anzahl der gültigen Fälle	181		

(a) 1 Zelle (16,7%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,54.



### 5.8.8 Dignität der Rundherde in Abhängigkeit von ihrem Aussehen

Die Rundherde wurden dem Aussehen nach unterteilt. Es wurden Herde mit einer regelmäßigen Kontur (z. B. als nodulär oder narbig) und einer unregelmäßigen Kontur (z. B. als streifige oder sternförmige Ausläufer bzw. als unscharfe Begrenzung) beschrieben.

**Tabelle 5-10 Dignität in Abhängigkeit vom Aussehen der Rundherde.**

<b>Aussehen</b>	<b>maligne</b>	<b>benigne</b>	<b>unklar</b>	<b>Gesamt</b>
<b>regelmäßig</b>	13 (31,7%)	23 (56,1%)	5 (12,2%)	41
<b>unregelmäßig</b>	7 (70,0%)	3 (30,0%)	0 (0%)	10
<b>keine Angaben</b>	83 (63,8%)	42 (32,3%)	5 (3,8%)	130

Insgesamt wurde das Aussehen der Rundherde bei 51 der 181 Patienten angegeben. Davon traten 10 als unregelmäßig konturierte und 41 als regelmäßig aussehende Läsionen hervor. Bei 23 Rundherden mit regelmäßiger Kontur war die Dignität als benigne, bei 13 als maligne beurteilt worden, während 5 Rundherde bei der Beurteilung der Dignität unklar blieben. Die Mehrheit der 10 Rundherde mit unregelmäßiger Kontur war als maligne angegeben. In diesem Zusammenhang fanden sich 3 gutartige Rundherde und 7 bösartige. Bei unregelmäßigen Rundherden wurde keiner der aufgetretenen Befunde als unklar bewertet. Von den 42 regelmäßig geformten Rundherden blieben 5 in ihrer Dignität unklar. Eine Prüfung mit dem Chi-Quadrat-Test ergab keine eindeutig signifikanten Zusammenhänge. Zum einen waren die erwarteten Häufigkeiten zu klein, zum anderen lag das Signifikanzniveau bei  $p=0,071$ . Der Chi-Quadrat-Test sollte eigentlich nicht durchgeführt werden, wenn für zu viele Zellen eine Besetzung unter fünf erwarteten Fällen vorliegt. In drei von sechs Zellen dieser Berechnung war die erwartete Häufigkeit kleiner 5.

**Tabelle 5-11 Kreuztabelle Dignität in Abhängigkeit vom Aussehen zur Berechnung der Signifikanz mit Chi-Quadrat.**

Anzahl [n]		Dignität			Gesamt
		benigne	maligne	unklar	
Aussehen	regelmäßiges Aussehen	23	13	5	41
	unregelmäßiges Aussehen	3	7	0	10
Gesamt		26	20	5	51

**Tabelle 5-12 Berechnung von Chi-Quadrat:Dignität in Abhängigkeit vom Aussehen.**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,300(a)	2	0,071
Anzahl der gültigen Fälle	51		

(a) 3 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,98.

Überdies verbesserte der Ausschluss der Rundherde mit unklarer Dignität oder nicht angegebenem Aussehen den p-Wert ( $p=0,056$ ) nicht wesentlich.

**Tabelle 5-13 Dignität in Abhängigkeit vom Aussehen zur Berechnung der Signifikanz mit Chi-Quadrat nach Ausschluss von Rundherden mit unklarer Dignität oder unklarem Aussehen.**

Anzahl [n]		Dignität		Gesamt
		benigne	maligne	
Aussehen	regelmäßiges Aussehen	23	13	36
	unregelmäßiges Aussehen	3	7	10
Gesamt		26	20	46

**Tabelle 5-14 Berechnung von Chi-Quadrat: Dignität in Abhängigkeit vom Aussehen.**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,657(b)	1	0,056
Anzahl der gültigen Fälle	46		

(a) Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet.

(b) 1 Zelle (25,0%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,35.

## 5.8.9 Dignität der Rundherde in Abhängigkeit von ihrer Lage

Tabelle 5-15 Dignität der Rundherde in Abhängigkeit von der Lage der Rundherde sowie Gesamtzahl der Rundherde.

Lage des Rundherdes		Dignität			Gesamt
		benigne	maligne	unklar	
rechter Lungenflügel OL	Anzahl [n]	13	22	1	36
	% der Dignität	36,1%	61,1%	2,8%	100,0%
	% der Gesamtzahl	7,2%	12,2%	0,6%	19,9%
linker Lungenflügel OL	Anzahl [n]	15	21	2	38
	% der Dignität	39,5%	55,3%	5,3%	100,0%
	% der Gesamtzahl	8,3%	11,6%	1,1%	21,0%
rechter Lungenflügel ML	Anzahl [n]	15	12	0	27
	% der Dignität	55,6%	44,4%	0,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	8,3%	6,6%	0,0%	14,9%
linker Lungenflügel UL	Anzahl [n]	12	17	4	33
	% der Dignität	36,4%	51,5%	12,1%	100,0%
	% der Gesamtzahl	6,6%	9,4%	2,2%	18,2%
rechter Lungenflügel UL	Anzahl [n]	9	23	2	34
	% der Dignität	26,5%	67,6%	5,9%	100,0%
	% der Gesamtzahl	5,0%	12,7%	1,1%	18,8%
beide Lungenflügel	Anzahl [n]	4	8	1	13
	% der Dignität	30,8%	61,5%	7,7%	100,0%
	% der Gesamtzahl	2,2%	4,4%	0,6%	7,2%
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl [n]</b>	<b>68</b>	<b>103</b>	<b>10</b>	<b>181</b>
	<b>% der Dignität</b>	<b>37,6%</b>	<b>56,9%</b>	<b>5,5%</b>	<b>100,0%</b>
	<b>% der Gesamtzahl</b>	<b>37,6%</b>	<b>56,9%</b>	<b>5,5%</b>	<b>100,0%</b>

Die meisten malignen Lungenrundherde fanden sich numerisch im rechten unteren Lungenlappen (n=23), im rechten oberen Lungenlappen (n=22) und im linken oberen Lungenlappen (n=21). 17 maligne Herde traten im linken unteren Lungenlappen und 12 im rechten mittleren Lungenlappen auf. Bei 13 Patienten waren beide Lungenflügel betroffen, davon 8 mit bösartigen Läsionen. Der Anteil maligner Herde scheint prozentual, bei Befall beider Lungenflügel mit 61,5%, sowie im rechten Lungenflügel UL und OL sowie im linken Lungenflügel OL besonders hoch. Bei Befall beider

Lungenflügel lässt sich diese Prozentzahl mit dem signifikant häufigen Auftreten maligner Lungenrundherde bei multiplen Rundherden erklären.

Zur Testung der Signifikanz wurden unklare Rundherde ausgeschlossen, um erwartete Häufigkeiten kleiner 5 zu vermeiden. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,414$ ).

**Tabelle 5-16 Berechnung des Chi-Quadrat-Tests: Abhängigkeit der Dignität von der Lage der Rundherde (unklare Dignität ausgeschlossen).**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,014(a)	5	0,414
Anzahl der gültigen Fälle	171		

(a) 1 Zelle (8,3%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,77.

Durch Ausschluss multipler Rundherde, die wie in 5.8.3 gezeigt, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen maligne zu sein, konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Dignität und Lage der Rundherde hergestellt werden. Der p-Wert lag bei 0,214. Jedoch waren die Fallzahlen für die erwartete Häufigkeit zu niedrig.

**Tabelle 5-17 Berechnung des Chi-Quadrat-Tests: Dignität in Abhängigkeit der Lage der Rundherde (nach Ausschluss multipler Lungenrundherde).**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,812(a)	4	0,214
Anzahl der gültigen Fälle	45		

(a) 7 Zellen (70,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,80.

### 5.8.10 Dignität in Abhängigkeit des radiologischen Verlaufs (Wachstumstendenz)

Im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraum der jeweiligen Patienten zeigten 51 Patienten unterschiedliche Wachstumsmuster mit Größenzunahme und Größenabnahme während dieses Zeitraums. Bei 41 Patienten nahm die Größe der Rundherde kontinuierlich zu, bei 54 Patienten wurden die Rundherde kleiner. 35 Patienten zeigten konstante Werte.

Bei 20 der 54 Patienten (37,0%) mit Größenabnahme des Herdes wurde die Lungenraumforderung als maligne gewertet. Bei Patienten mit Größenzunahme waren es 33 maligne Befunde unter den 41 betroffenen Patienten (80,5%). Verließ das Wachstum unterschiedlich, zeigten 41 der 51 angegebenen Patienten (80,4%) einen bösartigen Rundherd. Bei konstanter Größe der Rundherde waren es 9 von 35 Patienten (25,7%) die einen oder mehrere maligne Rundherde hatten.

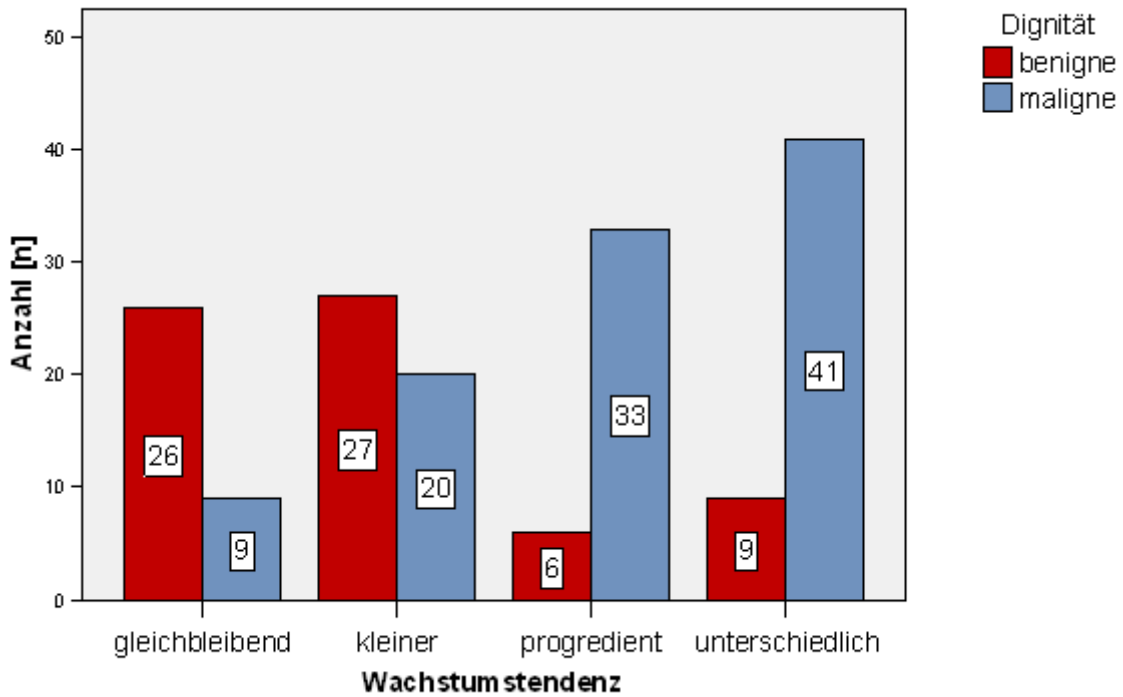
Tabelle 5-18 Dignität in Abhängigkeit von der Wachstumstendenz.

Wachstumstendenz		Dignität			Gesamt
		benigne	maligne	unklar	
gleichbleibend	Anzahl	26	9	0	35
	% Dignität	74,3%	25,7%	0,0%	100,0%
kleiner	Anzahl	27	20	7	54
	% Dignität	50,0%	37,0%	13,0%	100,0%
progredient	Anzahl	6	33	2	41
	% Dignität	14,6%	80,5%	4,9%	100,0%
unterschiedlich	Anzahl	9	41	1	51
	% Dignität	17,6%	80,4%	2,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	68	103	10	181
	% Dignität	37,6%	56,9%	5,5%	100,0%

**Tabelle 5-19 Berechnung Chi-Quadrat-Test für Dignität in Abhängigkeit von der Wachstumstendenz.**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	43,114(a)	3	2,3e-009
Anzahl der gültigen Fälle	171		

(a) 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 13,92.



**Abbildung 5-13 Dignität der Rundherde in Abhängigkeit Wachstumstendenz**

Die Testung mit dem Chi-Quadrat-Test ergab  $p=2,3e-009$  und damit eine hohe Signifikanz der Dignität zur Wachstumstendenz der Rundherde.

## 6 Diskussion

Diese Studie untersucht retrospektiv das Malignitätsrisiko von Lungenrundherden, bei Patienten mit maligner Grunderkrankung, die im Verlauf von mindestens einem Jahr mit Hilfe von CT-Thorax-Aufnahmen beobachtet wurden. Ausgewertet wurden 181 Patienten in einem Zeitraum von 4 Jahren. Die Daten aus den CT-Thorax-Befunden wurden dabei retrospektiv betrachtet und der Zusammenhang der Dignität mit den Parametern Alter, Anzahl, Art des Primärtumors, Größe, Geschlecht, Metastasen, Aussehen, Lage und radiologischer Verlauf im Untersuchungskollektiv herausgearbeitet. Während die Einflussgrößen Alter, Geschlecht, Auftreten von Metastasen, Aussehen und Lage der Rundherde keine signifikanten Korrelationen zur Dignität zeigten, lies sich feststellen, dass die Anzahl der Rundherde (multiple, solitäre ( $p=0,028$ )), und auf gesondert aufgeführte Fälle bezogen, die Art des Primärtumors ( $p=0,023$ ) sowie Größe ( $p=0,006$ ) und radiologischer Verlauf ( $p=2,3e-009$ ) einen signifikanten Hinweis geben.

In 10 Fällen blieb die Dignität der Rundherde auch nach Betrachtung aller vorliegender CT-Befunde unklar. Bei 103 (56,9%) untersuchten Patienten von 181 Fällen fanden sich maligne, in 68 (37,6%) Fällen benigne Rundherde. Ähnliche Werte fanden sich auch in der Studie von Ginsberg et al. Sie gab bei 182 Patienten mit einem Malignom in der Anamnese 108 (59%) maligne und 74 (41%) benigne Lungenrundherde an und stellte die maßgebliche Prävalenz maligner Rundherde bei Patienten mit bösartigem Primärtumor heraus (57).

