

Aus der Klinik und Poliklinik für
Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Wahlers

Entwicklung eines neuen Score-Modells zur Vorhersage einer Malignität beim pulmonalen Rundherd

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Annika Giese
aus Hagen

promoviert am 01. Juni 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. K. Hekmat
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. D. Pinto dos Santos

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. med. Fabian Dörr
Gabriel Gaede
Christian Meixner

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrundeliegende Datensatz wurde in gleichen Teilen von zwei weiteren Doktoranden und mir erhoben. Die eingeschlossenen Patienten wurden in den Jahren 2013 bis 2019 im Lungenkrebszentrum Köln Solingen behandelt.

Herr Gabriel Gaede hat sich mit der benignen Patientendatenbank über den Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2017 beschäftigt.

Herr Christian Meixner hat sich mit der Erhebung der benignen sowie malignen Datenbank über den Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2019 befasst.

Meine eigene wissenschaftliche Arbeit lag darin die maligne Patientendatenbank über den Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2017 zu erstellen sowie die statistische Auswertung für diese Dissertation durchzuführen.

Von allen Doktoranden wurden zur Datenerhebung das Bildarchivierungsprogramm IMPAX EE (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland), das Krankenhausorganisationsprogramm ORBIS (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) sowie Excel und Word (Microsoft Corporation One Microsoft Way, Redmond, USA) verwendet. Bei der Erhebung von patientenbezogenen Daten wurden Arztbriefe, Operationsberichte und Befunde aus dem Krankenhausorganisationsprogramm ORBIS verwendet. Die radiologischen Parameter wurden anhand der vorhandenen Computertomographieaufnahmen im Lungenfenster erhoben. Die relevanten Daten wurden anonymisiert in die Datenbank überführt und der patientenbezogene Datenschutz wurde auch bei der weiteren Auswertung stets gewahrt.

Die statistische Auswertung wurde von mir durchgeführt und erfolgte mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics (IBM, Armonk, New York, USA). Bei der Interpretation der Ergebnisse bekam ich Unterstützung von Herrn Dr. Fabian Dörr.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.11.2021

Unterschrift: *A. Giese*

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Khosro Hekmat, Bereichsleiter der Thoraxchirurgie der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie der Uniklinik Köln, für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. Fabian Dörr, der mich während meiner Arbeit sehr gut betreute und sich stets viel Zeit für konstruktive Gespräche genommen hat.

Meinem Bruder Henning Giese möchte ich herzlich für die Hilfe bei der Beantwortung statistischer Fragestellungen danken.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich besonders für die bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen und für die liebevolle und immerwährende Begleitung auf meinem Weg.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern Brigitte und Wolfgang, meinem Bruder Henning und meiner Oma Rosina.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
2.1 Medizinische Grundlagen der studienrelevanten Erkrankungen	12
2.1.1. Maligne Lungenrundherde	12
2.1.2. Benigne Lungenrundherde	15
2.2 Bildgebende Diagnostik	16
2.2.1. Computertomographie	16
2.2.2. Positronenemissionstechnologie	16
2.3 Tumorkonferenzen	17
2.4 Score-Modelle in der Medizin	17
2.5 Score-Modelle zur Vorhersage der Malignität beim pulmonalen Rundherd	18
2.6 Bereits veröffentlichte Score-Modelle zur Vorhersage der Malignität beim pulmonalen Rundherd	18
2.6.1. Mayo-Score (1997)	19
2.6.2. Veterans-Affairs-Modell (2007)	19
2.6.3. Peking-University-People's-Hospital-Modell (2011)	20
2.6.4. Brock-Score (2013)	20
2.6.5. Italienisches Score-Modell (2014)	21
2.6.6. Zhang-Modell (2015)	22
2.7 Möglichkeiten und Grenzen eines Score-Modells	23
2.8 Fragestellung und Ziel der Arbeit	23
3. MATERIAL UND METHODEN	24
3.1 Patientengut	24
3.2 Untersuchte Parameter	25
3.3 Datenerhebung	26
3.3.1. Umgang mit fehlenden Daten	27

3.4	Statistik	27
3.4.1.	Univariate und multivariate Analyse	28
3.4.2.	Diskrimination und Kalibration	28
3.4.3.	Validierung des Score-Modells	29
4.	ERGEBNISSE	30
4.1	Basischarakteristika	30
4.2	Einflussgrößen	31
4.2.1.	Rauchen	31
4.2.2.	Lungenfunktionsparameter	32
4.2.3.	Maligne Erkrankungen	32
4.2.4.	Radiologische Parameter	32
4.3	Ergebnisse der statistischen Analyse	35
4.3.1.	Univariate Analyse	35
4.3.2.	Multivariate Analyse	36
4.3.3.	Darstellung des neuen Score-Modells	37
4.3.4.	Score-Werte	38
4.3.5.	Diskrimination und Kalibration	39
4.3.6.	Validierung des neuen Score-Modells	40
5.	DISKUSSION	41
5.1	Diskussion der Parameter	41
5.1.1.	Einflussgröße Basischarakteristika	41
5.1.2.	Einflussgröße Rauchen	43
5.1.3.	Einflussgröße Lungenfunktionsparameter	43
5.1.4.	Einflussgröße maligne Erkrankungen	44
5.1.5.	Einflussgröße radiologische Parameter	45
5.2	Stärken des neuen Score-Modells	48
5.2.1.	Verfügbarkeit	48
5.2.2.	Einfachheit	49
5.2.3.	Schnelligkeit	49
5.2.4.	Verlässlichkeit	50
5.3	Validierung des Score-Modells: Vergleich von LIONS PREY und Mayo-Score	50
5.4	Limitationen dieser Arbeit	51
5.5	Schlussfolgerungen für die Praxis	52

5.6	Ausblick	52
6.	LITERATURVERZEICHNIS	53
7.	ANHANG	57
7.1	Abbildungsverzeichnis	57
7.2	Tabellenverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the ROC-Curve/Fläche unterhalb der ROC-Kurve
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease/Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DLCO	Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide/Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
FDG	18-Flur-2-desoxy-D-Glukose
FEV₁	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, Einsekundenkapazität
HU	Hounsfield Units/Hounsfield Einheiten
LIONS PREY	<u>L</u> ung <u>l</u> es <u>ION</u> <u>S</u> core <u>P</u> REdicts malignancy
LuKS	Lungenkrebszentrum Köln Solingen
NELSON	The Nederlands Leuvens Lonkanker Screenings Onderzoek
NLST	The National Lung Screening Trial
OCC	Overall Correct Classification
PET	Positronenemissionstechnologie
PKUPH-Modell	Peking-University-People's-Hospital-Modell
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic-Kurve
SCLC	Small Cell Lung Cancer/Kleinzelliges Lungenkarzinom
SD	Standard Deviation/Standardabweichung
SUV	Standardised Uptake Value/Standardisierter Aufnahmewert
SUVmax-Wert	Standardised uptake value, Maximum/maximaler standardisierter Aufnahmewert
VA-Modell	Veterans-Affairs-Modell

1. Zusammenfassung

Fragestellung: Bei Computertomographie(CT)-untersuchungen werden häufig pulmonale Rundherde sichtbar. Die Bewertung ihrer Dignität ist oft kontrovers und eine nicht-invasive Einschätzung wünschenswert. Bereits veröffentlichte Score-Modelle widmen sich dieser Thematik, jedoch ist ihre Genauigkeit schwankend. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand von Risikofaktoren und radiologischen Kriterien ein neues Score-Modell zu beschreiben, welches die Malignitätswahrscheinlichkeit in Prozent beim pulmonalen Rundherd zuverlässig bestimmt.

Methoden: Das Patientenkollektiv umfasst 386 Patienten, die in der Zeit von Anfang 2013 bis Ende 2019 im Lungenkrebszentrum Köln Solingen behandelt wurden. Anhand von Patientenakten, Arztbriefen und histologischen Befunden sowie CT-Aufnahmen wurden 22 patientenbezogene und radiologische Parameter gesammelt. Der Einfluss der Faktoren auf die Malignitätswahrscheinlichkeit wurde mit Hilfe einer univariaten Analyse getestet und im Anschluss wurde das Score-Modell mit einer multivariaten Analyse entwickelt. Die Diskriminations- und Kalibrationsfähigkeit des neuen Score-Modells wurde getestet. Zusätzlich wurde zur Validierung der Ergebnisse ein Vergleich mit dem Mayo-Score von Swensen et. al. vorgenommen.

Ergebnisse: 238 (61,6%) der Patienten haben einen histopathologisch bestätigten malignen Befund. Bei 148 (38,4%) Patienten handelt es sich histopathologisch um einen benignen Befund. Nach der univariaten und multivariaten Analyse ergab sich ein Score-Modell bestehend aus vier patientenbezogenen und vier radiologischen Parametern. Zu den patientenbezogenen Parametern gehören das Alter in Jahren, die Raucheranamnese, die Anzahl der Pack Years sowie die extrapulmonale Patientenkrebsanamnese. Der Durchmesser in Millimeter, die Größendynamik in Millimeter pro drei Monate, der spikulierte Rand und der solide Charakter gehören zu den radiologischen Parametern. Das Score-Modell weist eine gute Diskrimination mit einer Area under the curve (AUC) von 0,943 (95%-KI: 0,922-0,965) auf. Die Kalibration erreicht in der Methode nach Grunkemeier einen Wert von 1,1. Die DeLong-Analyse ermittelt einen signifikanten Unterschied von $p=0,013$ beim Vergleich der AUCs von LIONS PREY und Mayo-Score.

Schlussfolgerungen: Der LIONS PREY ist ein logistischer Score zur Vorhersage der Malignität beim pulmonalen Rundherd. Die Parameter können untersucherunabhängig und mit geringem Arbeitsaufwand erhoben werden. Zur Berechnung der Malignitätswahrscheinlichkeit stehen Applikationen für mobile Endgeräte zur Verfügung, so dass eine schnelle und einfache Berechnung am Patientenbett oder während der Tumorkonferenz möglich ist.

2. Einleitung

Bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge sind seit Jahren die dritthäufigste Todesursache in Deutschland und Europa.^{1,2} Mit 24% bei Männern stellt Lungenkrebs die häufigste und bei Frauen mit 15% die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland dar.³ 70% der malignen Lungenrundherde werden erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da diese lange Zeit asymptomatisch sind.⁴ Dies führt zu der ungünstigen Prognose der Lungentumoren mit der relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 21% bei Frauen und 15% bei Männern.⁵ Als wichtigster Risikofaktor für Lungenkrebs wird das Zigarettenrauchen gesehen, denn 85% der diagnostizierten Lungenkrebserkrankungen können dem Rauchen zugeschrieben werden.⁶

Um frühere Krebsstadien zu entdecken und somit die Prognose zu verbessern, wird derzeit in Studien überprüft, ob und für wen eine Lungenkrebsfrüherkennungsuntersuchung empfohlen werden kann. In den USA wurde in der Studie *The National Lung Screening Trial (NLST)* sowie in den Niederlanden in der Studie *The Nederlands Levens Lonkanker Screenings Onderzoek (NELSON)* belegt, dass mit Hilfe einer Niedrigdosis-Computertomographie(CT)-Untersuchung als Früherkennungsmaßnahme die Mortalität um bis zu 20% bei Hochrisikopatienten gesenkt werden kann.^{7,8} Wichtig für die Durchführung einer Früherkennungsuntersuchung ist der richtige Umgang mit den dann vorliegenden Informationen. Häufig sind diese kontrovers und eine adäquate Einschätzung setzt langjährige Erfahrung voraus.⁹ Denn auch hier gilt dieselbe Problematik der Klärung der Dignität wie bei den häufigen Zufallsbefunden von solitären Lungenrundherden im Rahmen einer CT-Untersuchung auf Grund einer anderen Verdachtsdiagnose.^{10,11}

Die *Fleischner Society* definiert den solitären Lungenrundherd als eine im Durchmesser 2 bis 30 mm große, scharf begrenzte, rundliche, in der radiologischen Aufnahme sichtbare, pulmonale oder pleurale Läsion der Lunge.¹² Ergänzend zu dieser Definition lässt sich sagen, dass diese Verschattung vollständig von belüftetem Lungengewebe umgeben ist und keinen Bezug zu einem anderen pathologischen Prozess in der Lunge aufweist.¹³ Wenn die Größe mehr als 3 cm beträgt, handelt es sich um eine Raumforderung oder einen Tumor.¹⁴

Diese Lungenveränderungen können unterschiedlicher Ursache sein und einen malignen oder benignen Charakter aufweisen.¹⁵ Die Herkunft des Patienten beeinflusst unter anderem, wie groß der prozentuale Anteil der einzelnen Erkrankungen ist.¹⁶ Die genaue Prävalenz und Inzidenz in der Gesamtbevölkerung sind nicht bekannt, da dies in den vorliegenden Studien abhängig von der jeweiligen Definition sowie der untersuchten Patientengruppe ist. Ebenso spielt die Sensitivität der bildgebenden Diagnostik maßgeblich eine Rolle.¹⁶ Jedoch lässt sich sagen, dass 40-50 Prozent von nachgewiesenen Lungenrundherden maligne sind.¹⁴

Zur Beurteilung der Lage eines Rundherds in der Lunge ist eine CT-Aufnahme sehr gut geeignet und sollte einer invasiven Maßnahme vorgezogen werden.³ Dem Wunsch nach einer

nicht-invasiven Beurteilung von Lungenrundherden kommen Score-Systeme nach. Sie vereinen anamnestische und morphologische Kriterien und ermitteln eine Malignitätswahrscheinlichkeit. Es wurden bereits Score-Modelle zu dieser Thematik veröffentlicht, zum Beispiel von Swensen et. al. im Jahr 1997 oder im Jahr 2015 von Zhang et. al.. Diese Modelle verwenden eine logistische Regression zur Bestimmung der Malignitätswahrscheinlichkeit. Es werden Risikofaktoren wie zum Beispiel Alter, Raucheranamnese, Durchmesser, Spikulation, Lokalisation und Patientenkrebsanamnese in die Berechnung eingeschlossen. Die Area under the curve (AUC) präsentiert sich in den Originalpublikationen zwischen 0,79 und 0,91.¹⁷⁻²²

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, einen neuen Score zu entwickeln, welcher die Anzahl der falsch-negativen und der falsch-positiven Ergebnisse reduziert. Denn eine falsche Zuordnung kann für den Patienten mit benignem Rundherd zu nicht zwingend erforderlicher invasiver Diagnostik und damit verbundener Morbidität und Mortalität führen. Ebenso kann es bei einem Patienten mit malignem Rundherd bei falscher Zuordnung zu einer Verzögerung der notwendigen Therapie und Verschlechterung der Prognose kommen. Zusätzlich soll das neue Score-Modell einfach und schnell in der Handhabung sein, um so die Entscheidungsfindung in der multidisziplinären Tumorkonferenz zu erleichtern. Daher soll in dieser Arbeit ein praktikabel anwendbares Score-Modell mit hoher Spezifität und Sensitivität entwickelt werden.

2.1 Medizinische Grundlagen der studienrelevanten Erkrankungen

Die in dieser Studie relevanten Erkrankungen betreffen das Lungengewebe und sind mit Hilfe der Computertomographie als Rundherd darstellbar. Differentialdiagnostisch sind mehr als 80 Erkrankungen ursächlich möglich. Die genaue Differenzierung ist für den klinischen Alltag nicht notwendig, eine Aufteilung in gutartige und bösartige sowie spezifisch und unspezifisch entzündliche Rundherde ist ausreichend.¹⁶ Zur Einteilung in diese Kategorien und Darstellung der Vielfältigkeit werden in den *Kapiteln 2.1.1 Maligne Lungenrundherde* und *2.1.2 Benigne Lungenrundherde* einige Diagnosen genauer erläutert.

