

Aus der Medizinischen Klinik V des Klinikums der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Behr

Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie

Ehem. Vorstand: Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber

Vorstand: PD Dr. med. Amanda Tufman

**Assoziation histologischer und klinischer Faktoren mit
SUV-Werten in der PET-CT
bei Adenokarzinomen der Lunge**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Fiona-Sofia Siokou

aus Athen

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Reinhold Tiling

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Amanda Tufman

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Das Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom	5
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie von Lungenkrebs	5
1.1.2 Klassifikation	6
1.1.3 Diagnostik	7
1.1.3.1 Histologische/zytologische Sicherung	7
1.1.3.2 Ausbreitungsdiagnostik (Staging)	7
1.1.3.3 Funktionelle Diagnostik	8
1.1.4 Therapie	11
1.2 Nuklearmedizinische Diagnostik beim NSCLC	13
1.2.1 Positronenemissionstomografie (PET) mit Fluor-18-Fluorodesoxyglukose (FDG)	13
1.2.2 Quantitative Analyse mittels Standardized Uptake Value (SUV)	15
1.2.3 Kombinierte PET-CT	17
1.3 Histologische Klassifikation des Adenokarzinoms der Lunge	20
1.3.1 Wachstumsmuster des invasiven Adenokarzinoms	22
1.3.1.1 Lepidisches Wachstumsmuster	22
1.3.1.2 Azinäres Wachstumsmuster	23
1.3.1.3 Papilläres Wachstumsmuster	23
1.3.1.4 Mikropapilläres Wachstumsmuster	23
1.3.1.5 Solides Wachstumsmuster	24
1.3.2 Prognose anhand histologischer Subtypen	24
1.3.3 Tumorgrading	25
1.4 Immunhistochemie: Der Proliferationsmarker Ki-67	26
1.5 Die Rolle der Entzündung bei Tumoren	28
1.5.1 Leukozyten	29
1.5.2 C-reaktives Protein	30
1.6 Fragestellung	31
2. Material und Methoden	32
2.1 Patientenkollektiv	32
2.1.1 Einschlusskriterien	32
2.1.2 Ausschlusskriterien	32
2.2 Datenerhebung	33

2.3 Statistische Methoden	34
3. Ergebnisse	35
3.1 Patientencharakteristika	35
3.2 Histologisches Wachstumsmuster und Grading	39
3.2.1 Korrelation zwischen Grading und SUVmax des Primarius	43
3.2.2 Korrelation zwischen Anteil des histologischen Wachstumsmusters und SUVmax des Primarius bei operierten Patienten	44
3.2.3 Vergleich der SUVmax-Werte von Primärtumoren mit unterschiedlichem prädominantem Wachstumsmuster	44
3.3 Bestimmung des maximalen Proliferationsmarkers Ki-67	47
3.3.1 Cut-off-Werte für Ki-67max	47
3.3.2 Korrelation zwischen maximalem Ki-67 und maximalem SUV des Primarius	47
3.4 Entzündungsparameter des Gesamtkollektivs	49
3.4.1 Korrelation zwischen CRP und maximalem SUV	49
3.4.2 Korrelation zwischen Leukozytenzahl und maximalem SUV	49
3.5 Follow-Up bei nicht operierten Patienten	52
3.5.1 Verlauf unter Cisplatin / Pemetrexed	52
4. Diskussion	55
4.1 Beurteilung der Methoden	55
4.2 Diskussion der Ergebnisse	58
4.2.1 Histopathologische Parameter	58
4.2.2 Immunhistochemische Parameter	64
4.2.3 Der Einfluss von Entzündungsparametern auf die Traceraufnahme	65
4.2.4 Metabolisches Therapieansprechen	65
5. Zusammenfassung	68
6. Anhang	70
6.1 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	70
6.1.1 Tabellen	70
6.1.2 Abbildungen	71
6.2 Abkürzungsverzeichnis	72
6.3 Literaturverzeichnis	74
Danksagung	89

1. Einleitung

Lungenkrebs umfasst eine heterogene Gruppe von Tumoren, die hauptsächlich in kleinzellige und nicht-kleinzellige Karzinome unterteilt werden. Adenokarzinome der Lunge sind eine Unterform der nicht-kleinzelligen Karzinome und werden nach der internationalen IASLC/ATS/ERS-Klassifikation anhand ihrer histomorphologischen Charakteristika in verschiedene Subtypen unterteilt, die eine prognostische Relevanz aufweisen.

Die 18-FDG-PET-CT wird zunehmend in der Ausbreitungsdiagnostik sowie Therapieüberwachung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms eingesetzt. Im Rahmen der nuklearmedizinischen Diagnostik kann die Traceraufnahme zur Beurteilung des Tumormetabolismus mit Hilfe des Standardized Uptake Value (SUV) quantifiziert werden.

Die klinischen, histopathologischen und molekularbiologischen Merkmale, die zu einem hohen oder niedrigen SUV-Wert der Adenokarzinome der Lunge beitragen, sind nicht adäquat erforscht. Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Assoziation klinischer und histologischer Faktoren mit der Traceraufnahme des Primärtumors in der PET-CT untersucht werden.

1.1 Das Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie von Lungenkrebs

Das Lungenkarzinom ist unter den Malignomen die häufigste Todesursache bei Männern und die zweithäufigste Todesursache bei Frauen weltweit [1].

In der Entstehung von Lungenkrebs kommt exogenen Noxen, vor allem dem inhalativen Zigarettenrauchen, eine entscheidende Bedeutung zu. Etwa 90 % der Lungenkarzinome sind darauf zurückzuführen [2].

Die Prävalenz von Lungenkrebs variiert in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, sozioökonomischem Status und geographischer

Verteilung wegen des unterschiedlichen Rauchverhaltens der verschiedenen Populationen. Weltweit ist die Prävalenz von Lungenkrebs am höchsten in Ländern, in denen Leute mit dem Rauchen tendenziell in einem jüngeren Alter beginnen, wie in Nordamerika und Europa. Obwohl die Inzidenz in den meisten dieser Länder vor allem unter Männern abnimmt, steigt sie in Ländern, in denen das Rauchen eher später populär geworden ist. Eine Zunahme der Inzidenz zeigt sich generell unter Frauen. Die meisten Todesfälle durch Lungenkrebs pro Jahr kommen in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen vor [1].

Daneben ist die berufliche Exposition gegenüber Asbest, polyzyklischen Kohlenwasserstoffen (in Ruß und Teer), Chromaten, Arsen und Nickel ätiologisch relevant. In China führt die häusliche Luftverschmutzung durch feste Brennstoffe, die während des Kochens entstehen, zu höheren Lungenkrebsraten der Population [3]. Radon und Uran können ebenso eine Häufung von Lungenkarzinomen in den exponierten Orten verursachen [2].

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit Lungenkrebs wird in Deutschland mit etwa 15% für Männer und 18% für Frauen angegeben. Die 5-Jahres-Überlebensrate variiert in Abhängigkeit vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose [4].

Bei bis zu 70% der Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkrebs handelt es sich um eine lokal fortgeschrittene oder schon metastasierte Erkrankung [5]. Die häufigsten Lokalisationen von Fernmetastasen sind Gehirn, Leber, Skelett, Lunge und Nebenniere [2].

1.1.2 Klassifikation

Obwohl Lungenkrebs in viele Subtypen unterteilt werden kann, ist für die am häufigsten vorkommenden Typen die histologische Einteilung in kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) historisch am wichtigsten. Diese Einteilung ergibt sich aus den erheblichen Unterschieden in klinischer Manifestation, Metastasierung, Therapieansprechen und Prognose [2, 6]. Das kleinzellige Lungenkarzinom (16-18% der

Lungenkarzinome[7]) hat meistens ein aggressiveres Verhalten als das nicht kleinzellige [8], dafür reagiert es sensibler auf die Chemotherapie.

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (80% der Lungenkarzinome) kann histologisch weiterhin unterteilt werden in: Adenokarzinom (36,6% bei Männern, 46,1% bei Frauen), Plattenepithelkarzinom (28,6% bei Männern, 15,1% bei Frauen) und großzelliges Karzinom (etwa 5%) [7].

1.1.3 Diagnostik

Die Abklärung eines Lungenkarzinoms umfasst histologische Sicherung, Ausbreitungsdiagnostik und funktionelle Charakterisierung des Patienten. Vor allem beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom hängen entscheidende Aspekte der Therapie von einem exakten Staging und von einer genauen Erhebung des funktionellen Status ab [2].

1.1.3.1 Histologische/zytologische Sicherung

Die Sicherung eines vermuteten Lungenkarzinoms erfolgt in aller Regel mikroskopisch-morphologisch, d. h. mit bioptischen Methoden [4]. In Situationen, in denen eine Histologie nicht mit einem angemessenen Aufwand gewonnen werden kann, ist eine eindeutige Zytologie adäquat [2].

Die Bronchoskopie stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Insbesondere bei zentralen Tumoren besteht eine ausgezeichnete diagnostische Sicherheit [4]. Des Weiteren kann die Bronchoskopie einschließlich endobronchialen Ultraschall Informationen zum T-Staging und Zytologien zum N-Staging liefern. Daneben können transthorakale Punktionen, gesteuert durch Ultraschall, Durchleuchtung oder Computertomografie zum Einsatz kommen [2].

1.1.3.2 Ausbreitungsdiagnostik (Staging)

Die Ausbreitungsdiagnostik oder Staging erfolgt mittels Bildgebung und

biptischer Methoden. Als Klassifikation für Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen und auch für eine Stadieneinteilung nach prognostisch vergleichbaren Tumorsituationen wird seit dem 01.01.2017 die Verwendung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach IASLC und AJCC (Tab. 1) sowie die Stadieneinteilung der UICC (Tab. 2) empfohlen [9-12].

Dabei kommen verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz: Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang p.a. und seitlich) ist als initiales radiologisches Verfahren empfohlen [4]. Zur Evaluation des Primärtumors (T-Staging) ist die Computertomografie mit Kontrastmittel von zentraler Bedeutung. In bestimmten Fällen kann eine Magnetresonanztomografie weitere Informationen bezüglich der Infiltration thorakaler Strukturen liefern. Das genaueste nicht invasive Verfahren zur Beurteilung mediastinaler Lymphknoten (N-Staging) ist die Positronen-Emissions-Tomografie (PET). Sowohl diese als auch die Skelettszintigraphie können zur Detektion von Fernmetastasen eingesetzt werden [2].

Ein sorgfältiges Staging des NSCLC mittels Computertomographie und Positronen-Emissions-Tomographie und ggf. die Beurteilung des Mediastinums mittels endoskopischem Ultraschall bei Erstdiagnose ist von entscheidender Bedeutung für die Bestimmung einer geeigneten Therapie [5, 13].

1.1.3.3 Funktionelle Diagnostik

Die initiale Beurteilung der Lungenfunktion des Patienten erfolgt mit Blick auf das Risiko der vorgesehenen therapeutischen Maßnahmen und auf die zu erzielende Lebensqualität [2]. Im Rahmen einer Lungenresektion kann es bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion zu perioperativen Komplikationen kommen und folglich zu einer erhöhten Morbidität und Letalität. Die präoperativ durchgeführte kardiologische Evaluation und Lungenfunktionsdiagnostik mit Spiroergometrie ermöglicht eine Einschätzung der postoperativen Kenngrößen der Lungenfunktion (FEV₁, CO-Transferfaktor) und damit eine Abschätzung des individuellen Risikos jedes Patienten [14, 15].

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
	T1a	Größter Durchmesser < oder = 1 cm
	T1b	Größter Durchmesser > 1 oder < oder = 2 cm
	T1c	Größter Durchmesser > 2 oder < oder = 3 cm
	T2	Größter Durchmesser > 3 aber < oder = 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	Größter Durchmesser > 3 < oder = 4 cm
	T2b	Größter Durchmesser > 4 < oder = 5 cm
	T3	Größter Durchmesser > 5 aber < oder = 7 cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus oder parietales Perikard Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	Größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	
N (Lymphknoten)	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralem Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall Maligner Pleuraerguss Maligner Perikarderguss
	M1b	Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	Mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms nach IASLC Lung Cancer Staging Project, 8. Auflage

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0/1	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c

Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8

1.1.4 Therapie

Als lokale Therapiemodalitäten für das NSCLC stehen die operative Resektion und die Strahlentherapie zur Verfügung [2]. Wenn vertretbar, ist heute die chirurgische Resektion des Tumors immer noch die erfolgreichste Therapieoption [5].

Zur systemischen Therapie werden die konventionelle Chemotherapie und in zunehmendem Maße auch Immuntherapien eingesetzt. Diese Interventionen beeinflussen tumorspezifische Strukturen auf molekularer Ebene (z.B. EGFR-Inhibitoren, PD-1-Inhibitoren) [2]. Durch die Einführung der neuen Krebstherapeutika verändert sich der gegenwärtige Krankheitsverlauf, so dass in Zukunft eine Verlängerung des mittleren Krebs-spezifischen Überlebens zu erwarten ist [5]. Die Chemotherapie ist – sofern es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt – eine Polychemotherapie [2]. Die Immuntherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren kann in Kombination mit einer Chemotherapie oder, in bestimmten Situationen, als Monotherapie eingesetzt werden [4].

Bei den verschiedenen Formen des Lungenkarzinoms ist die alleinige Chirurgie, Strahlen- oder Chemotherapie selbst bei der stadiengerechten Anwendung meist nicht ausreichend effektiv, wirklich befriedigende Langzeitergebnisse zu erzielen. Selbst in den nicht metastasierten Stadien sind die Langzeitergebnisse der operativen Therapie (Stadium I bis Stadium IIIA) oder der Strahlentherapie immer noch enttäuschend [16]. Deswegen wird häufig eine multimodale Therapie eingesetzt [2, 16]. Strahlentherapie und Chemotherapie können simultan als Radiochemotherapie appliziert werden. Chemotherapie, Strahlentherapie und Radiochemotherapie können einer Operation als neoadjuvante Therapien vorausgehen oder als adjuvante Therapien folgen [2].

Eine optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten erfordert vor Therapiebeginn die Diskussion des Falls und Festlegung des therapeutischen Procedere in einer interdisziplinären Tumorkonferenz mit Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie [4].

Die Operation in kurativer Absicht ist für die Stadien I,II und IIIA (bis T3N1M0) das Verfahren der Wahl. Voraussetzung ist eine adäquate kardiopulmonale Reserve [4]. Neben der Feststellung von Komorbiditäten muss die funktionelle Diagnostik bei kurativer Behandlung klären, ob posttherapeutisch eine ausreichende Lungenfunktion zu erwarten ist [2, 14].

Die Lobektomie einschließlich systematischer Dissektion ipsilateraler hilärer und mediastinaler Lymphknoten ist die empfohlene chirurgische Maßnahme. In seltenen Fällen ist eine Pneumonektomie erforderlich. Bei bestimmter Tumorlokalisation ist eine Manschettenresektion zulässig, sofern ein ausreichender Sicherheitsabstand gewährleistet werden kann.

Insbesondere im heterogenen Stadium IIIA hängt das Vorgehen vom Lymphknotenbefall (N-Status) ab. Die Subgruppierung des N-Deskriptors hat eine große Bedeutung für die Therapiewahl und Prognose [4]. Anhand der Anzahl der beteiligten ipsilateralen Lymphknotenstationen kann einerseits zwischen dem Befall einer singulären Lymphknotenstation (N2a) und multipler Lymphknotenstationen (N2b) unterschieden werden. Hierbei wurde ein signifikanter Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen Patienten mit N2a- und N2b-Status festgestellt [10]. Des Weiteren wird die Heterogenität des Stadiums IIIA durch die postoperative Einteilung der N2-Lymphknotenmetastasierung in Subgruppen nach Robinson (IIIA₁ bis IIIA₄) unterstrichen [17].

Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion erfolgt bei Patienten im Stadium II bzw. IIIA₁/IIIA₂ eine adjuvante Therapie [4]. Das Stadium IIIA₃ ist Gegenstand der klinischen Forschung, wohingegen für das Stadium IIIA₄ ein radioonkologisches Therapiekonzept existiert [4].

Das Stadium IIIB ist Domäne der Radiochemotherapie [2]. Die TNM-Klassifikation in IIIA und IIIB unterschied technisch resektabel – jedoch prognostisch ungünstige – Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen im Stadium IIIB (T1-2 N3 und T3-4 N2). Das Stadium IIIC umfasst die lokal fortgeschrittenen Tumorbefunde (T3,4 N3) ohne Rolle für die Chirurgie [4]. Weiterentwicklungen in Staging,

Operationstechniken und multimodalen Ansätzen haben die Grenzen dieser Einteilung für therapeutische Entscheidungen gezeigt. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, jedoch inoperablem NSCLC sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten [4, 16].

Die Lebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV ist begrenzt (Mediane Überlebenszeit 8–12 Monate). Von vornherein sollte in dieser Situation ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen sollten angeboten werden [4].

Für diese palliative Gesamtsituation erwies sich die Chemotherapie als vorteilhaft bezüglich einer Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität gegenüber rein palliativer Maßnahmen [4, 5]. Für Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) ist eine platinbasierte Kombinationstherapie aus zwei Chemotherapeutika empfohlen, vorzugsweise mit Cisplatin. Als Kombinationspartner stehen Zytostatika der zweiten Generation wie Etoposid und Ifosfamid oder der dritten Generation, wie Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin und Pemetrexed zur Verfügung [2]. Hinsichtlich der Ansprechrate und des Überlebens konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für die Platin-basierte Kombinationstherapie gegenüber platinfreien Kombinationen gezeigt werden [18, 19]. Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz) sollte Carboplatin bevorzugt werden.

1.2 Nuklearmedizinische Diagnostik beim NSCLC

1.2.1 Positronenemissionstomografie (PET) mit Fluor-18-Fluorodesoxyglukose (FDG)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nicht-invasives, nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren, das mittels entsprechender Radiopharmaka metabolische Informationen liefert, welche nützlich für das

Krankheitsmanagement der Patienten sind. Sie wird vermehrt in der Onkologie zur Ganzkörper-Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt. In der klinischen Praxis wird fast ausschließlich das Glukoseanalogon 2-F-18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (F-18-FDG) eingesetzt. Mittels PET kann die Verteilung von F-18-FDG im Gewebe abgebildet werden [4, 20].

Der Transport und die Phosphorylierung von F-18-FDG zu F-18-FDG-6-Phosphat findet mit einer höheren Rate in Tumorzellen als in normalen Zellen statt. Dies beruht hauptsächlich auf das Vorhandensein von mehr Glukosetransporter und möglicherweise auf Wirkung des Enzyms Hexokinase. Aufgrund dieser relativ erhöhten Affinität neoplastischer Zellen für Glukose ist die Akkumulation von F-18-FDG größer in Tumorzellen als in nichtneoplastischen Zellen. Dieser erhöhte Tumorstoffwechsel bildet die Grundlage für die Verwendung von F-18-FDG als Tumormarker in der gegenwärtigen klinischen Praxis [21].

Falsch positive Ergebnisse können bei akuten und chronischen entzündlichen Prozessen auftreten, was für die relativ niedrige Spezifität (oft unter 85%) der PET spricht [22]. In diesen Fällen lässt sich die Erhöhte FDG-Akkumulation der benignen Läsionen durch den erhöhten Glukose-Metabolismus der Granulozyten und/oder der Makrophagen erklären. [23].

Die große Sensitivität für Malignität bedeutet allerdings, dass nicht-FDG-positive Läsionen ziemlich unwahrscheinlich maligne sind [20, 24]. Deswegen wird die FDG-PET für die Diagnose und Verlaufskontrolle von mehreren malignen Erkrankungen verwendet, zum Beispiel bei Lungentumoren, Brustkrebs, Tumoren des Gastrointestinaltraktes, Lymphomen, malignen Melanomen sowie bei Kopf- und Halstumoren [20, 25].

Des Weiteren wurde die PET zur Detektion von Rezidiven für bestimmte Tumorentitäten empfohlen [25].

Auch für das Staging des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms hat sich die F-18-FDG-PET gegenüber anderen bildgebenden Verfahren durch zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten als überlegen erwiesen [21, 26]. Mittels PET können benigne von malignen pulmonalen Rundherden ab etwa 1 cm Durchmesser

unterschieden werden [27]. Diesbezüglich konnte insgesamt eine Sensitivität von 96% (83%-100%), eine Spezifität von 79% (52%-100%), sowie eine Präzision von 91% (86%-100%) erreicht werden [24, 28, 29].