Eine signifikante Abhängigkeit der Dignität vom Alter konnte beim vorliegenden Patientengut nicht nachgewiesen werden. Andere Autoren behaupten jedoch, dass bei Patienten ohne maligne Vorerkrankungen ein Alter unter 30 Jahren ein verlässlicher Indikator ist, um maligne Befunde auszuschließen. Wogegen bei Patienten zwischen 40 und 60 Jahren das Alter eher als unsicherer Faktor betrachtet wird (58). Libby et al. stellte fest, dass das Alter bei Patienten mit und ohne Lungenkrebs ähnlich war (59). Ebenfalls fand er in japanischen Studien, welche unter 40-Jährige Patienten mit Lungenrundherden einschloss, weniger maligne pulmonale Rundherde, als in Studien aus den USA mit 60-Jährigen Patienten (41). In den in Kapitel 5.2 erläuterten Ergebnissen fand sich im qualitativen Vergleich zwischen der kumulativen

Anzahl der Einwohner der BRD und dem vorliegenden Patientenkollektiv eine starke Abweichung. Während die kumulative Bevölkerungszahl der BRD einen annähernd linearen Zuwachs aufweist, ist der Zuwachs des Patientenkollektives exponentiell. Eine stark zunehmende Patientenzahl mit Lungenrundherden zeigte sich in den Altersbereichen zwischen 46 und 66. Mögliche Ursachen und die Vorbedingung des Vorliegens eines malignen Primärtumors, um als Patient in der Erhebung eingeschlossen zu werden. Es ist bekannt, dass das zunehmende Alter die Wahrscheinlichkeit für ein Malignom erhöht. Ein genereller Zusammenhang zur Dignität der Rundherde wurde nicht festgestellt. Khokar et al. konnte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Malignität von Lungenrundherden bei Patienten mit bekanntem Malignom und dem Alter ( $p=0,7$ ) feststellen (13). Anders waren die Ergebnisse einer französischen Studie, die in einer multivariaten Regression feststellten, dass Patienten über 65 Jahren eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit haben, maligne Rundherde zu entwickeln ( $p=0,02$ ) (33). Auch Bryant et al. stellte fest, dass Patienten mit benignen Lungenrundherden im Durchschnitt (Median bei 53 Jahren) jünger waren, als Patienten mit malignen (Median bei 68 Jahren). Der Korrelationskoeffizient betrug in diesem Fall  $p=0,0001$  (60).

In der vorliegenden retrospektiven Betrachtung fand sich eine signifikant unterschiedliche Frequenz von Malignität in Abhängigkeit der vorliegenden malignen Vorerkrankung. Bei Bronchial-, Schilddrüsen und Mammakarzinomen, kolorektalen Karzinomen und Melanomen hatten besonders viele der Patienten mit Lungenrundherd eine oder mehrere bösartige Läsionen. Andererseits waren benigne Rundherde bei Patienten mit Malignomen des lymphatischen Systems besonders häufig ( $p=0,023$ ). Andere primäre Tumorentitäten konnten, infolge der zu geringen Fallzahlen, nicht eingeschlossen werden. Bei Betrachtung dieser ausgewählten Arten von Primärtumorerkrankungen ( $n>10$ ) lag der prozentuale Anteil maligner Runderde bei Melanomen bei 71,4%, für Bronchialkarzinome bei 75,0%, für Mammakarzinome bei 68,8%, für kolorektale Karzinome bei 66,7% und für Schilddrüsenkarzinome bei 72,2%. Konträr dazu lag der prozentuale Anteil maligner pulmonaler Rundherde bei Patienten mit Malignomen des lymphatischen Systems nur bei 33,3%.

Die Lunge ist bekannt dafür, dass sich häufig Tumorzellen aus anderen Ursprungsgeweben in ihr manifestieren. Khokar et al. zitiert zwei Postmortemuntersuchungen, welche nachweisen, dass bösartige Rundherde bei Patienten mit Sarkomen,



Melanomen, sowie Mamma-, Bronchial-, Prostata-, Schilddrüsen- und Uteruskarzinomen, sowie Malignomen der Niere in 50% oder mehr Fällen vorkommen (13). Mery et al. gab an, dass das Risiko maligner pulmonaler Rundherde bei Patienten mit extrapulmonalen Tumoren von 63% bis 79% streut. In einer älteren Studie aus den 60er Jahren von Cahan et al. fanden sich in 83% der Patienten mit einem Melanom oder Sarkom in der Anamnese maligne Rundherde (8). Es sollte erwähnt werden, dass diese Werte in einem Zeitraum erhoben wurden, als es noch keine CT-Thorax gab und sie nur für solitäre pulmonale Rundherde galten. Caretta et al. hingegen stellte bei der Untersuchung von nicht kleinzelligen Lungentumoren keinen Zusammenhang zwischen der Art des Tumors und der Dignität von Rundherden fest (61). Quint et al. untersuchte im Jahr 2000 149 Patienten mit extrapulmonalem Tumor und solitärem Lungenrundherd (62). Er bildete Tumorgruppen (1: Plattenepithelkarzinome an Kopf und Hals, 2: Lymphome und Leukämie, 3: Karzinome der Blase, der Brust, der Cervix, der Galle, der Gebärmutter, des Ösophagus, der Prostata, des Magens und der Ovarien, 4: Karzinome der Speicheldrüsen, der Nebenniere, des Kolon, der Parotis, der Nieren, der Schilddrüse und der Thymusdrüse) und stellte fest, dass in Gruppe 1 und 3 die Wahrscheinlichkeit eines bronchogenen Karzinoms höher war, als die einer Metastasierung (62).

Im vorliegenden Patientenpool hatten 131 Patienten multiple Rundherde und 50 Patienten einen solitären Rundherd. Der Anteil maligner Läsionen bei multiplen pulmonalen Herde war mit 62,6% deutlich höher, als der bei solitärem Rundherd (42,0%). Die Untersuchung auf Korrelation der Dignität mit dem Auftreten von mehreren Rundherden ergab einen Signifikanzwert von  $p=0,028$ .

Ginsberg et al. führte in diesem Zusammenhang eine Untersuchung auf die Prävalenz multipler Lungenrundherde in Patienten mit bekanntem Malignom und Patienten ohne Malignom in der Anamnese durch. Sie stellte einen nennenswerten Unterschied in der Dignität zwischen solitären und multiplen Rundherden, sowohl bei Patienten mit bekannter Tumorerkrankung, als auch bei Patienten ohne eine solche Erkrankung fest. Des Weiteren stellte sich heraus, dass multiple Rundherde bei Patienten mit vorausgegangenem Malignom häufiger maligne sind als bei Patienten ohne Malignom (57). Nichtsdestotrotz gibt die ACCP in ihren Richtlinien an, dass bei Patienten mit malignen Rundherden auch benigne Rundherde parallel auftreten können (63).