2.1.1. Maligne Lungenrundherde

Zu den häufigsten malignen Lungenrundherden gehören Bronchialkarzinome, Metastasen, Sarkome und maligne Lymphome.¹⁶

Die Bronchialkarzinome lassen sich histologisch in kleinzellig (15%) und nicht-kleinzellig (85%) einteilen. Zu den nicht-kleinzelligen Karzinomen gehören vor allem das Plattenepithelkarzinom (40%), das Adenokarzinom (35%) und das großzellige Lungenkarzinom (10%). Ebenso ist eine pathologische Einteilung nach Lage und Ausbreitung möglich. Hierbei unterscheidet man zentrale (hilusnahe) Lungenkarzinome (70%), meist handelt es sich um kleinzellige oder

Plattenepithelkarzinome, periphere Lungenkarzinome (25%), welche als Rundherd in der Röntgenaufnahme imponieren, und diffus-wachsende Lungenkarzinome (3%), hierzu zählen beispielweise die Alveolarkarzinome.²³ Die Therapie der Lungenkarzinome erfolgt entsprechend stadienabhängig und sollte die lokale sowie systemische Tumorkontrolle beinhalten.²⁴ Weiterhin kommen pulmonale Metastasen und seltener Sarkome sowie maligne Lymphome als Ursache eines malignen Rundherds in der Lunge in betracht.²³

Im Folgenden werden die häufigen histologischen Subtypen des Lungenkarzinoms und die pulmonalen Metastasen anderer Karzinome kurz mit ihren charakterisierenden Eigenschaften präsentiert.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (15%)²³

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) besteht aus dicht gelagerten kleinen Zellen, welche monomorph sind. In der histologischen Untersuchung wird eine hohe Kern-Plasma-Relation sichtbar, ebenso wie flächenhafte Nekrosen. Die Lokalisation in der Lunge ist in der Regel zentral und entlang der Bronchien. Das Vorkommen dieser kleinzelligen Karzinome ist fast ausschließlich bei Rauchern.²⁵

Karzinoide (<1%)²⁶

Ein typisches Wachstumsmuster charakterisiert die Karzinoide. Dieses kann organoid, trabekulär, insulär, rosettenartig oder bandförmig sein und ist ein Hinweis für die neuroendokrine Differenzierung dieser Tumorart. Anhand der Mitoserate und dem Vorkommen von Nekrosen erfolgt eine Einteilung in typische und atypische Karzinoide. Die Tumoren weisen keine Tumorkapsel auf und die rundlich bis ovalen Herdbefunde sind innerhalb der Lunge häufig zentral, seltener peripher lokalisiert.²⁵

Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (85%)²³:

Plattenepithelkarzinom der Lunge (40%)²³

Kennzeichnend für den histopathologischen Subtypen Plattenepithelkarzinom sind Verhornungen und Interzellularbrückenbildungen. Eine Voraussetzung für die pathologische Einordnung des Tumors als Plattenepithelkarzinom ist das Vorhandensein von mindestens einer dieser Kriterien. In 80% der Fälle ist das Plattenepithelkarzinom in den Segmentbronchien lokalisiert und weist in fortgeschrittenen Stadien typischerweise gehäuft Nekrosen und Kavernenbildungen auf. Als Risikofaktor für diesen Karzinomtypen gelten Zigarettenrauchen und Asbestexposition.²⁵

Adenokarzinom der Lunge (35%)²³

Bei dem Adenokarzinom der Lunge handelt es sich um einen malignen epithelialen Tumor, welcher eine glanduläre Differenzierung, Muzinproduktion oder immunhistochemische Expression von Pneumozytenmarkern aufweist. Das Wachstumsmuster dieses Subtypens ist häufig eine Kombination aus azinär, papillär, mikropapillär, solide und lepidisch. Lediglich in seltenen Fällen treten diese Muster isoliert auf. Die Klassifizierung erfolgt bei einer Mischung der Wachstumsmuster anhand des vorherrschenden Anteils. Die Lokalisation des Adenokarzinoms ist größtenteils in der Lungenperipherie und geht häufiger mit einer Infiltration der Pleura und Thoraxwand einher. Insgesamt nimmt die Häufigkeit des Adenokarzinoms zu und hat in einigen Ländern das Plattenepithelkarzinom in seiner Häufigkeit überholt. Es ist der häufigste Tumortyp bei Nichtrauchern.²⁵

Großzelliges Lungenkarzinom (10%)²³

Das großzellige Lungenkarzinom besteht aus zytoplasmareichen Tumorzellen, welche einen prominenten Nukleolus besitzen. Anders als beim Plattenepithel- oder Adenokarzinom sind hier keine Zeichen von Verhornung oder Schleimbildung zu finden. Es handelt sich bei diesem Karzinomtyp um eine Ausschlussdiagnose. In den meisten Fällen sind diese Tumoren peripher gelegen und können häufig einem geringdifferenzierten Plattenepithel- oder Adenokarzinom zugeordnet werden.^{27,28}

Pulmonale Metastasen

Auf Grund der Besonderheiten des Lungensystems treten im Verlauf bei extrapulmonalen Neoplasien pulmonale Metastasen auf.²⁹ Ausgehend von Autopsiestudien wird die Häufigkeit der Absiedlungen in der Lunge mit 20-54% bei einer malignen Erkrankung angegeben.^{30,31} Die Lungen weisen das dichteste Kapillarsystem des gesamten Kreislaufs auf, daher kommt es häufig zur hämatogenen Metastasierung. Aber auch der lymphogene Metastasierungsweg in die Lungen ist möglich. Es ist das erste Organsystem, welches mit der Lymphflüssigkeiten aus anderen Organen, nach der Drainage ins venöse System, in Berührung kommt.³² Besonders bei Nierenzell-, Mamma-, Prostata-, HNO- und Kolonkarzinomen sowie bei malignen Melanomen kommt es oft zur pulmonalen Metastasierung. Die Metastasen verteilen sich über das Lungenparenchym und werden größtenteils nebenbefundlich als pulmonaler Rundherd entdeckt.²⁴ In der CT-Diagnostik stellen sich Metastasen als scharf begrenzte, weichteildichte und runde Läsionen dar.³³ Klinisch bleiben sie meist lange Zeit asymptomatisch.²⁴ Das therapeutische Regime kann systemisch erfolgen und/oder endoskopische, strahlentherapeutische sowie chirurgische Interventionen beinhalten und richtet sich maßgeblich nach dem Primarius.³⁴

2.1.2. Benigne Lungenrundherde

Bei den gutartigen Lungenrundherden kann man zwischen Tumoren und entzündlichen sowie reaktiven Veränderungen unterscheiden. Besonders bei kleineren Rundherden handelt es sich häufig um Granulome. Diese knotenförmigen Neubildungen bestehen aus Entzündungszellen nach einer infektiösen oder nicht-infektiösen Erkrankung.²⁴

Zu den entzündlichen und narbigen Prozessen gehören Tuberkulome, Pneumonien, Abszesse, Kugelatelektasen, septische Embolien, eosinophile Infektionen, Aspergillome, Echinokokken sowie Lues. Andere Ursachen für gutartige Rundherde können Gefäßprozesse, Traumata, Zysten oder auch aspirierte Fremdkörper sein.¹⁶

Benigne Lungen- und Bronchialtumoren sind selten, sie machen nur einen Teil von 1% aller Lungentumoren aus. Das Hamartom ist hierbei der häufigste gutartige Lungentumor mit einer Häufigkeit von 75%. Weitere benigne pulmonale Tumoren sind Adenome oder Papillome. Meist werden diese Tumoren zufällig im Rahmen einer Bildgebung gefunden, sie weisen einen Durchmesser von 1-2 cm auf und sind asymptomatisch.²⁴

In **Tabelle 1** ist eine Auswahl an malignen sowie benignen Lungenrundherderkrankungen dargestellt.

Maligne Lungenrundherde	Benigne Lungenrundherde
Primarius der Lunge: <ul style="list-style-type: none"> - Kleinzelliges Bronchialkarzinom - Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Plattenepithel-, Adeno- oder großzelliges Karzinom) - Karzinoid (typisch, atypisch) 	Infektiös: <ul style="list-style-type: none"> - Tuberkulose - Pneumonie - Granulom - Eosinophile Infektion - Abszess
Metastasen bei: <ul style="list-style-type: none"> - Nierenzellkarzinom - Mammakarzinom - Prostatakarzinom - Kolonkarzinom - Karzinom im HNO-Bereich - Malignes Melanom 	Tumorös: <ul style="list-style-type: none"> - Hamartom - Adenom - Papillom
Weitere: <ul style="list-style-type: none"> - Sarkome - Maligne Lymphome 	Reaktiv: <ul style="list-style-type: none"> - Aspergillom - Granulom

Tabelle 1: Übersicht über maligne und benigne Lungenrundherderkrankungen

2.2 Bildgebende Diagnostik

2.2.1. Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist ein bildgebendes Verfahren, welches aus Absorptionswerten der Röntgenstrahlung Schnittbilder entstehen lässt. Sie findet vielseitigen Einsatz in der Akutdiagnostik sowie zur elektiven Untersuchung. Bei Verdacht auf einen pulmonalen Rundherd ist die CT-Thoraxaufnahme die empfohlene Bildgebungsdiagnostik.³⁵ Diese eignet sich sehr gut zur Beurteilung der Lage und sollte einer invasiven Maßnahme vorgezogen werden.³

Wenn die einzige Indikation zur Bildgebung ein zu überwachender pulmonaler Rundherd ist, dann sollte ein CT-Thorax ohne Kontrastmittel durchgeführt werden. Die CT-Aufnahmen sollten axial in <1,5mm dicken Schnittbildern sowie in koronarer und sagittaler Ebene durchgeführt werden.³⁵ Breitere Schnittbilder vergrößern das Volumen eines Rundherds.³⁶ Nach Möglichkeit sollte ein Niedrigdosis-CT (<3 Milligray) genutzt werden, um die Strahlenbelastung gering zu halten.³⁷

Bei der Bewertung des Befunds sollten die Größe, Lokalisation, Begrenzung, Anzahl sowie die Trübung in der radiologischen Aufnahme betrachtet werden.¹² Jedoch ist zu beachten, dass die Aussagekraft der CT-Aufnahme limitiert ist. Über die Dignität lässt sich anhand der CT-Aufnahme keine hinreichende Aussage treffen, sodass eine Computertomographieuntersuchung zur alleinigen Diagnosestellung eines malignen Rundherds nicht ausreicht.³ Um die Differenzierung zwischen benignem und malignem Befund zu treffen und gegebenenfalls die schwerwiegende Erkrankung eines malignen Lungentumors oder einer pulmonalen Metastase richtig einschätzen sowie behandeln zu können, sollten zusätzlich zur Bewertung der Malignität klinische Parameter des Patienten einbezogen werden.¹⁵

2.2.2. Positronenemissionstechnologie

Die Positronenemissionstechnologie (PET) kann ebenfalls zur Beurteilung von pulmonalen Rundherden eingesetzt werden. Hierbei werden dem Patienten sogenannte Tracer verabreicht und dann die Anreicherung dieser in den verschiedenen Geweben gemessen.³⁸

In der Lungenkrebsdiagnostik wird häufig 18-Flur-2-desoxy-D-Glukose (FDG) als Tracer verwendet.³⁹ Alternativ kann bei der Ausbreitungsdiagnostik von endokrinen Tumoren, wie zum Beispiel dem Karzinoid der Lunge, Gallium-68-DOTATATE als Tracer genutzt werden.²⁶ In beiden Fällen wird gemessen, welcher Grad des Glucoseumsatzes bzw. der Anreicherung des Tracers im entsprechenden Gewebe vorliegt. Dieser Umsatz wird als standardisierter Aufnahmewert (englisch: standardised uptake value (SUV)) angegeben. Es hat sich gezeigt, dass maligne Prozesse eine erhöhte metabolische Aktivität aufweisen und dadurch einen

hohen SUV-Wert erhalten.³⁸ Zusätzlich zur PET kann eine CT durchgeführt werden, diese erlaubt eine bessere Lokalisation der Region mit erhöhtem Stoffwechselumsatz sowie eine Identifizierung der umliegenden anatomischen Strukturen.⁴⁰

Das FDG-PET/CT weist eine Sensitivität von circa 97% und eine Spezifität von 78% bei malignen Rundherden mit einem SUV-Wert von >2,5 auf.⁴¹ Jedoch sei darauf verwiesen, dass diese Methode bei Rundherden mit einem Durchmesser von <8-10 mm weniger sensitiv ist. Falsch-positive sowie falsch-negative Ergebnisse sind in diesem Fall möglich.⁴⁰ Die Kombination von FDG-PET und CT zeigt ebenfalls als Staginguntersuchung bei Malignität gute Ergebnisse.³⁹

2.3 Tumorkonferenzen

Die richtige Beurteilung eines neu aufgetretenen pulmonalen Rundherds ist für die Therapie und die damit verbundene weitere Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten von besonderer Bedeutung.²⁴ Zur bestmöglichen Behandlung der Patienten wird bei Krebserkrankungen in multidisziplinären Teams innerhalb der Tumorkonferenz über die weitere Behandlung gemeinsam entschieden. Dies stellt das zentrale Instrument der optimierten Versorgung von Krebspatienten dar und ist in den Zertifizierungskatalogen der Deutschen Krebsgesellschaft festgeschrieben.⁴² In dem multidisziplinären Team werden chirurgische, radiologische und systemische Eingriffe diskutiert. Unter Kenntnis der individuellen Situation und unter Einbeziehung von Leitlinieninhalten sowie der Erfahrung der verschiedenen Therapeuten werden anhand des Mehr-Augen-Prinzips Therapieentscheidungen getroffen.⁴³

Die Patienten dieser Arbeit wurden im Lungenkrebszentrum Köln Solingen (LuKS) behandelt. Dieses ist von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifiziert und ermöglicht eine umfassende Betreuung der Patienten. Regelmäßig finden Tumorkonferenzen statt, welche sich aus den folgenden Disziplinen zusammensetzen: Pneumologie, Thoraxchirurgie, Onkologie, Strahlentherapie, Radiologie sowie Pathologie.⁴⁴

2.4 Score-Modelle in der Medizin

In vielen medizinischen Bereichen werden Score-Systeme angewandt. Einer der ersten publizierten Scores ist der APGAR, welcher auch heute noch in der Bewertung eines Neugeborenen Anwendung findet.⁴⁵ Ebenso werden häufig in der Notfall- und Akutmedizin Scores herangezogen, um eine objektivierte, vergleichbare Einschätzung des Patienten zu erhalten.⁴⁶

Bei einem Score-Modell handelt es sich um ein System, welches ein komplexes Problem in mehrere Teile unterteilt und dadurch versucht, eine objektive Einschätzung zu ermöglichen.

Hierfür wird das Problem in entsprechende messbare Elemente unterteilt. Aus diesen wird eine Auswahl der für wichtig erachteten Parameter getroffen und je nach Ausprägung werden diese numerisch belegt. Durch Multiplikation mit einem Koeffizienten kann es zu einer Gewichtung der einzelnen Parameter kommen. Der Score-Wert entsteht durch Summation der zuvor erhaltenen Zahlen.⁴⁶ Die Auswahl der Parameter kann entweder Konsensus basiert oder mit Hilfe einer statistischen Analyse erfolgen. Beide Vorgehensweisen haben gemein, dass routinemäßig erhobene Messwerte einbezogen werden, die klinisch relevant und praktikabel sind. Wichtig ist ebenfalls, dass die Parameter unabhängig vom Untersucher erhoben werden können.⁴⁷

2.5 Score-Modelle zur Vorhersage der Malignität beim pulmonalen Rundherd

Zur Vorhersage der Malignität beim pulmonalen Rundherd finden logistische Regressionsmodelle Anwendung. Sie gelten als statistische Standardmethode zur Untersuchung des Effekts von multiplen Risikofaktoren auf ein binäres Ergebnis.⁴⁸ Mit Hilfe der logistischen Regression wird eine Wahrscheinlichkeit bezüglich des Resultats für jeden Patienten berechnet.⁴⁹ Ein funktionierendes und anwendungsfreundliches Score-System kann zur Verbesserung der Entscheidungsfindung in Bezug auf das Rundherd-Management und die Diagnose bei Lungenkrebscreeningprogrammen beitragen.⁵⁰

Bereits 1997 wurde von Swensen et. al. das erste Score-Modell zur Berechnung einer Malignität beim pulmonalen Rundherd veröffentlicht. Hierbei wird ein Score-Wert ermittelt und zur Berechnung der Malignitätswahrscheinlichkeit in die logistische Regression eingesetzt. Die ermittelte Prozentzahl soll richtungweisend für die Beurteilung des Rundherds sein.¹⁷ In den darauffolgenden Jahren wurden weitere Score-Modelle zu dieser Thematik veröffentlicht, welche im Folgenden kurz dargestellt werden. Alle Score-Modelle beziehen in die Bewertung der Malignität verschiedene patientenbezogene sowie radiologische Kriterien mit ein und berechnen anhand einer logistischen Regression die Malignitätswahrscheinlichkeit.¹⁷⁻²² Eine Übersicht über die verwendeten Parameter kann aus **Tabelle 2** entnommen werden.

2.6 Bereits veröffentlichte Score-Modelle zur Vorhersage der Malignität beim pulmonalen Rundherd

Zu den bekannten Score-Modellen gehören der Mayo-Score von Swensen et. al. (1997), das Veterans-Affairs-Modell von Gould et. al. (2007), das Peking-University-People's-Hospital-Modell von Yun Li et. al. (2011), der Brock-Score von McWilliams et. al. (2013), das italienische Score-Modell von Soardi et. al. (2014) sowie das Zhang-Modell von Zhang et. al. (2015).

Diese bereits veröffentlichten Score-Modelle berechnen die Malignitätswahrscheinlichkeit anhand folgender Formel:

$$\text{Malignitätswahrscheinlichkeit} = \frac{e^x}{(1 + e^x)}$$

e ist die Basis des natürlichen Logarithmus. x wird durch die einzelnen Score-Systeme definiert. ^{17-20,22}

Die Größe des untersuchten Patientenkollektivs, die verwendeten Parameter mit ihrer Gewichtung in der Score-Gleichung und das Ausmaß des Erklärungsgrads der einzelnen oben genannten Score-Modelle werden in den nächsten Kapiteln dargestellt.

2.6.1. Mayo-Score (1997)

Der Mayo-Score von Stephen J. Swensen und seinen Mitarbeitern wurde im Jahr 1997 publiziert und untersucht die Malignitätswahrscheinlichkeit in solitären Lungenrundherden anhand von drei radiologischen und drei patientenbezogenen Variablen.

