

Inhaltsverzeichnis

- A **Arbeitshypothese und Fragestellung S. 6**
 - B **Einleitung S. 6**
 - C **Material und Methoden S. 7**
 - D **Ergebnisse S. 10**
-
- 1. Durchgeführte Operationen nach Kalenderjahr S. 10
 - 2. Größenverteilung der Rundherde unklarer Dignität S. 10
 - 3. Dignität der Rundherde S. 11
 - 4. Geschlechterverteilung der Lungencarcinome S. 12
 - 5. Verteilung der Operationen nach Alter S. 14
 - 6. Dignität der Rundherde in Abhängigkeit vom Alter des Patienten S. 14
 - a) Dignität aller Rundherde in Abhängigkeit vom Alter des Patienten S.14
 - b) Dignität der Rundherde <21mm in Abhängigkeit vom Alter des Patienten S.16
 - c) Dignität der Rundherde >20mm in Abhängigkeit vom Alter des Patienten S.17
 - d) Dignität der Rundherde unklaren Durchmessers in Abhängigkeit vom Alter des Patienten S. 18
 - 7. Häufigkeit von Lungencarcinomen in Abhängigkeit vom Alter des Patienten S. 20
 - a) Verteilung aller primären pulmonalen Malignome nach Alter S. 20
 - b) Verteilung der primären pulmonalen Malignome <21mm nach Alter S. 21
 - c) Verteilung der primären pulmonalen Malignome >20mm nach Alter S. 21
 - d) Verteilung der primären pulmonalen Malignome unklarer Größe nach Alter S. 22
 - e) Ergebnisse der logistischen Regression S. 22
 - 8. Histologische Klassifikation der primären pulmonalen Malignome S. 22
 - a) histologische Klassifikation, alle Rundherde S. 23
 - b) histologische Klassifikation, Rundherde <21mm S. 23
 - c) histologische Klassifikation, Rundherde >20mm S. 24
 - d) histologische Klassifikation, Rundherde unklaren Durchmessers S. 25
 - 9. Lymphknotenbefall der primären pulmonalen Malignome S. 25
 - a) Lymphknotenbefall aller primären pulmonalen Malignome S. 26

- b) Lymphknotenbefall der primären pulmonalen Malignome <21mm S. 26
- c) Lymphknotenbefall der primären pulmonalen Malignome >20mm S. 26
- d) Lymphknotenbefall der primären pulmonalen Malignome unklarer Größe S. 26
- 10. Verteilung der primären pulmonalen Malignome nach Tumorstadium (AJCC) S. 27
 - a) Tumorstadien aller Lungencarcinome S. 28
 - b) Tumorstadien der Lungencarcinome <21mm S. 28
 - c) Tumorstadien der Lungencarcinome >20mm S. 28
 - d) Tumorstadien der Lungencarcinome unklaren Durchmessers S. 29
- 11. Primärtumoren bei Lungenmetastasen S. 29
 - a) Primarius bei Metastasen aller Rundherdgrößen S. 29
 - b) Primarius bei Metastasen <21mm S. 30
 - c) Primarius bei Metastasen >20mm S. 31
- 12. Radiologische Befunde der pulmonalen Rundherde S. 31
 - a) Randkontour der primären pulmonalen Malignome S. 31
 - I Randkontour aller primären pulmonalen Malignome S. 32
 - II Randkontour der primären pulmonalen Malignome <21mm S. 32
 - III Randkontour der primären pulmonalen Malignome >20mm S. 32
 - IV Randkontour der primären pulmonalen Malignome unbekanntem Durchmessers S. 33
 - V Ergebnisse der logistischen Regression S. 33
 - b) radiologischer Verlauf S. 34
 - I radiologischer Verlauf aller Rundherde S. 34
 - II radiologischer Verlauf der Rundherde <21mm S. 35
 - III radiologischer Verlauf der Rundherde >20mm S. 35
 - IV radiologischer Verlauf der Rundherde unbekanntem Durchmessers S. 35
 - c) histologischer Befund größenprogredienter Rundherde S. 36
 - I histologischer Befund aller größenprogredienten Rundherde S. 36
 - II histologischer Befund größenprogredienter Rundherde <21mm S. 36
 - III histologischer Befund größenprogredienter Rundherde >20mm S. 37
 - IV Ergebnisse der logistischen Regression S. 37
 - d) histologischer Befund größenkonstanter Rundherde S. 38
 - I histologischer Befund aller größenkonstanten Rundherde S. 38
 - II histologischer Befund größenkonstanter Rundherde <21mm S. 38

- III histologischer Befund größenkonstanter Rundherde >20mm S. 38
- IV histologischer Befund größenkonstanter Rundherde unbekanntem Durchmesser S. 38
- 13. Lage des pulmonalen Rundherdes S. 39
 - a) Verteilung aller Rundherde nach Lage S. 39
 - b) Verteilung der Rundherde <21mm nach Lage S. 39
 - c) Verteilung der Rundherde >20mm nach Lage S. 39
 - d) Verteilung der Rundherde unklaren Durchmessers nach Lage S. 39
- 14. histologischer Befund zentraler Rundherde S. 40
- 15. histologische Diagnosen gutartiger Rundherde S. 41
 - a) histologische Diagnosen aller benignen Rundherde S. 41
 - b) histologische Diagnosen benigner Rundherde <21mm S. 42
 - c) histologische Diagnosen benigner Rundherde >20mm S. 42
 - d) histologische Diagnosen benigner Rundherde unklaren Durchmessers S. 43
- 16. Verteilung der benignen Rundherde nach Alter der Patienten S. 43
 - a) Verteilung aller benignen Rundherde nach Alter S. 43
 - b) Verteilung der benignen Rundherde <21mm nach Alter S. 44
 - c) Verteilung der benignen Rundherde >20mm nach Alter S. 44
 - d) Verteilung der benignen Rundherde unklaren Durchmessers nach Alter S. 45
- 17. Asbestexposition als Risikofaktor für ein Lungencarcinom S. 45
 - a) Asbestbelastung und Dignität aller Rundherde S. 45
 - b) Asbestbelastung und Dignität der Rundherde <21mm S. 45
 - c) Asbestbelastung und Dignität der Rundherde >20mm S. 46
 - d) Asbestbelastung und Dignität der Rundherde unklaren Durchmessers S. 46
 - e) Ergebnisse der logistischen Regression S. 46
- 18. Nikotinabusus als Risikofaktor für ein Lungencarcinom S. 46
 - a) Nikotinabusus und Dignität aller Rundherde S. 47
 - b) Nikotinabusus und Dignität der Rundherde <21mm S. 47
 - c) Nikotinabusus und Dignität der Rundherde >20mm S. 47
 - d) Nikotinabusus und Dignität der Rundherde unklaren Durchmessers S. 47
 - e) Ergebnisse der logistischen Regression S. 48
- 19. Dignität der Rundherde bei Nichtrauchern S. 48
 - a) Dignität aller Rundherde bei Nichtrauchern S. 48
 - b) Dignität der Rundherde <21mm bei Nichtrauchern S. 49

- c) Dignität der Rundherde >20mm bei Nichtrauchern S. 49
- d) Dignität der Rundherde unklaren Durchmessers bei Nichtrauchern S. 49
- 20. Dignität der Rundherde in Abhängigkeit von der Quantität des Nikotinabusus S. 50
 - a) Anzahl der Lungencarcinome <21mm bei quantifiziertem Nikotinabusus S. 50
 - b) Anzahl der Herde <21mm bei quantifiziertem Nikotinabusus, bei denen es sich nicht um ein primäres Lungencarcinom handelt S. 50
 - c) Verhältnis Lungencarcinom zu sonstigen Veränderungen bei Rundherden <21mm in Abhängigkeit der Rauchgewohnheiten S. 51
 - d) Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einem Rundherd <21mm um ein Lungencarcinom handelt in Abhängigkeit von den pack-years S. 52
- 21. Risikoprofil und radiologischer Befund als Indikator für die Dignität eines diagnostizierten Rundherdes S. 53
- 22. allgemeine statistische Ergebnisse S. 53

E **Diskussion S. 55**

- 1. Größenverteilung der Rundherde unklarer Dignität S. 55
- 2. Dignität der Rundherde S. 56
- 3. Geschlechterverteilung der Lungencarcinome S. 56
- 4. Verteilung der Operationen nach Alter S. 57
- 5. Dignität der Rundherde in Abhängigkeit vom Alter des Patienten S. 57
- 6. Häufigkeit von Lungencarcinomen in Abhängigkeit vom Alter des Patienten S. 58
- 7. Histologische Klassifikation der primären pulmonalen Malignome S. 59
- 8. Lymphknotenbefall und Tumorstadium der primären pulmonalen Malignome S. 59
- 9. Primärtumor bei Lungenmetastasen S. 60
- 10. Radiologische Befunde der pulmonalen Rundherde S. 60
 - a) Randkontour S. 61
 - b) radiologischer Verlauf S. 62
 - c) histologischer Befund größenprogredienter Rundherde S. 63
 - d) histologischer Befund größenkonstanter Rundherde S. 63
- 11. Lage des pulmonalen Rundherdes S. 65

12. histologischer Befund zentraler Rundherde S. 65
 13. histologische Befunde gutartiger Rundherde S. 65
 14. Verteilung der benignen Rundherde nach Alter des Patienten S. 66
 15. Asbestexposition als Risikofaktor für ein Lungencarcinom S. 66
 16. Nikotinabusus als Risikofaktor für ein Lungencarcinom S. 67
 17. Dignität der Rundherde in Abhängigkeit von der Quantität des Nikotinabusus S. 68
 18. Risikoprofil und radiologischer Befund als Indikator für die Dignität eines diagnostizierten Rundherdes S. 68
-
- F **Zusammenfassung S. 70**
- G **Literaturverzeichnis S. 71**
- H **Danksagung S. 79**
- I **Lebenslauf S. 80**
- J **Eidesstattliche Versicherung S. 82**

Arbeitshypothese und Fragestellung

Läßt sich bei einem neu entdeckten Rundherd der Lunge aufgrund des radiologischen Befundes und aufgrund der Herdgröße zusammen mit dem individuellen Risikoprofil eines Patienten eine Vorhersage über die Art des Herdes machen? Kann man aufgrund dieser Informationen bereits vermuten, ob es sich, und wenn ja, um welches Malignom bzw. um welche gutartige Veränderung es sich handelt? Inwieweit sollte ein neu entdeckter Herd mit der Möglichkeit einer kurativen Versorgung zur weiteren Diagnostik thoraxchirurgisch abgeklärt werden?

Einleitung

Ein häufiger Zufallsbefund radiologischer Untersuchungen der Thoraxorgane ist der Lungenrundherd. Dieser ist definiert als „rundlicher, gut begrenzter, homogendichter Lungenschatten mit Durchmesser bis zu mehreren Zentimetern; z.B. bei Tuberkulose, Tumor, Zyste.“ [Boss et al. 1987] Er kann das Korrelat der unterschiedlichsten Veränderungen der Lunge darstellen. Neben bösartigen Neubildungen und Metastasen kommen auch gutartige Veränderungen in Frage, z. B. benigne Tumoren, Entzündungen, Gefäßfehlbildungen oder Pseudotumoren.

Es stellt sich also die Frage, in wieweit man, vor allem bei kleinen pulmonalen Rundherden, voraussagen kann, ob es sich bei dem diagnostizierten Knoten um einen malignen Primärtumor der Lunge handelt, da einerseits viele gutartige Veränderungen unterschiedlicher Genese in Betracht kommen, die man unbehandelt lassen kann, oder bei denen ein abwartendes Verhalten indiziert ist [Hoffmann et al. 1999]. Andererseits gelten etwa 30% der pulmonalen Rundherde als bösartig [Weder 2001].

Laut Weder gehört ein neu entdeckter Rundherd in jedem Fall abgeklärt, um eine bösartige Lungenerkrankung auszuschließen [Weder 2001], da ein unbehandeltes pulmonales Malignom unweigerlich zum Tode des Patienten führt [Schmidt 2000].

Das Lungencarcinom stellt eines der meistdiagnostizierten Malignome unserer Zeit dar. Weltweit ist es die häufigste Ursache für den Krebstod des Mannes, bei Frauen stellt es die zweithäufigste Ursache dar. In den USA und Kanada ist der Lungenkrebs auch bei der weiblichen Bevölkerung als Haupttodesursache bei Malignomen zu sehen [Weder 2001]. Der Inzidenzgipfel liegt zwischen 50 und 70 Jahren [Lohr et al. 2000]. Als Hauptrisiko, an einem Pulmonalcarcinom zu erkranken, ist der Nikotinabusus zu sehen,

wobei das Risiko, eine maligne Neubildung der Lunge zu bekommen, mit steigendem Zigarettenkonsum gegenüber dem Nichtraucher um bis zu 25 mal größer ist [Weder 2001]. Dieser Zusammenhang ist durch zahlreiche Studien hinreichend belegt.

Durch radiologische Verfahren, insbesondere durch neue Techniken der Computertomographie lassen sich immer mehr, auch kleinere Rundherde diagnostizieren [Miller 2002]. Oft werden diese Rundherde als Zufallsbefund entdeckt, da bei den modernen CT Untersuchungen die Möglichkeit besteht, Schichtdicken von 1,25mm und kleiner zu wählen [Fischbach et al. 2003]. Für therapeutische Überlegungen ist entscheidende Frage, ob es sich bei dem neu entdeckten Herd um einen gutartigen Befund, eine Metastase, oder um eine primäre pulmonale maligne Neoplasie handelt.

Ein Teil der Lungencarcinome ist durch eine operative Versorgung prinzipiell heilbar. Je nach Studie und Tumorstadien werden für das nichtkleinzellige Lungencarcinom nach Operation 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 55% angegeben. Lillington gibt sogar 5-Jahres Überlebensraten von bis zu 80% an [Lillington 1991]. Dieses ist mit einer kurativen Versorgung der Erkrankung gleichzusetzen [Schmidt 2000].

Material und Methoden

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit sich aufgrund der klinischen und radiologischen Befunde, sowie der individuellen Vorgeschichte des Patienten eine Vorhersage über die Dignität eines neu entdeckten Rundherdes machen lässt, wurde retrospektiv eine explorative Datenanalyse durchgeführt. In der Studie wurden die Krankheitsverläufe der Patienten untersucht, die wegen eines unklaren pulmonalen Rundherdes einem thoraxchirurgischen Eingriff unterzogen worden sind. Hierfür wurden zunächst sämtliche Operationsprotokolle der thoraxchirurgischen Abteilung des AK Harburg der Jahre 2000 bis einschließlich Juni 2002 gesichtet.

Es wurden die 616 Fälle herausgesucht, bei denen präoperativ folgende Diagnosen gestellt waren und von denen die Krankenakten zur Verfügung standen:

- pulmonale Raumforderung
- solitärer Rundherd
- multiple Rundherde
- Tumor/unklarer Herd/V.a. Carcinom bzw. Metastase
- unklares Infiltrat/Veränderung/Prozeß
- interstitielle Veränderung

Für die Studie wurden die 263 Fälle gewählt, bei denen wegen eines präoperativ ungeklärten Rundherdes ein thoraxchirurgischer Eingriff vorgenommen wurde. Von diesen Patienten wurden, soweit möglich, folgende Daten erfasst:

Persönliche Daten

- Geburtsdatum
- Alter zum Zeitpunkt der OP
- Geschlecht
- Vorerkrankungen
- bekannte Malignome

Risikofaktoren

- Nikotinabusus
- Asbestexposition
- Alkoholabusus
- Beruf
- sonstiges
- Familienanamnese (bezüglich Malignomen)

Radiologischer Befund

- Durchmesser
- Randkontur
- Lage (zentral, peripher, sonstig)
- Verkalkungen des Herdes
- Radiologischer Verlauf (Größenzunahme bzw. -abnahme)

Durchgeführte Operation

- OP Indikation
- OP Verfahren

Histologischer Befund des operierten Rundherdes

- Größe
- Diagnose
- TNM Klassifikation
- Sonstiges (Spezialfärbungen, Bakteriologie etc.)

Grund für radiologische Diagnostik

- (Vorsorgeuntersuchung, Symptome, Thoraxaufnahme vor OP oder anderes)

Mit der zentralen Frage der Vorhersagbarkeit der Dignität eines neu diagnostizierten Rundherdes wurden die Daten des Erhebungsbogens dieser 263 Patienten in einer Excel-Datei zusammengefaßt. Anschließend wurden sie auf Zusammenhänge geprüft. Dabei kamen absolute und relative Häufigkeiten zur Darstellung.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde die logistische Regression angewandt, indem zunächst univariate logistische Regressionen mit folgenden unabhängigen Variablen durchgeführt wurden: Rauchen (ja/nein), Alter, Geschlecht, kontinuierlicher Durchmesser des Rundherdes, dichotomisierter Durchmesser des Rundherdes (Grenzwert = 20 mm), Randkontur (scharf/unscharf), radiologischer Verlauf (Größenprogredienz), signifikante Asbestexposition (ja/nein). Abhängiger Parameter war hierbei die histologisch gesicherte Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms.

Außerdem wurden multivariate logistische Regressionen mit denjenigen unabhängigen Variablen durchgeführt, bei denen sich auf dem $\alpha=0,05$ -Niveau ein signifikanter Einfluss gezeigt hatte (Wald-Statistik). Abhängiger Parameter war auch hier die Diagnose eines primären Lungencarcinoms.

Das gleiche Vorgehen wurde anschließend mit der Untergruppe der Erstdiagnosen durchgeführt.

Es wurde das Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 11.5.2.1 verwendet.

Ergebnisse

Durchgeführte Operationen nach Kalenderjahr

Zunächst folgt eine Aufschlüsselung der durchgeführten Operationen bei Rundherden unklarer Dignität:

Durchgeführte Operationen nach Kalenderjahr (n=263)

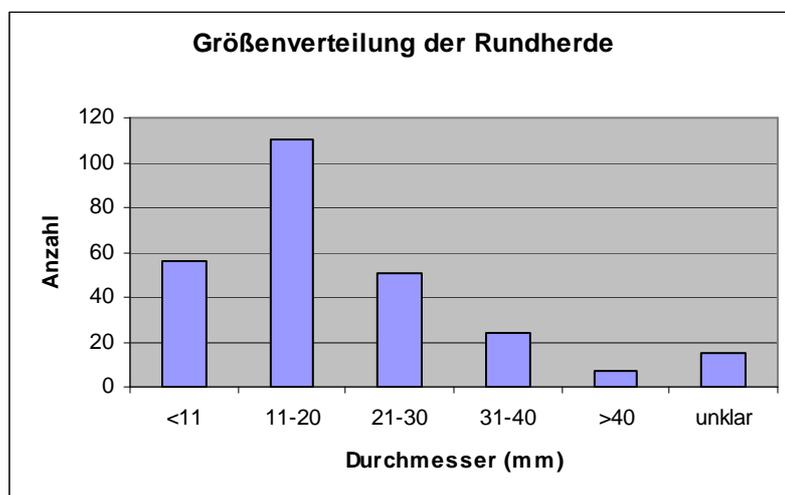
2000	104
2001	107
2002 (1. Halbjahr)	52

In den Jahren 2000 bis Juni 2002 wurden insgesamt 263 Patienten mit solitärem Rundherd am AK Harburg einem thoraxchirurgischen Eingriff unterzogen. 2000 fanden 104, im Jahr 2001 107, und in der ersten Hälfte des Jahres 2002 52 Eingriffe statt. Im Mittel wurden für den Untersuchungszeitraum 105 Patienten pro Jahr am solitären Rundherd operiert.

Größenverteilung der Rundherde unklarer Dignität

Grundlage ist der tatsächliche Durchmesser des operierten Herdes, entnommen aus dem histologischen Befund.

Größenverteilung der Rundherde unklarer Dignität (n=263)



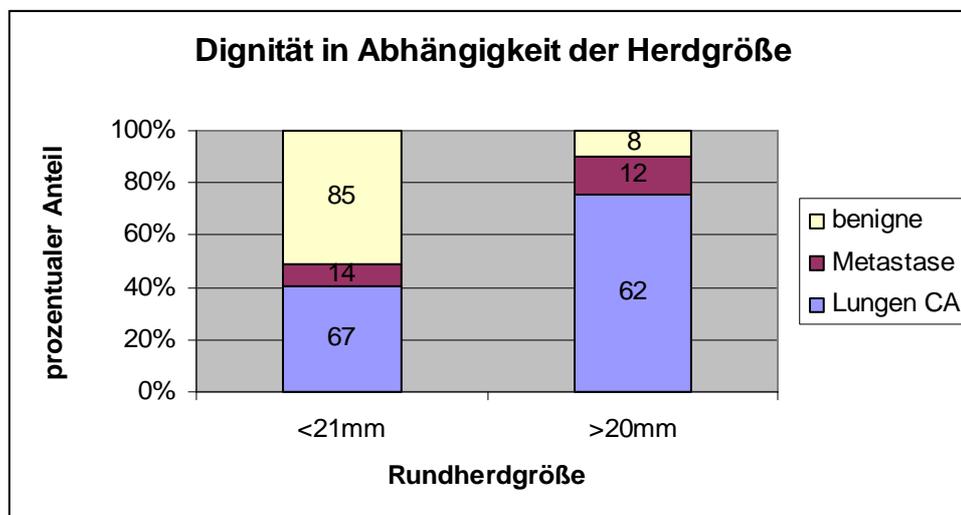
Von den 166 (63%) Rundherden bis 20mm Größe entfielen 56 (21%) auf die besonders kleinen unter 11mm Durchmesser. 97 (37%) der Herde waren größer als 20 mm bzw. unklaren Durchmessers.

Dignität der Rundherde

Da für eine Operationsindikation die Dignität des einzelnen Herdes entscheidend ist, folgt eine Aufschlüsselung der Herde in maligne und benigne.