Zur Auswertung der Abhängigkeit der Dignität von der Größe der Rundherde konnten 160 Patienten herangezogen werden, da für die restlichen Patienten keine genauen Angaben vorhanden waren. Der Anteil maligner Rundherde nimmt mit der Größe der Rundherde zu. Bei Lungenrundherden kleiner 0,4 cm war ein Anteil von 40,0% maligne. Im Vergleich dazu stieg der Anteil bei Rundherden größer 0,9 cm auf 71,9%. Bei der Untersuchung der Abhängigkeit der Dignität zur Größenklasse mit dem Mann-Whitney-U-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,006. Sortini et al. stellte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Dignität und Größe der Rundherde heraus, wobei er feststellte, dass Rundherde größer als 1,5 cm und kleiner als 3 cm eine höhere Wahrscheinlichkeit für Malignität aufweisen (64). Caretta et al. konnte im Gegensatz dazu keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Rundherdgröße und der Dignität feststellen ( $p=0,2$ ), obwohl er eine Häufung benigner Dignität bei Rundherden unter 5 mm Durchmesser fand (61). Eine weitere Veröffentlichung von Ginsberg et al. zeigt eine deutliche Korrelation von Rundherden größer 1,0 cm und kleiner gleich 3 cm mit der Malignität. Auch sind laut ihrer Untersuchung Rundherde größer 1 cm bei Patienten mit Malignomanamnese deutlich häufiger bösartig, als bei Patienten ohne eine solche Vorerkrankung ( $p=0,02$ ). Rundherde kleiner 1cm dagegen waren deutlich häufiger benigne bei Patienten ohne Malignomanamnese als bei Patienten mit maligner Vorerkrankung. In dieser Studie wurden allerdings nur Fälle ausgewertet, die eine VATS durchliefen und keinen Zusammenhang zur vorausgegangenen CT-Thorax herstellten (57). In den Richtlinien des ACCP von 2007 wurde festgestellt, dass die Prävalenz für Malignität von Rundherden mit dem Durchmesser von 5 bis 9 mm zwischen 2,3 und 6% schwankt. Weiterhin wird eine sehr niedrige Wahrscheinlichkeit bösartiger Lungenrundherde für einen Durchmesser unter 5 mm angegeben (unter 1%) (63). Dies wird in einer Stellungnahme der Fleischner Society bestätigt. Rundherde kleiner 3 mm werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,2% als maligne, pulmonale Herde zwischen 4 und 9 mm mit 0,9% Wahrscheinlichkeit als bösartig angegeben. Diese Ergebnisse gelten allerdings für Patienten ohne eine maligne Vorerkrankung (65). Ein Review von Winer-Muram über solitäre pulmonale Herde (Patienten ohne Tumoranamnese) gibt an, dass 90% der Rundherde mit einem Durchmesser unter 2 cm benigne erscheinen (66). Bei der Auswertung der vorliegenden Patientenkohorte bezüglich der Dignität und des Geschlechts der Patienten konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden

werden. Der Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeits-Test für beide Variablen ergibt einen p-Wert von 0,595 und weist daher eher auf die Unabhängigkeit beider Werte hin.

Es ergaben sich in der CT-Thorax des vorliegenden Patientenpools bei 117 Patienten (65,0%) extrapulmonale Metastasen der zugrunde liegenden malignen Erkrankung, lediglich 64 (35,0%) Patienten blieben dahin gehend radiologisch unauffällig. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dignität der Lungenrundherde und dem Vorhandensein von Metastasen des primären Tumors der Patienten lies sich nicht beweisen ( $p=0,062$ ).

Der Vergleich zwischen verschiedenen CT-Charakteristika, wie Kontur, Ränder und interne Merkmale von Lungenrundherden, kann bei der Unterscheidung zwischen bösartigen und gutartigen Herden hilfreich sein. Zum Aussehen der Rundherde konnte lediglich bei 51 Patienten in dieser Studie ausgewertet werden. Es wurden 41 Patienten mit regelmäßig konturierten pulmonalen Herden und 10 Patienten mit unregelmäßigen Herden erfasst. Eine Prüfung mit dem Chi-Quadrat-Test ergibt wohl aufgrund der geringen Fallzahl keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Dignität der Rundherde und ihrem Aussehen. Feng Li hat in größerem Umfang eine Beziehung zwischen Dignität und optischem Charakter von Lungenrundherden betrachtet. Er fand eine signifikante Korrelationen zwischen malignen Rundherden und ihrer Form, aber keine Beziehung zwischen den Rändern und der Dignität der pulmonalen Läsionen (67). Die Korrelation zwischen Morphologie und Dignität, welche in den Richtlinien der ACCP beschrieben wird, bezieht sich vor allem auf solide, sowie teilsolide Rundherde und pulmonale Läsionen mit Milchglasoptik. Teilsolide Rundherde waren deutlich wahrscheinlicher maligne als solide (unter 10%) (63). Gurney untersucht die Wahrscheinlichkeit von malignen pulmonalen Rundherden mithilfe der Bayesiananalyse. Ein hoher Koeffizient deutet auf Malignität, ein niedriger Koeffizient auf Benignität hin. Nach seinen Auswertungen liegt der Wahrscheinlichkeitskoeffizient für Rundherde mit glatten Rändern bei 0,30, für lobulierte Rundherde bei 0,74 und für spikulierte oder irregular geformte Lungenrundherde bei 5,54 (68). Ohtsuka et al. fand bei der Untersuchung von Rundherden unklar definierte Strukturen eher in Fällen von Lungenkrebs, als bei benignen Rundherden ( $p=0,007$ ) (69).

Obwohl der Anteil maligner Herde prozentual bei Befall beider Lungenflügel, sowie im rechten Lungenflügel unterer und oberer Lungenlappen mit jeweils fast Zweidrittel

Mehrheit besonders hoch scheint, ergibt sich aus den Daten im vorliegenden Patientenpool kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,414$ ). Dies deckte sich mit der Untersuchung von Caretta et al. Er stellte bei der Untersuchung von nicht kleinzelligen Lungentumoren keinen Zusammenhang zwischen der Lage des Tumors und der Dignität von Rundherden fest (61). Der Unterschied zwischen beobachteten Zahlen und dem Signifikanztest gibt Anlass zur Überlegung, diesen Zusammenhang in einer größeren Kohorte in Zukunft erneut zu betrachten. Es gibt nur wenige Untersuchungen zur Lokalisation von benignen und malignen pulmonalen Läsionen. Gurney gibt zwar an, dass primäre Bronchialkarzinome und Tuberkulosebefunde überwiegend in den oberen Lungenlappen zu finden seien, während Metastasen vor allem an der Lungenbasis zu sehen wären, belegt dies aber nicht eindeutig (68). Gleichfalls erwähnen Shaham und Guranlik, dass Lungenkrebs zu Zweidritteln in den oberen Lungenlappen, speziell im rechten Lungenflügel, zu finden ist, während Metastasen eher in den unteren Lungenlappen erscheinen (58). Ebenso beschreibt Winer-Muram in ihrem Review, dass Lungenkrebs in der rechten Lunge 1,5mal häufiger ist als links und sich zu 70% im oberen Lungenlappen manifestiert (66).

In der untersuchten Patientenkohorte wurde das Wachstum im radiologischen Verlauf untersucht. Die Testung mit dem Chi-Quadrat-Test ergab  $p=2,3e-009$  und damit eine hoch signifikante Korrelation der Dignität mit der Wachstumstendenz der Rundherde. Auffällig war insbesondere, dass 74,3% der gleich groß gebliebenen Rundherde endgültig als benigne gewertet wurden. Im Wachstumsverhalten progrediente Rundherde zeigten sich in 80,5% als maligne. Pulmonale Herde mit wechselnder Wachstumstendenz im radiologischen Verlauf waren in 80,4% der Fälle bösartig. Dies mag auch Ausdruck einer zwischenzeitlich erfolgten Therapie sein.