Mit Hilfe der oben genannten Formel und der folgenden Definition lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen:¹⁷

$$\begin{aligned} x = & -6,8272 + (0,0391 \cdot \text{Alter}) + (0,7917 \cdot \text{Zigarettenraucher}) + (1,3388 \cdot \text{Krebs}) \\ & + (0,1274 \cdot \text{Durchmesser}) + (1,0407 \cdot \text{spikulierter Rand}) \\ & + (0,7838 \cdot \text{oberer Lungenlappen}) \end{aligned}$$

In diesem Score-Modell wird das Alter des Patienten in Jahren angegeben. Wenn der Patient Raucher ist oder war, wird dies mit dem Wert 1 belegt (andernfalls 0). Bei Vorkommen eines Malignoms vor mehr als 5 Jahren nimmt die Variable den Wert 1 an (ansonsten 0). Der Durchmesser des Rundherdes wird in Millimetern angegeben. Weist der Rundherd fadenförmige Ausläufer auf oder befindet er sich im oberen Lungenlappen wird dies mit dem Wert 1 bewertet (ansonsten 0).¹⁷ Der Mayo-Score wurde anhand der Daten von 419 Patienten entwickelt. 23% der Patienten wiesen einen malignen Rundherd auf. In der Originalpublikation wird zur Beschreibung des Erklärungsgrads die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve mit der entsprechenden Area under the curve (AUC) berechnet. Dieses Score-Modell weist eine AUC von 0,83 auf.¹⁷

2.6.2. Veterans-Affairs-Modell (2007)

Das Veterans-Affairs-Modell (VA-Modell) von Gould und seinen Mitarbeitern wurde im Jahr 2007 mit einer AUC von 0,79 publiziert und bewertet folgende Variablen als besonders bedeutend bei der Beurteilung eines Lungenrundherds. Der Parameter Rauchen ist binär,

wenn der Patient geraucht hat oder zurzeit raucht, dann wird dies mit dem Wert 1 bewertet (ansonsten 0). Der Durchmesser des Rundherds wird in Millimeter, das Alter und die Zeit der Nikotinkarenz werden in Jahren angegeben. Es gilt die oben stehende Formel und die definierende Formel des Scores setzt sich folgendermaßen zusammen:¹⁸

$$x = -8,404 + (2,061 \cdot Raucher) + \left(0,779 \cdot \left(\frac{Alter}{10}\right)\right) + (0,112 \cdot Durchmesser) - \left(0,567 \cdot \left(\frac{Nikotinkarenz}{10}\right)\right)$$

Dieses Modell wurde in einer Studie mit 375 Patienten ermittelt. Der Anteil an malignen Rundherden lag bei 54%.¹⁸

2.6.3. Peking-University-People's-Hospital-Modell (2011)

Das Peking-University-People's-Hospital-Modell (PKUPH-Modell) wurde von Yun Li et. al. im Jahr 2011 publiziert. Anhand von 371 Patientendaten, wovon 53% Patienten einen malignen Rundherd hatten, wurde das Score-Modell mit einer AUC von 0,89 entwickelt. Die Variablen spikulierter Rand, Familienkrebsanamnese, Verkalkung und Begrenzung stellen binäre Parameter dar. Wenn der entsprechende Fall zutrifft, nimmt die Variable den Wert 1 an, ansonsten 0. Das Alter ist eine kontinuierliche Variable und berechnet sich in Jahren. Gegeben ist die oben stehende Formel und die Gewichtung der Variablen wird in der folgenden Formel dargestellt:¹⁹

$$x = -4,496 + (0,07 \cdot Alter) + (0,676 \cdot Durchmesser) + (0,736 \cdot spikulierter Rand) + (1,267 \cdot Familienkrebsanamnese) - (1,615 \cdot Verkalkung) - (1,408 \cdot Begrenzung)$$

2.6.4. Brock-Score (2013)

Der Brock-Score wurde von McWilliams et. al. im Jahr 2013 publiziert. Es gibt vier verschiedene Varianten des Score-Modells. Die Modelle 1a und 2a schließen die Variable spikulierter Rand nicht ein, während die Modelle 1b und 2b diese umfassen. Bei den Modellen 1a und 1b handelt es sich um Parsimonious-Modelle. Diese vereinfachten Modelle betrachten weniger Variablen als die vollständigen Modelle 2a und 2b. Sie zeichnen sich jedoch trotzdem durch einen guten Erklärungsgrad mit einer AUC von >0,90 entsprechend dem jeweiligen Modell aus. Die Modelle wurden an zwei Kohorten mit 1871 und 1090 Patienten untersucht. Der Anteil von malignen Rundherden lag in der ersten Kohorte bei 5,5% und in der zweiten

Kohorte bei 3,7%. Hier wird im Folgenden das Modell 2b erläutert, es ist das umfangreichste Modell. Die Formel zur Berechnung der Malignitätswahrscheinlichkeit gilt und wird durch folgende Formel für x ergänzt:²⁰

$$\begin{aligned}x = & -6,7892 + (0,0287 \cdot (\text{Alter} - 62)) + (0,6011 \cdot \text{weiblich}) \\ & + (0,2961 \cdot \text{Familienlungenkrebsanamnese}) + (0,2953 \cdot \text{Emphysem}) \\ & + (-5,3854 \cdot (\text{Knotengröße} - 4)) + \text{Knotentyp} \\ & + (0,6581 \cdot \text{Lokalisation}) + (-0,0824 \cdot (\text{Knotenanzahl} - 4)) \\ & + (0,7729 \cdot \text{spikulierter Rand})\end{aligned}$$

Das Alter wird in Jahren angegeben, die klinischen Parameter weiblich und Familienlungenkrebsanamnese sind binär kodiert. Wenn sie zutreffen, nimmt die Variable den Wert 1 an (ansonsten 0). Die radiologischen Parameter Emphysem, Lokalisation und spikulierter Rand sind ebenfalls binär. Die Knotengröße wird in Millimetern verwendet. Die Variable Knotentyp unterscheidet zwischen nicht-solide oder Milchglasoptik (-0,1276), teilweise solide (0,3770) und dem soliden Lungenrundherd (Referenzwert).²⁰

2.6.5. Italienisches Score-Modell (2014)

Dieses Score-Modell wurde von Soardi et. al. im Jahr 2014 veröffentlicht und ermöglicht die Berechnung der Malignität eines pulmonalen Rundherds anhand von kategorialen Variablen. Hierzu gehören das Alter in Jahren, die Raucheranamnese in Packyears, andere Krebserkrankungen (ja/nein), der Durchmesser in Millimeter, die Lokalisation, die Begrenzung, die Volumenverdopplungszeit in Tagen, minimale Hounsfield-Einheiten (HU) des Rundherds, Kontrastmittelverstärkung im Kontrastmittel-CT in Hounsfield-Einheiten sowie der maximale SUV-Wert des Rundherds im PET-CT. Die jeweiligen Variablen wurden in Kategorien eingeteilt, welche mit einem spezifischen beta-Koeffizienten multipliziert und anschließend addiert werden. Hieraus ergibt sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines malignen Rundherds. Eine präzise Darstellung der Formel für x kann nicht aus der Originalveröffentlichung entnommen werden. Zur Anwendung des Score-Modells kann eine in der Originalpublikation veröffentlichte Internetseite genutzt werden. Das Score-Modell wurde anhand von 343 Patientendaten berechnet und der Anteil von malignen Rundherden lag bei 58%. Die AUC wird mit einem Wert von 0,89 beschrieben.²¹

2.6.6. Zhang-Modell (2015)

Bei diesem Modell werden drei radiologische und drei klinische Parameter zur Bewertung herangezogen. Die Parameter Rauchergeschichte, spikulierter Rand und klare Begrenzung sind bei diesem Score binäre Variablen, welche falls zutreffend den Wert 1 annehmen (ansonsten 0). Das Alter des Patienten wird in Jahren angegeben, die Variable Rundherddurchmesser nimmt Werte in Zentimeter an und die Cyra21-1-Serumkonzentration wird in Nanogramm pro Milliliter verwendet.

Das Zhang-Modell erlangt bei dem Konstruktionskollektiv von 294 Patienten eine AUC von 0,91. Für dieses Modell gilt ebenfalls die oben dargestellte Formel und wird durch folgende Formel ergänzt:²²

$$x = -14,417 + (0,111 \cdot \text{Alter}) + (1,009 \cdot \text{Rauchergeschichte}) \\ + (2,597 \cdot \text{Rundherddurchmesser}) + (1,056 \cdot \text{spikulierter Rand}) \\ + (-1,258 \cdot \text{klare Begrenzung}) + (1,184 \cdot \text{Cyfra21} - 1)$$

Parameter	Swensen et. al. 1997	Gould et. al. 2007	Yun Li et. al. 2011	McWilliams et. al. 2013	Soardi et. al. 2014	Zhang et. al. 2015
Alter in Jahren	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Geschlecht				✓		
Patientenkrebsanamnese	✓				✓	
Familienkrebsanamnese			✓			
Familienlungenkrebsanamnese				✓		
Raucheranamnese	✓	✓			✓	✓
Anzahl der Pack Years					✓	
Rauchen eingestellt		✓				
CYFRA21-1						✓
Durchmesser in mm	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lokalisation	✓			✓	✓	
Klare Begrenzung			✓		✓	✓
Spikulation	✓		✓			✓
Knotentyp				✓		
Verkalkung			✓			
Emphysem				✓		
Knotenanzahl				✓		
Volumenverdopplungszeit					✓	
Minimale Hounsfield Einheiten					✓	
Kontrastmittelaufnahme im CT					✓	
SUVmax-Wert					✓	

Tabelle 2: Übersicht der Parameter anderer Score-Modelle

2.7 Möglichkeiten und Grenzen eines Score-Modells

Wichtig bei der Anwendung von Score-Modellen ist, dass man sich die Möglichkeiten und Grenzen eines Score-Modells vor Augen führt.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass es sich bei einem Score-Modell um eine Messmethode handelt und diese wie jede andere auch verschiedenen Störeffekten und systematischen Fehlern unterliegt. Sind diese bekannt, können weitere Konsequenzen aus den Ergebnissen gezogen werden, ohne dass es zu einer Fehlinterpretation kommt.⁵¹

Bei einem Score-Modell erfolgt die Reduktion einer komplexen Situation auf einen einzigen Wert. Nachteilig ist, dass hierbei detaillierte Informationen zugunsten der Reduktion verloren gehen können. Der Gewinn jedoch liegt in einem objektiven und reproduzierbaren Ergebnis, welches die Kommunikation über Krankheiten und deren Therapie wesentlich erleichtert. Es wird eine objektive, von der Erfahrung und den Emotionen des Arztes unabhängige Einschätzung möglich.⁵²

Bezogen auf das Individuum können Score-Modelle diesem nicht in jeder Situation gerecht werden, da die Gewichtung der Parameter immer in gleicher und statischer Weise erfolgt. Dies ist ein Vorteil für die Standardisierung, jedoch unter Missachtung der Individualität eines jeden Patienten.⁵²

Insgesamt zeigt die Vielzahl der entwickelten Score-Modelle den nachgewiesenen potenziellen und praktischen Nutzen. Sie stellen eine Ergänzung zur klinischen Beurteilung eines Patienten dar.⁴⁷

2.8 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand von Risikofaktoren und radiologischen Kriterien ein neues Score-Modell zu entwickeln, welches die Malignitätswahrscheinlichkeit beim pulmonalen Rundherd zuverlässig bestimmt. Sowohl die Anzahl der falsch-negativen als auch der falsch-positiven Ergebnisse sollen reduziert werden, damit eine präzisere Diagnosestellung möglich ist. Das neue Score-Modell soll eine Erleichterung der Entscheidungsfindung im multidisziplinären Team bei der Behandlung der entsprechenden Patienten schaffen und folgend die Prognose des jeweiligen Patienten verbessern. Die Indikation von invasiven Untersuchungsmethoden wie zum Beispiel eine CT-gesteuerte Feinnadelpunktion soll klarer gestellt und dadurch aufwändige, nicht zwingend notwendige Diagnostik vermieden werden, aber auch im Gegenzug soll dem Patienten bei vorliegender Malignität die optimale frühzeitige Therapie ermöglicht werden, um die Prognose zu verbessern.

Zusätzlich soll das Score-Modell folgenden Kriterien der Anwendbarkeit im klinischen Alltag entsprechen: Verfügbarkeit, Einfachheit, Schnelligkeit und Verlässlichkeit.

Zur Entwicklung dieses neuen hier beschriebenen Score-Modells wurden CT-Schnittbilder von Patienten befundet sowie patientenbezogene Daten erhoben. Anschließend wurden mithilfe einer univariaten sowie multivariaten Analyse die signifikanten Parameter ermittelt und mit einer Gewichtung zu einem Score zusammengefügt. Das Score-Modell wurde anhand der Diskrimination und Kalibration auf seine Funktionalität hin geprüft.

Das Score-Modell, das auf den Erkenntnissen dieser Dissertation beruht, kann in Zukunft allen in der Behandlung involvierten Ärzten eine Hilfestellung bei der Befundung von CT-Schnittbildern der Lunge sein. Dadurch soll es zu einer objektiven Einschätzung des pulmonalen Rundherds und der weiteren Diagnostik sowie Therapie kommen.

3. Material und Methoden

3.1 Patientengut

Die in die Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden in den Jahren 2013 bis 2019 im Lungenkrebszentrum Köln Solingen behandelt. Für die Erstellung dieser Dissertation wurden 584 CT-Aufnahmen von insgesamt 502 Patienten ausgewertet. Hierbei handelt es sich um CT-Schnittbilder, die präoperativ im klinischen Routinebetrieb entstanden sind und noch einmal mit Hinblick auf radiologische Kriterien im Bildarchivierungsprogramm IMPAXX EE (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) befundet wurden. Zusätzlich wurden klinische Daten wie zum Beispiel das Alter und die Raucheranamnese von diesen Patienten benötigt. Im Patientenverwaltungsprogramm ORBIS (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) wurden die Patientenakten, Arztbriefe sowie Operationsberichte hinsichtlich der benötigten Parameter gesichtet, strukturiert und auf diese Weise die Daten gesammelt. Alle relevanten Daten der Patienten wurden anonymisiert in eine Datenbank überführt und der patientenbezogene Datenschutz wurde auch bei der weiteren Auswertung stets gewahrt. Die untersuchten patientenbezogenen und radiologischen Parameter werden in *Kapitel 3.2 Untersuchte Parameter* detailliert dargestellt.

Das Patientenkollektiv teilt sich in zwei Gruppen auf. Zum einen sind es Patienten mit einem histopathologisch bestätigten malignen Lungenrundherd, zum anderen sind es Patienten mit einem histopathologisch bestätigten benignen Lungenrundherd.

Insgesamt wurden die Daten von 386 Patienten in die Entwicklung des Score-Modells eingeschlossen. Das Ausschlusskriterium war bei 116 Patienten ein Rundherd mit einem maximalen Durchmesser von mehr als 35,9 mm. Somit konnten 238 Patienten in die maligne Gruppe und 148 Patienten in die benigne Gruppe aufgenommen werden.

Von der Ethikkommission wurde bestätigt, dass keine Notwendigkeit der Beratung vorliegt und somit keine Bedenken gegen das Thema dieser Dissertation vorliegen. Eine schriftliche

Einwilligung der Patienten ist aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht notwendig.

3.2 Untersuchte Parameter

Zur Entwicklung dieses neuen Score-Modells wurden elf patientenbezogene und elf radiologische Parameter erhoben. Die Variablen Alter, Geschlecht, Raucheranamnese, Rauchen eingestellt, Anzahl der Packyears, Patientenkrebsanamnese extrapulmonal, Familienkrebsanamnese, Familienlungenkrebsanamnese bei Eltern oder Geschwistern, Rundherddurchmesser, Lokalisation, spikulierter Rand, klare Begrenzung, Hounsfield Einheiten (HU), Emphysem, Knotentyp, Knotenanzahl und Verkalkung finden bereits in unterschiedlichen Kombinationen in anderen Score-Modellen zur Berechnung der Malignitätswahrscheinlichkeit Anwendung.¹⁷⁻²² Eine Übersicht über diese Score-Modelle findet sich in *Kapitel 2.6 Bereits veröffentlichte Score-Modelle zur Vorhersage einer Malignität beim pulmonalen Rundherd* und der **Tabelle 2**.

Darüber hinaus wurden fünf weitere Faktoren auf ihre Aussagekraft bezüglich der Malignität untersucht. Hierzu gehören die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), der maximale SUV-Wert (SUVmax-Wert) des PET-CTs, die Größendynamik des Lungenrundherds im Verlauf vor der histopathologischen Untersuchung und die Lungenfunktionsparameter forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität (FEV₁); in Prozent gemessen am Sollwert) sowie Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO; in Prozent gemessen am Sollwert).

Insgesamt handelt es sich zum Großteil um kategoriale und vereinzelt um kontinuierliche Variablen. Eine genaue Auflistung der Parameter und die Variablenart sind aus **Tabelle 3** zu entnehmen.

	Parameter	Einheiten/Ausprägung	Kategorie
Patientenbezogene Parameter	Alter	Jahre	Kontinuierlich
	Geschlecht	Weiblich, Männlich	Kategorial
	FEV ₁	% vom Sollwert	Kontinuierlich
	DLCO	% vom Sollwert	Kontinuierlich
	COPD	Ja, Nein	Kategorial
	Positive Patientenkrebsanamnese	Ja, Nein	Kategorial
	Positive Familienkrebsanamnese	Ja, Nein	Kategorial
	Positive Familienlungenkrebsanamnese	Ja, Nein	Kategorial
	Raucheranamnese	Ja, Nein	Kategorial
	Pack Years	Anzahl	Kontinuierlich
	Rauchen eingestellt	Ja, Nein	Kategorial

Radiologische Parameter	Rundherddurchmesser	Millimeter	Kontinuierlich
	Größendynamik	Millimeter/3 Monate	Kontinuierlich
	Spikulation	Ja, Nein	Kategorial
	Klare Begrenzung	Ja, Nein	Kategorial
	Verkalkung	Ja, Nein	Kategorial
	Solidität	Ja, Nein	Kategorial
	Knotenanzahl	Anzahl	Kontinuierlich
	Emphysem	Ja, Nein	Kategorial
	Lokalisation im Oberlappen	Ja, Nein	Kategorial
	SUVmax-Wert	Maximaler Wert	Kontinuierlich
	Graustufen	Hounsfield Einheiten	Kontinuierlich

Tabelle 3: Übersicht über alle untersuchten Parameter

3.3 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden das Bildarchivierungsprogramm IMPAX EE (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland), das Krankenhausorganisationsprogramm ORBIS (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) sowie Excel und Word (Microsoft Corporation One Microsoft Way, Redmond, USA) verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics (IBM, Armonk, New York, USA).

Bei der Erhebung der patientenbezogenen Daten wurden Arztbriefe, Operationsberichte und Befunde aus dem Krankenhausorganisationsprogramm ORBIS verwendet.

Die radiologischen Parameter wurden anhand der vorhandenen CT-Aufnahmen im Lungenfenster erhoben. Hierzu wurde in der Transversalebene der Durchmesser an der größten Stelle des Rundherds gemessen. Zur Erhebung der Hounsfield Einheiten wurde der zweitgrößte Durchmesser im rechten Winkel zum ersten gemessen und dann ein möglichst großer Kreis zur Berechnung der durchschnittlichen Hounsfield Einheiten in den Rundherd gelegt. Die weiteren Parameter konnten ohne Messung oder Berechnung anhand des Bildes befundet werden. Das Vorgehen des Ausmessens ist noch einmal in der **Abbildung 1** dargestellt. Die einzelnen erhobenen Parameter mit Darstellung der Einheiten finden sich in der **Tabelle 3**.