Von den 263 untersuchten Herden handelte es sich bei 163 (62%) um Malignome, davon 137 (52%) primäre bösartige Neubildungen der Lunge und 26 (10%) Metastasen anderer Primärtumoren. 100 (38%) der Rundherde waren gutartiger Natur.

Die Dignität eines Herdes in Abhängigkeit des Durchmessers veranschaulicht folgende Graphik:



Dignität der Rundherde unklaren Durchmessers (n=15)

Bei den 15 Rundherden, bei denen die Größe dem histologischen Befund nicht zu entnehmen war, handelte es sich bei 8 (53%) um bösartige Veränderungen der Lunge, 7 (47%) der Herde waren gutartig. Metastasen anderer Primären kamen in dieser Gruppe nicht vor.

Ergebnisse der logistischen Regression

Die univariate logistische Regression zeigte einen signifikanten Einfluss des kontinuierlichen Rundherddurchmessers auf die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms als histologisches Korrelat des Rundherdes (alle Rundherde: n=248, Wald=19,919, $p < 0,001$, Nagelkerke $R^2 = 0,124$; Erstdiagnosen: n=171, Wald=13,087, $p < 0,001$, Nagelkerke $R^2 = 0,120$).

Die univariate logistische Regression des dichotomisierten Randdurchmessers auf die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms als histologisches Korrelat des Rundherdes zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss (alle Rundherde: n=248, Wald=25,407, $p < 0,001$, Nagelkerke $R^2 = 0,144$; Erstdiagnosen: n=171, Wald=19,602, $p < 0,001$, Nagelkerke $R^2 = 0,165$).

Wie oben beschrieben, wurde für die multivariate Regression der dichotomisierte Durchmesser verwendet.

Auch in der multivariaten logistischen Regression mit n=126 (Erstdiagnosen: n=89) zeigte der Durchmesser einen signifikanten Einfluss mit Wald=7,074 (5,491) und $p = 0,008$ (0,019).

Eine zusätzliche Aufnahme der Interaktion des Alters und des Durchmessers in die multivariate logistische Regression zeigte weder einen signifikanten Einfluss der Interaktion (Wald=0,140, $p = 0,708$) noch wird hierdurch die Gesamtgüte des Modells erhöht (Nagelkerke $R^2 = 0,246$).

Geschlechterverteilung der Lungencarcinome

Im Folgenden haben wir die Geschlechterverteilung bei primären pulmonalen Malignomen untersucht.

Verteilung aller primären pulmonalen Malignome nach Geschlecht (n=137)

Männer	90	66%
Frauen	47	34%

Insgesamt sind in unsere Studie 137 primäre Malignome der Lunge eingeflossen. 90 (66%) fanden sich bei Männern, die übrigen 47 (34%) sind bei Frauen diagnostiziert worden.

Verteilung der primären pulmonalen Malignome <21mm nach Geschlecht (n=67)

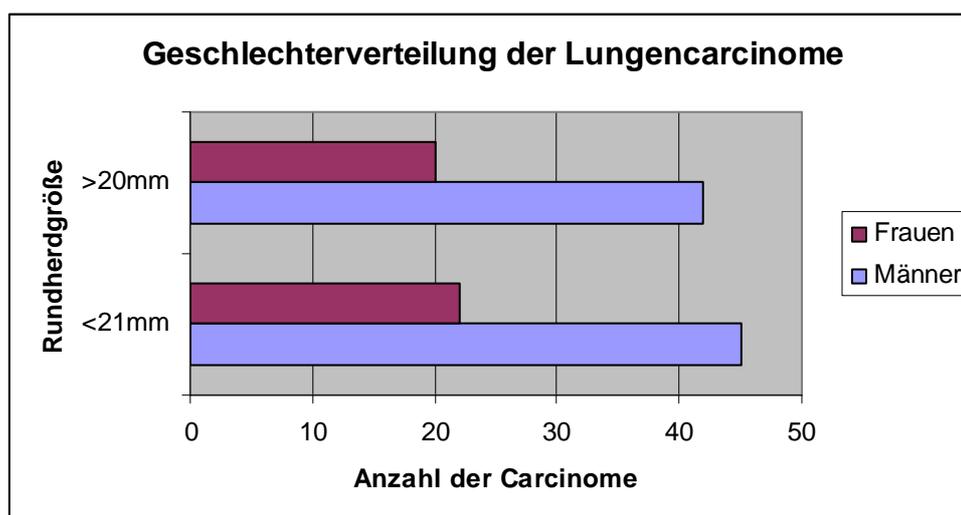
Von den 67 primären Lungencarcinomen kleiner 21mm wurden 45 (67%) bei Männern und 22 (33%) bei Frauen operativ entfernt.

Verteilung der primären pulmonalen Malignome >20mm nach Geschlecht (n=62)

42 (68%) primäre Lungencarcinome größer 2cm Durchmesser fanden sich beim männlichen, 20 (32%) beim weiblichen Geschlecht.

Verteilung der primären pulmonalen Malignome unklaren Durchmessers nach Geschlecht (n=8)

Von den 8 Lungencarcinome unklaren Durchmessers fielen 3 (37,5%) auf den maskulinen, 5 (62,5%) auf den femininen Teil des Patientengutes.



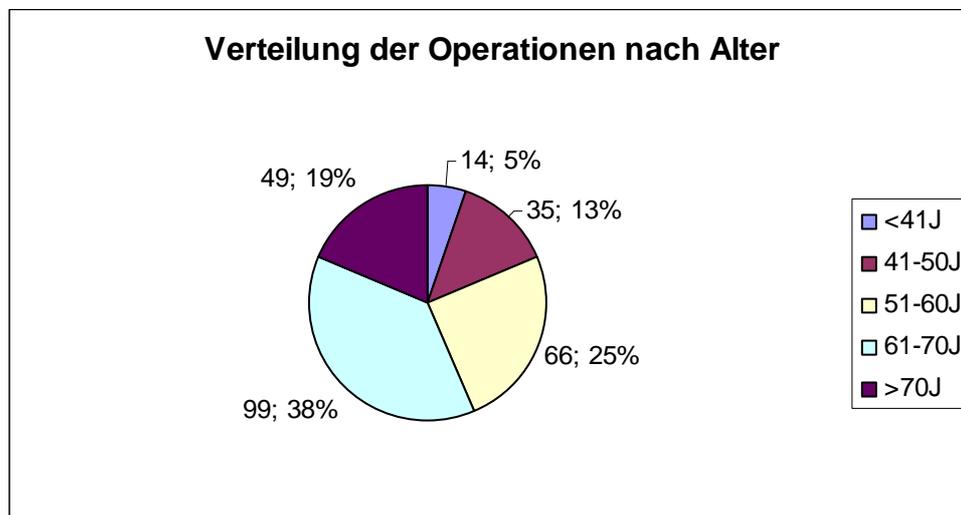
Ergebnisse der logistischen Regression

Die univariate logistische Regression zeigte keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms als histologisches Korrelat des

Rundherdes (alle Rundherde: n=263, Wald=0,460, p=0,053, Nagelkerke $R^2=0,052$; Erstdiagnosen: n=184, Wald=3,220, p=0,073, Nagelkerke $R^2=0,023$).

Verteilung der Operationen nach Alter

In dem betrachteten Zeitraum sind Patienten verschiedener Altersklassen operiert worden. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 28 Jahre, der älteste 81 Jahre alt. Insgesamt sah die Altersverteilung aller durchgeführten Operationen bei unklaren Rundherden wie folgt aus:



14 (5%) der 263 Patienten unserer Studie waren zum Zeitpunkt der Operation jünger als 41 Jahre. 35 (13%) waren zwischen 41 und 50 Jahre, weitere 66 (25%) zwischen 51 und 60 Jahre alt. Ein Operationsalter zwischen 61 und 70 Jahren hatten 99 (38%) und 49 (19%) der Patienten waren über 70 Jahre.

Dignität der Rundherde in Abhängigkeit vom Alter des Patienten

Es folgt nun eine Aufschlüsselung der Dignität der einzelnen Rundherde in Zusammenhang mit dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation.

Patient <41 Jahre (n=14)

Bei den 14 Patienten unter 41 Jahren wurde bei 5 (36%) ein Malignom festgestellt, davon 3 (21%) primäre Lungencarcinome und 2 (14%) Metastasen. 9 (64%) der Herde waren gutartig.

Patient 41-50 Jahre (n=35)

In dem Patientengut zwischen 41 und 50 Jahren, insgesamt 35 Fälle, waren von den 12 (34%) der insgesamt 17 (49%) malignen Veränderungen Lungencarcinome, 5 (14%) Metastasen bei anderem Primärtumor. In dieser Gruppe waren 18 (51%) der Herde gutartiger Natur.

Patient 51-60 Jahre (n=66)

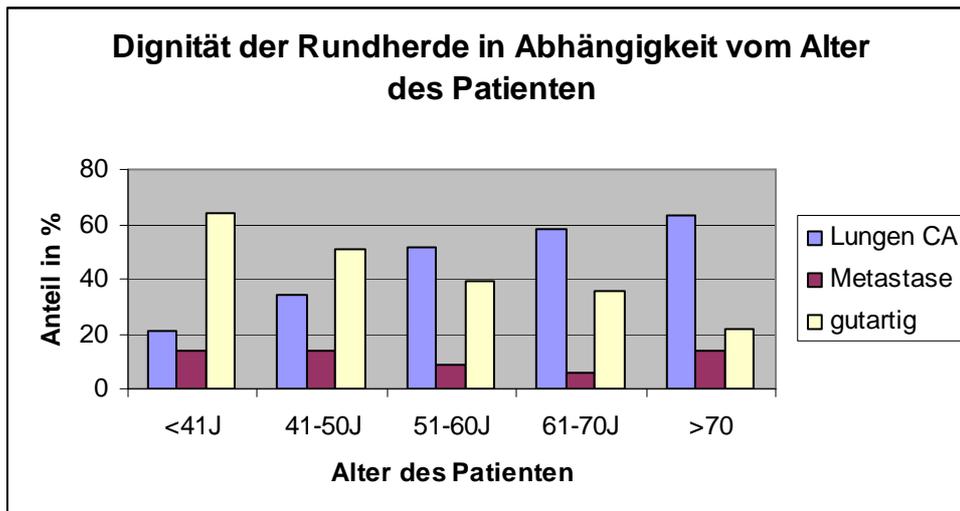
66 Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 51 und 60 Jahre alt. Bei 34 (52%) der Rundherde handelte es sich um ein primäres Malignom der Lunge, bei 6 (9%) der Herde um eine Metastase. 40 (61%) der Herde waren bösartig, 26 (39%) gutartig.

Patient 61-70 Jahre (n=99)

Von den 99 Patienten zwischen 61 und 70 Jahren ergab die histologische Aufarbeitung bei 63 (64%) Fällen ein Malignom, davon 57 (58%) Lungencarcinome und 6 (6%) Metastasen. Dem gegenüber standen 36 (36%) gutartige Veränderungen.

Patient >70 Jahre (n=49)

49 der Patienten waren zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes älter als 70 Jahre. Bei den bösartigen Veränderungen in dieser Gruppe handelte es sich in 31 (63%) der Fälle um Lungencarcinome und in 7 (14%) der Fälle um Lungenmetastasen. 11 (22%) der Herde waren gutartig.



Der Zusammenhang zwischen Alter und Dignität eines Rundherdes wurde nun für die Herde <21mm und die >20mm Durchmesser getrennt betrachtet.

Dignität der Rundherde <21mm in Abhängigkeit vom Alter des Patienten

Rundherd <21mm, Patient <41 Jahre (n=15)

15 Patienten unter 41 Jahren sind wegen eines solitären Rundherdes kleiner 21mm Durchmesser operiert worden. 5 (42%) dieser Herde waren bösartiger Natur, davon 3 (25%) Lungencarcinome und 2 (17%) Metastasen. Die übrigen 7 (58%) Herde waren gutartig.

Rundherd <21mm, Patient 41-50 Jahre (n=25)

In der Altersklasse zwischen 41 und 50 Jahren fand bei 25 Patienten ein operativer Eingriff wegen eines kleinen Rundherdes statt. 8 (32%) der Herde waren bösartig, 6 (24) primäre Malignome der Lunge und 2 (8%) Metastasen. 17 (68%) Herde waren gutartig.

Rundherd <21mm, Patient 51-60 Jahre (n=44)

Von den 44 Patienten mit einem kleinen Rundherd zwischen 51 und 60 Jahren war dieser in 22 (50%) der Fälle bösartig, hiervon 21 (48%) Lungencarcinome und 1 (2%) Metastase. Demgegenüber standen 22 (50%) gutartige Veränderungen der Lunge.

Rundherd <21mm, Patient 61-70 Jahre (n=57)

57 Patienten zwischen 61 und 70 Jahren wurden wegen eines Rundherdes kleiner 21mm behandelt. Die histologische Untersuchung ergab bei 27 (47%) dieser Patienten ein Malignom als Ursache, davon 23 (40%) Lungencarcinome und 4 (7%) Metastasen. In 30 (53%) der Fälle konnte histologisch eine Malignität ausgeschlossen werden.

Rundherd <21mm, Patient >70 Jahre (n=28)

Älter als 70 Jahre waren bei kleinem Rundherd zum Zeitpunkt der Operation 28 Patienten. Bei 19 von ihnen war der Herd bösartig (68%). Bei 14 (50%) der Herde handelte es sich um eine primäre maligne Veränderung der Lunge, bei weiteren 5 (18%) um Metastasen. 9 (32%) der Herde waren gutartig.

Dignität der Rundherde >20mm in Abhängigkeit vom Alter des Patienten

Rundherd >20mm, Patient <41 Jahre (n=2)

Nur zwei Patienten, die wegen eines Rundherdes mit einem Durchmesser über 20mm behandelt wurden, waren zum Zeitpunkt des Eingriffes jünger als 41 Jahre. Bei beiden ergab die histologische Untersuchung einen gutartigen Prozeß.

Rundherd >20mm, Patient 41-50 Jahre (n=8)

8 Patienten zwischen 41 und 50 Jahren wurden an einem Rundherd größer 20mm Durchmesser operiert. Dieser war in 7 (88%) der Fälle bösartig, davon 4 (50%) Lungencarcinome und 3 (38%) Metastasen. Die Malignität hat sich nur in einem der Fälle (13%) nicht bestätigt.

Rundherd >20mm, Patient 51-60 Jahre (n=17)

Bei den 17 Patienten mit einem Rundherd größer 20mm zwischen 51 und 60 Jahren war dieser bei 16 (94%) bösartiger Natur. Der histologische Befund ergab 11 (65%) primäre

Lungenmalignome und 5 (30%) Metastasen. Auch in dieser Altersgruppe war nur ein Herd (6%) gutartig.

Rundherd >20mm, Patient 61-70 Jahre (n=36)

Rundherde größer 20mm Durchmesser wurden bei Patienten zwischen 61 und 70 Jahren insgesamt 36 Mal operativ entfernt. Diese entsprachen in 33 (92%) Fällen einem Malignom, davon 31 (86%) Lungencarcinome und 2 (6%) Metastasen. In den übrigen 3 (8%) Fällen war der Herd gutartig.

Rundherd >20mm, Patient >70 Jahre (n=19)

19 Patienten mit einem Herd über 2cm Durchmesser waren zum Zeitpunkt der Operation bereits über 70 Jahre alt. 18 (95%) dieser Herde waren maligne, wobei sich histologisch bei 16 (84%) Herden ein Lungencarcinom und bei 2 (11%) der Herde eine Metastase als pathologisches Korrelat zeigte. Ein Herd (5%) war benigner Natur.

Dignität der Rundherde unklaren Durchmessers in Abhängigkeit vom Alter des Patienten

Rundherd unklarer Durchmesser, Patient 41-50 Jahre (n=2)

In der Altersklasse zwischen 41 und 50 Jahren wurde in zwei Fällen wegen eines Herdes unklaren Durchmessers operiert. In beiden Fällen handelte es sich bei dem Herd um eine bösartige Neubildung der Lunge.

Rundherd unklarer Durchmesser, Patient 51-60 Jahre (n=5)

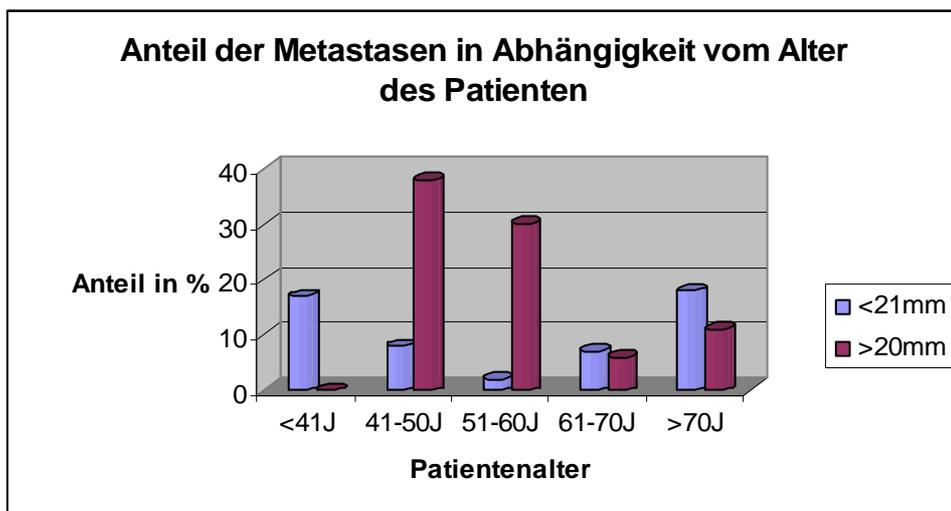
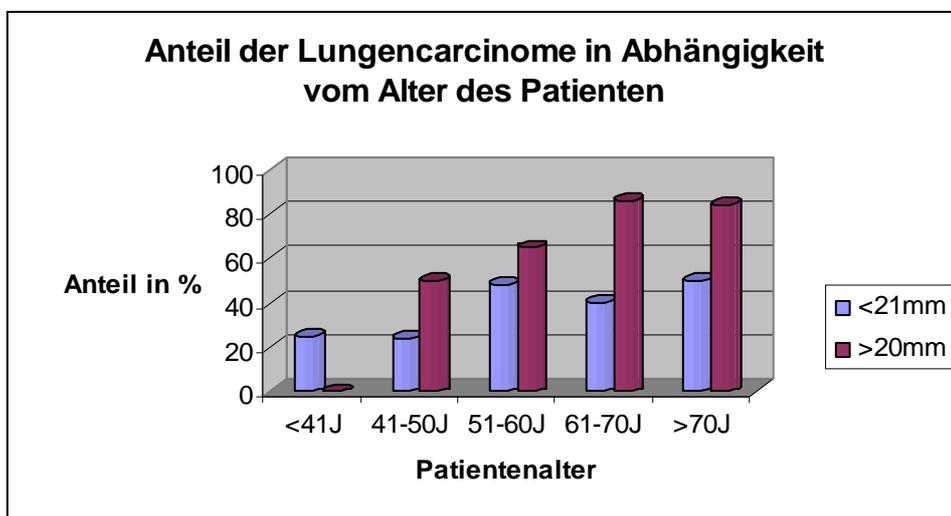
Insgesamt 5 Herde unklaren Durchmessers fanden sich in der Altersklasse zwischen 51 und 60 Jahren. Die histologische Aufarbeitung ergab für die Herde zwei (40%) primäre Lungencarcinome und 3 (60%) gutartige Veränderungen.

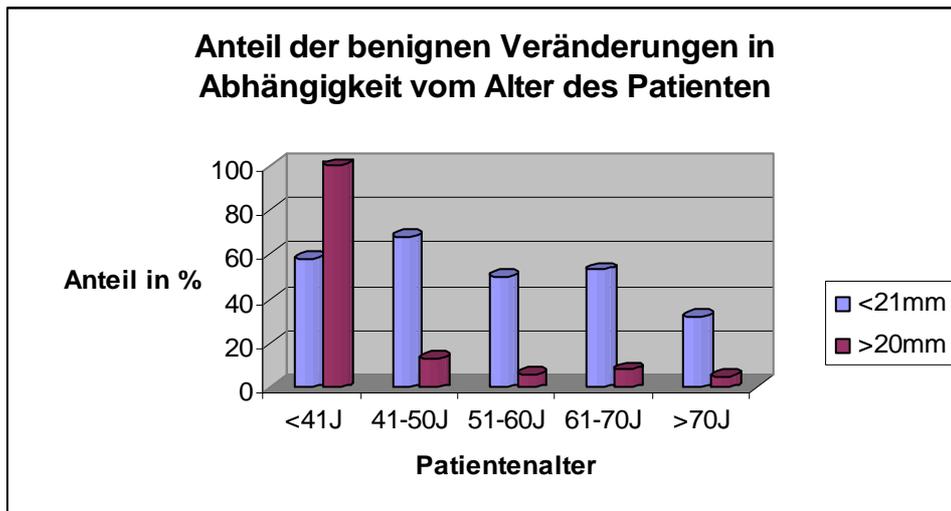
Rundherd unklarer Durchmesser, Patient 61-70 Jahre (n=6)

6 Patienten zwischen 61 und 70 Jahren wurden wegen eines Rundherdes unklaren Durchmessers einem operativen Eingriff unterzogen. Bei den Herden handelte es sich bei dreien (50%) um Lungencarcinome, die übrigen 3 (50%) Herde waren benigne.

Rundherd unklarer Durchmesser, Patient >70 Jahre (n=2)

Ein (50%) primäres Lungencarcinom und eine (50%) gutartige Veränderung fanden sich bei den Rundherden unklaren Durchmessers bei den Patienten über 70 Jahre.