Bellomi et al. stellte in seinem Review die Bedeutung der Rundherdgröße und deren Veränderung im radiologischen Verlauf heraus, gibt jedoch an, dass es bisher keinen evidenzbasierten Nachweis für die Korrelation mit der Dignität gab (70). Den Zusammenhang zwischen der Verdopplungsrate pulmonaler Herde und der Dignität erwähnt Diederichs et al. Er stellt eine Überlappung der Verdoppelungszeiten benigner und maligner Rundherde fest. Maligne Herde verdoppeln sich typischerweise in 30 bis 400 Tagen, während das Volumen benigner Rundherde sich z. B. bei entzündlicher Ursache schneller oder im Fall von Hamartomen langsamer erhöht (71). Hier wird ebenfalls kein eindeutiger Nachweis eines Zusammenhangs zwischen

dem Wachstum und der Dignität geführt. In Gurneys Veröffentlichung von 1993 wird ein hoher Wahrscheinlichkeitskoeffizient für die Malignität von Rundherden mit Verdoppelungsraten von 7 bis 465 Tagen angegeben. Bei Verdoppelungsraten von weniger als 7 Tagen oder mehr als 465 Tagen war die Wahrscheinlichkeit für maligne Lungenrundherde gering (68). Ferner weist Libby auf ähnliche Verdoppelungsraten hin, grenzt allerdings den Zeitraum für maligne Tumoren auf 30 bis 360 Tage ein (41). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Verdoppelungsrate der malignen Rundherde von Autor zu Autor etwas streut (65).

Eine Einschränkung der vorliegenden Untersuchung war die relativ kleine Zahl an Patienten mit sehr individuellen primären Tumorarten. Dies machte es nötig, die Abhängigkeit der Dignität der Lungenrundherde von der Tumorart an mehreren begrenzten Patientensubgruppen zu testen. Eine weitere aber bedeutende Einschränkung dieser Arbeit ist dadurch gegeben, dass die Diagnose der Dignität der Lungenrundherde nicht durch eine histologische Untersuchung abgesichert wurde. Stattdessen wurde die endgültige radiologische Bewertung nach einem längeren Beobachtungszeitraum gewertet. Untersuchungen die zeigen, wie gut diese endgültige Bewertung mit der histologischen korreliert, liegen nicht vor. Da eine histologische Aufarbeitung jedoch nur bei wenigen Patienten mit maligner Grunderkrankung erfolgt, hätte die Verwendung dieses Goldstandards der Dignitätsbeurteilung bedeutet, dass nur ganz wenig Patienten untersucht hätten werden können - ohne dass aussagekräftige Assoziationen herausgearbeitet worden wären. Es ist hinzuzufügen, dass sich nicht alle Autoren auf einen absoluten Goldstandard zur Dignitätsbeurteilung festlegen. Stoelben et al. (5) schlägt für Patienten ohne maligne Vorgeschichte einen Algorithmus mit Kontrollabschnitten vor, für solche mit Malignomen hält er nur eine definitive Abklärung bzw. Resektion für denkbar. Bergmann et al. sieht bei Patienten mit Tumoranamnese und Herden zwischen 1 und 3 cm Durchmesser ebenfalls eine klare Indikation für eine histologische Abklärung (6). Ein invasives Vorgehen wird ebenso von Diederichs et al. für an Größe zunehmende Rundherde empfohlen, jedoch keine direkte Empfehlung für Lungenrundherde bei Patienten mit Malignomanamnese ausgesprochen. In den Richtlinien zum Umgang mit kleinen pulmonalen Rundherden der Fleischner Society wird keine klare Empfehlung für eine invasive Maßnahme als Goldstandard gegeben, jedoch bei Rundherden größer 8 mm in Betracht gezogen.

Die vorgelegte Studie ist weiterhin durch Auswahlkriterien eingeschränkt. Nicht für alle Patienten mit einem Lungenrundherd und einer malignen Vorerkrankung konnte im Verlauf von mindestens einem Jahr ein weiterer CT-Thorax-Befund ermittelt werden.

Weitere interessante Fragen bleiben auch nach dieser Arbeit: Es wurde zum Beispiel nicht betrachtet, ob der zuvor vorhandene Tumor bereits behandelt wurde, welcher Therapieansatz zugrunde lag und wie groß das zeitliche Intervall zwischen dem anamnestisch aufgetretenen Tumor und dem Auftreten des Lungenrundherdes war. Auch dies wären Einflusskriterien, die theoretisch mit der Dignität des Lungenrundherdes assoziiert sein könnten.

Für kommende Untersuchungen bietet es sich außerdem an, kontrastmittelkinetische Daten in Hinblick auf ihre Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung maligner Lungentumoren zu analysieren. Auch dies wurde in der vorliegenden Studie nicht gemacht.

## 7 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit ist, herauszustellen mit welcher Häufigkeit ein in der CT-Thorax entdeckter kleiner Lungenrundherd bei Patienten mit maligner Grunderkrankung nach einem Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr als maligne bewertet wurde. Das Patientengut erfasst Patienten mit maligner Grunderkrankung und einem oder mehreren Lungenrundherden bis zu einer Größe von 3 cm, die im Universitätsklinikum Regensburg durch computertomografische Thoraxaufnahmen erfasst wurden. Es wurden 181 Fälle berücksichtigt, welche in einem Verlauf von mindestens einem Jahr untersucht und kontrolliert wurden.

In 103 (56,9%) Fällen von 181 untersuchten Patienten fanden sich maligne, in 68 (37,6%) Fällen benigne Rundherde. 10 Patienten blieben in der Auswertung unklar. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Anzahl der Rundherde (multiple versus solitär ( $p=0,028$ )) auf Fälle  $n>10$  bezogen auch die Art des Primärtumors ( $p=0,023$ ), die Größe des Rundherdes ( $p=0,006$ ) und der radiologische Verlauf ( $p=2,3e-009$ ), einen signifikanten Hinweis geben können, welche Dignität ein Lungenrundherd hat.

Bei Betrachtung ausgewählter Arten von Primärtumorerkrankungen ( $n>10$ ) lag der prozentuale Anteil maligner Runderde für Melanome bei 71,4%, für Bronchialkarzinome bei 75,0%, für Mammakarzinome bei 68,8%, für kolorektale Karzinome bei 66,7% und für Schilddrüsenkarzinome bei 72,2%. Konträr dazu lag der prozentuale Anteil benigner pulmonaler Rundherde bei Patienten mit Malignomen des lymphatischen Systems bei 66,7%.

Zur Auswertung solitärer und multipler Rundherdbefunde konnten 131 Patienten herangezogen werden. Der Anteil von Malignität war bei multiplen pulmonalen Läsionen mit 62,6% deutlich höher, als bei einer der solitären Läsion (42,0%). Damit bestand eine signifikante Korrelation der Dignität mit der Zahl der Rundherde.

Zur Beurteilung der Abhängigkeit der Dignität von der Größe der Rundherde konnten 160 Patienten untersucht werden. Der Anteil maligner Rundherde nimmt mit der Größe der Rundherde zu. Während bei Lungenrundherden kleiner 0,4 cm ein Anteil von 40,0% maligne war, stieg der Anteil bei Rundherden größer 0,9 cm auf 71,9%.

Bezüglich des radiologischen Verlaufes war auffällig, dass 74,3% der gleich groß gebliebenen Rundherde als benigne gewertet wurden. Im Wachstumsverhalten pro-

grediente Rundherde zeigten sich in 80,5% als maligne. Pulmonale Herde mit wechselnder Wachstumstendenz im radiologischen Verlauf waren in 80,4% der Fälle bösartig.