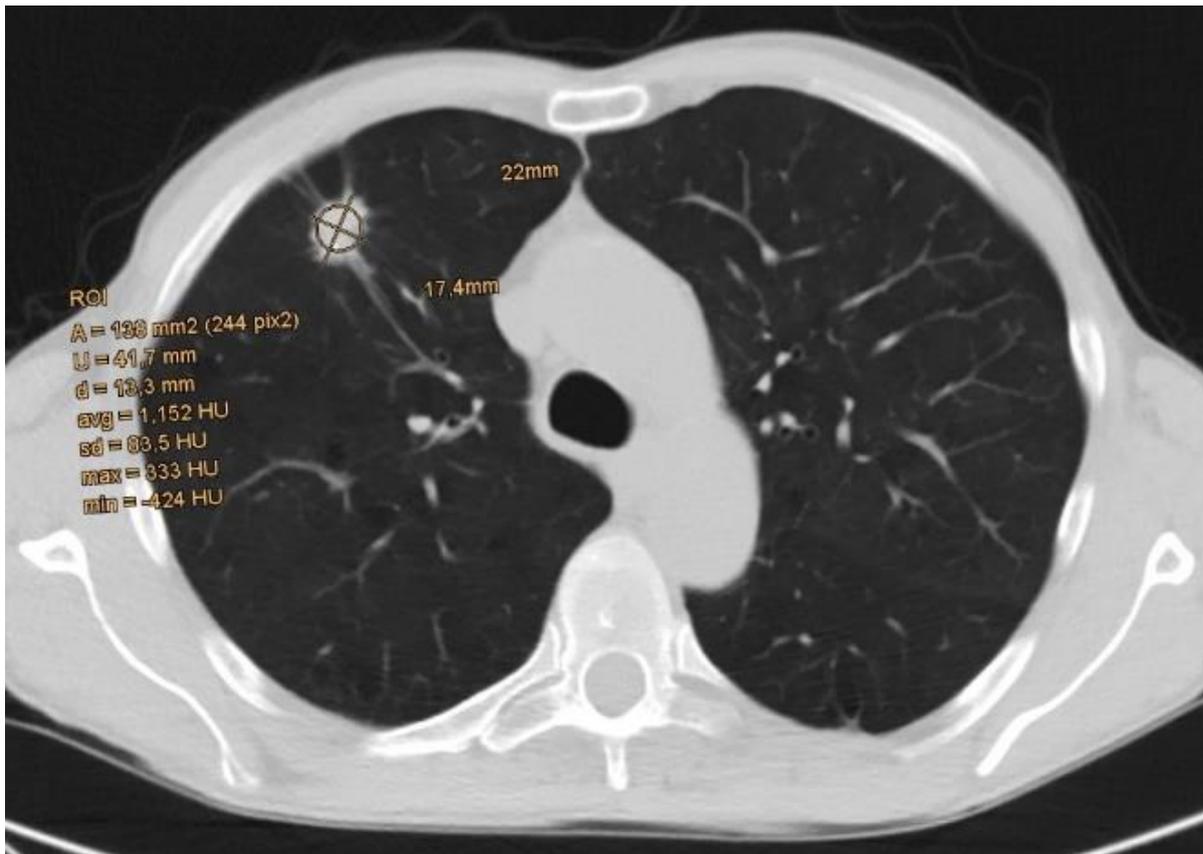


Abbildung 1: CT-Thoraxaufnahme in Transversalebene, Lungenfenster: pulmonaler Rundherd

3.3.1. Umgang mit fehlenden Daten

Auf Grund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit konnten nicht alle Daten vollständig von jedem Patienten erhoben werden. Um das Patientenkollektiv trotzdem möglichst groß zu halten, wurde bei den Parametern Pack Years, SUVmax-Wert, Familienkrebsanamnese, Familienlungenkrebsanamnese, FEV₁ und DLCO ein Mittelwert der entsprechenden Gruppe (benigne/maligne) für den Fall eines fehlenden Werts eingesetzt. Der Parameter Größendynamik war nicht bei allen Patienten anhand von zwei CT-Aufnahmen zu erheben. Im Falle eines fehlenden Wertes wurde die Größendynamik ab dem 30. Lebensjahr pro drei Monate berechnet. Dies erfolgte auf Grund der Annahme, dass die Lunge eines 30-jährigen Patienten noch als gesund betrachtet werden kann. Dies wird durch die Tatsache, dass bei Patienten von unter 35 Jahren Lungenkrebs sehr selten ist, gestärkt.¹⁵

3.4 Statistik

Die statistische Auswertung dieser Arbeit wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics (IBM, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Zur graphischen Darstellung von Ergebnissen wurden Funktionen der Programme Excel und Word (Microsoft Corporation One Microsoft Way, Redmond, USA) genutzt.

Zur Entwicklung dieses neuen Score-Modells wurde eine statistische Analyse der möglichen Parameter gewählt. Hierzu wurde zunächst eine univariate Analyse und anschließend zur Konstruktion des Score-Modells eine multivariate Analyse herangezogen.

Die Beurteilung des Score-Systems erfolgte durch Diskrimination und Kalibration. Diese beiden Kriterien werden als Standardmethode in der Beurteilung von Score-Systemen angewandt.⁵³ Zur Bewertung der Diskrimination wurde das Verfahren der ROC-Kurve⁵⁴ und zur Evaluierung der Kalibration wurde die statistische Methode von Grunkemeier⁵⁵ berechnet. Im Folgenden werden diese Verfahren genauer dargestellt.

3.4.1. Univariate und multivariate Analyse

Zur Erstellung eines neuen Score-Modells kann eine statistische Analyse der Parameter herangezogen werden. In dieser Arbeit wurde eine schrittweise logistische Regression genutzt, um dieses neue Score-Modell zu entwickeln. Zur Überprüfung des spezifischen Einflusses der verschiedenen Parameter auf die Variable Malignität wurde als univariate Analyse eine binär logistische Regression angewandt. In der Regressionsanalyse wurde das Charakteristikum „Malignität“ als abhängige Variable gewählt. Jeder patientenbezogene und radiologische Parameter wurde einzeln als unabhängige Variable (Covariablen) getestet. Alle Parameter mit einem p-Wert von $<0,05$ sind signifikant.

Die in der univariaten Analyse als signifikant ermittelten Parameter wurden daraufhin in die multivariate Analyse eingeschlossen.

Als multivariate Analyse wurde eine multinominale logistische Regression angewandt. Auch hier wurde als abhängige Variable das Charakteristikum „Malignität“ gewählt und die patientenbezogenen sowie radiologischen Parameter wurden als Faktoren und Kovariaten eingesetzt. Bei dieser Berechnung wurden nun die für die Score-Gleichung notwendigen Regressionskoeffizienten ermittelt.

3.4.2. Diskrimination und Kalibration

Die Vorhersagegenauigkeit eines Score-Modells kann durch die Bewertung der Diskriminations- und Kalibrationsfähigkeit untersucht werden.⁵⁶ Dabei beschreibt die Diskriminationsfähigkeit eines Modells wie gut eine individuelle Entscheidung zwischen Szenario A und Szenario B getroffen wird. Im Falle dieses Score-Modells handelt es sich um die Unterscheidung zwischen malignem und benignem Rundherd. Mit Hilfe der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve wird die Diskrimination eines Modells getestet und dient dem statistischen Vergleich sowie der graphischen Darstellung der Diskriminationsfähigkeit. Hierzu werden die Spezifität und Sensitivität berechnet und gegeneinander in ein Koordinatensystem eingetragen. Somit werden die Spezifität (falsch-positiv Rate) und die zugehörige Sensitivität (richtig-positiv Rate) für verschiedene Diskriminanzschwellen

dargestellt. Über den Verlauf der Kurve lässt sich sagen, dass er abhängig von der Genauigkeit des Tests steiler oder flacher verläuft. Am besten ist ein Verlauf, der möglichst am linken und oberen Rand der Fläche ist.⁵⁷

Die Area under the curve (AUC) stellt die Fläche unterhalb der Kurve dar und ermöglicht eine Einschätzung der individuellen Unterscheidung zwischen Malignität und Benignität des Score-Modells. Werte, die im Bereich von 0,5 und somit auf der Diagonalen liegen, gleichen der Vorhersagekraft des Zufalls.⁵⁷ Ein Wert von 1,0 entspricht dem Optimum. Werte, die zwischen 0,7 und 0,8 liegen, deuten auf eine gute Diskrimination hin. Wenn der Wert über 0,9 liegt, dann handelt es sich um eine sehr gute Diskrimination.⁵⁸

Anhand einer Klassifizierungstabelle kann der Gesamtprozentsatz an richtig klassifizierten Rundherden errechnet werden (Overall Correct Classification (OCC)).

Die Kalibrationsfähigkeit beschreibt die Übereinstimmung des Score-Modells mit der Wirklichkeit, in dem sie das tatsächliche und das beobachtete Ergebnis miteinander vergleicht.⁴⁹ Zur Berechnung der Kalibration stehen zwei statistische Verfahren zur Verfügung. Einmal der von Hosmer und Lemeshow entwickelte Anpassungstest (goodness of fit test) sowie die Methode nach Grunkemeier.

Der Hosmer-Lemeshow-Test überprüft den Übereinstimmungsgrad zwischen der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit mit der tatsächlich beobachteten.⁵⁹ Ein niedriger Chi-Quadrat (χ^2)-Wert mit einem dazugehörigen hohen p-Wert zeigen eine gute Kalibration an. Das Signifikanzniveau soll hierbei bei wenigstens $p > 0,05$ liegen.⁴⁸ Dieses Verfahren eignet sich zur Kalibration von additiven Score-Modellen. Zur Untersuchung der Kalibration bei einem logistischen Score-Modell wird die Methode nach Grunkemeier genutzt. Diese berechnet das Verhältnis von tatsächlichem (observed) zu vorhergesagtem (expected) Ergebnis.⁵⁵

Bei der Vorhersage der Malignität eines pulmonalen Rundherds handelt es sich um ein logistisches Score-Modell. Daher wurde in dieser Arbeit mit Hilfe der Methode nach Grunkemeier das Verhältnis von tatsächlicher zu vorhergesagter Malignität des pulmonalen Rundherds untersucht.

3.4.3. Validierung des Score-Modells

Bei der Validierung eines Score-Modells handelt es sich um die Überprüfung der Funktionalität für unabhängige Patientendaten, welche nicht zur Entwicklung des Score-Modells genutzt wurden.⁶⁰ Hierzu existieren verschiedene Möglichkeiten, welche sich in interne und externe Validierung unterteilen. Die interne Validierung entspricht einer Bewertung des Score-Modells innerhalb der Institution, welche die Originaldaten publiziert hat. Dagegen ist die externe Validierung die Evaluierung des Score-Modells anhand einer Patientenpopulation einer unabhängigen Institution.⁶¹ Eine Validierung des neuen Score-Modells anhand von einer

großen unabhängigen Patientenpopulation wird von Altmann et. al. als besonders bedeutend erachtet.⁶⁰ Dies ist im Rahmen dieser Dissertation jedoch nicht möglich und erfordert weiterführende Studien.

Jedoch können Scoring-Systeme anhand ihrer ROC-Kurven und AUC-Werte verglichen werden. Zur Unterscheidung der Testgüte von Score-Modellen kann die DeLong-Analyse herangezogen werden. Diese vergleicht die beiden AUC-Werte. Ein signifikanter Güteunterschied zwischen den Modellen liegt vor, wenn die Differenz zwischen den Kurvenflächen signifikant größer als Null ist.⁶² Um trotzdem eine Validierung für das neue Score-Modell vorzunehmen, wurde ein Vergleich zwischen dem bereits langjährig benutzten Mayo-Score von Swensen et. al. und dem neu entwickelten Score-Modell LIONS PREY gewählt. Hierzu wurde auch der Mayo-Score auf die vorliegenden Patientendaten angewandt und die DeLong-Analyse durchgeführt.

4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden zunächst die Basischarakteristika des Patientenkollektivs und die Ergebnisse der untersuchten Parameter aufgeführt. Anschließend werden die Resultate der univariaten und multivariaten Analyse dargestellt und der neue Score wird präsentiert.

4.1 Basischarakteristika

Zur Entwicklung dieses neuen Score-Modells liegen die Daten von 386 Patienten vor. Bei 238 (61,6%) Patienten handelt es sich histopathologisch um einen malignen Rundherd und bei 148 (38,4%) Patienten um eine benigne Rundherderkrankung. Innerhalb der malignen Gruppe wurden die Diagnosen differenziert aufgeschlüsselt. Dies ergab, dass es sich bei 86,1% der Rundherde um primäre Karzinome der Lunge und bei 13,9% der Rundherde um Metastasen von Karzinomen anderer Organe handelt. Aus **Abbildung 2** kann man die Verteilung der verschiedenen Entitäten entnehmen.

Das gesamte Patientenkollektiv setzt sich aus 208 (53,9%) männlichen und 178 (46,1%) weiblichen Patienten zusammen. Zwischen den beiden Gruppen maligne und benigne existiert bei der Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied (p-Wert=0,714).

Das Alter der Patienten liegt zwischen 14 und 99 Jahren, im Mittel sind die Patienten bei der Diagnosestellung 63,4 ($\pm 11,8$) Jahre alt. In der benignen Gruppe sind die Patienten im Schnitt drei Jahre jünger als in der malignen Gruppe (maligne Gruppe 64,5 $\pm 10,2$ Jahre, benigne Gruppe 61,6 $\pm 13,8$ Jahre, p-Wert=0,03).

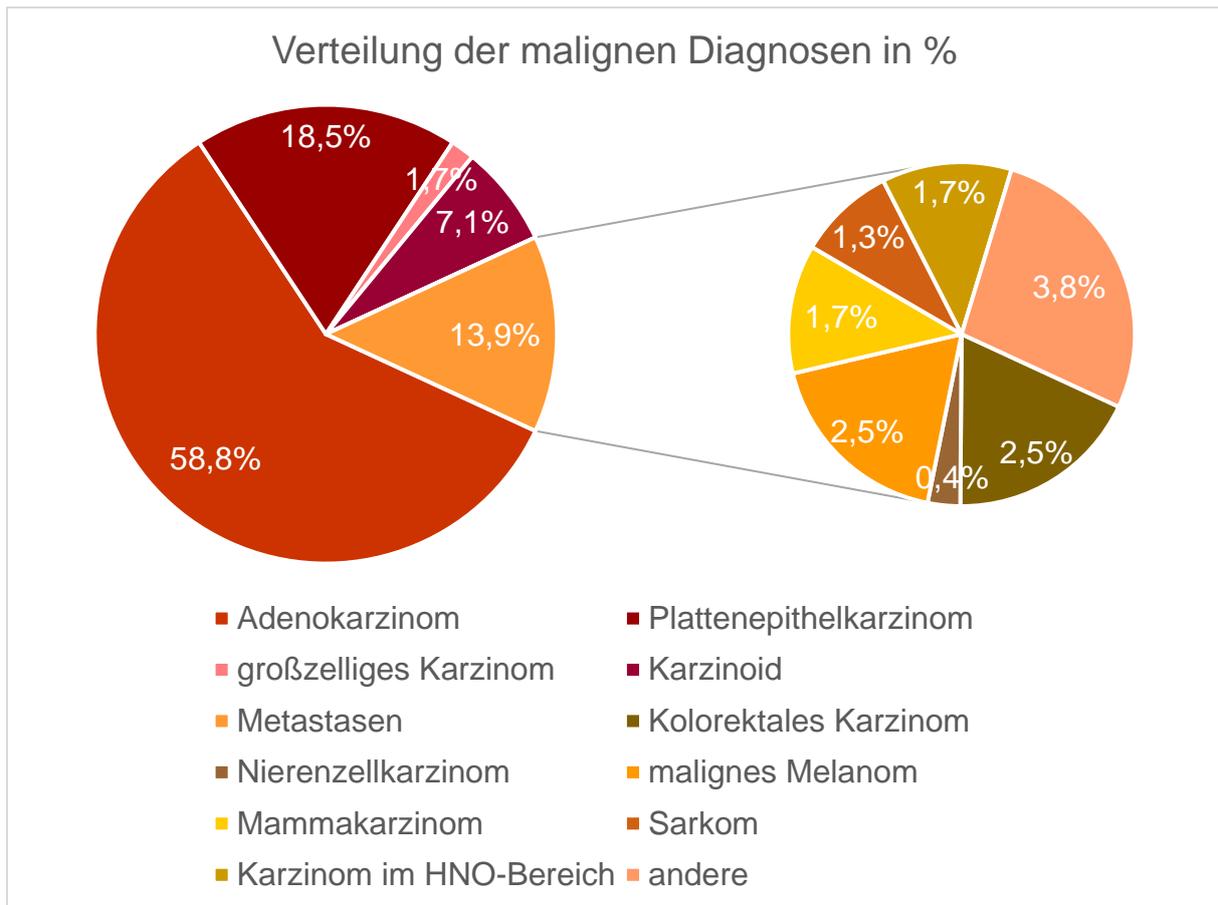


Abbildung 2: Verteilung der malignen Diagnosen in %

4.2 Einflussgrößen

4.2.1. Rauchen

Das Gesamtkollektiv setzt sich aus 73,6% Rauchern und 26,4% Nichtrauchern zusammen. Innerhalb der malignen Gruppe weisen 92% der Patienten eine positive Raucheranamnese auf, lediglich 8% sind Nichtraucher. Der Raucheranteil in der benignen Gruppe ist signifikant geringer, hier rauchen 43,9 % der Patienten und bei 56,1% der Patienten ist die Raucheranamnese negativ (p -Wert $<0,0001$). Zur Objektivierung der Raucheranamnese wurden zusätzlich die Anzahl der Pack Years und die Tatsache, ob das Rauchen eingestellt wurde, erhoben. Der Mittelwert der Pack Years liegt in der gesamten Gruppe bei $29,8 \pm 20,1$ (maligne Gruppe $35,1 \pm 19,1$, benigne Gruppe $21,3 \pm 18,8$, p -Wert $<0,0001$). Im Schnitt haben 44,2% der Patienten das Rauchen vor der Diagnosestellung eingestellt (maligne Gruppe 22,3%, benigne Gruppe 28,7%, p -Wert=0,041). Somit stellt sich auch in diesen beiden Kategorien ein vermehrtes Rauchverhalten innerhalb der malignen Gruppe dar.

4.2.2. Lungenfunktionsparameter

In der Lungenfunktionsdiagnostik werden die Parameter Einsekundenkapazität (FEV_1) sowie DLCO gemessen. Der durchschnittliche FEV_1 -Wert dieser Patientenpopulation beträgt $77,1\% \pm 21,6\%$ vom Sollwert. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Beobachtungsgruppen ist nicht nachweisbar (p -Wert=0,6). Der Mittelwert vom Soll liegt innerhalb der malignen Gruppe bei $81,1\% \pm 21,4\%$ und in der benignen Gruppe beträgt die Einsekundenkapazität durchschnittlich $71,6\% \pm 12,7\%$ des Sollwerts.