Bei der Beurteilung des Mediastinums konnte für die PET eine signifikant höhere Sensitivität sowie Spezifität im Vergleich zur gängigen Computer-Tomographie (CT) nachgewiesen werden [30]. Vor allem beim Staging mediastinaler Lymphknoten zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der PET gegenüber der CT [31]. Auch kleine Lymphknotenmetastasen von unter 1 cm konnten mittels PET akkurater beurteilt werden [32].

Des Weiteren war die PET bei der Detektion von Fernmetastasen signifikant präziser als die CT [33]. Für die schwer detektierbaren Nebennierenmetastasen, welche mittels CT oder MRT bis zu 78% übersehen werden können, zeigte sich die PET äußerst nützlich [34].

Falsch-negative Ergebnisse können bei kleinen pulmonalen Läsionen unter 1 cm auftreten sowie bei Hyperglykämie [35, 36]. Minimal invasive und lepidische Adenokarzinome - früher bronchioalveoläre Karzinome genannt - können als gut differenzierte Tumoren auch zu falsch negativen PET-Ergebnissen führen [37].

1.2.2 Quantitative Analyse mittels Standardized Uptake Value (SUV)

Die F-18-FDG-PET liefert klinische und metabolische Informationen, die zur Auswertung quantifiziert werden müssen. Dazu wird zunächst eine sogenannte Interessensregion (Region of Interest, ROI) über den Tumor definiert. Über dieser ROI wird die Tracer-Aufnahme, das bedeutet die mittlere Aktivität, in MBq pro ml gemessen. Die semiquantitative Analyse erfolgt dann mit Hilfe des Standardized Uptake Value (SUV, standardisierter Aufnahmewert). Der SUV lässt sich durch Dividieren der mittleren Aktivität in der ROI um die Läsion (in MBq / ml) durch die injizierte Dosis (in MBq), dividiert durch das Körpergewicht des Patienten (in g) berechnen [21]:

$$SUV = \frac{\text{mittlere Aktivität (MBq / ml)}}{\text{injizierte Dosis (MBq) / Körpergewicht (g)}}$$

Durch die Verwendung des SUV-Wertes kann die regionale Traceraufnahme normalisiert auf die verabreichte Dosis des Radiopharmakons bestimmt werden [38]. Idealerweise werden somit die Störfaktoren Körperkonstitution des Patienten und Menge des injizierten Tracers beseitigt. Demzufolge können Vergleiche zwischen verschiedenen klinischen Situationen in verschiedenen Zeitpunkten ermöglicht werden.

Darüberhinaus kann der maximale Standardized Uptake Value (SUVmax) berechnet werden, indem man die maximale Traceraktivität innerhalb des Tumors berücksichtigt [39]:

$$SUV_{max} = \frac{\text{maximale Aktivität (MBq / ml)}}{\text{injizierte Dosis (MBq) / Körpergewicht (g)}}$$

Heutzutage ist die alltägliche Bestimmung der SUV-Werte in der onkologischen nuklearmedizinischen Diagnostik gängige Praxis. Der SUV kann wertvolle Informationen für die Diagnose, Prognose und Therapieüberwachung liefern [38]. Des Weiteren hat er einen hohen Stellenwert bei der Evaluation des Remissions- oder Progressionsstatus der Patienten [40]. Diese Informationen sollten immer in Zusammenschau mit allen klinischen und instrumentellen verfügbaren Daten betrachtet werden [38].

Für das nicht kleinzellige Lungen-Ca konnte eine positive Korrelation zwischen Höhe des maximalen SUV-Wertes und T-, N,- und M-Status der Erkrankung erwiesen werden [41]. Eine multivariate Analyse von Cerfolio et al. zeigte, dass Patienten mit höheren SUVmax-Werten (≥ 10) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für histologisch schlecht differenzierte Tumoren (RR=1,5, $p=0,005$) und für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (RR=1,9, $p=0,01$) hatten [42]. Die Wahrscheinlichkeit einer lymphovaskulären Invasion, als entscheidender Faktor eines metastasierten Geschehens konnte in den Arbeiten von Cerfolio et al, und Nakamura et al. durch die Höhe des SUVmax-Wertes prognostiziert werden [42, 43]. Außerdem korreliert die Traceraufnahme mit der Tumorverdopplungszeit

[41]. Somit liefert der SUVmax nicht nur nützliche Informationen für das Staging und die verschiedenen Tumorcharakteristika, sondern muss als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und das Therapie-Outcome bei Patienten mit NSCLC betrachtet werden. [39, 41, 42]. Demzufolge kann die Auswahl geeigneter Patienten für verschiedene Behandlungsstrategien ermöglicht werden [44].

Mittels SUV-Bestimmung können darüber hinaus Rezidive nach abgeschlossener Therapie präziser diagnostiziert werden. Zwischen den SUV-Werten bei Rezidiven und nicht malignen Läsionen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden [45].

Bezüglich der Charakterisierung pulmonaler Rundherden wurde gezeigt, dass bei SUVmax-Werten zwischen 2,6 und 4,0 eine 80%-ige Wahrscheinlichkeit für eine maligne Läsion besteht. Bei Werten über 4,0 steigt die Malignitätswahrscheinlichkeit beim Fehlen entzündlicher Prozesse auf >96% [46]. Für die Unterscheidung zwischen malignen und benignen mediastinalen Lymphknoten wurde die Verwendung eines SUV-Schwellenwertes von 2,5 empfohlen. Das führt zu einer Sensitivität und Spezifität von 89% bzw. 84%, sowie zu einem sehr hohen negativen prädiktiven Wert von 96%. Dieser ermöglicht den Verzicht auf eine Mediastinoskopie bei Patienten mit PET-negativen mediastinalen Befunden [47].

1.2.3 Kombinierte PET-CT

Eine technische Weiterentwicklung der Nuklearmedizin, die das Staging des NSCLC revolutioniert hat, ist die kombinierte PET-CT.

Der erste PET-CT-Scanner wurde 1998 in Betrieb genommen. Er wurde von der Firma CTI PET Systems in Knoxville, Tennessee (heute Siemens Molecular Imaging) gebaut und anschließend an der University of Pittsburgh klinisch evaluiert. Ziel war einen Prototyp zu entwickeln, welcher CT und PET kombinierte und Informationen in einer einzigen Sitzung registrieren konnte [48].

So entstand die einzigartige Möglichkeit, funktionelle und präzise anatomische Bilder für den ganzen menschlichen Körper gleichzeitig zu akquirieren. Mit dem neuen Gerät wurden über 110 Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten evaluiert, dabei erwies sich die PET-CT als ein praktisches und effektives Konzept für die Diagnose, das Staging und die Beurteilung des therapeutischen Ansprechens bei Tumorpatienten [49].

Die potenziellen Kosteneinsparungen für die Verwendung der CT-plus-PET-Strategie im Vergleich zur alleinigen CT-Strategie wurden auf \$ 91 bis \$ 2200 pro Patient berechnet [50].

Angesichts der Tatsache, dass ein genaues Staging die Grundlage für die optimale Behandlung des NSCLC bildet, ist es nicht verwunderlich, dass die Rolle der PET-CT bei Erstdiagnose, Staging, Restaging und Therapieüberwachung sowie Bestrahlungsplanung bei Patienten mit NSCLC rapide zunimmt [51, 52].

In zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten wurde die Überlegenheit der PET-CT gegenüber der herkömmlichen CT oder einer alleinigen PET beim Management des NSCLC nachgewiesen.

Die PET-CT liefert eine hervorragende diagnostische Leistung bei der Klassifizierung von Rundherden der Lunge als gutartig oder bösartig. Die Kombination aus anatomischer und metabolischer Bildgebung ist synergistisch, indem die Sensitivität der CT und die Spezifität der PET beibehalten werden. Das führt insgesamt zu einer signifikant verbesserten diagnostischen Genauigkeit [53, 54].

Im Vergleich zu einer alleinigen PET- oder CT-Untersuchung ermöglicht die kombinierte PET-CT eine genauere Einschätzung des T-Stadiums beim NSCLC. Dadurch kann eine Bessere Unterscheidung zwischen resektablen und nicht-resektablen Tumoren gewährleistet werden, was eine erhebliche Auswirkung auf die gewählte Therapiestrategie hat [55, 56].

Mit der Einführung der PET-CT wurde die Sensitivität des präoperativen Stagings verbessert. Die Anzahl der vergeblichen Thorakotomien, die keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hätten, wurde verringert. Unnötige

Behandlungen wurden somit vielen Patienten erspart, was zu einer Senkung der Morbidität und der überflüssigen Interventionskosten geführt hat [57, 58].

Bezüglich des Re-Staging nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde die Überlegenheit der PET-CT gegenüber der alleinigen PET ebenso erwiesen. Das Ansprechen auf die Therapie kann mittels PET-CT besser beurteilt werden, somit können geeignete Patienten, die von einer operativen Resektion profitieren, besser selektiert werden. Des Weiteren führt der Einsatz integrierter PET-CT-Geräte zur Detektion von Fernmetastasen in seltenen, unerwarteten Lokalisationen [59].

Bei Patienten mit NSCLC ist eine lokoregionäre Lymphknotenbeteiligung mit schlechteren Überlebensraten assoziiert, daher ist die Bestimmung des N-Status besonders wichtig. In der CT-Untersuchung werden mediastinale Lymphknoten meistens anhand ihrer Größe beurteilt. Das Vorhandensein von Metastasen in normal großen Lymphknoten führt zu falsch negativen CT-Ergebnissen. Andererseits kann es bei Lymphknotenvergrößerungen aufgrund von benignen Prozessen zu falsch-positiven CT-Ergebnissen kommen. Es wurde gezeigt, dass die Sensitivität der kombinierten PET-CT gegenüber der CT für den Nachweis mediastinaler Lymphknoten höher ist. Kleine tumorbefallene Lymphknoten können somit besser identifiziert werden [60]. Insgesamt ist das Lymphknoten-Staging mittels PET-CT signifikant genauer als die Durchführung einer CT oder einer PET allein [61, 62]. Durch den hohen negativen prädiktiven Wert der PET-CT (NPV von 98%) konnte die Anzahl invasiver diagnostischer Maßnahmen wie die Mediastinoskopie (NPV 96%) wesentlich reduziert werden [63, 64].

In der Rezidiv-Diagnostik führt die integrierte PET-CT zu einer besseren anatomischen Lokalisation verdächtiger Befunde als die alleinige PET. Diese verbesserte diagnostische Leistung hat einen Einfluss auf das klinische Management der Erkrankung und die Behandlungsplanung der Patienten [65].

1.3 Histologische Klassifikation des Adenokarzinoms der Lunge

Bei den Adenokarzinomen der Lunge handelt es sich um Tumoren, die aus einer komplexen heterogenen Mischung von histologischen Subtypen bestehen. Sie werden anhand der Klassifikation der International Association for the Study of Lung Cancer in Kooperation mit der American Thoracic Society und der European Respiratory Society eingeteilt [66]. Seit ihrer Publikation im Jahr 2011 hat diese neue internationale IASLC/ATS/ERS-Klassifikation eine große Beachtung gefunden [67] und ist modifiziert in die WHO-Klassifikation übernommen worden. Sie basiert auf einem interdisziplinären Ansatz für die Diagnose von Adenokarzinomen, der klinische, molekulare, radiologische und chirurgische Aspekte berücksichtigt, aber hauptsächlich auf der histomorphologischen Charakterisierung der Tumoren beruht. Dadurch lassen sich histologische Subtypen mit bestimmter Prognose unterscheiden [66]. Darüber hinaus kann die Histologie Hinweise auf unterschiedliche genetische Defekte und das Therapieansprechen liefern [68]. Somit werden Adenokarzinome in präinvasive, minimalinvasive und invasive Subtypen eingeteilt (Tab. 3).

Präinvasive Läsionen
Atypische adenomatöse Hyperplasie
Adenocarcinoma in situ (< oder = 3 cm, früheres BAC) <ul style="list-style-type: none"> • nicht muzinös • muzinös • gemischt muzinös / nicht muzinös
Minimal-invasives Adenokarzinom
(< oder = 3 cm lepidisch prädominantes Adenokarzinom mit < oder = 5 mm Invasion) <ul style="list-style-type: none"> • nicht muzinös • muzinös • gemischt muzinös / nicht muzinös
Invasives Adenokarzinom
lepidisch prädominant (früher: nicht muzinöses BAC)
azinär prädominant
papillär prädominant
mikropapillär prädominant
solide prädominant
Varianten invasiver Adenokarzinome
invasiv muzinöses Adenokarzinom (früher: muzinöses BAC)
kolloidal
fetal (niedrig und hoch maligne)
enterisch

Tabelle 3: IASLC/ATS/ERS Klassifikation des Adenokarzinoms;
BAC: bronchioalveoläres Karzinom

1.3.1 Wachstumsmuster des invasiven Adenokarzinoms

Unter dem Begriff „Invasion“ versteht man die Tumordinfiltration von Gewebsstrukturen wie beispielsweise Gefäße, Pleura oder Lymphknoten. Bei den invasiven Adenokarzinomen werden die Tumoren nach dem prädominanten histologischen Wachstumsmuster klassifiziert. Das bedeutet, dass es letztlich eine untergeordnete Rolle spielt, ob histologisch im Biopat oder Resektat ein invasives Wachstum in Form einer Gewebsinfiltration nachweisbar ist oder nicht, weil alle histologischen Wachstumsformen mit einem invasiven Wachstum assoziiert sind [67].

Anhand der neuen IASLC/ATS/ERS-Klassifikation werden die Adenokarzinome der Lunge in prädominant lepidischem, papillärem, azinärem, mikropapillärem oder solidem Wachstumsmuster klassifiziert (Tab. 3). Die meisten Tumoren sind jedoch mischdifferenziert. Das bedeutet, dass sie gleichzeitig mehr als ein Wachstumsmuster aufweisen. Insofern ist es wichtig, dass der Pathologe nicht nur den prädominanten Subtyp beschreibt, sondern, falls vorhanden, auch die anderen Wachstumsformen benennt und quantifiziert [66].

Aufgrund der histologischen Heterogenität sind kleine Biopsien fraglich repräsentativ für den gesamten Tumor, was zu einer Diskrepanz zwischen Biopsie und endgültiger Histologie des Resektionspräparats führen kann [66].

Die Reproduzierbarkeit der Identifizierung (prädominanter) histologischer Subtypen zwischen Pathologen wurde wissenschaftlich belegt, so dass die aktuelle Klassifikation einen hohen Stellenwert in der Tumordiagnostik besitzt [69, 70].

1.3.1.1 Lepidisches Wachstumsmuster

Beim prädominant lepidischen Wachstum handelt es sich um ein in situ Wachstum von Typ II Pneumozyten oder Klara-Zellen entlang präexistenter alveolärer Strukturen ohne Durchbruch der Basalmembran. Dabei können die Tumorzellen mehrreihig bzw. mehrschichtig angeordnet sein. Die invasive

Komponente ist $>$ oder $=$ 5 mm. Das Ablösen atypischer Zellen in den Alveolarraum mit der Gefahr einer aerogenen Aussaat ist möglich [6, 67].

1.3.1.2 Azinäres Wachstumsmuster

Das prädominant azinäre Adenokarzinom besteht hauptsächlich aus drüsenartigen malignen Zellformationen, die rund bis oval sind und ein zentrales Lumen aufweisen. Die neoplastischen Zellen und Drüsenräumen können Mucin enthalten. Azinäre Strukturen können auch aus abgerundeten Aggregaten von Tumorzellen mit peripherer Kernpolarisation und zentralem Zytoplasma ohne ein klares Lumen bestehen. Eine kribriforme Anordnung der Tumorzellen wird auch als Muster eines azinären Adenokarzinoms angesehen [6, 66].

1.3.1.3 Papilläres Wachstumsmuster

Das prädominant papilläre Adenokarzinom zeichnet sich durch das Wachstum von quader- und säulenförmigen Zellen entlang zentraler fibrovaskulärer Kerne aus. Falls ein Tumor ein lepidisches Wachstum aufweist, die Alveolarräume jedoch mit papillären Strukturen gefüllt sind, wird dieser als papilläres Adenokarzinom klassifiziert [6, 66].

1.3.1.4 Mikropapilläres Wachstumsmuster

Beim prädominant mikropapillären Adenokarzinom wachsen die Tumorzellen in papillären Bündeln, fibrovaskuläre Kerne fehlen. Die Bündel können abgelöst und / oder mit Alveolarwänden verbunden sein. Die Tumorzellen sind meistens klein und quaderförmig mit minimalen Kernatypien. Ringartige Drüsenstrukturen können innerhalb von Alveolarräumen "schweben". Gefäßinvasion und Stromainvasion finden sich häufig. Psammomkörper können manchmal identifiziert werden. Das mikropapilläre Adenokarzinom wurde als eigener Subtyp in der neuen Klassifikation der Adenokarzinome hinzugefügt [6, 66].

1.3.1.5 Solides Wachstumsmuster

Hier finden sich hauptsächlich Schichten aus polygonalen Tumorzellen ohne erkennbares Wachstumsmuster. Die Zellen verfügen über reichlich Zytoplasma sowie vesikuläre Nuclei mit vielen auffälligen Nucleoli. Intrazellulär findet sich Mucin [6, 66].

1.3.2 Prognose anhand histologischer Subtypen

Die prognostische Relevanz der Subtypisierung von invasiven Adenokarzinomen anhand des histologischen Wachstumsmusters wurde durch zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten belegt. Die Klassifikation selbst gilt als unabhängiger Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten. Insgesamt konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Überlebensraten der Patienten mit Tumoren von unterschiedlichem prädominantem Wachstumsmuster nachgewiesen werden [71-73]. Gerade bei den nicht lepidischen Subtypen ist zu beachten, dass sie präferenziell mit einer Gewebsinvasion und einer lymphogenen und hämatogenen Metastasierung assoziiert sind und somit mit einer wesentlich schlechteren Prognose verbunden sind [67].

Das Vorhandensein einer soliden Wachstumskomponente wurde als Marker für eine ungünstige Prognose identifiziert, da Patienten mit dem oben genannten histologischen Kriterium eine niedrigere Überlebensrate (OS) aufweisen [74]. Auch Tumoren mit einem mikropapillären Wachstumsmuster haben ein besonders aggressives Verhalten [72, 75-78]. Die Überrepräsentation von soliden und mikropapillären Formationen in Metastasen im Vergleich zu den Primärtumoren spricht für das hohe Metastasierungspotential dieser beiden histologischen Entitäten [79].

Eine lepidische Wachstumskomponente korreliert hingegen mit deutlich besseren Überlebensraten [76-78]. Für das prädominant lepidische Adeno-Ca der Lunge wurde sogar eine 5-Jahres-Überlebensrate von annähernd 100%

beschrieben. Prädominant papilläre und azinäre Adenokarzinome haben eine intermediäre Prognose [75].

Die Heterogenität der histologischen Zusammensetzung der Tumoren unterstreicht die Bedeutung der histologischen Subtypisierung in der Diagnostik des Adenokarzinoms. Dadurch wird die Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko ermöglicht. Mit der konsekutiven Einleitung weiterführender therapeutischer Maßnahmen kann letztendlich somit eine Verbesserung der Überlebensraten erreicht werden.

1.3.3 Tumorigradung

Für das Adeno-Ca der Lunge existiert kein etabliertes histologisches oder zytologisches Grading-System [66, 79]. Allgemein wurde nachgewiesen, dass Patienten mit einem histologisch schlecht differenzierten Tumor eine ungünstigere Prognose haben im Vergleich zu Patienten mit mäßig oder gut differenzierten Tumoren [76, 80, 81].

Bei dem Versuch ein einheitliches Grading-System anhand von histologischen Merkmalen der Tumoren zu etablieren scheinen die Architektur und die nuklearen Charakteristika eine Rolle zu spielen.

In der Arbeit von Sica et al. wurde ein dreier Grading-System präsentiert, was auf architektonischen Merkmalen der Adenokarzinome basiert [79]. Grad 1 wurde dem lepidisch prädominanten Adenokarzinom zugewiesen, einem Tumor mit niedrig malignem Metastasierungspotential. Als Grad 2 wurden die azinäre und papilläre Wachstumsmuster charakterisiert, für diese wurde ein intermediäres Metastasierungspotential nachgewiesen. Solide und mikropapilläre Wachstumsmuster, die ein hohes Metastasierungsrisiko aufweisen, erhielten dagegen den Grad 3. Diese Klassifikation wurde in Analogie zum Gleason-Grading des Prostatakarzinoms entwickelt und hat offensichtlich eine prognostische Relevanz [82]. Das prädominant lepidische Adenokarzinom hat die beste Prognose entsprechend einem G1-Karzinom gefolgt von dem prädominant papillären und azinärem Subtyp (G2), wohingegen das prädominant

mikropapilläre und solide Adenokarzinom als G3-Tumor zu bewerten ist und mit den schlechtesten Überlebensraten assoziiert ist [68]. Somit liefert diese Unterscheidung wertvolle Informationen zur Identifizierung von Patienten mit höherem Risiko in einer sehr homogenen Patientenpopulation.