Das Alter und das Geschlecht der Patienten hatten keinen nachweisbaren Zusammenhang mit der Dignität. Ebenfalls ergaben sich für die Parameter Lokalisation der Rundherde, extrapulmonale Metastasenbildung des Primärtumors, Aussehen der pulmonalen Herde keine signifikante Korrelationen zur Dignität. Allerdings bestand ein Trend zur Malignität bei zusätzlich vorliegender extrapulmonaler Metastasierung ( $p=0,062$ ).

Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse den Schluss zu, dass für Patienten mit pulmonalen Rundherden und anamnestisch aufgetretenem Malignom ein enges Kontrollintervall notwendig ist, da diese einen nicht zu unterschätzenden Risikofaktor bedeuten. Insbesondere ist die Beobachtung radiologischer Kriterien und des Wachstumsverhaltens notwendig. Die präsentierten Ergebnisse basieren auf dem aktuellen Verständnis von Lungenrundherde. Mit der Weiterentwicklung des Verständnisses pulmonaler Rundherde dürften sich in Zukunft sicher zusätzliche Kriterien zur besseren Dignitätseinschätzung ergeben.



## 8 Literaturverzeichnis

1. **National Institute for Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Acute Care.** [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline.pdf); Stand. *Diagnosis and treatment of lung cancer*. [Online] London, Oktober 2006.
2. **Xu DM, de Koning H, Vernhout R et al.** Nodule management protocol of the Nelson randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. 54: S. 177-184, 2006.
3. **The International investigators early lung cancer action program.** Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med*. 335: S. 1763-1771, 2006.
4. **Veronesi G, Bellomi M, Scanagatta P et al.** Difficulties encountered managing nodules detected during a computed tomography lung cancer screening program. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 136: S. 611-617, 2008.
5. **Stoelben E, Ludwig C, Goßmann A.** Der kleine Lungenrundherd - Unnötige Untersuchungen und Eingriffe vermeiden. *Best Practice Onkologie*. 4: S. 18-24, 2009.
6. **Bergmann T, Bölükbas S, Beqiri S et al.** Der solitäre Lungenrundherd - Bewertung und Therapie. *Chirurg*. 78: S.687-697, 2007.
7. **Eddy, DM.** Screening for lung cancer. *Ann Intern Med*. 111: S. 232 - 237, 1989.
8. **Mery CM, Pappas AN, Bueno R et al.** Relationship Between a History of Antecedent Cancer and the Probability of Malignancy for a Solitary Pulmonary Nodule. *Chest*. 125: S. 2175-2181, 2004.
9. **Lillington GA.** Decision analysis for management of solitary pulmonary nodules. *Mayo Clin Proc*. 65: S. 1029-1030, 1990.
10. **Kishi K, Hommaa S, Kurosakib A et al.** Small lung tumors with the size of 1 cm or less in diameter: clinical, radiological, and histopathological characteristics. *Lung Cancer*. 44: S. 43-51, 2004.
11. **Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C et al.** *Ganzkörpertomographie Spiral und Multislice-CT*. 2. Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2006.
12. **Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al.** Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *The Lancet*. 354: S. 99-105, 1999.

13. **Khokar S, Vickers A, Moorte MS et al.** Significance of non-calcified pulmonary nodules in patients with extrapulmonary cancers. *Lung Cancer*. 61: S. 331-336, 2006.
14. **Goeckenjan, G, Sitter H, Thomas M et. al.** Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer - Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie*. 64, Supplement 2, 2010.
15. **Jend, Hans-Holger.** <http://www.mevis-research.de>. *Die Lunge im Netz*. [Online] 1995.
16. **Hamer O, Feuerbach S.** Lungenrundherd. *Der pulmonale Rundherd. Möglichkeiten und Grenzen der modernen Computertomographie*. [Online] 20. 10 2009. <http://www.idr.med.uni-erlangen.de/veranstaltung/ct-compac>.
17. **Libby DM, Smith JP, Nasser K et al.** Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest*. 125: S. 1522-1529, 2004.
18. **World Health Organization.** *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. 2002 : World Health Organization, Volume 83.
19. **Alberg AJ, Ford JG, Sarnet JM.** Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest*. 132: S. 29-55, 2007.
20. **Statistisches Bundesamt.** *Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland*. Wiesbaden : Statistisches Bundesamt, 2009.
21. **Reinöhl-Kompass, Baldauf D, Heller H, Genkel S.** *Einfluss der natürlichen Strahlenexposition*. Bonn : Strahlenschutzkommission, 2008.
22. **Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften.** *BK-Report 1/2007 : Faserjahre. Berufsgenossenschaftliche Hinweise zur Ermittlung de kumulativen Asbestfaserstaubdosis am Arbeitsplatz (Faserjahre) und Bearbeitungshinweise zur Berufskrankheit Nr.4101 Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs*. St. Augustin : Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, 2007.
23. **International Agency for Research on Cancer.** *Polynuclear Aromatic Compounds Part 3, Industrial Exposures in Aluminium Production, Coal Gasification, Coke Produktion, and Iron and Steel Founding*. Lyon : World Health Organization, 1984.
24. **Chen YC, Chen JH, Richard K.** Lung adenocarcinoma and human papillomavirus infection. *Cancer*. 101: S. 1428-1436, 2004.

25. **Giuliani L, Favalli C, Syrjanen K et al.** Human papillomavirus infections lung cancer. Detection of E6 and E7 transcripts and review of the literature. *Anticancer Res.* 27: S. 2697-2704, 2007.
26. **Goßmann, A.** Der kleine Lungenrundherd: Wie gehe ich damit um? [apps.drg.de/data/DOWNLOADS/roeko2010/RK\\_418\\_1\\_Gossmann.pdf](http://apps.drg.de/data/DOWNLOADS/roeko2010/RK_418_1_Gossmann.pdf). [Online] Kliniken der Stadt Köln GmbH, 2010.
27. **Proto AV, Thomas SR.** Pulmonary nodules studied by computed tomography. *Radiology.* 160: S. 307-312, 1986.
28. **Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP et al.** Solitary Pulmonary Nodules: Part I. Morphologic Evaluation for Differentiation of Benign and Malignant Lesions. *RadioGraphics.* 20: S. 43-58, 2000.
29. **Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA et al.** The Solitary Pulmonary Nodule. *Chest.* 123: S. 89S - 96S, 2003.
30. **Lillington GA, Caskey CI.** Evaluation and management of solitary pulmonary nodules. *Clin Chest Med.* 14: S. 111 - 119, 1993.
31. **Viggiano RW, Swensen SJ, Rosenow EC.** Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Mayo Medical School; Rochester, Minnesota.* 1: S. 83-95, 1992.
32. **Siegelmann SS, Zerhouni EA, Leo FP et al.** CT of the solitary pulmonary nodule. *AJR.* 135: S. 1-13, 1980.
33. **Alzahouri K, Velten M, Arveux P et al.** Management of SPN in France. Pathways for definitive diagnosis of solitary pulmonary nodule: a multicentre study in 18 French districts. *BMC Cancer.* 8: S. 93, 2008.
34. **Christensen J A, Nathan M A, Mullan B P.** Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18 F-FDG PET Versus Nodule-Enhancement CT. *AJR.* 187: S. 1361-1367, 2006.
35. **Swensen S J, Jett J R, Hartmann T E.** Lung Cancer Screening with CT: Mayo Clinic Experience. *Radiology.* 226: S. 756–761, 2003.
36. **Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI et al.** A consensus statement of the Society of Thoracic Radiology: screening for lung cancer with helical computed tomography. *J Thorac Imaging.* 16: S. 65-68, 2001.
37. **Kästel M, Schuh A.** [www.mmw.de/media/mmw/journal/on/130567.pdf](http://www.mmw.de/media/mmw/journal/on/130567.pdf). *MMW-Fortschr. Med. Nr. 36-37 / 2008 (150. Jg.).* [Online] 2008.

38. **Diederich S, Wormanns D, Heindel W.** Radiologisches Screening des Bronchialkarzinoms: Aktueller Stand und zukünftige Perspektiven. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 173: S. 873-882, 2001.
39. **Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M et al.** SEER Cancer Statistics Review 1975-2007. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010. [Online]
40. **Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK et al.** Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 132 (Suppl 3): S. 94S - 107S, 2007.
41. **Libby DM, Smith JP, Altorki NK et al.** Managing the Small Pulmonary Nodule Discovered by CT. *Chest.* 125: S. 1522 - 1529, 2004.
42. **Collie DA, Wright AR, Williams JR et al.** Comparison of spiral-acquisition computed tomography and conventional computed tomography in the assessment of pulmonary metastatic disease. *Brit J Radiol.* 67: S. 436 - 444, 1994.
43. **Austin JHM, Romney B, Goldsmith LS.** Missed bronchogenic carcinoma: radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident in retrospect. *Radiology.* 182: S. 115-122, 1992.
44. **von Renteln D A P, Claussen C D, Schick F.** *Differenzierung solitärer Lungenrundherde anhand von morphologischen Kriterien: Ein Vergleich zwischen Computertomographie und Magnetresonanztomographie bei 46 Patienten.* Tübingen : s.n., 2006.
45. **Fletcher JW.** PET scanning and the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 14: S. 268-274, Juli 2002.
46. **Diedrich, Heussel.** <http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/roefo/doi/10.1055/s-2005-864762>. [http://apps.drg.de/ag-thorax/daten/radio/do/Konsensus\\_CT-Protokolle.pdf](http://apps.drg.de/ag-thorax/daten/radio/do/Konsensus_CT-Protokolle.pdf). [Online]
47. **Swensen SJ, Viggiano RW, Mithun DE et al.** Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology.* 214: S. 73 - 80, 2000.
48. **Honeybourne D, Babb J, Bowie Petal et. al.** British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax.* 56 (Suppl1): i1 - i21, 2001.
49. **Xie H B, Cornwell R, Grossman J E et al.** Bronchoscopy guide transtracheal and transbronchial fineneedle aspiration biopsy: a 5-year institutional review of 111 cases. *Diagn Cytopathol.* 27: S. 276 - 281, 2002.

50. **Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F et al.** Invasive staging of non-small cell lung cancer: a view of the current evidence. *Chest*. 123: S. 157S-166S, 2003.
51. **Wößner S, Westkämper E.** Tumordiagnostik am Beispiel Thoraxchirurgie. *Dissertation zur Erlangung der Würde eines Doktor-Ingenieurs*. Stuttgart, 2007.
52. **Yankelevitz DF, Henschke CI.** Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol*. 168: S. 325-328, 1997.
53. **Kronawitter, Dr. Ursula.** <http://www.kompetenznetz-thoraxtumoren.de/5.html>. <http://www.kompetenznetz-thoraxtumoren.de/5.html>. [Online] October 2010.
54. **Bücheler E.** *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2006.
55. **Harth M, Lais C.** Maligne Lungenerkrankungen. *Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.W. Goethe- Universität, Frankfurt Zentrum der Inneren Medizin, Med. Klinik I, Abt. für Pneumologie und Allergologie*. [www.cox-radiology.org](http://www.cox-radiology.org).
56. **Statistisches Bundesamt.**  
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Zeitreihen/LangeReihen/Bevoelkerung/Content100/lrbev01ga,templateId=renderPrint.psm>. *Bevölkerung nach Altersgruppen Deutschland*. [Online] 2009.
57. **Ginsbeg MS, Griff SK, Go BD et al.** Pulmonary Nodule at Video-assisted Thoracoscopic Surgery: Etiology in 426 Patients. *J Thorac Imag*. 213: S. 277 - 283, 1999.
58. **Shaham D, Guralnik L.** The solitary pulmonary nodule: Radiologic Considerations. *Semin Ultrasound CT*. 21: S. 97-115, April 2000.
59. **Libby DM, Henschke IC, Yankelevitz FD.** The Solitary Pulmonary Nodule: Update 1995. *Am J Med*. 99; S. 496-491, November 1995.
60. **Bryant AS, Cerfolio RJ.** The Maximum Standardized Uptake Values on Integrated FDG-PET/CT Is Useful in Differentiating Benign From Malignant Pulmonary Nodules. *Ann Thorac Surg*. 82: S. 1016-1020, 2006.
61. **Caretta A, Ciriaco P, Canneto B et al.** Therapeutic strategy in patients with non-small cell lung cancer associated to satellite pulmonary nodules. *Eur J Cardiol*. 21: S. 1100-1104, 2002.
62. **Quint EL, Park CH, Iannettoni MD.** Solitary Pulmonary Nodules in Patients with Extrapulmonary Neoplasms. *Radiology*. 217: S. 257–261, October 2000.

63. **Gould MK, Fletcher J, Ianettoni MD et al.** Evaluation of Patients with pulmonary Nodules: When is it lung cancer? : ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*. 132: S. 108S-130S, 2007.
64. **Sortini A, Carcoforo P, Simona A et. al.** Significance of a single pulmonary nodule in patients with previous history of malignancy. *Eur J Cardiol*. 20: S. 1101-1105, 2001.
65. **McMahan H, Austin JHM, Gamsu G et al.** Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 237: S. 395-400, 2005.
66. **Wine-Muram, HT.** The Solitary Pulmonary Nodule. *Radiology*. 239: S. 34-49, 2006.
67. **Li F, Sone S, Abe H, et al.** Malignant versus Benign Nodules at CT Screening for Lung Cancer: Comparison of Thin-Section CT Findings. *J Thorac Imag*. 233: S. 793–798, 2004.
68. **Gurney, JW.** Determining the Likelihood of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules with Bayesian Analysis Part I. Theory. *Radiology*. 186: S. 405-413, 1993.
69. **Ohtsuka T, Nomori H, Horio H et al.** Radiological examination for peripheral lung cancers and benign nodules less than 10 mm. *Lung Cancer*. 42: S. 291-296, 2003.
70. **Bellomi M, Rampinelli C, Funicelli L et al.** Screening for lung cancer. *Cancer Imaging*. 6: S. 9-12, 2006.
71. **Diederich S, Das M.** Solitary pulmonary nodule: detection and management. *Cancer Imaging*. 6: S. 42 - 46, 2006.
72. **Statistisches Bundesamt.** Gesundheit 2009. *Wiesbaden*. 2010.
73. **Mao Y, Pan S, Wen SW et al.** Physical activity and the risk of lung cancer in Canada. *Am J Epidemiol*. 158: S. 564 - 575, 2003.
74. **Statistisches Bundesamt.** .[www.destatis.de/jet-speed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/05/PD07\\_\\_217\\_\\_232.psm](http://www.destatis.de/jet-speed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/05/PD07__217__232.psm). *Lungenkrebs ist die vierthäufigste Todesursache*. [Online] Wiesbaden, November 2007.