Die mittlere Diffusionskapazität (DLCO) des gesamten Patientenkollektivs beläuft sich auf $78,8\% \pm 47,0\%$ vom Sollwert. Die Patienten der malignen Gruppe erzielen einen Mittelwert von $78,1\% \pm 53,7\%$ vom Sollwert. In der benignen Gruppe ist die durchschnittliche Diffusionskapazität $80,7\% \pm 21,4\%$ des Sollwerts. Die beiden Kohorten weisen einen signifikanten Unterschied von $p < 0,0001$ auf.

Anhand der FEV_1 kann eine Einteilung in den Schweregrad einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) getroffen werden. Bei insgesamt $61,1\%$ der Patienten ist eine COPD diagnostiziert. Bei den Patienten der malignen Gruppe liegt in $43,7\%$ der Fälle eine COPD vor. Innerhalb des benignen Patientenkollektivs wurde bei $56,8\%$ die Diagnose einer COPD gestellt. Die beiden Gruppen unterscheiden sich in der Häufigkeit der COPD nicht signifikant (p -Wert=0,168).

4.2.3. Maligne Erkrankungen

Eine positive extrapulmonale Krebsanamnese weisen $30,8\%$ aller Patienten der untersuchten Population auf. $34,9\%$ der Patienten der malignen Gruppe erkrankten bereits vor der Diagnosestellung an einer weiteren extrapulmonalen malignen Erkrankung. Innerhalb der benignen Patientengruppe haben $24,3\%$ der Patienten eine maligne extrapulmonale Vorerkrankung (p -Wert $<0,0001$).

Bei 50% der Patienten ist die Familienanamnese bezüglich einer Krebserkrankung positiv. Dies verteilt sich wie folgt auf die beiden Gruppen. In der Familie von $11,3\%$ der Patienten mit maligner Erkrankung ist eine Krebserkrankung bekannt und bei $1,3\%$ der Patienten dieser Gruppe sind die Eltern oder Geschwister an einem malignen Lungentumor erkrankt. In der benignen Gruppe berichten $20,3\%$ der Patienten von einer malignen Erkrankung innerhalb der Familie und $6,1\%$ von einem Lungentumor bei Eltern oder Geschwistern (Familienkrebsanamnese p -Wert=0,270; Familienlungenkrebsanamnese p -Wert=0,230).

4.2.4. Radiologische Parameter

Die radiologischen Parameter lassen sich anhand der CT-Aufnahme des Thoraxes in der Transversalebene evaluieren.

Der geringste Durchmesser eines Rundherds hat eine Größe von 4 mm. Wohingegen der größte Rundherd eine Ausdehnung von 35,9 mm aufweist. Von allen Rundherde beläuft sich der mittlere Durchmesser auf eine Größe von 20,4 mm \pm 7,8 mm. Innerhalb der malignen Gruppe sind die Rundherde durchschnittlich 21,8 mm \pm 7,5 mm groß und somit im Schnitt 3,5 mm größer als die Rundherde in der benignen Patientengruppe, welche im Mittel einen Durchmesser von 18,3 mm \pm 7,9 mm messen (p-Wert<0,0001).

Die pulmonalen Rundherde weisen durchschnittlich eine Größenzunahme von 4,0 mm \pm 6,8 mm innerhalb von drei Monaten auf. In der Gruppe der malignen Rundherde liegt das Wachstum im Schnitt bei 6,4 mm \pm 7,7 mm in drei Monaten. Dies ist eine schnellere Größendynamik als in der Gruppe der benignen Rundherde bei denen die Größendynamik 0,2 mm \pm 0,9 mm pro drei Monate beträgt (p-Wert<0,0001).

Bei der Bestimmung der Lokalisation eines Rundherds innerhalb der Lunge kann man die einzelnen Lungenlappen differenziert betrachten oder eine Einteilung zwischen oberer und unterer Lokalisation in der Lunge treffen. In dieser Arbeit wird zwischen oberer und unterer Lokalisation in der Lunge unterschieden. Bei 60,6% aller Patienten befindet sich der Rundherd in einem Oberlappen der Lunge. Zwischen den Gruppen der malignen und der benignen Rundherde liegt bei der Lokalisation kein signifikanter Unterschied vor (maligne Gruppe 61,3%, benigne Gruppe 59,5%, p-Wert=0,714).

Die beiden Parameter Spikulation und klare Begrenzung beziehen sich auf den Rand des Rundherds. Mit fadenförmigen Ausläufern versehen sind 61,1% der evaluierten Rundherde. Es existiert ein signifikanter Unterschied zwischen der malignen und benignen Patientengruppe. 73,1% der malignen Rundherde weisen einen spikulierten Rand auf, in der benignen Gruppe ist dies lediglich bei 41,9% der Fall (p-Wert<0,0001).

Entsprechend weisen 38,9% der Rundherde eine klare Begrenzung auf. Bei den malignen Rundherden sind 26,9% klar begrenzt und bei den benignen Rundherden sind es 58,1% (p-Wert<0,0001).

Der solide Charakter eines Rundherds ist bei insgesamt 76,4% der Rundherde nachgewiesen. Am häufigsten ist der Parameter Solidität in der malignen Gruppe positiv (84,9%). Dagegen sind in der benignen Datenbank nur 62,8% der Rundherde solide. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden betrachteten Gruppen (p-Wert<0,0001).

Der Parameter Verkalkung sagt, wie die Solidität, etwas über den Knotentyp aus. Im gesamten Patientenkollektiv sind 2,6% der Rundherde verkalkt und es ergibt sich die folgende Verteilung auf die beiden Kohorten: maligne Gruppe 0,5% verkalkte Rundherde, benigne Gruppe 6,1% verkalkte Rundherde (p-Wert=0,006).

Die Grauwerte eines Rundherds werden in Hounsfield Einheiten (HU) gemessen. Im Durchschnitt liegt der Wert aller Rundherde bei -21,7 HU \pm 117,0 HU. Innerhalb der malignen Gruppe befindet sich der Durchschnitt bei -19,8 HU \pm 131,6 HU und bei der benignen Gruppe

bei $-24,7 \text{ HU} \pm 117,0 \text{ HU}$. Zwischen den beiden Kohorten besteht ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von $<0,0001$.

Die Auswertung der SUVmax-Werte ergibt einen Durchschnittswert von $5,7 \pm 6,5$ innerhalb der gesamten Gruppe. Mit einer Signifikanz von $p < 0,0001$ unterscheiden sich die beiden Gruppen (maligne Gruppe $9,3 \pm 6,0$, benigne Gruppe $0,03 \pm 0,36$). Ein Vergleich der beiden Gruppen ist problematisch, da in der benignen Gruppe nur ein Patient eine PET-CT-Untersuchung vorweisen kann. In der malignen Gruppe sind es 134 Patienten mit dieser Untersuchung.

28,5% der Patienten aus dem Gesamtkollektiv besitzen eine emphysematös veränderte Lunge. Bei Patienten mit einer bösartigen Erkrankung weisen 34,5% der Lungen eine entsprechende Veränderung auf. In der anderen Gruppe bei den Patienten mit benigner Lungenrundherderkrankung sind es 18,9% (p-Wert=0,0006).

In 91,7% der Fälle befindet sich ein Rundherd innerhalb der Lunge, bei 8,3% der Patienten sind es mehr als ein Rundherd. Die durchschnittliche Anzahl der Rundherde beläuft sich in der malignen Gruppe auf $1,2 \pm 0,6$ Rundherde und in der benignen Gruppe sind es $1,3 \pm 0,8$ Rundherde. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (p-Wert=0,230).

In der **Tabelle 4** sind die Ergebnisse der Basischarakteristika und der untersuchten Parameter sowie die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen dargestellt.

Parameter	Gesamte Gruppe (N=386)	Maligne Gruppe (N=238)	Benigne Gruppe (N=148)	P-Wert
Männliches Geschlecht (Anteil in %)	53,9	54,6	52,7	0,714
Alter in Jahren (Mittelwert \pm SD)	$63,4 \pm 11,8$	$64,5 \pm 10,2$	$61,6 \pm 13,8$	0,03
Positive Raucheranamnese (Anteil in %)	73,6	92,0	43,9	$<0,0001$
Pack Years (Mittelwert \pm SD)	$29,8 \pm 20,1$	$35,1 \pm 19,1$	$21,3 \pm 18,8$	$<0,0001$
Rauchen eingestellt (Anteil in %)	44,2	22,3	28,7	0,041
FEV ₁ (Mittelwert \pm SD)	$77,1 \pm 21,6$	$81,1 \pm 21,4$	$71,6 \pm 12,7$	0,6
DLCO (Mittelwert \pm SD)	$78,8 \pm 47,0$	$78,1 \pm 53,7$	$80,7 \pm 21,4$	$<0,0001$
COPD (Anteil in %)	61,1	63,9	56,8	0,168
Positive Patientenkrebsanamnese (Anteil in %)	30,8	34,9	24,3	$<0,0001$
Positive Familienkrebsanamnese (Anteil in %)	50,0	11,3	20,3	0,270
Positive Familienlungenkrebsanamnese (Anteil in %)	12,0	1,3	6,1	0,230
Durchmesser in mm (Mittelwert \pm SD)	$20,4 \pm 7,8$	$21,8 \pm 7,5$	$18,3 \pm 7,9$	$<0,0001$
Größendynamik in mm/3 Monate (Mittelwert \pm SD)	$4,0 \pm 6,8$	$6,4 \pm 7,7$	$0,2 \pm 0,9$	$<0,0001$
Lokalisation im Oberlappen (Anteil in %)	60,6	61,3	59,5	0,714
Spikulation (Anteil in %)	61,1	73,1	41,9	$<0,0001$
Klare Begrenzung (Anteil in %)	38,9	26,9	58,1	$<0,0001$
Solidität (Anteil in %)	76,4	84,9	62,8	$<0,0001$
Verkalkung (Anteil in %)	2,6	0,5	6,1	0,006
Graustufen in Hounsfield Einheiten (Mittelwert \pm SD)	$-21,7 \pm 117,0$	$-19,8 \pm 131,6$	$-24,7 \pm 117,0$	$<0,0001$
SUVmax (Mittelwert \pm SD)	$5,7 \pm 6,5$	$9,3 \pm 6,0$	$0,03 \pm 0,36$	$<0,0001$
Emphysem (Anteil in %)	28,5	34,5	18,9	0,0006
Knotenanzahl (Anteil in %, Mittelwert \pm SD)	$1,2 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,8$	0,230

Tabelle 4: Basischarakteristika und weitere Parameter: Mittelwerte, Standardabweichung (SD) und p-Wert

4.3 Ergebnisse der statistischen Analyse

4.3.1. Univariate Analyse

Zunächst wurden in einer binär logistischen Regression die signifikanten Parameter in Bezug auf den Parameter Malignität ermittelt. Diese univariate Analyse zeigt, dass folgende Parameter eine Signifikanz mit einem p-Wert $< 0,05$ in Bezug auf die Malignität aufweisen:

- Alter in Jahren
- positive Raucheranamnese
- Anzahl der Pack Years
- Lungenfunktionsparameter FEV_1
- positive Patientenkrebsanamnese
- Rundherddurchmesser in Millimeter
- Größendynamik in Millimeter pro drei Monate
- Spikulation des Rundherds
- klare Begrenzung
- solider Charakter des Rundherds
- Verkalkung
- Emphysem

Die im weiteren aufgezählten Parameter weisen keine Signifikanz bezüglich der Malignität auf:

- männliches Geschlecht
- Rauchen eingestellt
- Lungenfunktionsparameter DLCO
- COPD-Vorerkrankung
- Positive Familienkrebsanamnese
- Positive Familienlungenkrebsanamnese bei Eltern und Geschwistern
- Lokalisation im oberen Lungenlappen
- Graustufe in Hounsfield Einheiten
- SUVmax-Wert
- Knotenanzahl

Diese Parameter wurden im Folgenden nicht in die weitere Analyse eingeschlossen.

Die Parameter klare Begrenzung und Spikulation sowie Solidität und Verkalkung wurden jeweils zu einem Parameter zusammengefügt. Die Parameter FEV_1 und Emphysem sind nicht mit in die weitere Berechnung des Score-Modells eingeflossen, da die Erhebung der Parameter einer aufwendigeren Diagnostik bzw. besonderes Wissen bedarf. Das Ergebnis der univariaten Analyse ist in **Tabelle 5** dargestellt.

Parameter	Univariate Analyse, p-Wert
Männliches Geschlecht	0,713
Alter in Jahren	0,020
Positive Raucheranamnese	<0,0001
Pack Years	<0,0001
Rauchen eingestellt	0,473
FEV ₁	0,002
DLCO	0,718
COPD	0,164
Positive Patientenkrebsanamnese	0,030
Positive Familienkrebsanamnese	0,249
Positive Familienlungenkrebsanamnese	0,074
Durchmesser in mm	<0,0001
Größendynamik in mm/3 Monate	<0,0001
Lokalisation im Oberlappen	0,712
Spikulation	<0,0001
Klare Begrenzung	<0,0001
Solidität	<0,0001
Verkalkung	0,010
Graustufen in Hounsfield Einheiten	0,709
SUVmax	0,494
Emphysem	0,001
Knotenanzahl	0,229

Tabelle 5: Ergebnis der univariaten Analyse

4.3.2. Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse wurden die signifikanten Parameter der univariaten Analyse verwendet. Dabei entstand das neue Score-Modell, welches 8 Parameter sowie eine Konstante einschließt. Im folgenden Kapitel wird es näher dargestellt. Alle Parameter des Score-Modells weisen in dieser Kombination eine Signifikanz von $p < 0,1$ auf.

In der **Tabelle 6** sind die p-Werte, die Beta-Koeffizienten, das Odds Ratio und das 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

Parameter	Multivariate Analyse, p-Wert	Beta- Koeffizient	Odds Ratio	95%- Konfidenzintervall
Alter in Jahren	0,054	0,028	1,029	1,0 – 1,059
Positive Raucheranamnese	<0,0001	2,163	8,695	3,497 – 21,622
Pack Years	0,079	0,017	1,017	0,998 – 1,036
Positive Patientenkrebsanamnese	0,052	0,726	2,068	0,993 – 4,305
Durchmesser in mm	0,051	0,046	1,047	1,0 – 1,097
Größendynamik in mm/3 Monate	<0,0001	0,556	1,744	1,511 – 2,014
Spikulation	0,024	0,818	2,267	1,114 – 4,613
Solidität	0,004	1,141	3,130	1,443 – 6,790
Konstante	<0,0001	-6,964		

Tabelle 6: Ergebnis der multivariaten Analyse

4.3.3. Darstellung des neuen Score-Modells

Der neue Score „LIONS PREY – Lung lesION Score PREdicts malignancY“ errechnet anhand von acht radiologischen und patientenbezogenen Kriterien die Malignitätswahrscheinlichkeit eines pulmonalen Rundherds. Den jeweiligen Kriterien wurden in der multivariaten Analyse Regressionsfaktoren zugeordnet. Bei den Regressionsfaktoren handelt es sich um beta-Faktoren, welche jeder Variable eine spezielle Gewichtung geben. Handelt es sich um einen kategorialen Parameter, welcher die Werte 0 oder 1 annehmen kann, so ist der Regressionskoeffizient tendenziell höher als bei einer kontinuierlichen Variablen, da diese bereits durch ihren eigenen Wert einen größeren Einfluss auf die Berechnung nimmt.

Anhand der Formel für die Malignitätswahrscheinlichkeit und die entsprechende Formel für x berechnet der LIONS PREY die Wahrscheinlichkeit der Malignität eines pulmonalen Rundherds.

$$\text{Malignitätswahrscheinlichkeit} = \frac{e^x}{(1 + e^x)}$$

$$\begin{aligned} x = & -6,964 + (0,028 \cdot \text{Alter}) \\ & + (2,163 \cdot \text{positive Raucheranamnese}) \\ & + (0,017 \cdot \text{Pack Years}) \\ & + (0,726 \cdot \text{positive Patientenkrebsanamnese}) \\ & + (0,046 \cdot \text{Rundherddurchmesser}) \\ & + (0,556 \cdot \text{Größendynamik}) \\ & + (0,818 \cdot \text{spikulierter Rand}) \\ & + (1,141 \cdot \text{Solidität}) \end{aligned}$$

Im Folgenden werden Informationen über die einzelnen Parameter genauer erläutert, diese sind für die richtige Nutzung des Score-Modells notwendig:

- Das Alter des Patienten ist eine kontinuierliche Variable und wird in Jahren betrachtet.
- Bei der Variablen positive Raucheranamnese handelt es sich um einen kategorialen Parameter, welcher bei zutreffen mit 1 bewertet wird. Bei negativer Raucheranamnese wird der Wert 0 in die Formel eingesetzt.
- Die Variable Pack Years wird kontinuierlich betrachtet. Die Anzahl der Pack Years ergibt sich aus der folgenden Definition: ein Pack Year entspricht einem Jahr lang täglicher Konsum von 20 Zigaretten.
- Bei Vorkommen eines Malignoms in der Patientenvorgeschichte erhält die Variable den Wert 1. Ist die Patientenkrebsanamnese negativ so wird dies mit 0 bewertet.

- Der Durchmesser des Rundherds wird in Millimetern gemessen und als kontinuierliche Variable verwendet.
- Ebenso verhält es sich mit der Variable Größendynamik, welche sich aus dem Unterschied zweier zeitlich versetzten CT-Aufnahmen ergibt. Die Einheit dieses kontinuierlichen Parameters ist Millimeter pro drei Monate. Wenn keine Voruntersuchung des Patienten vorliegt, dann ist es möglich, die Größendynamik pro drei Monate ab seinem 30. Lebensjahr zu berechnen und diesen Wert einzusetzen.
- Weist der Rundherd fadenförmige Ausläufer auf, wird der Wert 1 an entsprechender Stelle in die Formel eingesetzt. Wenn keine Spikulation in der CT-Aufnahme erkennbar ist, dann wird dies mit 0 bewertet.
- Handelt es sich um einen soliden Rundherd, nimmt die Variable den Wert 1 an. Wenn kein solider Charakter vorliegt, dann ist der Wert dieser kategorialen Variable 0.