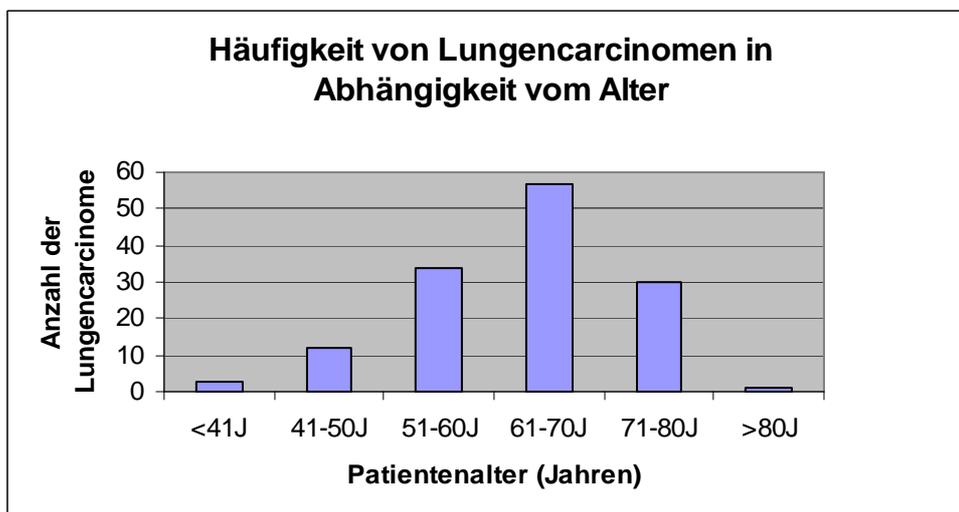




Häufigkeit von Lungencarcinomen in Abhängigkeit vom Alter des Patienten

Es wurde die Häufigkeit des Auftretens maligner Lungentumoren in Abhängigkeit vom Alter der Patienten untersucht.

Verteilung aller primären pulmonalen Malignome nach Altersgruppen (n=137)



Insgesamt wurde in unserer Studie 137 Mal die Diagnose einer primären malignen Neubildung der Lunge gestellt. Zum Zeitpunkt der Operation waren 3 (2%) der Patienten jünger als 41 Jahre, 12 (9%) Patienten waren zwischen 41 und 50 und 34 (25%) zwischen 51 und 60 Jahre alt. 57 (42%) Patienten fielen in die Gruppe der 61-70 jährigen, 30

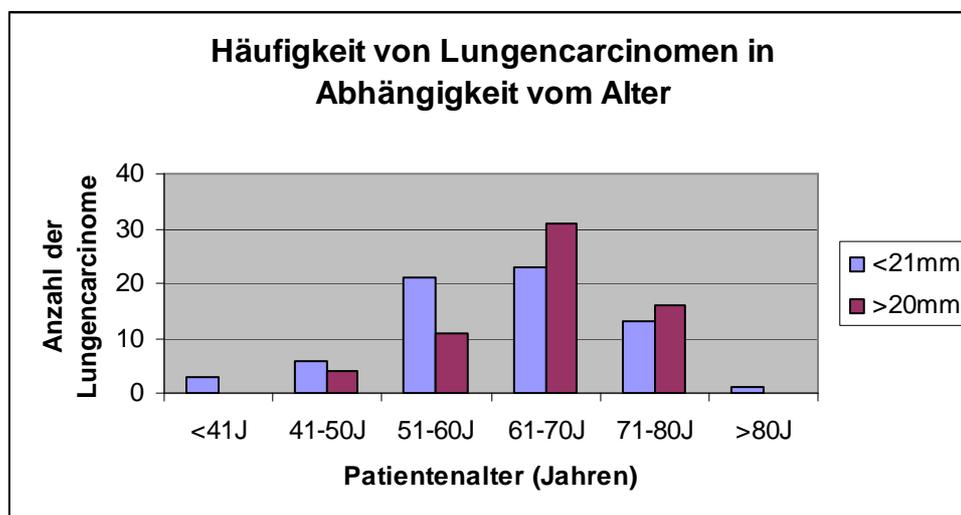
(22%) in die der 71-80 jährigen und ein (1%) Patient war zum Zeitpunkt der Operation bereits über 80 Jahre alt.

Verteilung der primären pulmonalen Malignome <21mm nach Altersgruppen (n=67)

Von den 67 Patienten, bei denen ein Lungencarcinom unter 21mm Durchmesser diagnostiziert worden ist, waren zum Zeitpunkt der Operation 3 (5%) unter 41 Jahre, 6 (9%) zwischen 41 und 50 Jahre, 21 (31%) zwischen 51 und 60 Jahre und 23 (34%) zwischen 61 und 70 Jahre alt. 13 (20%) Patienten lagen in der Altersklasse zwischen 71 und 80 Jahren, ein (1%) Patient war bereits über 80 Jahre alt.

Verteilung der primären pulmonalen Malignome > 20mm nach Altersgruppen (n=62)

Ein primäres Lungencarcinom über 2cm Durchmesser wurde bei insgesamt 62 Patienten festgestellt. 4 (6%) Patienten waren zwischen 41 und 50, 11 (18%) zwischen 51 und 60, 31 (50%) zwischen 61 und 70 und 16 (26%) zwischen 71 und 80 Jahre alt.



Verteilung der primären pulmonalen Malignome unklarer Größe nach Altersgruppen (n=8)

41-50J	2	25%
51-60J	2	25%
61-70J	3	37,5%
71-80J	1	12,5%

Bei 8 Lungencarcinomen war der Durchmesser des Tumors dem histologischen Befund nicht zu entnehmen. Davon fielen in die Altersklasse zwischen 41 und 50 Jahren 2 (25), in die zwischen 51 und 60 Jahren 2 (25%) und in die zwischen 61 und 70 Jahren 3 (37,5%) Patienten. Ein (12,5%) Patient war zum Operationszeitpunkt zwischen 71 und 80 Jahre alt.

Ergebnisse der logistischen Regression

Die univariate logistische Regression zeigte einen signifikanten Einfluss des Alters auf die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms als histologisches Korrelat des Rundherdes (alle Rundherde: $n=263$, Wald=13,906, $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,074$; Erstdiagnosen: $n=184$, Wald=8,673, $p=0,003$, Nagelkerke $R^2=0,066$).

Gemäß Nagelkerkes $R^2=0,269$ lässt sich 26,9% der Varianz bezüglich der Gruppenzugehörigkeit auf die vier unabhängigen Variablen zurückführen.

In der multivariaten logistischen Regression mit $n=126$ (Erstdiagnosen: $n=89$) hingegen zeigte das Alter keinen signifikanten Einfluss mit Wald=3,538 (2,257) und $p=0,060$ (0,133).

Histologische Klassifikation der primären pulmonalen Malignome

Histologisch kann bei primären bösartigen Neubildungen der Lunge zwischen verschiedenen Carcinomarten unterschieden werden. Die histologische Aufarbeitung der Lungencarcinome ergab für die einzelnen Carcinomarten folgende Verteilung.

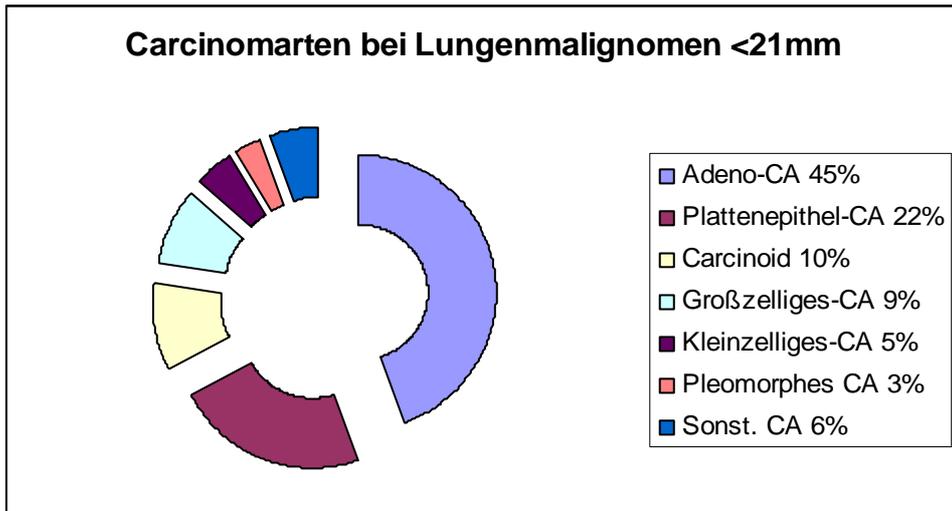
Histologische Klassifikation der primären pulmonalen Malignome, alle Rundherde (n=137)

Adeno-CA	56	41%
Plattenepithel-CA	32	23%
Großzelliges-CA	16	12%
Carcinoid	12	9%
Kleinzelliges-CA	10	7%
Pleomrphes CA	7	5%
Adenosquamöses CA	1	1%
Sonst. CA	3	2%

Bei den 137 primären pulmonalen Malignomen der Studie wurde mit 56 Fällen (41%) die Diagnose eines Adenocarcinoms am häufigsten gestellt. Die zweitgrößte Gruppe stellten die Plattenepithelcarcinome mit 32 (23%) dar. Das großzellige Carcinom wurde 16 (12%), das Carcinoid 12 (9%) mal diagnostiziert. Seltener waren das kleinzellige (10 bzw. 7%) und das pleomorphe (7 bzw. 5%) Carcinom. Die Diagnose des Adenosquamösen Carcinoms sowie sonstiger Carcinomarten wurde jeweils nur einmal gestellt.

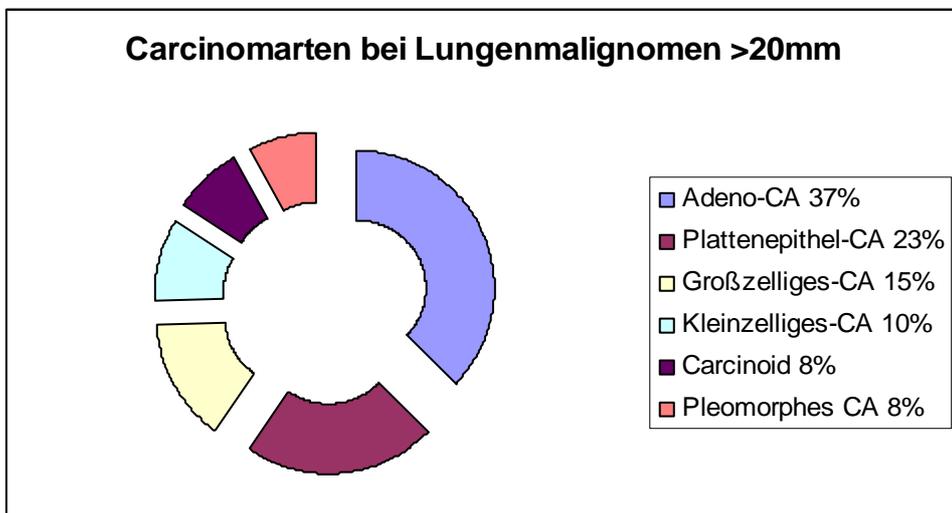
Histologische Klassifikation der primären pulmonalen Malignome, Rundherde (<21mm) (n=67)

67 primäre Lungencarcinome waren bei Diagnosestellung kleiner 21mm. Am häufigsten wurde mit 30 (45%) Fällen die Diagnose eines Adenocarcinoms gestellt, gefolgt vom Plattenepithelcarcinom mit 15 (22%) Fällen. Die histologische Klassifikation ergab außerdem 7 (10%) Carcinoide, 6 (9%) großzellige und 3 (5%) kleinzellige Carcinome. Seltener war das pleomorphe Carcinom mit 2 (3%) Fällen. Sonstige Carcinomarten wurden je nur einmal diagnostiziert (4 Fälle bzw. 6%).



Histologische Klassifikation der primären pulmonalen Malignome, Rundherde (>20mm)

Bei den 62 Lungencarcinomen größer 2cm Durchmesser wurden 23 (37%) Adenocarcinome, 14 (23%) Plattenepithelcarcinome, 9 (15%) großzellige sowie 6 (10%) kleinzellige Carcinome diagnostiziert. Des weitere gab es je 5 (8%) Fälle eines Carcinoidtumors bzw. eines Pleomorphen Carcinoms.



Histologische Klassifikation der primären pulmonalen Malignome, Rundherde unklaren Durchmessers (n=8)

Plattenepithel-CA	3
Adeno-CA	3
Großzelliges-CA	1
Kleinzelliges-CA	1

Bei 8 primären Malignomen der Lunge war der Durchmesser des Herdes nicht bekannt. Hierunter fielen 3 (37,5%) Plattenepithelcarcinome, 3 (37,5%) Adenocarcinome, ein (12,5%) kleinzelliges Carcinom und ein (12,5%) Großzelliges Carcinom.

Lymphknotenbefall der primären pulmonalen Malignome

Die Klassifikation des histologisch bestimmten Nodalstatus richtet sich nach dem TNM-System:

pNx	regionäre Lymphknotenmetastasierung nicht bekannt
pN0	keine regionäre Lymphknotenmetastasierung
pN1	regionäre Lymphknotenmetastasierung ipsilateral peribronchial und/oder ipsilateral perihilär
pN2	regionäre Lymphknotenmetastasierung ipsilateral mediastinal und/oder subcarinal
pN3	regionäre Lymphknotenmetastasierung kontralateral mediastinal, hilär, supraclavikulär oder Skalenus-Lymphknoten; ipsilateral supraclavikulär oder Skalenus Lymphknoten [Hien 2000]

Da die TNM Klassifikation nicht für den Carcinoidtumor gilt, ist dieser bei der Betrachtung nach Metastasierungsgrad nicht berücksichtigt.

Lymphknotenbefall aller primären pulmonalen Malignome (n=125)

Nx	19	15%
N0	77	62%
N1	11	9%
N2	15	12%
N3	3	2%

Die größte Gruppe bildete mit 77 Fällen (62%) das noch nicht lymphogen metastasierte Carcinom. In 19 Fällen (15%) war der Metastasierungsgrad nicht bekannt. 15 (12%) Carcinome wurden im Stadium pN2 und in 11 (9%) im Stadium pN1 operiert. Bei 3 (2%) der Lungenmalignome ergab die histologische Klassifikation ein pN3 Stadium.

Lymphknotenbefall der primären pulmonalen Malignome <21mm (n=60)

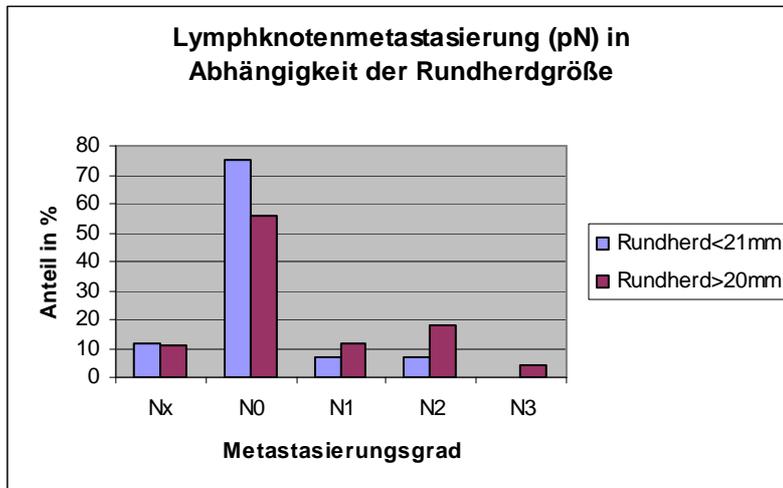
60 der Lungencarcinome dieser Studie waren kleiner als 21mm im Durchmesser. Hiervon wurden 45 (75%) im Status pN0, sowie je 4 (7%) im Grad pN1 und pN2 operativ entfernt. Bei weiteren 7 (12%) der Carcinome ist der regionäre Lymphknotenbefall nicht bekannt.

Lymphknotenbefall der primären pulmonalen Malignome >20mm (n=57)

Bei den 57 Lungencarcinomen über 2cm Durchmesser ergab sich der Grad des regionären Lymphknotenbefalls wie folgt: N0: 32 (56%), N1: 7 (12%), N2: 10 (18%), N3: 2 (4%). Bei 6 (11%) der Fälle war der Metastasierungsgrad nicht bekannt.

Lymphknotenbefall der primären pulmonalen Malignome unklarer Größe (n=8)

In der Studie gab es 8 primäre pulmonale Malignome unklaren Durchmessers. Bei 6 (75%) von diesen Fällen war auch das Ausmaß der regionären Metastasierung nicht angegeben. Je ein Herd (12,5%) wurde im Grad N1 bzw. N2 operiert.



Verteilung der primär pulmonalen Malignome nach Tumorstadium (AJCC)

Der Carcinoidtumor findet auch bei der Betrachtung nach Tumorstadium keine Berücksichtigung.

Die Tumorstadien der AJCC (AJCC= American Joint Committee on Cancer) setzen sich aus TNM Gruppen zusammen:

Ia	T1N0M0
Ib	T2N0M0
IIa	T1N1M0
IIb	T2N1M0 oder T3N0M0
IIIa	T1-3N2M0 oder T3N1M0
IIIb	alle T4M0 oder N3M0
IV	alle M1

Tumorstadien aller Lungencarcinome (n=125)

Stadium Ia	41	33%
Stadium Ib	34	27%
Stadium IIa	6	5%
Stadium IIb	4	3%
Stadium IIIa	14	11%
Stadium IIIb	6	5%
Stadium IV	1	1%
Stadium n. bek.	19	15%

Von den 125 diagnostizierten Lungencarcinomen unserer Studie befanden sich die meisten im Stadium Ia (41 bzw. 33%) bzw. Ib (34 bzw. 27%). In 14 (11%) Fällen hatte das Tumorwachstum bereits das Stadium IIIa erreicht. 6 (5%) Carcinome befanden sich im Stadium IIa und IIIb. 4 (3%) der Lungenmalignome sind im Stadium IIb und eines (1%) im Stadium IV operiert worden. Bei 19 Patienten war das Tumorstadium dem histologischen Befund nicht zu entnehmen.

Tumorstadien der Lungencarcinome <21mm (n=60)

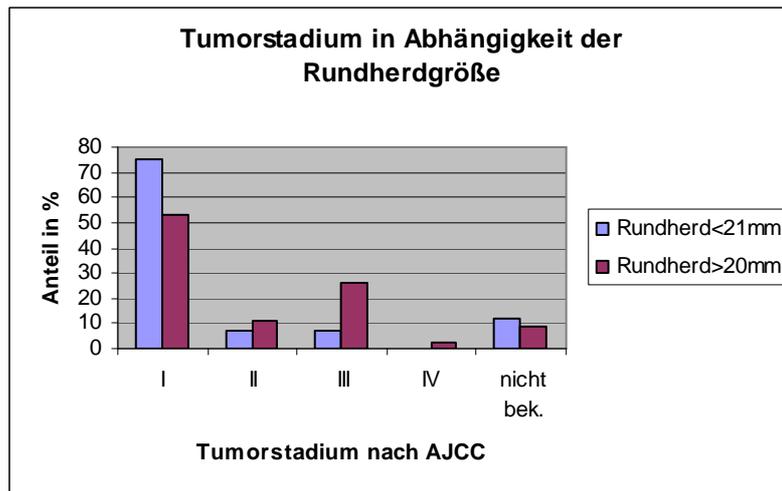
Von den 60 kleinen Lungencarcinomen sind 32 (53%) im Stadium Ia, 13 (22%) im Stadium Ib, 3 (5%) im Stadium IIa, 1 (2%) im Stadium IIb und 4 (7%) im Stadium IIIa reseziert worden. Nicht bekannt war das Tumorstadium bei 7 (12%) Patienten.

Tumorstadien der Lungencarcinome >20mm (n=57)

Hingegen sind nur 9 (16%) bzw. 16 (37%) der insgesamt 57 Carcinome größer zwei cm in den frühen Tumorstadien Ia und Ib operiert worden. Bei 3 (5%) Patienten war zum Zeitpunkt der Operation das Stadium IIa, bei weiteren 3 (5%) das Stadium IIb, bei 10 (18%) das Stadium IIIa und bei 5 (9%) das Stadium IIIb erreicht. Ein (2%) Tumor befand sich bereits im Stadium IV, bei den übrigen 5 (9%) war das Stadium nicht bekannt.

Tumorstadien der Lungencarcinome unkl. Durchmessers(n=8)

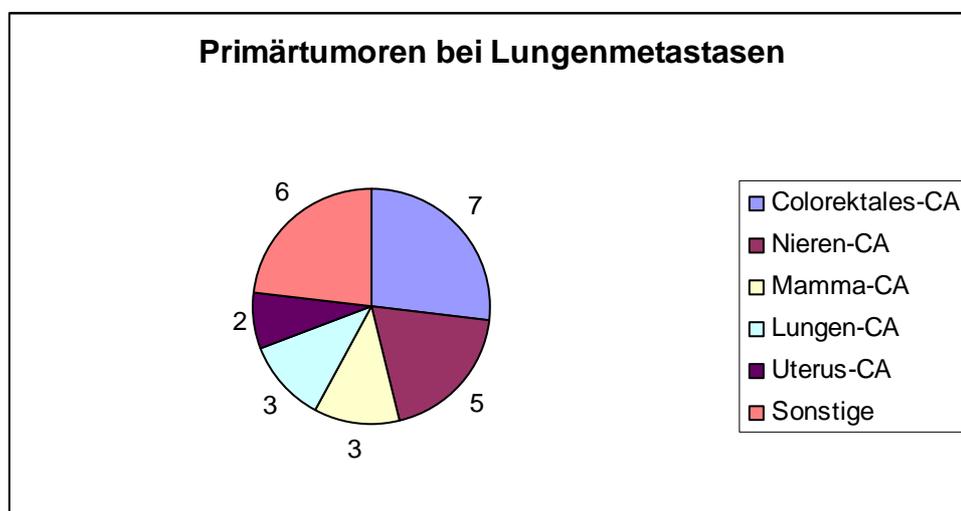
Von insgesamt 8 Lungencarcinomen war die Tumorgröße dem histologischen Befund nicht zu entnehmen. Ein (12,5%) Tumor ist im Stadium IIIb entfernt worden, bei den verbleibenden 7 (87,5%) ist auch das genaue Tumorstadium nicht bekannt.