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1 Beispiel für einen Lungenrundherd im Röntgenthorax: Die Entwicklung der Metastase eines Kolonkarzinoms über 24 Monate (15). .....	9
Abbildung 3-2 Darstellung eines Bronchialkarzinoms (Adeno-Karzinom) in verschiedenen Schnittebenen im CT (a-c) und MRT- Protonenwichtung (d-f). (44). .....	9
Abbildung 3-3 Algorithmus zur Diagnostik des isolierten Lungenrundherdes (14)....	12
Abbildung 3-4 Abklärungsalgorithmus zur Diagnostik eines solitären Rundherdes (53).....	13
Abbildung 4-1 Auswertung der vorliegenden Untersuchungskohorte .....	17
Abbildung 5-1 Anzahl der Frauen und Männer im Untersuchungskollektiv.....	22
Abbildung 5-2 Histogramm der Altersverteilung in Abhängigkeit von Geschlecht in 5 Jahresflächen. ....	24
Abbildung 5-3 Kumulative Häufigkeit von Patienten im Untersuchungskollektiv und Bewohnern der BRD (56) in Abhängigkeit vom Alter. ....	25
Abbildung 5-4 Häufigkeitsverteilung der Größe der Lungenrundherde.....	27
Abbildung 5-5 Prozentualer Anteil [%] der Wachstumstendenz (gleichbleibend, regredient, progredient) nach Größenbereichen geordnet.....	28
Abbildung 5-6 Prozentualer Anteil [%] der Lungenrundherde verschiedener Größenbereiche an unterschiedlichen Wachstumstendenzen (gleichbleibend, regredient, progredient). ....	30
Abbildung 5-7 Diagnose der Rundherde laut CT-Bericht in Anzahl [n]. .....	31
Abbildung 5-8 Dignität in Abhängigkeit der Grunderkrankung Anzahl [n]. .....	33
Abbildung 5-9 Benigne Lungenrundherde in Abhängigkeit der malignen Grunderkrankung Anzahl [n]. .....	34
Abbildung 5-10 Anzahl [n] maligner Lungenrundherde in Abhängigkeit der malignen Grunderkrankung. ....	35
Abbildung 5-11 Anzahl benigner und maligner Rundherde in Abhängigkeit der Altersklassen. ....	37
Abbildung 5-12 Dignität in Abhängigkeit der Größenklasse.....	39
Abbildung 5-13 Dignität der Rundherde in Abhängigkeit Wachstumstendenz.....	47

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 5-1 Altersverteilung im Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	23
Tabelle 5-2 Art des Primärtumors - Anzahl und relativer Anteil im Patientengut Tumorarten n>10 sind fett gedruckt. ....	26
Tabelle 5-3 Anzahl [n] der Patienten mit einer Grunderkrankung bei der gilt n>10. .	33
Tabelle 5-4 Kreuztabelle Anzahl [n] maligner und benigner Rundherde in Abhängigkeit ausgewählter maligner Grunderkrankungen als Grundlage zur Berechnung des Chi-Quadrattests. ....	36
Tabelle 5-5 Berechnung des Chi-Quadrattests: Zusammenhang zwischen Dignität und der ausgewählten malignen Grunderkrankungen. ....	36
Tabelle 5-6 Verteilung der Dignität solitärer und multipler Rundherde. ....	38
Tabelle 5-7 Verteilung maligner Lungenrundherde nach Geschlecht (n=103).....	40
Tabelle 5-8 Metastasen in Abhängigkeit der Dignität vom Vorliegen extrapulmonaler Metastasen.....	41
Tabelle 5-9 Berechnung des Chi-Quadrat-Tests: Dignität der Lungenrundherd in Abhängigkeit vom Vorliegen extrapulmonaler Metastasen. ....	41
Tabelle 5-10 Dignität in Abhängigkeit vom Aussehen der Rundherde.....	42
Tabelle 5-11 Kreuztabelle Dignität in Abhängigkeit vom Aussehen zur Berechnung der Signifikanz mit Chi-Quadrat.....	43
Tabelle 5-12 Berechnung von Chi-Quadrat:Dignität in Abhängigkeit vom Aussehen.....	43
Tabelle 5-13 Dignität in Abhängigkeit vom Aussehen zur Berechnung der Signifikanz mit Chi-Quadrat nach Ausschluss von Rundherden mit unklarer Dignität oder unklarem Aussehen. ....	43
Tabelle 5-14 Berechnung von Chi-Quadrat: Dignität in Abhängigkeit vom Aussehen.....	43
Tabelle 5-15 Dignität der Rundherde in Abhängigkeit von der Lage der Rundherde sowie Gesamtzahl der Rundherde. ....	44
Tabelle 5-16 Berechnung des Chi-Quadrat-Tests: Abhängigkeit der Dignität von der Lage der Rundherde (unklare Dignität ausgeschlossen). ....	45



Tabelle 5-17 Berechnung des Chi-Quadrat-Tests: Dignität in Abhängigkeit der Lage der Rundherde (nach Ausschluss multipler Lungenrundherde).	45
Tabelle 5-18 Dignität in Abhängigkeit von der Wachstumstendenz. ....	46
Tabelle 5-19 Berechnung Chi-Quadrat-Test für Dignität in Abhängigkeit von der Wachstumstendenz. ....	47

## 11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Frank Klebl, und Frau Prof. Dr. Okka Hamer, denen ich das Thema und viele Anregungen zur Bearbeitung der Dissertation verdanke. Beide fanden stets Zeit und ein offenes Ohr zur Diskussion von anstehenden Fragen und Problemen und standen mir während der Bearbeitung mit Rat und viel Verständnis zur Seite. Außerdem möchte ich mich für die Bereitstellung der archivierten CT-Thorax-Befunde zu Auswertung und als Grundlage für diese Arbeit bedanken, sowie die Unterstützung durch Herrn Peter Heiss.

Für die Unterstützung bei mathematischen Fragen danke ich meiner Schwester Kristin Adler. Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre hilfsbereite Unterstützung danken. Ein abschließender Dank gilt Jochen Weh für die Unterstützung bei der Suche nach Quellen und der lektorarischen Bearbeitung des Textes.

## 12 Erklärung zum Promotionsverfahren

### ERKLÄRUNG ZUM PROMOTIONSVERFAHREN

nach § 3 Abs. 3 und 4 der Promotionsordnung  
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Name: Adler  
Vorname: Anja  
geb. am: 03.08.1983  
in: Schkeuditz

Ich erkläre,

- dass ich den **Doktorgrad der Zahnheilkunde** nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland erworben habe
- dass ich nicht an anderer Stelle zu einem Promotionsverfahren zum Erwerb des **zahnmedizinischen Doktorgrades** zugelassen bin
- dass ich die **zahnmedizinische Doktorprüfung** nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland endgültig nicht bestanden habe

Außerdem erkläre ich,

- dass mir keine Tatsachen bekannt sind, die mich zur Führung eines akademischen Grades im Sinne des Gesetzes über die Führung akademischer Grade unwürdig erscheinen lassen
- dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Hilfsmittel benutzt habe und dass ich die Dissertation nicht bereits an anderer Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht habe

---

Hardheim, 27.02.2012

( Ort, Datum )

( Unterschrift )

Die einmalige Rücknahme des Promotionsgesuches ist bis zur Bestellung der Gutachter zulässig.