Das Ergebnis in Prozent gibt die Malignitätswahrscheinlichkeit des Rundherds an. Als Trennwert zwischen benigner und maligner Dignität wurde in dieser Arbeit 65% gewählt.

4.3.4. Score-Werte

Die ermittelte Malignitätswahrscheinlichkeit liegt im Mittel bei 61,5%. In der malignen Gruppe beläuft sich der Mittelwert der Score-Werte auf 85,0%. Dieser ist mit 23,8% deutlich niedriger in der benignen Gruppe. Zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied von $p\text{-Wert} < 0,0001$.

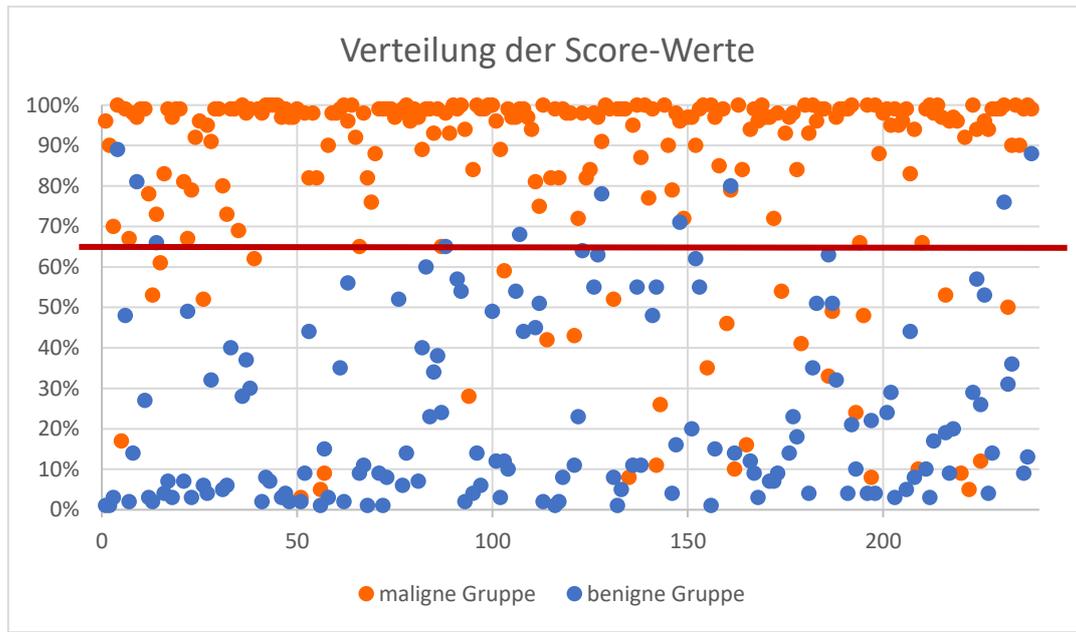
Parameter	Datenbank	Mittelwert	Standardabweichung	P5%	P95%
Scorewert, %	gesamt (N=386)	61,5	38,2	2,7	99,9
	maligne (N=238)	85,0	24,3	16,8	100,0
	benigne (N=148)	23,8	23,3	1,5	66,7

Tabelle 7: Score-Wert: Mittelwert, Standardabweichung, P5%, P95%

Mit Hilfe der Klassifizierungstabelle kann die richtige Zuordnung der Ereignisse ermittelt werden. Eine Zuordnung zur malignen Gruppe besteht ab einem Prozentwert von 65%. In der malignen Gruppe wurden 85,7% der Rundherde richtig zugeordnet und in der benignen Gruppe waren es 93,9%. Insgesamt kam es bei 9 Berechnungen zu falsch-positiven und bei 34 Berechnungen zu falsch-negativen Werten. Somit kam es in der malignen Gruppe bei 14% der Patienten und in der benignen Gruppe bei 6% der Patienten zu einem falschen Ergebnis. Anhand der **Abbildung 3** kann man die Verteilung der Score-Werte dieses Patientenkollektivs erkennen.

Beobachtet	Vorhergesagt			Prozentsatz der Richtigen
	Benigne	Maligne		
Benigne	139	9	93,9	
Maligne	34	204	85,7	

Tabelle 8: Klassifizierungstabelle; Trennwert 65%



x-Achse: zufällig zugeordnete Patientennummer, y-Achse: ermittelter Score-Wert in %

Abbildung 3: Verteilung der Score-Werte

4.3.5. Diskrimination und Kalibration

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Diskrimination und Kalibration dargestellt. Die ROC-Analyse zeigt eine Fläche unterhalb der Kurve (AUC) von 0,943. Die Klassifizierungstabelle ergibt einen Gesamtprozentsatz von 88,9% an richtigen Ergebnissen. Bei der Kalibration errechnet sich ein Wert von 1,1 als Verhältnis der tatsächlichen zur vorhergesagten Malignität. In **Tabelle 9** und in **Abbildung 4** sind die Ergebnisse für das Score-Modell dargestellt.

Overall correct classification	Observed/Expected Ratio	ROC-Analyse	
		AUC	95%-Konfidenzintervall
88,9%	1,1	0,943	0,922-0,965

Tabelle 9: Ergebnis der Diskrimination und Kalibration

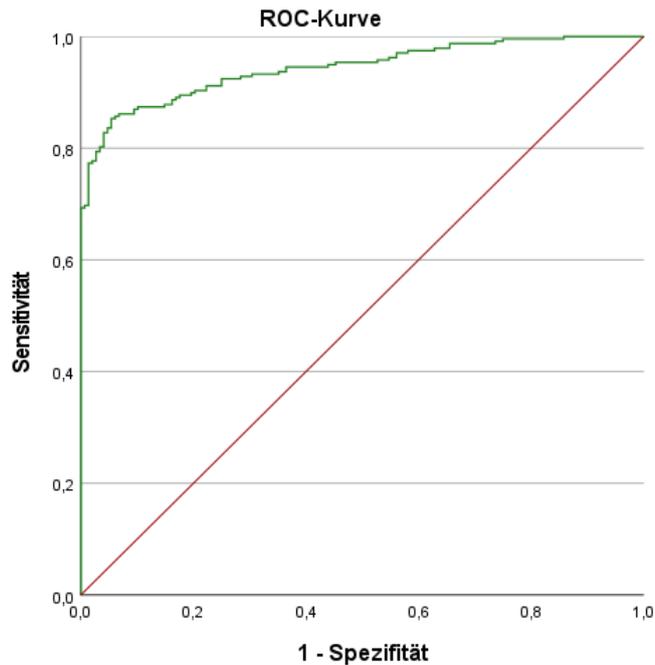


Abbildung 4: ROC-Kurve LIONS PREY

4.3.6. Validierung des neuen Score-Modells

Zur Validierung wurde ein Vergleich zwischen dem LIONS PREY und dem Mayo-Score durchgeführt. Die Anwendung des Mayo-Scores auf das Patientenkollektiv dieser Arbeit ergibt eine AUC von 0,64 (95%-Konfidenzintervall: 0,58-0,69). Die DeLong-Analyse ermittelt einen p-Wert von 0,013. Dies zeigt eine signifikante Überlegenheit des LIONS PREY gegenüber dem Mayo-Score.

Die beiden ROC-Kurven sind in **Abbildung 5** gemeinsam dargestellt.

Score	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Mayo	0,636	0,029	<0,0001	0,579	0,693
LIONS PREY	0,943	0,011	<0,0001	0,922	0,965

Tabelle 10: Vergleich LIONS PREY und Mayo-Score

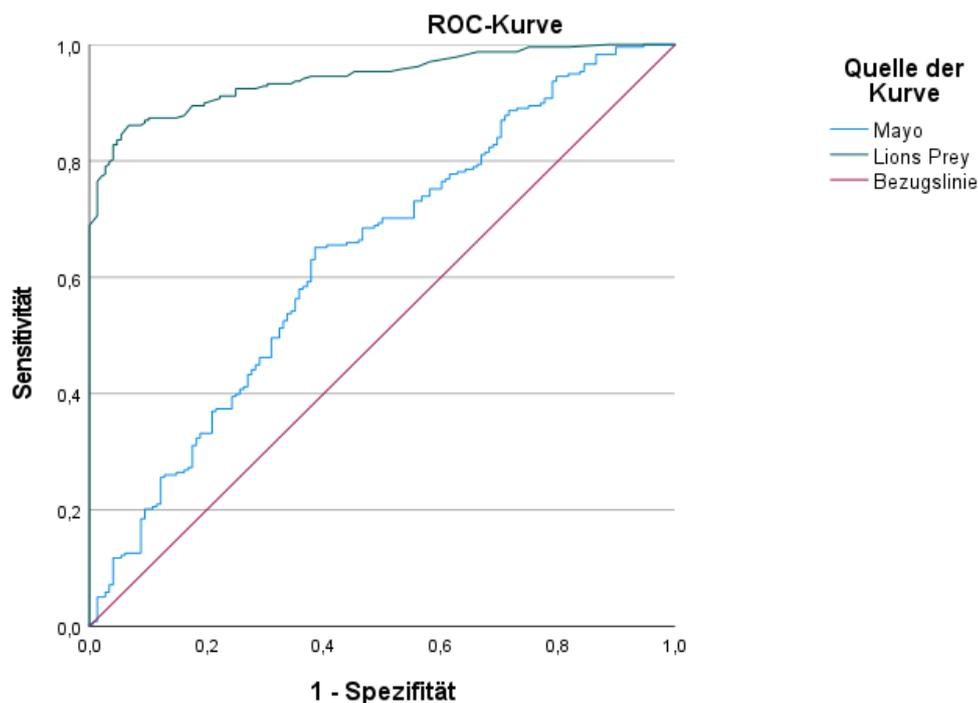


Abbildung 5: ROC-Kurven LIONS PREY und Mayo-Score

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Parameter

In dieser Studie wurden 22 Parameter bezüglich ihrer Aussagekraft zur Malignitätswahrscheinlichkeit und der Verwendbarkeit in einem Score-Modell für den klinischen Alltag getestet. Die untersuchten Parameter können den Einflussgrößen Basischarakteristika, Rauchen, Lungenfunktionsparameter, maligne Erkrankungen und radiologischen Kriterien zugeordnet werden. Um einen möglichst vielseitig aufgestellten Score zu entwickeln, wurde aus den Gruppen eine Auswahl der Parameter getroffen, welche sich auf klinische Relevanz, Anwendbarkeit in der Praxis und Untersucherunabhängigkeit beruht. Dieses neue Score-Modell soll in Bezug auf Verfügbarkeit, Einfachheit, Schnelligkeit und Verlässlichkeit hervorragende Ergebnisse erzielen. Im Folgenden werden die Auswahl der Parameter sowie die Gewichtung anhand der Regressionsfaktoren genauer erläutert.

5.1.1. Einflussgröße Basischarakteristika

Das Geschlecht ist ein schnell und einfach zu erhebender Parameter, welcher bereits bei der ersten Vorstellung des Patienten bekannt ist.

Lange Zeit bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern in Bezug auf das Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs. In den vergangenen Jahren hat sich dies maßgeblich verändert. Die Häufigkeit von Lungenkrebs bei Frauen nimmt kontinuierlich zu,

wohin gegen die Häufigkeit bei Männern seit den 1980er Jahren rückläufig ist.³ Dies lässt sich auf die veränderten Rauchgewohnheiten in Deutschland und anderen Industrienationen in den vergangenen 100 Jahren zurückführen.⁶³ Der Wandel resultiert aus einer Wechselwirkung von gesellschaftlichen Modernisierungen und Transformationsprozessen.⁶⁴ Das 4-Phasen-Modell von Lopez et. al. beschreibt insbesondere den Unterschied dieser Entwicklungen bei Frauen und Männern. Zunächst war das Rauchen zu Anfang des 20. Jahrhunderts in der privilegierten männlichen Gesellschaft verbreitet (Phase 1).⁶⁵ In den darauffolgenden Dekaden glich sich das Rauchverhalten in den gesellschaftlichen Schichten vorerst unter den Männern an und im Verlauf, ab Mitte des Jahrhunderts, stieg der Nikotinabusus auch bei Frauen vermehrt (Phase 2).⁶⁶ Der Anstieg blieb bis in die 1970er Jahre und begann sich dann vorerst bei den Männern umzukehren (Phase 3).⁶⁵ Diese aktuelle Phase, der stärker und früher abnehmenden Raucherprävalenz bei Männern, sorgt dafür, dass sich das Verhältnis von rauchenden Männern und Frauen immer weiter annähert.⁶⁴ Die 4. Phase des Modells beschreibt den gleichmäßigen Rückgang der Prävalenz bei beiden Geschlechtern und ist in unserer Gesellschaft noch nicht erreicht.⁶⁵ Die sich annähernde Prävalenz von Lungenkrebs abhängig von der Raucherprävalenz bei beiden Geschlechtern zeigt sich ebenfalls in der vorliegenden Stichprobe, welche keine Signifikanz bezüglich des Geschlechts auf die Malignität aufweist. Deswegen findet der Parameter Geschlecht keine Anwendung im LIONS PREY.

Ebenso einfach und schnell zu erheben ist der Parameter Alter. Auch dieser ist bereits bei der Anmeldung des Patienten bekannt und bedarf keinen weiteren Aufwand. Hinzu kommt die klinische Relevanz dieser Variable. Das Risiko für Lungenkrebs ist geringer, je jünger der Patient ist. Denn in der Altersgruppe unter 35 Jahren handelt es sich eher um eine benigne als maligne Erkrankungen.¹⁵ Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für Lungenkrebs und erreicht das Maximum der Mortalitätsrate in der Altersklasse zwischen 80 und 84 Jahren.³ Innerhalb dieser Studie zeigt sich der Parameter Alter als signifikante Variable in Bezug auf die Malignitätswahrscheinlichkeit. Der Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,03 signifikant, was auf einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinweist. Betrachtet man allerdings die beiden Mittelwerte, so liegen zwischen dem durchschnittlichen Alter der benignen und der malignen Gruppe lediglich 2,9 Jahre. Dies stellt, auf die Spannweite der Altersverteilung von 14 bis 99 Jahren betrachtet, keine große Differenz dar. Somit ist der Parameter Alter gut für die Verwendung in einem Score-Modell geeignet und fließt mit einem beta-Faktor von 0,028 in die Berechnung des LIONS PREY mit ein.

5.1.2. Einflussgröße Rauchen

Das Tabakrauchen ist der wichtigste Risikofaktor bei der Entstehung von Lungenkrebs. Insbesondere die Dauer des Rauchens ist der bedeutendste Einflussfaktor und je früher damit begonnen sowie je länger es durchgeführt wird, desto gesundheitsschädlicher ist der Einfluss.³ Die Dauer des Tabakkonsums und die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten richtet sich proportional zum Krebsrisiko. Es existiert kein Schwellenwert unterhalb dessen eine Exposition unschädlich ist.⁶ Dieser kanzerogene Effekt ist bei Frauen und Männern vergleichbar.^{67,68} Im Jahr 2013 rauchten 30% der erwachsenen Männer und 20% der erwachsenen Frauen. Bei den Jugendlichen und jungen Erwachsenen ist das Verhältnis zwischen den Geschlechtern bereits ausgeglichen.⁶⁶

In der Anamnese lässt sich unkompliziert der Raucherstatus abfragen und die Anzahl der Pack Years ermitteln. Ein Pack Year entspricht dem Rauchen einer Schachtel Zigaretten pro Tag ein ganzes Jahr lang. In vielen Aufnahmebögen ist die Erhebung des Raucherstatus und der Anzahl der Pack Years bereits standardmäßig vorgesehen.³

Bei der Entwicklung des LIONS PREY wurde eine doppelte Gewichtung der Einflussgröße Rauchen gewählt, es finden die beiden Parameter Raucheranamnese und Anzahl der Pack Years Anwendung. Da Raucher ein bis zu 35-fach höheres Risiko für Lungenkrebs aufweisen, als lebenslange Nichtraucher und die Dauer des Rauchens als wichtigster Einflussfaktor gesehen wird, sind die beiden Parameter von besonderer Bedeutung in der Berechnung der Malignitätswahrscheinlichkeit.³⁵

Der dritte in dieser Kategorie untersuchte Parameter zeigt keine Signifikanz. Es ist bewiesen, dass das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken durch Quittieren des Rauchens sinkt und je früher desto größer ist dieser Effekt. Trotz des protektiven Faktors des Aufhörens gegenüber des Weiterr Rauchens, bleibt das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken für Exraucher 7,5-fach erhöht gegenüber lebenslangen Nichtrauchern.³ Zusätzlich war es in dieser Arbeit schwierig retrospektiv zu erheben, wie lange die Patienten Exraucher sind. Aus diesen Gründen wird der Parameter aus dem Score ausgeschlossen. Die doppelte Gewichtung des Risikofaktors unterstreicht bereits ausreichend die Relevanz dieser Einflussgröße.

Der Parameter Raucheranamnese beeinflusst mit dem beta-Faktor 2,163 und die Anzahl der Pack Years mit dem beta-Faktor 0,017 die Berechnung der Malignitätswahrscheinlichkeit des LIONS PREY.