Primärtumoren bei Lungenmetastasen

Neben primären pulmonalen Malignomen und gutartigen Veränderungen der Lunge ergibt die histologische Untersuchung eines Rundherdes mitunter die Metastase eines anderenorts entstandenen Tumors.

Primarius bei Metastasen aller Rundherd-Größen(n=26)



In dem Untersuchungsgut befanden sich insgesamt 26 Metastasen bei anderem Primärtumor. Am häufigsten fanden sich hierbei Metastasen eines colorektalen Carcinoms (7 bzw. 27%) gefolgt von Nierencarcinommetastasen (5 bzw. 19%). In je 3 Fällen (12%) handelte es sich um Tochtergeschwüre eines Mammacarcinoms bzw. eines schon bekannten Lungencarcinomes. Ein Uteruscarcinom metastasierte zweimal (8%). In nur je einem Fall (4%) waren folgende Primärtumore pulmonal metastasiert: Hodencarcinom, Hypopharynxcarcinom, Harnröhrencarcinom, malignes Melanom sowie Schilddrüsen-Carcinom. Bei einer Metastase war der Primarius nach der histologischen Diagnostik weiter unklar.

Primarius bei Metastasen <21mm (n=14)

Nieren-CA	5	36%
Colorektales-CA	3	21%
Mamma-CA	2	14%
Lungen-CA	2	14%
Schilddrüsen-CA	1	7%
Malignes Melanom	1	7%

Bei den 14 Rundherden unter 21mm Durchmesser, die einer Metastase entsprachen, handelte es sich beim Primärtumor in 5 (36%) Fällen um ein Nierencarcinom, in 3 Fällen um ein colorktales Carcinom und in je 2 (14%) Fällen um ein Mamma- bzw. Lungencarcinom. Die histologische Untersuchung ergab außerdem eine (7%) Metastase eines Malignen Melanoms, sowie eine (7%) Schilddrüsen-Carcinommetastase.

Primarius bei Metastasen >20mm (n=12)

Colorektales-CA	4	33%
Uterus-CA	2	17%
Hoden-CA	1	8%
Hypopharynx-CA	1	8%
Harnröhren-CA	1	8%
Mamma-CA	1	8%
Lungen-CA	1	8%
Unklarer Primarius	1	8%

12 Metastasen hatten einen Durchmesser von größer zwei cm. Häufigster Primärtumor war hier mit 4 (33%) Fällen das Colorktale Carcinom, gefolgt vom Uteruscarcinom (2 bzw. 17%). Metastasen folgender Carcinome wurden je einmal (8%) diagnostiziert: Hodencarcinom, Hypopharynxcarcinom, Harnröhrencarcinom, Mammacarcinom sowie Lungencarcinom. Bei einer (8%) Metastase blieb der Primärherd unklar.

Radiologische Befunde der pulmonalen RundherdeRandkontour der primären pulmonalen Malignome

Um die Frage beantworten zu können, ob man schon im Übersichtsröntgenbild bzw. im MRT oder TCT sehen kann, ob ein pulmonaler Rundherd gut- oder bösartig ist, wurde neben der Größe auch die Begrenzung mitbetrachtet. Es folgt eine Betrachtung der Herde, die sich histologisch als primäres Lungencarcinom gezeigt haben. Eine unterschiedliche Betrachtung je nach Art des bildgebenden Verfahrens wurde nicht vorgenommen. In einigen Fällen wird der gleiche Herd in einem radiologischen Befund als scharf bzw. glatt, in einem anderen als unscharf beschrieben, so dass es in diesen Fällen widersprüchliche Aussagen gibt.

Randkontur aller primären pulmonalen Malignome (n=137)

glatt/scharf	27	20%
unscharf/polycyclisch	43	31%
glatt und unscharf	3	2%
nicht beschrieben	64	47%

Von den 137 primären Lungencarcinomen waren im radiologischen Befund 27 (20%) als glatt bzw. scharf und 43 (31%) als unscharf bzw. polycyclisch begrenzt beschrieben. In 3 (2%) Fällen gab es widersprüchliche Angaben, in 64 (47%) Fällen war die Randkontur dem Röntgenbefund nicht zu entnehmen.

Randkontur der primären pulmonalen Malignome < 21mm (n=67)

glatt/scharf	17	25%
unscharf/polycyclisch	19	28%
glatt und unscharf	2	3%
nicht beschrieben	29	43%

17 (25%) der insgesamt 67 kleinen Lungencarcinome waren radiologisch als glatt/scharf begrenzt beschrieben, 19 (28%) als unscharf/polycyclisch. In 2 (3%) Fällen war der radiologische Befund nicht eindeutig, in 29 Fällen liegt keine Beschreibung der Randkontur vor.

Randkontur der primären pulmonalen Malignome >20mm (n=62)

glatt/scharf	10	16%
unscharf/polycyclisch	22	35%
glatt und unscharf	1	2%
nicht beschrieben	29	47%

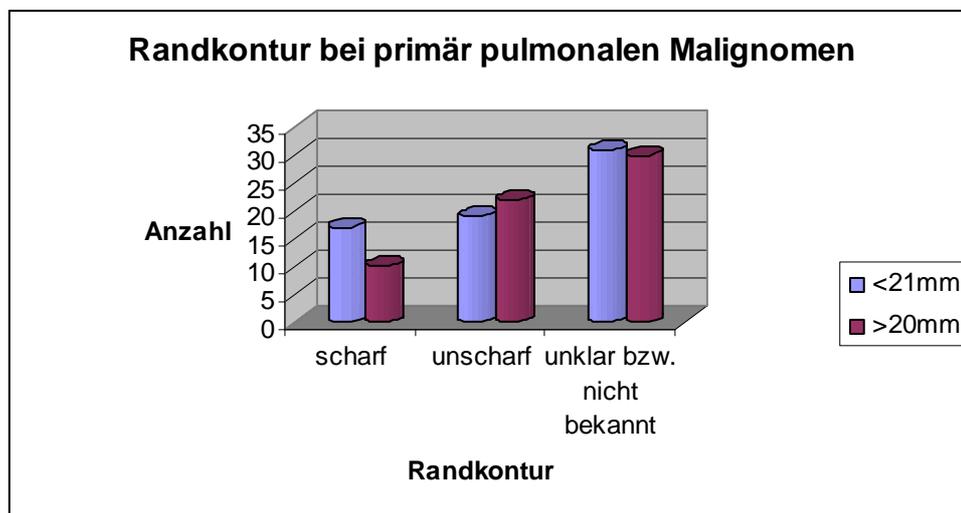
Von den 62 primären Lungenmalignomen über 2cm Durchmesser waren laut röntgenologischem Befund 10 (16%) glatt bzw. scharf und 22 (35%) unscharf bzw.

polycyclisch begrenzt. Widersprüchliche Angaben gab es in einem (2%) Fall. Für 29 (47%) Herde fehlt die Angabe.

Randkontur der primären pulmonalen Malignome unbekanntem Durchmessers (n=8)

unscharf/polycyclisch	2	25%
nicht beschrieben	6	75%

Zwei (25%) der 8 Lungencarcinome mit unklarem Durchmesser wurden radiologisch als unscharf/polycyclisch beschrieben. In den übrigen 6 (75%) Fällen ist die Herdbegrenzung dem Röntgenbefund nicht zu entnehmen.



Ergebnisse der logistischen Regression

Die univariate logistische Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Randkontur auf die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms als histologisches Korrelat des Rundherdes (alle Rundherde: $n=138$, Wald=12,540, $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,122$; Erstdiagnosen: $n=98$, Wald=8,847, $p=0,003$, Nagelkerke $R^2=0,121$).

In der multivariaten logistischen Regression mit $n=126$ (Erstdiagnosen: $n=89$) hingegen zeigte die Randkontur keinen signifikanten Einfluss mit Wald=3,500 (3,015) und $p=0,061$ (0,083).

Radiologischer Verlauf

Es wurde der die Wachstumstendenz der Rundherde anhand radiologischer Verlaufskontrollen untersucht. Wegen der geringen Fallzahlen wurde in unserer Studie bewusst darauf verzichtet zu prüfen, in welchen zeitlichen Abständen die einzelnen Röntgenuntersuchungen stattfanden. Patienten, bei denen der Herd erstmals weniger als drei Monate vor Operation diagnostiziert worden ist, und bei denen im Verlauf weitere radiologische Untersuchungen stattfanden, wurden der Gruppe „Erstdiagnose“ zugeordnet. Der röntgenologische Verlauf der untersuchten Fälle verhält sich wie folgt:

Radiologischer Verlauf aller Rundherde (RHe) (n=263)

Verlauf aus der Akte:

Erstdiagnose	184	70%
Größenzunahme	51	19%
größenkonstant	19	7%
nicht bekannt	6	2%
RH bekannt, jedoch ohne Vorbefund	3	1%

Bei den 263 Rundherden der Studie handelte es sich zum überwiegenden Teil um Erstdiagnosen (184 bzw. 70%). In 51 Fällen (19%) war eine Größenprogredienz zu verzeichnen, 19 (7%) Herde waren größenkonstant. Bei 6 (2%) Herden war der Verlauf der Akte nicht zu entnehmen, und bei weiteren 3 (1%) war dieser zwar vorbeschrieben, jedoch ohne exakten radiologischen Vorbefund.

Die Rundherde wurden nun wieder getrennt nach Größe betrachtet.

Radiologischer Verlauf der Rundherde <21mm (n=166)

Erstdiagnose	115	70%
Größenzunahme	29	17%
größenkonstant	15	9%
nicht bekannt	4	2%
RH bekannt, jedoch ohne Vorbefund	3	2%

In unsere Studie flossen insgesamt 166 Herde kleiner 21mm Durchmesser ein. Auch hier handelte es sich mit 115 (70%) Fällen zum überwiegenden Teil um Erstdiagnosen. Bei 29 (17%) Herden war eine Größenzunahme zu verzeichnen, 15 (9%) Rundherde waren größenkonstant. Nicht bekannt war der Verlauf in 4 (2%) Fällen, unklar blieb er bei 3 (2%) vorbeschriebenen Herden.

Radiologischer Verlauf der Rundherde >20mm (n=82)

Erstdiagnose	56	68%
Größenzunahme	22	27%
größenkonstant	2	2%
nicht bekannt	2	2%

Bei den 82 Rundherden über 2cm Durchmesser handelte es zum Großteil um Erstdiagnosen (56 bzw. 68%), gefolgt von größenproredienten Veränderungen (22 bzw. 27%). Bei je 2 (2%) Herden war die Größe konstant bzw. die Wachstumstendenz der Aktenlage nicht zu entnehmen.

Radiologischer Verlauf der Rundherde unbekanntem Durchmesser (n=15)

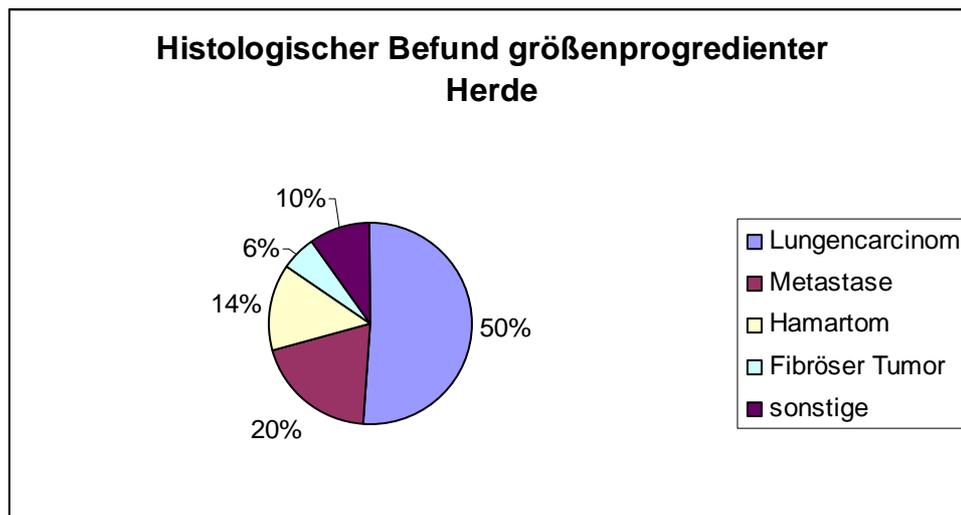
Erstdiagnose	13	87%
größenkonstant	2	13%

Bei 15 Rundherden ist die Größe nicht bekannt. Bei 13 (87%) dieser Herde handelte es sich um Erstdiagnosen, die übrigen zwei (13%) Rundherde waren größenkonstant.

Histologischer Befund größenprogredienter Rundherde

Zu Beantwortung der Frage, in wieweit der radiologische Verlauf Rückschlüsse über die Dignität eines Rundherdes zulässt, wurde geprüft, welche histologischen Diagnosen bei größenprogredienten bzw. größenkonstanten Rundherden gestellt wurden.

Histologischer Befund aller größenprogredienten Rundherden (n=51)



51 Rundherde in unserer Studie sind radiologisch als größenprogredient beschrieben worden. In 26 (50%) der Fälle handelte es sich hierbei um ein primäres pulmonales Malignom. Lungenmetastasen anderer Primarien wurden in 10 (20%) Fällen diagnostiziert. Des Weiteren fanden sich 7 (14%) Hamartome, 3 (6%) fibröse Tumoren, ein (2%) tuberkulöser Herd, eine (2%) Narbe, ein (2%) Chondrom, ein (2%) Lymphknoten und ein (2%) Amyloidom.

Somit sind 29% der Rundherde mit radiologisch nachgewiesenem Größenzuwachs gutartiger Natur.

Bei den Rundherden <21mm verhielt sich die Verteilung der größenprogredienten Herde folgendermaßen.

Histologischer Befund größenprogredienter Herde <21mm (n=29)

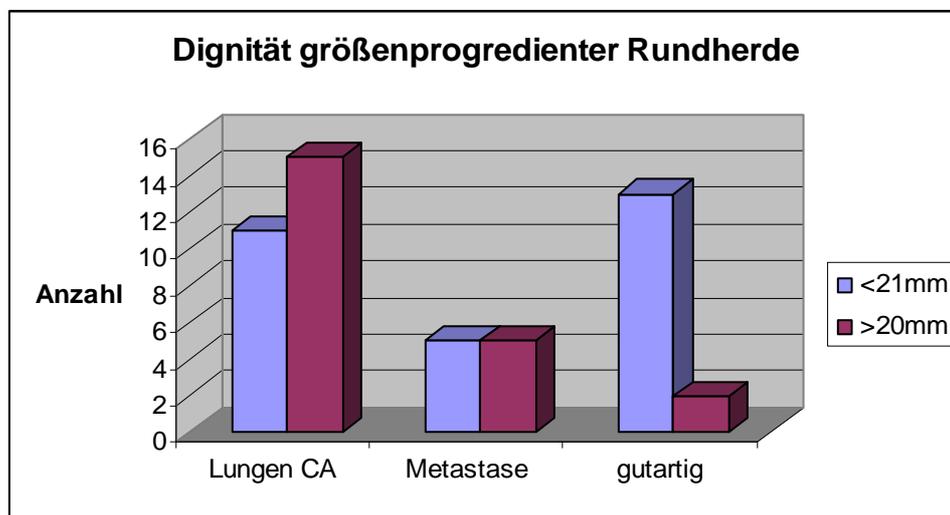
29 der Rundherde kleiner 21mm Durchmesser wurden als größenprogredient beschrieben. Hierbei handelte es sich in 11 (38%) Fällen um ein Lungencarcinom und in 5 (17%)

Fällen um pulmonale Metastasen anderer Primarien. Außerdem ergab die histologische Untersuchung 6 (21%) Hamartome, 2 (7%) fibröse Tumoren, einen (3%) tuberkulösen Herd, eine (3%) Narbe, ein (3%) Chondrom, ein (3%) Lymphknoten sowie ein (3%) Amyloidom. 13 (45%) der 29 Herde waren demnach benigner Natur.

Histologischer Befund größenprogredienter Rundherde >20mm (n=22)

Lungencarcinom	15	68%
Metastase	5	23%
Hamartom	1	5%
Fibröser Tumor	1	5%

Bei 22 Rundherden über 2cm Durchmesser ist radiologisch eine Größenzunahme beschrieben worden. Bei 15 (68%) dieser Herde handelte es sich um primäre Malignome der Lunge, bei 5 (23%) Herden um Metastasen anderer Primarien. Überdies ergab die histologische Aufarbeitung ein (5%) Hamartom sowie einen (5%) fibrösen Tumor. Der Anteil gutartiger Veränderungen in dieser Gruppe beträgt somit nur 10%.



Ergebnisse der logistischen Regression

Die univariate logistische Regression zeigte keinen signifikanten Einfluss einer Größenprogredienz des Rundherdes auf die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms als histologisches Korrelat des Rundherdes (alle Rundherde: n=263,

Wald=0,031, $p=0,860$, Nagelkerke $R^2<0,001$; bei den $n=184$ Erstdiagnosen lässt sich keine Aussage über eine Größenprogredienz machen).

Histologischer Befund größenkonstanter Rundherde

Die gleichen Überlegungen wie für größenprogrediente Rundherde wurden für die größenkonstanten pulmonalen Veränderungen angestellt. Hierbei wurde wegen der geringen Fallzahlen auf eine Aufschlüsselung der benignen Diagnosen verzichtet.

Histologischer Befund aller größenkonstanter Rundherde (n=19)

Insgesamt 19 Herde wurden nach Auswertung der radiologischen Befunde als größenkonstant beschrieben. Histologisch wurde in 9 (47%) der Fälle ein Lungencarcinom diagnostiziert, die übrigen 10 (53%) Herde waren benigner Natur.

Histologische Befund größenkonstanter Rundherde <21mm (n=15)

Die histologische Untersuchung der 15 größenkonstanten Rundherde kleiner 21mm ergab in 6 (40%) Fällen die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms. Bei 9 (60%) Patienten war der Rundherd gutartiger Natur.

Histologischer Befund größenkonstanter Rundherde >20mm (n=2)

Bei den zwei größenkonstanten Rundherden über zwei cm Durchmesser handelte es sich in beiden Fällen um ein Lungencarcinom.

Histologischer Befund größenkonstanter Rundherde unbekanntem Durchmessers (n=2)

Bei zwei Rundherden mit röntgenologischer Größenkonstanz war die Herdgröße dem histologischen Befund nicht zu entnehmen. In einem der Fälle handelte es sich um ein Lungencarcinom, der andere Herd war gutartig.

Lage des pulmonalen Rundherdes

Die folgende Auflistung zeigt die Verteilung der Herde nach Lage in der Lunge, auch hier gesondert in Abhängigkeit des Durchmessers des einzelnen Herdes. Die Angaben, ob sich ein Herd zentral, intermediär oder peripher befand, sind sowohl den radiologischen Befunden, wie auch den Operationsberichten entnommen.

Verteilung aller Rundherde nach Lage (n=263)

peripher	191	73%
zentral	16	6%
intermediär	6	2%
ohne Angabe	50	19%

Die meisten der 263 Herde der Studie waren peripher gelegen (191 bzw. 73%). 16 (6%) Rundherde lagen zentral und weitere 6 (2%) intermediär. Bei den übrigen 50 (19%) Veränderungen war die Lage der Aktenlage nicht zu entnehmen.

Verteilung der Rundherde <21mm nach Lage (n=166)

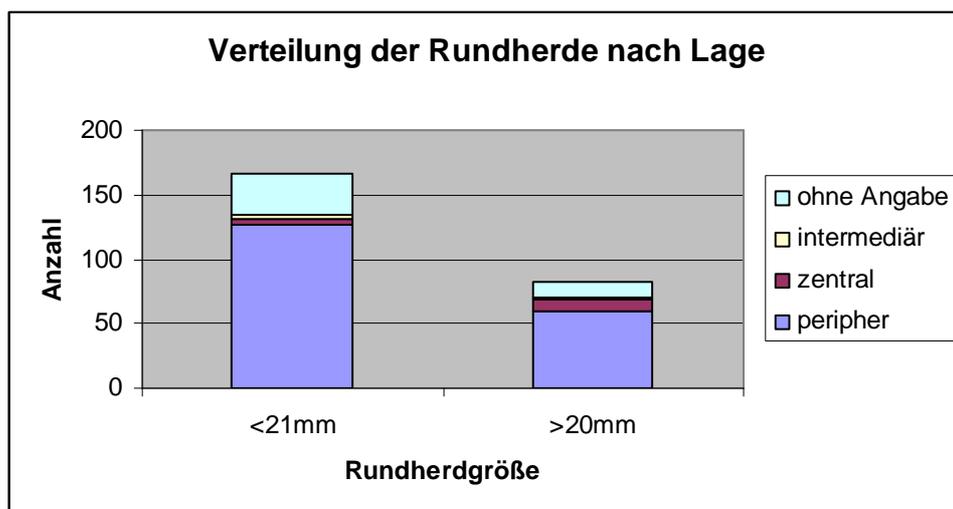
Von den 166 Rundherden kleiner 21mm lag der überwiegende Anteil (126 bzw. 76%) peripher, 5 (3%) Herde waren zentral und weitere 4 (2%) intermediär gelegen. Bei den verbleibenden 31 (19%) gab es zur Lage keine Angabe.