Bezüglich nuklearen Kriterien deuten vorläufige Daten darauf hin, dass eine schlechte Prognose mit großen Nuclei, einer Variabilität der Kerngröße und – form, sowie einer hohen Mitoserate der Tumorzellen einhergehen könnte [83, 84].

1.4 Immunhistochemie: Der Proliferationsmarker Ki-67

1983 wurde von Gerdes et al. zum ersten Mal die Produktion eines monoklonalen Antikörpers beschrieben, der durch Immunisierung von Mäusen mit Nuclei einer Hodgkin-Lymphom-Zelllinie entstand [85]. Dieser monoklonale Antikörper identifizierte ein nukleäres Antigen, das Protein Ki-67, das mit Zellproliferation assoziiert wurde. Durchgeführte Experimente zeigten, dass das Protein Ki-67 in den aktiven Phasen des Zellzyklus G_1 , S, G_2 und während der Mitose exprimiert wurde. Im Gegensatz dazu konnte Ki-67 bei ruhenden Zellen der Phase G_0 nicht identifiziert werden. Somit entstand die Möglichkeit, mittels Immunfärbung mit dem monoklonalen Antikörper Ki-67 die Proliferation von normalen und neoplastischen menschlichen Zellpopulationen schnell zu bewerten [86]. Die Immunhistochemie kann auch auf Material aus älteren Paraffinblöcken angewandt werden, so dass Untersuchungen der Zellkinetik durch den Nachweis des Ki-67-Antigens überall durchaus möglich sind [87].

Des Weiteren wurde gezeigt, dass Ki-67 mit der ribosomalen RNA-Transkription während der Interphase und der Mitose assoziiert ist [88].

Hohe Zellproliferationsraten korrelieren allgemein mit einer größeren Aggressivität von Tumoren, somit hat die Tumorzellproliferation an sich eine prognostische Signifikanz [89].

In der Tumordiagnostik wird der Ki-67-Index, das bedeutet der Prozentsatz der Zellen, die positiv auf das Ki-67-Antigen reagieren, zunehmend eingesetzt und

korreliert oft mit dem klinischen Verlauf der Tumorerkrankung [90]. In diesem Zusammenhang wurde schon für zahlreiche Tumorentitäten, wie bei dem Mamma- und Prostata-Ca der prognostische Wert von Ki-67 bezüglich des Überlebens und der Rezidivwahrscheinlichkeit wiederholt in uni- und multivariaten Analysen nachgewiesen [91-94].

Auch für das nicht kleinzellige Lungenkarzinom hat der Proliferationsmarker Ki-67 eine prognostische Bedeutung [67]. Das Protein wird in Lungentumorgewebe stark exprimiert (85,7% der Fälle), während die Immunhistochemie in gesundem Lungengewebe negativ ist [95].

Ein hoher Proliferationsindex weist dabei auf eine schlechte Prognose mit niedrigeren Überlebensraten hin [96-98].

Nach kurativer Resektion eines nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms wurde bei Patienten mit Ki-67 Werten > 25% ein signifikant niedrigeres krankheitsfreies Überleben festgestellt [99]. Nach Video-assistierter thorakoskopischer Lobektomie zeigten Patienten im Stadium I mit Ki-67 < 5% ein besseres krankheitsfreies Überleben und weniger Rezidive als Patienten mit einem Ki-67 Index von > 5% [100]. Insgesamt wurde der Proliferationsmarker Ki-67 in zahlreichen Arbeiten als prognostischer Faktor für das postoperative krankheitsfreie Überleben identifiziert [81, 101].

Auch die Korrelation zwischen Ki-67-Expression und TNM-Stadium sowie lymphatischer Metastasierung wurde statistisch signifikant nachgewiesen [95]. T1- oder N0- Tumoren zeigten häufiger eine niedrigere Ki-67-Expression als fortgeschrittene Tumoren [101]. Patienten mit NSCLC, die Primärtumoren mit höheren Ki-67 Werten aufweisen, haben ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen (OR 12,2) [102].

Da die Diagnose des NSCLC primär auf die bioptische Sicherung des Tumors basiert, wurde die Aussagekräftigkeit der Biopsien bezüglich der Ki-67 Immunhistochemie ebenfalls untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass die proliferative Aktivität von Lungenkrebs in bronchoskopischen oder Feinnadelaspirations-Biopsien zuverlässig beurteilt werden kann [103]. Der positive prädiktive Wert der Biopsien wurde mit 96% gemessen [104]. Diese

Information könnte dazu beitragen, dass geeignete Chemotherapie-Strategien bei nicht-resezierbaren Lungenkarzinomen ausgewählt werden. Da proliferierende Zellen im Allgemeinen als empfindlicher gegenüber antineoplastischen Behandlungen gelten, könnte der Ki-67 theoretisch auch die Empfindlichkeit gegenüber einigen Chemotherapeutika vorhersagen [98].

Bezüglich der Adenokarzinome der Lunge tendieren die schlecht differenzierten Tumoren zu höheren Proliferationsraten im Vergleich zu gut differenzierten [101]. Innerhalb der verschiedenen histologischen Subtypen finden sich beim soliden Wachstumsmuster die höchsten Proliferationsraten. Das lepidische Wachstumsmuster zeigt hingegen die niedrigste Ki-67-Expression [105]. Hier wurde die prognostische Signifikanz der Ki-67- Immunhistochemie ebenso nachgewiesen [98, 106, 107]. Hohe Proliferationsraten werden auch hier mit einer schlechteren Prognose mit niedrigem Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben assoziiert.

Optimale Cut-off-Werte für den Ki-67, die eine klinisch relevante Patientenstratifizierung in bestimmte Risikogruppen ermöglichen würden, sind für das nicht kleinzellige Lungenkarzinom noch nicht bekannt. In den verschiedenen Studien wurden bis dato weitgehend variable Grenzwerte von 5% bis zu 30% verwendet. Eine Standardisierung der Methodik mit Bestimmung geeigneter Cut-off-Werte für die NSCLC-Subtypen ist erforderlich, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten [98, 105].

1.5 Die Rolle der Entzündung bei Tumoren

Die funktionelle Beziehung zwischen Entzündung und Tumorentstehung wurde seit vielen Jahren beschrieben. Bereits 1863 postulierte Virchow, dass der Ursprung von Krebs an Orten chronischer Entzündung lag. Heutzutage wird weithin angenommen, dass die Inflammation eine kritische Komponente der Tumorentstehung und Tumorprogression darstellt [108].

Hierbei spielt die Mikroumgebung des Tumors eine beachtliche Rolle. In der Tumor-Mikroumgebung tragen Entzündungszellen und Zytokine zur Proliferation

und dem Überleben maligner Zellen, sowie zur Angiogenese, Metastasierung, Immunität und Therapierefraktärität des Tumors bei. Des Weiteren kommt es durch Entzündungsmediatoren zur Induktion von genetischer Instabilität [108, 109]. Zytokine, reaktive Sauerstoffspezies und Stickstoffradikale, Prostaglandine und Wachstumsfaktoren können genetische und epigenetische Veränderungen induzieren, wie Punktmutationen in Tumorsuppressorgenen, DNA-Methylierung und posttranslationale Modifikationen. Somit werden kritische molekulare Abläufe zerstört, die für die Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase unerlässlich sind. Das führt weiterhin zur Entwicklung und Progression von Krebs [110, 111]. Die Tumoren selbst produzieren auch chemische Mediatoren zur Regulierung der Inflammation [112]. Es kommt zu einer Immunsuppression mit inadäquater immunologischer Reaktion [113]. Durch die oben genannten Mechanismen wird eine für die Tumorprogression günstige Mikroumgebung geschaffen.

Chronische Entzündungen tragen schätzungsweise zu etwa 25% der Krebsfälle bei [111]. Auslöser chronischer Entzündungen, die das Krebsrisiko oder Progressionsrisiko erhöhen, sind Infektionen (z. B. *Helicobacter pylori* bei Magenkrebs oder humaner Papillomavirus bei Zervix-Ca), Autoimmunerkrankungen (z. B. chronische entzündliche Darmerkrankungen bei Colon-Ca) und entzündliche Erkrankungen unklarer Genese [109].

Nichtsdestotrotz sind viele molekulare und zelluläre Mechanismen, die von der Entzündung zur Unsterblichkeit der Tumorzellen und letztendlich zur Tumorentstehung beitragen, noch unbekannt [108].

1.5.1 Leukozyten

Leukozyten spielen eine wichtige Rolle für die Immunabwehr des Organismus und stellen Marker der systematischen Inflammation dar. Tumorzellen produzieren verschiedene Zytokine und Chemokine, die Leukozyten anlocken. Somit kann eine diverse Leukozytenpopulation entstehen, die aus neutrophilen Granulozyten, dendritischen Zellen, Tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs),

Mastzellen, Lymphozyten etc. besteht [108]. Diese Tumor-assoziierte Entzündung ist eine Schlüsselkomponente der neoplastischen Progression [112]. Hämatologische Abnormalitäten werden häufig bei Patienten mit NSCLC beobachtet und treten im Rahmen paraneoplastischer Syndrome auf. Eine paraneoplastische Leukozytose kann sowohl bei Erstdiagnose, als auch im weiteren Verlauf der Erkrankung auftreten und wird bei ca. 15% der Patienten mit Lungentumoren beobachtet [114]. Sie beruht höchstwahrscheinlich auf einer Überproduktion des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) und ist mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit Lungenkarzinom verbunden [115]. In mehreren Studien hatten Patienten mit Leukozytose ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten mit normalen Blutwerten [116-118]. Eine Leukozytose ist ein negativer Prädiktor für das Gesamtüberleben bei Patienten mit inoperablem NSCLC [119].

1.5.2 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein, das bei entzündlichen Prozessen vermehrt in der Leber produziert wird [120]. Die CRP-Plasmakonzentration kann bei bakteriellen Infektionen, entzündlichen Erkrankungen, Trauma/ Operation, Myokardinfarkt sowie bei Tumorerkrankungen erhöht sein [121]. Somit ist das CRP ein eher unspezifischer Marker der systemischen Entzündung, hat aber eine erhöhte Sensitivität. Aufgrund dieses Charakteristikums wird das CRP schon lange für die klinische Diagnostik eingesetzt. Der schnelle Anstieg des Wertes innerhalb von Stunden nach einer Gewebeverletzung oder Infektion deutet darauf hin, dass das CRP zur Immunantwort des Organismus beiträgt [122].

Die Kausalität zwischen erhöhter CRP-Plasmakonzentration und Tumorerkrankung ist noch nicht geklärt. Erhöhte CRP-Werte könnten aus einer vorliegenden Krebserkrankung oder einem prämaligen Zustand resultieren. Andererseits könnte eine chronische Inflammation mit CRP-Erhöhung zur Karzinogenese führen.

Für das Lungenkarzinom wurde eine Assoziation zwischen CRP-Wert und erhöhtem Krebsrisiko beschrieben [121, 123]. Patienten mit erhöhten CRP-Werten weisen tendenziell größere Lungentumoren auf und der präoperative Serum-CRP-Spiegel ist ein unabhängiger und signifikanter Indikator für eine schlechte Prognose [124]. Auch bei inoperablen Patienten sind erhöhte CRP-Werte mit einem schlechteren Outcome assoziiert [119].

1.6 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll die Assoziation histomorphologischer, immunhistochemischer und klinischer Faktoren mit der Traceraufnahme in der 18-FDG-PET-CT von Patienten mit Adenokarzinom der Lunge evaluiert werden. Die Korrelationen zwischen histologischem Wachstumsmuster, Kerngrading, sowie Ki-67-Index und SUVmax werden untersucht. Der Einfluss einer systemischen Inflammation auf den Tumormetabolismus wird ebenso bildmorphologisch bewertet. Zudem wird das metabolische Ansprechen der Tumoren auf die Standard-Chemotherapie mit Hilfe des SUVmax-Wertes quantifiziert und anhand der Tumorzellendifferenzierung verglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Identifikation der in die Studie aufgenommenen Patienten mit Adeno-Ca der Lunge erfolgte aus der elektronischen Datenbank CREDOS (Cancer Retrieval Evaluation and DOcumentation System) der Medizinischen Klinik V, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland. Hierbei handelte es sich um eine kombiniert retrospektive und prospektive Untersuchung. Ein Ethikvotum war bei Nutzung anonymisierter Daten nicht erforderlich.

2.1.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden als Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie definiert:

- Primäres Adenokarzinom der Lunge
- Vorhandensein einer PET-CT Untersuchung bei Erstdiagnose
- Vorhandensein einer Biopsie bei nicht operierten Patienten bzw. eines Operationspräparats bei operierten Patienten vor Einleitung jeglicher konservativer Tumorthapie

2.1.2 Ausschlusskriterien

Bei Zutreffen eines oder mehrerer folgender Kriterien wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen, damit die Validität der erhobenen Daten möglichst nicht beeinträchtigt wird:

- Zweitmalignom
- Erhöhte Blutzuckerwerte

- Einleitung einer Tumortherapie (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung, kombinierte Radiochemotherapie, Antikörpertherapie) vor der ersten PET-CT Untersuchung
- Vorstellung bei Tumorrezidiv ohne PET-CT vor der Erstdiagnose

2.2 Datenerhebung

Die benötigten Daten wurden retrospektiv den Patientenakten und den elektronischen Datenbanken des Klinikum der Universität München entnommen. Die erhobenen Daten umfassten allgemeine Patienteninformationen bezüglich der Diagnose, wie Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, TNM-Klassifikation und Stadium, Vorhandensein und Lokalisation von Fernmetastasen. Die Tumoren wurden nach UICC 7 in entsprechende Stadien klassifiziert, da die TNM 7 Klassifikation im Erhebungsintervall (2012 bis einschließlich 2015) gültig war.

Des Weiteren wurden vorhandene histopathologische Charakteristika und immunhistochemische Marker erfasst: Grading (Differenzierungsgrad des Tumorgewebes), Wachstumsmuster des Adeno-Ca, der Proliferationsmarker Ki-67, TTF1, CK7, p63, CK5/6 sowie das Bestehen von EGFR-Mutation, EML4-ALK-Translokation, ROS-1 Break apart > 15%, KRAS-Mutation, HER-2/neu-Gen wurden untersucht. Für einige Fälle wurde die Ki-67 Immunhistochemie sowie die Charakterisierung des prädominanten Wachstumsmusters vom Tumor zusätzlich angefordert. Bei operativen Präparaten von Mischtumoren wurden die vorhandenen Wachstumsmuster in prozentualen Anteilen angegeben. Alle histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen stammten aus Biopsien der konservativ behandelten Patienten und aus den Operationspräparaten der operierten Patienten. Die Biopsien und Operationspräparate wurden vor der Einleitung einer konservativen Tumortherapie entnommen.

Ferner wurden als systemische Entzündungsparameter im Labor das C-reaktive Protein und die Leukozytenzahl der Patienten erfasst. Die Blutentnahme für das

entsprechende Labor fand nicht länger als 21 Tage vor der ersten PET-CT Untersuchung und vor Einleitung jeglicher Therapien statt.

Alle Patienten erhielten nach entsprechender Vorbereitung eine ¹⁸F-FDG-PET-CT als Staging bei Erstdiagnose. Es wurden die Größe des Tumors, der maximale SUV-Wert des Tumors in einer ROI sowie der maximale SUV-Wert des Patienten dokumentiert. Im Verlauf wurden bei 41 Patienten weitere PET-CT Untersuchungen zum Zwischenstaging unter Therapie durchgeführt. Für diese Patienten wurden noch der Zeitabstand zur ersten Bildgebung, die Größe des Tumors und die entsprechenden SUV-Werte im Verlauf, sowie das genaue Therapieschema erfasst.

2.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Office Excel 2007, GraphPad QuickCalcs und Free Statistics Calculators (Version 4.0) Software.

Zur Berechnung der Korrelationen zwischen SUV-Werten und untersuchten Variablen wurde der Korrelationskoeffizient von Spearman (Spearman's Rho, Rang-Korrelationskoeffizient) eingesetzt. Um die statistische Signifikanz der Ergebnisse zu ermitteln wurden ungebundene zweiseitige t-Tests durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag für alle Tests bei $p \leq 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung an 110 Patienten mit der Diagnose Adenokarzinom der Lunge über einen Zeitraum von 2012 bis einschließlich 2015 (Tab. 4). Davon waren 64 (58,2 %) Männer und 46 (41,8%) Frauen. Die Patienten waren zwischen 30 und 88 Jahre alt. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug 65,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,9.

Bei 87,9% der Patienten bestand Zigarettenkonsum von durchschnittlich 48,9 packyears. Lediglich 8 (4,6%) Leute waren Nie-Raucher.

Bei den meisten Patienten (56,4%) lag bei Erstdiagnose eine fortgeschrittene Erkrankung im Stadium IV vor.

Eine EGFR-Mutationsanalyse wurde bei insgesamt 95 (86,4%) Patienten durchgeführt. Dabei wurde bei 7 (6,4%) Patienten eine typische Mutation im Exon 19, 20 oder 21 festgestellt. Stille Mutationen ohne klinische Relevanz wurden hier nicht mitgezählt. Die Bestimmung einer EML4-ALK Translokation gelang bei 77 (70%) Patienten und war selten festzustellen. Eine KRAS-Mutationsanalyse und eine Bestimmung der HER-2/neu Expression wurde nur bei 9 (8,2%) bzw. bei 11 (10%) Patienten durchgeführt.

Aus dem Gesamtkollektiv wurden 40 (36,4%) Patienten operativ behandelt, 70 (63,6%) Patienten erhielten dagegen eine konservative Therapie.

Die konservativ behandelten Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium (ab IIIA nach UICC 7) bei Erstdiagnose. 60 (85,7%) Patienten wiesen Organmetastasen auf und wurden daher im Stadium IV eingestuft.

Das Metastasierungsmuster der untersuchten Tumoren war vielfältig (Tab. 5). In den meisten Fällen (28,9%) fanden sich ossäre Metastasen, gefolgt von Hirn- (18,1%) und pulmonale (13,3%) Metastasen. Am seltensten waren renale (2,4%) Metastasen.

Zwischen den 40 (36,4%) operativ behandelten Patienten war die Stadieneinteilung der Tumoren bei Erstdiagnose unterschiedlich. Die meisten Patienten mit einem Anteil von 38,5% wurden im Stadium IA eingestuft. Leitliniengemäß [4] gab es in dieser Gruppe keine Patienten mit Organmetastasen. Die verschiedenen durchgeführten operativen Methoden sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Hierbei war die primäre Lobektomie die meistangewandte operative Strategie bei insgesamt 25 (61,0%) Patienten. Beim Staging mittels PET-CT bei Erstdiagnose betrug der durchschnittliche maximale SUV-Wert des Primarius 11,6 mit einer Standardabweichung von 7,6 (Tab. 4). Bei den konservativ behandelten Patienten war der Mittelwert des SUV-Wertes mit 13,5 statistisch signifikant höher als bei den operierten Patienten (8,6), ($p=0,001$), s. Tab. 5.