5.1.3. Einflussgröße Lungenfunktionsparameter

Mit Hilfe einer Lungenfunktionsprüfung können die Lungenfunktionsparameter FEV₁ und DLCO erhoben werden. Die Tatsache, dass hierfür eine zusätzliche Untersuchung notwendig ist, ist ein Nachteil gegenüber den oben beschriebenen Parametern. Es handelt sich nicht um eine Standarduntersuchung eines jeden Patienten. Zurzeit werden die

Lungenfunktionsparameter FEV₁ und DLCO zur Beurteilung der Operabilität des Patienten genutzt.¹⁶ Somit wird die Untersuchung erst durchgeführt, wenn eine Operation indiziert ist. Eine positive Aussage bezüglich eines Hinweises auf Malignität konnte bisher nicht getroffen werden.^{24,69}

In dieser Arbeit wurden die beiden Parameter auf ihre statistische Aussagekraft bezüglich der Malignität getestet. Der Parameter FEV₁ zeigt eine Signifikanz von $p=0,002$. DLCO dagegen weist keine Signifikanz auf. Auf Grund der Notwendigkeit einer zusätzlichen Untersuchung und somit aufwendigen Erhebung sowie der nicht eindeutigen aktuellen Studienlage zu diesen Parametern wurden beide Parameter aus der weiteren Score-Berechnung ausgeschlossen und fließen nicht in den LIONS PREY mit ein.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine Erkrankung dessen wichtigster Risikofaktor ebenfalls das Tabakrauchen ist. Bei Betrachtung der Pathogenese von COPD und Lungenkrebs stellt sich dar, dass der gemeinsame Ursprung im Nikotinabusus liegt, jedoch der Entstehungsmechanismus ein anderer ist. Durch das Rauchen kommt es zu oxidativem Stress in der Lunge und folgend zu einer chronischen Entzündung. Als Langzeitfolge erkrankt der Patient an COPD. Die Entstehung von Lungenkrebs resultiert aus Mutationen in Onkogenen sowie Abschaltung von Tumorsuppressorgenen. Dies zeigt deutlich, dass die Entstehung der beiden Erkrankungen auf einem gemeinsamen Risikofaktor basiert, jedoch aus unabhängigen Mechanismen resultiert. Daher kann es zu einer Häufung dieser Erkrankungen bei Patienten kommen, jedoch liefert die Erkrankung COPD keinen direkten Hinweis auf eine maligne Erkrankung der Lunge.⁷⁰

In dieser Studie kann keine Signifikanz der COPD-Erkrankung in Bezug auf die Malignität eines Rundherds ermittelt werden und der Parameter wird nicht in das neue Score-Modell integriert.

5.1.4. Einflussgröße maligne Erkrankungen

Im Anamnesegespräch mit dem Patienten wird routinemäßig nach Vorerkrankungen gefragt. Hierzu zählen auch bereits diagnostizierte Krebserkrankungen. Mit der Diagnose und Behandlung einer malignen Erkrankung steigt das Risiko für ein Zweitmalignom abhängig vom Alter und der Prognose des Ersttumors um 20% im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung.⁷¹ Erfolgte bereits im Kindesalter eine Krebstherapie, so ist das Risiko um das 3-6-fache erhöht.⁷¹ Daher wurde in dieser Studie die Patientenkrebsanamnese ebenfalls als Parameter untersucht. Es zeigte sich eine Signifikanz von $p=0,03$ und daraufhin erfolgte der Einschluss in die Score-Berechnung mit einem beta-Faktor von 0,726.

Ebenfalls im Anamnesegespräch mit dem Patienten wird die Familienanamnese erhoben. Ein besonderes Augenmerk wurde in dieser Studie daraufgelegt, ob Krebserkrankungen in der Familie oder Lungenkrebs bei Eltern oder Geschwistern bereits bekannt sind. Mit einem p-Wert von 0,249 der Familienkrebsanamnese und einem p-Wert von 0,074 der Familienlungenkrebsanamnese konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Bisher konnte in Studien nicht zweifelsfrei geklärt werden, ob ein Zusammenhang zwischen einer Lungenkrebsentwicklung und genetischer Disposition vorherrscht. Es ist jedoch zu beobachten, dass bei Patienten, die im jungen Alter an Lungenkrebs erkranken eine familiäre Häufung vorkommt.⁷² Auf Grund der statistischen Ergebnisse in der univariaten Analyse wurden diese beiden Parameter nicht weiter in der Score-Entwicklung berücksichtigt.

5.1.5. Einflussgröße radiologische Parameter

Zur Beurteilung eines Lungenrundherds eignet sich am besten die CT-Diagnostik. Anhand der Aufnahme lassen sich viele Merkmale überprüfen.³ Besonders wichtig für die Erstellung dieses Score-Modells waren untersucherunabhängige Parameter, dessen Erhebung keine radiologische Facharztausbildung bedarf.

Diesem Kriterium wird der Parameter Größe gerecht. Der Durchmesser eines Rundherds lässt sich schnell und unkompliziert im radiologischen Bildbearbeitungsprogramm ausmessen. Mit zunehmender Größe des Rundherds steigt die Wahrscheinlichkeit für Malignität.^{35,73} Jedoch kann auf Grund der Größe keine alleinige Differenzierung der Dignität stattfinden. In dieser Arbeit kann mit einem p-Wert von $<0,0001$ eine klare Signifikanz in Bezug auf die Malignitätswahrscheinlichkeit ermittelt werden.

Zusätzlich wurde das Größenwachstum pro drei Monate untersucht. Dieser Parameter zeigt ebenfalls eine Signifikanz von $<0,0001$. In der Literatur wird häufig der Parameter Volumenverdopplungsrate beschrieben. Bei einer Verdopplung des Volumens innerhalb von 20 bis 400 Tagen wird von einem malignen Prozess ausgegangen. Sollte die Verdopplungszeit schneller oder langsamer sein, dann handele es sich laut Patel et. al. eher um eine benigne Erkrankung.⁷³ Da sich das Volumen nicht dem Durchmesser gleichsetzen lässt und aufwendiger in der Bestimmung ist, wurde in dieser Studie das Größenwachstum als Parameter untersucht. Das Volumen eines Rundherds hat sich verdoppelt, wenn eine Durchmesserzunahme von 26% gegeben ist.¹⁵ Besonders am LIONS PREY ist, dass er das Wachstum bezogen auf einen Zeitraum von drei Monaten betrachtet, da sich dies aus dem klinischen Alltag als realisierbarer Verlaufparameter ergeben hat.

Auf Grund der einfachen Erhebung und der Signifikanz in Bezug auf die Malignität wurden diese beiden Parameter mit einem beta-Faktor von 0,046 für den Durchmesser und von 0,556 für die Größendynamik in den LIONS PREY aufgenommen.

Die Lokalisation des Lungenrundherdes ist anhand des CT-Bildes einfach zu bestimmen. Es wird in der Literatur ein gehäuftes Auftreten von malignen Lungenrundherden im rechten Lungenoberlappen beschrieben, jedoch ist eine sichere Differenzierung der Dignität anhand der Lage nicht möglich.¹⁵ In dieser Studie zeigt sich keine Signifikanz bezüglich der Lokalisation auf die Malignitätswahrscheinlichkeit. Der Parameter wurde folglich nicht mit in den LIONS PREY aufgenommen.

Die Parameter klare Begrenzung und Spikulation wurden im Verlauf der Auswertung zu einem Parameter zusammengefügt. Bei einer glatten Berandung würde man eher von einem benignen Prozess ausgehen, jedoch kann bei 20-30% der malignen Rundherde eine glatte Oberfläche vorliegen. Dies ist besonders der Fall, wenn es sich um pulmonale Metastasen handelt.³³ Auf Grund der Tatsache, dass ein spikulierter Rundherd in 97% der Fälle maligne ist⁷⁴ und die Signifikanz in dieser Studie bei $p < 0,0001$ liegt, wurde der Parameter als wichtiges Malignitätskriterium mit einem beta-Koeffizienten von 0,818 in den LIONS PREY eingefügt.

Beim Blick auf das CT-Bild ist es simpel zu erheben, ob ein Rundherd solide ist oder nicht. Ebenso die Tatsache, ob eine Verkalkung vorliegt. Diese beiden Parameter wurden im Verlauf zu einer Variablen zusammengefasst. In der Literatur wird beschrieben, dass Solidität lediglich zu 7-15% für einen malignen Charakter spricht.⁷⁵ Jedoch ist zu erwähnen, dass Adenokarzinome häufig einen soliden Charakter aufweisen und der Anteil in der Bevölkerung steigend ist. Zudem hat das Adenokarzinom in seiner Häufigkeit das Plattenepithelkarzinom in einigen Ländern bereits überholt.²⁵ Ein weiteres Argument für die Bedeutung des Parameters Solidität ist, dass pulmonale Metastasen häufig einen weichteildichten, soliden Charakter aufweisen.³³ Auch in der vorliegenden Arbeit wurde das Kriterium Solidität auf die Aussagekraft bezüglich der Malignitätswahrscheinlichkeit getestet. Es zeigte sich, dass der Großteil der malignen Rundherde solide ist. Auf Grund seiner Signifikanz von $< 0,0001$ ist dieser Parameter mit einem beta-Faktor von 1,141 Teil des LIONS PREY.

Anhand der Hounsfield-Einheiten lässt sich eine Aussage über die Fettanteile des Rundherdes treffen. Bei Vorkommen weisen diese einen eher benignen Charakter auf. Die Graustufen -40 bis -120 definieren Fettanteile in einem Gewebe. Die akkurate Bestimmung der Hounsfield Einheiten ist für ungeschultes Personal schwierig und kann bei ungenauer Durchführung zu falschen Werten und folglich einer Fehlinterpretationen bezüglich der Dignität führen.¹⁵ In dieser Studie ergibt sich eine große Bandbreite der Hounsfield Einheiten von -833 bis 396. Diese starke Schwankung kann Folge einer ungenauen oder untersucherabhängigen Ausmessung sein. Es wurde versucht dem Vorzubeugen, in dem die Kriterien zur Bestimmung zuvor eindeutig festgelegt wurden. Zur Bestimmung der Hounsfield Einheiten wurde zunächst

der größte Durchmesser des Rundherds ausgemessen und entlang dessen eine Gerade gezeichnet. Im rechten Winkel zu dieser Geraden wurde der zweitgrößte Durchmesser gemessen. Der Schnittpunkt dieser beiden Geraden war der Mittelpunkt des Kreises zur Bestimmung der durchschnittlichen Hounsfield Einheiten. Dieser Kreis wurde mit der größtmöglichen Ausmessung in den Rundherd gelegt.

Jedoch zeigt das Ergebnis, dass die Erhebung dieses Parameters nicht für den schnellen und einfachen Einsatz geeignet ist. Es zeigt sich keine Signifikanz der Ergebnisse in Bezug auf die Malignitätswahrscheinlichkeit, so dass der Parameter Hounsfield Einheiten nach der univariaten Analyse aus der weiteren Score-Berechnung ausgeschlossen wurde.

Ein weiterer untersuchter Parameter ist der SUVmax-Wert. Dieser zeigt in welchem Gewebe vermehrt FDG auf Grund einer erhöhten Aktivität angereichert wird. Dies ist häufig bei malignen Prozessen gegeben.³⁸ Bezüglich der Malignität beim pulmonalen Rundherd zeigt der SUVmax-Wert eine hohe Sensitivität und eine gute Spezifität.⁴¹ Aus diesen Gründen ist der Wert ein guter Parameter in der Malignitätsbestimmung. Problematisch in dieser Arbeit gestaltet sich die Tatsache, dass das PET-CT zwar häufig zu Staginguntersuchungen, aber nicht in der Routinediagnostik eingesetzt wird. Daher konnte dieser Wert lediglich in der Gruppe der Patienten mit maligner Erkrankung erhoben werden und nicht bei den Patienten mit benigner Erkrankung. Auf Grund der Datenlage kann der Parameter SUVmax nicht mit in den LIONS PREY einfließen.

Der Parameter Emphysem kann bei der Befundung des CT-Bildes erhoben werden und zeigt in dieser Arbeit eine Signifikanz von $p=0,001$. In anderen Studien konnte bisher keine zweifelsfreie Aussage bezogen auf die Kausalität von lokalem Emphysem und Lungenkrebs getroffen werden. Insbesondere ist nicht bekannt, ob primärer Lungenkrebs mit den Regionen einer Emphysem-erkrankten Lunge in Zusammenhang gebracht werden können.⁷⁶ Trotz der Signifikanz in dieser Arbeit wurde der Parameter aus der weiteren Berechnung ausgeschlossen und nicht in den LIONS PREY integriert, da es bei der radiologischen Beurteilung eines Emphysems Vorwissen bedarf und in weiteren Studien noch keine Abhängigkeit der beiden Erkrankungen Emphysem und Lungenkrebs bewiesen werden konnte.

Bei der Durchsicht der CT-Aufnahme lässt sich auch die Anzahl der Knoten ermitteln. Im Schnitt sind es 1,2 Rundherde pro Patienten in dieser Studienpopulation. Eine maligne Erkrankung geht eher mit einer geringeren Anzahl an Rundherden einher als eine benigne.²⁰ 91,7% der Patienten dieser Kohorte haben nur einen Knoten und die Knotenanzahl zeigt keine

Signifikanz in der univariaten Analyse, so dass es nicht weiter in Betracht gezogen wurde, diesen Parameter in das Score-Modell zu integrieren.

5.2 Stärken des neuen Score-Modells

In dieser Arbeit zeigt die multivariate logistische Regression, dass die Parameter Alter, positive Patientenkrebsanamnese, positive Raucheranamnese, Anzahl der Pack Years, Durchmesser des Rundherds, Spikulation, Solidität und Größendynamik unabhängige Vorhersagefaktoren bezüglich der erwarteten Malignität eines pulmonalen Rundherds sind.

Basierend auf diesem Ergebnis wurde das neue Score-Modell aus den vier patientenbezogenen und vier radiologischen Kriterien entwickelt und berechnet anhand einer logistischen Funktion die Malignitätswahrscheinlichkeit.

Neben der bereits oben erläuterten präzisen Auswahl der Parameter weist der LIONS PREY weitere Stärken auf. Diese beziehen sich insbesondere auf die Anwendung im klinischen Alltag und sind Verfügbarkeit, Einfachheit, Schnelligkeit sowie Verlässlichkeit.

5.2.1. Verfügbarkeit

Das Kriterium „Verfügbarkeit“ beinhaltet auf der einen Seite die kostenlose zur Verfügungstellung des Score-Modells und auf der anderen Seite die Anwendbarkeit ohne kostspielige Geräte oder Bindung an einen bestimmten Ort. Die große Verfügbarkeit an mobilen, technischen Geräten in den Kliniken ermöglicht diese Freiheit. Wichtig ist auch, dass das mobile Endgerät für die Berechnung des Score-Modells keine Datenübertragung benötigt. Hierfür sollten die Daten nicht zu komplex und einfach zu erheben sein, damit eine schnelle Anwendung am Patientenbett oder während des Tumorboards möglich ist. Dies beinhaltet ebenfalls den Aspekt der Einfachheit.

Bei der Entwicklung des LIONS PREY sind dies sehr wichtige Ziele. Somit kann der LIONS PREY kostenlos als Applikation für iPhone und iPad sowie Android-Endgeräte heruntergeladen werden. Die Applikation (**Abbildung 6**) für iPhone und iPad ist im App Store verfügbar. Die Version für Android-Endgeräte kann im Playstore heruntergeladen werden.

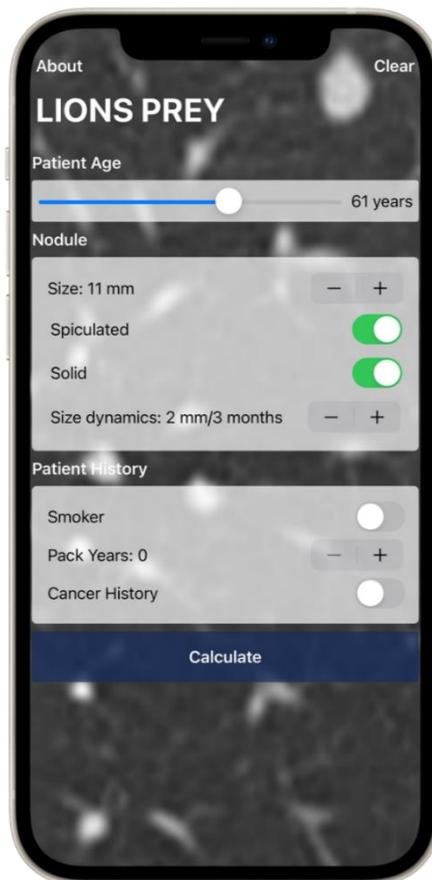


Abbildung 6: LIONS PREY Applikation

5.2.2. Einfachheit

Alle Parameter des LIONS PREY sind einfach zu erheben und gehören zur Routinediagnostik beim Verdacht auf ein Lungenkarzinom. Sie können im Patientengespräch und anhand der CT-Aufnahme unkompliziert erhoben werden. Es handelt sich um kategoriale sowie kontinuierliche Parameter, welche keine weitere Berechnung benötigen. Die Daten können in die Applikation mit Hilfe von ja/nein- und plus/minus-Buttons eingegeben werden.

Es wurde darauf geachtet, dass keine Parameter eingeschlossen wurden, welche von Klinik zu Klinik variieren oder untersucherabhängig sind. Die Gesamtzahl der verwendeten Parameter ist acht.

5.2.3. Schnelligkeit

Im Alltag muss ein Arzt viel dokumentieren und trotz der Digitalisierung in den Krankenhäusern und den damit verbundenen Möglichkeiten ist dieser Aufwand noch nicht effizienter gestaltet worden.⁷⁷ Gerade in Tumorkonferenzen, wenn verschiedene Fachrichtungen zusammenkommen, um über die weitere Behandlung eines Patienten zu entscheiden, ist eine schnelle Evaluierung und Bewertung der Situation wichtig. Die Zeit, um lange Befunde oder

Einschätzungen zu lesen, gibt es in diesem Rahmen nicht. Dafür eignet sich dieser Score sehr gut, da die Eingabe der notwendigen Daten lediglich wenige Sekunden in Anspruch nimmt und direkt ein Ergebnis ermittelt wird. Diese einfache und sehr schnelle Anwendbarkeit war ein Ziel bei der Erstellung dieses Score-Systems. Dieser Vorteil könnte zu einer größeren Anwendung und Akzeptanz im klinischen Alltag führen.

5.2.4. Verlässlichkeit

Für die behandelnden Ärzte sowie die Patienten ist eine belastbare Aussage bezüglich der Dignität des Rundherds wichtig. Hiernach richtet sich die weitere Behandlung. Zur verlässlichen Bestimmung der Dignität ist eine gute Kalibration und Diskrimination des Score-Modells von großer Bedeutung. Unser Studiendesign hat die möglichen Risikofaktoren eines malignen und benignen Rundherds eingeschlossen, so dass es hierbei bei der Dignitätsentscheidung verlässliche Ergebnisse gibt.

5.3 Validierung des Score-Modells: Vergleich von LIONS PREY und Mayo-Score

In diesem Kapitel werden der LIONS PREY und der Mayo-Score miteinander verglichen. Bei beiden Score-Modellen handelt es sich um logistische Score-Systeme. Anhand von Risikofaktoren ermitteln diese eine akkurate Prozentzahl, die die Malignitätswahrscheinlichkeit abbildet.