Verteilung der Rundherde >20mm nach Lage (n=82)

82 Rundherde über zwei cm Durchmesser sind in unserer Studie berücksichtigt worden. In 60 (73%) Fällen lag der Herd peripher, 8 (10%) Rundherde waren zentral und weitere 2 (2%) intermediär gelegen. In 12 (15%) Fällen fehlte die Angabe.

Verteilung der Rundherde unbekanntem Durchmessers nach Lage (n=15)

Von den 15 Herden unklaren Durchmessers lagen 5 (33%) peripher und 3 (20%) zentral. Bei den verbleibenden 7 (47%) war die Lage der Akte nicht zu entnehmen.



Histologischer Befund zentraler Rundherde

Im nächsten Schritt wurde untersucht, welche histologischen Diagnosen bei zentral gelegenen Rundherden gestellt wurden. Lässt sich aus der zentralen Lage eines Herdes eine Vorhersage über die histologische Diagnose machen?

Histologischer Befund aller zentralen Rundherde (n=16)

Adeno CA	5	31%
Plattenepithel-CA	3	19%
Hamartom	3	19%
Pseudotumor	1	6%
Metastase	1	6%
Kleinzelliges CA	1	6%
Großzelliges CA	1	6%
Diagnose unklar	1	6%

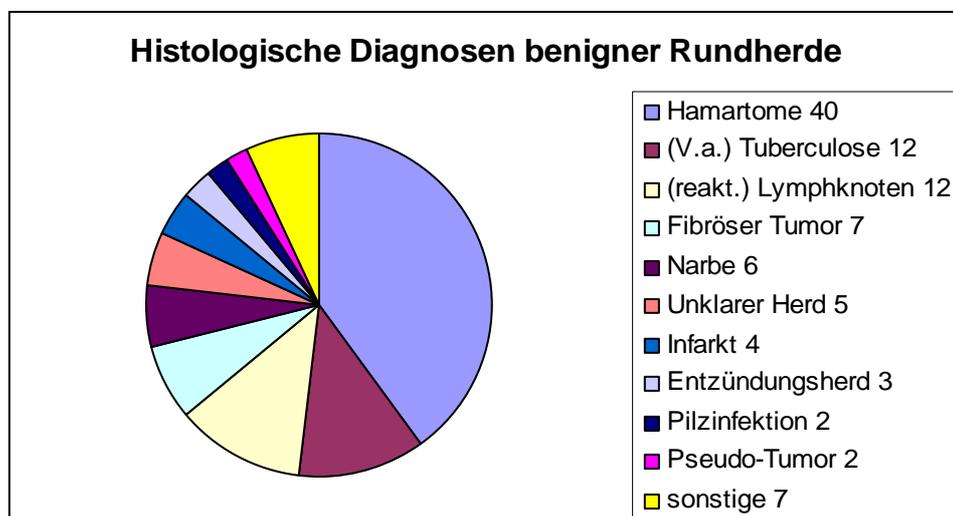
Bei den zentral gelegenen Rundherden handelte es sich zum Großteil um Adeno- (5 bzw. 31%) und Plattenepithelcarcinome (3 bzw. 19%) sowie um Hamartome (3 bzw. 19%). Folgende Diagnosen wurden je einmal (6%) gestellt: Pseudotumor, Metastase, kleinzelliges Carcinom sowie großzelliges Carcinom. Bei einem Herd blieb die Diagnose nach der histologischen Untersuchung unklar.

Zusammenfassend handelte es sich in 10 (63%) Fällen um ein primäres pulmonales Malignom, in einem (6%) Fall um die Metastase eines anderen Primärtumors und in 5 (31%) Fällen um gutartige Veränderungen.

Histologische Diagnosen gutartiger Rundherde

Im Folgenden wurden die benignen Veränderungen der Lunge gesondert betrachtet. Zunächst eine Aufstellung aller histologischen Diagnosen mit Häufigkeit.

Histologische Diagnosen aller benignen Rundherde (n=100)



Bei 100 der 263 Rundherde der Studie ergab die histologische Untersuchung eine gutartige Veränderung als Korrelat des Herdes. In der überwiegenden Zahl der Fälle handelte es sich um Hamartome 40 (40%), bei 12 (12%) Patienten wurde die Diagnose eines tuberkulösen Herdes und bei weiteren 12 (12%) die eines Lymphknotens gestellt. Außerdem ergab die histologische Untersuchung 7 (7%) fibröse Tumoren, 6 (6%) Narben, 5 (5%) Herde unklarer Genese, 4 (4%) Infarkte sowie 3 (3%) Entzündungsherde. Die Diagnose einer lokalen Pilzinfektion und die eines Pseudotumors wurde in je zwei (2%) Fällen gestellt. Folgende seltenere Diagnosen wurden je einmal (1%) gestellt: Hämangiom, Nekroseherd, Amyloidom, Rollatelektase, Chondrom, Sarkoidoseherd und alveoläres Adenom.

Histologische Diagnosen benigner Rundherde <21mm (n=85)

Hamartom	33	39%
(V.a.) Tuberculose	12	14%
(reakt.) Lymphknoten	12	14%
Fibröser Tumor	5	6%
Narbe	5	6%
Infarkt	3	4%
Unklarer Herd	3	4%
Pilzinfektion	2	2%
Pseudo-Tumor	2	2%
Entzündungsherd	2	2%
Nekrose	1	1%
Amyloidom	1	1%
Roll-Atelektase	1	1%
Chondrom	1	1%
(V.a.) Sarkoidose	1	1%
Alveoläres Adenom	1	1%

Von den Rundherden kleiner 21mm waren insgesamt 85 gutartiger Natur. Häufigste Diagnose war mit 33 (39%) Fällen auch hier das Hamartom, gefolgt von Tuberkuloseherden sowie Lymphknoten mit je 12 (14%) Fällen. Die Diagnosen fibröser Tumor und Narbe wurden je 5 (6%) mal, die Diagnosen Infarkt und unklarer Herd je 3 (4%) mal gestellt. In jeweils 2 (2%) Fällen handelte es sich um Pseudotumoren bzw. unspezifische Entzündungsherde. Folgende Diagnosen kamen in einem (1%) Fall vor: Nekrose, Amyloidom, Roll-Atelektase, Chondrom, Sarkoidose sowie alveoläres Adenom.

Histologische Diagnosen benigner Rundherde >20mm (n=8)

Hamartom	3	37,5%
Fibröser Tumor	2	25%
Infarkt	1	12,5%
Entzündungsherd	1	12,5%
Unklarer Herd	1	12,5%

Von den Rundherden über zwei cm Durchmesser waren nur 8 gutartig. Die histologische Diagnostik ergab 3 (37,5%) Hamartome, 2 (25%) fibröse Tumoren sowie je einen (12,5%) Infarkt und einen Entzündungsherd. In einem (12,5%) Fall blieb die Diagnose unklar.

Histologische Diagnosen benigner Runderde unklaren Durchmessers (n=7)

Hamartom	4	57%
Unklarer Herd	1	14%
Narbe	1	14%
Hämangiom	1	14%

Bei den 7 gutartigen Herden unklaren Durchmessers handelte es sich in 4 (57%) Fällen um ein Hamartom. Die histologische Untersuchung ergab außerdem eine (14%) Narbe sowie ein (14%) Hämangiom. In einem (14%) Fall blieb die Diagnose unklar

Verteilung der benignen Rundherde nach Alter des Patienten

Um zu prüfen, ob sich über das Alter des Patienten eine Vorhersage machen lässt, ob es sich bei dem diagnostizierten Herd um einen benignen oder malignen Tumor handelt, wurde auch bei den gutartigen Veränderungen eine die Verteilung nach Altersgruppen geprüft.

Verteilung aller benignen Rundherde nach Alter (n=100)

<41J	9	9%
41-50J	18	18%
51-60J	26	26%
61-70J	36	36%
71-80J	11	11%

Bei der histologischen Untersuchung wurde bei 100 Rundherden eine gutartige Genese festgestellt. 9 (9%) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation jünger als 41 Jahre.

18 (18%) waren zwischen 41 und 50, 26 (26%) zwischen 51 und 60, 36 (36%) zwischen 61 und 70 und 11 (11%) Patienten waren zwischen 71 und 80 Jahre alt.

Verteilung der benignen Rundherde <21mm nach Alter (n=85)

<41J	7	8%
41-50J	17	20%
51-60J	22	26%
61-70J	30	35%
71-80J	9	11%

Gutartige Veränderungen wurden bei den Rundherden kleiner 21mm insgesamt 85 Mal diagnostiziert. In 7 (8%) Fällen waren die Patienten unter 41, in 17 (20%) Fällen zwischen 41 und 50, in 22 (26%) Fällen zwischen 51 und 60, in 30 (35%) Fällen zwischen 61 und 70 und in 9 Fällen waren die Patienten zum Zeitpunkt der Operation zwischen 71 und 80 Jahre alt.

Verteilung der benignen Rundherde >20mm nach Alter (n=8)

<41J	2	25%
41-50J	1	12,5%
51-60J	1	12,5%
61-70J	3	37,5%
71-80J	1	12,5%

Bei den Rundherden über zwei cm Durchmesser konnte in 8 Fällen eine gutartige Diagnose gestellt werden. Zum Zeitpunkt des Eingriffes waren zwei (25%) Patienten jünger als 41 Jahre. Je ein (12,5%) Patient lag in der Altersklasse zwischen 41 und 50, bzw. zwischen 51 und 60 Jahren. 3 Patienten (37,5%) waren zwischen 61 und 70, ein (12,5%) Patient war zwischen 71 und 80 Jahre alt.

Verteilung der benignen Rundherde unklaren Durchmessers nach Alter (n=7)

51-60J	3	43%
61-70J	3	43%
71-80J	1	14%

Die histologische Untersuchung der Herde ergab bei 7 Patienten mit unklarer Herdgröße eine benigne Diagnose. Das Alter der Patienten lag in 3 (43%) Fällen zwischen 51 und 60 Jahren, in weiteren 3 (43%) zwischen 61 und 70 Jahren und in einem (14%) Fall zwischen 71 und 80 Jahren.

Asbestexposition als Risikofaktor für ein Lungencarcinom

Insgesamt war in unserer Studie bei 41 Patienten eine signifikante Asbestbelastung dokumentiert. Zur Beantwortung der Frage, inwieweit Asbestexposition das Risiko, an einem Lungencarcinom zu erkranken, erhöht, wurden die Fälle mit bekannter Asbestexposition auf Dignität der untersuchten Rundherde überprüft.

Asbestbelastung und Dignität aller Rundherde (n=41)

Lungencarcinom	26	63%
Metastase	3	7%
benigner Herd	12	30%

Bei den 41 Patienten mit dokumentierter signifikanter Asbestbelastung wurde in 26 (63%) Fällen ein primäres Malignom der Lunge diagnostiziert. In 3 (7%) Fällen handelte es sich um Metastasen anderer Primarien und in 12 (30%) Fällen war der Rundherd gutartig.

Asbestbelastung und Dignität der Rundherde <21mm (n=23)

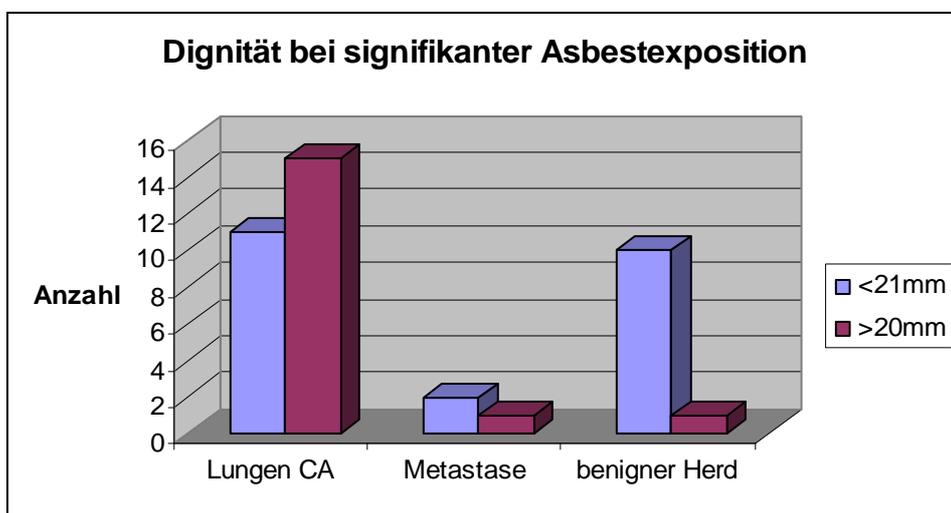
Bei den 23 kleinen Rundherden mit bekannter Asbestbelastung ergab die histologische Untersuchung bei 11 (48%) der Patienten die Diagnose eines Lungencarcinoms. Zwei (9%) der Herde waren Metastasen anderer Malignome, die übrigen 10 (43%) Herde waren gutartig.

Asbestbelastung und Dignität der Rundherde >20mm (n=17)

In 17 Fällen war der Rundherd über zwei cm im Durchmesser bei gleichzeitig bekannter Asbestbelastung. In 15 (88%) der Fälle ergab die histologische Untersuchung ein primäres Lungenmalignom, in einem (6%) Fall die Metastase eines anderen Primärtumors. Nur einer dieser Herde war gutartig.

Asbestbelastung und Dignität der Rundherde unklaren Durchmessers (n=1)

Ein Rundherd unbekannter Größe und dokumentierter Asbestbelastung war nach histologischer Untersuchung benigner Natur.



Ergebnisse der logistischen Regression

Die univariate logistische Regression zeigte keinen signifikanten Einfluss der Asbestexposition auf die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms als histologisches Korrelat des Rundherdes (alle Rundherde: $n=263$, Wald=2,457, $p=0,117$, Nagelkerke $R^2=0,013$; Erstdiagnosen: $n=184$, Wald=1,443, $p=0,230$, Nagelkerke $R^2=0,011$).

Nikotinabusus als Risikofaktor für ein Lungencarcinom

Zur Klärung der Frage, ob Nikotinabusus die Entstehung eines Lungencarcinoms begünstigt, wurde in der Studie überprüft, inwieweit die Rauchgewohnheiten eines

Patienten Einfluß auf die Dignität eines Lungenrundherdes haben. Dabei wurde zunächst nicht unterschieden, wie viel und wie lange die Patienten geraucht haben.

Nikotinabusus und Dignität aller Rundherde (n=202)

Lungencarcinom	117	58%
Metastase	14	7%
benigner Herd	71	35%

In unserer Studie war bei 202 Patienten ein Nikotinabusus dokumentiert. Der histologische Befund ergab in 117 (58%) Fällen ein Lungencarcinom und in 14 (7%) der Fälle die Metastase eines anderen Primärtumors. 71 (35%) der Lungenrundherde bei bekanntem Nikotinabusus waren gutartig.

Nikotinabusus und Dignität der Rundherde <21mm (n=124)

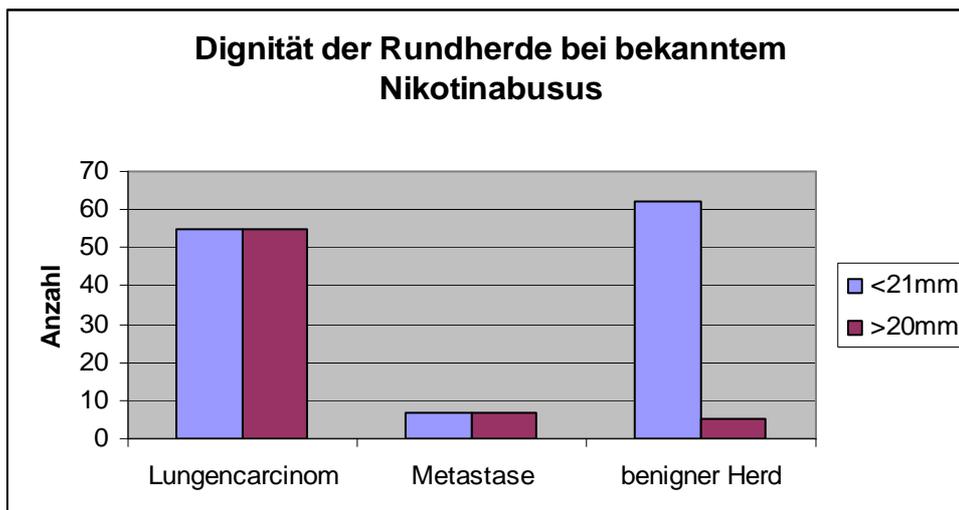
Bei den Patienten mit einem Rundherd kleiner 21mm Durchmesser war ein Tabakkonsum in 124 Fällen dokumentiert. 55 (44%) dieser Herde entsprachen einem primären Malignom der Lunge, 7 (6%) entsprachen Metastasen und weitere 62 (50%) dieser Rundherde waren benigne.

Nikotinabusus und Dignität der Rundherde >20mm (n=67)

Nikotinabusus war bei 67 Patienten mit Rundherdgröße über 20mm Durchmesser bekannt. Von diesen wurde in 55 (82%) Fällen ein Lungencarcinom diagnostiziert, 7 (11%) der Herde entsprachen Metastasen, 5 (8%) der Rundherde waren gutartig.

Nikotinabusus und Dignität der Rundherde unbekanntem Durchmessers (n=11)

Bei den Rundherden unbekanntem Durchmessers war in 11 Fällen ein Nikotinabusus bekannt. In 7 (64%) Fällen entsprach der Herd einem primären Malignom der Lunge, weitere 4 (36%) Herde waren gutartiger Natur.



Ergebnisse der logistischen Regression

Die univariate logistische Regression zeigte einen signifikanten Einfluss des Nikotinabusus auf die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms als histologisches Korrelat des Rundherdes (alle Rundherde: $n=253$, Wald=9,448, $p=0,002$, Nagelkerke $R^2=0,052$; Erstdiagnosen: $n=177$, Wald=6,129, $p=0,013$, Nagelkerke $R^2=0,047$).

Auch in der multivariaten logistischen Regression mit $n=126$ (Erstdiagnosen: $n=89$) zeigte der Nikotiabusus einen signifikanten Einfluss mit Wald=6,691 (3,931) und $p=0,010$ (0,047).

Dignität der Rundherde bei Nichtraucherern

Zum Vergleich werden die Nichtraucher betrachtet, die auch in der Vergangenheit keinen Nikotinabusus betrieben haben.

Dignität aller Rundherde bei Nichtrauchern ($n=51$)

In der Studie wurden 51 Patienten berücksichtigt, bei denen ausdrücklich kein Nikotinabusus betrieben worden ist. 17 (33%) dieser Patienten erkrankten an einem Lungencarcinom, bei 10 (20%) Patienten entsprach der Herd einer Metastase und bei 24 (47%) ergab die histologische Untersuchung eine gutartige Veränderung als Korrelat des Rundherdes.

Dignität der Rundherde <21mm bei Nichtrauchern (n=36)

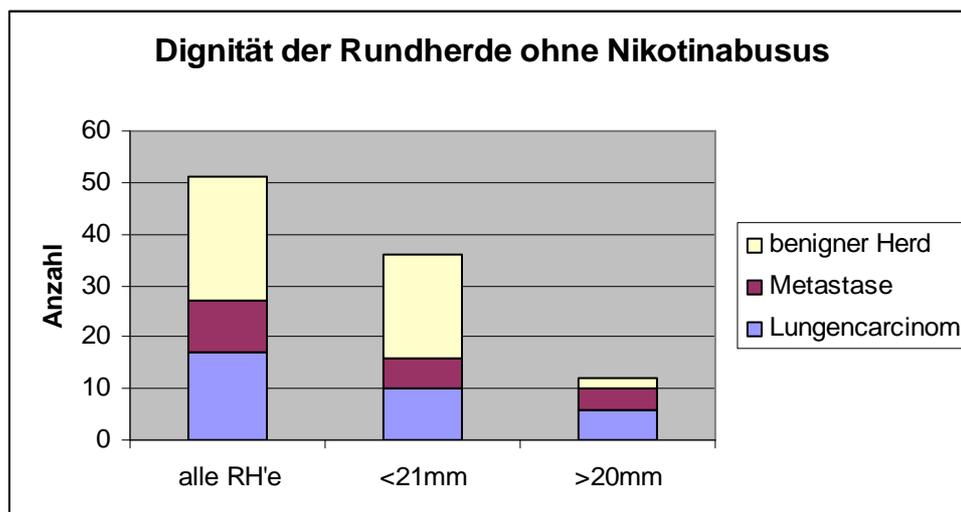
Von den 36 Nichtrauchern mit Herdgröße kleiner 21mm Durchmesser erkrankten 10 (28%) an einem Lungencarcinom. Bei 6 (17%) dieser Patienten wurde eine Lungenmetastase diagnostiziert und in 20 (56%) Fällen war der Herd benigne.

Dignität der Rundherde >20mm bei Nichtrauchern (n=12)

Die histologische Untersuchung der Rundherde über 20mm Durchmesser ergab bei den 12 Nichtrauchern in 6 (50%) Fällen die Diagnose eines primären Lungenmalignoms, 4 (33%) der Herde entsprachen Metastasen, die übrigen zwei (17%) Herde wurden als gutartig eingestuft.

Dignität der Rundherde unklaren Durchmessers bei Nichtrauchern (n=3)

Drei Patienten mit Rundherd unklarer Größe haben nicht geraucht. Bei einem (33%) Herd handelte es sich um ein Lungencarcinom, in den verbleibenden zwei (66%) Fällen war der Rundherd gutartig.



Dignität der Rundherde in Abhängigkeit von der Quantität des Nikotinabusus

Da Nikotinabusus eine der Hauptursachen darstellt, ein pulmonales Malignom zu bekommen, sind noch einmal sämtliche Fälle untersucht worden, bei denen die Rauchgewohnheiten (Nichtraucher bzw. Raucher [in pack-years, 1 p.y. entspricht 1 Schachtel Zigaretten pro Tag und Jahr]) bekannt waren, und bei denen ein Lungencarcinom <21mm diagnostiziert wurde.