	GESAMT	KONSERVATIV	OPERATIV
Anzahl Patienten n (%)	110 (100)	70 (63,6)	40 (36,4)
Geschlecht n (%)			
männlich	64 (58,2)	44 (62,9)	20 (50,0)
weiblich	46 (41,8)	26 (37,1)	20 (50,0)
Alter bei ED (Jahre)			
Mittelwert (SD)	65,5 (10,9)	65,8 (10,9)	65,0 (10,9)
Zigarettenkonsum n (%)			
Raucher	58 (87,9)	39 (84,8)	19 (95,0)
Nie-Raucher	8 (4,5)	7 (15,2)	1 (5,0)
Packyears (Jahre)			
Mittelwert (SD)	48,9 (33,4)	45,2 (22,6)	45,2 (22,6)
Stadium bei ED nach UICC 7 n (%)			
0*		0	1 (2,6)
I	22 (21,8)	0	
IA			15 (38,5)
IB			8 (20,5)
II	7 (6,9)	0	
IIA			6 (15,4)
IIB			3 (7,7)
III	15 (14,9)		
IIIA		2 (2,9)	5 (12,8)
IIIB		7 (10,0)	1 (2,6)
IV	57 (56,4)		0
M1a		19 (27,1)	
M1b		41 (58,6)	
unbekannt		1 (1,4)	0
Mutationsanalyse n (%)			
EGFR-Mutation Exon 19, 20, 21	7 (6,4)	5 (7,1)	2 (5,0)
EML4-ALK Translokation	2 (1,8)	2 (2,9)	0
KRAS-Mutation	5 (4,5)	5 (7,1)	0
HER-2/neu	1 (0,9)	1 (1,4)	0
SUVmax des Primarius			
Mittelwert (SD)	11,6 (7,6)	13,5 (6,9)	8,6 (7,7)
p		0,001	

Tabelle 4: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs; ED: Erstdiagnose;
SD: Standardabweichung; EGFR: epidermal growth factor receptor
*Operation wegen im CT zunehmender Raumforderung, pathologisch Tis

Metastasenlokalisierung	n	%
OSS	24	28,9
BRA	15	18,1
HEP	11	13,2
ADR	9	10,8
KID	2	2,4
PUL	11	13,3
PLE	8	9,6
MED	1	1,2
PER	1	1,2
MUSK	1	1,2

Tabelle 5: Verteilung der Metastasenlokalisierung; OSS: ossär; BRA: Hirnmetastasen; HEP: hepatisch; ADR: adrenal; KID: renal; PUL: pulmonal; PLE: pleural; MED: mediastinal; PER: Perikard; MUSK: muskulär

Operative Strategie	n	%
primäre Lobektomie	25	61,0
primäre atypische Lungenteilresektion	11	26,8
neoadjuvante RCTx + atypische Lungenteilresektion	1	2,4
neoadjuvante CTx + atypische Lungenteilresektion	2	4,9

Tabelle 6: Operative Strategien; RCTx: Radiochemotherapie; CTx: Chemotherapie

3.2 Histologisches Wachstumsmuster und Grading

Das prädominante histologische Wachstumsmuster des Adenokarzinoms konnte bei insgesamt 97 (88,2%) Patienten definiert werden (Tab. 7). Bei den 58 (59,8%) konservativ behandelten Patienten handelte es sich um Biopsien, bei den 39 (40,2%) operierten Patienten dagegen um das ganze operativ entfernte Präparat. Am häufigsten wurde bei den konservativ behandelten Patienten ein solides Wachstumsmuster diagnostiziert, in dem Fall zeigten sich auch die höchsten SUV-Werte. Bei den operierten Patienten war das häufigste prädominante Wachstumsmuster das azinäre. Zwischen den beiden Populationen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des maximalen SUV-Wertes des Primarius beim soliden und azinären Wachstumsmuster.

Unabhängig vom prädominanten Wachstumsmuster der Tumoren konnte das Vorhandensein einer lepidischen und einer soliden Komponente diagnostiziert und quantifiziert werden (Tab. 8). Ein lepidisches Wachstum fand sich vorwiegend neben prädominant azinären Formen (52,6%). Es zeigten sich statistisch signifikant niedrigere SUVmax-Werte unter den Tumoren mit lepidischer Komponente (5,1) im Vergleich zu den Tumoren ohne jegliches lepidisches (10,8) Wachstum ($p=0,015$). Im Gegensatz dazu, war bei den Tumoren mit solider Komponente der SUVmax etwa doppelt so hoch (10,2) im Vergleich zu den Tumoren ohne solides (4,6) Wachstum ($p<0,001$).

Ein histologisches Tumorgrading war bei 105 Adenkarzinomen der Lunge möglich (Tab. 9). Unter den 66 (62,9%) konservativ behandelten Patienten fanden sich am Häufigsten mit einem Anteil von 71,2% schlecht differenzierte G3-Tumoren. Bei den meisten Operationspräparaten (56,4%) handelte es sich hingegen um G2-Tumoren. Konservativ behandelte wiesen höhere SUVmax-Werte auf als operierte Patienten ($p<0,001$).

Abhängig vom histologischen Differenzierungsgrad zeigten sich unterschiedlich hohe SUVmax-Werte sowohl im Gesamtkollektiv, als auch bei der separaten Betrachtung der operierten und nicht operierten Patientensubgruppen (Abb. 1).

G2- und G3-Tumoren wiesen immer statistisch signifikant unterschiedliche SUVmax-Werte auf.

	konservativ			operativ			
Prädominantes Wachstumsmuster	n (%)	SUVmax Primarius		n (%)	SUVmax Primarius		p
		Mittelwert	SD		Mittelwert	SD	
solide	41 (70,7)	17,1	7,6	13 (33,3)	10,6	4,5	0,005
azinär	7 (12,1)	13,8	3,7	14 (35,9)	6,7	3,9	0,001
papillär	6 (10,3)	11,0	5,2	4 (10,3)	11,6	18,3	0,937
mikropapillär	2 (3,4)	9,9	4,4	1 (2,6)	18,3	-	-
lepidisch	1 (1,7)	12	-	7 (17,9)	3,1	4,7	-
sonstiges	2 (3,4)	11,4	5,8		-	-	-
GESAMT	58	15,6	7,2	39	8,1	7,3	<0,001

Tabelle 7: Prädominantes histologisches Wachstumsmuster der Patientengruppen; SUVmax: maximaler standardized uptake value; SD: Standardabweichung

A	TU mit lepidischer Komponente			TU ohne lepidische Komponente			
Prädominantes Wachstumsmuster	n (%)	SUVmax Primarius		n (%)	SUVmax Primarius		p
		Mittelwert	SD		Mittelwert	SD	
solide	1 (5,3)	15,4	-	11 (57,9)	9,8	4,5	0,015
azinär	10 (52,6)	5,9	3,7	4 (21,1)	8,6	4,2	
papillär	1 (5,3)	1,8	-	3 (15,8)	14,8	21,0	
mikropapillär	0	-	-	1 (5,3)	18,3	-	
lepidisch	7 (36,8)	3,1	4,7	-	-	-	
GESAMT	19	5,1	4,7	19	10,8	8,4	

Tabelle 8A: Prädominantes Wachstumsmuster und SUVmax bei Tumoren mit und ohne lepidische Komponente

B Prädominantes Wachstumsmuster	TU mit solider Komponente			TU ohne solide Komponente			p
	n (%)	SUVmax Primarius		n (%)	SUVmax Primarius		
		Mittelwert	SD		Mittelwert	SD	
solide	12 (70,6)	9,5	5,1	-	-	-	
azinär	4 (23,5)	14,1	1,5	10 (62,5)	4,0	3,5	
papillär	0	-	-	3 (18,7)	5,4	3,6	
mikropapillär	1 (5,9)	4,5	-	0	-	-	
lepidisch	0	-	-	3 (18,7)	5,7	6,3	
GESAMT	17	10,2	4,9	16	4,6	3,9	<0,001

Tabelle 8B: Prädominantes Wachstumsmuster und SUVmax bei Tumoren mit und ohne solide Komponente; SUVmax: maximaler standardized uptake value; SD: Standardabweichung

Grading	konservativ			operativ			p
	n (%)	SUVmax Primarius		n (%)	SUVmax Primarius		
		Mittelwert	SD		Mittelwert	SD	
G1	1 (1,5)	12	-	3 (7,7)	3,8	5,4	-
G2	18 (27,3)	11,9	4,1	22 (56,4)	6,3	6,0	0,002
G3	47 (71,2)	16,8	7,7	14 (35,9)	13,7	8,2	0,111
GESAMT	66	15,4	7,2	39	8,8	7,7	<0,001

Tabelle 9: Grading der Patientengruppen; SUVmax: maximaler standardized uptake value; SD: Standardabweichung

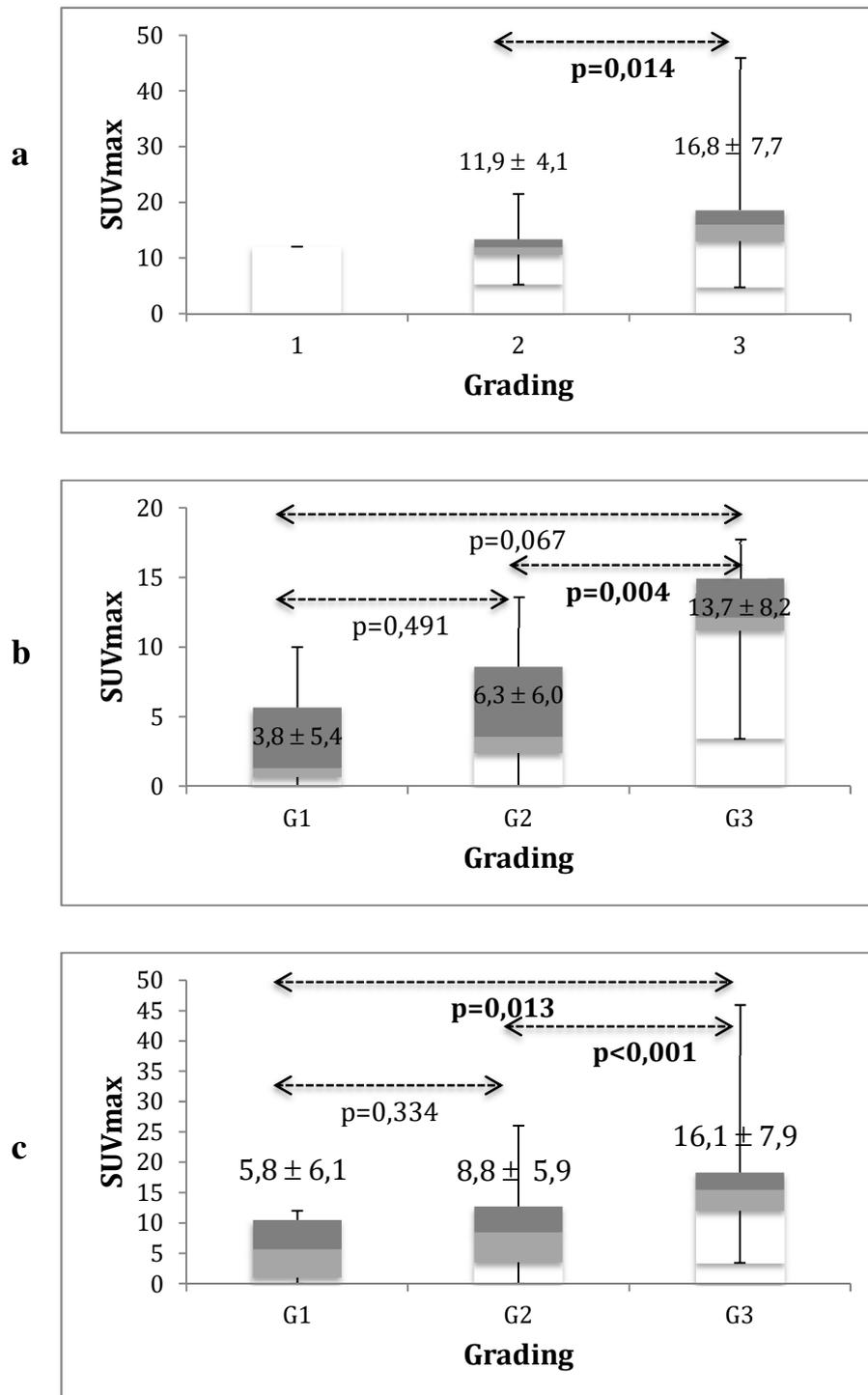


Abbildung 1: Statistische Signifikanz des Tumorgradings bei konservativ (a) und operativ (b) behandelten Patienten und in der Gesamtpopulation (c); SUVmax: maximaler standardized uptake value

3.2.1 Korrelation zwischen Grading und SUVmax des Primarius

In der Stichprobe der operierten Patienten war die positive Korrelation zwischen histologischem Grading des Tumors und maximalem SUV des Primarius schwach ($R=0,37$, $p=0,002$, Abb. 2a). Bei den konservativ behandelten Patienten fand sich eine moderate positive Korrelation zwischen Grading der entnommenen Biopsie und maximalem SUV des Primarius. ($R=0,58$, $p<0,001$, Abb. 2b)

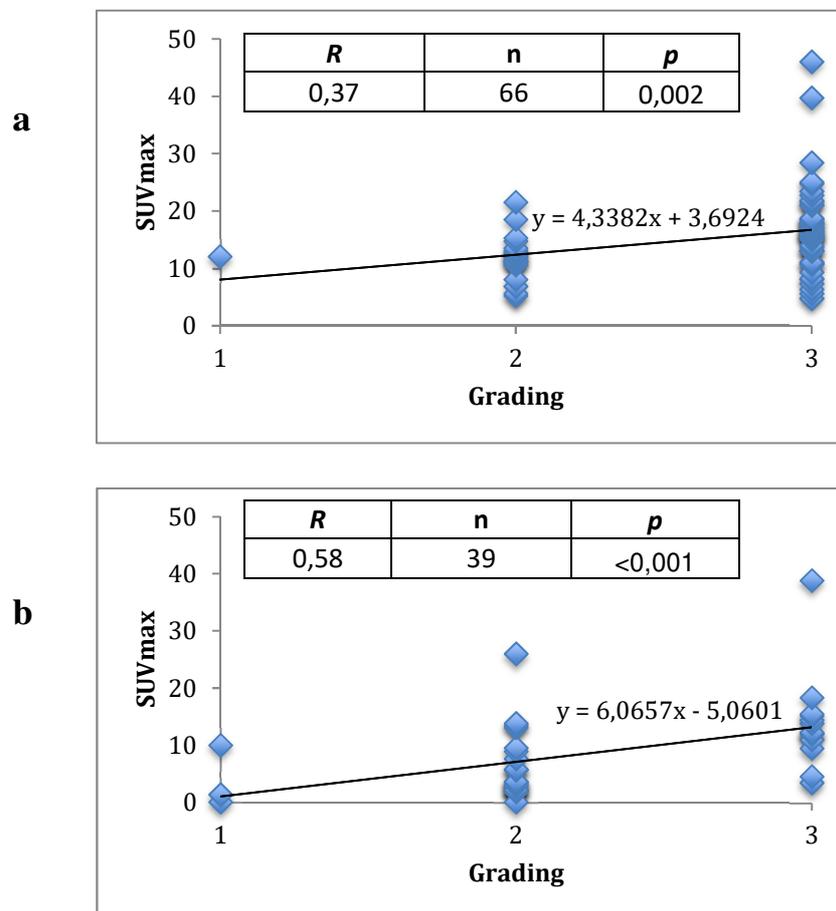


Abbildung 2: Korrelation zwischen Grading und SUVmax des Primarius bei operierten (a) und konservativ behandelten (b) Patienten;
SUVmax: maximaler standardized uptake value

3.2.2 Korrelation zwischen Anteil des histologischen Wachstumsmusters und SUVmax des Primarius bei operierten Patienten

Der Anteil der verschiedenen Wachstumsmuster als Prozentsatz der gesamten Histologie wurde bei den Präparaten der operierten Patienten leitliniengerecht bestimmt [66]. Dabei konnten die Tumoren primär anhand des prädominanten Wachstumsmusters charakterisiert werden, die Neben-Wachstumsformen wurden auch benannt und quantifiziert. Eine entsprechend detaillierte Untersuchung wurde bei den Biopsien nicht durchgeführt, da durch die kleine Größe des Biopsats voraussichtlich keine repräsentativen Ergebnisse erreicht werden würden [66].

Zwischen Anteil an lepidischer Komponente der operativen Präparate und maximalem SUV-Wert des Primärtumors fand sich eine moderat negative Korrelation ($R=-0,52$, $p=0,008$, Abb. 3). Der Anteil an solidem Wachstumsmuster korrelierte hingegen stark positiv mit dem SUVmax-Wert ($R=0,63$, $p=0,001$, Abb. 4). Die Korrelation zwischen verschiedenen Wachstumskomponenten und maximalem SUV-Wert des Primärtumors werden in Tabelle 10 zusammengefasst. Für das lepidische und das solide Wachstumsmuster zeigten sich die stärksten Korrelationen, die auch statistisch signifikant waren.

3.2.3 Vergleich der SUVmax-Werte von Primärtumoren mit unterschiedlichem prädominantem Wachstumsmuster

Das prädominante Wachstumsmuster wurde sowohl bei operativen Präparaten als auch bei Biopsien bestimmt. Tumoren mit prädominant solidem und mikropapillärem Wachstumsmuster wiesen die größte Tracer-Aufnahme auf, im Gegensatz zu lepidischen Tumoren. Prädominant azinäre oder papilläre Tumoren hatten eher moderate SUVmax-Werte (Tab. 11).

Darüberhinaus fanden sich zwischen SUV-Werten von prädominant soliden und azinären sowie prädominant soliden und lepidischen Wachstumsformen statistisch signifikante Unterschiede (Abb. 5).

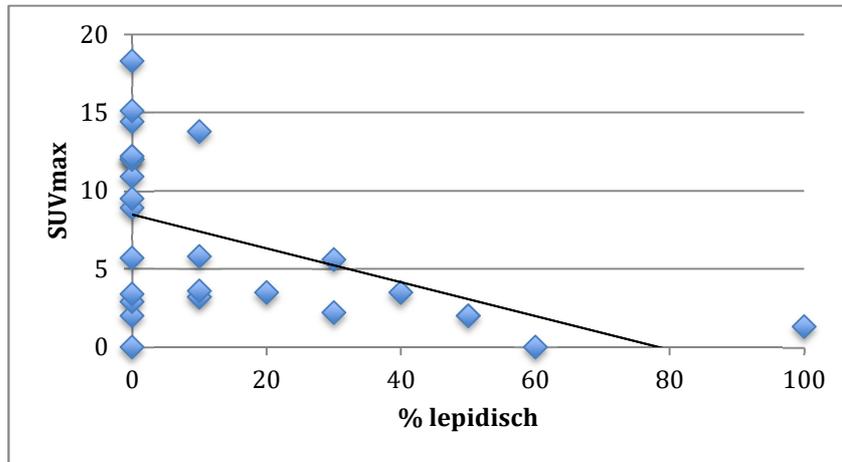


Abbildung 3: Korrelation zwischen Anteil an lepidischem Wachstumsmuster und SUVmax des Primarius bei operierten Patienten

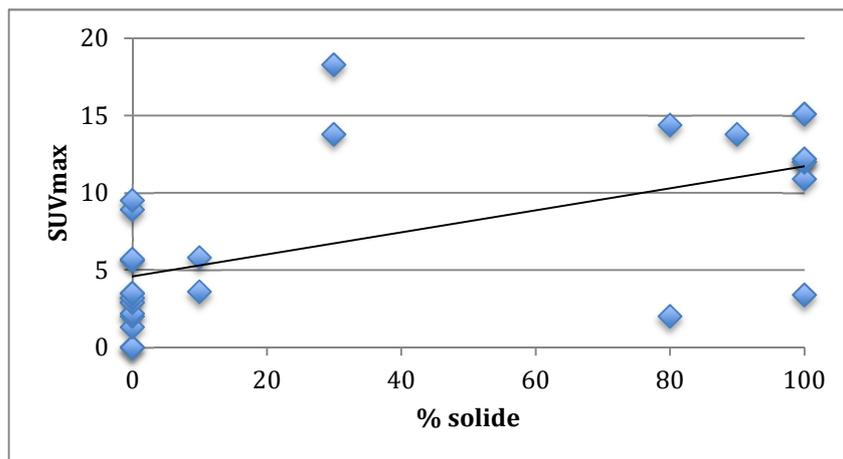


Abbildung 4: Korrelation zwischen Anteil an solidem Wachstumsmuster und SUVmax des Primarius bei operierten Patienten

Wachstumsmuster	<i>R</i>	<i>n</i>	<i>p</i>
lepidisch	-0,52	25	0,008
azinär	-0,04	30	0,837
papillär	-0,31	30	0,089
mikropapillär	-0,13	30	0,500
solide	0,63	26	0,001

Tabelle 10: Korrelation zwischen Wachstumsmuster-Anteil und SUVmax des Primarius bei operierten Patienten

Prädominantes Wachstumsmuster	n (%)	SUVmax Primarius		
		Mittelwert	SD	Range
solide	55 (56,7)	14,0	6,5	0-39,7
azinär	20 (20,6)	8,5	5,2	2,2-21,5
papillär	10 (10,3)	9,4	11,1	0-38,8
mikropapillär	3 (3,1)	10,6	6,7	6,7-18,3
lepidisch	8 (8,2)	4,2	5,4	0-13,4

Tabelle 11: SUVmax-Werte bei verschiedenen Wachstumsmustern; SUVmax: maximaler standardized uptake value; SD: Standardabweichung;

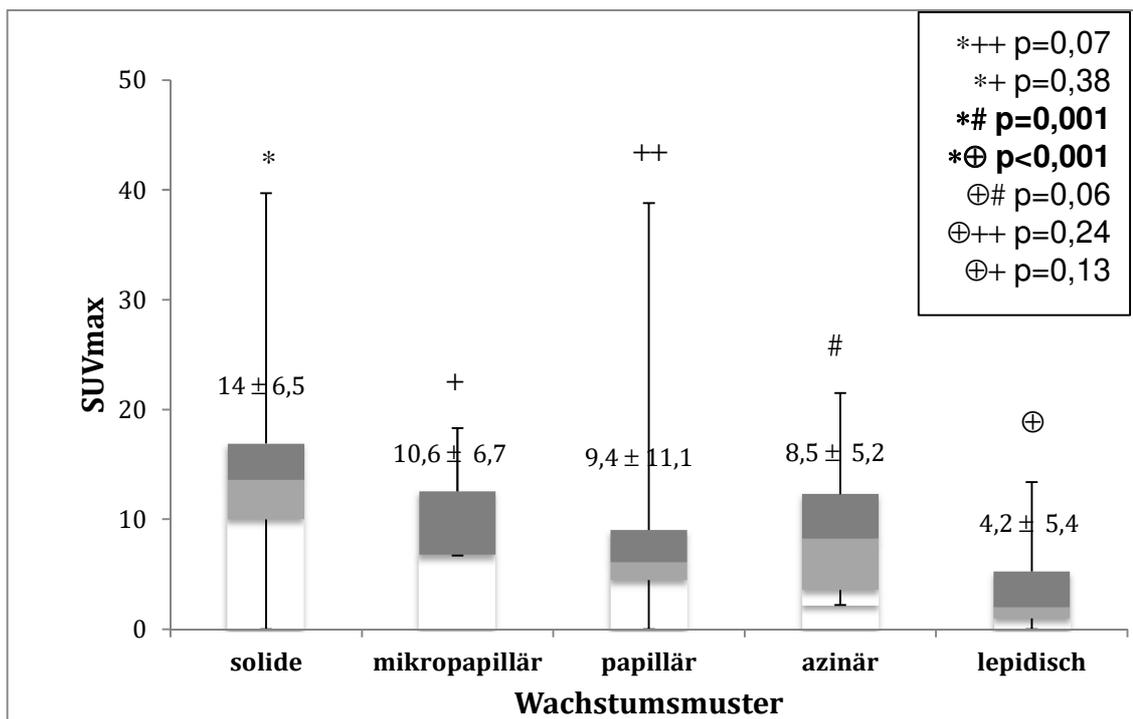


Abbildung 5: Statistische Signifikanz der SUVmax-Werte beim Vergleich von verschiedenen Wachstumsmustern im Gesamtkollektiv; SUVmax: maximaler standardized uptake value; SEM: Standardfehler des Mittelwertes

3.3 Bestimmung des maximalen Proliferationsmarkers Ki-67

Bei insgesamt 31 Patienten konnte immunhistochemisch eine Bestimmung des maximalen Ki-67-Wertes durchgeführt werden (Tab. 12). Die Operationspräparate wiesen hier deutlich niedrigere Ki-67% Werte auf (M=15) im Vergleich zu den fortgeschrittenen Tumoren der konservativ (M=46,3) behandelten Patienten. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch beim geringen Datensatz nicht erreicht werden ($p=0,064$).

3.3.1 Cut-off-Werte für Ki-67max

Für das Adenokarzinom der Lunge wurden verschiedene Cut-off Werte des Proliferationsmarkers Ki-67 anhand der maximalen Traceraufnahme der Tumoren im bei Erstdiagnose durchgeführten PET-CT untersucht (Tab. 13). Bei einem Ki-67-Schwellenwert von 15% zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede an den SUVmax-Werten der Primärtumoren ($p=0,006$).

3.3.2 Korrelation zwischen maximalem Ki-67 und maximalem SUV des Primarius

Der Zellproliferationsindex korrelierte moderat positiv und statistisch signifikant mit dem SUVmax-Wert des Primärtumors ($R=0,44$, $p=0,02$, Abb. 5).

Ki-67%	n (%)	Mittelwert	SD	Range	p
operiert	2 (6,5)	15	0	-	0,064
konservativ	29 (93,5)	46,3	22,7	10-95	
Gesamt	31	44,3	23,2	15-95	

Tabelle 12: Ki-67 bei operierten und konservativ behandelten Patienten;
SD: Standardabweichung

SUVmax	Ki-67 <=10	Ki-67 >10	<i>p</i>	SUVmax	Ki-67 <=15	Ki-67 >15	<i>p</i>
Mittelwert	7,4	12,5	0,256	Mittelwert	4,7	13,3	0,006
SD	0,8	6,1		SD	3,2	5,6	
SEM	0,6	1,2		SEM	1,6	1,1	
n	2	28		n	4	26	
SUVmax	Ki-67 <=20	Ki-67 >20	<i>p</i>	SUVmax	Ki-67 <=20	Ki-67 >30	<i>p</i>
Mittelwert	8,4	13,3	0,055	Mittelwert	8,4	13,8	0,057
SD	5,5	5,8		SD	5,5	6,3	
SEM	2,1	1,2		SEM	2,1	1,5	
n	7	23		n	7	19	

Tabelle 13: Untersuchung verschiedener Cut-off-Werte für Ki-67 anhand der Traceraufnahme im Primärtumor; SUVmax: maximaler standardized uptake value; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler des Mittelwertes

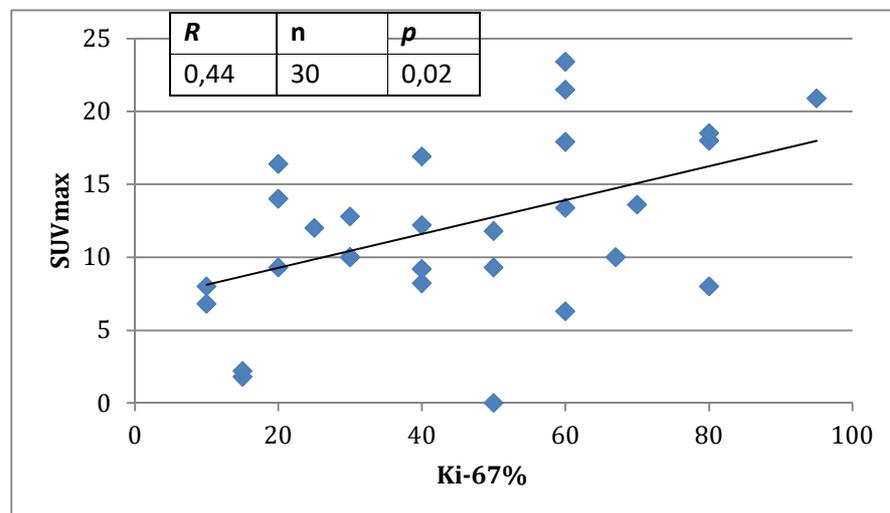


Abbildung 6: Korrelation zwischen Ki-67 und maximalem SUV des Primarius

3.4 Entzündungsparameter des Gesamtkollektivs

Der durchschnittliche CRP-Wert der Patienten lag bei 2,3 mg/dl mit einer Standardabweichung von 2,8. Der Mittelwert der Leukozyten betrug 9,7 G/L mit einer Standardabweichung von 4,4 (Tab. 14).

3.4.1 Korrelation zwischen CRP und maximalem SUV

Zwischen Serum-CRP und SUVmax des Primarius fand sich eine sehr schwache positive Korrelation, die statistisch signifikant war ($R=0,23$, $p=0,03$, Abb. 6).

Patienten mit erhöhten CRP-Werten von über 0,5 mg/dl wiesen keine signifikant erhöhten SUVmax-Werte auf (Tab. 15).

3.4.2 Korrelation zwischen Leukozytenzahl und maximalem SUV

Zwischen Leukozytenzahl und Traceraufnahme zeigte sich ebenso eine statistisch signifikante sehr schwache positive Korrelation ($R=0,21$, $p=0,04$, Abb. 7).

Zwischen Patienten mit einer Leukozytose von über 10 G/L und Patienten mit normalen Leukozytenzahlen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede an den SUVmax-Werten der Primärtumoren (Tab. 16).

Entzündungswert	n	Mittelwert	SD	Range
CRP (mg/dl)	90	2,3	2,8	0,1-13,6
Leukozyten (G/L)	93	9,7	4,4	4,0-37,0

Tabelle 14: Entzündungsparameter des Kollektivs; CRP= C-reaktives Protein

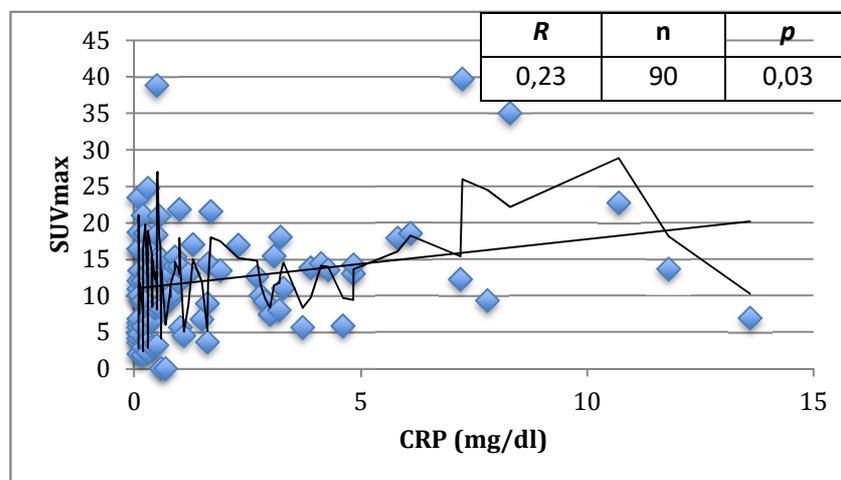


Abbildung 7: Korrelation zwischen CRP und maximalem SUV des Primarius

SUVmax	CRP ≤0,5 mg/dl	CRP >0,5 mg/dl	p
Mittelwert	11,2	13,1	0,236
SD	7,8	7,1	
SEM	1,3	1,0	
n	38	52	

Tabelle 15: SUVmax-Werte bei Patienten mit erhöhtem CPR und Patienten mit Normalwerten; SUVmax: maximaler standardized uptake value; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler des Mittelwertes

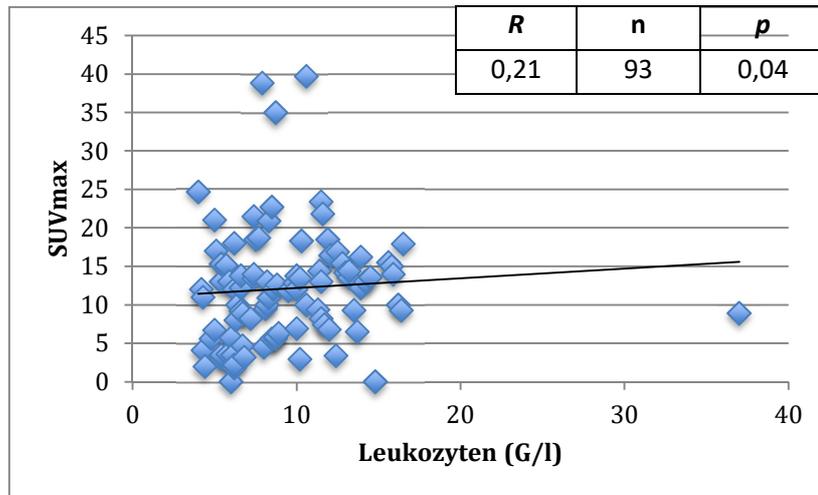


Abbildung 8: Korrelation zwischen Leukozyten und maximalem SUV des Primarius

SUVmax	Leukozyten ≤ 10 G/L	Leukozyten > 10 G/L	<i>p</i>
Mittelwert	11,4	13,3	0,219
SD	7,7	6,8	
SEM	1,0	1,1	
n	57	36	

Tabelle 16: SUVmax-Werte bei Patienten mit erhöhten Leukozyten und Patienten mit Normalwerten; SUVmax: maximaler standardized uptake value; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler des Mittelwertes

3.5 Follow-Up bei nicht operierten Patienten

Unter den konservativ behandelten Patienten war nach der Erstdiagnose ein therapeutisches Follow-Up bei insgesamt 41 möglich. Davon wurden 32 (78,1%) Patienten mittels Chemotherapie behandelt. 96,9% dieser Patienten erhielten leitliniengerecht [4] eine Platin-haltige Therapie mit Pemetrexed als Kombinationspartner. Bei 28 (90,3%) Patienten wurde Cisplatin verwendet. Die übrigen therapeutischen Strategien werden in Tabelle 17 dargestellt.

3.5.1 Verlauf unter Cisplatin / Pemetrexed

Bei den Patienten, die eine Erstlinien-Kombinationstherapie mit Cisplatin und Pemetrexed in Standarddosis erhielten, wurde der Verlauf der Erkrankung mittels PET-CT Re-Staging beobachtet.

Radiologisch wurde zu diesem Zeitpunkt das Ansprechen der Erkrankung nach den RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) beurteilt: Bei Schwund aller Zielläsionen wurde die Erkrankung als "komplette Remission" (complete remission, CR) und bei Abnahme des längsten Durchmessers der Läsion um mindestens 30% als "partielle Remission" (PR) eingestuft. Bei Zunahme des längsten Durchmessers um mindestens 20% und Auftreten neuer Läsionen wurde eine "Progression" (progressive disease, PD) definiert. Eine "stabile Erkrankung" (stable disease, SD) lag vor, wenn weder die Kriterien für eine PR noch für eine PD erfüllt waren.

Als Referenzwert für diese Arbeit diente der maximale SUV-Wert des Primarius, dessen Differenz vom Ausgangswert bei der Erstdiagnose, also vor Einleitung jeglicher Therapiemaßnahmen, quantifiziert wurde. Der SUVmax des Primärtumors wurde mit dem SUVmax desselben Tumors nach jeweils einen bis zwei, drei bis vier und fünf bis sechs Zyklen Cisplatin / Pemetrexed verglichen.

Nach einen bis zwei Chemotherapie-Zyklen kam es zu einer Abnahme des SUVmax des Primarius sowohl bei den G3- als auch bei den G2-Tumoren um jeweils 19,3% bzw. 4,0%. Die Differenz der Werte war jedoch nicht statistisch

signifikant (Tabelle 18).

Nach drei bis vier Zyklen nahm die Traceraufnahme vor allem der schlecht differenzierten Tumoren weiterhin deutlich ab und war 67,5% niedriger als der Ausgangswert ($p=0,001$, Tabelle 19).

Die Abnahme der SUVmax-Werte bei Tumoren mit G2-Differenzierung war erst nach fünf bis sechs Zyklen Kombinations-Chemotherapie statistisch signifikant ($p=0,016$, Tabelle 20).

Therapie	n	%
CTx	32	78,1
<i>davon Platin-haltige Kombination mit Pemetrexed</i>	31	96,9
<i>Cisplatin</i>	28	90,3
<i>Carboplatin</i>	3	9,7
<i>andere/nicht bekannt</i>	0	0
Kombinierte RCTx	3	7,3
<i>davon Platin-haltige Kombination</i>	2	66,7
<i>Cisplatin</i>	2	66,7
<i>Carboplatin</i>	0	0
<i>andere/nicht bekannt</i>	1	33,3
Isolierte RTx	1	2,4
AK	2	4,9
TKI	3	7,3
Gesamt	41	100

Tabelle 17: Therapeutische Strategien bei konservativ behandelten Patienten; CTx: Chemotherapie; RCTx: Radiochemotherapie; RTx: Radiatio; AK: Antikörpertherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

SUVmax	n (%)	Erstdiagnose		nach 1-2 Zyklen		Mittelwert %Differenz	p
		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD		
Gesamt	13 (100)	12,8	6,6	10,8	4,3	-15,6	0,368
G2	4 (30,8)	10,1	2,3	9,7	1,6	-4,0	0,794
G3	9 (69,2)	14,0	7,7	11,3	5,1	-19,3	0,385

Tabelle 18: Follow-Up nach 1-2 Zyklen Cisplatin / Pemetrexed;

SUVmax	n (%)	Erstdiagnose		nach 3-4 Zyklen		Mittelwert %Differenz	p
		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD		
Gesamt	11 (100)	11,3	3,2	6,0	4,0	-46,9	0,003
G2	4 (36,4)	10,1	2,3	9,6	3,1	-5,0	0,824
G3	7 (63,6)	12,0	3,6	3,9	2,8	-67,5	0,001

Tabelle 19: Follow-Up nach 3-4 Zyklen Cisplatin / Pemetrexed;
SUVmax: maximaler standardizierter Uptake-Wert; SD: Standardabweichung

SUVmax	n (%)	Erstdiagnose		nach 5-6 Zyklen		Mittelwert %Differenz	p
		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD		
Gesamt	11 (100)	13,3	4,6	7,3	6,6	-45,1	0,022
G2	5 (45,5)	11,6	3,1	6,4	2,3	-44,8	0,016
G3	6 (54,5)	14,8	5,4	8,1	9,1	-45,3	0,152

Tabelle 20: Follow-Up nach 5-6 Zyklen Cisplatin / Pemetrexed;
SUVmax: maximaler standardizierter Uptake-Wert; SD: Standardabweichung

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird die Assoziation klinischer und histologischer Faktoren mit dem maximalen SUV-Wert in der PET-CT des Primärtumors bei Patienten mit Adenokarzinom der Lunge untersucht.

Sowohl das prädominante histologische Wachstumsmuster als auch das Grading des Tumors und die maximale Ki-67 Expression korrelieren mit dem SUVmax des Primarius. Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung und somit schlechten histologischen Parametern (hohes Grading, aggressives Wachstumsmuster, hohe Tumorpherationsrate) weisen tendenziell auch höhere SUV-Werte auf. Die Korrelation zwischen Leukozytenzahl oder CRP und SUVmax des Tumors ist schwach und fraglich klinisch relevant. Unter leitliniengerechter Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed zeigt sich ein schnelleres Ansprechen der entdifferenzierten G3-Tumoren im Vergleich zu den mäßig differenzierten Formen.

4.1 Beurteilung der Methoden

Der Altersdurchschnitt des Gesamtkollektivs liegt bei 65,5 Jahren, die Geschlechtsverteilung besteht aus 58% Männern und 42% Frauen. Nach Angaben des Robert-Koch Institutes (RKI), weisen die altersspezifischen Erkrankungsraten an Lungenkarzinomen für Frauen einen Altersgipfel zwischen 65 und 75 Jahren auf, bei Männern liegt dieser zwischen 75 und 85 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 (Frauen) bzw. 70 (Männer) Jahren [125]. Somit können hier die Alters- und Geschlechtsverteilung als repräsentativ gesehen werden.

Die histologischen Untersuchungen wurden bei den operierten Patienten am gesamten operativ entfernten Präparat durchgeführt. Im Gegensatz dazu, handelt es sich bei den konservativ behandelten Patienten um eine Biopsie.

Adenokarzinome der Lunge stellen sehr heterogene Tumorentitäten dar, die in der Regel aus mehreren histologischen Wachstumskomponenten der Tumorzellen bestehen [66]. Das prädominante Wachstumsmuster, was mit dem größten Anteil am histologischen Präparat identifiziert wird, liefert Informationen über die Aggressivität des Tumors und hat für die Tumorerkrankung an sich eine prognostische Signifikanz. Dasselbe gilt für das Tumor-Grading, bei dem anhand der Zellarchitektur und der nuklearen Charakteristika der Differenzierungsgrad des Tumors bestimmt werden kann.

Es ist fraglich, ob kleine Biopsien die histologische Heterogenität des Tumors widerspiegeln und das tatsächliche prädominante Wachstumsmuster oder Grading identifizieren können. Das könnte zu einer Diskrepanz zwischen histologischem Ergebnis der gewonnenen Probe und tatsächlicher Gesamt-Histologie des Tumors führen.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde die Korrelation zwischen Grading und maximalem Standardized Uptake Value (SUVmax) der Primärläsion zusätzlich separat bei operierten und konservativ behandelten Patienten untersucht.

Eine weitere Einschränkung, welche die Bewertung der Ergebnisse beeinflussen könnte, ist die Tatsache, dass das Gewebe der histologischen Untersuchung bei der Biopsie nicht der ROI des Primärtumors, wo der SUVmax gemessen wurde, entspricht. Darüberhinaus können Tumoren eine regionale Heterogenität bezüglich ihres Ki-67-Scores aufweisen. Bei solchen Diskrepanzen könnte es zu einer verfälschten Korrelation zwischen Ki-67 und SUVmax kommen.

In der Arbeit von Viberti et al. wurde jedoch eine starke Korrelation ($\rho = 0,79$) zwischen Ki-67-Werten, die aus transbronchialen Biopsien stammten und denen, die an primären Resektionspräparaten bestimmt wurden, nachgewiesen ($p < 0,001$) [103]. Somit schließen die Autoren daraus, dass die proliferative Aktivität von Lungenkrebs mittels bioptischer Methoden zuverlässig beurteilt werden kann. Vesselle et al. fanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ki-67-Werten, die aus Primärtumorbiopsien und den Ki-67-Werten, die aus Lymphknotenbiopsien stammten [126].

Briffod et al. untersuchten die Zuverlässigkeit prognostischer biologischer Marker mittels Immunhistochemie an Zellblöcken, die aus diagnostischen Feinnadelpunktionen von Mammakarzinomen und deren Lymphknotenmetastasen gewonnen wurden [127]. Ki-67 zeigte hierbei eine sehr gute Treffsicherheit von 85%. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Koda et al., die beim Mamma-Ca eine sehr starke Korrelation ($\rho = 0,71$) zwischen Ki-67-Werten, die an Primärtumoren und den metastasierten regionalen Lymphknoten bestimmt wurden, nachweisen konnten ($p < 0,0001$) [128].

Folglich können auch hier die Ki-67 Werte, die an Biopsien bestimmt wurden, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit als repräsentativ für den gesamten Tumor gesehen werden.

Die statistische Analyse wird durch die geringe Anzahl der Patienten mit Tumoren im Anfangsstadium, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden, eingeschränkt. Unter den konservativ behandelten Patienten fand sich lediglich ein (1,7%) Tumor mit einem prädominant lepidischen Wachstumsmuster und ein (1,5%) G1-Tumor. In der Gruppe der operierten Patienten gab es 3 (7,7%) Tumoren mit einem Differenzierungsgrad von G1. Die Tumoren mit mikropapillärem Wachstumsmuster sind im gesamten Kollektiv ebenso unterrepräsentiert (Tab. 7 und 9). Aufgrund der kleinen Fallzahlen wird die Vergleichbarkeit zwischen bestimmten Gruppen hierbei problematisch.

Die Assoziation zwischen genetischem Tumorprofil und SUV-Werten in der 18-FDG-PET-CT ist nicht bekannt. Die Auswirkung zum Beispiel des Vorhandenseins einer EGFR-Mutation auf die SUV-Werte in der bildgebenden Diagnostik ist aktuell noch unklar. Verschiedene wissenschaftliche Studien kamen zu kontroversen Ergebnissen. In einer retrospektiven Analyse fanden Na et al. 2010, dass Lungentumoren mit niedrigen SUV-Werten bei Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine EGFR-Mutation assoziiert waren ($p = 0,001$) [129]. Im Gegensatz dazu, postulierten Huang et al. im selben Jahr eine positive Korrelation zwischen FDG-

Uptake und EGFR-Mutationen bei asiatischen Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge ($p=0,008$) [130]. Die Studien von Putora et al. und Lee et al. zeigten letzten Endes keine Assoziation zwischen Höhe des SUV-Wertes und dem Vorhandensein einer EGFR-Mutation [131, 132].

Somit kann in dieser Studie eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse von genetischen Parametern nicht ausgeschlossen werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die klinischen, molekulargenetischen und histologischen Faktoren, welche die SUV-Werte im Rahmen der bildgebenden Diagnostik des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms beeinflussen, sind noch nicht adäquat erforscht [133]. Neben den histologischen Charakteristika des Tumors, scheinen mehrere Komponenten hier eine Rolle zu spielen, darunter TNM-Stadium, Tumorgröße, Nikotinkonsum, Pleura- und Gefäßinvasion sowie Tumornekrose [84, 134, 135]. Tumoren mit ausgeprägten Kernatypien und erhöhten Mitoseraten sind ebenfalls mit erhöhten SUV-Werten assoziiert ($p<0,05$) [84]. Plattenepithelkarzinome neigen zu höheren SUV-Werten im Vergleich zu Adenokarzinomen ($p<0,001$) [134].

4.2.1 Histopathologische Parameter

Bezüglich des Tumorgradings wurden bei schlecht differenzierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen höhere SUVmax Werte als bei gut und moderat differenzierten Tumoren beschrieben ($p<0,05$) [43].

In einer retrospektiven Studie mit 222 Patienten, die bei Adeno-Ca der Lunge im Stadium I operiert wurden, untersuchten Kadota et al. die SUVmax Werte in der präoperativ durchgeführten PET-Untersuchung [136]. G3-Tumoren zeigten einen höheren SUVmax ($6,2 \pm 2,8$) als solche mit mäßiger ($3,7 \pm 2,5$) oder guter ($2,5 \pm 1,6$) Differenzierung ($p<0,001$). Höhere SUVmax Werte wurden nicht nur mit schlecht differenzierten Tumoren, aber auch mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert. Im Falle eines mäßig differenzierten Tumors zeigte sich bei höheren

SUVmax-Werten eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit im Vergleich zu einem Tumor mit niedrigem SUVmax. Eine Subanalyse der 18 Patienten mit G2-Tumoren, die einen höheren SUVmax Wert aufwiesen, ergab entweder eine G3-Differenzierung als sekundäres histologisches Muster oder eine hohe Mitoserate. Die Autoren kamen daher zur Schlussfolgerung, dass der SUVmax verwendet werden kann, um Patienten mit mäßig differenzierter Tumorphistologie in zwei prognostische Untergruppen zu stratifizieren.

In der vorliegenden Arbeit konnten statistisch signifikant höhere SUVmax-Werte bei G3-Tumoren ($16,1 \pm 7,9$) im Vergleich zu G2- ($8,8 \pm 5,9$, $p < 0,001$) oder G1-Tumoren ($5,8 \pm 6,1$, $p = 0,013$) im Gesamtkollektiv festgestellt werden (Abb. 1c). Zwischen gut und mäßig differenzierten Tumoren war der Unterschied des SUVmax nicht statistisch signifikant ($p = 0,334$).

Dieses Ergebnis ist konkordant mit der Studie von Lee et al., in der 43 Patienten mit operablem Adenokarzinom der Lunge im Stadium I-III eingeschlossen wurden [137]. Im präoperativen PET-CT zeigten G3-Adenokarzinome signifikant höhere SUVmax-Werte ($15,8 \pm 6,2$) als G1- ($3,6 \pm 2,4$, $p = 0,01$) oder G2-Adenokarzinome ($8,3 \pm 5,4$, $p = 0,003$). Es wurde aber kein signifikanter Unterschied zwischen den SUVmax-Werten von Tumoren mit guter und mäßiger Differenzierung beobachtet.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Lu et al. in einer Studie mit 135 Patienten mit NSCLC im Stadium I-IV [134]. Hier wurden unter den Adenokarzinomen signifikant niedrigere SUVmax-Werte bei G1-Tumoren im Vergleich sowohl zu sG2- ($p = 0,034$) als auch zu G3-Tumoren ($p = 0,022$) gefunden. Zwischen mäßig und schlecht differenzierten Tumoren ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 1,000$) bezüglich der SUV-Werte.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit der histologische Differenzierungsgrad separat für operierte und konservativ behandelte Patienten untersucht (Tab. 9). Insgesamt finden sich hier bei den konservativ behandelten deutlich höhere SUVmax-Werte ($15,4 \pm 7,2$, $p < 0,001$) als bei den operierten Patienten ($8,8 \pm 7,7$), was auf die Wahrscheinlichkeit einer erhöhten Aggressivität von fortgeschrittenen Tumoren trotz ähnlicher Differenzierung

hinweist. Das stimmt mit der aktuellen Literatur überein, angesichts der Tatsache, dass die Korrelation zwischen TNM-Stadium und SUV-Werten schon beschrieben wurde [134, 135]. Insbesondere die mittleren SUVmax-Werte der G2-Tumoren unterscheiden sich statistisch signifikant zwischen konservativ ($11,9 \pm 4,1$) und operativ ($6,3 \pm 6,0$, $p=0,002$) therapierten Patienten, so dass hier auch – analog zu Kadota et al. [136] - eine Stratifizierung in zwei prognostische Subgruppen anhand des SUVmax möglich wäre. In der vorliegenden Studie konnte jedoch eine solche Überlebensanalyse aufgrund der unvollständigen Daten bei einem kurzen Beobachtungsintervall nicht durchgeführt werden.

Auch nach der Unterteilung des Gesamtkollektivs in konservativ behandelte und operativ versorgte Patienten bestätigt sich in beiden Fällen der statistisch signifikante Unterschied zwischen mittlerem SUVmax von G2- und G3-Tumoren ($p=0,014$ bzw. $0,004$, Abb. 1a, b). Ein Vergleich der SUVmax-Werte zwischen G1- und G2- bzw. G3-Tumoren war bei den konservativ behandelten Patienten aufgrund der geringen Fallzahl von G1-Tumoren (lediglich ein Fall) nicht sinnvoll. Sowohl in der konservativen als auch in der operativen Gruppe zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgrading und SUVmax in der PET-CT: Je schlechter die Differenzierung des Tumors, desto höher ist der SUVmax in der ROI (Abb. 2). Die Korrelation ist in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten stärker ausgeprägt ($R=0,58$, $p<0,001$) als bei den operierten Patienten ($R=0,37$, $p=0,002$). Dies weist darauf hin, dass die Aggressivität der Tumoren, vor allem in den Anfangsstadien der operierten Patienten, durch multiple Parameter bestimmt wird und nicht nur durch den histologischen Tumordifferenzierungsgrad. Angesichts der Tatsache, dass die meisten (56,4%) Tumoren in der operativen Gruppe eine G2-Differenzierung aufweisen, kommen wir zur selben Schlussfolgerung wie Kadota et al. [136]: Es sind zusätzliche biologische Faktoren erforderlich, um bei Patienten mit G2-Histologie eine bessere prognostische Stratifizierung zu ermöglichen.

Die IASLC/ATS/ERS-Klassifikation für die histologische Charakterisierung der Adenokarzinome der Lunge war seit ihrer Publikation im Jahre 2011 Gegenstand

von mehreren wissenschaftlichen Studien und ermöglichte eine Bessere prognostische Evaluation der Patienten anhand des prädominanten histologischen Wachstumsmusters [61,65-68,70-72].

Im Gesamtkollektiv dieser Arbeit war das häufigste prädominante Wachstumsmuster das solide (56,7%) und das seltenste das mikropapilläre (3,1%) (Tab. 11). Tumoren mit prädominant solidem Wachstumsmuster wiesen die höchsten SUVmax-Werte auf ($14 \pm 6,5$), gefolgt vom mikropapillären ($10,6 \pm 6,7$), papillären ($9,4 \pm 11,1$) und azinären ($8,5 \pm 5,2$) Wachstumsmuster. Tumoren mit prädominant lepidischem Wachstumsmuster zeigten hingegen die geringste Tracer-Aufnahme ($4,2 \pm 5,4$). Analog zur Arbeit von Sicca et al. lässt sich hier das dreier Grading-System diesmal anhand der SUVmax-Werte verifizieren [79].

Betrachtet man die konservative und die operative Gruppe erneut separat, findet man auch hier statistisch signifikante Unterschiede zwischen den SUVmax-Werten ($15,6 \pm 7,2$ für die konservative Gruppe, $8,1 \pm 7,3$ für die operative Gruppe, $p < 0,001$, Tab. 7). Der Unterschied an dem Gesamtkollektiv lässt sich dadurch erklären, dass in der konservativen Gruppe – im Gegensatz zur operativen – das solide Wachstumsmuster mit 70,7% überrepräsentiert ist. Tumoren mit prädominant solidem oder azinärem Wachstumsmuster zeigen jedoch auch im Einzelnen eine höhere metabolische Aktivität bei den konservativ behandelten im Vergleich zu den operierten Patienten ($p = 0,005$ bzw. $0,001$). Hier lässt sich nochmals eruieren, dass Tumoren in nicht fortgeschrittenen Stadien, wie etwa bei den operierten Patienten, eine niedrige metabolische Aktivität und im weiteren Sinne Aggressivität im Vergleich zu fortgeschrittenen Tumoren aufweisen trotz gleichem prädominantem Wachstumsmuster.

Die niedrigsten SUVmax-Werte zeigten sich bei der prädominant lepidischen Wachstumsform ($4,2 \pm 5,4$, Tab. 11). Analog zum lepidischen Wachstumsmuster wurde die niedrige metabolische Aktivität des früher sogenannten bronchioalveolären Karzinoms (BAC) in mehreren Studien nachgewiesen [126, 138-140]. Der Begriff BAC wurde bis vor Kurzem für ein breites Spektrum von

Tumoren verwendet, darunter solitäre kleine nicht invasive periphere Lungenkarzinome mit einer 100%-igen 5-Jahres-Überlebensrate, invasive Adenokarzinome mit minimaler Invasion und nahezu 100%-iger 5-Jahres-Überlebensrate, gemischte invasive Adenokarzinome, sowie muzinöse und nicht muzinöse Adenokarzinome. Infolgedessen, bestand eine Verwirrung bei der Benutzung des Begriffs BAC, so dass dieser nach der Publikation der IASLC/ATS/ERS-Klassifikation abgeschafft wurde. Stattdessen werden die neuen Begriffe „Adenokarzinom in situ“, „minimalinvasives Adenokarzinom“, sowie für die invasiven Tumoren die Begriffe „prädominant lepidisches Wachstumsmuster“ und „invasives muzinöses Adenokarzinom“ verwendet [66].

Um die Assoziation zwischen lepidischem Tumorwachstum und metabolischer Aktivität des Tumors zu untersuchen wurde der SUVmax bei Tumoren mit und ohne lepidische Komponente im operativ entfernten Präparat untersucht (Tab. 8A). Adenokarzinome mit lepidischer Komponente zeigten insgesamt einen signifikant niedrigeren SUVmax ($5,1 \pm 4,7$) als diese ohne lepidischen Anteil ($10,8 \pm 8,4$, $p=0,015$). Ganz im Gegenteil, wiesen Tumoren mit einem soliden Anteil signifikant höhere SUVmax-Werte ($10,2 \pm 4,9$) im Vergleich zu Tumoren ohne solide Komponente ($4,6 \pm 3,9$, $p<0,001$) auf (Tab. 8B). Zu den gleichen Schlussfolgerungen kamen auch Lee et al. ($p<0,05$) [137].

Bezüglich der Korrelation zwischen Wachstumsmuster und SUVmax fand sich für das lepidische Wachstumsmuster eine signifikante negative Korrelation. Je ausgeprägter der lepidische Anteil am Präparat, desto niedriger war die metabolische Aktivität in der FDG-PET-CT ($R=-0,52$, $p=0,008$, Abb.3). Für das solide Wachstumsmuster konnte hingegen eine starke positive Korrelation zwischen solider Komponente und SUVmax festgestellt werden. Je höher der solide Anteil, desto höher waren auch die entsprechenden SUVmax-Werte ($R=0,63$, $p<0,001$, Abb. 4). Zwischen übrigen Wachstumsmustern und SUVmax ergaben sich sehr schwache Korrelationen ohne statistische Signifikanz (azinär: $R=-0,04$, $p=0,837$; papillär: $R=-0,31$, $p=0,089$; mikropapillär: $R=-0,13$, $p=0,500$, Tab. 10).

In einer ähnlichen Studie untersuchten Chiu et al. 2011 auch die Korrelationen zwischen verschiedenen Wachstumsmustern und SUVmax im PET-CT in einem Kollektiv von 152 Patienten mit Adeno-Ca, die eine Tumorresektion erhielten [141]. Die Autoren fanden auch höhere SUVmax-Werte bei Tumoren mit solider Komponente im Vergleich zu den Tumoren ohne solidem Anteil ($p < 0,001$), sowie eine positive Korrelation zwischen Anteil des soliden Wachstumsmusters und SUVmax ($R = 0,545$, $p < 0,001$). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen diese Befunde. Chiu et al. untersuchten jedoch nicht die Korrelation zwischen lepidischem Anteil im Präparat und SUVmax. Nichtsdestotrotz fanden die Autoren niedrigere SUV-Werte in prädominant lepidischen Adenokarzinomen, wobei der Unterschied im Vergleich zu prädominant papillären oder azinären Tumoren nicht statistisch signifikant war. Dies bestätigt sich auch in der vorliegenden Arbeit (Abb. 5), wobei möglicherweise die geringen Fallzahlen als nicht repräsentativ betrachtet werden können. Der SUVmax-Wert bei Tumoren mit solidem Wachstumsmuster war dagegen signifikant höher im Vergleich zu Tumoren mit prädominant azinärem oder lepidischem Wachstumsmuster ($p = 0,001$ bzw. $< 0,001$). Chiu et al. konnten darüberhinaus einen statistisch signifikanten Unterschied des SUV-Wertes zwischen prädominant solidem und papillärem Wachstumsmuster nachweisen ($p < 0,001$), was sich hier gerade nicht bestätigen ließ ($p = 0,07$).

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit der konsequenten Angabe aller vorhandenen Wachstumsmuster vom Pathologen als Prozentsatz der gesamten Tumorphistologie, wie bereits in der IASLC/ATS/ERS-Klassifikation empfohlen. Nicht nur das prädominante Wachstumsmuster, sondern auch die sekundären Wachstumsformen charakterisieren das Tumorverhalten und könnten folglich eine Auswirkung auf die Prognose des Patienten haben. Analog dazu wurde auch beim Prostatakarzinom die prognostische Relevanz eines hohen tertiären Gleason-Grades neben dem eigentlichen Gleason-Score des operativ entfernten Präparates nachgewiesen [142, 143].

Das Vorhandensein einer lepidischen Komponente beim Adeno-Ca der Lunge führt zu einer geringeren metabolischen Tumoraktivität, was sich in der FGD-

PET-Bildgebung an den niedrigeren SUV-Werten widerspiegelt. Schnell proliferierende Zellen verwenden die aerobe Glykolyse zur Unterstützung ihres Zellwachstums [144]. Ein hoher Glukosestoffwechsel ist erforderlich, damit sich Tumorzellen teilen und überleben können [145]. Somit deutet eine niedrige Traceraufnahme im Falle eines lepidischen Tumoranteils auf eine geringere metabolische Aktivität und niedrigere Proliferationsrate des Tumors. Eine geringere proliferative Aktivität beim nicht kleinzelligen Lungen-Ca wurde wiederum mit einem längeren Überleben assoziiert [146].

Sowohl Higashi et al. als auch Poettgen et al. fanden eine schwache Korrelation zwischen SUV und Tumorzelldichte ($r=0,39$, $p=0,03$ bzw. $r=0,32$, $p=0,03$) [140, 147]. Bezüglich der Tumorzelldichte wurde jedoch zwischen dem ehemaligen BAC und den invasiv wachsenden NSCLC kein signifikanter Unterschied berichtet [140]. Trotzdem zeigen bronchioalveoläre Karzinome eine niedrige bis fehlende Traceraufnahme in der PET-Bildgebung. Demzufolge kamen Higashi et al. zur Schlussfolgerung, dass die FDG-Aufnahme beim nicht kleinzelligen Lungen-Ca eher mit der Zellproliferation als mit der Zelldichte des Tumors assoziiert ist, was konkordant mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist.

4.2.2 Immunhistochemische Parameter

In letzter Zeit hat sich ein zunehmendes Interesse an der klinischen Relevanz der Proliferationsaktivität von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen entwickelt [148]. Der Proliferationsmarker Ki-67 wurde vorab mit Parametern der Positronenemissionstomographie verglichen, um den Zusammenhang zwischen Tumormetabolismus und Proliferation bei Lungentumoren zu untersuchen. In klinischen Studien wurde bereits berichtet, dass die FDG-Aufnahme des Tumors mit der Ki-67-Expression in Lungenläsionen korreliert. Die Ergebnisse sind jedoch kontrovers, da sehr unterschiedliche Korrelationskoeffizienten im Bereich von -0,21 bis 0,87 berichtet wurden [149].

In einer großen Metaanalyse untersuchten Deng et al. die Korrelation zwischen Traceraufnahme in PET- oder PET-CT-Untersuchungen und Expression von Ki-

67 bei Krebspatienten [150]. 17 der eingeschlossenen Studien betrafen Lungentumoren. Kumulativ zeigte sich für alle Lungenkarzinome eine positive Korrelation von 0,49 zwischen Ki-67 und SUV-Werten bei jedoch erhöhter Heterogenität der Studien ($I^2=64,7\%$, $p=0,000$). In der Adeno-Ca-Subgruppe nahm die Heterogenität ab ($I^2=55,6\%$, $p>0,05$), allerdings nicht statistisch signifikant, bei einer Korrelation von $r=0,48$.

In unserer statistischen Analyse fand sich ebenso eine moderate positive Korrelation von $R=0,44$ zwischen Ki-67-Index und SUVmax in der PET-CT ($p=0,02$), was mit dem Ergebnis der oben genannten Metaanalyse konkordant ist. Des Weiteren zeigte sich ab einem Ki-67-Schwellenwert von 15% eine signifikant höhere Traceraufnahme des Tumors ($p=0,006$).

Da höhere Ki-67-Werte mit erhöhter Tumoraggressivität und schlechterer Prognose assoziiert sind [61, 91-92], kann hier extrapoliert werden, dass in geeigneten bildgebenden Verfahren der SUVmax-Wert zur Identifizierung von aggressiveren Lungen-Adenokarzinomen mit ungünstigerer Prognose möglicherweise beitragen kann. Dementsprechend könnte bei solchen Fällen eine Intensivierung der Therapiemaßnahmen diskutiert werden.

4.2.3 Der Einfluss von Entzündungsparametern auf die Traceraufnahme

Tumorpatienten weisen oft erhöhte Entzündungswerte im Labor auf. Nuklearmedizinische bildgebende Verfahren spielen eine wichtige Rolle nicht nur bei der Tumordiagnostik, sondern auch bei der Beurteilung von Infektionen und Entzündungen, nämlich um das Ausmaß einer entzündlichen Erkrankung zu beurteilen und das Therapieansprechen zu überwachen [151]. In unserem Fall stellt sich somit die Frage, ob eine systemische Inflammation die Höhe und folglich die Aussagekräftigkeit des SUV-Wertes im PET-CT beeinflussen könnte. Im Gesamtkollektiv der Adeno-Ca Patienten zeigte sich der durchschnittliche CRP-Wert als Marker der systemischen Inflammation gering erhöht. Die Leukozyten waren im hochnormalen Bereich (Tab. 14). Sowohl das CRP als auch die Leukozyten korrelierten nur sehr schwach mit der Höhe des SUVmax-

Wertes ($R=0,23$, $p= 0,03$ bzw. $R=0,21$, $p=0,04$). Zwischen den Patienten mit normalen und diesen mit erhöhten Entzündungsparametern konnte kein signifikanter Unterschied an der Höhe des SUVmax festgestellt werden ($p=0,236$ bzw. $0,219$).

Schlussendlich sind diese sehr schwachen Korrelationen am Ehesten nicht klinisch relevant. Erhöhte Entzündungsparameter bei Patienten mit Adeno-Ca der Lunge spiegeln sich in den SUV-Werten in der PET-CT nicht wider. Eine systemische Inflammation würde also die SUV-Werte mit großer Wahrscheinlichkeit nicht beeinflussen und somit die Aussagekräftigkeit der PET-CT bei der Diagnostik des Adenokarzinoms nicht beeinträchtigen.

4.2.4 Metabolisches Therapieansprechen

Die 18-FDG-PET erwies sich für das Therapiemonitoring bei Patienten mit NSCLC als sehr nützlich [152]. Das Ausmaß der Veränderungen im Glucosemetabolismus des Tumors unter Chemotherapie ist ein Prädiktor für das Gesamtüberleben und die Rezidivwahrscheinlichkeit. Somit kann nuklearmedizinisch das Chemotherapieansprechen beurteilt werden.

In einer kleinen Studie untersuchten Nahmias et al. das metabolische Ansprechen bei 16 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungen-Ca, die 2 Zyklen Docetaxel und Carboplatin erhielten [153]. Bei Patienten mit signifikanter Abnahme des SUVmax-Wertes in der 18-FDG-PET nach der Chemotherapie konnte ein verlängertes Überleben festgestellt werden im Vergleich zu den Non-Respondern.

Burger et al. untersuchten retrospektiv die Korrelation zwischen Tumoraktivität in der PET-CT und histopathologischem Ansprechen bei 44 NSCLC-Patienten [154]. Es wurden dabei die entsprechenden SUVmax-Werte dieser Patienten vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie betrachtet. Nach der Tumorresektion erfolgte die histologische Untersuchung der Präparate. Die Studie konnte zeigen, dass Tumoren mit einem guten histologischen Therapieansprechen eine signifikante Abnahme der Traceraktivität im PET-CT hatten als diese von

Patienten, die auf die Chemotherapie nicht adäquat angesprochen haben. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Cerfolio et al., die eine nahezu lineare Beziehung zwischen SUVmax-Abnahme nach neoadjuvanter Chemotherapie und Prozentsatz der nicht-vitalen Tumorzellen in den resezierten NSCLC fanden [155].

In der vorliegenden Arbeit wurde das metabolische Ansprechen der Adenokarzinome der Lunge nach kombinierter Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed in Bezug auf das histologische Grading der Tumoren untersucht (Tab. 18-20). Bei schlecht differenzierten G3-Tumoren fand sich ein statistisch signifikantes metabolisches Ansprechen nach 3-4 Chemotherapie-Zyklen. Der SUVmax nahm im Vergleich zum Ausgangswert um 67,5% ab ($p=0,001$). Im Gegensatz dazu, kam es bei den mäßig differenzierten G2-Tumoren erst nach 5-6 Chemotherapie-Zyklen zu einem metabolischen Regress des Tumors um 44,8% ($p=0,016$). Es konnte somit gezeigt werden, dass schlecht differenzierte Adenokarzinome der Lunge schneller auf das Chemotherapieschema mit Cisplatin/ Pemetrexed ansprechen, als diese mit mäßiger histologischer Kerndifferenzierung.

Für das invasive, nicht metastasierte Mamma-Ca im Stadium I und II konnte in der Studie von Fisher et al. ein schlechtes Tumorigradung als Prädiktor für eine komplette Remission identifiziert werden [156].

Das Kerngrading könnte für das Adeno-Ca der Lunge Hinweise auf das Chemotherapieansprechen unterschiedlicher Patientengruppen liefern. Dementsprechend könnten bei spezifischen Patienten entsprechende geeignete Therapiestrategien ausgewählt bzw. angepasst werden.

5. Zusammenfassung

In der durchgeführten Studie wurde die Assoziation von pathohistologischen, immunhistochemischen, sowie klinischen Parametern mit dem Tumormetabolismus bei Patienten mit Adenokarzinom der Lunge untersucht. Zur Quantifizierung des Tumorstoffwechsels wurde der maximale SUV-Wert in der PET-CT der Patienten bei Erstdiagnose herangezogen.

Bezüglich des Tumorgradings wiesen schlecht differenzierte Tumoren signifikant höhere SUVmax-Werte als mäßig und gut differenzierte Tumoren auf. Betrachtet man operierte und konservativ behandelte Patienten separat, lässt sich in der konservativen Gruppe eine deutlich höhere Traceraufnahme für alle Differenzierungsgrade nachweisen, insbesondere bei den G2-Tumoren. Diese Beobachtung spricht für die erhöhte Aggressivität fortgeschrittener Tumoren, wie etwa bei den Patienten, die eine konservative Therapie erhielten, im Vergleich zu den Tumoren der operierten Patienten in nicht fortgeschrittenen Stadien. Folglich könnten Patienten mit mäßig differenzierter Tumorhistologie anhand des SUVmax in zwei prognostische Gruppen stratifiziert werden.

Bei der Evaluation der verschiedenen histologischen Wachstumsmuster fanden sich bei Tumoren mit solider Komponente die höchsten SUVmax-Werte. Je größer der solide Anteil des Tumors, desto höher war die Traceraufnahme in der PET-CT. Im Gegensatz dazu, korrelierte eine lepidische Komponente signifikant negativ mit den SUVmax-Werten und Tumoren mit ausgeprägter lepidischer Komponente wiesen eine entsprechend niedrigere Traceraufnahme auf. Diese Beobachtung unterstreicht die Wichtigkeit der Angabe aller vorhandenen Wachstumsmuster in der histologischen Aufarbeitung des Tumors vom Pathologen, da anhand dieser Information die Prognose der Tumorerkrankung beeinflusst werden kann.

Höhere Tumorproliferationsraten – in unserem Fall anhand des Ki-67-Index quantifiziert – spiegeln sich in der metabolischen Aktivität des Tumorgewebes in der PET-CT wieder. Dementsprechend könnte der SUVmax für die

Identifizierung von schnell proliferierenden Lungentumoren und gegebenenfalls zur Intensivierung der Patiententherapie herangezogen werden.

Der Einfluss einer systemischen Entzündung auf die SUV-Werte ist bei sehr schwacher Korrelation fraglich klinisch relevant. Erhöhte Entzündungswerte beeinflussen die Höhe des SUVmax bei Patienten mit Adeno-Ca der Lunge am Ehesten nicht und würden somit die Aussagekräftigkeit der PET-CT bei der Diagnostik und dem Therapiemonitoring nicht beeinträchtigen.

Bezüglich des Krankheitsverlaufs unter dem Standard-Chemotherapieschema mit Cisplatin und Pemetrexed konnte bei G3-Tumoren eine signifikant schnellere Abnahme des SUVmax im Vergleich zu den G2-Tumoren festgestellt werden. Es konnte somit gezeigt werden, dass schlecht differenzierte Adenokarzinome der Lunge im fortgeschrittenem Stadium ein schnelleres metabolisches Chemotherapieansprechen aufweisen.

Zusammenfassend scheinen mehrere Faktoren mit der Höhe des SUVmax in der PET-CT der Adenokarzinome der Lunge assoziiert zu sein. Diese Faktoren sollten bei der Interpretation der SUVmax-Werte in der klinischen Praxis entsprechend berücksichtigt werden.

6. Anhang

6.1 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

6.1.1 Tabellen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms nach IASLC Lung Cancer Staging Project, 8. Auflage	9
Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8	10
Tabelle 3: IASLC/ATS/ERS Klassifikation des Adenokarzinoms	21
Tabelle 4: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs	37
Tabelle 5: Verteilung der Metastasenlokalisierung	38
Tabelle 6: Operative Strategien	38
Tabelle 7: Prädominantes histologisches Wachstumsmuster der Patientengruppen	40
Tabelle 8A: Prädominantes Wachstumsmuster und SUVmax bei Tumoren mit und ohne lepidische Komponente	40
Tabelle 8B: Prädominantes Wachstumsmuster und SUVmax bei Tumoren mit und ohne solide Komponente	41
Tabelle 9: Grading der Patientengruppen	41
Tabelle 10: Korrelation zwischen Wachstumsmuster-Anteil und SUVmax des Primarius bei operierten Patienten	45
Tabelle 11: SUVmax-Werte bei verschiedenen Wachstumsmustern	46
Tabelle 12: Ki-67max bei operierten und konservativ behandelten Patienten	47
Tabelle 13: Untersuchung verschiedener Cut-off-Werte für Ki-67max anhand der Traceraufnahme im Primärtumor	48
Tabelle 14: Entzündungsparameter des Kollektivs	50
Tabelle 15: SUVmax-Werte bei Patienten mit erhöhtem CPR und	

Patienten mit Normalwerten	50
Tabelle 16: SUVmax-Werte bei Patienten mit erhöhten Leukozyten und Patienten mit Normalwerten	51
Tabelle 17: Therapeutische Strategien bei konservativ behandelten Patienten	53
Tabelle 18: Follow-Up nach 1-2 Zyklen Cisplatin / Pemetrexed	54
Tabelle 19: Follow-Up nach 3-4 Zyklen Cisplatin / Pemetrexed;	54
Tabelle 20: Follow-Up nach 5-6 Zyklen Cisplatin / Pemetrexed	54

6.1.2 Abbildungen

Abbildung 1: Statistische Signifikanz des Tumorgradings bei konservativ (a) und operativ (b) behandelten Patienten und in der Gesamtpopulation (c)	42
Abbildung 2: Korrelation zwischen Grading und SUVmax des Primarius bei operierten (a) und konservativ behandelten (b) Patienten	43
Abbildung 3: Korrelation zwischen Anteil an lepidischem Wachstumsmuster und SUVmax des Primarius bei operierten Patienten	45
Abbildung 4: Korrelation zwischen Anteil an solidem Wachstumsmuster und SUVmax des Primarius bei operierten Patienten	45
Abbildung 5: Statistische Signifikanz der SUVmax-Werte beim Vergleich von verschiedenen Wachstumsmustern im Gesamtkollektiv	46
Abbildung 6: Korrelation zwischen maximalem Ki-67 und maximalem SUV des Primarius	48
Abbildung 7: Korrelation zwischen CRP und maximalem SUV des Primarius	50
Abbildung 8: Korrelation zwischen Leukozyten und maximalem SUV des Primarius	51

6.2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Adeno-Ca	Adenokarzinom
AK	Antikörpertherapie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATS	American Thoracic Society
BAC	Bronchioalveoläres Karzinom
Ca	Karzinom
CR	Complete remission, komplette Remission
CREDOS	Cancer Retrieval Evaluation and DOcumentation System
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer-Tomographie
CTx	Chemotherapie
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERS	European Respiratory Society
F-18-FDG	2-F-18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose
FEV ₁	Forciertes Expiratorisches 1-Sekunden-Volumen
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
KI	Konfidenzintervall
MBq	Mega-Becquerel
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Cancer
OP	Operation
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PD	Progressive disease, Progression
PR	Partielle Remission
RCTx	Radiochemotherapie

RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROI	Region of Interest
RR	Risk Ratio
RTx	Radiatio
SCLC	Small-Cell Lung Cancer
SD	Stable disease, stabile Erkrankung
SUV	Standardized Uptake Value
SUVmax	Maximaler Standardized Uptake Value
Tab.	Tabelle
TAMs	Tumor-assoziierte Makrophagen
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UICC	Union for International Cancer Control

6.3 Literaturverzeichnis

1. Torre, L.A., R.L. Siegel, and A. Jemal, *Lung Cancer Statistics*. Adv Exp Med Biol, 2016. **893**: p. 1-19.
2. Hammerschmidt, S. and H. Wirtz, *Lungenkarzinom - aktuelle Diagnostik und Therapie*. Dtsch Arztebl International, 2009. **106**(49): p. 809-20.
3. Seow, W.J., et al., *Household air pollution and lung cancer in China: a review of studies in Xuanwei*. Chinese journal of cancer, 2014. **33**(10): p. 471.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 020/0070L*. 2018.
5. Molina, J.R., et al., *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship*. Mayo Clinic Proceedings, 2008. **83**(5): p. 584-594.
6. Travis, W.D., *Pathology of Lung Cancer*. Clinics in Chest Medicine, 2011. **32**(4): p. 669-692.
7. Kraywinkel, K. and I. Schönfeld, *Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland*. Der Onkologe, 2018. **24**(12): p. 946-951.
8. Winston, W.T. and H. Syed. *Non-Small Cell Lung Cancer Differential Diagnoses*. 2016 20.08.2016]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/279960-differential>.
9. Rami-Porta, R., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2015. **10**(7): p. 990-1003.
10. Asamura, H., et al., *The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2015. **10**(12): p. 1675-1684.
11. Eberhardt, W.E.E., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM*

- Classification of Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2015. **10**(11): p. 1515-1522.
12. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2016. **11**(1): p. 39-51.
 13. Adams, K., et al., *Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis*. Thorax, 2009. **64**(9): p. 757-762.
 14. Brunelli, A., et al., *ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)*. European Respiratory Journal, 2009. **34**(1): p. 17-41.
 15. Kearney, D.J., et al., *Assessment of Operative Risk in Patients Undergoing Lung Resection: Importance of Predicted Pulmonary Function*. Chest, 1994. **105**(3): p. 753-759.
 16. Huber, R.M., *Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. München: Tumorzentrum München W. Zuckschwerdt Verlag München.
 17. Robinson, L.A., H. Wagner Jr, and J.C. Ruckdeschel, *Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer*. Chest, 2003. **123**(1): p. 202S-220S.
 18. Wada, H., S. Hitomi, and T. Teramatsu, *Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery*. Journal of clinical oncology, 1996. **14**(4): p. 1048-1054.
 19. Imaizumi, M., *Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2005. **49**(1): p. 85-94.
 20. Rohren, E.M., T.G. Turkington, and R.E. Coleman, *Clinical Applications of PET in Oncology*. Radiology, 2004. **231**(2): p. 305-332.
 21. Nabi, H.A. and J.M. Zubeldia, *Clinical applications of 18F-FDG in oncology*. Journal of nuclear medicine technology, 2002. **30**(1): p. 3-9.

22. Strauss, L.G., *Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients*. European Journal of Nuclear Medicine, 1996. **23**(10): p. 1409-1415.
23. Sim, Y.T. and F.W. Poon, *Imaging of solitary pulmonary nodule—a clinical review*. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2013. **3**(6): p. 316-326.
24. Gould, M.K., et al., *Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis*. Jama, 2001. **285**(7): p. 914-24.
25. Fletcher, J.W., et al., *Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology*. J Nucl Med, 2008. **49**(3): p. 480-508.
26. Schrevels, L., et al., *The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer*. The oncologist, 2004. **9**(6): p. 633-643.
27. Marom, E.M., et al., *T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET*. Radiology, 2002. **223**(2): p. 453-459.
28. Vansteenkiste, J.F. and S.G. Stroobants, *The role of positron emission tomography with 18-F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology*. European Respiratory Journal, 2001. **17**(4): p. 802.
29. Fischer, B.M., J. Mortensen, and L. Højgaard, *Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review*. The lancet oncology, 2001. **2**(11): p. 659-666.
30. Wahl, R.L., et al., *Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation*. Radiology, 1994. **191**(2): p. 371-7.
31. Sasaki, M., et al., *The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography*. European Journal of Nuclear Medicine, 1996. **23**(7): p. 741-747.
32. Gupta, N.C., G.M. Graeber, and H.A. Bishop, *Comparative Efficacy of Positron Emission Tomography With Fluorodeoxyglucose in Evaluation of Small (1 cm), Intermediate ($1\text{ to }3\text{ cm}$), and Large (>math>3\text{ cm}</math>) Lymph Node Lesions*. CHEST. **117**(3): p. 773-778.

33. Pieterman, R.M., et al., *Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography*. N Engl J Med, 2000. **343**(4): p. 254-61.
34. Erasmus, J.J., et al., *Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. AJR Am J Roentgenol, 1997. **168**(5): p. 1357-60.
35. Nomori, H., et al., *Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images*. Lung Cancer, 2004. **45**(1): p. 19-27.
36. Chang, J.M., et al., *False Positive and False Negative FDG-PET Scans in Various Thoracic Diseases*. Korean J Radiol, 2006. **7**(1): p. 57-69.
37. Kim, B.T., et al., *Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings*. American Journal of Roentgenology, 1998. **170**(4): p. 935-939.
38. Lucignani, G., G. Paganelli, and E. Bombardieri, *The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective*. Nucl Med Commun, 2004. **25**(7): p. 651-6.
39. Berghmans, T., et al., *Primary Tumor Standardized Uptake Value (SUVmax) Measured on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) is of Prognostic Value for Survival in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Systematic Review and Meta-Analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project*. Journal of Thoracic Oncology, 2008. **3**(1): p. 6-12.
40. Kinahan, P.E. and J.W. Fletcher, *Positron Emission Tomography-Computed Tomography Standardized Uptake Values in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy*. Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 2010. **31**(6): p. 496-505.
41. Pillot, G., B.A. Siegel, and R. Govindan, *Prognostic Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Non-small Cell Lung Cancer: A Review*. Journal of Thoracic Oncology, 2006. **1**(2): p. 152-159.
42. Cerfolio, R.J., et al., *The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2005. **130**(1): p. 151-159.

43. Nakamura, H., et al., *Correlation of the standardized uptake value in FDG-PET with the expression level of cell-cycle-related molecular biomarkers in resected non-small cell lung cancers*. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. **15**(5): p. 304-10.
44. Borst, G.R., et al., *Standardised FDG uptake: A prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer*. *European Journal of Cancer*. **41**(11): p. 1533-1541.
45. Inoue, T., et al., *Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET*. *Journal of Nuclear Medicine*, 1995. **36**(5): p. 788-793.
46. Bryant, A.S. and R.J. Cerfolio, *The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules*. *Ann Thorac Surg*, 2006. **82**(3): p. 1016-20.
47. Hellwig, D., et al., *18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense?* *Journal of Nuclear Medicine*, 2007. **48**(11): p. 1761-1766.
48. Townsend, D.W., *Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective*. *Semin Ultrasound CT MR*, 2008. **29**(4): p. 232-5.
49. Beyer, T., et al., *A combined PET/CT scanner for clinical oncology*. *J Nucl Med*, 2000. **41**(8): p. 1369-79.
50. Gambhir, S.S., et al., *Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(6): p. 2113-25.
51. Weber, W.A., A.L. Grosu, and J. Czernin, *Technology Insight: advances in molecular imaging and an appraisal of PET/CT scanning*. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008. **5**(3): p. 160-70.
52. Padma, S., P.S. Sundaram, and S. George, *Role of positron emission tomography computed tomography in carcinoma lung evaluation*. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2011. **7**(2): p. 128-134.
53. Kim, S.K., et al., *Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2007. **48**(2): p. 214-220.

54. Lardinois, D., et al., *Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography*. N Engl J Med, 2003. **348**(25): p. 2500-7.
55. Antoch, G., et al., *Non-Small Cell Lung Cancer: Dual-Modality PET/CT in Preoperative Staging*. Radiology, 2003. **229**(2): p. 526-533.
56. Pauls, S., et al., *Improved non-invasive T-Staging in non-small cell lung cancer by integrated 18F-FDG PET/CT*. Nuklearmedizin, 2007. **46**(01): p. 09-14.
57. Fischer, B., et al., *Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET-CT*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(1): p. 32-39.
58. Subedi, N., et al., *The clinical impact of integrated FDG PET–CT on management decisions in patients with lung cancer*. Lung Cancer, 2009. **64**(3): p. 301-307.
59. Cerfolio, R.J., et al., *The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer*. The Annals of Thoracic Surgery, 2004. **78**(3): p. 1017-1023.
60. Shim, S.S., et al., *Non-Small Cell Lung Cancer: Prospective Comparison of Integrated FDG PET/CT and CT Alone for Preoperative Staging*. Radiology, 2005. **236**(3): p. 1011-1019.
61. Vansteenkiste, J.F., et al., *Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients*. Journal of Clinical Oncology, 1998. **16**(6): p. 2142-2149.
62. Magnani, P., et al., *FDG/PET and spiral CT image fusion for mediastinal lymph node assessment of non-small cell lung cancer patients*. Journal of Cardiovascular Surgery, 1999. **40**(5): p. 741.
63. Van Schil, P.E., et al., *Surgical treatment of early-stage non-small-cell lung cancer*. EJC Supplements, 2013. **11**(2): p. 110-122.
64. Tasci, E., et al., *The role of integrated positron emission tomography and computed tomography in the assessment of nodal spread in cases with non-small cell lung cancer*. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, 2010. **10**(2): p. 200-203.

65. Keidar, Z., et al., *PET/CT Using 18F-FDG in Suspected Lung Cancer Recurrence: Diagnostic Value and Impact on Patient Management*. Journal of Nuclear Medicine, 2004. **45**(10): p. 1640-1646.
66. Travis, W.D., et al., *International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma*. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2011. **6**(2): p. 244-285.
67. Petersen, I., *Adenokarzinome der Lunge - die neue Klassifikation*. Zentralbibl Chir, 2013. **138**(S 01): p. S16-S24.
68. Petersen, I., *Morphologische und molekulare Diagnostik des Lungenkarzinoms*. Dtsch Arztebl International, 2011. **108**(31-32): p. 525-31.
69. Thunnissen, E., et al., *Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma: An international interobserver study*. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 2012. **25**(12): p. 1574-1583.
70. Warth, A., et al., *Training increases concordance in classifying pulmonary adenocarcinomas according to the novel IASLC/ATS/ERS classification*. Virchows Archiv, 2012. **461**(2): p. 185-193.
71. Warth, A., et al., *The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival*. J Clin Oncol, 2012. **30**(13): p. 1438-46.
72. Gu, J., et al., *Prognostic significance of the IASLC/ATS/ERS classification in Chinese patients—a single institution retrospective study of 292 lung adenocarcinoma*. Journal of surgical oncology, 2013. **107**(5): p. 474-480.
73. Russell, P.A., et al., *Correlation of Mutation Status and Survival with Predominant Histologic Subtype According to the New IASLC/ATS/ERS Lung Adenocarcinoma Classification in Stage III (N2) Patients*. Journal of Thoracic Oncology, 2013. **8**(4): p. 461-468.
74. Bryant, C.M., et al., *Clinically relevant characterization of lung adenocarcinoma subtypes based on cellular pathways: an international validation study*. PLoS One, 2010. **5**(7): p. e11712.

75. Russell, P.A., et al., *Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification.* Journal of Thoracic Oncology, 2011. **6**(9): p. 1496-1504.
76. Yoshizawa, A., et al., *Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases.* Mod Pathol, 2011. **24**(5): p. 653-64.
77. Solis, L.M., et al., *Histologic patterns and molecular characteristics of lung adenocarcinoma associated with clinical outcome.* Cancer, 2012. **118**(11): p. 2889-99.
78. Makinen, J.M., et al., *Nonpredominant lepidic pattern correlates with better outcome in invasive lung adenocarcinoma.* Lung Cancer, 2015. **90**(3): p. 568-74.
79. Sica, G., et al., *A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors.* Am J Surg Pathol, 2010. **34**(8): p. 1155-62.
80. Chung, C., et al., *Carcinoma of the lung: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis.* The Annals of thoracic surgery, 1982. **33**(6): p. 599-604.
81. Harpole, D.H., Jr., et al., *A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology, and oncoprotein expression.* Cancer Res, 1995. **55**(1): p. 51-6.
82. Gleason, D.F., *Histologic grading of prostate cancer: a perspective.* Human pathology, 1992. **23**(3): p. 273-279.
83. Petersen, I., et al., *Core classification of lung cancer: correlating nuclear size and mitoses with ploidy and clinicopathological parameters.* Lung Cancer, 2009. **65**(3): p. 312-8.
84. Kadota, K., et al., *A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma.* Mod Pathol, 2012. **25**(8): p. 1117-27.

85. Gerdes, J., et al., *Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation*. International journal of cancer, 1983. **31**(1): p. 13-20.
86. Gerdes, J., et al., *Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67*. The Journal of Immunology, 1984. **133**(4): p. 1710-1715.
87. Cattoretti, G., et al., *Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections*. The Journal of Pathology, 1992. **168**(4): p. 357-363.
88. Bullwinkel, J., et al., *Ki - 67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells*. Journal of cellular physiology, 2006. **206**(3): p. 624-635.
89. Tubiana, M. and A. Courdi, *Cell proliferation kinetics in human solid tumors: relation to probability of metastatic dissemination and long-term survival*. Radiotherapy and Oncology, 1989. **15**(1): p. 1-18.
90. Scholzen, T. and J. Gerdes, *The Ki - 67 protein: from the known and the unknown*. Journal of cellular physiology, 2000. **182**(3): p. 311-322.
91. Bettencourt, M.-C., et al., *Ki-67 expression is a prognostic marker of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy*. The Journal of urology, 1996. **156**(3): p. 1064-1068.
92. Budendorf, L., et al., *Ki67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy*. The Journal of pathology, 1996. **178**(4): p. 437-441.
93. De Azambuja, E., et al., *Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients*. British journal of cancer, 2007. **96**(10): p. 1504.
94. Yerushalmi, R., et al., *Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential*. The lancet oncology, 2010. **11**(2): p. 174-183.
95. Zuoqing, S., et al., *Expression and Clinical Significance of Heparanase and Ki-67 in Non-small Cell Lung Cancer*. Chinese Journal of Lung Cancer, 2009. **12**(7).

96. Hayashi, Y., et al., *Cell - cycle analysis detecting endogenous nuclear antigens: Comparison with BrdU - in vivo labeling and an application to lung tumors*. Pathology International, 1993. **43**(6): p. 313-319.
97. Martin, B., et al., *Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis*. British journal of cancer, 2004. **91**(12): p. 2018.
98. Jakobsen, J.N. and J.B. Sørensen, *Clinical impact of ki-67 labeling index in non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2013. **79**(1): p. 1-7.
99. Scagliotti, G.V., et al., *Prognostic significance of Ki67 labelling in resected non small cell lung cancer*. European Journal of Cancer, 1993. **29**(3): p. 363-365.
100. Yamashita, S.-i., et al., *Ki-67 Labeling Index Is Associated with Recurrence after Segmentectomy under Video-assisted Thoracoscopic Surgery in Stage I Non-small Cell Lung Cancer*. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2011. **17**(4): p. 341-346.
101. Shiba, M., et al., *Ki - 67 immunostaining and other prognostic factors including tobacco smoking in patients with resected nonsmall cell lung carcinoma*. Cancer, 2000. **89**(7): p. 1457-1465.
102. Saad, A.G., et al., *Immunohistochemical markers associated with brain metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma*. Cancer, 2008. **113**(8): p. 2129-2138.
103. Viberti, L., et al., *Value of Ki-67 immunostaining in preoperative biopsies of carcinomas of the lung*. Hum Pathol, 1997. **28**(2): p. 189-92.
104. Meert, A.-P., et al., *Correlation of different markers (p53, EGF-R, c-erbB-2, Ki-67) expression in the diagnostic biopsies and the corresponding resected tumors in non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2004. **44**(3): p. 295-301.
105. Warth, A., et al., *Tumour cell proliferation (Ki-67) in non-small cell lung cancer: a critical reappraisal of its prognostic role*. British journal of cancer, 2014. **111**(6): p. 1222.
106. Tungekar, M., et al., *Ki - 67 immunostaining and survival in operable lung cancer*. Histopathology, 1991. **19**(6): p. 545-550.

107. Minami, K.-i., et al., *Prognostic significance of p53, Ki-67, VEGF and Glut-1 in resected stage I adenocarcinoma of the lung*. Lung Cancer, 2002. **38**(1): p. 51-57.
108. Coussens, L.M. and Z. Werb, *Inflammation and cancer*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 860-867.
109. Colotta, F., et al., *Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability*. Carcinogenesis, 2009. **30**(7): p. 1073-1081.
110. Wiseman, H. and B. Halliwell, *Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer*. Biochem J, 1996. **313 (Pt 1)**: p. 17-29.
111. Perwez Hussain, S. and C.C. Harris, *Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials*. International journal of cancer, 2007. **121**(11): p. 2373-2380.
112. Balkwill, F., K.A. Charles, and A. Mantovani, *Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease*. Cancer cell, 2005. **7**(3): p. 211-217.
113. Balkwill, F. and A. Mantovani, *Inflammation and cancer: back to Virchow?* Lancet, 2001. **357**(9255): p. 539-45.
114. Heinemann, S., P. Zabel, and H.-P. Hauber, *Paraneoplastic syndromes in lung cancer*. Cancer therapy, 2008. **6**(2).
115. Kasuga, I., et al., *Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma*. Cancer, 2001. **92**(9): p. 2399-2405.
116. Hiraki, A., et al., *Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer*. Lung Cancer, 2004. **43**(3): p. 301-307.
117. Maione, P., et al., *Tumor-related leucocytosis and chemotherapy-induced neutropenia: Linked or independent prognostic factors for advanced non-small cell lung cancer?* Lung Cancer, 2009. **66**(1): p. 8-14.
118. BODDU, P., D. VILLINES, and M. AKLILU, *Paraneoplastic Leukocytosis and Thrombocytosis as Prognostic Biomarkers in Non-small Cell Lung Cancer*. Chinese Journal of Lung Cancer, 2016. **19**(11).

119. Forrest, L.M., et al., *Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer*. British Journal Of Cancer, 2003. **89**: p. 1028.
120. Du Clos, T.W. and C. Mold, *C-reactive protein*. Immunologic Research, 2004. **30**(3): p. 261-277.
121. Allin, K.H., S.E. Bojesen, and B.G. Nordestgaard, *Baseline C-Reactive Protein Is Associated With Incident Cancer and Survival in Patients With Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(13): p. 2217-2224.
122. Black, S., I. Kushner, and D. Samols, *C-reactive protein*. Journal of Biological Chemistry, 2004. **279**(47): p. 48487-48490.
123. Siemes, C., et al., *C-Reactive Protein Levels, Variation in the C-Reactive Protein Gene, and Cancer Risk: The Rotterdam Study*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(33): p. 5216-5222.
124. Hara, M., et al., *Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer*. Anticancer research, 2007. **27**(4C): p. 3001-3004.
125. Koch-Institut, R., *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017, Robert Koch-Institut.
126. Vesselle, H., et al., *Relationship between non-small cell lung cancer FDG uptake at PET, tumor histology, and Ki-67 proliferation index*. Journal of Thoracic Oncology, 2008. **3**(9): p. 971-978.
127. Briffod, M., K. Hacene, and V. Le Doussal, *Immunohistochemistry on cell blocks from fine-needle cytopunctures of primary breast carcinomas and lymph node metastases*. Modern Pathology, 2000. **13**(8): p. 841.
128. Koda, M., et al., *Expression of ER α , ER β and Ki-67 in primary tumors and lymph node metastases in breast cancer*. Oncology reports, 2004. **11**(4): p. 753-759.
129. Na, I.I., et al., *18F-FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: A single-institution retrospective analysis*. Lung Cancer, 2010. **67**(1): p. 76-80.
130. Huang, C.-T., et al., *Correlation of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma*. Medical Oncology, 2010. **27**(1): p. 9-15.

131. Putora, P.M., M. Früh, and J. Müller, *FDG-PET SUV-max values do not correlate with epidermal growth factor receptor mutation status in lung adenocarcinoma*. *Respirology*, 2013. **18**(4): p. 734-735.
132. Lee, S.M., et al., *FDG Uptake in Non-Small Cell Lung Cancer Is Not an Independent Predictor of EGFR or KRAS Mutation Status: A Retrospective Analysis of 206 Patients*. *Clinical Nuclear Medicine*, 2015. **40**(12): p. 950-958.
133. Tufman, A., et al., *P1. 03-027 Clinical and Histological Features Associated with SUV in FDG-PET-CT in Patients with Adenocarcinoma of the Lung: Topic: Radiology*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017. **12**(1): p. S558.
134. Lu, P., et al., *A correlation study between maximum standardized uptake values and pathology and clinical staging in nonsmall cell lung cancer*. *Nuclear medicine communications*, 2010. **31**(7): p. 646-651.
135. Li, M., et al., *Relationship between primary lesion FDG uptake and clinical stage at PET-CT for non-small cell lung cancer patients: An observation*. *Lung Cancer*, 2010. **68**(3): p. 394-397.
136. Kadota, K., et al., *FDG-PET SUVmax Combined with IASLC/ATS/ERS Histologic Classification Improves the Prognostic Stratification of Patients with Stage I Lung Adenocarcinoma*. *Annals of surgical oncology*, 2012. **19**(11): p. 3598-3605.
137. Lee, H.Y., et al., *Histopathology of lung adenocarcinoma based on new IASLC/ATS/ERS classification: Prognostic stratification with functional and metabolic imaging biomarkers*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2013. **38**(4): p. 905-913.
138. Aquino, S.L., et al., *FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type*. *International journal of molecular medicine*, 2007. **19**(3): p. 495-499.
139. Sun, J.S., et al., *Clinical usefulness of the fluorodeoxyglucose (FDG)-PET maximal standardized uptake value (SUV) in combination with CT features for the differentiation of adenocarcinoma with a bronchioloalveolar carcinoma from other subtypes of non-small cell lung cancers*. *Lung Cancer*, 2009. **66**(2): p. 205-210.
140. Higashi, K., et al., *FDG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2000. **41**(1): p. 85-92.

141. Chiu, C.-H., et al., *Histological Subtypes of Lung Adenocarcinoma Have Differential 18F-Fluorodeoxyglucose Uptakes on the Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan*. Journal of Thoracic Oncology, 2011. **6**(10): p. 1697-1703.
142. Sim, H.G., et al., *Tertiary Gleason Pattern 5 in Gleason 7 Prostate Cancer Predicts Pathological Stage and Biochemical Recurrence*. The Journal of Urology, 2008. **179**(5): p. 1775-1779.
143. Hattab, E.M., et al., *Tertiary Gleason Pattern 5 is a Powerful Predictor of Biochemical Relapse in Patients With Gleason Score 7 Prostatic Adenocarcinoma*. The Journal of Urology, 2006. **175**(5): p. 1695-1699.
144. Lunt, S.Y. and M.G. Vander Heiden, *Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation*. Annual review of cell and developmental biology, 2011. **27**: p. 441-464.
145. Hamanaka, R.B. and N.S. Chandel, *Targeting glucose metabolism for cancer therapy*. Journal of Experimental Medicine, 2012. **209**(2): p. 211-215.
146. Mattern, J., R. Koomägi, and M. Volm, *Characteristics of long-term survivors of untreated lung cancer*. Lung Cancer, 2002. **36**(3): p. 277-282.
147. Poettgen, C., et al., *Correlation of PET/CT Findings and Histopathology after Neoadjuvant Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer*. Oncology, 2007. **73**(5-6): p. 316-323.
148. Del Gobbo, A., et al., *Analysis of NSCLC tumour heterogeneity, proliferative and 18F-FDG PET indices reveals Ki67 prognostic role in adenocarcinomas*. Histopathology, 2016. **68**(5): p. 746-751.
149. Shen, G., et al., *Correlations of 18F-FDG and 18F-FLT uptake on PET with Ki-67 expression in patients with lung cancer: a meta-analysis*. Acta Radiologica, 2018. **59**(2): p. 188-195.
150. Deng, S.-M., et al., *Correlation between the Uptake of 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) and the Expression of Proliferation-Associated Antigen Ki-67 in Cancer Patients: A Meta-Analysis*. PloS one, 2015. **10**(6): p. e0129028-e0129028.
151. Love, C., et al., *FDG PET of infection and inflammation*. Radiographics, 2005. **25**(5): p. 1357-1368.

152. de Geus-Oei, L.-F., et al., *Chemotherapy Response Evaluation with 18F-FDG PET in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2007. **48**(10): p. 1592-1598.
153. Nahmias, C., et al., *Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with 18F-FDG PET/CT*. Journal of Nuclear Medicine, 2007. **48**(5): p. 744-751.
154. Burger, I.A., et al., *18F-FDG PET/CT of Non-Small Cell Lung Carcinoma Under Neoadjuvant Chemotherapy: Background-Based Adaptive-Volume Metrics Outperform TLG and MTV in Predicting Histopathologic Response*. Journal of Nuclear Medicine, 2016. **57**(6): p. 849-854.
155. Cerfolio, R.J., et al., *Repeat FDG-PET After Neoadjuvant Therapy is a Predictor of Pathologic Response in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer*. The Annals of Thoracic Surgery, 2004. **78**(6): p. 1903-1909.
156. Fisher, E.R., et al., *Pathobiology of preoperative chemotherapy*. Cancer, 2002. **95**(4): p. 681-695.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber danke ich für das Anvertrauen des Themas und die Möglichkeit unter seiner Betreuung diese Doktorarbeit anfertigen zu dürfen.

Herzlichen Dank an PD Dr. med. Amanda Tufman, die mich fachkompetent und geduldig betreut hat und jede Frage mit einem guten Lösungsvorschlag beantwortet hat.

Prof. Dr. med. Roman Ganzer danke ich für seine wertvolle Hilfe, Motivation und unaufhörliche Unterstützung, die zum Gelingen dieser Arbeit unverzichtbar war.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern vom Pathologischen Institut der LMU für die histologische Aufarbeitung der Biopsien bzw. der Präparate. Insbesondere möchte ich hier Dr. med. Simone Reu nennen.

Mein Dank gilt zudem dem medizinischen Personal von der Station 4 des LMU-Klinikums Innenstadt für die Hilfe bei der Datenerhebung und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Ganz besonders danke ich natürlich meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglichten und mich jederzeit unterstützten, sowie meinem Ehemann, Alexis Kassiteridis, der auf unseren Säugling so gut aufgepasst hat, während ich diese Arbeit korrigierte.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Siokou, Fiona-Sofia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Assoziation histologischer und klinischer Faktoren mit SUV-Werten in der PET-CT
bei Adenokarzinomen der Lunge**

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.

München, 16.12.2021

Ort, Datum

Fiona-Sofia Siokou

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand