

Aus dem Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser

# **Charakteristische CT-Merkmale von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen mit EML4-ALK-Translokation**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Carolina Sophie Reiners

aus

München

2016

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Ullrich G. Mueller-Lisse

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Helmut Arbogast

Priv.-Doz. Dr. Hanno Leuchte

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2016

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms .....	10
1.2. Klinik des Lungenkarzinoms .....	12
1.3. Diagnostik des Lungenkarzinoms .....	12
1.4. Histopathologie des Lungenkarzinoms .....	17
1.5. Therapie des Lungenkarzinoms .....	19
1.5.1. Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms .....	19
1.5.2. Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms .....	20
1.5.3. Palliative Therapie .....	22
1.5.4. Zielgerichtete Krebstherapien („targeted therapies“) .....	23
1.6. Die EML4-ALK-Mutation .....	24
1.7. Fragestellung .....	26
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
2.1. Patienten .....	27
2.2. Ethische Aspekte .....	28
2.3. ALK-Mutationsanalyse .....	28
2.4. Bildgebung .....	28
2.4.1. Bildgebende Verfahren .....	28
2.4.2. Grundlagen der Computertomographie .....	29
2.4.3. Grundlagen der Positronenemissionstomographie / PET-CT .....	31
2.5. Auswertung durch unabhängige Beobachter .....	32
2.6. Definition der morphologischen Kriterien .....	33
2.7. Statistik .....	35
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
3.1. Patienten .....	36
3.2. Bildgebung .....	39
3.2.1. Ergebnisse der unabhängigen Beobachter .....	41
3.2.2. Übereinstimmung der Ergebnisse beider Beobachter .....	44
3.3. Metastasierungsmuster .....	47
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>48</b>
4.1. Limitationen .....	55
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>57</b>

<b>6. Anhang .....</b>	<b>59</b>
<b>6.1. Tabellenanhang .....</b>	<b>59</b>
<b>6.2. Literaturanhang .....</b>	<b>69</b>
6.2.1. Grundlagen der Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) .....	69
6.2.2. Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit.....	70
<b>6.3. Abbildungsanhang .....</b>	<b>72</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>82</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>83</b>

## I. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ALK	anaplastic lymphoma kinase
BAP	break apart signal
bp	Basenpaare
BRAF	rapidly accelerated fibrosarcoma B
CEA	carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
CYFRA 21-1	Cytokeratin-Fragment 21-1
EBUS-TBNA	endobronchiale Ultraschall-geführte transbronchiale Nadelaspiration
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	extensive disease
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4
EUS-NA	endoskopisch ösophageale Nadelaspiration
FDG-18	Fluor-18-Fluorodesoxyglucose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GGO	ground glass opacity
HE	Hounsfield-Einheiten
HPV	Humanes Papillomavirus
IPASS	Iressa Pan-Asia Study

KIF5B	kinesin family member 5B
KRAS	Kirsten Rat Sarkoma
LD	limited disease
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MRT	Magnetresonanztomographie
NPM	Nucleophosmin
NSCLC	non-small cell lung cancer
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
p.a.	posterior-anterior
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronenemissionstomographie
RT-PCR	reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
s.o.	siehe oben
SCLC	small cell lung cancer
sog.	sogenannt
SUV	standardized uptake value
TGF	transforming growth factor
TTNA	transthorakale Nadelaspiration
UICC	Union internationale contre le cancer
VLD	very limited disease
WHO	World Health Organization
WMA	World Medical Association
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
z.B.	zum Beispiel

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1	Für die Staging-Untersuchung verwendete CT-/PET-CT-Geräte .....	29
Tabelle 2-2	Kriterienkatalog zur Befundung der Bilddaten .....	33
Tabelle 2-3	Interpretation des errechneten Kappa-Werts ( $\kappa$ ) .....	36
Tabelle 3-1	Geschlechts-und Altersverteilung der Patienten.....	37
Tabelle 3-2	Klinische Angaben zu den Patientengruppen.....	38
Tabelle 3-3	Histologische Subtypisierung mittels pathologischer Befunde.....	38
Tabelle 3-4	Operative Vorbehandlungen.....	39
Tabelle 3-5	CT-Aufnahmen, -Schnittführungen und -Rekonstruktionsschichtdicken.....	40
Tabelle 3-6	Auswertung der morphologischen Kriterien - Beobachter 1 .....	41
Tabelle 3-7	Auswertung der morphologischen Kriterien - Beobachter 2 .....	42
Tabelle 3-8	Ergebnisse beider unabhängiger Beobachter mit zugehörigen kappa Werten ( $\kappa$ ) .....	44
Tabelle 3-9	Metastasierungsmuster bei ALK-positiven(+) und -negativen (-) Patienten .....	48
Tabelle 6-1	TNM-Klassifikation, 7. Auflage (2007) .....	59
Tabelle 6-2	Stadieneinteilung der ab 2010 geltenden TNM-UICC-Klassifikation ...	61
Tabelle 6-3	Verteilungsmuster ausgewählter paraneoplastischer Syndrome beim Lungenkarzinom.....	62
Tabelle 6-4	ECOG/WHO-Performance-Status (PS).....	62
Tabelle 6-5	Karnofsky-Index .....	63
Tabelle 6-6	Histologische WHO-Klassifikation maligner epithelialer Tumoren der Lunge .....	64
Tabelle 6-7	CT-Aufnahmen, -Schnittführungen und -Rekonstruktionsschichtdicken .....	65
Tabelle 6-8	Medikamentöse Vorbehandlung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten .....	66
Tabelle 6-9	Stadieneinteilung des SCLC nach der Marburger Klassifikation .....	68

### III. Abbildungsverzeichnis

Abb. 3-1	ALK-positiver Patient .....	46
Abb. 3-2	ALK-negativer Patient .....	46
Abb. 6-1	Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) .....	71
Abb. 6-2	CT-Aufnahmen für das Kriterium „Wachstumsmuster“ .....	72
Abb. 6-3	CT-Aufnahmen für das Kriterium „Anzahl der malignen Läsionen“ ..	72
Abb. 6-4	CT-Aufnahmen für das Kriterium „Umgebungsabgrenzung“ .....	73
Abb. 6-5	CT-Aufnahmen für das Kriterium „Dichte“ .....	73
Abb. 6-6	CT-Aufnahmen für das Kriterium „lokales Gefäßbild“ .....	74
Abb. 6-7	CT-Aufnahmen für das Kriterium „Lokalisation der Einzelläsionen“ .	74
Abb. 6-8	CT-Aufnahmen für das Kriterium „Lufteinschlüsse“ .....	75

*Meinen Eltern gewidmet*

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms

Mit mehr als einer Million Todesfällen jährlich bildet das Lungenkarzinom die weltweit häufigste krebsbedingte Todesursache (Siegel et al. 2012). Allein im Jahr 2008 konnten durch das Robert-Koch-Institut Neuerkrankungen bei 34.000 Männern und 15.500 Frauen verzeichnet werden, wodurch diese Krebserkrankung als dritthäufigste solide Tumorentität in Deutschland gilt. Bei Männern stellt Lungenkrebs hierzulande mit einem Anteil von 26% die mit Abstand häufigste, bei Frauen mit einem Anteil von 13% nach dem Mamma- und Kolon-Karzinom die dritthäufigste zum Tode führende Tumorerkrankung dar. Trotz verschiedener Therapieoptionen wird anhand der Fünf-Jahres-Überlebensrate von 15% bei Männern und 19% bei Frauen die ungünstige Prognose dieser Erkrankung deutlich, was neben der hohen Aggressivität und der starken Neigung zur Metastasierung auch dem großen Anteil an fortgeschrittenen Stadien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zuzuschreiben ist: bei 40% aller neudiagnostizierten Patienten liegt der Tumor bereits in metastasiertem Stadium vor. Das mittlere Erkrankungsalter von 69 Jahren bei männlichen und 68 Jahren bei weiblichen Patienten ist dabei vergleichbar mit dem anderer maligner Neoplasien (Krebs in Deutschland 2007/2008 2012).

Als Synonym für die Bezeichnung „Lungenkarzinom“ kann auch der Begriff „Bronchialkarzinom“ verwendet werden, wovon in dieser Arbeit aufgrund der selteneren Gebräuchlichkeit Abstand genommen wird.

Für etwa 90% aller Lungenkarzinome kann inhalatives Zigarettenrauchen als ursächlicher Faktor herangezogen werden (Alberg et al. 2007). Das erhöhte Erkrankungsrisiko für Raucher besteht dabei für alle histologischen Subtypen und weist eine Abhängigkeit von der Dauer und der Menge des Zigarettenkonsums (gemessen bzw. abgeschätzt in pack years, entsprechend der Anzahl der gerauchten Zigarettenpäckchen pro Tag multipliziert mit der Anzahl der Jahre des Konsums) auf. So ist laut einer europäischen Studie das Lebenszeitrisiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, für einen lebenslangen Raucher im Vergleich zu einem lebenslangen Nichtraucher um das 24-fache erhöht (Simonato et al. 2001). Die geschlechtsabhängig unterschiedliche Entwicklung von Mortalität und Inzidenz

kann durch das in den letzten Jahren veränderte Rauchverhalten beider Geschlechter erklärt werden. Während bei Männern die Zahl der Raucher und damit der Neuerkrankungen an Lungenkarzinomen rückläufig ist, lässt sich vor allem bei jungen Frauen durch den erhöhten Tabakkonsum sowohl eine Zunahme der Inzidenz als auch der Mortalität bezüglich des Lungenkarzinoms feststellen (Goeckenjan et al. 2010). Auch die Belastung durch Passivrauchen, die inhalative Aufnahme von Tabakrauch aus der umgebenden Atemluft, ist ein gesicherter Faktor, der die Entstehung des Lungenkarzinoms begünstigt (Alberg et al. 2007). So konnte eine Verdopplung des Lungenkarzinomrisikos bei dauerhafter Exposition gegenüber Passivrauchen am Arbeitsplatz im Rahmen einer Meta-Analyse festgestellt werden (Stayner et al. 2007).

Des Weiteren besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition gegenüber karzinogenen Stoffen wie beispielsweise Asbest, Arsen, Chromverbindungen, polyzyklischen aromatischen Wasserstoffen oder ionisierenden Strahlen und dem Auftreten eines Lungenkarzinoms. Das durch diese Substanzen erhöhte Karzinomrisiko konnte jedoch in den letzten Jahren durch geeignete Arbeitsschutzmaßnahmen deutlich reduziert werden. In wenigen Fällen können zudem umweltbezogene Risikofaktoren wie Kraftfahrzeugabgase aus Dieselmotoren und das radioaktive Edelgas Radon als Ursache genannt werden. Radon-222, ein radioaktives, natürlich vorkommendes Edelgas, entsteht im Rahmen der natürlichen Zerfallsreihe von Uran in Böden und Gesteinen. Wohnräume, vor allem in Keller- oder Erdgeschoss, können bei Übertritt dieses Gases in die Innenräume durch eine hohe Radonkonzentration belastet sein. Die Inhalation der ionisierenden Alphastrahlen des Radongases kann so zur Karzinogenese beitragen. Eine Senkung der Radonbelastung kann durch Bauschutzmaßnahmen erreicht werden (Häußinger und Gesierich 2011).

Die Rolle von viralen Infektionen in Zusammenhang mit dem Auftreten von Bronchialkarzinomen wurde in den letzten Jahren vielfach untersucht. Insbesondere eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV) scheint mit dem Auftreten verschiedener histologischer Subtypen des Lungenkarzinoms assoziiert zu sein (Giuliani et al. 2007; Subramanian und Govindan 2007). Es ist davon auszugehen, dass es diesbezüglich im Rahmen künftiger Studien neue Erkenntnisse geben wird.

## **1.2. Klinik des Lungenkarzinoms**

Ein Großteil der Patienten (90%) kann bei Erstvorstellung bereits über Krankheitssymptome berichten. In absteigender Häufigkeit können hier Husten, Gewichtsverlust, Luftnot, Brustschmerzen, Hämoptysen, Knochenschmerzen oder auch Fieber als Symptome genannt werden. Ausprägung und Dauer der Symptomatik sind hierbei von prognostischer Bedeutung (Behr et al. 2011). Für die Symptomatik können sowohl der Primärtumor selbst als auch Fernmetastasen verantwortlich sein. Systemische Symptome wie Tumorkachexie oder allgemeines Schwächegefühl können auf das Vorliegen einer konsumierenden Erkrankung hinweisen. Des Weiteren ist auch das Auftreten paraneoplastischer Syndrome, vor allem bei kleinzelligen Lungenkarzinomen, möglich, die durch ektope Hormonproduktion hervorgerufen werden. Mögliche Hinweise auf intrathorakale Tumorausbreitung können das Vorliegen beispielsweise eines Horner-Syndroms durch Befall des Ganglion stellatum oder eines Vena-Cava-Superior-Syndroms aufgrund einer oberen Einflusstauung sein. Für eine Ausbreitung außerhalb des Thorax sprechen Symptome wie Knochenschmerzen, Ikterus bei Leberbefall, Kopfschmerz oder neurologische Symptomatik bei zerebraler Metastasierung (Goeckenjan et al. 2010).

Die Metastasierung des Lungenkarzinoms kann hämatogen sowie lymphogen erfolgen. Am häufigsten können Fernmetastasen in der Leber, im Skelettsystem, in den Nebennieren oder im Gehirn detektiert werden.

## **1.3. Diagnostik des Lungenkarzinoms**

Die wichtigsten Parameter für individuelle Aussagen über Prognose und Therapieoptionen sind sowohl die anatomische Ausbreitung als auch die histologische Typisierung des Primärtumors. Die exakte Bestimmung dieser Faktoren ist eine wichtige Aufgabe in der Diagnostik des Lungenkarzinoms und sollte in einem interdisziplinären Team erfolgen (Behr et al. 2011).

Die nachfolgenden Erläuterungen zur Diagnostik des Lungenkarzinoms beruhen auf den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie des Jahres 2010.

### *Anamnese und körperliche Untersuchung*

Am Anfang der diagnostischen Evaluation stehen eine ausführliche Anamnese und eine gründliche internistische Untersuchung. Bei der Befragung des Patienten sollte besonderes Augenmerk darauf gelegt werden, Malignome in Familien- und Eigenanamnese, den Raucherstatus (abgeschätzt in pack years, s.o.) sowie die berufliche Schadstoffexposition gegenüber einem oder mehreren der oben erwähnten Stoffe zu ermitteln. Des Weiteren gilt es, die Symptome des Patienten zu erfragen.

Die internistische Untersuchung beinhaltet neben einer ausführlichen Beurteilung der thorakalen Organe und Lymphknoten auch eine grundlegende Labordiagnostik mit Bestimmung von Differentialblutbild, Nieren- und Leberwerten, Gerinnungsfaktoren und Elektrolytkonzentrationen. Auch die Suche nach paraneoplastischen Syndromen sollte ein Bestandteil dieser Untersuchung sein. Die Detektion solcher Symptome darf jedoch keinesfalls zu der Annahme führen, dass diese Patienten allein deshalb von einer potentiell kurativen Therapie ausgeschlossen werden (Spiro et al. 2007). Zur Einschätzung von Operabilität und Durchführbarkeit einzelner Therapieoptionen sollte der klinische Zustand des Patienten möglichst objektiv mittels ECOG/WHO-Score oder Karnofsky-Index erfasst werden. (Tabellen im Anhang) Die Bestimmung von Tumormarkern wie CEA, NSE oder CYFRA 21-21 ist laut aktueller S3-Leitlinie derzeit nicht für die Basisdiagnostik des Lungenkarzinoms empfohlen, sondern bleibt speziellen Fragestellungen vorbehalten, da sowohl Sensitivität als auch Spezifität dieser Parameter sehr eingeschränkt sind.

### *Röntgen-Thorax-Untersuchung*

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Lungenkarzinoms wird die Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen (p.a. und seitlich) als initiales radiologisches Verfahren zur Diagnostik empfohlen. Röntgenologische Hinweise auf das Vorliegen eines Malignoms, wie z.B. Rundherde, unklare Raumforderungen, Atelektasen oder der Nachweis eines Pleuraergusses bedingen die Durchführung weiterer diagnostischer Methoden zum Nachweis eines bösartigen Geschehens. Ein normaler Befund in der Röntgen-Thorax-Aufnahme schließt einen Tumor allerdings nicht aus, da beispielsweise para- oder retrokardiale sowie zwerchfellnahe Raumforderungen in dieser Bildgebung oftmals nicht eindeutig identifiziert werden

können (Behr et al. 2011). Die Sensitivität dieses Verfahrens ist für die Detektion von pulmonalen Raumforderungen sehr hoch, wohingegen die Spezifität gering ist.

### *Computertomographie (CT)*

Mittel der Wahl für die Diagnostik des Lungenkarzinoms ist die kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) des Thorax und des Oberbauchs. Malignomverdächtige Raumforderungen stellen sich hier unter anderem mit Inhomogenität, dysmorphen Verkalkungen, umschriebenen Pleuraverdickungen, pleuraler Retraktion, Spiculae oder Infiltration benachbarter Organe dar. Auch die Lagebeziehungen pulmonaler Raumforderungen zu benachbarten Organen sowie deren Form, Ausdehnung und Lokalisation innerhalb der Lunge können durch dieses bildgebende Verfahren beurteilt werden. Deswegen sollten immer vor der Durchführung invasiver Diagnostik die anatomischen Verhältnisse mittels einer CT dargestellt werden. Zusätzlich können durch diese Untersuchung Lymphknoten und das gesamte Mediastinum überlagerungsfrei befundet und so Indizien für die Existenz von Metastasen innerhalb des Thorax oder des Oberbauchs gewonnen werden (Behr et al. 2011; Müller-Lisse et al. 2013).

### *Positronenemissionstomographie (PET)*

Computertomographische Aufnahmen können dazu verwendet werden, eine Korrelation zu Positronenemissionstomografie (PET) - Aufnahmen herzustellen, die für die Beurteilung der anatomischen Verhältnisse eine weitaus schlechtere Auflösung als die CT aufweisen. Aus diesem Grund stehen heutzutage integrierte PET/CT-Untersuchungsgeräte zur Verfügung. Durch die Ergebnisse der PET-Untersuchung kann neben den Aussagen, die durch die CT gewonnen werden können, auch der Stoffwechsel des Tumors beurteilt werden, indem sich die PET-Untersuchung mithilfe von Fluor-18-Fluorodesoxyglucose (FDG-18) die erhöhte Glucoseaufnahme maligner Zellen im Vergleich zu normalem Gewebe zunutze macht. Der Umfang der Glukoseaufnahme lässt sich mithilfe des so genannten SUV (standardized uptake value) – Werts objektiviert darstellen. Diese Tatsache spielt in der späteren Betreuung des Patienten vor allen Dingen bei Fragen bezüglich des Therapieansprechens und bei dem Nachweis von Rezidiven eine große Rolle. Eine weitere Aufgabe der PET-Untersuchung besteht in der Detektion von Fernmetastasen, die durch die Computertomographie nicht entdeckt werden

konnten. Kostenintensive und riskante invasive Verfahren können deshalb vermieden werden; aus diesem Grund wurde die PET/CT-Untersuchung in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen (Behr et al. 2011; Müller-Lisse et al. 2013).

#### *Magnetresonanztomographie (MRT)*

Durch den hohen Weichgewebkontrast dieser bildgebenden Methode lassen sich an bestimmten Stellen des Thorax, z.B. in der Lungenapex (Sulcus superior) die Lagebeziehungen des Tumors besser darstellen als dies mit der Computertomographie möglich ist. Durch Zuhilfenahme der dynamischen MRT können während der Atemphasen die Thoraxexkursionen betrachtet und Rückschlüsse auf eine Infiltration der Thoraxwand gezogen werden. Nicht zuletzt aus Kosten-Nutzen-Erwägungen gilt dennoch die CT-Aufnahme des Thorax als Standardmethode in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Eine weitere, wichtige Rolle wird der MRT in Hinsicht auf die Detektion von zerebralen Metastasen im Rahmen des M-Stagings zuteil.

#### *Skelettszintigraphie*

Mit dieser nuklearmedizinischen Methode lässt sich der Knochenstoffwechsel eines Patienten darstellen, weshalb deren Durchführung im Rahmen eines M-Stagings erfolgen sollte. Dabei bleibt diese Diagnostik jedoch den Patienten vorbehalten, bei denen eine PET/CT-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann. Bei positivem Befund ist eine weiterführende Diagnostik vonnöten.

#### *Bronchoskopie*

Die Diagnosesicherung des Bronchialkarzinoms erfolgt am häufigsten durch den Einsatz der Bronchoskopie als invasives diagnostisches Verfahren. Vor der Durchführung sollte eine Darstellung der anatomischen Strukturen mittels bildgebender Verfahren (s.o.) vorliegen. Empfohlen wird diese Methodik vor allem bei zentralen Raumforderungen oder peripheren Raumforderungen, die für eine erfolgreiche Biopsie möglichst einen minimalen Durchmesser von 2 cm aufweisen sollten. Bei Läsionen, die weniger als 2 cm umfassen, ist die transthorakale Gewinnung von Biopsiematerial vorzuziehen (Goeckenjan et al. 2010). Als Hauptkomplikationen des Eingriffs sind der Pneumothorax und Hämorrhagien zu nennen. Mithilfe von ultraschallgesteuerten Verfahren wie der transbronchialen

Nadelaspiration (EBUS-TBNA) oder dem endoskopischen ösophagealen Ultraschall mit Nadelaspiration (EUS-NA) wird bei bis zu 90% der Patienten eine zytologische Diagnose möglich (Biermann et al. 2011).

### *Sputumzytologie*

Vor allem für Patienten mit hoher Komorbidität stellt die Sputumzytologie eine alternative, im Gegensatz zur Bronchoskopie nicht-invasive Möglichkeit der Diagnosesicherung eines malignen Geschehens dar. Als besonders geeignet gilt die Methode bei Vorliegen von Hämoptysen oder zentral gelegenen Raumforderungen. Die Sensitivität der Untersuchung steigt mit der Anzahl der gewonnenen Proben (Goeckenjan et al. 2010).

### *Perkutane Nadelaspiration*

Bei Nachweis pleuraständiger Herde oder eines Pleuraergusses kann zur zytologischen Sicherung eine perkutane Nadelaspiration (TTNA) durchgeführt werden. Diese erfolgt Ultraschall- oder CT-kontrolliert. Im Vergleich zur Bronchoskopie ist das assoziierte Risiko für einen Pneumothorax mit 10-30% jedoch deutlich erhöht, wohingegen die diagnostische Sicherheit der transthorakalen Technik für periphere Raumforderungen gegenüber der Bronchoskopie überlegen ist. Entsprechend wird in der S3-Leitlinie bei kleinen (<2 cm) Tumoren in der Lungenperipherie eine CT-gesteuerte TTNA empfohlen (Goeckenjan et al. 2010).

### *Thorakoskopie*

Sollte es mithilfe der oben beschriebenen diagnostischen Methoden nicht möglich sein, eine histologische Sicherung der Diagnose zu erlangen, steht als diagnostische Maßnahme die Thorakoskopie zur Verfügung. Bei der Inspektion der Thorax können Gewebeproben gezielt entnommen werden, die dann der zytologischen Diagnostik zur Verfügung stehen.

### *Staging-Untersuchung*

Falls ein maligner Tumor der Lunge diagnostiziert werden konnte, sollte nun eine exakte Staging-Untersuchung des Patienten nach der aktuellen, derzeit der 7. Version der TNM-Klassifikation erfolgen. (Tabelle im Anhang) Im Rahmen dieser Klassifikation werden sowohl die Ausdehnung des Primärtumors (T), das Vorhandensein und die Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen (N) sowie das

Vorliegen von Fernmetastasen (M) beschrieben und dokumentiert. Auf der Basis der erhobenen TNM-Klassifikation kann eine klinische Stadieneinteilung nach UICC erfolgen (Tab. 6-2). Beim kleinzelligen Karzinom werden des Weiteren „limited disease“ und „extensive disease“ unterschieden (Tab. 6-9). Insbesondere die PET/CT-Untersuchung spielt im Rahmen des Stagings eine große Rolle, was sowohl der hohen Sensitivität für die Detektion von Lymphknoten- sowie Fernmetastasen als auch der exakten Bestimmung der Ausbreitung des Primärtumors durch die simultane Aufnahme von CT-Aufnahmen zu verdanken ist (Goeckenjan et al. 2011; Müller-Lisse et al. 2013).

#### **1.4. Histopathologie des Lungenkarzinoms**

Die histologische Einteilung des Lungenkarzinoms basiert auf der Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2004, die sowohl morphologische als auch erstmals genetische Merkmale berücksichtigt (Beasley et al. 2005) (Tab. 6-6). Die vier häufigsten histologischen Typen des Lungenkarzinoms können zwei großen Subgruppen zugeteilt werden, welche sich in Bezug auf Prognose und Therapie wesentlich unterscheiden.

Die Aufteilung erfolgt in kleinzellige (SCLC = small cell lung cancer) und nicht-kleinzellige (NSCLC = non small cell lung cancer) Karzinome, wobei den nicht-kleinzelligen Karzinomen das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom unterzuordnen sind. Mit einer Häufigkeit von 80% bilden die nicht-kleinzelligen Karzinome die mit Abstand häufigere Subgruppe, während die kleinzelligen Karzinome mit einem Anteil von 20% deutlich seltener aufzufinden sind (Beasley et al. 2005).

##### *Adenokarzinom*

Das am häufigsten auftretende Lungenkarzinom ist mit 45% der Fälle das Adenokarzinom; es weist eine seit mehreren Jahren weltweit steigende Tendenz auf. Circa 75% dieser Karzinome liegen peripher und infiltrieren häufig auch Pleura und Thoraxwand. Die Metastasierung erfolgt bereits frühzeitig, sowohl hämatogen als auch lymphogen. Die hohe Angioinvasivität dieses Subtyps bedingt die häufig nachgewiesenen Metastasen im zentralen Nervensystem. Histologisch weist das

Adenokarzinom eine große Heterogenität auf. Es werden azinäres, papilläres, mikropapilläres, solides und lepidisches Wachstum unterschieden. Das lepidische Wachstum ist laut WHO definiert als intraalveoläre Ausbreitung entlang eines intakten Interstitiums. Nur in den seltensten Fällen treten diese Muster isoliert auf, laut WHO können in 80% der Fälle Mischformen beobachtet werden. Bei Diagnosestellung wird dann der prädominante Anteil des Wachstumsmusters angegeben. Typische Charakteristika sind zudem drüsenartige Strukturen mit Schleimbildung, vakuolisierte Zellen und exzentrisch liegende Zellkerne. Auffallend ist darüberhinaus ein gehäuftes Vorkommen bei Nichtrauchern und Frauen (Patsios et al. 2007; Müller 2011; Wagner und Morresi-Hauf 2011).

#### *Plattenepithelkarzinom*

Laut WHO ist das Plattenepithelkarzinom, das mit 35% das zweithäufigste Lungenkarzinom darstellt, ein maligner epithelialer Tumor, der durch Verhornungen und Interzellularbrückenbildung gekennzeichnet ist. Das Vorhandensein mindestens eines dieser Kriterien ist Voraussetzung für die pathologische Einordnung des Tumors als Plattenepithelkarzinom. Bevorzugte Lokalisation sind in 80% der Fälle die Segmentbronchien. In fortgeschrittenen Stadien finden sich typischerweise gehäuft Nekrosen und Kavernenbildungen. Gehäufte Assoziation mit einem positiven Raucherstatus oder mit Asbestexposition ist typisch für diesen histopathologischen Subtyp (Wagner und Morresi-Hauf 2011).

#### *Großzelliges Karzinom*

Dieser undifferenzierte, meist peripher gelegene Tumor ist in 10% der Fälle nachweisbar und hat eine schlechte Prognose. Histologisch imponieren bei diesem Typ zytoplasmareiche Tumorzellen mit prominenten Nukleolen; Zeichen der Verhornung oder der Schleimbildung, wie sie bei Plattenepithel- oder Adenokarzinomen zu finden sind, fehlen. Oftmals können großzellige Karzinome gering differenzierten Plattenepithel- oder Adenokarzinomen zugeordnet werden.

#### *Kleinzelliges Karzinom*

Die meist im Bereich der zentralen oder intermediären Segment- und Subsegmentbronchien aufzufindenden kleinzelligen Karzinome machen etwa 20 % der Lungenkarzinome aus. Durch das charakteristische intramural-bronchiale und perivasale Wachstum kann es frühzeitig hämatogen und lymphogen metastasieren.

Meist können bereits bei Diagnosestellung weit fortgeschrittene Befunde erhoben werden. In der mikroskopischen Begutachtung sind typischerweise kleine, zytoplasmaarme Zellen auszumachen, wobei die Größe der Tumorzellen für die Diagnose eines kleinzelligen Karzinoms laut WHO die Größe von drei kleinen Lymphozyten nicht überschreiten darf. Die Tumorzellen erscheinen darüberhinaus nacktkernig und weisen zahlreiche Mitosen auf. Insgesamt weist das kleinzellige Karzinom eine eher ungünstige Prognose auf, was nicht zuletzt der frühzeitigen Rezidivneigung zuzuschreiben ist (Müller 2011).

## **1.5. Therapie des Lungenkarzinoms**

Sowohl histologische Befunde als auch das erhobene Tumorstadium entscheiden über die nachfolgende Therapie des Lungenkarzinoms. Die Therapie des nicht-kleinzelligen Karzinoms entscheidet sich dabei grundlegend von der des kleinzelligen Karzinoms.

### **1.5.1. Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms**

Die primäre Operation wird bei peripher gelegenen, kleinzelligen Karzinomen des Stadiums I oder II empfohlen. In Stadium II muss ein Befall mediastinaler Lymphknoten sicher ausgeschlossen worden sein, anderenfalls sollte eine Mediastinalbestrahlung im Anschluss an die Operation erfolgen. Trotz eingeschränkter Studienlage wird derzeit eine prophylaktische Schädelbestrahlung für Patienten im Stadium „limited disease“ empfohlen (Huber et al. 2011).

Zentral gelegene Tumoren der Stadien I und II, inoperable Tumoren und solche der Stadien IIIA und IIIB sollen mit primärer Kombinationschemotherapie behandelt werden, welche im Allgemeinen über 4-6 Zyklen durchgeführt wird. Cisplatinhaltige Protokolle, beispielsweise die Cisplatin/Etoposid-Kombination, gelten heute als Goldstandard für Patienten im Stadium „limited disease“; darüberhinaus stehen diverse andere Wirkstoffe zur Verfügung. Nach dem ersten oder zweiten Chemotherapiezyklus sollte sich nach aktueller Studienlage eine Strahlentherapie anschließen, also eine simultane Radiochemotherapie begonnen werden. Sollte nach ein bis zwei Zyklen noch kein Ansprechen des Patienten auf die erfolgte Therapie zu verzeichnen sein, muss auf eine alternative

Kombinationschemotherapie umgestiegen werden. Bei anschließend weiterhin nicht nachweisbarem Ansprechen muss die Diagnose überdacht werden. Nur bei Vollremission ist die Indikation für eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung gegeben (Huber et al. 2011; Schalhorn et al. 2011).

Patienten in Stadium IV („extended disease“) wird eine primäre Chemotherapie empfohlen. Über lokale Strahlentherapie und prophylaktische Schädelbestrahlung muss individuell entschieden werden, allerdings stellen schmerzhaft oder frakturgefährdete Skelettmetastasen eine Indikation für eine Bestrahlung dar. Die Schädelbestrahlung kann bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie oder bei gutem Allgemeinzustand empfohlen werden (Huber et al. 2011; Schalhorn et al. 2011).

### **1.5.2. Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms**

Vor allem in frühen Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms besteht durch eine kurative Operation oftmals eine Möglichkeit der Heilung. Deshalb ist es von besonderer Wichtigkeit, bei Diagnosestellung die Operabilität des Patienten mit den unter 1.3 dargestellten Methoden zu erfassen. Auch beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom spielt die klinische Stadieneinteilung eine wichtige Rolle in Hinblick auf die Therapieentscheidung (vgl. auch Tabelle 6.2 im Anhang).

#### *Stadium IA und IB*

Bei operablen Tumoren in Stadium IA und IB ist im Allgemeinen eine Operation mit kompletter Resektion ohne adjuvante Therapie indiziert. Letztere könnte jedoch bei Vorliegen schlechter Prognosefaktoren im Stadium IB von Nutzen sein. Bei inoperablen Tumoren dieser Stadien ist eine stereotaktische Strahlentherapie sinnvoll. Eine anschließende adjuvante Chemotherapie ist nur für Stadium IB zu erwägen.

#### *Stadium II*

An die Operation sollte sich in Stadium II eine adjuvante Chemotherapie anschließen. Bei R1- oder R2-Resektion kann eine Strahlentherapie, im Einzelfall auch eine Radiochemotherapie empfohlen werden. Bei inoperablen Patienten sollte eine alleinige Strahlen- oder Radiochemotherapie angewendet werden.

### *Stadium IIIA*

Laut der derzeitigen Datenlage wird Patienten im Stadium IIIA eine Resektion mit adjuvanter Chemotherapie empfohlen. Abhängig vom Lokalrezidivrisiko besteht eine Indikation zur postoperativen Bestrahlung. Bezüglich der Operabilität der Tumoren können Tumoren dieses Stadiums außerdem in die Unterstadien IIIA<sub>1-4</sub> unterteilt werden. So gelten Tumoren des Stadium IIIA<sub>1</sub> und IIIA<sub>2</sub> meist als operabel, wohingegen Tumoren des Stadiums IIIA<sub>3</sub> und IIIA<sub>4</sub> meist als inoperabel eingestuft werden. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, steht bei Inoperabilität die Radiochemotherapie im Vordergrund, anderenfalls eine alleinige Strahlentherapie.

### *Stadium IIIB*

Die Heterogenität der Tumoren, die Stadium IIIB zugeteilt werden können, hat eine Vielzahl an Therapieoptionen für diese Patienten zur Folge. Prinzipiell kann in diesem Stadium eine Resektion erfolgen, im Allgemeinen wird jedoch eine Radiochemotherapie empfohlen, da die meisten Patienten nicht von einer primären Operation profitieren. Bei eingeschränktem Zustand der Patienten kann auch eine alleinige Strahlentherapie erfolgen.

### *Stadium IV*

Sofern keine Kontraindikationen, z.B. ein Karnofsky-Index < 60%, fehlende Motivation, Gewichtsverlust > 10% oder schlechter Allgemeinzustand, vorliegen, sollte eine Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Die Auswahl der geeigneten Chemotherapie richtet sich dabei maßgeblich nach dem für den Patienten ermittelten Karnofsky-Index. So sollte für Patienten mit einem Karnofsky-Index von mindestens 70% eine Kombinationschemotherapie mit neueren Substanzen wie beispielsweise Paclitaxel, Gemcitabin und Topotecan angestrebt werden. Sollte der Karnofsky-Index einen Wert um 60% aufweisen, wird eine Monotherapie mit einem Taxan, Vinorelbin oder Gemcitabin empfohlen.

Aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung in Stadium IV sollten allen betroffenen Patienten Möglichkeiten der palliativen Therapie angeboten werden (Goeckenjan et al. 2010; Astner et al. 2011; Huber et al. 2011).

### **1.5.3. Palliative Therapie**

#### *Laser-/Kryotherapie*

Bei Atemnot durch Tumorobstruktion ist es mittels Laser- oder Kryotherapie möglich, Tumorgewebe aus den Atemwegen zu entfernen. Vor allem der Neodym-YAG-Laser findet bei der Entfernung endoluminaler Tumoranteile Anwendung. Nach der Denaturierung und Verdampfung der Wucherungen können die nekrotischen Gewebeteile abgetragen werden. Durch die hohe Eindringtiefe von bis zu 5 Millimetern kann der Laser auch tumoreigene Blutgefäße koagulieren, weshalb die Indikation für diese Behandlung auch bei leichten Tumorblutungen gegeben ist. Alternativ steht unter anderem die Therapie mittels Kryosonden zur Verfügung, bei der das Tumorgewebe auf Temperaturen von bis zu  $-90^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und somit zerstört wird. In etwa 1% der Fälle können während der Anwendung dieser Verfahren ein Pneumothorax oder ein Mediastinalemphysem als Komplikation auftreten (Astner et al. 2011).

#### *Dilatation*

Bei Narbenstenosen nach Bestrahlung oder bei Stenosierungen durch extra-oder intramurale Tumorkompression kann eine Ballondilatation die Ventilation des Patienten lang- oder mittelfristig verbessern. Eine erhöhte Erfolgsrate wird allerdings der Dilatation narbenbedingter Kompressionen zugesprochen. Auch vor geplanten Stentimplantationen kommt dieses Verfahren zum Einsatz, um die Atemwege des Patienten im Vorfeld zu erweitern und für den folgenden Eingriff besser zugänglich zu machen (Astner et al. 2011).

#### *Stentimplantation*

Bei schwererer Kompression der Atemwege ist oftmals die Implantation eines endobronchialen oder endotrachealen Stents eine notwendige Konsequenz. Es stehen verschiedene Formen von Stents, z.B. aus Silikon oder Metallmaschen mit oder ohne Kunststoffbeschichtung, zur Verfügung. Derzeit werden ausschließlich selbstexpandierende Stents verwendet. Die Einlage der Stents erfolgt über ein starres Bronchoskop oder mittels Fieberbronchoskop in Seldinger-Technik. Bei Regression des Tumors ist es möglich, die eingelegten Stents wieder zu entfernen (Astner et al. 2011).

### *Afterloading*

Die lokale Bestrahlung mittels Iridium-192 wird endobronchial durchgeführt und kann unter Anderem bei Patienten durchgeführt werden, für die eine externe Bestrahlung nicht in Frage kommt. Außerdem findet diese Methode als Ergänzung zu anderen palliativen Maßnahmen Verwendung. Um dieses Verfahren anwenden zu können, ist eine minimale Lumenweite von 3,2 Millimetern notwendig, was oftmals den vorausgehenden Einsatz von Laser- oder Dilatationsverfahren erfordert. In etwa 10% der Fälle kann es jedoch zu späten und möglicherweise letalen Blutungen kommen (Astner et al. 2011).

#### **1.5.4. Zielgerichtete Krebstherapien („targeted therapies“)**

Aufgrund neuester Forschungsergebnisse können in der Therapie der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome neue zielgerichtete Therapien, sogenannte „targeted therapies“, zur Anwendung kommen. Die neu erworbenen Kenntnisse über die Molekularbiologie dieser Tumorentität haben zur Entwicklung verschiedener Medikamente geführt, die für Patienten mit speziellen nachgewiesenen Mutationen seit kurzer Zeit zur Verfügung stehen.

Die an der Entstehung von 8-15% aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome mit beteiligten EGFR-Mutationen sind seit wenigen Jahren wichtige Angriffspunkte im Bereich der „targeted therapies“ (Rosell et al. 2009). Für die Erstlinientherapie der EGFR-positiven Lungenkarzinome ist der oral verfügbare Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib zugelassen, der sich im Rahmen der IPASS-Studie im Jahr 2009 als der konventionellen Chemotherapie überlegen erwiesen hat (Mok et al. 2009). Ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor, der für diese Patientengruppe entwickelt wurde, ist beispielsweise das Medikament Erlotinib, das eine Zulassung für die Erhaltungstherapie erhalten hat, da es das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur konventionellen Therapie signifikant verbessern konnte. Als wichtigste Nebenwirkungen dieser Therapieoptionen sind Hautausschlag (75%) und Diarrhoen (50%) zu nennen (Huber et al. 2011).

Für die jüngst entdeckte EML4-ALK-Mutation ist ebenfalls bereits innerhalb kürzester Zeit ein Tyrosinkinase-Inhibitor, Crizotinib (Xalkori®) entwickelt worden, für den in aktuellen Studien bahnbrechende Therapieerfolge bei Lungenkarzinom-Patienten, die diese Mutation aufweisen, verzeichnet werden können (Gröschel et al. 2013). Im

Folgenden sollen die derzeitigen Erkenntnisse über diese Mutation dargestellt werden.

## **1.6. Die EML4-ALK-Mutation**

Im Jahr 2007 konnten Soda et al. im Rahmen einer Studie mit japanischen Patienten, bei denen ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom diagnostiziert wurde, eine weitere molekulargenetische Mutation ausfindig machen, die weltweit für etwa 3-7% aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome verantwortlich ist: das EML4-ALK-Fusionsprotein, das durch interstitielle Deletion oder Inversion innerhalb des kurzen Arms von Chromosom 2p entsteht (Sasaki et al. 2010). Durch diese Mutation kommt es zur Fusion der N-terminalen Domäne des Proteins EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) mit der intrazellulären Kinase-Domäne der ALK (anaplastic lymphoma kinase) (Soda et al. 2007). Das ALK-Gen wurde ursprünglich im Zusammenhang mit anaplastischen Großzell-Lymphomen beschrieben. Bei den betroffenen Patienten lag eine Fusion mit dem Nucleophosmin- (NPM-) Gen vor. Derzeit sind mehr als neun verschiedene Varianten des EML4-ALK-Fusionsproteins bekannt, wobei die Bruchstelle innerhalb des ALK-Gens überwiegend konstant innerhalb des Exons 20 zu finden ist. Die Bruchstellen innerhalb des EML4-Gens hingegen können variieren; derzeit sind acht verschiedene bekannt (Exon 2,6,13,14,15,17,18 oder 20). In den häufigsten Fällen sind Exon 13 (33%) oder Exon 6a/b (29%) mit Exon 20 des ALK-Gens fusioniert (Sasaki et al. 2010). Die Onkogenität dieses Fusionsproteins, die sowohl *in vitro* als auch *in vivo* bewiesen werden konnte, beruht auf der konstitutiven Überaktivierung einer chimären Tyrosinkinase, die das Wachstum und die Vermehrung der Krebszellen verursacht. So konnten Soda et al. 2008 nachweisen, dass sich im Tierversuch bei Mäusen, in deren Lungengewebe EML4-ALK exprimiert wurde, multiple Adenokarzinome bildeten (Soda et al. 2008). Durch die Fusion mit dem EML4-Gen gerät das ALK-Gen, das für die Entwicklung neuronaler Zelllinien benötigt und in normalem Lungengewebe eigentlich nicht exprimiert wird, unter dessen Promotorkontrolle, was die dauerhafte Aktivität der ALK-Kinase-Domäne zur Folge hat. Das EML4-ALK-Fusionsprotein ist darüber hinaus nicht nur für die Entstehung nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome ursächlich, sondern konnte auch bei

Patienten mit Brustkrebs und kolorektalem Karzinom nachgewiesen werden (Lin et al. 2009). Außerdem scheint EML4 kein exklusiver Partner des ALK-Gens zu sein: als mögliche Fusionspartner kommen stattdessen ebenfalls TGF und KIF5B, auch beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, infrage (Rikova et al. 2007; Takeuchi et al. 2009).

Im Rahmen mehrerer aktueller Studien konnten bereits wenige Merkmale zusammengetragen werden, die die Patienten, bei denen eine ALK-Mutation nachweisbar war, näher charakterisieren. Besonders häufig kann eine Fusion des EML4-ALK-Gens bei jungen Patienten nachgewiesen werden, die Nichtraucher oder leichte Raucher sind (Inamura et al. 2009). Der Tumor, meist ein Adenokarzinom, in sehr seltenen Fällen ein Plattenepithel- oder adenosquamöses Karzinom, befindet sich meist bereits in fortgeschrittenem Stadium und ist in den häufigsten Fällen metastasiert (Shaw et al. 2009; Gröschel et al. 2013). Obwohl die Patienten mit Lungenkarzinomen, die durch EML4-ALK-Mutation bedingt sind, ähnliche klinische Eigenschaften haben wie Patienten, die eine EGFR-Mutation aufweisen, schließen sich die beiden Mutationen offenbar gegenseitig aus. EML4-ALK-Mutationen wurden dementsprechend fast ausschließlich bei Patienten mit EGFR- und KRAS-Wildtyp nachgewiesen (Wong et al. 2009). Histologisch variieren die Befunde ALK-mutierter Lungenkarzinome sehr stark, dennoch lässt sich in über 60% der Fälle ein solides Wachstumsmuster ausmachen. Auch das Vorhandensein von Siegelringzellen, oftmals mit einem Anteil von mehr als 10%, die bekanntermaßen gehäuft bei Magen-, Kolon- oder Mamma-Karzinomen auftreten, kann als Hinweis für das Vorliegen einer EML4-ALK-Mutation dienen. Die Zellen sind durch den hohen Anteil an intrazellulärem Muzin und dadurch an den Rand gedrängte Nuklei leicht erkennbar. Umgekehrt konnte bei 90% der Patienten mit negativem ALK-Mutations-Status kein intrazelluläres Muzin nachgewiesen werden (Rodig et al. 2009).

Die Bestimmung des ALK-Mutations-Status kann durch verschiedene diagnostische Verfahren erfolgen. Als Goldstandard in bisherigen Studien gilt die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), durch die der DNA-Bruch indirekt über fluoreszierende Sonden nachgewiesen werden kann (Martinez et al. 2013). Alternativ kann die reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) mit dem Nachweis von EML4-ALK-Fusionstranskripten durchgeführt werden (Zhang et al. 2010). Aufgrund der niedrigen Proteinexpression bei ALK-positiven Lungenkarzinomen kann die

Methodik der Immunhistochemie aufgrund der niedrigen Sensitivität derzeit nicht empfohlen werden (Yi et al. 2011). Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die oben genannten diagnostischen Methoden im Anhang genauer beschrieben.

Die klinische Relevanz dieser Thematik gründet auf die erfolgversprechende Entwicklung von Tyrosinkinase-Inhibitoren, die seit November 2012 durch die EMA (European Medicines Agency) für die Therapie vorbehandelter ALK-positiver nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome zugelassen wurden. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib, unter dem Handelsnamen Xalkori erhältlich, konnte in aktuellen Studien bei betroffenen Patienten eine signifikante Tumormassereduktion sowie ein längeres progressionsfreies Überleben bewirken (Kwak et al. 2010; Gröschel et al. 2013). Anhand dieser Studienergebnisse wird die Notwendigkeit deutlich, Patienten mit ALK-positivem Mutationsstatus zuverlässig von anderen Patienten abzugrenzen und ihnen nach Möglichkeit eine individuelle Therapie zukommen zu lassen.

## **1.7. Fragestellung**

Die erweiterten Erkenntnisse über die Molekularbiologie des Lungenkarzinoms haben zu weitreichenden Änderungen in Bezug auf Prognose und Therapie, vor allem des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms geführt. Die genetische Analyse des Patienten spielt somit heutzutage eine wichtige Rolle in der interdisziplinären Diagnostik des Lungenkarzinoms und macht es möglich, Patienten eine effektivere und nebenwirkungsärmere Therapie zukommen zu lassen. Derzeit konnten nur wenige charakteristische Merkmale identifiziert werden, die es erlauben, die Patienten, die von einer solchen Mutation betroffen sind, von den Patienten zu unterscheiden, die eine solche Mutation nicht aufweisen. Insbesondere für Lungenkarzinom-Patienten mit einer EML4-ALK-Mutation reichen die derzeit vorliegenden klinischen und morphologischen Charakteristika nicht aus, um diese Patienten frühzeitig von anderen Patienten mit Lungenkarzinomen abgrenzen zu können.

In der folgenden Arbeit gilt es, die aufgestellte Hypothese zu bestätigen, dass es bei dem Vergleich ALK-positiver mit ALK-negativen Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf bestimmte morphologische Ausprägungen

gibt, die mittels CT-Aufnahmen beurteilt werden können. Gleichzeitig gilt es, die Nullhypothese zu widerlegen, dass diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden kann.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patienten

In diese retrospektive Studie wurden insgesamt 77 Patienten mit histologisch gesichertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom aufgenommen, die in den Jahren 2009 bis 2013 im Rahmen zweier verschiedener Studien, die von der Firma Pfizer in Auftrag gegeben worden waren, am Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München behandelt wurden. Sowohl in der ersten Studie mit dem Titel „*Phase 2, open-label single arm study of the efficacy and safety of PF-02341066 in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC) harboring a translocation or inversion involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene locus*“<sup>1</sup> als auch in der zweiten Studie mit dem Titel „*Phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of PF-02341066 versus standard of care chemotherapy (Pemetrexed or Docetaxel) in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC) harboring a translocation or inversion event involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene locus*“<sup>2</sup> ist als Studienziel die Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie mit Crizotinib bei ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom angegeben.

Von den 77 Patienten, die zu Beginn in diese Studie aufgenommen wurden, mussten 28 Patienten ausgeschlossen werden, weil deren Bilddaten extern generiert wurden und somit der LMU München nicht zur Verfügung standen. Weitere zehn Patienten mussten ausgegliedert werden, da die Menge des vorhandenen Biopsiematerials für eine ALK-Mutationsanalyse nicht ausreichte. Nach Berücksichtigung dieser Ausschlusskriterien konnten somit insgesamt 39 Patienten in die Studie aufgenommen werden.

---

<sup>1</sup> EudraCT-Nummer 2009-012504-13; Protokoll-Nummer A8081005

<sup>2</sup> EudraCT-Nummer 2009-012595-27; Protokoll-Nummer A8081007

## **2.2. Ethische Aspekte**

Die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, die Daten aus den oben genannten Studien retrospektiv zu bewerten, lag vor. Die Beurteilung und Präsentation der Daten erfolgte in Übereinstimmung mit der derzeit aktuellen Erklärung von Helsinki, die durch die World Medical Association (WMA) formuliert und zuletzt im Oktober 2008 in der 59. Generalversammlung in Seoul, Korea aktualisiert wurde.

## **2.3. ALK-Mutationsanalyse**

Die ALK-Mutationsanalyse des Biopsiematerials wurde bei allen Patienten im pathologischen Institut des Universitätskrankenhauses Antwerpen (Belgien) mithilfe der Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) durchgeführt.<sup>1</sup> Im Rahmen dieser Diagnostik wurde das „*Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit*“ der Firma Abbott verwendet. Die Ergebnisse der Analyse wurden dem Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München jeweils schriftlich mitgeteilt. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurden die Patienten in zwei Gruppen (ALK-positiv bzw. ALK-negativ) aufgeteilt. Darüberhinaus lagen bei 32 der 39 Patienten zusätzlich Befunde aus der Pathologie der LMU München vor, anhand derer für diese Studie zusätzliche Angaben zu alternativen Mutationen und histologischen Subtypen gemacht werden konnten.

## **2.4. Bildgebung**

### **2.4.1. Bildgebende Verfahren**

Das Bildmaterial der Patienten, das in dieser Studie beurteilt wurde, stammte aus zuvor stattgehabten Staging-Untersuchungen, die mittels CT oder PET-CT durchgeführt worden waren, bevor die Patienten in der ihnen zugeteilten Studie an der LMU München eine neue Therapie erhielten. Dafür wurde bei 9 Patienten eine

---

<sup>1</sup> Antwerp University Hospital, Department of Pathology, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, Belgium

PET-CT-Untersuchung, bei 30 Patienten eine CT-Untersuchung durchgeführt. Durch die Bewertung bereits vorliegender Bilddaten konnte eine zusätzliche Strahlenbelastung für die Patienten vermieden werden. Die betrachteten Aufnahmen wurden mithilfe verschiedener Geräte akquiriert, welche aus Gründen der Übersichtlichkeit in untenstehender Tabelle 2-1 aufgeführt sind. Detaillierte technische Angaben zu den bewerteten CT-Aufnahmen sind im Anhang zu finden.

**Tabelle 2-1 Für die Staging-Untersuchung verwendete CT-/PET-CT-Geräte**

<b>Gerät</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>
Brilliance 64	Philips	21 (53,9%)
SOMATOM	Siemens	4 (10,3%)
Biograph 64 PET-CT	Siemens	3 (7,7%)
Discovery 690 PET-CT	GE	4 (10,3%)
Discovery CT 750 HD	GE	2 (5,1%)
Sensation 16	Siemens	1 (2,6%)
Sensation 64	Siemens	1 (2,6%)
Gemini GXL 16 PET-CT	Philips	2 (5,1%)
LightSpeed VCT	GE	1 (2,6%)

### **2.4.2. Grundlagen der Computertomographie**

Die in den 1960er Jahren von A.Cormack und G.Hounsfield entwickelte Computertomographie ist ein Röntgenverfahren, mit dem transversale Schnittbilder des Körpers überlagerungsfrei zwei- und dreidimensional rekonstruiert werden können. Bestandteile des Computertomographen sind die Röntgenröhre (*Gantry*), der Patiententisch, ein Bedienpult sowie ein Computer für die Berechnung der akquirierten Bilder. Bei den Computertomographen der ersten und zweiten Generation konnte sich die Röntgenröhre nur in zwei getrennten Einzelbewegungen, einer Translations- und einer Rotationsbewegung, über den Patiententisch bewegen. Heutzutage kommen Geräte der dritten bzw. vierten Generation zur Anwendung, bei denen die Röntgenröhre um den liegenden Patienten rotiert. Während der kontinuierlichen Bewegung der Röntgenröhre um den Patienten bewegt sich auch der Tisch, auf dem dieser liegt, mit einer konstanten Geschwindigkeit, wodurch das

Auftreten von Fehl-oder Doppelaufnahmen verhindert wird. Der von der Röhre ausgesandte Röntgenstrahl ist schmal und fächerförmig und wird mithilfe des Kollimators, eines Blendensystems, moduliert. Die Erfassung der Röntgenstrahlen, die sich in Bezug auf ihre Intensität nach Durchdringen des Körpers verändern, erfolgt mittels eines Detektorsystems, das der Quelle, aus der die Röntgenstrahlen gesendet werden, gegenüberliegt. Die Absorption der Strahlung ist dabei abhängig von den Schwächungskoeffizienten der verschiedenen Organe und der Energie der ausgesendeten Röntgenstrahlen. Die jeweiligen Schwächungswerte der Röntgenstrahlen können über die Detektoren gemessen sowie mithilfe des Computers digitalisiert und in Bildmaterial übersetzt werden. Aus jedem Bildpunkt (Pixel), der durch den Detektor in der Abtastungsebene erfasst wird, kann mithilfe der Schichtdicke (in Millimetern) ein dreidimensionales Voxel, ein Volumenelement, konstruiert werden, welches für rekonstruierende Aufnahmen, beispielsweise in koronarer oder sagittaler Schnittführung, benötigt wird.

$$\text{Voxel} = \text{Pixel} \times \text{Schichtdicke}$$

Ein weiterer wichtiger Parameter der Computertomographie ist der Pitch, der definiert ist als Tischvorschub pro Gantryumdrehung geteilt durch die Gesamtbreite des kollimierten Strahlenfächers in Patientenlängsrichtung.

$$\text{Pitch } (p) = \frac{\text{Tischvorschub pro Gantryumdrehung}}{\text{Breite des Strahlenfächers in Patientenlängsrichtung}}$$

Mithilfe des Pitches kann angegeben werden, ob die Bilddaten überlappend ( $p < 1$ ) oder aufeinanderfolgend ( $p > 1$ ) dargestellt werden.

Als Maß für die Schwächung der Röntgenstrahlen gilt die Hounsfield-Skala, für die als Referenzwert die Hounsfield-Einheiten (HE) für Luft (0 HE) angegeben sind. Die errechneten Dichtewerte werden in computertomographischen Aufnahmen in Graustufen dargestellt. Bei speziellen Fragestellungen zu bestimmten Organsystemen kann sich der Fensterungstechnik bedient werden: Um dem menschlichen Auge, welches nur ungefähr 20 verschiedene Graustufen differenzieren kann, die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Grautönen zu erleichtern, können die Dichtewerte auf eine bestimmte Skala eingegrenzt werden.

Dabei wird ein bestimmter Intensitätsbereich (Fensterbreite) um einen festgelegten mittleren Dichtewert (Zentrum) eingestellt. Für das Lungenfenster werden üblicherweise ein Zentrum von 600 Hounsfield-Einheiten und eine Fensterbreite von 1600 Hounsfield-Einheiten verwendet. Aufgenommene Objekte, die höhere oder niedrigere Dichtewerte besitzen, werden einheitlich weiß oder schwarz dargestellt (Wetzke und Happle 2009; Flohr 2011).

### **2.4.3. Grundlagen der Positronenemissionstomographie / PET-CT**

Die Funktionsweise der Positronenemissionstomographie beruht auf der Messung der bei  $\beta$ -Zerfall entstehenden Strahlung. Auch bei dieser diagnostischen Methode lassen sich die Bilder dreidimensional rekonstruieren. Meist wird der  $\beta$ -Strahler Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) in Form von 18-Fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{FDG}$ ) eingesetzt, der dem Patienten vor Beginn der Untersuchung injiziert wird. Während der Aufnahme bewegen sich die Photonen, die im Rahmen des  $\beta$ -Zerfalls im Körper des Patienten entstehen, in diametral entgegengesetzter Richtung auf den Detektorring zu, der den liegenden Patienten umgibt. Misst der Detektor das nahezu gleichzeitige Auftreffen der beiden Photonen auf den Detektorring mit entgegengesetzter Bewegungsrichtung, kann der Entstehungsort der Strahlung berechnet werden. So kann mithilfe der radioaktiv markierten Glucose nachgewiesen werden, wie hoch die Glucoseaufnahme, relativ zum Hintergrund der durchschnittlichen Gesamtaufnahme an Glucose, ausgedrückt als SUV („standardized uptake value“), der einzelnen Gewebe ist. Die PET-Untersuchung ist besonders in der Diagnostik maligner Tumore von besonderer Bedeutung, da die erhöhte Stoffwechsellage und die somit erhöhte Glucoseaufnahme dieser Läsionen mithilfe dieser bildgebenden Methode dargestellt werden kann. Integrierte PET/CT-Untersuchungsgeräte ermöglichen es, die durch die PET gewonnenen Informationen über pathologische Stoffwechsellagen mit der hohen morphologischen Auflösung der CT zu kombinieren und werden deshalb gegenüber der alleinigen PET-Untersuchung bevorzugt angewendet (Wetzke und Happle 2009; Flohr 2011).

## **2.5. Auswertung durch unabhängige Beobachter**

Vor der Auswertung durch unabhängige Beobachter wurde die Anonymisierung der Daten durch einen wissenschaftlichen Mitarbeiter des radiologischen Instituts durchgeführt, der nicht an der späteren Befundung der Bilder beteiligt war. Zunächst erfolgte mittels Microsoft Excel eine Anonymisierung der Patientendaten durch randomisierte Vergabe von Ziffern für jeden einzelnen Patienten unabhängig vom jeweiligen ALK-Mutationsstatus. Durch den wissenschaftlichen Mitarbeiter wurden die CT-Aufnahmen der Patienten in dieser anonymisierten Form den Begutachtern vorgelegt. Somit waren weder Patientendaten noch die Zugehörigkeit der Patienten zum ALK-Mutationsstatus ersichtlich. Die Auswertung der Bilder erfolgte zu gleichen Bedingungen durch zwei unabhängige Beobachter, zwei unterschiedlich berufserfahrene Radiologen des Instituts für klinische Radiologie der LMU München: Beobachter 1 mit vier Jahren Berufserfahrung als radiologischer Assistenzarzt, Beobachter 2 als Facharzt für Radiologie mit über zwanzig Jahren Berufserfahrung, insbesondere in der Befundung von CT-Thorax-Aufnahmen. Die Bilddaten wurden in anonymisierter Form und randomisierter Reihenfolge vorgelegt; die Beobachter waren somit in Bezug auf die Patientengruppen verblindet. Die Auswertung der Bilder erfolgte mithilfe des PACS-Systems (Picture Archiving and Communication System), eines Bildarchivierungs- und Kommunikationssystems der Firma Siemens, an zwei Befundungsmonitoren für Schnittbildaufnahmen von je 21 Zoll Bilddiagonale. Für die Beurteilung wurden die Bilder in axialer Schnittführung und, falls vorhanden, außerdem in koronarer bzw. sagittaler Rekonstruktion betrachtet (Tab. 6-7). Für die Untersuchung der morphologischen Kriterien innerhalb des Lungenparenchyms kamen die Aufnahmen im Lungenfenster (1600/-600 HE) zur Anwendung; bei Fragen zu der Ausdehnung des Tumors auf umgebendes Gewebe wurden zusätzlich Aufnahmen im Weichteilfenster (360/60 HE) hinzugezogen. Die computertomographischen Aufnahmen des Thorax umfassten dabei die supraclaviculäre Region bis hin zu den kaudalen Ansatzpunkten des Zwerchfells. Der Medianwert der Schichtdicken in den betrachteten Aufnahmen betrug 3 mm (Tab.6-7). Die von jedem Beobachter einzeln zu untersuchenden Kriterien wurden mittels eines Formblatts in standardisierter Form erfasst.