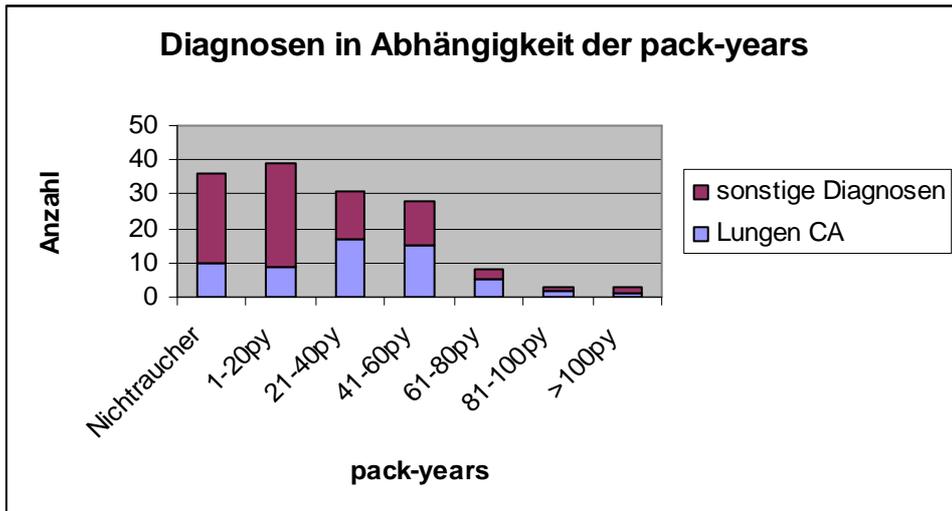
Anzahl der Lungencarcinome <21mm bei quantifiziertem Nikotinabusus (n=59)

Von diesen 59 Patienten mit dokumentierten Rauchgewohnheiten, die an einem Lungencarcinom unter 21mm Durchmesser operiert wurden, waren 10 Nichtraucher. Bei 9 Patienten war ein Nikotinabusus zwischen ein und 20 p.y., bei 17 Patienten ein Abusus zwischen 21 und 40 und bei 15 Patienten einer zwischen 41 und 60 p.y. dokumentiert. Der Tabakkonsum lag bei 5 Patienten zwischen 61 und 80, bei 2 Patienten zwischen 81 und 100 und bei einem Patienten über 100 p.y..

Bei der gleichen Patientengruppe mit Rundherdgröße unter 21mm Durchmesser ist in 89 Fällen nach der histologischen Aufarbeitung die Gutartigkeit des Herdes bzw. eine Metastase bei anderem Primärius festgestellt worden. Auch hier wurde die Häufigkeit mit den Rauchgewohnheiten in Verbindung gebracht.

Anzahl der Herde <21mm bei quantifiziertem Nikotinabusus, bei denen es sich nicht um ein primäres Lungencarcinom handelt (benigne Herde und Metastasen) (n=89)

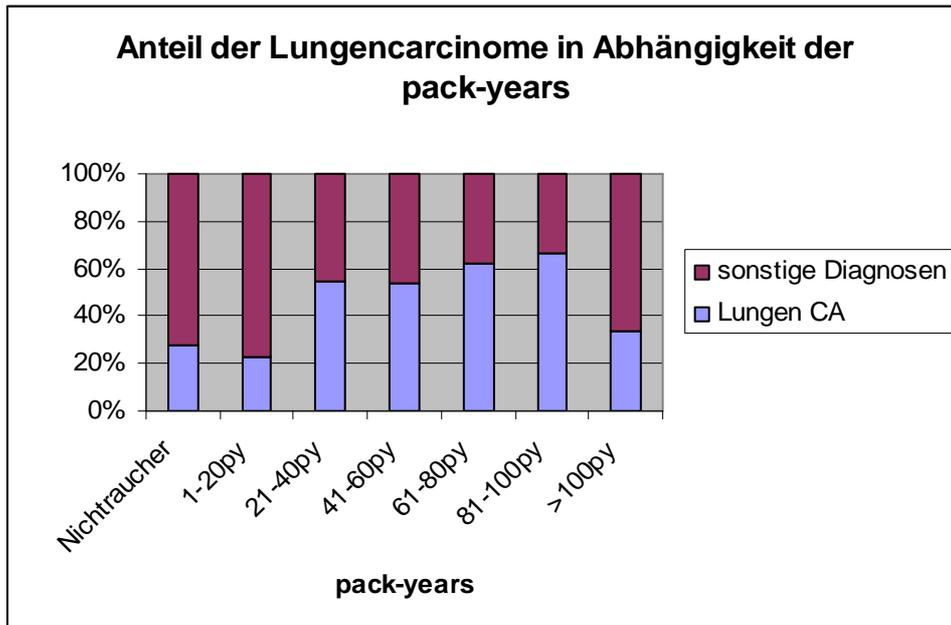
Unter den 89 Patienten mit Rundherdgröße unter 21mm Durchmesser bei denen kein Lungencarcinom diagnostiziert wurde, befanden sich 26 Nichtraucher. Bei 30 Patienten war ein Nikotinabusus zwischen einem und 20 p.y. dokumentiert, bei 14 Patienten einer zwischen 21 und 40 p.y.. Der Zigarettenkonsum lag bei 13 Patienten zwischen 41 und 60, bei 3 Patienten zwischen 61 und 80 und bei einem Patienten zwischen 81 und 100 p.y.. In einem Fall wurde ein Nikotinabusus von über 100 p.y. beschrieben.



Die Anzahl der Lungenneoplasien wurde nun mit der Anzahl der sonstigen Diagnosen bei bekannten Rauchgewohnheiten ins Verhältnis gesetzt.

Verhältnis Lungencarcinom zu sonstigen Diagnosen bei Rundherden <21mm in Abhängigkeit der Rauchgewohnheiten

Das Verhältnis zwischen Lungencarcinom und sonstiger histologischer Diagnose (Metastasen und benigne Veränderungen) für Rundherde kleiner 21mm Durchmesser war bei Nichtrauchern 10:26. In der Gruppe zwischen einem und 20 p.y. war es 9:30, in der Gruppe zwischen 21 und 40 p.y. 17:14, in der zwischen 41 und 60 p.y. 15:13, in der Gruppe zwischen 61 und 80 p.y. 5:3, in der zwischen 81 und 100 p.y. 2:1 und in der Gruppe über 100 p.y. war das Verhältnis zwischen Lungencarcinom und sonstiger histologischer Diagnose 1:2.

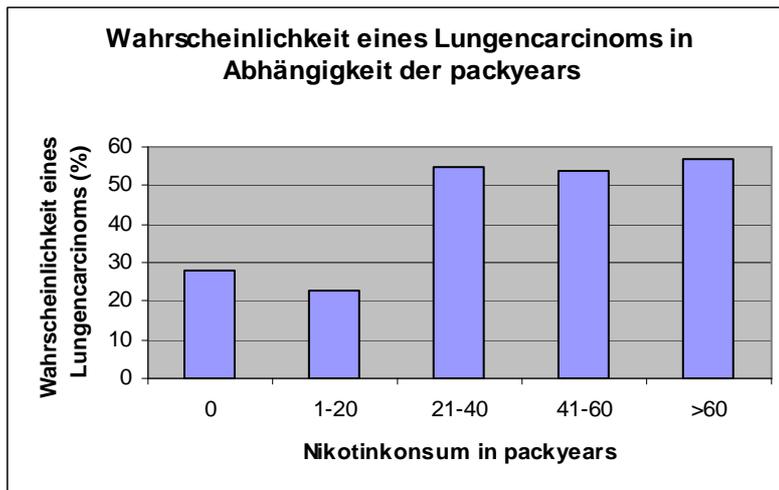


Im nächsten Schritt wurde errechnet, wie hoch in dem untersuchten Patientengut die Wahrscheinlichkeit war, dass es sich bei dem Rundherd <21mm, in Abhängigkeit von den pack-years, um ein primäres Malignom der Lunge handelte. Hierbei wurde, wegen der geringen Anzahl, die Gruppe mit mehr als 60 p.y. zusammengefasst.

Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei dem Rundherd <21mm um ein Lungencarcinom handelt in Abhängigkeit von den pack-years

Nichtraucher	28%
1-20py	23%
21-40py	55%
41-60py	54%
>60py	57%

Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich in unserer Studie bei einem Rundherd unter 21mm Durchmesser um ein Primär malignom der Lunge handelte war für Nichtraucher 28%. Für Patienten mit einem Nikotinabusus zwischen einem und 20 p.y. betrug es 23%, für Patienten mit einem Abusus zwischen 21 und 40 p.y. 55% und für Patienten mit einem Zigarettenkonsum zwischen 41 und 60 p.y. betrug es 54%. In dem Fall, dass der Zigarettenmißbrauch über 60 p.y. lag, ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von 57%, dass es sich bei dem Rundherd unter 21mm um ein Lungencarcinom handelte.



Risikoprofil und radiologischer Befund als Indikator für die Dignität eines diagnostizierten Rundherdes

Nachdem der pulmonale Rundherd unter multiplen Gesichtspunkten analysiert worden ist, wurde abschließend geprüft, ob sich aus den verschiedenen Risikofaktoren sowie dem radiologischen Befund eine definitive Aussage machen lässt, ob es sich bei einem diagnostizierten Herd um eine maligne pulmonale Neubildung handelt oder nicht.

Hierzu wurden alle Nichtraucher, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als 61 Jahre waren und bei denen ein Rundherd, der kleiner 21mm war, im Röntgenbefund als glatt beschrieben war, herausgefiltert. Auf insgesamt 6 Fälle trafen diese Voraussetzungen zu. Bei drei der Rundherde handelte es sich um niedrigmaligne Carcinoide, zwei Herde waren gutartiger Natur, bei einem Herd blieb die Diagnose auch nach histologischer Untersuchung unklar.

Umgekehrt waren 48 der insgesamt 50 Herde größer 20mm Durchmesser mit unscharfer Randkontour bei Rauchern jenseits des 60. Lebensjahres maligner Genese. In 44 Fällen handelte es sich um primäre Lungencarcinome und in vier Fällen um die Metastase eines anderen Primarius. Bei den gutartigen Veränderungen wurden ein Hamartom und ein fibröser Tumor diagnostiziert.

Allgemeine statistische Ergebnisse

In den univariaten logistischen Regressionen erwiesen sich bei allen Rundherden sowie bei den Erstdiagnosen die Parameter Rauchen, Alter, kontinuierlicher sowie dichotomer

Rundherddurchmesser und Randkontur als signifikant. Um zu entscheiden, ob der dichotomisierte oder der kontinuierliche Durchmesser einen besseren Prädiktor darstellt, wurde alternativ mit beiden Variablen die multivariate Regression durchgeführt. Dabei erwies sich bei allen Rundherden die dichotome Variante als überlegen, sowohl was die Gesamtgüte des Modells (Nagelkerke=0,269 vs. 0,245) als auch was die Signifikanz des Prädiktors ($p(\text{Wald})=0,008$ vs. 0,037) betrifft. Bei den Erstdiagnosen zeigte sich ein entsprechendes Ergebnis mit Nagelkerke=0,284 vs. 0,262 und $p(\text{Wald})=0,019$ vs. 0,055. Die Einflüsse der einzelnen Variablen wurden in den entsprechenden Unterkapiteln behandelt.

Unterschiedliche Fallzahlen in den uni- und multivariaten Regressionen sind durch fehlende Werte bedingt.

Bei der deskriptiven Beschreibung ist eine Abweichung von 100% in der Summe im Ergebnisteil ist durch Rundungsfehler bedingt.

Diskussion

Lungenrundherde sind häufige Befunde bei radiologischen Routineuntersuchungen der Lunge. Oft sind diese das Korrelat gutartiger Veränderungen, aber auch Lungencarcinome oder Metastasen anderer Primarien können im Röntgenbild als Rundherd imponieren.

Läßt sich anhand des radiologischen Befundes vorhersagen, ob es sich bei dem Herd um ein Malignom oder ein benignes Geschehen handelt? Welche Rolle bezüglich der Dignität eines Rundherdes spielen Alter des Patienten und sonstige Risikofaktoren wie Nikotinabusus und Asbestbelastung?

Kann man also aus der Kombination aus persönlichem Risikoprofil und radiologischem Befund Empfehlungen herleiten, inwieweit ein neu diagnostizierter Rundherd zur Histologiegewinnung reseziert werden muß, oder ob röntgenologische Verlaufskontrollen ausreichen? Welche Strategien im Umgang mit einem neu entdeckten pulmonalen Rundherd sind für die Praxis sinnvoll?

Größenverteilung der Rundherde unklarer Dignität

Da die radiologischen Angaben der Herde je nach Untersucher und Untersuchungstechnik (konventionelles Röntgen, CT, MRT) variieren und sich oft von der tatsächlichen Größe des operierten Herdes unterscheiden, wurde für die Studie der histologische Durchmesser gewählt.

Vor allem der kleine Rundherd stellt den Kliniker vor ernsthafte Probleme. Ein Lungencarcinom kann einerseits in einem frühen und damit quoad vitam günstigen Stadium operiert werden, andererseits sollten unnötige operative Eingriffe bei gutartiger Diagnose vermieden werden [Feragalli et al 2005]. Es werden daher die 166 kleinen Rundherde unter 21mm Durchmesser gesondert betrachtet.

Auch Libby [Libby et al. 1995] hat in einer ähnlichen Studie die Herde kleiner bzw. größer 2cm unterschieden, Ginsberg hat Rundherdgrößen bis 3 cm Durchmesser in 0,5 cm Schritten differenziert betrachtet [Ginsberg et al. 1999].

Dignität der Rundherde

Insgesamt handelte es sich bei den Rundherden der Studie in 62% der Fälle um bösartige Veränderungen. In der Gruppe <21mm betrug der Anteil der Malignome 49%, in der >20mm Durchmesser 90%. Andere Studien geben ein Malignomanteil von 53% insgesamt, bzw. 43% bei Herden <21mm an [Libby et al. 1995]. Congregado Loscertales beschreibt einen Anteil von 68% Malignomen bei 182 untersuchten solitären Rundherden [Congregado Loscertales et al. 2002]. Laut Fletcher variiert der Anteil der bösartigen Veränderungen je nach Quelle und Design der Studie zwischen 10% und 68% [Fletcher 2002].

Zusammenfassend lässt sich aber bestätigen, dass ein deutlicher Zusammenhang besteht zwischen Rundherdgröße und Wahrscheinlichkeit der Malignität. Auch in der statistischen Regression, sowohl uni-, wie auch multivariat, war die Rundherdgröße signifikant für die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms.

Der Anteil von Metastasen betrug bei allen Rundherden 10%. Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben anderer Autoren überein, die einen Anteil von 10% [Mery et al. 2004] bzw. 12% [Congregado Loscertales et al. 2002] Metastasen bei Rundherden der Lunge beschreiben.

Geschlechterverteilung der Lungencarcinome

Von den 137 Lungencarcinomen der Studie fielen 66% (90) auf den männlichen, 34% (47) auf den weiblichen Anteil der Bevölkerung. Dieses entspricht einer Verteilung von nahezu 2:1, dabei spielt die Tumorgöße keine wesentliche Rolle.

Dieses Ergebnis entspricht der allgemeinen Erkenntnis epidemiologischer Untersuchungen. Seit den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts steigt der Anteil der Frauen, die an einem Lungencarcinom erkranken infolge der veränderten Rauchgewohnheiten vor allem in den Industrienationen stetig [Quoix et al. 2005]. 1979 war in der Bundesrepublik die Inzidenz (Sterbefälle auf 100.000 Einwohner) des Lungencarcinoms bei Männern 70,5, bei Frauen 11,5. Im Vergleich dazu zeigen die Inzidenzzahlen des Jahres 1990 einen deutlichen Zuwachs, vor allem bei den Frauen (74,2 bzw. 17,3). Schmidt führt die steigende Zahl an malignen Lungentumoren auf den gesteigerten Zigarettenkonsum der Frauen zurück [Schmidt 2000].

Eine ähnliche Entwicklung zeigen auch zwei Kohortenstudien des pathologischen Institutes in Heidelberg der Jahre 1983/84 und 1994. Der Anteil der Frauen bei Lungencarcinomen nahm von 10% auf 29% zu [Kayser et al. 1997].

Bezüglich der Wahrscheinlichkeit, ein Lungencarcinom bei gleichen sonstigen Rauchgewohnheiten zu entwickeln, scheint es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede zu geben [Bain et al. 2004], [Kreuzer et al. 2000], so dass das männliche Geschlecht alleine als Risikofaktor für pulmonale Neoplasien keine Rolle spielt. Auch in unserer Studie war das männliche Geschlecht nicht signifikant für die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms.

Verteilung der Operationen nach Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten, die an einem Rundherd unklarer Genese operiert wurden betrug 60,4 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 28, der älteste 81 Jahre alt. Ein Altergipfel lag mit 38% der durchgeführten Eingriffe bei 61-70 Jahren.

In einem von Murasugi untersuchten Patientengut bei denen eine diagnostische Thorakoskopie durchgeführt wurde, war das durchschnittliche Alter mit 59,5 Jahren ähnlich [Murasugi et al. 2001]. Bei einer Studie von Congregado Loscertales betrug das durchschnittliche Alter der Patienten 59,2 Jahre [Congregado Loscertales et al. 2002].

Die Verteilung nach Altersklassen entspricht in etwa der Altersverteilung des nicht kleinzelligen Bronchialcacinoms. Auch hier liegt der Altersgipfel um die 70 Jahre [Schmidt 2000]. Es wurde also vor allem in der Altersgruppe ein thoraxchirurgischer Eingriff durchgeführt, in der ein Lungencarcinom als Korrelat für den pulmonalen Rundherd wahrscheinlich ist.

Dignität der Rundherde in Abhängigkeit vom Alter des Patienten

Neben der Rundherdgröße stellt das Alter eines Patienten einen deutlichen Risikofaktor für die Malignität eines Rundherdes dar [Cardillo et al. 2003]. Auch in dieser Studie nimmt der Malignomanteil mit steigendem Alter stetig zu

Bei den Rundherden <21mm lag der Anteil der Malignome in keiner Altersklasse unter 32% (Gruppe der Patienten 41-50 Jahre). Bei den Patienten über 70 Jahre betrug er sogar 68%.

Die Rundherde >20mm waren in allen Altersklassen mit 88% bis 95% zumeist maligne. Der Anteil der Metastasen (variiert von 6-14%) ist in den einzelnen Altersklassen recht konstant.

Zusammenfassend nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Malignität mit steigendem Alter und größerem Durchmesser des Rundherdes zu. Allerdings war etwa ein Drittel der Rundherde <21mm im Durchmesser auch bei jüngeren Patienten (42% [5] bei Patienten jünger als 41 Jahre, 32% [8] bei Patienten 41 bis 50 Jahre) maligne. Es lässt sich also keine statistisch gesicherte Aussage über die Dignität eines solchen Herdes machen, sodass die Forderung nach histologischer Abklärung bei jedem unklaren Herd besteht.

Auch Cardillo sieht einen Zusammenhang zwischen Alter des Patienten, Größe des solitären Rundherdes und der Wahrscheinlichkeit einer Malignität. Er empfiehlt die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) als minimalinvasive Diagnostik [Cardillo et al. 2003].

Häufigkeit von Lungencarcinomen in Abhängigkeit vom Alter des Patienten

Die Zahl der in der Studie diagnostizierten Lungencarcinome nahm unabhängig von der Tumorgöße mit steigendem Alter stetig zu, wobei ein deutlicher Gipfel mit 42% (57) der Fälle in der Altersklasse zwischen 61 und 70 Jahren zu sehen ist. Der Anteil der 71-80jährigen Patienten ist mit 22% (30) deutlich geringer.

Dieses bestätigt die Aussage von Schmidt, der einen Altersgipfel bei Lungencarcinomen bei Männern und Frauen um 65 Jahre beschreibt [Schmidt 2000].

Hohes Alter ist als unabhängiger Risikofaktor anzusehen, an einem Lungencarcinom zu erkranken [Tumorregister München 2001]. Auch in unserer Studie war das Alter des Patienten in der univariaten statistischen Progression signifikant für die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms.

Dennoch waren 2% (3) der Lungencarcinompatienten jünger als 41 Jahre und sogar 11% (15) der Patienten jünger als 51 Jahre. Demzufolge schließt junges Alter die Diagnose eines Lungencarcinoms nicht aus.

Das „Tumorregister München“ kommt für die Jahre 1990-1993 auf ähnliche Zahlen, wobei dort bei 689 Patienten keiner unter 25 Jahre an einem Lungencarcinom erkrankt war [Tumorregister München 2001].

Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einem Rundherd bei Patienten unter 25 Jahren um ein Lungencarcinom handelt, ist demnach als äußerst gering einzuschätzen.

Histologische Klassifikation der primären pulmonalen Malignome

Die am häufigsten diagnostizierten Subtypen der Lungencarcinome der Studie waren das Adenocarcinom (41%), das Plattenepithelcarcinom (23%), das Großzellige Carcinom (12%), das Carcinoid (9%), sowie das kleinzellige Carcinom (7%), wobei keine relevanten Unterschiede der Verteilung in Bezug auf die Herdgröße festzustellen war.

Deutliche Unterschiede hingegen zeigten sich zu der generellen Häufigkeitsverteilung der Lungencarcinome in Subtypen. Schmidt gibt die Verteilung für die Haupttypen wie folgt an: Plattenepithelcarcinom 35-60%, Kleinzelliges Carcinom 15-25%, Adenocarcinom 15-25%, Carcinoid 2% [Schmidt 2000].

Die abweichenden Zahlen lassen sich durch die Lage der einzelnen Carcinomarten erklären. Die eher zentral liegenden Carcinomarten Plattenepithel-Carcinom und Kleinzelliges Carcinom sind leichter einer präoperativen Diagnostik durch Bronchoskopie und Biopsie zugänglich, als die meist peripher liegenden Adeno-Carcinome und Großzelligen Carcinome [Schmidt 2000], [Baaklini et al. 2000]. Neben der Lage, peripher oder zentral, ist vor allem die Tumorgröße für die endobronchiale Diagnostik entscheidend [Trkanjec et al. 2003], sodass die großen zentral gelegenen Carcinomarten in geringerem Umfang als unklare solitäre Rundherde in die Studie eingeflossen sind.

Lymphknotenbefall und Tumorstadium der primären pulmonalen Malignome

Entscheidend für die Kurabilität eines nicht kleinzelligen Lungencarcinoms durch thoraxchirurgische Operation ist unter anderem das Tumorstadium (AJCC) und der Grad der regionären Lymphknotenmetastasierung [Strand et al. 2006]. Die 5-Jahres-Überlebensrate als Maß für den Erfolg einer Resektion quoad vitam nimmt mit steigendem Tumorstadium deutlich ab, wobei je nach Studie für das Stadium Ia (T1N0) 5-Jahres-Überlebensraten von 55% [Henschke et al. 2003] bis gar 92,7% [Fernandes et al. 2003] angegeben werden.

Laut Chang liegt diese für das Stadium II b (T2N1 und T3N0) bei <50% [Chang et al. 2003]. Für Stadium III und IV werden 5-Jahres-Überlebensraten von deutlich <30% beschrieben [Schmidt 2000].

In unserer Studie lag der Anteil der Patienten, die im Stadium Ia und Ib operiert wurden bei den kleinen Lungencarcinomen mit 75% deutlich über dem der Carcinome >20mm mit 56%. Hingegen wurden weniger Tumoren <21mm in den Stadien II (7%) und III

(7%) im Vergleich zu 11% (Stadium II) bzw. 26% (Stadium III) bei Malignomen >20mm operativ entfernt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass, wegen der geringeren Tumorgröße und der weniger ausgeprägten Lymphknotenmetastasierung, in der Gruppe der Lungencarcinome <21mm, gegenüber den pulmonalen Neoplasien >20mm, der Anteil der Carcinome, die in einem quoad vitam günstigen Stadium behandelt wurden, deutlich größer war. Somit profitieren die Patienten, bei denen ein kleines Carcinom früh mit kurativem Ansatz operiert wird, aus prognostischer Sicht von dem operativen Eingriff.

Libby beschreibt bei geringem Risikoprofil des Patienten eine mittelfristige Verlaufskontrolle eines neu entdeckten Rundherdes mittels CT als regelrechte Vorgehensweise [Libby 2004]. Wir schließen uns hingegen der Meinung Lillingtons [Lillington 1991] an, dass ein abwartendes Verhalten bei einem neu diagnostizierten Rundherd im Regelfall nicht zu rechtfertigen ist, da die Prognose des Patienten hinsichtlich Kurabilität entscheidend von einem frühen Tumorstadium abhängt. Daher gilt, dass der Zeitpunkt der Operation so früh wie möglich zu wählen ist.

Primärtumor bei Lungenmetastasen

Die Aufschlüsselung der Primärherde bei resezierten Metastasen hat wegen der geringen Fallzahl lediglich deskriptiven Charakter. Hauptanteil hier hat mit 27% das colorectale Carcinom, das neben dem Lungencarcinom das häufigste Malignom der westlichen Welt darstellt, und dessen Metastasen zu 15% pulmonal liegen [Woltmann et al. 2001]. Dies ist als einfacher Grund für die Häufung pulmonaler Metastasen in der Studie zu sehen.

Radiologische Befunde der pulmonalen Rundherde

Der pulmonale Rundherd stellt einen häufig gestellten radiologischen Befund dar. Für das weitere Prozedere wäre es wünschenswert, schon anhand der CT Bilder eine definitive Aussage über die Dignität eines neu entdeckten Herdes machen zu können. In den letzten Jahren sind aus diesem Grunde zahlreiche Studien erfolgt, die einzelne CT morphologische Veränderungen auf die Vorhersagbarkeit über die Dignität eines Rundherdes geprüft haben.

Als radiologische Malignitätskriterien gelten unter anderem Größenprogredienz, Spikulae [Ohtsuka et al. 2003], unregelmäßige Randkontur [Furuya et al. 1999], angrenzende

Blutgefäße [Erasmus et al. 2000], Lufteinschlüsse [Jiang et al. 1998], Anschluss ans Bronchialsystem [Ohtsuka et al. 2003] sowie die sogenannte „Ground Glass Opacity“ [Li et al. 2004], eine milchglasartige Trübung, die als verminderte Strahlentransparenz im HRCT sichtbar ist und Hinweise auf einen aktiven Prozess gibt.

Verkalkungen [Watanabe 1990], sowie Fetteinschlüsse [Jiang et al 1998] innerhalb der Rundherde sind eher bei gutartigen Veränderungen zu finden.

Ein Pleurakontakt des Herdes lässt je nach Studie keinen Rückschluss [Ohtsuka et al. 2003] auf die Dignität zu oder ist eher bei gutartigen pulmonalen Veränderungen zu finden [Jiang et al. 1998].

Wie in anderen Studien auch hat Murakami versucht, aus einer Kombination dieser Kriterien eine definitive Vorhersagbarkeit über die Dignität eines Herdes zu machen [Murakami et al. 2004]. Er kommt zu dem Ergebnis, dass sich zwar anhand des radiologischen Befundes eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der Dignität eines Rundherdes, nicht aber eine definitive Aussage darüber machen lässt [Li et al. 2004].

Randkontur

In unserer Studie wurden die Röntgen- und CT Aufnahmen von verschiedenen Radiologen befundet. Demzufolge unterscheiden sich diese Befunde zum Teil erheblich in ihrer Ausführlichkeit. Der Durchmesser sowie die Randkontur der einzelnen Herde wurden in den meisten Fällen beschrieben, der radiologische Verlauf war durch den Vergleich mit Vorbefunden ersichtlich. Randkontur und radiologischer Verlauf sind so zur weiteren Analyse in die Studie eingeflossen.

Zur Beurteilung, ob es sich bei einem neu diagnostiziertem Rundherd um ein Lungencarcinom, eine Metastase eines anderen Primärtumors oder um eine gutartige Veränderung handelt, wird oft die Randkontur im Röntgenbild als Kriterium gewählt. Unscharfe, polycyclische Ränder mit Spikulae sollen einen Hinweis auf eine maligne Ursache des Rundherdes geben. Laut Li gilt ist ein glatt begrenzter Herd als gutartig einzustufen [Li et al. 2004].

Von denen in der Studie untersuchten Bronchialcarcinomen war die Randkontur im radiologischen Befund in 20% der Fälle (27) als glatt bzw. scharf und in 31% (43) der Fälle als unscharf bzw. polycyclisch beschrieben. In 49% (67) fehlte eine Angabe, oder es wurden widersprüchliche Aussagen (3) gemacht.

Bei den Lungencarcinomen <21mm war der Anteil der als glatt beschriebenen Herde mit 25% (17) sogar fast so groß wie der als unscharf begrenzt befundenen Herde mit 28% (19).

Bei den größeren Lungencarcinomen >20mm hingegen waren nur noch 16% (10) als glatt begrenzt befundet, gegenüber 35% (22), die als unscharf begrenzt beschrieben wurden. In der statistischen Regression war die unscharfe Randkontur bei der univariaten Untersuchung signifikant, bei der multivariaten hingegen nicht signifikant für die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms.

Die retrospektive Analyse hat demnach ergeben, dass ein glatt begrenzter Rundherd im Röntgenbild vor allem bei kleinen Befunden ein Lungencarcinom nicht ausschließen lässt. Diese Aussage deckt sich mit denen mehrerer Studien, wobei zur Beurteilung der Dignität neben der Randkontur auch noch weitere radiologische Befunde zur Vorhersage der Dignität hinzugezogen worden sind.

Vor allem maligne Herde wurden in diesen Studien häufig nicht als solche identifiziert [Seemann et al. 2000], [Mitani et al. 1995], [Takanashi et al. 1995].

Daraus ergibt sich, dass vor allem der kleine Rundherd trotz fehlender radiologischer Malignitätskriterien thoraxchirurgisch entfernt werden sollte.

Radiologischer Verlauf

Neben der Randkontur eines Rundherdes spielt außerdem der radiologische Verlauf eines Rundherdes eine entscheidende Rolle zur Vorhersage über die Dignität. Größenprogredienz ist bei pulmonalen Malignomen deutlich häufiger zu beobachten, als bei gutartigen Veränderungen [Ohtsuka et al 2004], so dass die aktuellen Richtlinien bei einem neu entdeckten Rundherd radiologische Verlaufskontrollen zur Beurteilbarkeit der Wachstumstendenz vorsehen [MacMahon et al. 2005]. Laut Lillington ist davon auszugehen, dass es sich bei einem Rundherd, der seine Größe innerhalb von 20-400 Tagen verdoppelt, um ein Malignom handelt [Lillington 1991].

Bei einem Großteil der Herde, die in der vorliegenden Studie betrachtet worden sind, handelte es sich um Erstdiagnosen (70%). Nur in 19% der Fälle wurde eine Größenzunahme beschrieben, speziell bei den Veränderungen über 20mm Durchmesser. Größenkonstante Befunde gab es hingegen eher bei den kleinen Rundherden.

Dieses ist zum einen dadurch zu erklären, dass vor allem bei den kleinen Herden wegen des geringen Durchmessers eine Größenzunahme nicht in dem Maße auffällt, wie bei

größeren Befunden. Zum anderen haben wir ja bereits erläutert, dass der Anteil der Malignome mit Wachstumstendenz in der Gruppe der Herde >20mm deutlich höher ist.

Zur Beurteilung der Frage, ob radiologische Verlaufskontrollen für die Prognose eines Patienten ratsam sind, müssen die histologischen Diagnosen größenkonstanter und größenprogredienter Rundherde betrachtet werden.

Histologischer Befund größenprogredienter Rundherde

In Kenntnis der Größenzunahme als radiologisches Malignitätsmerkmal ist es nicht verwunderlich, dass es sich in der Studie bei den größenprogredienten Herden in 71% der Fälle um maligne Befunde handelte (51% [26] Lungencarcinom, 20% Metastasen[10]). Für die Diagnose eines primären pulmonalen Malignoms jedoch war die Größenprogredienz eines Rundherdes im Rahmen der statistischen Regression nicht signifikant. Bei den verbleibenden 29% (15) benignen Veränderungen waren vor allem Hamartome (14% [7]) und solitäre fibröse Tumoren (6% [3]) zu finden. Andere Diagnosen (10%) sind mit je nur einem Fall zu vernachlässigen.

Auffällig ist, dass der Anteil der malignen, größenprogredienten Veränderungen in der Gruppe <21mm mit 57% (16) deutlich kleiner ist als in der Gruppe >20mm, wo er 91% (20) beträgt.

Dennoch bleibt festzustellen, dass ein größenprogredienter Herd zwar nicht sicher maligne ist [Alessi et al. 1985], Wachstum aber dennoch eines der sichersten Zeichen zum Nachweis eines Malignoms darstellt [Kostis et al. 2003].

Vor diesem Hintergrund sollte jeder größenprogrediente Herd, gleich welcher Größe, histologisch abgeklärt werden.

Histologischer Befund größenkonstanter Rundherde

Größenkonstant waren insgesamt 19 der untersuchten Herde. Davon 15 in der Gruppe <21mm, und jeweils zwei in der Gruppe >20mm und der mit unbekannter Größe. Bei 47% (9) der Fälle handelte es sich um primäre Lungencarcinome, 53% (10) stellten sich als gutartige Veränderungen heraus, davon 9 in der Gruppe <21mm.

Entscheidend ist aber, dass der Anteil der Lungencarcinome auch bei den größenkonstanten Herden <21mm mit 40% (6) fast die Hälfte der Fälle ausmacht. Diese

Herde haben in einem Zeitraum von drei Monaten bis zu vier Jahren nicht an Größe zugenommen.

Somit ist auch die Abwesenheit einer Größenprogredienz kein sicheres Zeichen für die Gutartigkeit eines solitären Lungenrundherdes. In Anbetracht der Tatsache, dass eine frühe Resektion des Lungencarcinoms oft mit einem frühen Tumorstadium und damit einer großen Heilungschance vergesellschaftet ist, sollten auch kleine Rundherde histologisch abgeklärt und thoraxchirurgisch versorgt werden.

Libby rät hingegen, dass bei wenigen Risikofaktoren ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt ist, und dass stattdessen in regelmäßigen Abständen Kontroll-CT's der Thoraxorgane durchgeführt werden sollten [Libby et al. 2004].

Diederich hat das CT als Screening-Methode für Lungencarcinome bei Rauchern evaluiert. Eine weitere Diagnostik wurde nur bei den Fällen durchgeführt, die im CT Malignitätskriterien aufwiesen, oder die eine deutliche Größenprogredienz zeigten. So wurde nur in 27% der Fälle wegen benigner Veränderungen eine invasive Diagnostik durchgeführt.

Von den 10 detektierten Carcinomen waren 7 im Stadium I, eines Stadium IIIa und zwei sogar im Stadium IV. Innerhalb der Studie wurden zudem 5 Patienten mit symptomatischen Bronchialcarcinomen behandelt, welche durch das Screening nicht entdeckt wurden. Somit sind nur 7 der 15 Lungencarcinome in einem prognostisch günstigen Stadium reseziert worden.

Diederich kommt zu dem Ergebnis, dass die Einsetzbarkeit des CT's als Screeningmethode limitiert ist. Zudem zeigt die Studie, dass eine Größenkonstanz ein Malignom nicht ausschließt, und dass auf der anderen Seite Herde, bei denen eine deutliche Größenprogredienz zu sehen ist, oft erst im fortgeschrittenen Tumorstadium operiert werden [Diederich et al. 2004].

Es bleibt die Feststellung, dass sich zwar durch bildgebende Diagnostik eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der Malignität eines Rundherdes machen lässt, dass aber vor allem kleine Lungencarcinome oft nicht als solche erkannt werden [Paslawski et al. 2004]. Dennoch scheint es möglich, aus einer Kombination von verschiedenen radiologischen Teilaspekten einen Großteil der gutartigen Veränderungen als solche zu diagnostizieren ohne primäre Lungenmalignome zu übersehen [Murakami et al. 2004].

Lage des pulmonalen Rundherdes

Ein wesentlicher Bestandteil der präoperativen Diagnostik pulmonaler Herde ist die Bronchoskopie, bei der sich in vielen Fällen Material für eine zytologische bzw. histologische oder bakteriologische Untersuchung entnehmen lässt. Dieses gilt insbesondere für zentrale, also hilusnah bzw. mediastinal gelegene Veränderungen. Nicht selten aber gibt es Lungenrundherde, die sich einer präoperativen Probeentnahme zur histologischen Begutachtung entziehen. Diese sind aufgrund der anatomischen Verhältnisse oft peripher gelegen, und somit mit dem Bronchoskop schlecht zu erreichen. Da in unserer Studie der Rundherd unklarer Ätiologie untersucht wurde, erklärt sich der mit 90% hohe Anteil peripherer Veränderungen. Dieses deckt sich mit einer Untersuchung über diagnostische Thorakoskopien bei unklaren pulmonalen Rundherden von Jimenez, der einen Anteil von 93,3% peripher gelegener Herde beschreibt [Jimenez 2001].

In Zusammenhang mit der Rundherdgröße gab es keine bedeutenden Unterschiede in der Lokalisation der Herde.

Histologischer Befund zentraler Rundherde

Unter den zentral gelegenen Rundherden waren 63% (10) maligner Natur, was dem Gesamtanteil der Malignome der Studie entspricht. Die Tatsache, dass ein unklarer Rundherd zentral liegt, lässt also keinen Rückschluss auf eine höhere Malignitätswahrscheinlichkeit gegenüber peripheren Herden zu.

Histologische Befunde benigner Rundherde

Häufigste Diagnose bei den 100 gutartigen Veränderungen der Studie war mit 40% das Hamartom, gefolgt von 27% entzündlichen Veränderungen. Weitere Diagnosen waren eher selten. Bezüglich der Herdgröße gab es keine auffälligen Unterschiede. Sowohl in der Gruppe der Rundherde <21mm, wie auch in der Gruppe >20mm war das Hamartom mit 39% (33) und 37,5% (3) häufigste Korrelat zum Rundherd.

Andere Studien zeigen ähnliche Zahlen. So beschreibt Turpin einen Anteil von 43% Hamartomen und 39% entzündliche Veränderungen [Turpin et al. 1998]. Auch in einer Studie von Ginsberg bilden die Hamartome die häufigsten gutartigen Korrelate (18%)

pulmonaler Rundherde, gefolgt von intrapulmonalen Lymphknoten (13%) [Ginsberg et al. 1999].

Obwohl es radiologische Befunde gibt, die für ein Hamartom typisch sind (Fettanteile im Rundherd, Verbindung zu Pulmonalarterienästen), lässt sich das Hamartom heute noch nicht eindeutig röntgenologisch diagnostizieren [Lien et al. 2004], [Kanauchi et al. 2004]. Laut Schmidt macht auch das Hamartom häufig Symptome wie chronischen Husten und Hämoptoe, außerdem neigt es in seltenen Fällen zu maligner Entartung [Schmidt 2000], [Trahan et al. 2006]. Aus diesen Gründen ist auch beim Hamartom eine chirurgische Therapie zu empfehlen. Daher muss die exakte Diagnose des Hamartoms mittels CT nicht unbedingt verlangt werden.

Verteilung der benignen Rundherde nach Alter des Patienten

Die Altersverteilung der durchgeführten Eingriffe bei gutartigen Herden verhält sich ähnlich wie die bei Patienten mit Lungencarcinomen. Die Anzahl der durchgeführten Operationen nahm mit steigendem Alter zu, ein Gipfel lag in der Altersgruppe von 61-70 Jahren. Der Anteil der jüngeren Patienten (<51 Jahre) ist bei den gutartigen Herden mit 27% (27) etwa doppelt so hoch wie bei den Lungencarcinomen mit 11% (15).

Dieses bestätigt unsere Feststellung, dass das Alter eine entscheidende Bedeutung für die Dignität eines neu entdeckten Rundherdes hat.

Bezüglich der Rundherdgröße gab es bei den benignen Veränderungen keine wesentlichen Unterschiede bei der Altersverteilung, wobei die Gruppe der benignen Rundherde >20mm mit insgesamt nur acht Fällen wenige Rückschlüsse zulässt.

Asbestexposition als Risikofaktor für ein Lungencarcinom

Asbest ist als Risikofaktor, an einem Malignom der Lunge zu erkranken bereits seit der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts bekannt [Hagemeyer et al. 2006]. Signifikante Exposition ist anerkannter Mechanismus für die Entstehung von Pleuramesotheliomen und Lungencarcinomen [Ulvestad et al. 2004]. Dabei spielt es keine Rolle, ob bereits radiologisch eine Asbestose besteht, oder lediglich eine Asbestexposition stattfand [Hagemeyer et al. 2006]. Außerdem ist das asbestbedingte Risiko, an einem pulmonalen Malignom zu erkranken bei Nichtrauchern um bis zu dreimal höher als bei Rauchern

[Berry et al. 2004]. LaDou beschreibt einen Anteil von 5-7% aller Lungencarcinome als asbestbedingt [LaDou 2004].

In der Studie war bei insgesamt 41 Patienten eine Asbestbelastung dokumentiert. Bei den übrigen Patienten war eine Asbestbelastung entweder nicht bekannt oder zumindest nicht dokumentiert. Eine spezielle Betrachtung der Fälle ohne Asbestbelastung war also nicht möglich. Aufgrund der Aktenlage ist es nicht verwunderlich, dass Asbestbelastung in unserer Studie nicht signifikant für die histologische Diagnose eines Lungencarcinoms war. Der Anteil der primären pulmonalen Malignome der Patienten mit dokumentierter Asbestbelastung lag mit 63% (26) um 11% höher als in dem Gesamtkollektiv.

Es lässt sich demnach die Aussage stützen, dass Asbest einen weiteren Risikofaktor für das Lungencarcinom darstellt.

Nikotinabusus als Risikofaktor für ein Lungencarcinom

Hilft die Kenntnis der Rauchgewohnheiten bei der Einschätzung eines neu diagnostizierten Rundherdes bezüglich der weiteren Vorgehensweise?

Nikotinabusus gilt als Hauptrisikofaktor, an einem pulmonalen Malignom zu erkranken. Dieser Zusammenhang ist in zahlreichen Studien hinreichend belegt [Ando et al 2003], [Lubin et al. 2006].

In unserer Studie war der Anteil der primären Malignome der Lunge bei Patienten mit bekanntem Nikotinabusus in etwa doppelt so groß ist wie bei Nichtrauchern. Folglich fiel der Anteil der Metastasen und der benignen Diagnosen bei den Nichtrauchern deutlich größer aus.

Außerdem lässt sich feststellen, dass mit zunehmender Rundherdgröße auch bei Patienten ohne Tabakkonsum der Anteil der malignen Veränderungen auf 83% (10) zunimmt.

Im Rahmen der statistischen Regression war Niktinabusus sowohl bei der uni-, wie auch bei der multivariaten Untersuchung signifikant für die Diagnose eines Lungencarcinoms.

Insgesamt bestätigt dieses Ergebnis die gängige Meinung, dass Rauchen die Hauptursache für die Entstehung eines Lungencarcinoms ist, wobei die Dauer und Intensität des Nikotinabusus eine erhebliche Rolle spielen [Bach et al 2003]. Tabakkonsum soll für 80% bis 90% aller Lungencarcinome Ursache sein [Ozlu, Bulbul 2005]. Dennoch verbirgt sich hinter gut der Hälfte der operierten Rundherde bei Nichtrauchern ein

Malignom (Lungencarcinome und Metastasen), wobei das Passivrauchen nicht berücksichtigt wurde, das laut Vineis et al auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, an einem Neoplasma der Luftwege zu erkranken [Vineis et al 2005].

Somit ist ein neu diagnostizierter Rundherd unabhängig von den Rauchgewohnheiten als potentiell maligne einzustufen, und eine definitive Diagnose sollte angestrebt werden.

Dignität der Rundherde in Abhängigkeit von der Quantität des Nikotinabusus

Bei 148 Patienten, die in der Studie berücksichtigt worden sind, war das Ausmaß des Nikotinabusus, ausgedrückt in pack-years bekannt. Es zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einem kleinen Rundherd um ein primäres Lungencarcinom handelt, von ca. 25% bei Nichtrauchern bzw. einem Nikotinkonsum bis 20 pack-years auf 57% bei mehr als 60 pack-years ansteigt.

Dies bestätigt indirekt das Ergebnis von Bach et al, wobei die Wahrscheinlichkeit, an Lungenkrebs zu erkranken vom Ausmaß des Zigarettenkonsums abhängig ist [Bach et al 2003]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch M. Ando et al, die das Lungenkrebsrisiko bei 110.734 Personen in Abhängigkeit von Rauchdauer und –intensität untersucht haben [Ando et al 2003].

Risikoprofil und radiologischer Befund als Indikator für die Dignität eines diagnostizierten Rundherdes

Zentrale Frage der Studie war, inwieweit man einen Patienten mit einem diagnostizierten Rundherd unklarer Dignität zur endgültigen Sicherung der Diagnose einem operativen Eingriff unterziehen sollte.

Hierfür wurde abschließend geprüft, ob sich aus dem individuellen Risikoprofil eines Patienten in Kombination mit dem radiologischen Befund eine verlässliche Aussage über die Dignität eines Rundherdes machen lässt.

Als signifikant für die Diagnose eines Lungencarcinoms waren: hohes Alter, bekannter Nikotinabusus, Rundherdgröße >20mm sowie unscharfe Randkontour.

Von den 50 Patienten unserer Studie mit allen vier signifikanten Risikofaktoren war der Herd nur in zwei Fällen gutartig, bei den übrigen handelte es sich entweder um ein Lungencarcinom oder eine Metastase, so daß bei diesen Patienten der thoraxchirurgische Eingriff auch in kurativer Absicht zu befürworten ist.

Außerdem galt zu klären, ob die Abwesenheit von Risikofaktoren in Kombination mit einem radiologisch unauffälligen Herdbefund ein abwartendes Verhalten mit regelmäßigen computertomographischen Kontrolluntersuchungen rechtfertigt.

Von den 6 Patienten mit kleinem Rundherd (<21mm Durchmesser) mit glatter Randkontour, die keinen Nikotinabusus betrieben und jünger als 61 Jahre waren, wurde bei jedem zweiten ein Malignom diagnostiziert und anschließend in kurativer Absicht reseziert.

Die Möglichkeit, ein Lungencarcinom im frühen Stadium mit guter Aussicht auf Heilung zu therapieren rechtfertigt die frühe thoraxchirurgische Intervention.

Auch die Patienten mit einer gutartigen Veränderung der Lunge müssen nicht mit der Ungewissheit und der damit verbundenen Angst, an einem Krebsleiden erkrankt zu sein leben, wenn eine sichere Diagnosestellung nach thoraxchirurgischem Eingriff erfolgte. Auch Celik et al sehen in der videoassistierten Thorakoskopie bei unklarem Rundherd die Diagnostik der Wahl mit 100%iger Diagnosestellung und nur geringer Komplikationsrate [Celik et al 1998]. Congregado kommt zu dem Ergebnis, dass für alle kleinen Rundherde die videoassistierte Thorakoskopie das Verfahren der Wahl ist, sowohl zu diagnostischem Zwecke, als auch mit therapeutischem Anspruch [Congregado et al 2002].

Zusammenfassung

Dank der kontinuierlichen Verbesserung der radiologischen Diagnoseverfahren und -techniken, besonders des CT's, das heute Schichtdicken im Millimeterbereich zulässt, stellt der pulmonale Rundherd unklarer Dignität einen häufigen Befund dar, mit weitreichenden Konsequenzen für die nachfolgende Diagnostik und eventuelle Therapie. Sollte jeder Rundherd, gegebenenfalls auch thoraxchirurgisch, abgeklärt werden, oder ist bei geringem Risikoprofil eine abwartende Haltung mit engmaschigen radiologischen Verlaufskontrollen empfehlenswert?

Zur Klärung dieser Frage haben wir die Fälle von 263 Patienten untersucht, die in den Jahren 2000-2002 wegen eines solitären Lungenrundherdes in der Thoraxchirurgischen Abteilung des AK Harburg operiert wurden. Zu den Risikofaktoren, an einem pulmonalen Carcinom zu erkranken, gehören im Wesentlichen: Alter des Patienten, Nikotinabusus, in Abhängigkeit von Dauer und Intensität, und Asbestbelastung. Die Geschlechtszugehörigkeit stellt keinen eigenen Risikofaktor dar.

Aus röntgenologischer Sicht werden die großen Rundherde mit unscharfer Randkontur und progredientem Wachstum als malignomverdächtig eingestuft.

Nach Auswertung unseres Patientengutes muß auch der Rundherd unter 21mm Durchmesser unabhängig vom Alter, ohne entsprechendes Risikoprofil und ohne radiologische Malignitätskriterien ggf. auch durch thoraxchirurgischen Eingriff histologisch geklärt werden, da im Falle eines Krebsleidens bei früher Diagnosestellung gute Heilungschancen bestehen.

In der Zukunft wird das PET eine immer größere Rolle spielen, da es vor allem bei der Diagnose maligner Rundherde der computertomographischen Diagnostik überlegen ist [Yi CA et al 2006]. Je nach Studie sind aber 20-24% der durch das PET als gutartig eingestuften Herde falsch negativ [Christensen JA et al 2006], [Bryant AS et al 2006], [O JH et al 2007].

Rundherde kleiner 1cm sind zu 95% gutartig [Diederich S et al 2006]. Gerade diese sind durch das PET schlecht beurteilbar, da die Auflösung moderner Geräte nur 5-6mm beträgt [Kernstine et al 2005].

Als Empfehlung für die Diagnostik des Rundherdes im Subcentimeterbereich ist eine Kombination beider bildgebenden Verfahren zu erwarten [Line BR et al], wobei jeder im PET malignomverdächtige Befund histologisch abgeklärt werden muß [Kernstine et al 2005]. Bei den vermeintlich gutartigen Veränderungen sind regelmäßige Verlaufskontrollen zu fordern [Diederich S et al 2006].

Literaturverzeichnis

1. Alessi G, Giuliani A, Caporale A, Caramanico L, Guglielmelli E, Risi D (1985) Solitary pulmonary nodule: correlation between radiographic findings and the nature of the lesions. *Ital J Surg Sci.* 15(1):57-61
2. Ando M, Wakai K, Seki N, Tamakoshi A, Suzuki K, Ito Y, Nishino Y, Kondo T, Watanabe Y, Ozasa K, Ohno Y, JACC Study Group (2003) Attributable and absolute risk of lung cancer death by smoking status: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Int J Cancer.* 105(2):249-54.
3. Baakini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkaneh A, Manian P (2000) Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest.* 117(4):1049-54.
4. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, Hsieh LJ, Begg CB (2003) Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst.* 95(6):470-8.
5. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, Colditz GA (2004) Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst.* 96(11):826-34.
6. Berry G, Liddell FD (2004) The interaction of asbestos and smoking in lung cancer: a modified measure of effect. *Ann Occup Hyg.* 48(5):459-62.
7. Boss N, Wangerin G, Bertschinger B, Parzhuber S, Striebeck C, Tiroch H (1987) Roche Lexikon Medizin 2. Auflage S 1505, Hoffmann La Roche AG und Urban und Schwarzenberg (Hrsg).
8. Bryant AS, Cerfolio RJ (2006) The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg.* 82(3):1016-20.

9. Cardillo G, Regal M, Sera F, Di Martino M, Carbone L, Facciolo F, Martelli M (2003) Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases. *Ann Thorac Surg.* 75(5):1607-11.
10. Celik M, Halezeroglu S, Senol C, Keles M, Yalcin Z, Urek S, Kiral H, Arman B (1998) Video-assisted thoracoscopic surgery: experience with 341 cases.
11. Chang MY, Sugarbaker DJ (2003) Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol.* 21(2):74-84.
12. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, Hartman TE, Swensen SJ, Lowe VJ (2006) Characterisation of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *AJR Am J Roentgenol.* 187(5):1361-7.
13. Congregado Loscertales M, Giron Arjona JC, Jimenez Merchan R, Arroyo Tristan A, Arenas Linares C, Ayarra Jarne J, Loscertales J (2002) [Usefulness of video-assisted thoracoscopy for the diagnosis of solitary pulmonary nodules] (in Spanish). *Arch Bronconeumol.* 38(9):415-20.
14. Diederich S, Thomas M, Semik M, Lenzen H, Roos N, Weber A, Heindel W, Wormanns D (2004) Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. *Eur Radiol.* 14(4):691-702.
15. Diederich S, Das M (2006) Solitary pulmonary nodule: detection and management. *Cancer Imaging.* 6:S42-6.
16. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL (2000) Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics.* 20(1):43-58.
17. Feragalli B, Guido F, Larici AR, Storto ML, Bonomo L (2005) Pulmonary nodule. *Radiol Med (Torino).* 110(4):294-316.

18. Fernandes OJ, Almgren SO, Thaning L, Filbey D, Helsing M, Karlsson M, Magnusson A, Souza D (2003) Prognostic factors for the survival of surgically treated patients for non-small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 42(4):338-41.
19. Fischbach F, Knollmann F, Griesshaber V, Freund T, Akkol E, Felix R (2003) Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: improved detection rate with reduced slice thickness. *Eur Radiol.* 13(10):2378-83.
20. Fletcher JW (2002) PET scanning and the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 14(3):268-74.
21. Furuya K, Murayama S, Soeda H, Murakami J, Ichinose Y, Yabuuchi H, Katsuda Y, Koga M, Masuda K (1999) New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT. *Acta Radiol.* 40(5):496-504.
22. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, Yoo HH, Schwartz LH, Panicek DM (1999) Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. *Radiology.* 213(1):277-82.
23. Hagemeyer O, Otten H, Kraus T (2006) Asbestos consumption, asbestos exposure and asbestos-related occupational diseases in Germany. *Int Arch Occup Environ Health* [Epub ahead of print]
24. Henschke CI, Wisnivesky JP, Yankelevitz DF, Miettinen OS (2003) Small stage I cancers of the lung: genuiness and curability. *Lung cancer* 39(3):327-30.
25. Hien P (2000) Das Bronchialcarcinom TNM-Klassifikation In: *Praktische Pneumologie: für Internisten und Allgemeinmediziner.* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (S 445).
26. Hoffmann H, Dienemann H (1999) Lungenrundherd: Thoraxchirurgische Strategie. *Zentralbl Chir* 124:128-135.

27. Jiang T, Shi M, Lu N (1998) [Correlation study of high-resolution CT with pathologic finding of solitary small lung nodules] [Article in Chinese]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 20(3):216-8.
28. Jiminez MF, Spanish Video-Assisted Thoracic Study Group (2001) Prospective study on video-assisted thoracoscopic surgery in the resection of pulmonary nodules: 209 cases from the Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. *Eur J Cardiothorac Surg*. 19(5):562-5.
29. Kanauchi T, Hoshi T, Kato A (2004) [CT findings of pulmonary hamartoma with special reference to epithelial-lined clefts and connection with pulmonary arteries] (in Japanese). *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 64(5):300-4.
30. Kayser K, Altiner M, Dienemann H, Gabius HJ (1997) Changes during the last decades in clinical parameters of operated lung carcinoma patients of a center for thoracic surgery and the prognostic significance of TNM, morphometric, cytometric, and glycohistchemical properties. *Thorac Cardiovasc Surg*. 45(4):196-9.
31. Kernstine KH, Grannis FW, Rotter AJ (2005) Is there a role for PET in the evaluation of subcentimeter pulmonary nodules? *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 17(2):110-4.
32. Kostis WJ, Reeves AP, Yankelevitz DF, Henschke CI (2003) Three-dimensional segmentation and growth-rate estimation of small pulmonary nodules in helical CT images. *IEEE Trans Med Imaging*. 22(10):1259-74.
33. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, Jockel KH, Kreienbrock L, Mallone S, Merletti F, Roesch F, Zambon P, Simonato L (2000) Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer* 82(1):227-33.
34. LaDou J (2004) The asbestos cancer epidemic. *Environ Health Perspect*. 112(3):285-90.

35. Li F, Sone S, Abe H, Macmahon H, Doi K (2004) Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings. *Radiology* 233(3):793-8.
36. Libby DM, Henschke CI, Yankelwitz DF (1995) The solitary pulmonary nodule: update 1995. *Am J Med.* 99(5):491-6.
37. Libby DM, Smith JP, Altorki NK, Pasmantier MW, Yankelwitz D, Henschke CI (2004) Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest* 125(4):1522-9.
38. Lien YC, Hsu HS, Li WY, Wu YC, Hsu WH, Wang LS, Huang HM, Huang BS (2004) Pulmonary Hamartoma. *J Chin Assoc.* 67(1):21-6.
39. Lillington GA (1991) Management of solitary pulmonary nodules. *Dis Mon.* 37(5):271-318.
40. Line BR, White CS (2004) Positron emission tomography scanning for the diagnosis and management of lung cancer. 5(1):63-73.
41. Lohr M, Keppler B (2000) Neoplasien der Bronchien und der Lunge In: *Innere Medizin Kompendium für Studium und Klinik* 3. Auflage. Urban und Fischer Verlag München Jena (S 246-251).
42. Lubin JH, Caporaso NE (2006) Cigarette smoking and lung cancer: modeling total exposure and intensity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 15(3):517-23.
43. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF Jr, Swensen SJ; Fleischner Society (2005) Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 237 (2):395-400.

44. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Mentzer SJ, Lukanich JM, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT (2004) Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest*. 125(6):2175-81.
45. Miller DL (2002) Management of the subcentimeter pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 14(3):281-5.
46. Mitani M, Satoh K, Tachikawa A, Takashima H, Ohkawa M, Tanabe M (1995) [Differential diagnosis of solitary pulmonary nodules by computerized statistical analysis using CT number] (in Japanese). *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 55(7):493-500.
47. Murakami T, Yasuhara Y, Yoshioka S, Uemura M, Mochizuki T, Ikezoe J (2004) Pulmonary lesions detected in population-based CT screening for lung cancer: reliable findings of benign lesions. *Radiat Med*. 22(5): 287-95.
48. Murasgui M, Onuki T, Ikeda T, Kanzaki M, Nitta S (2001) The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis of the small peripheral pulmonary nodule. *Surg Endosc*. 15(7):734-6.
49. O JH, Yoo IeR, Kim SH, Sohn HS, Chung SK (2007) Clinical significance of small pulmonary nodules with little or no 18F-FDG uptake on PET/CT images of patients with nonthoracic malignancies. 48(1):15-21.
50. Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, Naruke T, Suemasu K (2003) Radiological examination for peripheral lung cancers and benign nodules less than 10mm. *Lung Cancer*. 42(3):291-6.
51. Ozlu T, Bulbul Y (2005) Smoking and lung cancer. *Tuberk Toraks* 53(2):200-9.
52. Paslawski M, Krzyzanowski K, Zlomaniec J, Gwizdak J (2004) Morphological characteristics of malignant solitary pulmonary nodules. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]*. 59(1):6-13.

53. Quoix E, Menecier B (2005) Lung cancer in women. *Rev Mal Respir.* 22(6Pt2):8S55-62.
54. Reid A, de Klerk N, Ambrosini GL, Olsen N, Pang SC, Berry G, Musk AW (2005) The effect of asbestosis on lung cancer risk beyond the dose related effect of asbestos alone. *Occup Environ Med.* 62(12):885-9.
55. Schmidt W (2000) Bronchialcarcinom und andere Neoplasien . In: Nolte, D (Hrsg) *Manuale Pneumologicum.* Dusterl-Verlag Dr. Karl Feistle, Deisenhofen (6. Ergänzungslieferung, Kapitel I 16, S. 1-81).
56. Seemann MD, Seemann O, Luboldt W, Bonel H, Sittek H, Dienemann H, Staebler A (2000) Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer.* 29(2):105-24.
57. Strand TE, Rostad H, Moller B, Norstein J (2006) Survival after resection for primary lung cancer: a population-based material of 3,211 resected patients. *Thorax* [Epub ahead of print]
58. Trahan S, Erickson-Johnson M, Rodriguez F, Aubry M, Cheville J, Meyers J, Oliviera A (2006) Formation of the 12q14-q15 Amplicon Precedes the Development of a Well-differentiated Liposarcoma Arising From a nonchondroid Pulmonary Hamartoma. *Am J Surg Pathol.* 30:1326-1329.
59. Takanashi N, Nobe Y, Asoh H, Yano T, Ichinose Y (1995) The diagnostic accuracy of a solitary pulmonary nodule, using thin-section high resolution CT: a solitary pulmonary nodule by HRCT. *Lung Cancer* 13(2):105-12.
60. Trkanjec JT, Peros-Golubicic T, Grozdek D, Ivcevic A, Alilovic M (2003) The role of transbronchial lung biopsy in the diagnosis of solitary pulmonary nodule. *Coll Antropol.* 27(2):669-75.
61. Tumorregister München (1996-2001) <http://www.med.uni-muenchen.de/trm>.

62. Turpin S, Marques H, Costa P, Medeiros F, Ramos M, de Oliveira JP (1998) [The solitary pulmonary nodule. A retrospective study of 119 cases] (in Portuguese). *Acta Med Port.* 11(6):533-8.
63. Ulvestad B, Kjaerheim K, Martinsen JI, Mowe G, Andersen A (2004) Cancer incidence among members of the Norwegian trade union of insulation workers. *J Occup Environ Med.* 46(1):84-9.
64. Vineis P, Airoidi L, Veglia P, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, Dunning A, Garte S, Gormally E, Hainaut P, Malaveille C, Matullo G, Peluso M, Overvad K, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Boeing H, Krogh V, Palli D, Panico S, Tumino R, Bueno-De-Mesquita B, Peeters P, Berglund G, Hallmans G, Saracci R, Riboli E (2005) Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ.* 330(7486):277.
65. Watanabe H (1990) [Computed tomography of the solitary pulmonary nodule] [Article in Japanese]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 50(11):1321-34.
66. Weder W (2001) Lunge In: Bruch HP, Trentz O (Hrsg) *Berchtold Chirurgie.* Urban und Fischer Verlag, München Jena (S 735-749).
67. Woltmann A, Schiedeck T, Bruch HP (2001) Kolon, Rektum und Anus In: Bruch HP, Trentz O (Hrsg) *Berchtold Chirurgie.* Urban und Fischer Verlag, München Jena (S 589).
68. Yi CA, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Kwon OJ, Kim H, Shim YM, Chung MJ (2006) Tissue characterisation of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *47(3):443-50.*

Danksagung

Hiermit danke ich den Kollegen Prof. Dr. H. Kastendieck, Dr. C. Kugler und Dr. S. Meierling der Asklepiosklinik Harburg für ihre Betreuung und Ihre große Geduld. Außerdem danke ich meiner Familie, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nie zustandegekommen wäre.

Danke auch an Fuxi, Vossi und PH von mir und meinem PC.

Lebenslauf

Name: Philipp Dürkes

Geboren: 12.03.1974 in Hamburg

Wohnhaft: An der Eilwettern 5
21723 Hollern-Twielenfleth
Tel.: 04141-420513
e-mail: philippduerkes@gmx.de

Familienstand: verheiratet seit 19.07.2002

Ehefrau: Nicole Dürkes, geb. Hinrichs, 02.05.1974
Grundschullehrerin

Kinder: Janna Berenike Dürkes, geb. 26.07.2005
Matti Leander Dürkes, geb. 02.03.2007

Eltern: Heinzfrieder Dürkes, geb. 05.10.1947
Ute Veronika Dürkes, geb. Benthues, geb. 03.02.1944

Geschwister: Henrike Dürkes, geb. 11.07.1977

Schulbildung: 1980 ½ Jahr Gorch Fock Grundschule Blankenese
1980-1984 Grundschule Guderhandviertel
1984-1986 Orientierungsstufe Grünendeich/Steinkirchen
1986-1994 Vincent-Lübeck-Schule Stade, Gymnasium
1991-1992 Austauschschüler Cedar Cliff High School,
Mechanicsburg, PA, USA

Abschlüsse: 1992 High-School Graduation
1994 Abitur

Zivildienst: 1994-1995 DRK Stade, Ausbildung zum Rettungssanitäter

Studium: 1995-2002 Studium der Humanmedizin an der Universität
Hamburg

Praktisches Jahr: Innere Medizin: AK Harburg
Chirurgie: AK Harburg
Anästhesie: AK Harburg

AiP: 01.03.2003-31.08.2003 Allgemein Chirurgie Elbe-Klinikum Stade
01.09.2003-31.08.2004 Innere Medizin Elbe-Klinikum Buxtehude

Assistenzarzt: 15.09.2004-15.09.2005 Innere Medizin Elbe-Klinikum Buxtehude
01.10.2005-30.09.2006 Ausbildungsassistent Praxis
Dürkes/Hellwege (Guderhandviertel)
Seit 01.10.2006 Ausbildungsassistent Praxis von Harling
(Hollenstedt)

Twielenfleth, 19.08.2007

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Philipp Dürkes

Hollern-Twielenfleth 19.08.2007