Der Mayo-Score von Stephen J. Swensen et. al. umfasst drei radiologischen und drei patientenbezogenen Variablen.¹⁷ Im Vergleich dazu berechnet der LIONS PREY die Malignitätswahrscheinlichkeit anhand von vier patientenbezogenen und vier radiologischen Parametern. Gemeinsame Parameter der beiden Scores sind Alter, Raucheranamnese, Durchmesser und spikulierter Rand. Zusätzlich enthält der Mayo-Score den Parameter Lokalisation im oberen Lungenlappen.

Der LIONS PREY hingegen betrachtet ergänzend die Parameter Solidität, Größendynamik und Pack Years. Die aufgezeigten Unterschiede zwischen den beiden Modellen werden in **Tabelle 11** dargestellt.

Die Originalveröffentlichung von 1997 präsentiert den Mayo-Score mit einer AUC von 0,83. In der Validierungspopulation ergab sich eine AUC von 0,80.¹⁷ Bei Anwendung des Mayo-Scores auf das Patientenkollektiv dieser Studie ergab sich lediglich eine AUC von 0,64. Der LIONS PREY weist eine AUC von 0,94 auf. In der DeLong-Analyse konnte hier ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Score-Modellen ermittelt werden.

Als wichtiger Unterschied zwischen den beiden Score-System ist die doppelte Gewichtung des Risikofaktors Rauchen durch Einbeziehung der Parameter Raucheranamnese und Anzahl der

Pack Years im LIONS PREY zu nennen. Dies hebt den besonderen Einfluss des Risikofaktors hervor und stärkt seine Aussagekraft. Ebenso gestaltet es sich bei den Parametern Größendynamik und Solidität, welche nachweislich zu den Kriterien eines malignen Rundherds gehören.⁶

Die beiden Score-Modelle sind sich ähnlich, jedoch erzielt der LIONS PREY ein signifikant besseres Ergebnis auf Grund ergänzender Parameter und einer anderen Gewichtung der Risikofaktoren.

Parameter	LIONS PREY	Mayo Score
Alter in Jahren	✓	✓
Positive Raucheranamnese	✓	✓
Positive Patientenkrebsanamnese	✓	✓
Durchmesser in mm	✓	✓
Spikulierter Rand	✓	✓
Oberer Lungenlappen		✓
Solidität	✓	
Größendynamik in mm/3Monate	✓	
Anzahl der Pack Years	✓	

Tabelle 11: Übersichtstabelle über die verwendeten Parameter im LIONS PREY und Mayo-Score

5.4 Limitationen dieser Arbeit

Eine Limitation dieser Arbeit stellt der retrospektive Charakter dieser Auswertung dar. Auf Grund dessen war es nicht möglich den Parameter SUVmax-Wert mit in den Score zu inkludieren. Hierfür fehlten zu viele Daten auf Seite der benignen Patienten, da diese häufig kein PET-CT erhalten haben. Dennoch ist dieser Wert für die Bewertung der Dignität eines pulmonalen Rundherds von Bedeutung und wird besonders bei Staging-Untersuchungen eingesetzt.³⁹ Ebenso war es häufig, dass zu den benignen Patienten keine weiteren CT-Voruntersuchungen vorlagen und es daher notwendig war eine Anpassung bei der Berechnung der Größendynamik vorzunehmen. Trotzdem hat sich gezeigt, dass die Größendynamik einen wichtigen Parameter bei der Beurteilung darstellt.

Aktuell liegt ein Vergleich zu dem bereits etablierten Mayo-Score vor. Dieser zeigt, dass der LIONS PREY präzisere Ergebnisse liefert. Jedoch existiert noch keine Validierung anhand einer unabhängigen Stichprobe. Daher ist es für zukünftige Studien besonders interessant eine externe Validierung durchzuführen.

5.5 Schlussfolgerungen für die Praxis

Der LIONS PREY ist ein praktischer, logistischer Score zur Vorhersage der Malignität beim pulmonalen Rundherd, dessen Parameter untersucherunabhängig und mit geringem Arbeitsaufwand erhoben werden können. Zur Berechnung der Malignitätswahrscheinlichkeit stehen Applikationen für mobile Endgeräte zur Verfügung, so dass eine schnelle und einfache Berechnung möglich ist.

Zusätzlich weist der LIONS PREY eine gute Diskrimination und Kalibration auf. Aus diesen Gründen kann er in zukünftigen Tumorkonferenzen der Lungenkrebszentren die Arbeit und Entscheidungsfindung maßgeblich verbessern. Ebenso kann hierdurch das Therapieregime und die Überlebenschancen des Patienten beeinflusst werden.

5.6 Ausblick

Anhand der steigenden Anzahl zufällig entdeckter Lungenrundherde und der Empfehlungen für Lungenkrebscreeninguntersuchungen wird in der Zukunft eine immer größere Notwendigkeit der Dignitätsbestimmung von neu aufgetretenen pulmonalen Rundherden gegeben sein. Zur Klärung der Dignität und Vermeidung von aufwendiger, invasiver Diagnostik ist der LIONS PREY eine gute Unterstützung bei der Arbeit im multidisziplinären Team. Es ist empfehlenswert eine externe Validierung des LIONS PREY in größeren Studien durchzuführen.

6. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt, Bonn Z. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Bonn: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=72365758&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=516&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid= (Zuletzt abgerufen am 28.11.2021).
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; **103**: 356-87.
3. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf (Zuletzt abgerufen am 28.11.2021).
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; **66**(1): 7-30.
5. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 28.11.2021).
6. Lushniak B, U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA); 2014.
7. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011; **365**(5): 395-409.
8. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; **382**(6): 503-13.
9. Dziedzic R, Marjański T, Rzyman W. A narrative review of invasive diagnostics and treatment of early lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2021; **10**(2): 1110-23.
10. Hall WB, Truitt SG, Scheunemann LP, et al. The Prevalence of Clinically Relevant Incidental Findings on Chest Computed Tomographic Angiograms Ordered to Diagnose Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2009; **169**(21): 1961-5.
11. Jacobs PC, Mali WP, Grobbee DE, van der Graaf Y. Prevalence of Incidental Findings in Computed Tomographic Screening of the Chest: A Systematic Review. *J Comput Assist Tomogr* 2008; **32**(2): 214-21.
12. Tuddenham WJ. Glossary of Terms for Thoracic Radiology: Recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *AJR Am J Roentgenol* 1984; **143**(3): 509-17.
13. Bloch KE, Ulrich S, Russi EW. Nicht schmerzhaftes Symptome im Bereich des Thorax (III). In: Battegay E, editor. Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten - Vom Symptom zur Diagnose. Stuttgart: Thieme Verlag; 2017. p. 118-97.
14. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Dis Mon* 1991; **37**(5): 271-318.
15. Poschenrieder F, Beyer L, Rehbock B, et al. Management solider pulmonaler Rundherde. *Radiologe* 2014; **54**(5): 436-48.
16. Bergmann T, Bölükbas S, Beqiri S, Trainer S, Schirren J. Der solitäre Lungenrundherd. Bewertung und Therapie. *Chirurg* 2007; **78**(8): 687-97.
17. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The Probability of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules. Application to Small Radiologically Indeterminate Nodules. *Arch Intern Med* 1997; **157**(8): 849-55.
18. Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A Clinical Model To Estimate the Pretest Probability of Lung Cancer in Patients With Solitary Pulmonary Nodules. *Chest* 2007; **131**(2): 383-8.
19. Li Y, Chen KZ, Wang J. Development and Validation of a Clinical Prediction Model to Estimate the Probability of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules in Chinese People. *Clin Lung Cancer* 2011; **12**(5): 313-9.

20. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013; **369**(10): 910-9.
21. Soardi GA, Perandini S, Motton M, Montemezzi S. Assessing probability of malignancy in solid solitary pulmonary nodules with a new Bayesian calculator: improving diagnostic accuracy by means of expanded and updated features. *Eur Radiol* 2014; **25**(1): 155-62.
22. Zhang M, Zhuo N, Guo Z, et al. Establishment of a mathematic model for predicting malignancy in solitary pulmonary nodules. *J Thorac Dis* 2015; **7**(10): 1833-41.
23. Herold G. Innere Medizin. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2017.
24. Bösch D. Lungen- und Bronchialtumoren. In: Steffel J, Lüscher T, (Hrsg.) Lunge und Atemwege. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2014: 109-26.
25. Neumann J, Stacher-Priehse E. Pathomorphologie der Lungenkarzinome. In: München Tumorzentrum, Huber R, (Hrsg.) Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2020: 90-104.
26. Kaifi JT, Kayser G, Ruf J, Passlick B. Diagnostik und Behandlung bronchopulmonaler Karzinoide. *Dtsch Arztebl Int* 2015; **112**(27-28): 479-85.
27. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; **6**(2): 244-85.
28. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: World Health Organisation; 2015.
29. Kühl H. Radiologische Diagnostik von pulmonalen Metastasen. In: Limmer S, (Hrsg.) Lungenmetastasen - Diagnostik - Therapie - Tumorspezifisches Vorgehen. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2015: 27-50.
30. Crow J, Slavin G, Kreel L. Pulmonary Metastasis: A Pathologic and Radiologic Study. *Cancer* 1981; **47**(11): 2595-602.
31. Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical Pulmonary Metastases: Spectrum of Radiologic Findings. *RadioGraphics* 2001; **21**(2): 403-17.
32. Strohkamp S. Epidemiologie, Genese und Metastasierung von Lungenmetastasen. In: Limmer S, (Hrsg.) Lungenmetastasen - Diagnostik - Therapie - Tumorspezifisches Vorgehen. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2015: 5-10.
33. Diederich S. Bildgebende Diagnose und Differenzialdiagnose von Lungenmetastasen. *Radiologe* 2004; **44**(7): 663-70.
34. Schneider C, Lindner M, Hatz R. Chirurgie von Lungenmetastasen. In: München Tumorzentrum, Huber R, (Hrsg.) Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2020: 165-76.
35. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; **284**(1): 228-43.
36. Cruickshank A, Stieler G, Ameer F. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Intern Med J* 2019; **49**(3): 306-15.
37. Kazerooni EA, Armstrong MR, Amorosa JK, et al. ACR CT Accreditation Program and the Lung Cancer Screening Program Designation. *J Am Coll Radiol* 2015; **12**: 38-42.
38. Choromańska A, Macura KJ. Evaluation of solitary pulmonary nodule detected during computed tomography examination. *Pol J Radiol* 2012; **77**(2): 22-34.
39. D'Amico TA, Wong TZ, Harpole DH, Brown SD, Coleman RE. Impact of Computed Tomography–Positron Emission Tomography Fusion in Staging Patients With Thoracic Malignancies. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**(1): 160-3.
40. Gould MK, Fletcher J, Lannetoni MD, et al. Evaluation of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; **132**(3 Suppl): 108S-30S.
41. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions: A Meta-analysis. *JAMA* 2001; **285**(7): 914-24.
42. Bubenzer R. Shared-Decision-Making. *Onkologische Welt* 2018; **09**(06): 250-2.
43. Einecke-Renz M. Erfahrungen der deutschen Krebsgesellschaft e.V. Besser Zweitmeinung oder qualifizierte Erstmeinung? *URO-NEWS* 2019; **22**(12): 20-1.

44. Randerath W. Qualitätsmanagement. Solingen: Lungenkrebszentrum Köln Solingen. <https://www.luks.online/ueber-uns/qualitaetsmanagement/> (Zuletzt abgerufen am 28.11.2021).
45. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; **32**(4): 260-7.
46. Giebel GD, Troidl H. Möglichkeiten und Grenzen von Scores. Theoretische Überlegungen über Scores. *Langenbecks Arch Chir* 1996; **381**(1): 59-62.
47. Neugebauer E, Bouillon B. Was können Scoresysteme leisten? *Unfallchirurg* 1994; **97**(4): 172-6.
48. Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. Second Edition. New York: Wiley, J & Sons; 2000.
49. Kramer AA, Zimmerman JE. Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: The Hosmer-Lemeshow test revisited. *Crit Care Med* 2007; **35**(9): 2052-6.
50. Gonzalez Maldonado S, Delorme S, Hüsing A, et al. Evaluation of Prediction Models for Identifying Malignancy in Pulmonary Nodules Detected via Low-Dose Computed Tomography. *JAMA Netw Open* 2020; **3**(2): 1-15.
51. Waydhas C, Nast-Kolb D, Ruchholtz S, Schweiberer L. Praktische und theoretische Grenzen von Scoresystemen. *Unfallchirurg* 1994; **97**(4): 185-90.
52. Lefering R. Scores in der Intensivmedizin. In: Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S, (Hrsg.) Die Intensivmedizin. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2015: 69-80.
53. Suter P, Armaganidis A, Beaufrils E, et al. Predicting outcome in ICU patients. 2nd European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1994; **20**(5): 390-7.
54. Hanley JA, McNeil BJ. The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; **143**(1): 29-36.
55. Jin R, Grunkemeier GL. Does the logistic EuroSCORE offer an advantage over the additive model? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; **5**(1): 15-7.
56. Serrano N. Calibration strategies to validate predictive models: is new always better? *Intensive Care Med* 2012; **38**(8): 1246-8.
57. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 13: Receiver operating characteristic curves. *Crit Care* 2004; **8**(6): 508-12.
58. den Boer S, de Keizer NF, de Jonge E. Performance of prognostic models in critically ill cancer patients - a review. *Crit Care* 2005; **9**(4): R458-63.
59. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med* 1997; **16**(9): 965-80.
60. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000; **19**(4): 453-73.
61. Khorsan R, Crawford C. External Validity and Model Validity: A Conceptual Approach for Systematic Review Methodology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; **2014**: 1-12.
62. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas Under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics* 1988; **44**(3): 837-45.
63. Pampel FC. Divergent patterns of smoking across high-income nations. In: Crimmins EM, Preston SH, B C, (Hrsg.) International differences in mortality at older ages: dimensions and sources. Washington: The National Academies Press; 2010: 132-63.
64. Zeiher J, Finger JD, Kuntz B, Hoebel J, Lampert T, Starker A. Zeitliche Trends beim Rauchverhalten Erwachsener in Deutschland: Ergebnisse sieben bundesweiter Gesundheitssurveys 1991–2015. *Bundesgesundheitsbl* 2018; **61**(11): 1365-76.
65. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco or Health Programme, World Health Organisation* 1994; **3**: 242-7.
66. Pötschke-Langer DM, Kahnert D-BS, Schaller DK, Viarisio DV. Tabakatlas Deutschland 2015. Heidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum. <https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-2015-final-web-dp-small.pdf> (Zuletzt abgerufen am 28.11.2021).

67. Gesierich W. Ätiologie des Lungenkarzinoms. In: Tumorzentrum München, Huber R, (Hrsg.) Manual - Tumoren der Lunge und des Mediastinums. München: Zuckschwerdt Verlag München; 2020: 1-6.
68. Kreuzer M, Jöckel KH, Wichmann HE, Straif K. Rauchen, Passivrauchen und Krebserkrankungen. *Onkologe* 2006; **12**(11): 1094–105.
69. Tuengerthal SJ. Diagnostik der Lungenmetastasen. In: Drings P, Vogt-Moykopf, I., (Hrsg.) Thoraxtumoren: Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1998: 615-39.
70. Andreas S, Herth FJ, Rittmeyer A, Kyriss T, Raupach T. Tabakrauchen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Lungenkarzinom. *Pneumologie* 2007; **61**(9): 590-4.
71. Grundmann RT, Meyer F. Das zweite Primärmalignom beim Krebspatienten – Epidemiologie, Prognose und klinische Relevanz. *Zentralbl Chir* 2012; **137**(6): 565-74.
72. Deppermann KM. Epidemiologie des Lungenkarzinoms. *Internist* 2011; **52**(2): 125-9.
73. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, et al. A Practical Algorithmic Approach to the Diagnosis and Management of Solitary Pulmonary Nodules. Part 1: Radiologic Characteristics and Imaging Modalities. *Chest* 2013; **143**(3): 825-39.
74. Furuya K, Murayama S, Soeda H, et al. New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT. *Acta Radiol* 1999; **40**(5): 496-504.
75. Menzel C, Hamer OW. Charakterisierung und Management inzidentell diagnostizierter solitärer Lungenrundherde. *Radiologe* 2010; **50**(1): 53-60.
76. Hohberger LA, Schroeder DR, Bartholmai BJ, et al. Correlation of Regional Emphysema and Lung Cancer: A Lung Tissue Research Consortium-Based Study. *J Thorac Oncol* 2014; **9**(5): 639-45.
77. Hubmann M, Pätzmann-Sietas B, Morbach H. Telemedizin und digitale Akte – Wo stehen wir? Chancen und Herausforderungen bei der Umsetzung in Klinik- und Praxisalltag. *Monatsschr Kinderheilkd* 2021; **169**(8): 711-6.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** CT-Thoraxaufnahme in Transversalebene, Lungenfenster: pulmonaler Rundherd
- Abbildung 2** Verteilung der malignen Diagnosen in %
- Abbildung 3** Verteilung der Score-Werte
- Abbildung 4** ROC-Kurve LIONS PREY
- Abbildung 5** ROC-Kurven LIONS PREY und Mayo-Score
- Abbildung 6** LIONS PREY Applikation

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht über maligne und benigne Lungenrundherderkrankungen
Tabelle 2	Übersicht der Parameter anderer Score-Modelle
Tabelle 3	Übersicht über alle untersuchten Parameter
Tabelle 4	Basischarakteristika und weitere Parameter: Mittelwerte, Standardabweichung (SD) und p-Wert
Tabelle 5	Ergebnis der univariaten Analyse
Tabelle 6	Ergebnis der multivariaten Analyse
Tabelle 7	Score-Wert: Mittelwert, Standardabweichung, P5%, P95%
Tabelle 8	Klassifizierungstabelle; Trennwert 65%
Tabelle 9	Ergebnis der Diskrimination und Kalibration
Tabelle 10	Vergleich LIONS PREY und Mayo-Score
Tabelle 11	Übersichtstabelle über die verwendeten Parameter im LIONS PREY und Mayo-Score