## **2.6. Definition der morphologischen Kriterien**

Die Auswahl der morphologischen Kriterien zur Auswertung der Bilddaten basierte auf dem Kriterienkatalog, der von Patsios et al. im Jahr 2007 veröffentlicht wurde, um mithilfe der CT-Untersuchung morphologische Muster innerhalb des Lungenparenchyms bei Patienten mit primären Adenokarzinomen der Lunge eindeutig klassifizieren zu können (Patsios et al. 2007). Sechs der sieben Kriterien des Katalogs in der hier vorliegenden Studie wurden dabei aus der Studie von Patsios et al. (2007) übernommen; ein weiteres Kriterium bezüglich möglicherweise vorhandener Luftsinschlüsse innerhalb des Tumorgewebes wurden zusätzlich hinzugefügt. Die Kriterien sowie die dazugehörigen Entscheidungsmöglichkeiten sind in Tabelle 2-2 dargestellt.

**Tabelle 2-2 Kriterienkatalog zur Befundung der Bilddaten**

### **Wachstumsmuster der Läsionen**

fokal

diffus

### **Anzahl der malignen Läsionen**

einzelne Läsionen

multiple Läsionen

### **Umgebungsabgrenzung**

infiltrativ / nicht abgegrenzt

umschrieben / abgegrenzt

### **Dichte**

ausschließlich solide

nicht-solide Anteile

### **lokales Gefäßbild**

verändert

unverändert

### **Lokalisation der Einzelläsionen**

ausschließlich peripher oder zentral

peripher und zentral

### **Lufteinschlüsse**

vorhanden

nicht vorhanden

Die charakteristischen Eigenschaften der einzelnen Kriterien und ihrer jeweiligen Ausprägungsmöglichkeiten wurden den Beobachtern vor der Befundung der Bilder eindeutig erläutert, wobei sich, soweit möglich, ebenfalls an die Vorgaben von Patsios et al. (2007) gehalten wurde. Ein fokales Wachstumsmuster bezeichnete die Beschränkung des Tumorwachstums auf einen einzigen Bereich der Lunge, wohingegen bei diffusem Wachstum im gesamten Lungenparenchym Tumorherde verzeichnet werden konnten. Bei der Unterscheidung zwischen den Ausprägungen „einzeln“ und „multipel“ wurden Aussagen über die Anzahl der Herde des Primärtumors ohne Berücksichtigung eventuell vorhandener intrapulmonaler Metastasen getroffen. Ließ sich der Tumor eindeutig von dem umgebenden Gewebe abgrenzen, so wurde dies mithilfe des Begriffs „umschrieben“ bezeichnet; wenn der Tumor im Gegensatz dazu keine klare Begrenzung aufwies und zudem in das umgebende Gewebe einwuchs, galt dieser als „infiltrativ“ wachsend. Für die Beurteilung, ob der Tumor ausschließlich solide Anteile enthielt, ist auf die Homogenität innerhalb der Läsion zu achten gewesen. Als „solide“ galt das Wachstum dann, wenn sich dahinterliegende Strukturen des Lungenparenchyms nicht mehr eindeutig beurteilen ließen. Stellte sich die Läsion inhomogen mit strahlendurchlässigeren und -dichteren Anteilen dar, so befanden sich darin auch nicht-solide Anteile. Eine besondere Ausprägungsform ist die sogenannte Milchglatrübung („ground glass opacity“, „GGO“), welche durch eine schleierartige Dichteerhöhung der Lunge, verdickte Alveolarsepten und partiellen Alveolarkollaps mit gleichzeitig erhaltener Kontur von Bronchien und Lungengefäßen gekennzeichnet ist (Miller und Shah 2005). Die Milchglatrübung kann besonders häufig bei Adenokarzinomen vom bronchioalveolären Typ (früher bezeichnet als bronchioalveoläres Karzinom, BAC) beobachtet werden. Das Gefäßbild der Lunge kann zudem so ausgebildet sein wie es im gesunden Lungenparenchym der Fall ist oder Veränderungen aufweisen, wobei insbesondere auf Anzeichen wie Komprimierung, Neubildung oder Verdrängung der einzelnen Gefäße im Bereich

des Tumors zu achten ist. Bei der Beurteilung der Lokalisation des Tumors gilt eine Lage dann als peripher, wenn sich der Tumor innerhalb der subpleuralen 2 cm eines Lungenlappens befindet. Eine Lage jenseits dieser Grenze gilt entsprechend als zentrale Lage. Innerhalb dieser Kategorie galt es, eine Entscheidung zu treffen, ob sich der Tumor auf eine der beiden Lokalisationen, also auf die Peripherie oder das Zentrum der Lunge, begrenzt oder ob keine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Regionen gemacht werden kann und sich der Tumor damit sowohl peripher als auch zentral nachweisen lässt. Zuletzt wird bei der Charakterisierung der Lufteinschlüsse dahingehend untersucht, ob innerhalb der Läsion vollkommen von Lungengewebe umgebene Lufteinschlüsse zu finden sind oder nicht. Für jedes Kriterium innerhalb dieses Katalogs standen also den Beobachtern jeweils zwei Entscheidungsmöglichkeiten zur Verfügung.

Im Abbildungsanhang sind beispielhaft CT-Aufnahmen für die einzelnen Kriterien sowie Ihre Entscheidungsmöglichkeiten zu finden.

## **2.7. Statistik**

Die Datenerfassung sowie die statistische Berechnung wurden mit Microsoft Excel (Versionen 2003 und 2010) durchgeführt. Die Formeln für die Berechnung der Statistik entsprechen den Vorgaben der siebten Auflage des Lehrbuchs „Primer of Biostatistics“ von Stanton A. Glantz aus dem Jahr 2012. In dieser Arbeit wurde das Signifikanzniveau bei zweiseitigem Testen bei 5% festgelegt.

Die Patientengruppe der ALK-positiven Patienten wurde in den statistischen Berechnungen als Fall-, die Gruppe der ALK-negativen entsprechend als Kontrollgruppe betrachtet.

Bei stetigen Variablen, bei denen eine Normalverteilung angenommen werden durfte, wurde der t-Test für unverbundene Stichproben unter Annahme verschiedener Varianz für beide Stichproben verwendet. Der Fisher Exact Test wurde angewendet, um Zahlenverhältnisse, die in Vierfeldertafeln dargestellt wurden, objektiv zu vergleichen. Der Test wurde in dieser Studie aufgrund der kleinen vorliegenden Fallzahl alternativ zum Chi-Quadrat-Test verwendet. Die Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der beiden unabhängigen Beobachter

wurde mittels Cohens Kappa-Test berechnet und bewertet. Die ermittelten Kappa-Scores wurden nach den Vorgaben von Landis und Koch (1977) interpretiert. Anhand der Werte kann die Übereinstimmung gering vorhanden (0-0,21), ausreichend (0,21-0,4), mittelmäßig (0,41-0,6), deutlich (0,61-0,8) oder fast vollkommen (>0,8) genannt werden. Die Übereinstimmung ist dem Zufall zuzuschreiben, wenn der Kappa-Wert ( $\kappa$ ) den Wert null annimmt.

**Tabelle 2-3 Interpretation des errechneten Kappa-Werts ( $\kappa$ ) nach Landis und Koch (1977)**

Kappa-Wert ( $\kappa$ )	Interpretation
> 0,80	fast vollkommene Übereinstimmung
0,61 - 0,80	deutliche Übereinstimmung
0,41 - 0,60	mittelmäßige Übereinstimmung
0,21 - 0,40	ausreichende Übereinstimmung
0 - 0,20	geringe Übereinstimmung
0	keine Übereinstimmung

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patienten

An der Studie nahmen insgesamt 39 (17 weibliche und 22 männliche) Patienten kaukasischer Herkunft teil, von denen alle ein diagnostisch gesichertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom und vorliegende Untersuchungen auf EML4-ALK-Mutationen vorweisen konnten. Neunundzwanzig Patienten waren bezüglich der ALK-Mutation in der FISH-Untersuchung negativ getestet, zehn Patienten waren ALK-positiv. Für alle 10 Patienten mit ALK-Mutation wurde EML-4 als Fusionspartner nachgewiesen. Der Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung betrug bei den ALK-negativen Patienten 56,6 Jahre, bei den ALK-positiven Patienten 51,1 Jahre. In Bezug auf das Gesamtkollektiv betrug das durchschnittliche Alter 57 +/- 10 Jahre.

**Tabelle 3-1 Geschlechts-und Altersverteilung der Patienten**

	<b>ALK +</b>	<b>ALK -</b>
<b>n (gesamt)</b>	10	29
<b>Geschlecht</b>		
M	4	18
W	6	11
<b>Mittelwert Alter (Jahre)</b>		
insgesamt	51,1	56,6
M	52,8	59,4
W	50,0	52,1
<b>Median Alter (Jahre)</b>		
insgesamt	48	56
M	53	60
W	46	52

Unter den ALK-positiven Patienten befanden sich 2 Raucher und 8 Nichtraucher, unter den ALK-Negativen 14 Raucher und 5 Nichtraucher. Bei 10 ALK-negativen Patienten konnten keine Angaben zum Raucherstatus gemacht werden. Bei der Mehrzahl der Patienten befand sich der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in metastasiertem Stadium; dem klinischen Stadium IV konnten 9 der 10 Patienten, die eine ALK-Mutation aufwiesen, sowie 21 der 29 Patienten ohne diese Mutation zugeordnet werden. Insgesamt befanden sich 30 Patienten (77%) in Stadium IV, 5 Patienten (8%) in Stadium III und ein Patient in Stadium IIB. Für drei Patienten standen diesbezüglich keine Informationen zur Verfügung. Die Auswertung der Befunde, die aus dem pathologischen Institut der LMU München stammten, ermöglichte eine Subtypisierung der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome. So waren alle Lungenkarzinome der ALK-positiven Patienten Adenokarzinome; auch bei 25 ALK-negativen Patienten (86,2%) konnte dieser Subtyp des nicht-kleinzelligen Karzinoms histologisch gesichert werden. Die Verteilung innerhalb der histologischen Subgruppen des Adenokarzinoms kann Tabelle 3-3 entnommen werden. Bei einem der ALK-negativen Patienten wurde ein Plattenepithelkarzinom, bei drei dieser Patienten ein großzelliges Karzinom diagnostiziert. Die Untersuchung

auf möglicherweise vorhandene weitere Mutationen, die für Lungenkarzinome ursächlich sein können, ergab, dass sich in keinem der ALK-positiven Fälle eine Mutation des EGFR-, KRAS- oder BRAF-Gens feststellen ließ. Ursächlich für die Lungentumorentstehung war die EGFR-Mutation bei zwei der ALK-negativen Patienten, die KRAS-Mutation bei einem dieser Patienten.

**Tabelle 3-2 Klinische Angaben zu den Patientengruppen**

<b>Klinische Angaben</b>	<b>ALK+ (%)</b>		<b>ALK- (%)</b>	
<b>Raucherstatus</b>				
Raucher	2	(20%)	14	(73,7%)
Nichtraucher	8	(80%)	5	(26,3%)
nicht bekannt	0		10	
<b>Stadium bei Erstdiagnose</b>				
I	0	(0%)	0	(0%)
II	1	(10%)	0	(0%)
III	0	(0%)	5	(17,2%)
IV	9	(90%)	21	(72,4%)
nicht bekannt	0	(0%)	3	(10,3%)

**Tabelle 3-3 Histologische Subtypisierung mittels pathologischer Befunde**

<b>Histologischer Subtyp</b>				
Adenokarzinom	10	(100%)	25	(86,2%)
<i>gemischt</i>		9 (90%)		11 (44%)
<i>azinös</i>		0 (0%)		1 (4%)
<i>muzinös</i>		1 (10%)		5 (20%)
<i>bronchioalveolär</i>		0 (0%)		2 (8%)
<i>solide</i>		0 (0%)		5 (20%)
<i>papillär</i>		0 (0%)		1 (4%)
Plattenepithelkarzinom	0	(0%)	1	(3,4%)
Großzelliges Karzinom	0	(0%)	3	(10,4%)
<b>Alternative Mutationen</b>				
EGFR	0		2	
KRAS	0		1	
BRAF	0		0	
keine alternative Mutation	10		26	

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des Eintritts in diese Studie vorbehandelt. Sechszehn Patienten (41%) erhielten zuvor eine Radiotherapie, davon 11 (37,9%) der ALK-negativen und 5 (50%) der ALK-positiven Patienten. Sechszunddreißig der Patienten (92%) bekamen eine systemische Chemotherapie, davon 26 von 29 (89,6%) ALK-negativen Patienten und 10 von 10 (100%) ALK-positiven Patienten. Der Medianwert für die Anzahl an erhaltenen Chemotherapien pro Patient betrug 3, der Medianwert für die Anzahl der dabei zur Anwendung gekommenen Medikamente 4. Den Tabellen im Anhang sind die dabei zur Anwendung gekommenen Medikamentengruppen zu entnehmen. Fünfzehn Patienten (38%) waren vorher bereits operativ therapiert worden:

**Tabelle 3-4 Operative Vorbehandlungen**

<b>operative Vorbehandlung</b>	<b>ALK+</b>	<b>ALK-</b>
Untelappen-Resektion	1	2
Oberlappen-Resektion	0	2
Mittellappen-Resektion	0	1
Teilresektion	1	1
Lymphknoten-Exstirpation	1	2
Bilobektomie	0	1
Metastasen-Entfernung	0	3
keine operative Vorbehandlung	7	17

### **3.2. Bildgebung**

Als bildgebendes Verfahren im Rahmen der Staging-Untersuchung wurde bei neun der 39 Patienten eine PET-CT-Untersuchung durchgeführt. Die restlichen 30 Patienten erhielten eine CT-Untersuchung. Es wurden verschiedene Geräte zur Bildakquisition verwendet, die in Tabelle 2-1 aufgelistet sind. Detaillierte technische Angaben sind dem Anhang zu entnehmen. Der mittlere Zeitraum zwischen Diagnosestellung und dem Datum der im Rahmen der Studie stattgefundenen Befundung der Bilder betrug 14,03 Monate.

Tabelle 3-5 CT-Aufnahmen, -Schnittführungen und -Rekonstruktionsschichtdicken

Patient	CT			Schnittführung			Schichtdicke (mm)
	Thorax	Abdomen	Schädel	axial	koronar	sagittal	
1	x	x	x	x	x	x	3
2	x	x	-	x	x	x	3
3	x	x	x	x	-	-	5
4	x	x	x	x	x	x	3
5	x	x	x	x	x	x	2,5
6	x	x	-	x	x	x	2,5
7	x	x	x	x	x	-	5
8	x	x	x	x	x	x	3
9	x	-	-	x	x	x	3
10	x	-	-	x	x	-	5
11	x	-	-	x	x	x	3
12	x	-	-	x	x	x	1,5
13	x	-	-	x	x	x	5
14	x	x	x	x	x	x	2,5
15	x	-	-	x	x	-	1
16	x	x	x	x	x	x	2,5
17	x	x	x	x	x	x	2,5
18	x	-	-	x	x	x	3
19	x	-	-	x	x	x	3
20	x	x	-	x	x	-	2
21	x	-	-	x	x	x	5
22	x	-	-	x	x	x	3
23	x	-	-	x	x	x	3
24	x	-	-	x	-	-	5
25	x	-	-	x	x	x	3
26	x	-	-	x	x	x	3
27	x	x	x	x	x	x	3
28	x	-	-	x	x	x	3
29	x	x	x	x	x	x	2,5
30	x	-	-	x	x	x	2
31	x	-	-	x	x	x	3
32	x	-	-	x	x	x	3
33	x	x	x	x	x	-	5

<b>34</b>	x	-	x	x	x	x	3
<b>35</b>	x	x	-	x	x	-	5
<b>36</b>	x	-	-	x	x	x	3
<b>37</b>	x	-	x	x	-	-	5
<b>38</b>	x	x	x	x	-	-	5
<b>39</b>	x	-	-	x	x	x	2,5
<b>n (%)</b>	39 (100%)	17 (45%)	15 (39%)	39 (100%)	35 (90%)	29 (74%)	

### 3.2.1. Ergebnisse der unabhängigen Beobachter

Für die Gruppen der ALK-positiven (+) und ALK-negativen (-) Patienten konnten bezüglich der morphologischen Kriterien von Beobachter 1 folgende Ergebnisse erhoben werden:

**Tabelle 3-6 Auswertung der morphologischen Kriterien - Beobachter 1**

<b>Kriterium</b>	<b>ALK +</b>	<b>ALK -</b>	<b>p</b>
<b>Wachstumsmuster</b>			0,00008
fokal	1	24	
diffus	9	5	
<b>Anzahl d. malignen Läsionen</b>			0,00019
einzel	1	23	
multipel	9	6	
<b>Abgrenzung ggü. Umgebung</b>			0,18242
infiltrativ	7	15	
umschrieben	3	14	
<b>Dichte</b>			0,08107
ausschließlich solide	6	25	
nicht-solide Anteile	4	4	
<b>Gefäßbild</b>			0,11804

verändert	3	15	
unverändert	7	12	
nicht beurteilbar	0	2	
<b>Lokalisation</b>			0,00041
peripher oder zentral	1	22	
peripher und zentral	9	7	
<b>Lufteinschlüsse</b>			0,01497
vorhanden	5	3	
nicht vorhanden	5	26	

Die p-Werte wurden mithilfe des Fisher Exact Tests berechnet. Bezüglich des Wachstumsmusters, der Anzahl der malignen Läsionen sowie der Lokalisation des Tumors konnten somit statistisch signifikante Unterschiede zwischen ALK-positiver Fall- und ALK-negativer Kontrollgruppe festgestellt werden. Der Vergleich der restlichen Kriterien konnte keine statistisch signifikanten Ergebnisse hervorbringen.

Nachfolgend wurde der Bilddatensatz der Patienten zu gleichen Bedingungen und anhand des gleichen Kriterienkatalogs durch Beobachter 2 ausgewertet, dessen Ergebnisse in nachstehender Tabelle aufgeführt sind:

**Tabelle 3-7 Auswertung der morphologischen Kriterien - Beobachter 2**

Kriterium	ALK +	ALK -	p
<b>Wachstumsmuster</b>			0,00041
fokal	1	22	
diffus	9	7	
<b>Anzahl d. malignen Läsionen</b>			0,00019
einzel	1	23	
multipel	9	6	
<b>Abgrenzung ggü. Umgebung</b>			0,32759
infiltrativ	8	25	
umschrieben	2	4	

<b>Dichte</b>			0,25632
ausschließlich solide	5	12	
nicht-solide Anteile	5	17	
<b>Gefäßbild</b>			0,09657
verändert	5	20	
unverändert	5	6	
nicht beurteilbar	0	3	
<b>Lokalisation</b>			0,00832
peripher / zentral	1	17	
nicht abgrenzbar	9	12	
<b>Lufteinschlüsse</b>			0,20077
vorhanden	5	10	
nicht vorhanden	5	19	

Auch in der Auswertung der Ergebnisse von Beobachter 2 konnten mithilfe des Fisher Exact Tests die p-Werte berechnet werden, welche, übereinstimmend mit den Ergebnissen von Beobachter 1, für die gleichen Kriterien („Wachstumsmuster“, „Anzahl der malignen Läsionen“ und „Lokalisation“) jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen erwiesen.

Beide Beobachter konnten bei 9 von 10 ALK-positiven Tumoren ein diffuses, bei nur einem ALK-positiven Patient ein fokales Wachstumsmuster feststellen. Umgekehrt wies von den ALK-negativen Patienten der Großteil (24 Patienten laut Beobachter 1, 22 Patienten laut Beobachter 2) ein fokales Tumorstadium auf. Für diese Ergebnisse konnte eine hohe statistische Relevanz errechnet werden (p-Wert Beobachter 1: 0,00008; p-Wert Beobachter 2: 0,00041). Darüberhinaus bestand statistische Signifikanz in Bezug auf die Anzahl der malignen Läsionen, da bei ALK-positiven Patienten multiple maligne Läsionen, bei ALK-negativen Patienten in den meisten Fällen nur ein Einzeltumor nachgewiesen werden konnte. Der p-Wert von Beobachter 1 wie auch von Beobachter 2 betrug dabei 0,00019. Als drittes signifikantes Unterscheidungskriterium in der Bildgebung stellte sich die Lokalisation des Tumors heraus. Bei 22 (Beobachter 1) bzw. 17 (Beobachter 2) von 29 ALK-

negativen Patienten befand sich die Läsion entweder in der Peripherie oder im Zentrum der Lunge, während sich der Tumor bei 9 von 10 ALK-positiven Patienten nicht auf bestimmte Bereiche der Lunge begrenzte. Für die übrigen Kriterien „Abgrenzung gegenüber Umgebung“, „Dichte“ und „Lufteinschlüsse“ konnte bei beiden Beobachtern kein übereinstimmendes statistisch relevantes Ergebnis erzielt werden. Bei der Betrachtung der Bilder durch Beobachter 1 konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Lufteinschlüsse festgestellt werden, wohingegen dies bei Beobachter 2 nicht bestimmt werden konnte.

### 3.2.2. Übereinstimmung der Ergebnisse beider Beobachter

Um zu testen, ob die Übereinstimmung der Ergebnisse der unabhängigen Beobachter dem Zufall zuzuschreiben sind, wurde der Cohens-kappa Test angewendet. In Tabelle 3-8 sind die Ergebnisse beider Beobachter mit den dazugehörigen p-Werten sowie die berechneten kappa-Scores ( $\kappa$ ) für die untersuchten Kriterien dargestellt. Neben dem Kappa-Wert ist zusätzlich die Übereinstimmung der Ergebnisse in Prozent innerhalb der Klammern angegeben.

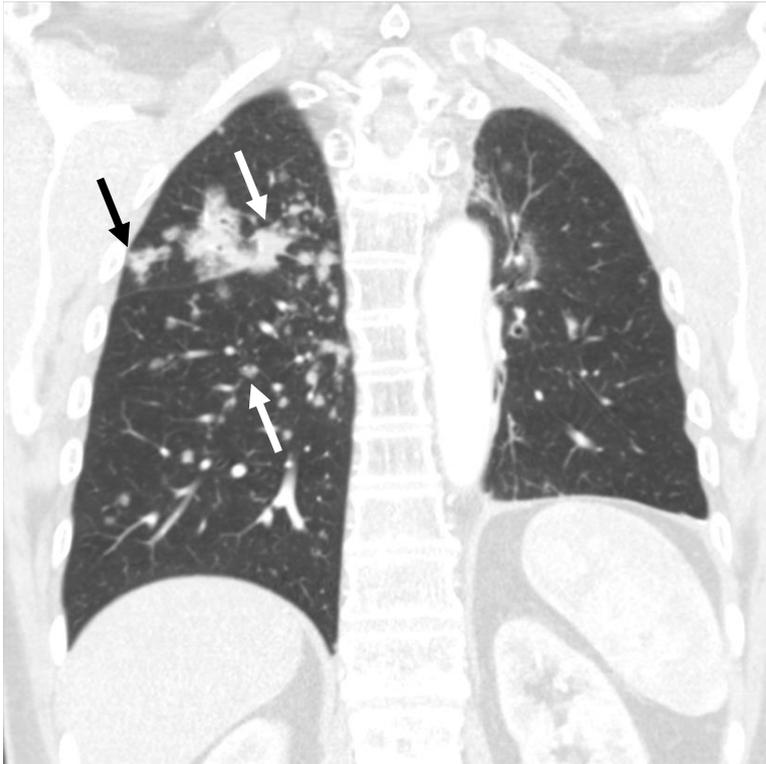
Tabelle 3-8 Ergebnisse beider unabhängiger Beobachter mit zugehörigen kappa-Werten ( $\kappa$ )

Kriterium	Beobachter 1			Beobachter 2			$\kappa$
	ALK +	ALK -	p	ALK+	ALK -	p	
<b>Wachstumsmuster</b>			0,00008			0,00041	0,892
fokal	1	24		1	22		(94,8%)
diffus	9	5		9	7		
<b>Anzahl d. malignen Läsionen</b>			0,00019			0,00019	0,651
einzel	1	23		1	23		(82,1%)
multipel	9	6		9	6		
<b>Umgebungsabgrenzung</b>			0,18242			0,32759	0,381
infiltrativ	7	15		8	25		(71,8%)
umschrieben	3	14		2	4		

<b>Dichte</b>			0,08107			0,25632	0,333
ausschließlich solide	6	25		5	12		(64,1%)
nicht-solide Anteile	4	4		5	17		
<b>lokales Gefäßbild</b>			0,11804			0,09657	0,557
verändert	3	15		5	20		(77,1%)
unverändert	7	12		5	6		
nicht beurteilbar	0	2		0	3		
<b>Lokalisation</b>			0,00041			0,00832	0,646
peripher / zentral	1	22		1	17		(82,1%)
peripher und zentral	9	7		9	12		
<b>Lufteinschlüsse</b>			0,01497			0,20077	0,584
vorhanden	5	3		5	10		(82,1%)
nicht vorhanden	5	26		5	19		

Mithilfe der Berechnung der Kappa-Werte konnte dargestellt werden, dass die Ergebnisse beider Beobachter eine hohe Übereinstimmung bezüglich aller morphologischer Kriterien aufwiesen. Die geringste Übereinstimmung mit einem Kappa-Wert von 0,333 (entsprechend 64,1% Übereinstimmung) wurde bei den Ergebnissen bezüglich der „Dichte“ des Tumors errechnet. Für dieses Kriterium gilt die Übereinstimmung der Ergebnisse laut Kappa-Interpretation nach Landis und Koch somit als eine ausreichende. Fast vollkommene Übereinstimmung wurde bei dem Vergleich der Ergebnisse bezüglich des Wachstumsmusters nachgewiesen. Beide Beobachter kamen diesbezüglich mit 94,8-prozentiger Übereinstimmung zu den oben genannten, hoch signifikanten Ergebnissen. Für alle übrigen Kriterien konnte mithilfe des Kappa-Werts eine beachtliche Übereinstimmung angenommen werden.

Im Folgenden sind beispielhaft CT-Aufnahmen eines ALK-positiven sowie eines ALK-negativen Patienten aufgeführt, die die jeweils für die Patientengruppe als charakteristisch identifizierten Kriterien aufweisen.



**Abb. 3-1 ALK-positiver Patient mit charakteristischen morphologischen Eigenschaften (diffuses, multifokales Wachstumsmuster sowohl in der Peripherie als auch im Zentrum der Lunge) in einer CT-Aufnahme in koronarer Schnittebene**



**Abb. 3-2 ALK-negativer Patient mit charakteristischen morphologischen Eigenschaften (fokales, solides Wachstumsmuster ausschließlich im Zentrum der Lunge) in einer CT-Aufnahme in koronarer Schnittebene**

### **3.3. Metastasierungsmuster**

Mithilfe der vorliegenden Bilddaten konnten zusätzlich Angaben zu den Metastasierungsmustern der Tumore bei ALK-positiven und ALK-negativen Patienten gemacht werden. Mittels der bei allen Patienten vorliegenden Thorax-CT-Bilder konnten eventuell vorliegende Metastasen in den Lungen, in der Pleura, aber auch an Perikard, Luftröhre oder knöchernen Strukturen detektiert werden. Falls zusätzliche Untersuchungen in Form von Schädel- oder Abdomen-CT-Bildern vorlagen, wurden diese für eine weitergehende Suche nach Metastasen verwendet. Welche CT-Untersuchungen bei den einzelnen Patienten vorlagen, ist Tabelle 6-7 zu entnehmen.

Bezüglich der Metastasierungsmuster der beiden Patientengruppen fiel bei der Häufigkeit von intrapulmonalen Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,0010$ ) zwischen ALK-positiven und ALK-negativen Patienten auf. So waren bei allen 10 ALK-positiven Patienten (100%) intrapulmonale Metastasen zu diagnostizieren. Im Gegensatz dazu waren bei nur 12 von insgesamt 29 ALK-negativen Patienten (41%) solche Metastasen nachweisbar. Des Weiteren konnten bei ALK-positiven Patienten signifikant häufiger Metastasen an der Thoraxwand sowie im Weichgewebe detektiert werden. So wiesen drei von zehn ALK-positiven (30%), aber nur einer der 29 ALK-negativen Patienten (3%) Thoraxwand- und Weichgewebismetastasen auf. In Hinblick auf andere Metastasierungsorte konnten keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen ermittelt werden.

Die Verteilung der Metastasen sowie die dazugehörigen p-Werte, die mittels Fisher Exact Test ermittelt wurden, sind für die ALK-positive sowie für die ALK-negative Patientengruppe in Tabelle 3-9 dargestellt:

**Tabelle 3-9 Metastasierungsmuster bei ALK-positiven(+) und -negativen (-) Patienten**

<b>Metastasierungsort</b>	<b>ALK+ (n=10)</b>	<b>ALK- (n=29)</b>	<b>Fisher Exact Test</b>
intrapulmonal	10/0	12/17	p = 0,0010
Lymphknoten	10/0	25/4	p = 0,2888
Gehirn	3/7	9/20	p = 0,3073
Knochen	4/6	13/16	p = 0,2793
Nebenniere	0/10	8/21	p = 0,0698
Pleura	5/5	7/22	p = 0,1006
Lymphangiosis carcinomatosa	2/8	8/21	p = 0,3038
Thoraxwand	3/7	1/28	p = 0,0423
Weichgewebe	3/7	1/28	p = 0,0423
Haut	2/8	1/28	p = 0,1428
Leber	2/8	3/26	p = 0,2856
Pankreas	0/10	1/28	p = 0,7436
Peritonealkarzinose	0/10	1/28	p = 0,7436

## **4. Diskussion**

Im Rahmen dieser Studie wurden mittels computertomographischer Untersuchungen statistisch signifikante Unterschiede in der morphologischen Ausprägung von ALK-positiven und ALK-negativen NSCLC nachgewiesen. So konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der ALK-Mutation bei NSCLC und dreier morphologischer Eigenschaften (diffuses Wachstumsmuster, Vorliegen multipler Läsionen und Ausbreitung der Läsionen über das Lungenzentrum und die Lungenperipherie) beschrieben werden. Umgekehrt wurde eine Assoziation des NSCLC bei negativem ALK-Status mit fokalem Tumorwachstum, einzelnen Tumorkläsionen und einer beschränkten Lokalisation der Läsionen entweder auf die Peripherie oder auf das Zentrum des Lungenparenchyms festgestellt. Die Übereinstimmung in Bezug auf das Vorliegen dieser drei morphologischen

Eigenschaften war unter den beiden Beobachtern, die die computertomographischen Aufnahmen auswerteten, hoch.

Die CT-Aufnahmen von insgesamt 39 Patienten, davon 10 ALK-positiven und 29 ALK-negativen, wurden anhand eines vorher präzise dargelegten Kriterienkatalogs von zwei unabhängigen Mitarbeitern des radiologischen Instituts der LMU München beurteilt. In Bezug auf die Zugehörigkeit der Patienten zu dem ALK-positiven bzw. ALK-negativen Kollektiv waren die Beobachter geblindet, ebenso wurden die Bilder randomisiert und anonymisiert dargestellt.

Der angewendete Kriterienkatalog für die genaue Beurteilung der CT-Aufnahmen basierte dabei auf einer von Patsios et al. im Jahre 2007 veröffentlichten Studie, in der die computertomographischen Bilder von Patienten mit bronchioalveolärem Karzinom anhand von sechs morphologisch-radiologischen Kriterien untersucht wurden. In der Studie von Patsios et al. war es das Ziel, anhand von CT-Aufnahmen für das histologische Wachstumsmuster des bronchioalveolären Karzinoms morphologisch-radiologische Eigenschaften dieser Tumorentität herauszustellen. Das bronchioalveoläre Karzinom, das bis ins Jahr 2007 noch eine eigene Tumorentität darstellte, gilt mittlerweile als eine besondere Untergruppe der Adenokarzinome der Lunge (Petersen 2011). Die Idee für die Neuanwendung dieses Kriterienkatalogs von Patsios et al. beruhte dabei auf der Tatsache, dass ALK-positive NSCLC bei der histologischen Untersuchung der Subgruppe des Adenokarzinoms zugeordnet werden können (Zhang et al. 2010). Dass das bronchioalveoläre Karzinom nun zu den Adenokarzinomen gezählt wird, führte deshalb zu der dieser Studie zu Grunde liegenden Annahme, dass es unter den ALK-positiven NSCLC ebenfalls gewisse morphologische Charakteristika geben könnte, die anhand eines Kriterienkatalogs für die Computertomographie eine Unterscheidung zu einer ALK-negativen Kontrollgruppe erlauben würden.

Dabei waren für fünf der Kriterien jeweils zwei Entscheidungsmöglichkeiten (fokal vs. diffus, einzeln vs. multipel, infiltrativ vs. umschrieben, Lufteinschlüsse vorhanden vs. nicht vorhanden, Gefäßbild verändert vs. nicht verändert) und für ein Kriterium drei Entscheidungsmöglichkeiten (solide vs. teilweise solide vs. nicht-solide) vorgegeben. Dieses letztgenannte Kriterium „Dichte des Tumorgewebes“ in der CT-Aufnahme wurde von drei (wie bei Patsios et al. vorgeschlagenen) auf zwei Entscheidungsmöglichkeiten (solide vs. auch nicht-solide Anteile) vereinfacht, um

ebenfalls eine „Ja-Nein“-Entscheidung zu ermöglichen. In der vorliegenden Studie wurde dieser Katalog darüberhinaus durch das Kriterium „Lokalisation des Tumors“ erweitert, für das zwei Entscheidungsmöglichkeiten (ausschließlich peripher oder zentral vs. peripher und zentral) vorgegeben wurden.

Eine ähnliche Zielsetzung wie in dieser Studie konnte auch in der 2012 publizierten Untersuchung von Fukui et al. beobachtet werden. In der in Japan durchgeführten, retrospektiven Studie wurden 720 asiatische Patienten mit NSCLC in eine ALK-positive Fall- und eine ALK-negative Kontrollgruppe aufgeteilt. Diese Gruppen wurden anhand von computertomographischen Aufnahmen auf das Vorhandensein einer sogenannten „ground glass opacity“, einer milchglasartigen Dichteanhebung im Lungenparenchym in der CT, untersucht. Zudem wurde der maximale Durchmesser der Tumorläsionen in den CT-Aufnahmen vermessen. Beide Untersuchungen wurden jeweils von zwei unabhängigen Beobachtern durchgeführt. Gemeinsamkeiten zu der hier durchgeführten Studie sind somit die Patientenkollektive, aufgeteilt anhand des ALK-Mutationsstatus, sowie die Durchführung der Untersuchung durch zwei unterschiedliche Beobachter. Bemerkenswert sind aber die konträren Ergebnisse, die in dieser Studie hervorgebracht werden konnten: Laut Fukui et al. (2012) wurde bei keinem der ALK-positiven Patienten eine „ground glass opacity“ (GGO) beobachtet. Die Tumoreigenschaften dieser Patienten entsprachen somit nicht den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie, sondern postulierten für das ALK-positive Lungenkarzinom ein solides, umschriebenes Wachstum als häufiger, gleichzeitig aber ein diffuses, infiltratives Wachstum mit GGO als typisch für die ALK-negative Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu der hier durchgeführten Studie wurde bei Fukui et al. (2012) ausschließlich auf das Kriterium der ground glass opacity (ggo) im CT hin untersucht. Allein durch dessen Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein wurde das morphologische Muster der ALK-positiven und -negativen Patienten charakterisiert. Durch die Ausweitung der Kriterien anhand des zuvor beschriebenen Katalogs, anlehnend an die Vorgaben von Patsios et al. (2007), wurde in dieser Studie genauer und eindeutiger innerhalb der Morphologie unterschieden als es in der verglichenen Studie (Fukui et al. 2012) der Fall ist. Durch die Untergliederung der Begutachtung in mehrere, distinkte, voneinander unterscheidbare Merkmale könnte

deshalb eine differenziertere Charakterisierung der ALK-mutierten Lungenkarzinome in dieser Studie erfolgt sein als es bei Fukui et al. (2012) der Fall war.

Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis wie Fukui et al. (2012) kamen auch Choi et al. in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2015: Im Rahmen dieser Studie wurden EGFR- und ALK- positive Adenokarzinome bezüglich ihrer morphologischen Ausprägung in der CT untersucht. Das Studiendesign von Choi et al. (2015) ist dabei vergleichbar mit dem der hier vorliegenden Studie: Anhand eines Kriterienkatalogs wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie CT-Aufnahmen von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge (UICC-Stadium IV) von zwei unabhängigen Beobachtern untersucht. Im Unterschied zu der hier vorliegenden Studie waren die Patienten zum Zeitpunkt der Bildinterpretation hingegen weder medikamentös noch chirurgisch vorbehandelt. Choi et al. (2015) erkannten in dieser Studie, dass ALK-positive Adenokarzinome der Lunge häufiger mit solidem Wachstum einhergehen als Karzinome von Patienten in einer Kontrollgruppe mit einer EGFR-Mutation – eine Feststellung, die mit den Ergebnissen der Arbeit von Fukui et al. (2012) korreliert. Analog zu den Untersuchungen von Choi et al. (2015) wurde im Jahr 2014 durch Halpenny et al. eine weitere Studie hinsichtlich der Charakteristika ALK-positiver Lungenkarzinome in der Bildgebung durchgeführt, in der eine EGFR-positive Patientengruppe als Kontrollgruppe eingesetzt wurde. Auch Halpenny et al. (2014) charakterisierten die ALK-positiven Karzinome als solide Tumormasse; gleichzeitig wurde eine gehäufte Assoziation mit Lymphangiosis carcinomatosa und einem gehäuften Auftreten von thorakaler Lymphadenopathie festgestellt – Ergebnisse, die denen der hier vorliegenden Arbeit ebenfalls widersprechen. In dieser Arbeit konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich eines gehäuften Auftretens dieser beiden Merkmale ermittelt werden.

Zu erklären ist die Diskrepanz der Ergebnisse der hier vorliegenden Studie und der erwähnten vorausgegangenen Publikationen durch folgende Gegebenheiten: Wie bereits erwähnt wurden in der hier vorliegenden Studie ausschließlich Patienten kaukasischer Herkunft untersucht, während die Studie von Fukui et al. (2012) sowie von Choi et al. (2015) lediglich Patienten asiatischer Herkunft einschloss. Über das Patientenkollektiv in der Studie von Halpenny et al. (2014) sind in der Veröffentlichung keine Angaben gemacht worden, weshalb die Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden Studie diesbezüglich weniger gegeben ist. Dass im

Allgemein die Befunde ALK-positiver NSCLC bei asiatischen und kaukasischen Patienten stark variieren, konnte bereits in verschiedenen Studien aufgezeigt werden; besonders deutlich wird die Variabilität der ALK-positiven Lungenkarzinome zwischen unterschiedlichen ethnischen Gruppen bei der Betrachtung der histologischen Merkmale: in asiatischen Ländern ist das azinäres Wachstum des Adenokarzinoms häufiger, während im kaukasischen Raum das ALK-positive Lungenkarzinom häufig Siegelringzellen aufweist (Inamura et al. 2009; Rodig et al. 2009; Shaw et al. 2009). Auch das unterschiedliche Ansprechen dieser Tumore auf den Tyrosinkinaseinhibitor Crizotinib, der eigens für NSCLC, die dieser ALK-Mutation unterliegen, entwickelt wurde, macht deutlich, dass durchaus Unterschiede in der Ausprägung EML4-ALK-mutierter Lungenkarzinome zwischen diesen Bevölkerungsgruppen anzunehmen sind. So ist die Ansprechrate auf dieses Medikament bei asiatischen Patienten höher als dies bei nicht-asiatischen Patienten der Fall ist (Camidge et al. 2011). Zudem wurden unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften für Crizotinib bei den asiatischen bzw. nicht-asiatischen Patienten festgestellt (Ou et al. 2010). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie sind daher vermutlich nur auf die kaukasische Bevölkerung beschränkt von Bedeutung. Durch Fukui et al. (2012) wurde allerdings eine weitaus größere Fallzahl an Patienten untersucht, was zunächst die Vermutung aufkommen lassen könnte, dass in der hier vorliegenden Studie die kleinere Fallzahl einen Confounder darstellen und das Ergebnis somit dem Zufall zuzuschreiben sein könnte. Um diese Störgröße zu vermeiden, wurde vor Beginn dieser Untersuchung ein statistischer Test durchgeführt, um die Fallzahl zu errechnen, die benötigt wird, um ein statistisch signifikantes Ergebnis auch bei einer kleinen Zahl von Patienten zu erzielen. Im Rahmen dieses Tests wurde deutlich, dass auch bei insgesamt kleiner Fallzahl dieser Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden kann; somit ist das Resultat der Studie nicht dem Zufall zuzuschreiben.

Um eine möglichst objektive und klar definierte morphologische Charakterisierung der Adenokarzinome der Lunge zu erhalten, wurde, wie bereits beschrieben, im Rahmen der hier vorliegenden Studie ein siebenteiliger Kriterienkatalog für die Befundung der CT-Aufnahmen verwendet. Bereits Fukui et al. (2012) nutzten einen solchen Katalog, um die Ergebnisse der Beobachter in einem möglichst objektiven Rahmen darstellen zu können. In einer 2014 veröffentlichten Studie stellten

Yamamoto et al. nicht nur einen Katalog, sondern ein Score-System namens ARCS (ALK radiogenomic CT status) auf, mit dem es in Zukunft gelingen soll, ALK-positive Patienten bereits mittels der vorliegenden CT-Aufnahmen zu identifizieren. Die in den Score einfließenden Parameter stellten dabei das Alter der Patienten, die Lokalisation des Tumors, die An- bzw. Abwesenheit einer pleuralen Ausziehung und das Vorhandensein sowie das Volumen von Pleuraergüssen dar. Auch in der hier vorliegenden Studie wurden die beiden Patientengruppen hinsichtlich dieser Parameter untersucht. Limitationen des Scores ergeben sich aus dessen Aussagekraft, welche vor allem bei ALK-positiven Patienten im operablen Stadium, also in UICC-Stadium IIIA oder in niedrigerem Stadium, hoch ist (Yamamoto et al. 2014). Da sich insbesondere Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, darunter auch ALK-positive Lungenkarziome, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in fortgeschrittenem und damit auch oftmals inoperablem Zustand befinden, dürfte die Anwendbarkeit des Scores im klinischen Alltag begrenzt sein. Es wäre weiterführend wünschenswert, mit einer Gruppe von Patienten verschiedenster ethnischer Zugehörigkeit und verschiedenster klinischer Stadieneinteilung eine Studie unter Anwendung des Scores durchzuführen, um zu erarbeiten, ob dieser Score auch innerhalb anderer Patientengruppen zur Anwendung kommen könnte.

Den Ergebnissen der Studie von Yamamoto et al. (2014) entsprechend, konnte auch bei den Patienten der hier vorliegenden Studie kein gehäuftes Vorkommen von pleuralen Ausziehungen bei ALK-positiven Tumoren festgestellt werden. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Ergebnisse der Studien in Hinblick auf die Lokalisation des Tumors – auch von Yamamoto et al. (2014) konnte eine Assoziation von solidem, zentral gelegenem Tumorwachstum mit ALK-Positivität aufgestellt werden. Zudem wurden durch Yamamoto et al. (2014) ein gehäuftes Auftreten von großen Pleuraergüssen bei ALK-positiven Patienten diagnostiziert; auch diese Assoziation konnte in der hier vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Neben der Betrachtung der morphologischen Eigenschaften des Primärtumors wurden in der hier vorliegenden Studie auch die Metastasierungsmuster der beiden Patientengruppen betrachtet. Es konnte festgestellt werden, dass es bezüglich der Häufigkeit von intrapulmonalen Metastasen, Thoraxwand- und Weichgewebismetastasen einen signifikanten Unterschied zwischen der ALK-positiven und der ALK-negativen Patientengruppe gab. Bezüglich der anderen

Metastasierungsorte der Primärtumoren konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt ist keine veröffentlichte Studie bekannt, die belegen würde, dass es gewisse Assoziationen zwischen Metastasierungsorten und positivem ALK-Mutationsstatus gibt. Dementsprechend ist das Ergebnis innerhalb dieser Studie schwer in den aktuellen Stand der Forschung einzuordnen. Auch hier wäre eine weiterführende Forschungsarbeit zum Thema der Metastasierungseigenschaften ALK-positiver Patienten mithilfe einer ALK-negativen Kontrollgruppe von großem Interesse, um die Metastasierungseigenschaften dieser speziellen Untergruppe von Lungenkarzinomen weiter charakterisieren zu können.

Außer den morphologischen Eigenschaften ALK-mutierter NSCLC wurden auch die klinisch-pathologischen Charakteristika der Patienten analysiert, die an dieser Studie teilgenommen haben:

Bezüglich des Alters besteht in diversen aktuellen Studien eine Assoziation zwischen positivem ALK-Status und jungem Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Inamura et al. 2009; Shaw et al. 2009). Der Zusammenhang konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden, da zwischen ALK-positiver und ALK-negativer Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar war. Ob eine gesicherte Assoziation zwischen ALK-mutierten Lungenkarzinomen und dem Geschlecht der betroffenen Patienten besteht, konnte in Studien bis dato nicht abschließend geklärt werden. Auch in dieser Studie fand sich kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf dieses Kriterium. Darüberhinaus wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen ALK-positivem bzw. ALK-negativem Mutationsstatus und stattgehabtem Nikotinkonsum festgestellt. Analog dazu ist eine Assoziation von ALK-positivem Status und geringem oder fehlendem Nikotinkonsum mehrfach in Publikationen beschrieben und gilt somit als eines der kennzeichnenden Merkmale der ALK-positiven NSCLC (Wong et al. 2009; Shaw und Solomon 2011). Es ist allerdings zu bemerken, dass bei 10 der ALK-negativen Patienten dieser Studie kein Raucherstatus erhoben werden konnte, weshalb das Ergebnis im Rahmen dieser Studie nicht eindeutig zu bewerten ist. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befand sich die Mehrheit der Patienten beider Gruppen bereits im fortgeschrittenen klinischen UICC-Stadium. Dies ist typischerweise bei nicht-kleinzelligen

Lungenkarzinomen der Fall und entspricht somit den Erwartungen vor Studienbeginn (Krebs in Deutschland 2007/2008 2012).

In dieser Studie wurden darüberhinaus die Ergebnisse der histopathologischen Begutachtung der Biopsien ausgewertet. Die Biopsien der ALK-positiven Lungenkarzinome dieser Studie sind alle als Adenokarzinome klassifiziert worden. In vergleichbaren Studien gilt der Subtyp des Adenokarzinoms als der häufigste bei ALK-mutierten Lungenkarzinomen (Rodig et al. 2009; Wong et al. 2009; Camidge et al. 2011). Bei der Mehrzahl der ALK-negativen Patienten wurde der gleiche histologische Typ ermittelt. Dieses Ergebnis lässt sich dadurch erklären, dass der histologische Typ des Adenokarzinoms nicht nur in der Untergruppe der ALK-positiven Lungenkarzinome, sondern auch in der Gesamtheit der NSCLC die häufigste histologische Form darstellt. Bedeutung erhält diese histologische Verteilung, da keiner der ALK-positiven Patienten einer anderen histologischen Klassifikation zugeteilt wurde. Im Rahmen dieser Studie wurde darüberhinaus bei positivem ALK-Status keine zusätzliche Mutation, insbesondere keine zusätzliche EGFR- oder KRAS-Mutation, detektiert. In vorausgegangenen Untersuchungen über die molekulargenetischen Veränderungen bei ALK-Mutationen und Lungenkarzinomen wurde bei ALK-Positivität ebenfalls keine zusätzliche EGFR- oder KRAS-Mutation nachgewiesen. Diesbezüglich stimmen die Ergebnisse dieser Studien mit den bisher publizierten Daten überein (Wong et al. 2009; Zhang et al. 2010).

#### **4.1. Limitationen**

Limitationen dieser Studie ergeben sich nicht nur durch die kleine Fallzahl und die ausschließlich kaukasische Herkunft der Patienten, sondern ebenfalls durch das Studiendesign der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, durch das keine eigene Patientenselektion möglich ist, sondern auf ein vorgegebenes Kollektiv mit bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien zurückgegriffen werden muss. Durch die Vorauswahl der Patienten könnte es zu verzerrten Bedingungen innerhalb dieser Studie gekommen sein. Um unerwünschte Confounder in dieser Hinsicht zu vermeiden, wurden für die hier vorliegende Studie eine Fallzahlab-schätzung sowie

statistische Berechnungen für das Vorliegen gewisser Störgrößen durchgeführt, um das Risiko einer Verzerrung zu minimieren. In diesem Fall ist das retrospektive Studiendesign jedoch auch von Vorteil für die Vergleichbarkeit der hier vorliegenden Studie im internationalen Kontext, da die Einschlusskriterien des Herstellers von Crizotinib weltweit für die Studien über die Anwendung dieses Medikaments, aus der auch das hier untersuchte Patientenkollektiv entstammt, übereinstimmen. Zudem erweist sich eine retrospektive Studie als weniger kosten- und zeitaufwändig als es eine vergleichbare prospektive Studie wäre, während gleichzeitig eine bestimmte Populationsgruppe, im Falle dieser Studie Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge, gezielt betrachtet werden kann.

Des Weiteren könnte die Auswahl der beiden Beobachter für die Beurteilung der computertomographischen Aufnahmen einen weiteren Störfaktor darstellen. Zwar wurde die Begutachtung der Bilder deshalb durch zwei Beobachter durchgeführt, damit eine gewisse objektive Betrachtung der Bilder gewährleistet ist; jedoch könnte die Zugehörigkeit der beiden Beobachter zu demselben klinischen Institut für Radiologie eine ähnliche Vorgangsweise bei der Befundung und damit einhergehend ähnliche Ergebnisse hervorgebracht haben. Um diese Störgröße zu minimieren, wurden für die Studie zwei Mitarbeiter mit erheblich unterschiedlichen Ausbildungsgraden ausgewählt. Die medikamentöse bzw. chirurgische Vorbehandlung der Patienten lässt eine weitere Limitation der hier vorliegenden Studie vermuten. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich dabei jedoch um chemotherapeutische Behandlungen aufgrund der fortgeschrittenen Tumorerkrankung, wodurch bezüglich der Ausgangskriterien von einer Vergleichbarkeit der Patientengruppen auszugehen war. Eine weitere Limitation besteht darin, dass im Rahmen dieser Studie in der statistischen Auswertung ausschließlich eine univariate Analyse der einzelnen Kriterien durchgeführt wurde. Möglicherweise wäre eine Kombination der einzelnen Kriterien mittels einer multivariaten Analyse für die Vorhersagekraft über den ALK-Status der Patienten für eine präzisere Darstellung der Ergebnisse sinnvoll. Eine multivariate Analyse war in diesem Fall jedoch aufgrund des kleinen Patientenkollektivs nicht möglich. Zukünftig wäre es deshalb wünschenswert, eine Studie, die eine größere Patientenzahl beinhaltet, mittels einer multivariaten Analyse zu untersuchen, um gegebenenfalls eindeutigere prognostische Kriterien zu ermitteln.

## 5. Zusammenfassung

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom zählt zu den häufigsten krebisbedingten Todesursachen weltweit. Anhand der neu gewonnen Erkenntnisse über molekulargenetische Veränderungen in der Entstehung des Lungenkarzinoms und der dennoch niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate von 15% bei männlichen und 19% bei weiblichen Patienten wird deutlich, dass es Verbesserungen in der frühzeitigen Diagnostik von denjenigen Patienten bedarf, die von einer spezifischen Therapie profitieren können. Insbesondere die Identifizierung der Mutation des EML4-ALK-Gens als Ursache für die Entstehung von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen und die daraus resultierende Entwicklung von Tyrosinkinase-Inhibitoren als spezifische Therapieoption fordern neue diagnostische Methoden zur frühzeitigen Identifizierung dieser Subtypen. Denn trotz intensiver Forschung auf dem Gebiet der ALK-Mutation fehlt es aktuell noch immer an charakteristischen Kriterien, die für das Vorliegen einer solchen Genveränderung sprechen und somit die Diagnose und Therapieeinleitung für diese Patienten erleichtern. Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, anhand eines Patientenkollektivs, das entsprechend des histologisch gesicherten ALK-Mutationsstatus in zwei Gruppen (ALK-negativ und ALK-positiv) aufgeteilt wurde, distinkte morphologische Eigenschaften in computertomographischen Aufnahmen zu identifizieren, die es ermöglichen, ALK-positive NSCLC genauer zu spezifizieren.

Anhand eines zu Beginn der Studie auf der Grundlage einer Veröffentlichung zur Charakterisierung von Adenokarzinomen des bronchioalveolären Typs angefertigten Kriterienkatalogs wurden durch zwei unabhängige Beobachter computertomographische Aufnahmen auf morphologische Merkmale für Patienten mit ALK-positivem und ALK-negativem Lungenkarzinom untersucht. Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Studie eine Assoziation zwischen distinkten morphologischen Eigenschaften und positivem ALK-Mutationsstatus bei NSCLC ausfindig gemacht. Die signifikante Assoziation bestand dabei zwischen ALK-positivem Mutationsstatus und dem Auftreten von diffusem Wachstumsmuster sowie multiplen Läsionen und der Lokalisation des Tumors sowohl in der Peripherie als auch im Zentrum des Lungenparenchyms. Umgekehrt wurde eine Assoziation des ALK-negativen NSCLC mit fokalem Tumorwachstum, einzelnen Tumorkläsionen

und der beschränkten Lokalisation der Läsionen entweder in der Peripherie oder im Zentrum des Lungenparenchyms festgestellt. Die Übereinstimmung in Bezug auf die einzelnen Ergebnisse war unter den beiden unabhängigen Beobachtern hoch.

Die bereits im Vorfeld durch verschiedene Studien detektierten klinisch-pathologischen Charakteristika des ALK-positiven NSCLC konnten mithilfe der vorliegenden Studie somit um distinkte morphologische Eigenschaften dieses Tumors in CT-Untersuchungen erweitert werden.

Limitationen dieser Arbeit ergeben sich aus der kleinen Fallzahl des Patientenkollektivs sowie der Beschränkung der ethnischen Zugehörigkeit auf die kaukasische Herkunft der Patienten. Um die gewonnenen Erkenntnisse somit auf weitere Bevölkerungsgruppen auszuweiten und eventuelle Störfaktoren mit größeren Fallzahlen auszuschalten, wäre eine Studie mit einem ethnisch unterschiedlichen, deutlich größeren Patientenkollektiv in Zukunft zu erstreben. Die Hoffnung der Ergebnisse einer solchen Arbeit wäre es, Patienten mit ALK-positivem Lungenkarzinom eine deutlich frühzeitigere Diagnosestellung und Therapieeinleitung zu ermöglichen, um deren progressionsfreies Überleben sowie deren Lebensqualität nachhaltig zu verbessern.

## 6. Anhang

### 6.1. Tabellenanhang

Tabelle 6-1 TNM-Klassifikation, 7. Auflage (2007), modifiziert nach Goeckenjan et al. (2011)

#### T - Primärtumor

<i>Stadien</i>	<i>Kriterien</i>
<b>Tx</b>	Positive Zytologie ( Primärtumor kann nicht beurteilt werden )
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor ≤ 3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus frei
<b>T1a</b>	Tumor ≤ 2cm
<b>T1b</b>	Tumor > 2cm und ≤ 3cm
<b>T2</b>	Tumor > 3 cm und ≤ 7cm mit <ul style="list-style-type: none"><li>• Befall des Hauptbronchus ≥ 2cm entfernt von Carina</li><li>• Infiltration der viszeralen Pleura</li><li>• Atelektase oder obstruktiver Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</li></ul>
<b>T2a</b>	Tumor ≤ 5cm
<b>T2b</b>	Tumor ≤ 7cm
<b>T3</b>	T2-Tumor > 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"><li>• Brustwand <i>oder</i></li><li>• Zwerchfell <i>oder</i></li><li>• parietalem Perikard</li></ul> Hauptbronchus ≤ 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei; Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge; getrennte Herde im gleichen Lungenlappen
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"><li>• Mediastinum <i>oder</i></li><li>• Herz <i>oder</i></li><li>• Großen Gefäßen <i>oder</i></li><li>• Trachea <i>oder</i></li><li>• Ösophagus <i>oder</i></li><li>• Karina</li></ul> Tumorherde in anderen Lappen ipsilateral

## **N – Lymphknoten**

<i>Stadien</i>	<i>Kriterien</i>
<b>Nx</b>	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknoten-Metastasen
<b>N1</b>	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten u/o ipsilateralen Hilus-Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen u/o subcarinalen Lymphknoten
<b>N3</b>	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen supraklavikulären Lymphknoten

## **M – Metastasierung**

<i>Stadien</i>	<i>Kriterien</i>
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>Mx</b>	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
<b>M1a</b>	Maligner Pleura- oder Perikarderguss; Tumorherde in kontralateraler Lunge
<b>M1b</b>	Fernmetastasen

**Tabelle 6-2 Stadieneinteilung der ab 2010 geltenden TNM-UICC-Klassifikation, modifiziert nach Goeckenjan et al. (2011)**

	<i>Tumor</i>	<i>Nodi</i>	<i>Metastasen</i>
<b>Stadium IA</b>	T1a-T1b	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T1a, T1b, T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium IIIA</b>	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>Stadium IIIB</b>	jedes T	N3	M0
	T4	N2	M0
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M1a, M1b

**Tabelle 6-3 Verteilungsmuster ausgewählter paraneoplastischer Syndrome beim Lungenkarzinom, modifiziert nach Lamerz et al. (2011)**

	<b>kleinzellig</b>	<b>großzellig</b>	<b>Adenokarzinom</b>	<b>Plattenepithelkarzinom</b>
inadäquate ADH-Sekretion	+++			
ektope ACTH-Sekretion	+++			
Gynäkomastie	++	+		
Lambert-Eaton-Syndrom	++			
nichtmetastatische Hyperkalzämie		+++	+++	
hypertrophische Osteoarthropathie		+++		+++
Thrombozytose	++	++	++	++
Hyperkoagulabilität	++	++	++	++

**Tabelle 6-4 ECOG/WHO-Performance-Status (PS), modifiziert nach Behr et al. (2011)**

<b>Grad</b>	<b>ECOG/WHO-Performance-Status (PS)</b>
0	normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit</li> <li>• nicht bettlägerig</li> </ul>
2	arbeitsunfähig meist selbstständige Lebensführung wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig weniger als 50% bettlägerig
3	weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig rasche Progredienz des Leidens mehr als 50% bettlägerig
4	100% bettlägerig völlig pflegebedürftig

**Tabelle 6-5 Karnofsky-Index, modifiziert nach Behr et al. (2011)**

<b>Index</b>	<b>Karnofsky</b>
100%	normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden
90%	geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit
80%	normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität
70%	unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig
60%	gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst
50%	ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich
40%	überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich
30%	dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig
20%	schwer krank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie
10%	moribund

**Tabelle 6-6 Histologische WHO-Klassifikation maligner epithelialer Tumoren der Lunge nach Wagner und Morresi-Hauf (2011)**

<b>Plattenepithelkarzinom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• papillär</li> <li>• klarzellig</li> <li>• kleinzellig</li> <li>• basaloid</li> </ul>
<hr/>	
<b>kleinzelliges Karzinom</b>	
<hr/>	
<b>Adenokarzinom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gemischter Subtyp</li> <li>• azinär</li> <li>• papillär</li> <li>• bronchioloalveolär</li> <li>• solides Adenokarzinom mit Schleimbildung</li> </ul>
<hr/>	
<b>großzelliges Karzinom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• großzellig neuroendokrin</li> <li>• kombiniert großzellig neuroendokrin</li> <li>• basaloid</li> <li>• lymphoepithelial</li> <li>• klarzellig</li> <li>• großzellig mit rhabdoidem Phänotyp</li> </ul>
<hr/>	
<b>adenosquamöses Karzinom</b>	
<hr/>	
<b>sarkomatoides Karzinom</b>	
<hr/>	
<b>Karzinoid-Tumoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• typisch</li> <li>• atypisch</li> </ul>
<hr/>	
<b>Bronchialdrüsenkarzinom vom Speicheldrüsentyp</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mukoepidermoid</li> <li>• adenoidzystisch</li> <li>• epithelial-myoepithelial</li> </ul>

**Tabelle 6-7 CT-Aufnahmen, -Schnittführungen und Rekonstruktionsschichtdicken der in dieser Arbeit untersuchten Patienten**

Patient	CT			Schnittführung			Schichtdicke (mm)
	Thorax	Abdomen	Schädel	axial	koronar	sagittal	
1	x	x	x	x	x	x	3
2	x	x	-	x	x	x	3
3	x	x	x	x	-	-	5
4	x	x	x	x	x	x	3
5	x	x	x	x	x	x	2,5
6	x	x	-	x	x	x	2,5
7	x	x	x	x	x	-	5
8	x	x	x	x	x	x	3
9	x	-	-	x	x	x	3
10	x	-	-	x	x	-	5
11	x	-	-	x	x	x	3
12	x	-	-	x	x	x	1,5
13	x	-	-	x	x	x	5
14	x	x	x	x	x	x	2,5
15	x	-	-	x	x	-	1
16	x	x	x	x	x	x	2,5
17	x	x	x	x	x	x	2,5
18	x	-	-	x	x	x	3
19	x	-	-	x	x	x	3
20	x	x	-	x	x	-	2
21	x	-	-	x	x	x	5
22	x	-	-	x	x	x	3
23	x	-	-	x	x	x	3
24	x	-	-	x	-	-	5
25	x	-	-	x	x	x	3
26	x	-	-	x	x	x	3
27	x	x	x	x	x	x	3
28	x	-	-	x	x	x	3
29	x	x	x	x	x	x	2,5
30	x	-	-	x	x	x	2
31	x	-	-	x	x	x	3
32	x	-	-	x	x	x	3
33	x	x	x	x	x	-	5

34	x	-	x	x	x	x	3
35	x	x	-	x	x	-	5
36	x	-	-	x	x	x	3
37	x	-	x	x	-	-	5
38	x	x	x	x	-	-	5
39	x	-	-	x	x	x	2,5
n (%)	39 (100%)	17 (44%)	15 (39%)	39 (100%)	35 (90%)	29 (75%)	

Tabelle 6-8 Medikamentöse Vorbehandlung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten

Patient	Pem	Afa	Cis	Vin	Gem	Erl	Bev	Doc	Met	Tax	Car	Sor	Pac	Cri	Nav	Gef	Top	5-FU
1	x	-	-	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	x	-	x	x	-	-	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-
3																		
4	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7																		
8	x	-	x	x	-	x	-	-	-	-	x	-	-	x	-	x	x	x
9	x	x	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-	-
11	x	-	x	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-
13	x	-	-	-	x	x	-	-	-	x	-	x	x	-	-	-	-	-
14	x	-	x	x	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15																		
16	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	x	-	x	-	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	x	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21																		
22	x	-	x	-	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	x	-	x	-	-	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

25	x	-	x	-	-	-	x	x	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-
26	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	x	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	x	x	x	-	-	-
28	x	-	x	-	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-
29	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	x	-	x	-	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	x	-	x	x	-	-	-	-
32	x	-	x	-	-	x	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	-	-	x	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	x	-	x	x	-	-	-	-
35																		
36	x	-	x	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-
37	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	x	-	x	-	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-
n	25	2	23	9	6	12	8	11	1	1	9	1	4	8	2	1	1	1

Anm.: Pem=Pemetrexed, Afa=Afatinib, Cis=Cisplatin, Vin=Vinorelbin, Gem=Gemcitabin, Erl=Erlotinib, Bev=Bevacizumab, Doc=Docetaxel, Met=Methotrexat, Tax=Taxol, Car=Carboplatin, Sor=Sorafinib, Pac=Paclitaxel, Cri=Crizotinib, Nav=Navelbine, Gef=Gefitinib, Top=Topotecan, 5-FU=5-Fluoruracil

**Tabelle 6-9 Stadieneinteilung des SCLC nach der Marburger Klassifikation (Wolf und Havemann 1995)**

**„very limited disease“ (VLD)**

- Primärtumor von Lungengewebe oder viszeraler Pleura umgeben mit maximal partieller Atelektase
- Kleiner Winkelerguss ohne maligne Zellen
- Lymphknotenbefall hilär ipsilateral

---

**„limited disease“ (LD)**

- Primärtumor mit Thoraxwand-, mediastinaler Pleura- oder Diaphragmainfiltration
- Totalatelektase einer Lunge
- Lymphknotenbefall mediastinal ipsi- oder kontralateral sowie kontralateral-hilär

---

**„extensive disease“ (ED I)**

- Primärtumor mit Herz-, Ösophagus- oder Wirbelsäuleninfiltration
- Maligner Perikarderguss
- Maligner Pleuraerguss
- Rekurrens- / Phrenikusparese
- V.-cava-superior-Syndrom
- Lymphknotenbefall supraklavikulär ipsi-oder kontralateral

---

**„extensive disease“ IIa (ED IIa)**

- hämatogene Fernmetastasen in einem Organ einschließlich kontralateraler Lungenbefall

---

**„extensive disease“ IIb (ED IIb)**

- hämatogene Fernmetastasen in mehr als einem Organ

## 6.2. Literaturanhang

### 6.2.1. Grundlagen der Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH)

Die Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) dient dem Nachweis struktureller oder numerischer Chromosomenaberrationen und spielt heutzutage im Rahmen der Diagnostik molekulargenetischer Veränderungen in Tumorzellen eine große Rolle. Durch die Verwendung von künstlich hergestellten DNA-Strängen von 15-30 Basenpaaren (bp), die komplementär zu der gesuchten Gensequenz des Tumors sind, lassen sich chromosomale Aberrationen innerhalb der Zelle (*in situ*) nachweisen. Es lassen sich zwei Sorten von DNA-Sonden unterscheiden: mithilfe Zentromer-spezifischer DNA-Sonden lassen sich Aussagen bezüglich der Anzahl von Kopien einzelner Chromosome treffen. Mit DNA-Sonden, die spezifisch für einen bestimmten Genabschnitt (Genlokus) sind, können Amplifikationen bzw. Deletionen einzelner chromosomaler Bereiche erfasst werden. Für die Anwendung der FISH eignen sich insbesondere zytologische Präparate, da intakte Zellkerne für die Diagnostik vorliegen. Die DNA der Tumorzellen wird zu Beginn der FISH durch Hitze, Formamid und Säure denaturiert, damit die Hybridisierung, die Verbindung der Tumorzell-DNA mit der synthetisierten Sonden-DNA, erfolgen kann. Nicht gebundene DNA-Stränge werden im Anschluss abgewaschen. An die Sonde ist, meist am 5'-Ende, ein Fluoreszenzfarbstoff (Fluorochrom) gekoppelt. Bindet die künstliche Sonde an die denaturierte DNA der Zelle, so können die mutierten Gensequenzen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop sichtbar gemacht werden, da die Fluorochrome bei der Bestrahlung mit kurzwelligem Licht Fluoreszenzlicht emittieren. Es existieren mehrere verschiedene Farbstoffe, die an die DNA-Sonden gekoppelt werden können, sodass in einer Untersuchung mehrere DNA-Abschnitte beurteilt werden können. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, DNA-Proben, die bereits für eine Untersuchung mittels FISH verwendet wurden, abzuwaschen und dasselbe DNA-Material für eine weitere FISH-Diagnostik zu verwenden. So können mehrere Analysen an einem einzelnen Ausstrich vorgenommen werden (Bubendorf et al. 2011).

### 6.2.2. Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit

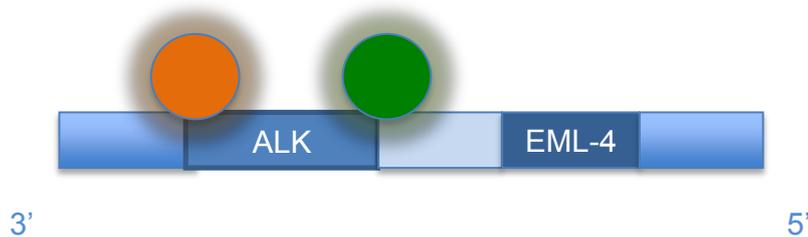
Das von der Firma Abbott entwickelte „Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit“ dient der Detektion von ALK-Genmutationen bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen im Rahmen der FISH-Diagnostik. Das Testkit beinhaltet zwei verschiedene Sonden: eine Sonde, die an das 3'-Ende des ALK-Gens binden kann, ist mit einem orange fluoreszierenden Marker gekoppelt. Die andere Sonde markiert das 5'-Ende dieses Gens und bindet einen grünen Fluoreszenzfarbstoff. Die Angriffspunkte beider Sonden liegen also an gegenüberliegenden Enden des ALK-Gens. Zur Beurteilung der Signale, die unter dem Fluoreszenzmikroskop zu beobachten sind, gibt die Firma Abbott folgende Richtlinien an:

Bei Zellen, die keine Mutation des ALK-Gens aufweisen, liegen die beiden Signale (orange und grün) als sog. Fusionssignal (gelblich erscheinend) nah beieinander oder übereinander (<2 Signaldurchmesser Entfernung). Für etwa 60-70% der ALK-Mutationen ist eine Inversion des 3'-Abschnitts des ALK-Gens verantwortlich. In diesem Fall bricht das 3'-Ende des Genabschnitts, an das die orange fluoreszierende Sonde gebunden ist, ab und wird in Richtung des 5'-Endes des Chromosoms wieder eingebaut. Durch die Inversion entfernen sich die normalerweise nah beieinanderliegenden Fluoreszenzsonden voneinander – ein sog. Break-Apart-Signal (BAP) ist im Fluoreszenzmikroskop sichtbar, bei dem die beiden markierten Sonden zwei oder mehr Sondendurchmesser voneinander entfernt sind. Im Falle einer zusätzlichen Deletion im Rahmen der ALK-Mutation, wie sie in 30-40% der Mutationen zu finden ist, fehlt das grün fluoreszierende Signal und es ist lediglich das orangefarbene Signal erkennbar. Sollte im Gegensatz dazu nur ein grünes Signal sichtbar sein, so gilt der Befund als negativ, da das ALK-Gen vollständig verloren gegangen ist. Als positiv bezüglich der ALK-Mutation gelten also Zellen mit Vorliegen eines BAP-Signals oder Zellen, bei denen die grün markierte Sonde nicht nachweisbar und nur das orangefarbene Signal sichtbar ist. (Abb. 4-1)

Für die Diagnose einer ALK-Mutation müssen insgesamt 50 Karzinomzellen mittels FISH-Analyse ausgewertet werden. Für die Diagnose eines bezüglich der ALK-Mutation positiven Lungenkarzinoms muss eine bestimmte Anzahl an Zellen ein pathologisches Ergebnis in der FISH-Untersuchung ergeben haben. Das Lungenkarzinom gilt als ALK-mutiert, wenn mehr als 25 der 50 Zellen in der FISH-Analyse oben erläuterte pathologische Signale aufweisen konnten. Bei weniger als 5

pathologischen Zellbefunden aus den 50 Zellen gilt das Ergebnis als negativ bezüglich der ALK-Mutation. Als Grenzbefund gilt ein pathologisches Ergebnis bei 5 bis 25 Zellen. In diesem Fall sollte ein weiterer, unabhängiger Pathologe für die Befundung hinzugezogen werden. Wenn bei den Ergebnissen beider Untersucher ein Mittelwert von mindestens 15% für den Anteil der pathologischen Zellen diagnostiziert wurde, gilt das Lungenkarzinom als ALK-positiv (Savic et al. 2012).

#### Fusionssignal



#### Break-Apart-Signal (BAP)



#### isoliertes oranges Signal



Abbildung 6-1 Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) zum Nachweis einer EML4-ALK-Fusion, modifiziert nach Savic et al. (2011)

### 6.3.    Abbildungsanhang

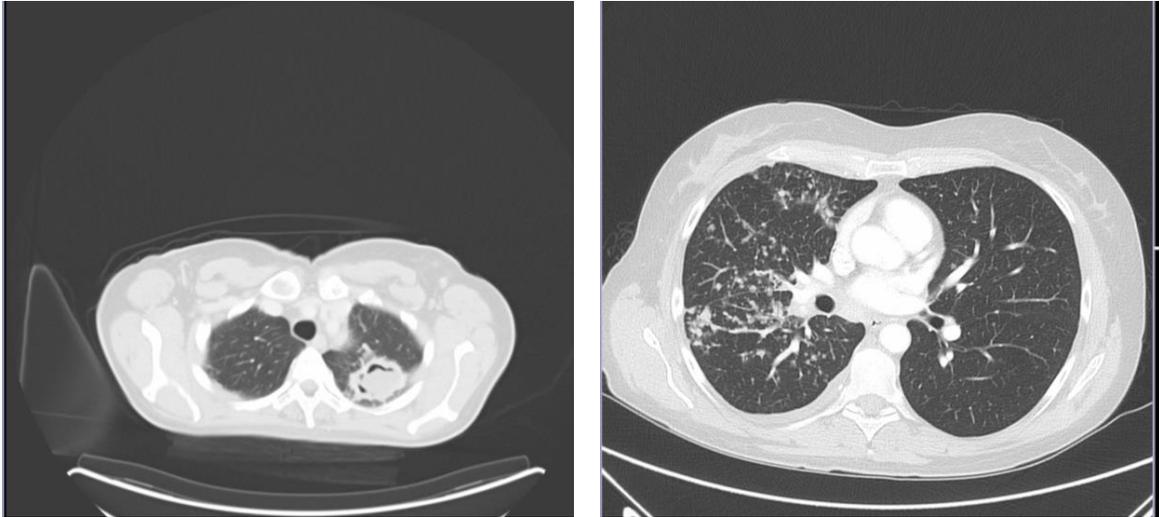


Abbildung 6-2    Beispielhafte CT-Aufnahmen für das Kriterium „Wachstumsmuster“ mit fokalem (links) und diffusem (rechts) Wachstum

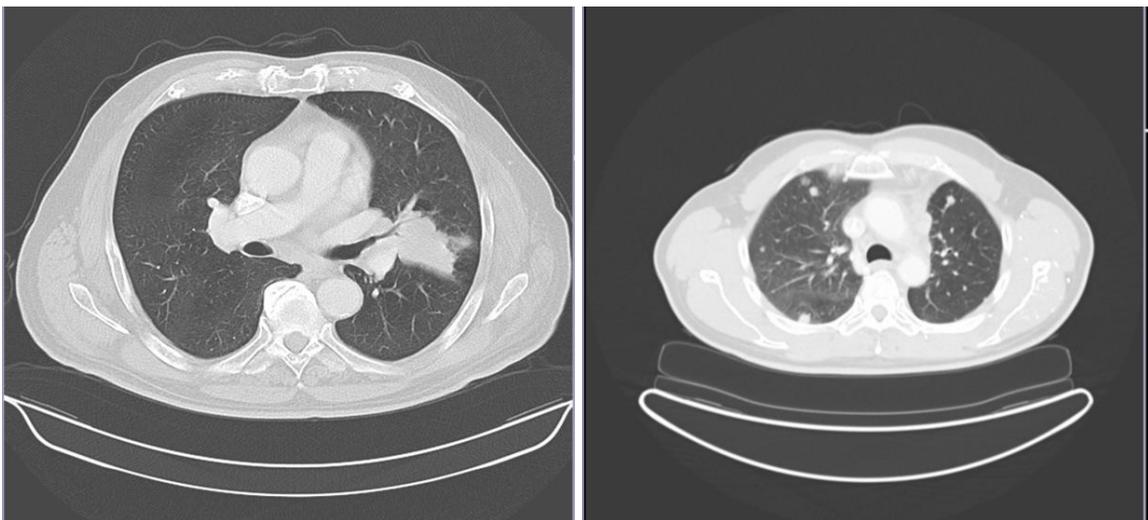
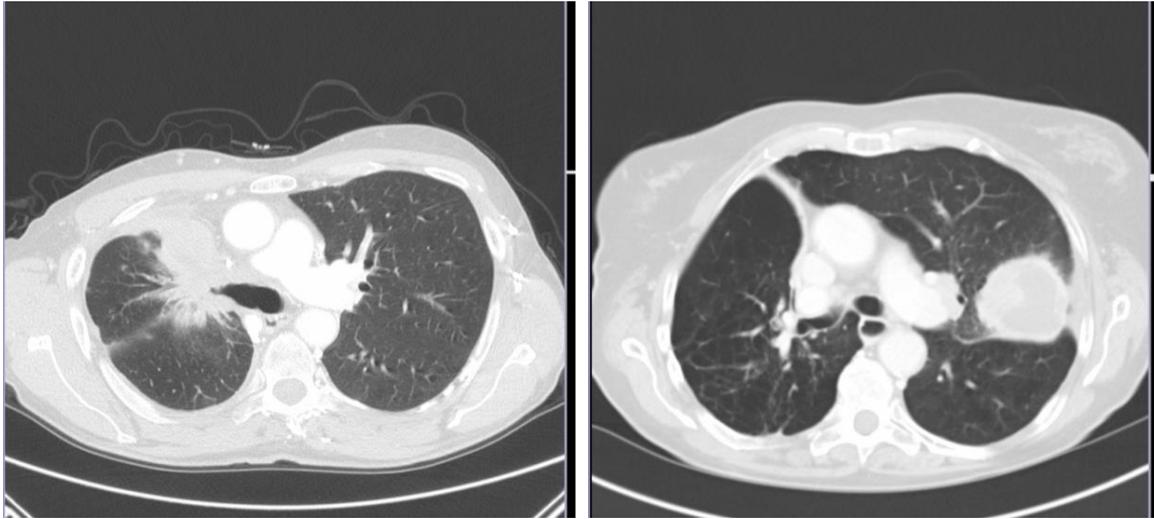
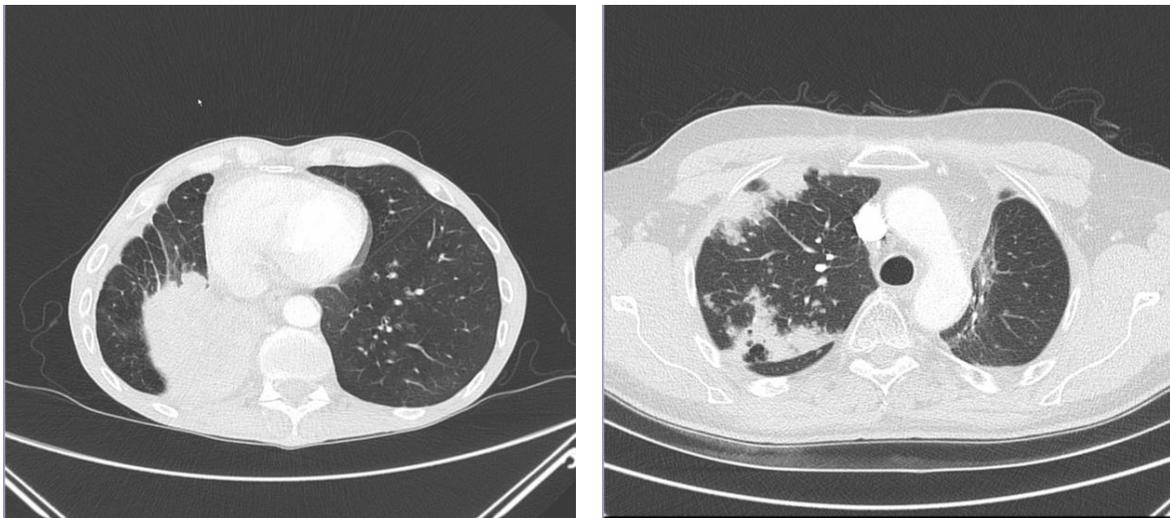


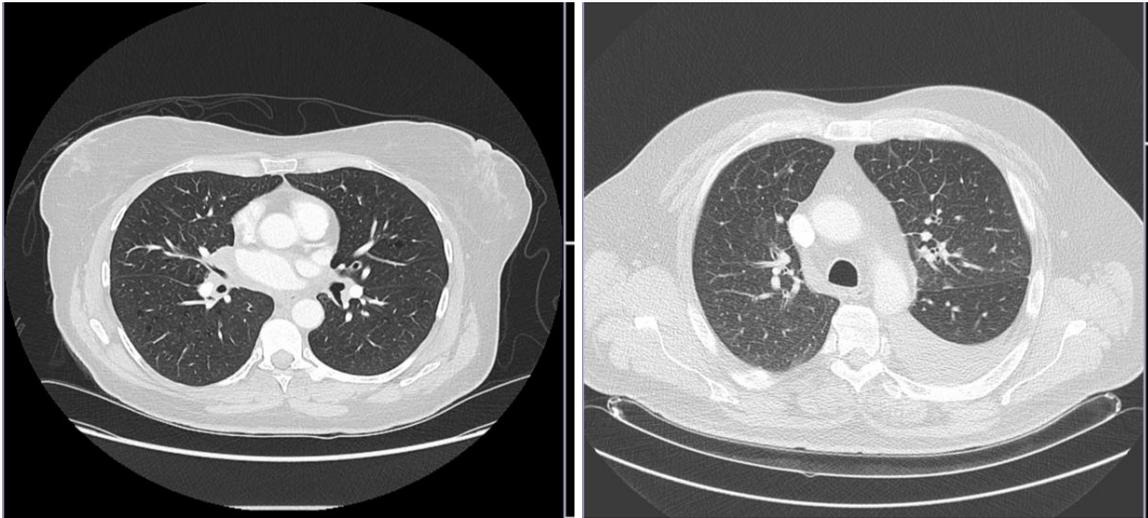
Abbildung 6-3    Beispielhafte CT-Aufnahmen für das Kriterium „Anzahl der malignen Läsionen“ mit einzelnen (links) und multiplen Wachstumsherden



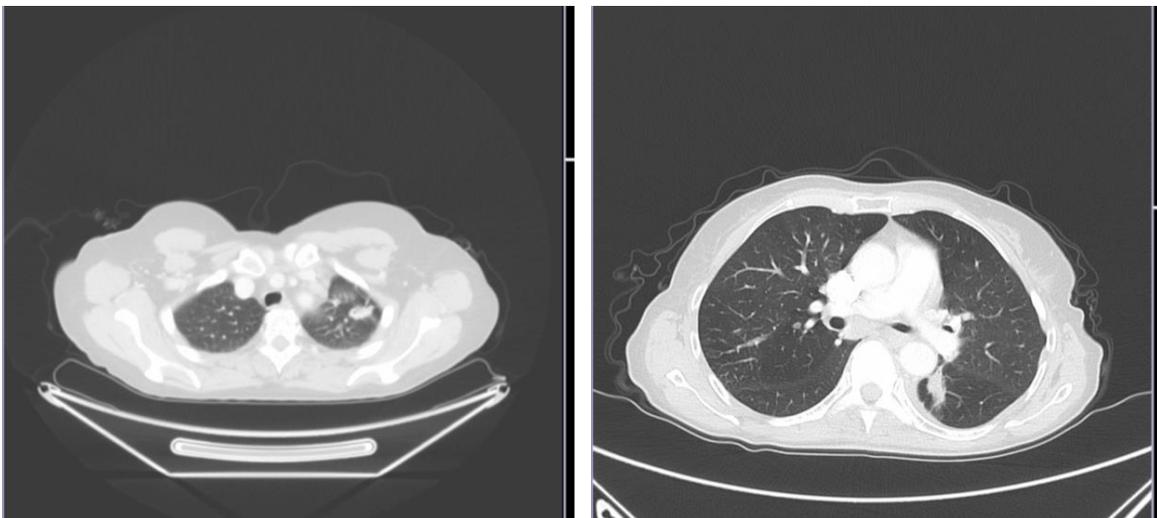
**Abbildung 6-4** Beispielhafte CT-Aufnahmen für das Kriterium „Umgebungsabgrenzung“ mit infiltrativem (links) und umschriebenem (rechts) Wachstum



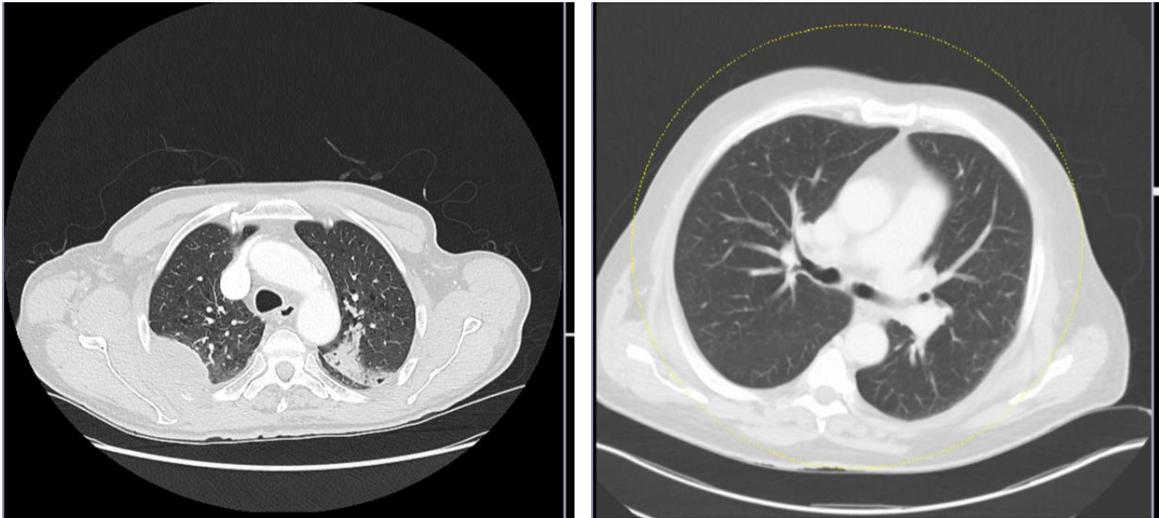
**Abbildung 6-5** Beispielhafte CT-Aufnahmen für das Kriterium „Dichte“ mit solidem (links) und nicht-solidem (rechts) Wachstumsmuster



**Abbildung 6-6** Beispielhafte CT-Aufnahmen für das Kriterium „lokales Gefäßbild“ mit verändertem (links) und unverändertem (rechts) Gefäßbild



**Abbildung 6-7** Beispielhafte CT-Aufnahmen für das Kriterium „Lokalisation der Einzelläsionen“ mit peripherem (links) und zentralem (rechts) Wachstum



**Abbildung 6-8** Beispielhafte CT-Aufnahmen für das Kriterium „Luft einschüsse“ mit vorhandenen (links) und nicht vorhandenen (rechts) Luft einschüssen

## 7. Literaturverzeichnis

- Alberg A J, Ford J G, Samet J M & American College of Chest Physicians (2007): *Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest. 2007 Sept; **132** (Suppl 3): 29-55.
- Astner S, Beinert T, Bergner A et al. (2011): *Palliative Therapie*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.), Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums (S.239-260). München: W. Zuckschwerdt.
- Beasley M B, Brambilla E & Travis W D (2005): *The 2004 World Health Organization classification of lung tumors*. Semin Roentgenol 2005; **40**(2): 90-97.
- Behr J, Benedikter J, Hauck R W, Häußinger K E, Huber R M, Mueller-Lisse U G (2011): *Diagnostik des Lungenkarzinoms*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.), Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums (S. 16-40). München: W. Zuckschwerdt.
- Biermann C, Wiewrodt R, Berdel W E et al. (2011): *Diagnostik und Staging bei Lungenkarzinomen – Ausschlaggebend für die Therapieentscheidung*. Klinikarzt 2011; **40**(12): 548-556.
- Camidge D R, Bang Y J, Kwak E L et al. (2011): *Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Lancet Oncol 2012; **13**(10): 1011-1019.
- Choi C M, Kim M Y, Hwang H J, Lee J B & Kim W S (2015): *Advanced Adenocarcinoma of the Lung: Comparison of CT Characteristics of Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangement and Those with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation*. Radiology 2015; Epub ahead of print. doi: 10.1148/radiol.14140848.
- Flohr T (2011): *Messprinzip, Bildrekonstruktion, Gerätetypen und Aufnahmetechniken*. In: H. Alkadhi, S. Leschka, P. Stolzmann & H. Scheffel

(Hrsg.), *Wie funktioniert CT?* (S.3-13). Berlin, Heidelberg: Springer.

Fukui T, Yatabe Y, Kobayashi Y et al. (2012): *Clinicoradiologic characteristics of patients with lung adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion oncogene*. Lung Cancer 2012; **77**(2): 319-325.

Giuliani M E, Weinreb I & Hope A J (2011): *Human papilloma virus: differentiating new primary lung cancer versus metastatic disease from previous head and neck squamous cell carcinoma*. BMJ Case Rep 2011; doi:10.1136/bcr.09.2010.3377.

Glantz S (2012): *Primer of Biostatistics, Seventh Edition*. C. Diedrich & R. Pancotti (Hrsg.). New York: McGraw-Hill Health Professions Division.

Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M. et al. (2010): *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft*. Pneumologie 2010; **64** (Suppl 2): 1-164.

Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M. et al. (2011): *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft – Kurzfassung*. Pneumologie 2011; **65**: 51-75.

Gröschel A, Warth A & Reinmuth N (2013): *Crizotinib – Molekulare Therapie des Lungenkarzinoms*. Pneumologie 2013; **67**: 205-208.

Halpenny D F, Riely G J, Hayes S et al. (2014): *Are there imaging characteristics associated with lung adenocarcinomas harboring ALK rearrangements?*. Lung Cancer 2014; **86**(2): 190-194.

Häußinger K, Gesierich W (2011): *Ätiologie des Lungenkarzinoms*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.), *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums* (S.1-4). München: W. Zuckschwerdt.

Huber R M, Andratschke N, Schalhorn A & Tufman A (2011): *Therapieplan für das Lungenkarzinom*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.), *Manual Tumoren der*

Lunge und des Mediastinums (S.90-93). München: W. Zuckschwerdt.

Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y et al. (2009): *EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset*. Mod Pathol 2009; **22**(4): 508-515.

Krebs in Deutschland 2007/2008 (2012). 8.Ausgabe. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) Berlin,2012.

Kwak E L, Bang Y J, Camidge D R et al. (2010): *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2010; **363**(18): 1693-1703.

Lamerz R, Hasholzner U, Huber R M & Stieber P (2011): *Paraneoplastische Syndrome*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.), Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums (S.56-60). München: W.Zuckschwerdt.

Landis J R & Koch G G (1977): *An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers*. Biometrics 1977; **33**(2): 363-374.

Lin E, Li L, Guan Y et al. (2009): *Exon array profiling detects EML4-ALK fusion in breast, colorectal and non-small cell lung cancers*. Mol Cancer Res 2009; **7**(9): 1466-1476.

Martinez P, Hernández-Losa J, Montero M A et al. (2013): *Fluorescence In Situ Hybridization and Immunohistochemistry as Diagnostic Methods for ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients*. PLoS One 2013; **8**(1): e52261; doi: 0.1371/journal.pone.0052261.

Miller W T Jr & Shah R M (2005): *Isolated Diffuse Ground-Glass Opacity in Thoracic CT: Causes and Clinical Presentations*. AJR Am J Roentgenol 2005; **184**(2): 613-622.

Mok T S, Wu Y, Thongprasert S et al. (2009): *Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma*. N Engl J Med 2009; **361**(10): 947-957.

- Mueller-Lisse U G, Reiners C, Pfluger T (2013): *Die Rolle der PET-CT beim Lungenkarzinom*. DZO 2013; **45**(02): 62-70.
- Müller K M (2011): *Pathologie, Klassifikation und molekulare Diagnostik bei Lungenkarzinomen*. Klinikarzt 2011; **40**(12): 557-565.
- Ou S I, Salgia R, Clark J et al. (2010): *Comparison of crizotinib (PF-02341066) pharmacokinetics between Asian and non-Asian patients with advanced malignancies*. Presented at the 4th Asia Pacific Lung Cancer Conference (APLCC) Seoul, South Korea, 2–4 December 2010.
- Patsios D, Roberts H C & Paul N S (2007): *Pictorial review of the many faces of bronchioloalveolar cell carcinoma*. Br J Radiol 2007; **80**(960): 1015-1023.
- Petersen I: *The morphological and molecular diagnosis of lung cancer*. Dtsch Arztebl Int 2011; **108**(31–32): 525–31.
- Rikova K, Guo A, Zeng Q et al. (2007): *Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer*. Cell 2007; **131**(6):1190-1203.
- Rodig S J, Mino-Kenudson M, Dacic S et al. (2009): *Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population*. Clin Cancer Res 2009; **15**(16): 5216-5223.
- Rosell R, Moran T, Queralt C et al. (2009): *Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer*. N Engl J Med 2009; **361**(10): 958-967.
- Sasaki T, Rodig S J, Chirieac L R & Jänne P A (2010): *The biology and treatment of EML4-ALK Non-Small Cell Lung Cancer*. Eur J Cancer 2010; **46**(10): 1773-1780.
- Schalhorn A, Duell T, Huber R M & Lutz L (2011): *Chemotherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.), Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums (S.134-144). München: W. Zuckschwerdt.
- Shaw A T & Solomon B (2011): *Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer*. Clin Cancer Res 2011; **17**(8): 2081-2086.

- Shaw A T, Yeap B Y, Mino-Kenudson M et al. (2009): *Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK*. J Clin Oncol 2009; **27**(26): 4247-4253.
- Siegel R, Naishadham D & Jemal A (2012): *Cancer Statistics, 2012*. CA Cancer J Clin. 2012; **62**: 10-29.
- Simonato L, Agudo A, Ahrens W et al. (2001): *Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity*. Int J Cancer 2001; **91**(6): 876-887.
- Soda M, Choi Y L, Enomoto M et al. (2007): *Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer*. Nature 2007; **448**(7153): 561-566.
- Soda M, Takada S, Takeuchi K et al. (2008): *A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer*. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; **105**(50): 19893-19897.
- Spiro S G, Gould M K, Colice G L & American College of Chest Physicians (2007): *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest 2007; **132** (Suppl 3): 149-160.
- Stayner L, Bena J, Sasco A J et al. (2007): *Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke*. Am J Public Health 2007; **97**(3): 545-551.
- Subramanian J & Govindan R (2007): *Lung cancer in never smokers: a review*. J Clin Oncol 2007; **25**(5): 561-570.
- Takeuchi K, Choi Y L, Togashi Y et al. (2009): *KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinin identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer*. Clin Cancer Res 2009; **15**(9): 3143-3149.
- Wagner K, Morresi-Hauf A (2011): *Pathomorphologie der Lungenkarzinome*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.), Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums (S.69-82). München: W. Zuckschwerdt.

- Wetzke M & Happle C (2009): *Grundlagen der Bildgebenden Diagnostik*. In: M. Wetzke, C. Happle (Hrsg.), *Bildgebende Verfahren* (S.1-17). München: Elsevier.
- Wolf M, Havemann K (1995) *Kleinzellige Bronchialkarzinome*. In: S. Seeber, J. Schütte (Hrsg), *Therapiekonzepte Onkologie*. 2. Auflage (S. 420-445). Berlin: Springer.
- Wong D W, Leung E L, So K K et al. (2009): *The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS*. *Cancer* 2009; **115**(8): 1723-1733.
- Yamamoto S, Korn R L, Oklu R et al. (2014): *ALK molecular phenotype in non-small cell lung cancer: CT radiogenomic characterization*. *Radiology* 2014; **272**(2): 568-576.
- Yi E S, Boland J M, Maleszewski JJ et al. (2011): *Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: IHC score algorithm for FISH*. *J Thorac Oncol* 2011; **6**(3): 459-465.
- Zhang X, Zhang S, Yang X et al. (2010): *Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression*. *Mol Cancer* 2010; **9**:188.

## 8. Danksagung

Ich möchte Herrn Prof.Dr.Dr.h.c. Maximilian Reiser danken, dass ich sämtliche Untersuchungen und Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit am Institut für Klinische Radiologie des Klinikums der Universität München, Standort Innenstadt durchführen durfte. Außerdem möchte ich mich dafür bedanken, dass ich sowohl im Rahmen der wissenschaftlichen Arbeit als auch im Rahmen meiner Famulatur in dieser Abteilung einen vielschichtigen Einblick in den Fachbereich der Radiologie erhalten konnte.

Besonders großer Dank gilt Herrn Prof.Dr. Ulrich Müller-Lisse für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Zeit der wissenschaftlichen Arbeit. Nicht nur für die Hilfestellung bei der Auswertung der CT-Aufnahmen oder die Ratschläge beim Verfassen der Arbeit, sondern insbesondere für die lehrreiche und freundliche Zusammenarbeit möchte ich mich aufrichtig bedanken.

Für die ausgezeichnete Mitbetreuung bei der Erarbeitung und Auswertung der klinischen Angaben der Patienten möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Rudolf Maria Huber und Frau Dr. Amanda Tufman aus der Abteilung für Pneumologie des Klinikums der Universität München, Standort Innenstadt, bedanken. Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. Fernando Gamarra für jegliche Ratschläge und die Mitarbeit an der Auswertung der klinischen Daten.

Frau Dr. Astrid Borgmeier als Studienkoordinatorin danke ich für die vielfältigen Informationen bezüglich des Studiendesigns und für die Unterstützung bei der Ausarbeitung des Themas.

Großer Dank gilt auch Frau Hanna Zimmermann für die geduldige Unterstützung und Hilfe bei der Auswertung der CT-Aufnahmen.

Aus dem Fachbereich der Pathologie wurde mir darüberhinaus durch Frau Dr. Simone Reu eine besondere Unterstützung in der Interpretation der Befunde zuteil, für die ich mich sehr bedanken möchte.

Ein persönlicher Dank gilt meiner Familie und Herrn Georg Ganghofer für deren Liebe und Unterstützung.

## Eidesstattliche Erklärung

Reiners, Carolina Sophie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation zum Thema

*Charakteristische CT-Merkmale von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen mit EML4-ALK- Translokation*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin