Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Thoraxchirurgie

Ruhrlandklinik

Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen gGmbH

**Vergleich der Ausbreitungsmuster von
Lungenmetastasen in der CT-Bildgebung mit der Histologie**

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

Nomair Issa

aus

Tartous, Syrien

2018

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

Offen im Denken

Diese Dissertation wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/70102

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20190509-142319-6

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. St. Welter

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. K. J. Schröder

Tag der mündlichen Prüfung: 6. März 2019

Anmerkung:

Das Dissertation-Thema wurde für Forschungspreissitzung in der 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie 2017 in München ausgewählt und Teile dieser Dissertation wurden als freier Vortrag auf diesem Kongress präsentiert.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1 EINLEITUNG	8
1.1 Operationskriterien	8
1.2 Prognostische Faktoren	9
1.3 Diagnostik	10
1.3.1 Morphologie pulmonaler Metastasen	10
1.3.2 Computertomografie (CT)	11
1.3.3 Bronchoskopie	12
1.3.4 Histologie	12
1.3.5 PET/CT	12
1.3.6 Kernspintomografie (MRT)	13
1.3.7 Labor	13
1.4 Chirurgische Verfahren	14
1.5 Zugangswege	15
1.5.1 Anterolaterale Thorakotomie	15
1.5.2 Posterolaterale Thorakotomie	15
1.5.3 Mediane Sternotomie	15
1.5.4 Bilaterale transverse Thorakotomie (Clamshell Thorakotomie)	16
1.5.5 Videoassistierte Thorakoskopie (VATS)	16
1.6 Mediastinale Lymphadenektomie	16
1.7 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	17

2 MATERIAL UND METHODEN.....	18
2.1 Patientenselektion	18
2.1.1 Einschlusskriterien	18
2.1.2 Ausschlusskriterien	18
2.2 Histopathologische Aufbereitung	19
2.3 Radiologische Aufbereitung	20
2.4 Statistische Analyse	22
 3 ERGEBNISSE	 23
3.1 Histologische Gruppe	24
3.2 Systematische Charakterisierung des mikroskopischen Ausbreitungsmusters	25
3.2.1 Pseudokapsel	29
3.2.2 Pleurabefall	29
3.2.3 Lymphgefäßinvasion	29
3.2.4 Blutgefäßinvasion	30
3.2.5 Residualtumor	30
3.2.6 Interstitielles Wachstum	31
3.2.7 Satelittenherde	31
3.2.8 ASFC	31
3.2.9 Perivaskuläres Tumorwachstum	31
3.2.10 Subpleurales Wachstum	31
3.2.11 Intrabronchiale Ausbreitung	31
3.2.12 Tumorregression	32
3.2.13 Tumornekrose	32
3.2.14 Alveoläres Wachstum	32

3.2.15 Histologisches Erscheinungsbild am Übergang Tumor-Lunge	34
3.3 Systematische Charakterisierung der Radiomorphologie der Metastase	37
3.3.1 Lokalisation	37
3.3.2 Form	38
3.3.3 Randschärfe im CT	38
3.3.4 Spikulae.....	41
3.3.5 Verkalkung	44
3.3.6 Kavernenbildung	44
3.3.7 Bronchus- und Gefäßkontakt	44
3.3.8 PET-CT	46
3.4 Korrelation zwischen radiologischen und mikroskopischen Merkmalen	46
3.4.1 Korrelation zwischen „Übergang Tumor-Lunge“ in der Histologie und der korrespondierenden „Randschärfe“ im CT-Thorax	47
3.4.2 Korrelation Beispiel 1	52
3.4.3 Korrelation Beispiel 2	53
3.4.4 Korrelation Beispiel 3 und 4	54
3.4.5 Korrelation Beispiel 5	55
3.4.6 Korrelation Beispiel 6	55
3.4.7 Korrelation Beispiel 7 und 8	57
3.4.8 Korrelation Beispiel 9 und 10	58
3.4.9 Korrelation Beispiel 11	59
4 DISKUSSION	60
4.1 Sicherheitsabstand bei Lungenmetastasen.....	60
4.2 Aggressive Wachstumsmuster als prognostische Faktoren	61

4.3 Mikroskopische Wachstumsmuster und Radiomorphologie	62
4.3.1 Radiologische glatte Begrenzung	63
4.3.2 Spikulae	64
4.3.3 Irreguläre und wolkige CT-Befunde	65
4.4 Individuelle Operationskonzepte sind notwendig.....	66
4.5 Stärken und Limitationen.....	67
 5 ZUSAMMENFASSUNG.....	 68
 6 LITERATURVERZEICHNIS.....	 69
 7 TABELLARISCHER ANHANG	 75
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	75
7.2 Tabellenverzeichnis.....	81
 8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	 82
 9 DANKSAGUNG	 84
 10 LEBENSLAUF	 85

1 EINLEITUNG

Die Lunge ist aufgrund der exzellenten arterio-venösen und lymphatischen Gefäßversorgung neben der Leber das zweite wichtige Filterorgan für Malignome des Körpers jedweder pathologischer Herkunft. Die Vielfältigkeit der Primärtumoren, die Lungenmetastasen verursachen können, macht eine schematische, standardisierte Therapie der Lungenmetastase sowie eine klare allgemeine prognostische Einschätzung unmöglich (Limmer 2015).

Die erste dokumentierte Metastasenresektion wurde 1882 von Weinlechner beschrieben (Weinlechner 1982). Das Zeitalter der pulmonalen Metastasenresektion begann 1939 als Barney die erste geplante pulmonale Metastasenentfernung publizierte (Barney und Churchill 1939). Die Resektion von multiplen pulmonalen Metastasen wurde 1953 erstmalig beschrieben (Mannix 1953). Heutzutage ist die Chirurgie wichtiger Bestandteil eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes für Lungenmetastasen. Hierbei kommen verschiedene operative Zugangswege wie Thorakotomie oder VATS, verschiedene Methoden der Resektion wie LASER, Kauter oder Klammernahtgeräte, anatomische und nicht-anatomischer Resektionen sowie einseitige oder bilaterale Exploration zum Einsatz.

1.1 Operationskriterien

Es gibt eine Reihe von traditionellen Kriterien für die Auswahl von geeigneten Patienten für eine pulmonale Metastasektomie.

In Deutschland haben sich folgende modifizierte Thomford-Kriterien etabliert, die Patienten mit Lungenmetastasen bezüglich einer Operation erfüllen sollten (Thomford et al. 1965, Limmer 2015).

- Technische Resektabilität aller Lungenmetastasen
- Ausreichende postoperative kardio-pulmonale Restfunktion
- Primärtumor R0 reseziert oder unter lokaler Kontrolle

- Abwesenheit extrapulmonaler Tumormanifestation, mit Ausnahme von lokal therapierbaren Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom
- Fehlen von besseren therapeutischen Alternativen
- Die Therapiestrategie wurde im interdisziplinären Konsens entwickelt

Bei seriellen Untersuchungen sollte kein wesentlicher Tumorprogress vorliegen, insbesondere was das Auftreten neuer Herde angeht. Für eine palliative Indikation zur Operation entfällt dieses Kriterium, d. h. falls beim Patienten keine Option mehr für einen kurativen Ansatz besteht, können auch Teilresektionen durchgeführt werden, sofern sie dem Patienten Benefit bringen.

Neben einer kurativen Metastasektomie ist manchmal das operative Vorgehen auch sinnvoll zur histologischen Sicherung der Diagnose, zur histologischen Sicherung eines Restbefunds nach Chemotherapie oder zur erneuten Gewinnung von Gewebe zur Tumormarkerbestimmung (Graeter 2015).

1.2 Prognostische Faktoren

Für Lungenmetastasen verschiedener Primärtumoren wurden in retrospektiven Studien prognostische Faktoren ermittelt, mit deren Hilfe die Überlebenswahrscheinlichkeit für einzelne Patientengruppen präzisiert werden kann. Zu diesen Faktoren zählen u. a. (Pastorino et al. 1997, Inoue et al. 2004, Winter et al. 2017):

- Anzahl der pulmonalen Metastasen: Es zeigte sich ein besseres Überleben für Patienten mit möglichst wenigen Metastasen.
- Histologie des Primärtumors
- Thorakaler Lymphknotenbefall: Der Befall thorakaler Lymphknoten im Lungenhilus bzw. mediastinal hat sich in einer Reihe von Untersuchungen als prognostisch schlecht gezeigt (Pfannschmidt et al. 2006, Veronesi et al. 2007).
- Das krankheitsfreie Intervall (DFI): Es zeigte sich ein besseres Überleben für Patienten mit einem möglichst langen zeitlichen Abstand zwischen Behandlung des Primarius und dem Auftreten von pulmonalen Metastasen.

- R0-Resektion: Die komplette Resektion hat ein signifikant höheres Überleben.

1.3 Diagnostik

1.3.1 Morphologie pulmonaler Metastasen

Da sich die meisten Patienten aufgrund der Vorerkrankung in der Nachsorge befinden, erfolgt die Diagnose häufig über eine Röntgenaufnahme des Thorax oder Computertomografien (CT).

Im Prinzip lassen sich pulmonale Metastasen als runde, weichteildichte und scharf begrenzte Raumforderungen im Lungenparenchym beschreiben (Diederich 2004). Das Verteilungsmuster pulmonaler Metastasen kann sehr unterschiedlich sein. So ist zum Beispiel beim Schilddrüsenkarzinom oder malignen Melanom eine fast miliare Ausbreitungsform mit multiplen, zum Teil kleinsten Herden nachweisbar, während bei Sarkomen große bis sehr große und weniger zahlreiche Herde zu beobachten sind (Kühl 2015) (Abb.1, 2).

Abbildung 1: 45-jähriger Patient mit max. 6,8 cm großem high-grade Sarkom. Z. n. 6 Zyklen Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid.

Abbildung 2: 26-jährige Patientin mit Ewing-Sarkomen an Beckenschaufel rechts, Erstdiagnose November 2014, metachrone bipulmonale Metastasierung sowie Pleurakarzinose links (OP-Befund) Mai 2016. Z. n. Polychemotherapie. Die unterschiedliche Größe spricht für mehrphasige Metastasierung.

Es gibt aber neben den klassischen Rundherden weitere Erscheinungsformen von pulmonalen Metastasen wie zum Beispiel unscharf begrenzte bzw. irregulär konturierte Herde, verursacht durch z.B. eine perifokale Lymphangiose oder sogenannte Spikulae (Kühl 2015) (Abb. 25,30). Die hochauflösende CT ist das empfindlichste bildgebende Verfahren zur Detektion von lymphangischer Ausbreitung, hierbei zeigt sich eine unregelmäßige, manchmal noduläre Verdickung der interlobaren Septen und der peribronchovaskulären Scheiden (Jung et al. 2004). In einer Autopsie-Serie von Connolly et al. von Frauen, die an disseminiertem Brustkrebs gestorben waren, hatten 83% der Patienten eine lymphangische Ausbreitung. Kreisman et al. berichteten, dass die lymphangische Metastasierung die am häufigsten beobachtete pulmonale Manifestation bei Patienten mit thorakalen Brusttumormetastasen ist (Kreisman et al. 1983, Connolly et al. 1999).

Andere Ursache für unscharfe pulmonale Rundherde sind perifokale Einblutungen, verursacht durch eine vermehrte Fragilität der tumoralen Neovaskularisation. Die typischen Tumorentitäten dafür sind Angiosarkome oder das Chorionkarzinom (Kühl 2015, Patel und Ryu 1993, Seo et al. 2001).

Plattenepithelkarzinome des HNO-Trakts, der Cervix uteri und der Lunge sind die am häufigsten beobachteten Tumorentitäten mit Kavernenbildung. Bei diesen kann es durch schnell wachsende oder zentral nekrotische Filiae oder durch Anschluss an das Bronchialsystem zur Kavernenbildung kommen (Diederich 2004).

Nach der Therapie (Radiatio oder Chemotherapie) sind die therapieassoziierten Nekrosen sowie Verkalkungen zu beobachten (Kühl 2015, Guandalini et al. 2009).

1.3.2 Computertomografie (CT)

Die CT ist der Goldstandard in der Diagnostik pulmonaler Metastasen (Detterbeck et al. 2010). Patienten mit unklaren Verschattungen im Röntgenübersichtsbild mit Verdacht auf Lungenmetastasen sollten eine CT des Thorax zur genaueren Lokalisation der Herde und der Anzahl erhalten. Falls eine Op-Indikation besteht, sollte die letzte Untersuchung nicht länger als 6 Wochen her sein (Graeter 2015). Dabei muss jedoch die niedrige Spezifität bei kleinen pulmonalen Herden

berücksichtigt werden. Es empfiehlt sich daher die Beurteilung in seriellen Untersuchungen im Intervall von 6–12 Wochen zu machen, um eine Aussage über die Dynamik des Tumorwachstums zu treffen (Graeter 2015).

1.3.3 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie ist ein wichtiger Bestandteil der präoperativen Diagnostik zum Ausschluss eines endoluminalen Tumorwachstums, zur Lokisationsdiagnostik zentraler Metastasen und zur histologischen Sicherung. Bei den häufig peripher liegenden Lungenmetastasen zeigt die Bronchoskopie meistens keinen pathologischen Befund.

1.3.4 Histologie

Bei den meisten Patienten mit vorbekannter, bösartiger Grunderkrankung sind neu aufgetretene Herde in der CT des Thorax vermutete Metastasen bis zum Beweis des Gegenteils. Als Differentialdiagnose kommen natürlich gutartige Lungenerkrankung oder Zweitkarzinome in Frage.

Die präoperative histologische Sicherung mittels CT-gesteuerter Punktion oder Bronchoskopie ist insbesondere deshalb wichtig, da das Operationsverfahren und das Ausmaß der Resektionen bei einem Lungenkarzinom oder einer Metastase unterschiedlich sind. Ferner kann die intraoperative Schnellschnittdiagnostik zwischen einem primären Bronchialkarzinom und einer Lungenmetastase leider häufig nicht eindeutig unterscheiden (Graeter 2015), sodass hier ein zweiter operativer Angriff bei Lungenkarzinom zur Komplettierung der Resektion bei einzelnen Befunden nicht zu vermeiden ist.

1.3.5 PET/CT

Die FDG-PET hat sich in den letzten Jahren fest in der präoperativen Diagnostik etabliert (Abb. 3). Der Begriff PET/CT kombiniert Positronen-Emissions-

Tomographie (PET) und Computertomographie (CT) in einem Gerät und damit in einer Patientenlagerung (Beyer et al. 2000). Das PET/CT ist eine äußerst nützliche Untersuchung zum Ausschluss von weiteren Fernmetastasen. Zusätzlich erhält man Informationen zur biologischen Aktivität des Tumors. Dabei müssen aber die Limitationen in der Detektion kleiner Filiale oder wenig stoffwechselaktiver Tumoren sowie die nicht flächendeckende Verfügbarkeit und problematische Kostenerstattung berücksichtigt werden.

Abbildung 3: 72-jähriger Patient mit synchroner peripherer PET-positiver Metastase eines zentralen Plattenepithelcarcinoms im rechten Lungenoberlappen

1.3.6 Kernspintomografie (MRT)

Die MRT-Untersuchung hat sich bei der Beurteilung von Lungenparenchym und Metastasen in der klinischen Routine nicht etabliert. MRT ist dennoch hilfreich zur Abklärung der Lagebeziehung der Metastase zu großen Gefäßen, dem Herzen, dem Ösophagus, der Thoraxwand und der Wirbelsäule.

1.3.7 Labor

Bei Patienten mit bestimmten Tumoren ist eine Bestimmung von Serومتumormarkern im Blut durchzuführen. Dies trifft vor allem auf die Patienten zu, bei denen diese Werte auch vor der Therapie des Primärtumors auffällig waren. Zum Beispiel CEA bei Kolorektalkarzinom, α -Fetoprotein und β -HCG bei

Keimzelltumoren sowie PSA beim Prostatakarzinom. Das Screening des Tumormarkers kann sowohl zur Prüfung des Ansprechens der Therapie als auch zur Rezidivdiagnostik sinnvoll sein (Graeter 2015).

1.4 Chirurgische Verfahren

Mit der Zeit wurden die Selektionskriterien für eine pulmonale Metastasektomie mit kurativer Intention in Bezug auf die Anzahl der Metastasen schrittweise erweitert. Heute bedeuten multiple Metastasen per se keine Kontraindikation mehr für eine pulmonale Metastasektomie. Das Erreichen einer kompletten Entfernung aller beschriebenen Herde ist aber ein wichtiger Parameter in der Patientenselektion.

Im Allgemeinen sollte jede Lungenmetastase so parenchymsparend wie möglich entfernt werden, wobei der minimale Sicherheitsabstand von 5 mm nicht unterschritten werden sollte (Limmer 2015).

Der Eingriff wird in Vollnarkose mit Doppellumentubus durchgeführt. Die Lunge sollte manuell im unbelüfteten Zustand als intraoperatives Staging palpiert und die Pleura sorgfältig inspiziert werden. Die meisten Herde lassen sich mittels extraanatomischer Resektion parenchymsparend entfernen. Dieses kann mittels eines Elektro kauters, eines Argon- oder Neodym-Yag-Lasers oder Klammernahtgeräten unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes zum Tumor von ca. 10 mm erreicht werden.

Die tief intraparenchymal liegenden Herde können mittels Laser lokal gewebeschonend entfernt werden, weil der Laser gleichzeitig schneiden und die Lungenoberfläche versiegeln kann.

Lobektomien oder Segmentektomien können bei zentraler Lage von Metastasen bei ausreichender pulmonaler Reserve erforderlich sein.

1.5 Zugangswege

1.5.1 Anterolaterale Thorakotomie

Die anterolaterale, muskelschonende Thorakotomie im 4. oder 5. Interkostalraum ist der Standard-Zugang für Metastasen Chirurgie. Der M. latissimus dorsi wird hier nach dorsal mobilisiert, der M. serratus anterior in Faserrichtung aufgetrennt und der Thorax dann über dem entsprechenden Interkostalraum eröffnet. Dieser bietet der tastenden Hand des Chirurgen die Möglichkeit, im gesamten Lungenparenchym nach weiteren Metastasen zu suchen. Dieser Zugang wird in der Regel von den Patienten gut vertragen. Sein Nachteil ist aber die Schmerzauslösung durch Spreizung der kostovertebralen Gelenke sowie die Notwendigkeit eines zweiten Eingriffs im Falle einer bilateralen Metastasektomie.

1.5.2 Posterolaterale Thorakotomie

Hierbei wird der M. latissimus dorsi durchtrennt. Auch bei diesem Zugang lassen sich sowohl hiläre als auch pulmonale Strukturen sehr gut darstellen. Nachteilig ist, dass dieser Zugang wegen der Spaltung der M. latissimus dorsi nur bedingt bei späteren myoplastischen Eingriffen verwendbar ist.

1.5.3 Mediane Sternotomie

Die mediane Sternotomie erlaubt einen Zugang zu beiden Lungenflügeln. Somit können beidseits alle Metastasen einzeln entfernt werden. Die mediane Sternotomie ist auch häufig weniger schmerzbehaftet als die lateralen Thorakotomien. Der Nachteil der Sternotomie ist zum einen der erschwerte Zugang zu posterioren und zentralen Abschnitten der Lunge und zu den Lymphknoten, zum anderen wird die Resektion in Bereichen des linken Unterlappens wegen der anatomischen Lage des Herzens als sehr schwierig angesehen.

1.5.4 Bilaterale transverse Thorakotomie (Clamshell-Thorakotomie)

Bei der Clamshell-Thorakotomie zeigt sich eine gute Darstellung aller pulmonalen Strukturen. Auch ein guter Zugang zu den dorsalen Abschnitten ist gegeben. Zusätzlich zu den lateralen Thorakotomien müssen bei diesem Zugang das Sternum und die Arteriae mammae durchtrennt werden. Dieser Zugang wird von den Patienten häufig etwas schlechter toleriert als das sequenzielle Vorgehen.

1.5.5 Videoassistierte Thorakoskopie (VATS)

Bei der videoassistierten Thorakoskopie handelt es sich um eine weniger invasive Methode als die offene Chirurgie, insbesondere weil damit eine Rippenspreizung bzw. starke Traumatisierung der Thoraxwand vermieden wird.

Das videoassistierte Vorgehen kann eine unnötige Thorakotomie bei nicht-resektablen Metastasen oder Pleurabefall verhindern.

Da das Lungengewebe bei diesem Verfahren nur sehr eingeschränkt einer Palpation zugänglich ist, sollen VATS-Verfahren nur bei peripheren Oligo-Lungenrundherden und auch bei zentralen Herden mit vorher geplanter anatomischer Resektion eingesetzt werden.

1.6 Mediastinale Lymphadenektomie

Ob die Lymphadenektomie bei Patienten mit pulmonalen Metastasen unterschiedlicher Primärtumoren therapeutische Konsequenzen hat, ist bisher ungeklärt (Meimarakis et al. 2010). Allerdings hat es sich gezeigt, dass ein metastatischer Befall hilärer und mediastinaler Lymphknoten bei Patienten mit pulmonalen Metastasen prognostisch deutlich schlechter ist und einen unabhängigen negativen prognostischen Marker darstellt (Meimarakis et al. 2010, Loehe et al. 2001, Pfannschmidt et al. 2006). Dementsprechend wird die mediastinale Lymphadenektomie bei Lungenmetastasen empfohlen.

1.7 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die Metastasektomie erfolgt heute in der Regel als parenchymsparende Resektion unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von 5-10 mm. Diese allgemeine Empfehlung basiert auf klinischen Erfahrungen (Rusch et al.1995). Es ergibt sich unmittelbar die Frage, ob dieser Sicherheitsabstand auf jede Metastasenhistologie, jede Metastasengröße und jede Metastasenlokalisation gleichermaßen anzuwenden ist. Voruntersuchungen in der eigenen Abteilung zeigen, dass Metastasen ein sehr unterschiedliches Wachstumsmuster in der Lunge besitzen: teilweise glatt begrenzt, teilweise interstitiell ausgebreitet oder auch mit Satelittenherden sowie lymphangischer oder hämangischer Ausbreitung (Welter et al. 2011, Welter et al. 2017). Die Erfahrung, dass trotz erreichter R0-Resektion in der Lunge lokale Metastasenrezidive auftreten, spricht dafür, dass aggressive Ausbreitungsmuster bedeutsam für das Risiko lokaler Tumorrezidive sind (Welter et al. 2007, Welter et al. 2017, Shiono et al. 2005). Es wäre daher wünschenswert, wenn bereits auf dem CT-Bild erkennbar wäre, welche Metastase aufgrund ihrer aggressiven Ausbreitung in das umgebende Lungengewebe mit einem großen Sicherheitsabstand oder ggf. mittels anatomischer Resektion entfernt werden muss, und welche aufgrund ihrer glatten Begrenzung mit einem marginalen Sicherheitsabstand entfernbar ist. Um diese Frage weiter zu klären, soll prospektiv die Morphologie von Metastasen im CT-Bild mit der mikroskopisch erkennbaren Morphologie der Metastase verglichen werden. Es soll dabei geklärt werden, ob mikroskopisch aggressive Wachstumsmuster bereits durch morphologische Zeichen an der Oberfläche der Metastase im CT des Thorax erkennbar sind.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenselektion

In dieser Studie wurden zwischen September 2014 und Mai 2017 insgesamt 85 erwachsene Patienten mit einer vorliegenden onkologischen Grunderkrankung und nachgewiesener Metastasierung in die Lunge in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Ruhrlandklinik-Essen prospektiv erfasst und ausgewertet. Wenn sich nach der Operation ein pulmonaler Primärtumor ergab, wurde dieser vom Patientenkollektiv nicht ausgeschlossen. Die Patienten wurden vor der Operation über die Studie aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie sowie zur Publikation der Daten.

Die Studie erhielt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen (Aktenzeichen des Ethikvotums: 14-5914-BO).

2.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

1. vorliegende onkologische Grunderkrankung mit dem Verdacht auf Lungenmetastasen und bestehende Indikation zur Lungenmetastasektomie
2. Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung
3. Alter über 17 Jahre
4. ausreichendes Verständnis der deutschen Sprache

2.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Patienten bzw. Lungenresektate wurden von der Studie ausgeschlossen:

1. Patienten, die im Lungenresektat keinen Anhalt für Malignität aufweisen

2. Patienten, die im Lungenresektat avitales Tumorgewebe aufweisen
3. Resektate, die unter dem Mikroskop hinsichtlich des Übergangs zwischen Metastase und gesundem Lungengewebe nicht auswertbar sind.

2.2 Histopathologische Aufbereitung

In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Pathologie wurde hierbei auf eine besonders sorgfältige Vorbereitung der Präparate geachtet, damit die Übergangszone nicht durch atelektatisches Lungengewebe in ihrer Beurteilbarkeit eingeschränkt wurde. Alle Präparate wurden daher am Ende der Operation sorgfältig mit 3,5 % gepufferter Formalinlösung aufgespritzt, um die Übergangszone zwischen Tumor und normalem Lungengewebe exakt beurteilen zu können (Abb. 4).

Abbildung 4: Einspritzen der Präparate mit Formalinlösung

Gleichzeitig wurde jede Metastase nach Abschluss der regulären pathologischen Befundung erneut mikroskopisch systematisch untersucht und das

Ausbreitungsmuster am Übergang von Metastase zum gesunden Lungengewebe nach einem bekannten Klassifizierungsschema beschrieben (Welter et al. 2011).

Tabelle 1 zeigt die mikroskopischen Merkmale, die wir ausgewertet haben. Dazu gehörte die Einschätzung, ob die Oberfläche bzw. der Übergang Tumor-Lunge glatt oder unscharf erscheint, das Erfassen einer Pseudokapsel, die verschiedenen aggressiven Ausbreitungsmuster, das Grading sowie das Vorhandensein von Nekrosen.

Tabelle 1: Ausgewertete mikroskopische Merkmale

Mikroskopische Merkmale	
Übergang Tumor-Lunge	glatt
	leicht unscharf
	irregulär
Pseudokapsel	
interstitielles Wachstum	
ASFC	
Satellitenherde	
Pleurabefall	
subpleurales Wachstum	
alveoläres Wachstum	
Lymphgefäßinvasion (L0/1)	
Blutgefäßinvasion (V0/1)	
Residualtumor (R0/1)	
peri-vaskuläres Tumor-wachstum	
intra-bronchiale Ausbreitung	
Tumornekrose	
Grading	
Sicherheitsabstand	
Durchmesser der Metastase	

2.3 Radiologische Aufbereitung

Jede Metastase wurde radiomorphologisch anhand der CT-Bilder und eines Klassifizierungsschemas systematisch charakterisiert. Dafür wurden vorhandene CT-Bilder kategorisiert. Tabelle 2 zeigt die radiologischen Merkmale, die wir

ausgewertet haben. Es wurden die genaue Lokalisation, die Form, die Schärfe der Oberfläche, das Vorhandensein von Spikulae und andere Merkmale dokumentiert.

Die Metastasen, die keine klaren vorherrschenden Muster (glatt oder irregulär) gezeigt haben, wurden als leicht unscharf kategorisiert. Die milchglas-subsoliden Metastasen wurden als wolkig bezeichnet. Die CT-Bilder wurden bei Unklarheiten auch bei einer höheren Vergrößerung betrachtet.

Die CT-Bilder variierten zwischen 1 bis 5 mm Schichtdicke. Da viele Patienten in unserer Abteilung mit einem auswärtigen CT-Thorax aufgenommen sind, bestand in dieser Studie kein Standard-CT-Verfahren.

Tabelle 2: Ausgewertete radiologische Merkmale

Radiologische Merkmale	
Randschärfe	glatt
	leicht unscharf
	irregulär
	wolkig (Milchglas/subsolide)
Form	rund
	ovalär
	polyzyklisch
Spikulae	I-isolierter Strang
	II- mehrere Stränge
	III-zirkuläre Ausbreitung
Lokalisation	
Kavernenbildung	
Gefäßkontakt	
Bronchuskontakt	
Verkalkung	
Durchmesser der Metastase	
Dichte der Metastase	
PET/CT	

2.4 Statistische Analyse

Die prospektive Erfassung erfolgte unter Verwendung und Beurteilung der histologischen Befunde, der Thorax-CT-Aufnahmen, der elektronischen Krankenakten und der OP-Berichte in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Ruhrlandklinik Essen.

Für jeden Patienten stand uns ein ausführlicher histopathologischer Bericht mit mikroskopischer sowie makroskopischer Tumorbeurteilung zur Verfügung. Neben diesen Berichten wurden auch der Operationsbericht und der Entlassungsbrief eines jeden Patienten in einer Datenbank zusammengefasst.

Die erhobenen Daten wurden in einem EDV-System erfasst. Die Verarbeitung erfolgte mit den Programmen Word und Excel. Die Auswertung erfolgt mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten wurden, abhängig von der Verteilung, Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane berechnet.

Für den Vergleich der unterschiedlichen Merkmale wurden die Spearman rank-order Korrelationsanalyse und der Chi-squared-Test verwendet. Die Berechnung der statistischen Parameter erfolgt mithilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics Standard 25.0® (SPSS Inc., Chicago, USA). Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

3 ERGEBNISSE

In der Zeit von September 2014 bis Mai 2017 wurden insgesamt 97 erwachsene Patienten mit Verdacht auf Lungenmetastasen in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Ruhrlandklinik-Essen prospektiv in die Studie eingeschlossen. 12 Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Der Grund dafür war, dass bei 8 Patienten keine Malignität nachgewiesen wurde (organisierende Pneumonie, Tuberkulose, Lymphknoten, Hamartochondrom usw.). 2 Patienten zeigten in den Resektaten avitales Tumorgewebe. Die Pathopräparate waren bei 2 Patienten nicht auswertbar. Schließlich konnten die Daten von insgesamt 85 Patienten ausgewertet werden. Dies Kollektiv bestand in 35 Frauen (41,1%) und 50 Männern (58,8%). Das mittlere Alter der Patienten betrug 58 (± 16) Jahre.

Insgesamt wurden an diesen 85 Patienten 232 Lungenmetastasenresektionen bzw. 95 thoraxchirurgische Eingriffe vorgenommen.

Der mittlere Metastasendurchmesser im CT-Thorax (13,03 mm) korrelierte gut mit dem mittleren pathologischgemessenen Metastasendurchmesser (13,30 mm) ($p < 0,001$).

Der mittlere Sicherheitsabstand betrug 5,04 mm (Median 4mm; 0 - 25).

Die atypische Resektion war mit 82,8 % das häufigste Operationsverfahren (Klammernahtgerät 35,3 %, Elektrokauter 31,9 % und Laser 15,5 %) gefolgt von der anatomischen Resektion mit 17,2 % (Lobektomie 7,3 % und Segmentektomie 9,9 %) (Tab. 3).

Tabelle 3: Häufigkeit der verschiedenen Resektionsarten der Lungenmetastasen

Resektionsart		Anzahl der resezierten Lungenmetastasen	Häufigkeit (%)
Atypische Keilresektion	Klammernahtgerät	82	35,3
	Elektrokauter	74	31,9
	Laser	36	15,5
Anatomische Resektion	Lobektomie	17	7,3
	Segmentektomie	23	9,9

16 Patienten (18,8 %) hatten synchrone beidseitige Metastasierung und wurden beidseitig operiert. Davon wurden 6 Patienten einzeitig und 10 Patienten zweizeitig operiert.

Die Lungenmetastasenresektion wurde mittels Thorakotomie bei 52 Patienten (61,1 %), Re-Thorakotomie bei 19 Patienten (22,3 %) und VATS bei 14 Patienten (16,4 %) vorgenommen (Tab. 4).

Tabelle 4: Häufigkeit der verschiedenen Eingriffsarten bei Metastasenresektionen

Operativer Zugangsweg	Anzahl der operierten Patienten	Häufigkeit (%)
Re-Thorakotomie	19	22,3
Thorakotomie	52	61,1
VATS	14	16,4

3.1 Histologische Gruppe

Von den insgesamt 85 Patienten hatten 24 Sarkometastasen, 23 Patienten hatten ein kolorektales Karzinom und 7 Patienten ein Melanom. Bei 4 Patienten lag ein Nierenzellkarzinom und bei 2 Patienten ein Mammakarzinom vor. 27 Patienten hatten andere Tumorentitäten (Abb. 5).

Abbildung 5: Anzahl der Metastasen in Bezug auf die histologische Gruppe

Die große Zahl an Sarkometastasen beruht auf der engen Kooperation zwischen Ruhrlandklinik und dem Sarkomzentrum der Uniklinik Essen.

3.2 Systematische Charakterisierung des mikroskopischen Ausbreitungsmusters

Pulmonale Metastasen zeigten verschiedene mikroskopische Wachstumsmuster. Einige waren glatt begrenzt mit oder ohne Pseudokapsel und deuteten somit auf nicht-aggressives lokales Wachstum in das umgebende Lungengewebe hin (Abb. 6 und 17).

Andere Metastasen zeigten aggressive lokale Ausbreitungsmuster an der Übergangszone zwischen Tumor und normalem Lungengewebe, wie z. B. Penetration der viszeralen Pleura (Pleurabefall) (Abb. 8B, 14B und 37C) oder offensichtliches Wachstum in anatomische Strukturen wie Blut- und Lymphgefäße (V1, L1) oder Bronchien, welche weit über den Rand der Metastase hinausgehen können (Abb. 7, 8A, 10A und 15A).

Viele breiteten sich in den alveolaren Wänden fingerförmig aus. Entsprechend bezeichnet man diese als interstitielles Wachstum (Abb. 8B, 10, 11B und 19).

Zu aggressiven Ausbreitungsmustern gehörten auch die eigenständigen Satellitenherde neben der Hauptmetastase (Abb. 9A und 11A) und die ASFC (Abb. 9).

ASFC (aerogenous spread of floating cancer cell clusters) sind definitionsgemäß kleine Tumorzellverbände/Tumorzellkomplexe, die sich in den Alveolen über den Rand des Haupttumors hinaus frei flottierend ausbreiten. Eine häufiger verwendete Bezeichnung für ASFC lautet „spread through air spaces (STAS).

Insbesondere die Kombination der letzteren Wachstumsmuster erschien extrem wichtig. (siehe Tab. 5, Abb. 13-A und 13-B).

Tabelle 5: Beschreibung des mikroskopischen Wachstumsmusters der Lungenmetastasen (Welter et al. 2011)

Pseudokapsel	Kompression und Fibrose des Alveolargewebes um den Tumor, welcher die Kapsel nicht durchbricht
Pleurabefall	Infiltration und Zerstörung aller viszerale Pleuraschichten durch den Tumor.
V1	Mikroskopische Veneninvasion.
L1	Mikroskopische Lymphgefäßinvasion.
Interstitielle Ausbreitung	Fingerförmiges Wachstum in den alveolaren Wänden zwischen Alveolen.
Tumorsatelliten	Tumorinseln ohne direkten Kontakt zu den Hauptmetastasen, die sich nicht über die Lymphgefäße ausbreiten.
R0	Mikroskopisch kein Residualtumor. Das Lungenresektat ist mindestens von einer kompletten Schicht von normalen Alveolen umgeben.
R1	Tumor reicht bis in den Resektionsrand bzw. resezierte Metastase ist nicht vom Lungengewebe oder Pleura visceralis abgedeckt.
ASFC/STAS	Kleine Tumorzellverbände bzw. Tumorzellkomplexe, die sich in den Alveolen über den Rand des Haupttumors hinaus frei flottierend ausbreiten.

Abbildung 6: Mikroskopisch-glatt: **A:** H&E-gefärbtes scharf begrenztes Leiomyo-sarkom, 20-fache Vergrößerung. **B:** H&E-gefärbtes scharf begrenztes Ewing-Sarkom mit Pseudokapsel (Pfeil), 40-fache Vergrößerung.

Abbildung 7: V1 und L1: **A:** H&E-gefärbtes irregulär begrenztes Kolorektal-karzinom mit Gefäßinvasion (V1) (Pfeil), 40-fache Vergrößerung. **B:** H&E-gefärbtes irregulär begrenztes pulmonales Adenokarzinom mit lymphangischer Ausbreitung (L1) (Pfeile), 20-fache Vergrößerung.

Abbildung 8: Intrabronchiale Ausbreitung, interstitielle Ausbreitung und Pleurabefall: **A:** H&E-gefärbtes Kolorektalkarzinom mit intrabronchialer Ausbreitung (Pfeil), 40-fache Vergrößerung. **B:** H&E-gefärbtes irregulär begrenztes Kolorektalkarzinom mit Pleurabefall (Pfeil) und interstitieller Ausbreitung, 20-fache Vergrößerung.

Abbildung 9: Satellitenherd und ASFC: **A:** H&E-gefärbtes Kolorektalkarzinom mit Satellitenherd (größer Pfeil) und ASFC (kleine Pfeile), 20-fache Vergrößerung **B:** H&E-gefärbtes Kolorektalkarzinom mit ASFC (Pfeil), 100-fache Vergrößerung.

Abbildung 10: Interstitielle Ausbreitung und Gefäßinvasion: **A:** H&E-gefärbtes irregulär begrenztes epitheloides Sarkom mit interstitieller Ausbreitung und Gefäß-invasion (Pfeil), 40-fache Vergrößerung. **B:** H&E-gefärbtes leicht unscharf begrenztes pleomorphes Weichteilsarkom mit interstitieller Ausbreitung, 20-fache Vergrößerung.

Abbildung 11: Satellitenherd und R1-Resektion: **A:** H&E-gefärbtes pleomorphes Weichteilsarkom mit Satellitenherd (Pfeil), 20-fache Vergrößerung. **B:** H&E-gefärbtes irregulär begrenztes spindelzelliges Sarkom mit interstitieller Ausbreitung und R1-Resektion (Pfeil), 20-fache Vergrößerung.

3.2.1 Pseudokapsel

221 Metastasen (95,3 %) zeigten keine Pseudokapsel. 11 Metastasen (4,7 %) wiesen eine Pseudokapsel um die Metastase herum auf (Abb. 6B und 39B).

3.2.2 Pleurabefall

In 189 Metastasen (81,4 %) konnte keine pleurale Invasion beobachtet werden, wohingegen bei 43 Metastasen (18,6 %) eine pleurale Invasion vorhanden war (Abb. 8B, 14B und 37C).

3.2.3 Lymphgefäßinvasion

217 von 232 Metastasen (93,5 %) zeigten keine Tumorinvasion in das Lymphgefäßsystem der Tumorregion (L0). 15 Metastasen (6,5 %) wiesen eine Lymphgefäßinvasion (L1) auf (Abb. 7B).

3.2.4 Blutgefäßinvasion

16 Metastasen (6,9 %) wiesen eine Blutgefäßinvasion (V1) auf; bei den übrigen 216 Metastasen war dies nicht der Fall (Abb. 7A und 10A).

3.2.5 Residualtumor

In 210 Metastasen (90,5 %) konnte kein mikroskopischer Residualtumor beobachtet werden (R0). Hingegen war bei 14 Metastasen (6 %) der Tumor bis in den Resektionsrand reichend (R1) (Abb. 11B und 12A). Die pathologische R1-Resektion war nach Laser-Resektion am häufigsten (16,6%), Kauter-Resektion (9,5%) und nach der Resektion mit dem Klammernahtgerät (1,2%) ($p < 0,001$).

Bei 8 Metastasen (3,4 %) konnte das Vorhandensein eines Residualtumors nicht beurteilt werden (Rx). In den meisten Fällen waren diese Metastasen mit Kauter oder Laser reseziert worden, wobei der Tumor bis in den artifiziell veränderten Rand reichend war (Abb. 12B).

Abbildung 12: R1-, und Rx-Resektion: **A:** H&E-gefärbtes Leiomyosarkom mit R1-Resektion, Resektion mit Kauter, 20-fache Vergrößerung. **B:** H&E-gefärbtes spindelzelliges Sarkom mit Rx-Resektion (Pfeil), Resektion mit Kauter, Tumor ist bis an die thermisch geschädigten Resektionsränder heranreichend, 20-fache Vergrößerung.

3.2.6 Interstitielles Wachstum

143 der untersuchten Metastasen (61,6 %) zeigten kein interstitielles Wachstum und 89 Metastasen (38,4 %) wiesen ein interstitielles Wachstumsmuster auf (Abb. 8B, 10 und 19).

3.2.7 Satelittenherde

173 der untersuchten Metastasen (74,6 %) zeigten keine Satelittenherde, während bei 59 Metastasen (25,4 %) Satelittenherde festgestellt werden konnten (Abb. 9A und 11A).

3.2.8 ASFC

202 Metastasen (87,1 %) zeigten kein ASFC und 30 Metastasen (12,9 %) wiesen ASFC auf (Abb. 9A, B).

3.2.9 Perivaskuläres Tumorwachstum

Ein perivaskuläres Tumorwachstum wurde in 56 Metastasen (24,1%) festgestellt (Abb. 14A).

3.2.10 Subpleurales Wachstum

Ein subpleurales Wachstum wurde in 31 Metastasen (13,4 %) festgestellt (Abb. 14B).

3.2.11 Intrabronchiale Ausbreitung

9 Metastasen (3,9 %) wiesen eine intrabronchiale Ausbreitung auf (Abb. 8A und 15A).

3.2.12 Tumorregression

Während es bei 209 Metastasen (90,1 %) zu keiner Tumorregression kam, konnte in 23 Fällen (9,9 %) eine Tumorregression festgestellt werden.

Abbildung 13-A: Häufigkeit der mikroskopischen Wachstumsmuster der Lungenmetastasen.

3.2.13 Tumornekrose

Eine Tumornekrose konnte in 50 Metastasen (21 %) festgestellt werden (Abb. 15B).

3.2.14 Alveoläres Wachstum

Ein alveoläres Wachstum konnte in 18 Metastasen (7,9 %) festgestellt werden.

Abbildung 13-B: Häufigkeit der mikroskopischen Wachstumsmuster der Lungenmetastasen

Abbildung 14: Perivaskuläres-, und subpleurales Tumorwachstum:
A: H&E-gefärbtes pleomorphes Sarkom mit perivaskulärem Tumorwachstum (Pfeil), 100-fache Vergrößerung. **B:** H&E-gefärbtes high-grade Sarkom mit subpleuralem Tumorwachstum (Pfeil), Pleurabefall und interstitiellem Wachstum, 20-fache Vergrößerung.

Abbildung 15: Intrabronchiale Ausbreitung und Tumornekrose: **A:** H&E-gefärbtes pleomorphes Sarkom mit intrabronchialer Ausbreitung (Pfeil), 20-fache Vergrößerung. **B:** H&E-gefärbtes glatt begrenztes kolorektales Karzinom mit Tumornekrose (Pfeil), 20-fache Vergrößerung.

3.2.15 Histologisches Erscheinungsbild am Übergang Tumor-Lunge

Resezierte Lungenmetastasen wurden systematisch nach ihrem histologischen Erscheinungsbild am Übergang von Tumor zu gesundem Lungengewebe beschrieben und kategorisiert. Daher wurden sie mikroskopisch in die Kategorien glatt, leicht unscharf und irregulär unterteilt (Abb. 16).

Mikroskopisch hatten 79 Metastasen eine glatte Oberfläche (Abb. 17), 100 Metastasen waren leicht unscharf (Abb. 18) und 53 irregulär begrenzt (Abb. 19).

Abbildung 16: Übergang Tumor-Lunge unter dem Mikroskop

Abbildung 17: Mikroskopisch-glatt: **A:** H&E-gefärbtes glatt begrenztes Leiomyo-sarkom, 20-fache Vergrößerung. **B:** H&E-gefärbtes glatt begrenztes Melanom, 20-fache Vergrößerung.

Abbildung 18: Mikroskopisch-leicht unscharf: **A:** H&E-gefärbtes Osteosarkom, 20-fache Vergrößerung. **B:** H&E-gefärbtes Ewing-Sarkom, 20-fache Vergrößerung.

Abbildung 19: Mikroskopisch-irregulär: **A:** H&E-gefärbtes irregulär begrenztes adeno-squamöses Karzinom der Wange, 20-fache Vergrößerung. **B:** H&E-gefärbtes irregulär begrenztes Kolorektalkarzinom, 20-fache Vergrößerung.

3.3 Systematische Charakterisierung der Radiomorphologie der Metastase

Jede Metastase wurde radiomorphologisch am präoperativen CT des Thorax systematisch charakterisiert. Es wurden die genaue Lokalisation, die Form, die Schärfe der Oberfläche, das Vorhandensein von Spikulae und andere Merkmale dokumentiert (Tab. 2).

3.3.1 Lokalisation

Die seitliche Verteilung der 232 Metastasen teilte sich in 89 linkseitige (38,4 %) und 143 rechtseitige (61,6 %).

Die periphere Lage der Metastasen in der Lunge war mit 56,5 % am häufigsten, während die zentrale Lage nur in 10,3 % der Metastasen festgestellt wurde.

Die Lokalisation der Metastasen nach Segmenteinteilung war wie in Abbildung 20 gezeigt.

Abbildung 20: Lokalisation der Metastasen nach Segmenteinteilung

3.3.2 Form

Die radiologische Form der Metastasen wurde in rund, polyzyklisch und ovalär unterteilt (Abb. 21). Es dominierte die runde Form mit 71 %.

Abbildung 21: Radiologische Form der Metastasen: **A-rund:** Pulmonale Metastase eines malignen Melanoms im Mittellappen. **B-ovalär:** Pulmonale Metastase eines Chondrosarkoms im rechten Unterlappen (S9). **C-polyzyklisch:** Pulmonale Metastase eines Harnblasenkarzinoms im rechten Oberlappen (S2)

3.3.3 Randschärfe im CT

Die Randschärfe im CT wurde in glatt, leicht unscharf, irregulär und wolkig eingeteilt (Abb.22). 86 Metastasen (37,1 %) waren glatt begrenzt im CT-Thorax, 64 (27,6 %) waren leicht unscharf, 33 (14,2 %) waren irregulär und 49 (21,1 %) waren wolkig (Abb. 23, 24, 25 und 26).

Abbildung 22: Randschärfe im CT

Abbildung 23: Metastasen mit radiologisch glatten Rändern. **A:** pulmonale Metastase eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms im linken Unterlappen
B: pulmonale Metastase eines Leiomyosarkoms im linken Oberlappen

Abbildung 24: Metastasen mit radiologisch leicht unscharfen Rändern. **A:** pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im linken Unterlappen **B:** 10 cm große pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im rechten Unterlappen

Abbildung 25: Metastasen mit radiologisch irregulären Rändern. **A:** pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im linken Unterlappen (S6). **B:** Großzellig aufgebautes Adenokarzinom im rechten Unterlappen (S8) (irregulär + Spikulae II).

Abbildung 26: Metastasen mit radiologisch wolkigen Rändern: **A:** pulmonale Metastase eines adenoid-zystischen Karzinoms der Parotis im rechten Oberlappen (S3). **B:** Adenokarzinom im rechten Oberlappen (S1).

3.3.4 Spikulae

Spikulae wurden in 3 Schweregrade eingeteilt:

- Grad I: isolierter Strang (Abb. 28)
- Grad II: mehrere Stränge, welche die halbe Zirkumferenz der Metastase nicht überschreiten sollen (Abb. 25B und 29)
- Grad III: zirkuläre Ausbreitung (Abb. 30)

172 Metastasen (74 %) wiesen keine Spikulae auf, wohingegen bei insgesamt 60 Metastasen (25,8 %) Spikulae der Grade I, II und III vorhanden waren (Abb.27).

Abbildung 27: Spikulae-Grade

Abbildung 28: Spikulae Grad I (isolierter Strang). **A:** pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im rechten Oberlappen (S2). **B:** pulmonale Metastase eines Mammakarzinoms im rechten Oberlappen (S1)

Abbildung 29: Spikulae Grad II (mehrere Stränge < halbe Zirkumferenz): **A:** pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im rechten Oberlappen (S3) (leicht unscharf). **B:** pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im linken Oberlappen (lingula) (irregulär)

Abbildung 30: Spikulae Grad III (zirkuläre Ausbreitung): **A:** NSCLC (Adenokarzinom) im rechten Oberlappen (irregulär). **B:** pulmonale Metastase eines pleomorphen Sarkoms im rechten Unterlappen (leicht unscharf)

3.3.5 Verkalkung

In 212 Metastasen (91,4 %) konnte keine Verkalkung beobachtet werden, während bei 20 Metastasen (8,6 %) Verkalkung vorhanden war (Abb. 31 und 46A).

Abbildung 31: Verkalkung, Spikulae und irreguläre Begrenzung: pulmonale Metastase eines Prostatakarzinoms im linken Oberlappen (S1)

3.3.6 Kavernenbildung

222 Metastasen (95,7 %) zeigten keine Kavernenbildung. 10 Metastasen (4,3 %) wiesen eine Kavernenbildung auf (Abb. 32).

3.3.7 Bronchus- und Gefäßkontakt

12 Metastasen (5,2 %) wiesen einen radiologischen Bronchuskontakt auf, während der radiologische Gefäßkontakt in 25,9 % der Metastasen vorhanden war (Abb. 33).

Abbildung 32: Kavernenbildung: **A:** Metastase eines epitheloiden Sarkoms im Mittellappen (Kavernenbildung, leicht unscharf). **B:** Multiple bipulmonale Metastasen eines Mammakarzinoms (Kavernenbildung, leicht unscharf).

Abbildung 33: Bronchus- und Gefäßkontakt: **A:** Metastase eines kolorektalen Karzinoms im rechten Oberlappen (S2) mit Bronchus- und Gefäßkontakt. **B:** Metastase eines kolorektalen Karzinoms im linken Oberlappen mit Gefäßkontakt.

3.3.8 PET-CT

Nur bei 12 Metastasen (5,2 %) war eine PET-CT vorhanden (Abb. 34).

Abbildung 34: FDG-PET/CT: **A:** Metastase eines kolorektalen Karzinoms im rechten Unterlappen (S8) (Spikulae III, leicht unscharf). **B:** Im FDG-PET/CT ist eine klare vermehrte Stoffwechselaktivität in der Metastase zu sehen.

3.4 Korrelation zwischen radiologischen und mikroskopischen Merkmalen

Tabellen 6, 7 und 8 fassen die Korrelation zwischen radiologischen und mikroskopischen Merkmalen zusammen.

- Von 11 Metastasen, die unter dem Mikroskop eine Pseudokapsel aufwiesen, waren 9 Metastasen (81 %) im CT-Thorax glatt begrenzt. Somit ließ sich eine starke positive Korrelation nachweisen ($p < 0,001$). Hingegen wies keine von den Metastasen mit Pseudokapsel eine irreguläre Begrenzung oder Spikulae im CT-Thorax auf und es bestand somit eine starke negative Korrelation ($p < 0,001$).

- Von den 86 Metastasen, die im CT-Thorax glatt begrenzt waren, wiesen mikroskopisch 4 Metastasen (4,6 %) ein interstitielles Wachstum, 9 Metastasen (10,4 %) Satellitenherde, keine Metastase ASFC, 4 Metastasen (4,6 %) V1, 2 Metastasen (2,3 %) L1, 3 Metastasen (3,4 %) R1 und 9 Metastasen (10,4 %) Pleurabefall auf. Somit bestand eine starke negative Korrelation zwischen Glatt-Begrenzung im CT und allen mikroskopischen aggressiven Ausbreitungsmustern ($p < 0,001$) (Tab. 7 und 8).
- Von den 33 Metastasen, die im CT-Thorax irregulär begrenzt waren, wiesen mikroskopisch 24 Metastasen (73 %) ein interstitielles Wachstum ($p = 0,009$), 17 Metastasen (51 %) Satellitenherde, 13 Metastasen (39 %) ASFC und 7 Metastasen (21 %) Pleurabefall auf. Es bestand somit eine positive Korrelation zwischen Irregulär-Begrenzung im CT und den mikroskopisch aggressiven Ausbreitungsmustern.
- Von den 49 Metastasen, die im CT-Thorax wolkig waren, wiesen mikroskopisch 33 Metastasen (67 %) ein interstitielles Wachstum ($p = 0,02$), 9 Metastasen (18,3 %) Satellitenherde, 5 Metastasen (10,2%) ASFC, 3 Metastasen (6,1%) V1, 2 Metastasen (4%) L1, 4 Metastasen (8,1 %) R1 und 15 Metastasen (30 %) Pleurabefall auf. Besonders ist hier auffällig die positive Korrelation zwischen dem radiologischen wolkigen Befund und dem interstitiellen Wachstum ($p=0,02$).
- Die Abbildung (36) zeigt, dass radiomorphologisch ausgeprägte Spikulae (Grad III) immer mit mikroskopisch unscharfer Oberfläche (100%) und häufig (76 %) mit interstitieller Ausbreitung einhergeht. Weiterhin ist zu erkennen, dass die Metastase nie eine glatte Oberfläche unter dem Mikroskop aufweist, wenn Spikulae vorhanden sind, im Sinne einer negativen Korrelation.

3.4.1 Korrelation zwischen „Übergang Tumor-Lunge“ in der Histologie und der korrespondierenden „Randschärfe“ im CT-Thorax

Tab. 6 und Abb. 35 fassen die Korrelation zwischen „Übergang Tumor-Lunge“ in der Histologie und der „Randschärfe“ im CT-Thorax zusammen. In der Tabelle ist ersichtlich, dass eine glatt begrenzte Metastase im Thorax-CT auch mikroskopisch

in den meisten Fällen glatt erscheint. Die Übereinstimmung ist mit 83 % statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Gleiches gilt für leicht unscharfe Metastasen. Die Übereinstimmung zwischen CT und Mikroskopie beträgt 87 %.

Bei eindeutig irregulären Herden ist die Übereinstimmung sogar 93 %.

Von den 49 Metastasen, die im CT-Thorax wolkig waren, waren mikroskopisch 3 Metastasen (6 %) glatt $p < 0,001$, 28 (57%) leicht unscharf und 18 (36%) irregulär begrenzt (Tab. 6). Somit korreliert der radiologisch wolkige Befund mit nicht-glatter Oberfläche unter dem Mikroskop. In Einzelfällen kann bei glatt begrenzter Metastase ein Entzündungsinfiltrat radiologisch als wolkige Randbegrenzung imponieren.

Tabelle 6: Korrelation zwischen „Übergang Tumor-Lunge“ in der Histologie und „Randschärfe“ im CT-Thorax

CT-Thorax		Mikroskop		Übereinstimmung
glatt begrenzt	86 (37%)	glatte Oberfläche	79 (34%)	72 (83%)
leicht unscharf	64 (27%)	leicht unscharf	100 (43%)	56(87%)
irregulär	33(14%)	irregulär	53 (23%)	31(93%)
wolkig	49(21%)	glatt	3	6%
		leicht unscharf	28	57%
		irregulär	18	36%

Tabelle 7: Korrelation zwischen radiologischen und mikroskopischen Merkmalen

Radiologische Merkmale	Mikroskopische Merkmale							
	Pseudo-kapsel	Interstitielles Wachstum	Satelliten-Herd	ASFC	V1	L1	R1	Pleura-befall
	11	89	59	30	16	15	14	43
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Glatt 86 (37%)	9/77	4/82	9/77	0/86	4/82	2/84	3/80	9/77
	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Irrregulär 33 (14%)	0/33	24/9	17/16	13/20	3/30	5/28	2/31	7/25
	p<0,001	p=0,009	p= n.s.	p= n.s.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,001
Wolkig 49 (21%)	2/47	33/16	9/40	5/44	3/46	2/47	4/41	15/34
	p<0,05	p=0,02	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,07
Leicht unscharf 64 (27%)	0/64	28/36	24/40	12/52	6/58	6/58	5/85	12/52
	p<0,001	p=n.s	p=0,046	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Spikulae	Kein 172 (74%)	11/161	48/124	32/140	13/159	8/164	6/166	10/155
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p>0,001	p<0,001
	Grad-I 18(9%)	0/18	9/9	5/13	4/14	1/17	3/15	1/17
		p<0,001	p=n.s.	p=0,059	p=0,02	p<0,001	p=0,005	p<0,001
	Grad-II 25 (11%)	0/25	19/6	14/11	10/15	4/21	4/21	1/24
		p<0,001	p=0,009	n.s.	n.s.	p=0,001	p=0,001	p<0,001
	Grad-III 17(7%)	0/17	13/4	8/9	3/14	3/14	2/15	2/15
		p<0,001	p=0,03	n.s.	n.s.	p=0,008	p=0,002	p=0,002

Tabelle 8: Kreuztabellierung mikroskopischer Merkmale und Radiomorphologie

Mikroskopische Merkmale	Radiomorphologisch	Metastasen Nummer (mikro. /radio.)	p
Interstitielles Wachstum	glatt	4 / 86	< 0.001
STAS/ASFC	glatt	0 / 86	< 0.001
V1	glatt	4 / 86	< 0.001
L1	glatt	2 / 86	< 0.001
Pseudokapsel	irregulär	0 / 33	< 0.001
glatte Oberfläche	wolkig	3 / 46	< 0.001
Interstitielles Wachstum	wolkig	16 / 33	= 0.02
glatte Oberfläche	Spikulae	79 / 0	< 0.001
L1, V1 oder Interstitielles Wachstum	Spikulae	46/60	< 0.001

Abbildung 35: Randschärfe (CT) vs. Übergang Tumor-Lunge (Mikroskop)

Abbildung 36: Spikulae (CT) vs. glattes, leicht unscharfes, irreguläres und interstitielles Wachstum (mikroskopisch)

3.4.2 Korrelation Beispiel 1

Abbildung 37: Epitheloides Sarkom im linken Oberlappen: **A,B:** Radiomorphologisch irregulär, Spikulae G II-III und Pleurabefall (Pfeil zeigt Lappenspalt). **C,D:** Mikroskopisch irregulär, interstitielles Wachstum, Pleurabefall (C-Pfeil), Satellitenherd (D-Pfeil), und V1 (D), H&E-Färbung, 20-fache Vergrößerung

3.4.3 Korrelation Beispiel 2

Abbildung 38: Kolorektales Karzinom in der Lingula. **A, B:** Radiomorphologisch irregulär mit Spikulae Grad-III. **C, D:** Mikroskopisch irregulär mit interstitieller Ausbreitung, ASFC (kleine Pfeile) und Satellitenherd (größer Pfeil) (H&E-Färbung, 2X)

3.4.4 Korrelation Beispiel 3 und 4

Abbildung 39: Metastase eines Ewing-Sarkoms im Mittellappen: **A:** Radiomorphologisch glatt. **B:** Mikroskopisch glatt mit Pseudokapsel (Pfeil) (H&E-Färbung, 2X)

Abbildung 40: Metastase eines pleomorphen Sarkoms rechter Unterlappen: **A:** Radiomorphologisch leicht unscharf mit Spikulae G-III. **B:** Mikroskopisch leicht unscharf mit interstitieller Ausbreitung (H&E-Färbung, 2X)

3.4.5 Korrelation Beispiel 5

Abbildung 41: 2 Metastasen eines Chondrosarkoms (gleicher Patient):
A, B: Mittellappen, radiomorphologisch glatt, mikroskopisch glatt (H&E-Färbung, 2X)
C, D: Rechter Unterlappen, radiomorphologisch leicht unscharf, mikroskopisch leicht unscharf (H&E-Färbung, 2X)

3.4.6 Korrelation Beispiel 6

Abbildung 42: 2 Metastasen eines kolorektalen Karzinoms (gleicher Patient):
A, B, C: S7 rechts zentral, radiomorphologisch glatt, mikroskopisch glatt (H&E-Färbung, 2X). **D, E, F:** S1 rechts peripher, radiomorphologisch leicht unscharf/wolkig, mikroskopisch leicht unscharf (H&E-Färbung, 2X)

3.4.7 Korrelation Beispiel 7 und 8

Abbildung 43: Metastase eines adenoidzystischen Carcinoms im rechten Unterlappen: **A:** Radiomorphologisch glatt. **B:** Mikroskopisch glatt mit V1 (Pfeil) (H&E-Färbung, 2X)

Abbildung 44: NSCLC im rechten Oberlappen: **A:** Radiomorphologisch irregulär/wolkig **B:** Mikroskopisch irregulär (H&E-Färbung, 2X)

3.4.8 Korrelation Beispiel 9 und 10

Abbildung 45: Metastase eines Leiomyosarkoms im linken Unterlappen:

A: Radiomorphologisch glatt. **B:** Mikroskopisch glatt (H&E-Färbung, 2X).

C: Mikroskopisch glatt (Aktin 500-Färbung, 2X)

Abbildung 46: Metastase eines pleomorphen Sarkoms im linken Oberlappen:

A: Radiomorphologisch glatt. **B:** Mikroskopisch glatt (H&E-Färbung, 2X).

3.4.9 Korrelation Beispiel 11

Abbildung 47: Metastase eines Chondrosarkoms im linken Unterlappen:
A: Radiomorphologisch glatt. **B:** Mikroskopisch glatt (H&E-Färbung, 2X)

4 DISKUSSION

4.1 Sicherheitsabstand bei Lungenmetastasen

Eine anatomische Resektion der Lungenmetastase mit systematischer Lymphadenektomie wäre optimal, um das Risiko eines lokalen intrapulmonalen Rezidivs zu minimieren. Da der Vorteil der Metastasenresektion besonders im Fall von multiplen Metastasen fraglich ist, gibt es eine weit verbreitete Akzeptanz, gewebeschonend zu operieren, wann immer dies möglich ist. Auf der anderen Seite bergen zu kleine Sicherheitsabstände das Risiko eines lokalen intrapulmonalen Rezidivs, welches der Thoraxchirurg mit adäquatem Sicherheitsabstand verhindern könnte.

Der minimal-notwendige Abstand kann in soliden Organen wie der Leber 3 mm und weniger sein (Konopke et al. 2008), ist aber bei der Lunge bisher nicht systematisch untersucht.

Die bisher geltende Empfehlung für die Lungen-Metastasenchirurgie ist im Allgemeinen ein Sicherheitsabstand von 5-10 mm (Rusch et al. 1995), bei kleinen Kolorektal-Metastasen auch weniger (3 mm) (Welter et al. 2011).

Die Chance auf langfristige Rezidiv-Freiheit nach Metastasektomie hängt von der Biologie des Tumors, der Menge unerkannter Mikrometastasen und vor allem von der Vollständigkeit der Metastasenresektion ab (Pfannschmidt et al. 2006, Smith et al. 2009).

In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde gezeigt, dass das Auftreten von lokalen intrapulmonalen Rezidiven höher ist, wenn die Metastase größer als 5 mm ist und wenn der Sicherheitsabstand 7 mm oder geringer ist. Hingegen wies die mikroskopisch glatte Oberfläche geringere Raten an Lokalrezidiven auf (Welter et al. 2017).

Die Erfahrung, dass trotz erreichter R0-Resektion in der Lunge lokale Metastasenrezidive auftreten, spricht dafür, dass der Sicherheitsabstand nicht auf jede Metastasenhistologie, jede Metastasengröße und jede Metastasenlokalisation gleichermaßen anzuwenden ist (Shiono et al. 9/2005) (Welter et al. 2017).

Allgemeine Empfehlungen zum Sicherheitsabstand werden daher dem komplexen Einzelfall nicht gerecht.

4.2 Aggressive Wachstumsmuster als prognostische Faktoren

Im Gegensatz zur Struktur solider Organe bietet das Lungengewebe aufgrund der schwammartigen Architektur mit Alveolarräumen, interlobulären Septen und einem reichhaltigen Kapillarnetzwerk zahlreiche Möglichkeiten zur Tumorzell dissemination (Welter et al. 2011, Shiono et al. 2005). Dieser Fakt könnte die größeren Sicherheitsabstände erklären, die in der Metastasen chirurgie der Lunge notwendig sind.

Es wurde wissenschaftlich gezeigt, dass aggressive Ausbreitungsmuster (interstitielles Wachstum, ASFC, Satellitenherde, Pleurabefall, V1 und L1) mit erhöhten Raten an Lokalrezidiven und einer schlechteren Prognose einhergehen (Shiono et al. 1/2005, Shiono et al. 9/2005, Welter et al. 2012, Welter et al. 2017).

Bei einer Arbeit von Welter et al. wurde das Vorhandensein von interstitiellem Wachstum ($P = 0,008$) als Risikofaktor für den Tod und somit als starker Prädiktor für das Überleben identifiziert. Der Pleurabefall ($P = 0,007$) und die Größe der Metastase > 5 mm erwiesen sich als Risikofaktoren für lokale intrapulmonale Rezidive (Welter et al. 2012).

Weiterhin waren in anderer Studie folgende aggressive Wachstumsmuster stark miteinander korreliert: interstitielles Wachstum und L1 ($p = 0,002$), interstitielles Wachstum und V1 ($p < 0,001$), V1 und Satellitenherden ($p = 0,009$), interstitielles Wachstum und Pleurabefall ($p = 0,004$) (Welter et al. 8/2011).

Yeong et al. haben gezeigt, dass kolorektale Lungenmetastasen nach drei histologischen Ausbreitungsmustern wachsen: das aerogene, das Lungenparenchym komprimierende und das desmoplastische Muster. Das aerogene Muster wurde bei 29,4 % ($n = 27$) der Patienten gefunden und war mit einer schlechteren Prognose verbunden. Weiterhin war die 5-Jahres-Überlebensrate ab der Diagnose des kolorektalen Karzinoms bei Patienten mit einem aerogenen Muster tendenziell geringer als bei denjenigen, die ein nicht-

aerogenes Muster aufwiesen. In der multivariaten Cox-Analyse erschien das aerogene Muster als unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Gesamtüberleben (Yeong et al. 2018).

ASFC (aerogenous spread of floating cancer cell clusters) wurde definiert als kleine Tumorzellverbände/Tumorzellkomplexe, die sich frei flottierend in den Alveolen über den Rand des Haupttumors hinaus ausbreiten. Welter et al. (2011, 2017) und Shiono et al. (2005) konnten nachweisen, dass ASFC mit erhöhten Raten an Lokalrezidiven und einer schlechteren Prognose verbunden ist.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich auch mit der aerogenen Verbreitung bzw. STAS (spread through air spaces) beschäftigt. Kadota et al. haben gezeigt, dass das Vorhandensein von STAS ein signifikanter Risikofaktor für Lokalrezidive von kleinen Lungenadenokarzinomen ist. Weiterhin haben sie vorgeschlagen, dass STAS formal als ein Muster der Invasion bei Lungenadenokarzinomen anerkannt werden sollte (Kadota et al. 2015).

Die Ergebnisse von Lu et al. deuten darauf hin, dass STAS einer der prognostisch bedeutendsten histologischen Befunde bei Plattenepithelkarzinomen der Lunge ist (Lu et al. 2017).

Dieser Hintergrund führt uns zu der Folgerung, dass Lungenmetastasen mit aggressivem lokalem Wachstum größere Sicherheitsabstände benötigen als Läsionen mit einer glatten Oberfläche.

4.3 Mikroskopische Wachstumsmuster und Radiomorphologie

Da die aggressiven Ausbreitungsmuster erst nach Operation unter dem Mikroskop zu erkennen sind, haben wir uns die Frage gestellt, ob man in der präoperativen CT-Bildgebung bereits erkennen kann, ob die Metastase aggressiv wächst und einen großen Sicherheitsabstand erfordert oder nicht. Daher haben wir diese prospektive Studie durchgeführt, wobei die Lungenmetastasen anhand der CT-Morphologie und der Mikroskopie verglichen wurden.

Unserer Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass ein Zusammenhang zwischen

radiomorphologischem Erscheinungsbild einer Metastase im CT-Thorax und ihrem mikroskopischen Wachstumsmuster besteht. Dieser Zusammenhang konnte sowohl bei dem Vergleich der Randschärfe im CT und unter dem Mikroskop als auch bei der Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Spikulae und aggressiven Ausbreitungsmustern bestätigt werden.

Lederlin et al. haben Ausbreitungsmuster von pulmonalen Adenokarzinome in der CT-Bildgebung mit der Histologie verglichen. Auch hierbei wurde ein Zusammenhang zwischen CT-Erscheinungsbild eines Adenokarzinom-Subtyps und seinem mikroskopischen Wachstumsmuster bestätigt und die dominante Randschärfe im CT wurde als geeignetes Merkmal identifiziert, um den vorherrschenden Adenokarzinom-Histotyp zu bestimmen (Lederlin et al. 2013).

4.3.1 Radiologische glatte Begrenzung

Ein glatter Knoten in der Lunge steht jedoch gewöhnlich in Zusammenhang mit einer benignen Läsion wie Hamartom oder Metastasierung bei Patienten mit bekannten Malignität in der Anamnese (Seemann et al. 2000). Wenn sich ein solcher glatter Knoten als pulmonales Adenokarzinom herausstellt, wiesen die Ergebnisse von Lederlin et al. darauf hin, dass dieser Tumor wahrscheinlich einen höheren Prozentsatz an solidem Wachstum und somit ein schlechteres Überleben haben kann im Vergleich zu Adenokarzinome mit anderen vorherrschenden Randtypen (Lederlin et al. 2013). Hier haben Lederlin et al. im Vergleich zu unserer Studie zum einen nur pulmonale Adenokarzinome untersucht, zum anderen war der Ausdruck glatt in Lederlin et al. Studie etwas breiter als in unserer Studie bzw. teilweise der glatten Herde in Lederlin Studie würden vielleicht in unserer Studie als „leicht unscharf“ eingestuft (siehe Lederlin et al. 2013 Abb1 a).

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass etwa 37 % aller Lungenmetastasen eine glatte Oberfläche im CT haben und mikroskopisch in den meisten Fällen (83 %, $p < 0,001$) ebenfalls glatt erscheinen. Ferner zeigt sich, dass etwa 89 % von den glatt- begrenzten Metastasen im CT keine mikroskopische aggressive Ausbreitung

aufweisen und daher mit kleinem Sicherheitsabstand reseziert werden können (Tab. 6, 7 und 8, Abb. 35).

Welter et al. haben 183 Patienten mit insgesamt 412 Lungenmetastasen mikroskopisch untersucht, wobei etwa 40 % aller Lungenmetastasen eine glatte Oberfläche unter dem Mikroskop aufwiesen und daher mit kleinem Sicherheitsabstand reseziert werden können (Welter et al. 2017).

4.3.2 Spikulae

Spikulae sind allgemein ein Zeichen der Malignität im CT. Wir haben geschaut, welche Bedeutung Spikulae bei Metastasen haben.

Anhand unserer Studie konnten wir demonstrieren, dass das Auftreten von Spikulae im CT mit den mikroskopisch identifizierten aggressiven Ausbreitungsmustern korreliert. Besonders auffällig war die positive Korrelation zwischen Spikulae und interstitiellem Wachstum, mit Satellitenherden und mit einer mikroskopisch irregulären Oberfläche sowie die stark negative Korrelation zwischen Spikulae und einer mikroskopisch glatten Begrenzung (Tab. 7, 8 Abb. 36). Von chirurgischer Bedeutung ist der häufige Zusammenhang von Spikulae und dem Vorhandensein von L1, V1 oder interstitiellem Wachstum (Tab. 8).

Lederlin et al. haben gezeigt, dass das Vorhandensein von Spikulae beim Adenokarzinom der Lunge signifikant seltener mit einem prognostisch günstigen lepidischen Wachstum assoziiert ist ($p = 0.018$) und damit ein ungünstiger Prognosefaktor (Lederlin et al. 2013).

Die vorliegende Studie ergänzt die bestehende Literatur, welche Spikulae als Zeichen der Malignität identifizierte (Furuya et al. 1999, Gurney et al. 1993, Seemann et al. 1999, Winer-Muram 2006, Yang et al. 2018, Zwirewich et al. 1991).

Unsere Ergebnisse führen uns daher zu der Annahme, dass eine Resektion mit mindestens weitem Sicherheitsabstand zu empfehlen ist, wenn CT-morphologisch Spikulae vorhanden sind.

4.3.3 Irreguläre und wolkige CT-Befunde

Die Milchglas- bzw. subsoliden Metastasen wurden in dieser Studie als wolkig bezeichnet. Diese wolkigen Metastasen korrelierten mit nicht-glatte Oberfläche unter dem Mikroskop (Tab.6). Weiterhin ließ sich auch eine positive Korrelation ($p = 0,02$) zwischen dem radiologisch wolkigen Befund und dem interstitiellen Wachstum nachweisen (Tab.8).

Außerdem wurde gezeigt, dass eine positive Korrelation zwischen der irregulären Begrenzung im CT und den unter dem Mikroskop erkannten aggressiven Ausbreitungsmustern besteht.

Andererseits war eine irreguläre oder wolkige Oberfläche in der CT-Untersuchung stark korreliert mit der Anwesenheit von mindestens einer der aggressiven Ausbreitungsmuster unter dem Mikroskop ($p < 0,001$), was auf eine aggressive Tumor-Ausbreitung in das umgebende Lungengewebe hinweist. Nur 2,6 % davon schienen eine mikroskopisch ermittelte glatte Oberfläche zu haben.

Pathologisch gesehen sind subsolide Herden (GGO) (ground-glass opacity) ein unspezifischer Befund, der aus verschiedenen malignen oder gutartigen Störungen resultieren kann, wie Lungenadenokarzinom, partielle Luftraumfüllung, erhöhtes kapillares Blutvolumen, interstitielle Verdickung, partiell Kollaps von Lungenalveolen, oder eine Kombination davon (Hansell et al. 2008). Frühere Studien haben vorgeschlagen, dass subsolide Lungenherde (ground-glass) wahrscheinlicher bösartig sind als solche mit soliden Anteilen. Sie können aber auch in gutartigen Knötchen gefunden werden (Henschke et al. 2002, Oh et al. 2007). Subsoliden Knötchen stellen daher häufig eine diagnostische Herausforderung für die Kliniker dar (Yang et al 2018).

Yang et al. haben retrospektiv benigne und maligne GGO Läsionen untersucht. In pGGNs (pure ground-glass noduls) hatten die Läsionen mit gut definierten Grenzen und höherer Dichte (average CT-Value) einen höheren prädiktiven Wert für Malignität (Yang et al. 2018). Da wir die GGO Läsionen radiomorphologisch immer als wolkig bezeichnet haben, scheint ein Vergleich, Angesichts der glatten Begrenzung, zwischen unseren Ergebnissen und Yang et al. Ergebnisse sinnlos.

Zusammengefasst haben wir festgestellt, dass eine hohe Übereinstimmung zwischen Radiomorphologie von Lungenmetastasen und ihrem mikroskopischen Erscheinungsbild besteht. Besonders zu berücksichtigen ist die rasante Entwicklung in der CT- Technologie, und Möglichkeiten in der Mustererkennung (Radiomics) welche unsere Ergebnisse wichtiger macht.

Radiologisch glatte Metastasen haben in der Regel keine aggressiven Ausbreitungsmuster in das umgebende Lungengewebe und der Nachweis von Spiculae weist sehr häufig darauf hin, dass aggressive Ausbreitungsmuster vorhanden sind.

Unsere naheliegende Hypothese, dass radiomorphologisch glatte Herde mit marginalem Sicherheitsabstand reseziert werden sollen, muss in weiteren Studien geprüft werden.

Diese Ergebnisse könnten besonders für diejenigen Patienten mit zentralen oder intermediären Lungenmetastasen hilfreich sein, bei denen der Chirurg in Bezug auf die OP-Entscheidung (radikal anatomische Resektion vs. Enukleation mit Rezidiv-Gefahr) unentschieden ist. Aufgrund unserer Studie empfehlen wir eine Enukleation bzw. extraanatomische Resektion der Metastase, wenn sie im CT glatt begrenzt ist und keine Spikulae aufweist. Dahingegen ist eher eine anatomische Segment- oder Lappenresektion zu empfehlen, wenn die Metastase spikuliert ist und/oder eine irreguläre Begrenzung im CT aufweist.

4.4 Individuelle Operationskonzepte sind notwendig

Anhand unserer Studie lässt sich feststellen, dass unterschiedliche Lungenmetastasen, auch innerhalb des gleichen Patienten, unterschiedliche Wachstumsmuster zeigen können (Abb. 41 und 42). Eine individuelle Operationsplanung erscheint daher nicht nur für jeden Patienten, sondern für jeder einzelne Metastase erforderlich.

4.5 Stärken und Limitationen

Die Stärke der Studie ist, dass wir aufgrund der hohen Fallzahl relativ sicher sagen können, dass glatte Metastasen im CT auch mikroskopisch in den meisten Fällen glatt erscheinen und wahrscheinlich bei marginaler Resektion keine Tumorzellen lokal zurückbleiben.

Schwächen der Studie sind vor allem die subjektive Beurteilung von radiologischen Befunden. Weiterhin könnten Interpretationsfehler aufgetreten sein, weil ein Teil der CT-Aufnahmen mit Schichten von 5 mm und andere mit Schichten von 1 mm eingegangen sind. Ein Fehler kann sich hier allerdings nur bei vermeintlich glatten Herden in der 5mm Auflösung ergeben, die vielleicht bei größerer Detailauflösung „leicht unscharf“ eingestuft würden. Daher könnten einige Details an der Oberfläche einer Läsion in Abschnitten von 5 mm, verglichen mit denen von 3 mm oder dünner, übersehen werden. Dies könnte dazu führen, dass mehr Läsionen als glatt charakterisiert werden als in 1 mm CT-Scans wahrscheinlich zu finden ist. Da wir im Zweifelsfall eine höhere Vergrößerung verwandten, sind wir der Meinung, dass diese Verzerrung gering ist und unsere wichtigste Schlussfolgerung nicht einschränkt.

Ein weiteres Dilemma ist der Vergleich von 4 Kategorien in der CT-Morphologie (glatt, leicht unscharf, irregulär, wolkig) mit 3 mikroskopischen Kategorien (glatt, leicht unscharf, irregulär). Bei der Planung einer neuen Studie müsste dieses Dilemma unbedingt aufgelöst werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Um die Frage zu beantworten, ob man in der präoperativen computertomographischen (CT) Bildgebung bereits erkennen kann, ob eine Metastase aggressiv wächst und einen großen Sicherheitsabstand bei der Resektion erfordert oder nicht, wurde in dieser Studie die CT-Morphologie und die Mikroskopie von 232 Lungenmetastasen verglichen.

Anhand unserer Studie können wir folgendes demonstrieren:

- Eine aggressive Tumorausbreitung kann im CT-Bild bereits erkannt werden.
- Lungenmetastasen, die eine glatte Oberfläche im CT haben, erscheinen mikroskopisch in den meisten Fällen (83 %, $p < 0,001$) ebenfalls glatt. Ferner weisen etwa 89 % von den glatten begrenzten Metastasen im CT keine mikroskopisch aggressive Ausbreitung auf und können daher wahrscheinlich mit kleinem Sicherheitsabstand reseziert werden.
- Eine irreguläre oder wolkige Oberfläche in der CT-Untersuchung korreliert mit der Anwesenheit von mindestens einer der aggressiven Ausbreitungsmuster unter dem Mikroskop ($p < 0,001$). Eine Resektion mit weitem Sicherheitsabstand erscheint sinnvoll.
- Unterschiedliche Lungenmetastasen innerhalb des gleichen Patienten können unterschiedliche Wachstumsmuster zeigen. Eine individuelle Einschätzung jeder Metastase ist daher erforderlich.
- Das Auftreten von Spikulae im CT weist sehr häufig auf das Vorhandensein von L1, V1 oder interstitielles Wachstum hin. Es besteht somit eine starke positive Korrelation zwischen Spikulae und aggressiven Ausbreitungsmustern. Eine Resektion mit mindestens weitem Sicherheitsabstand erscheint sinnvoll.

Zusammenfassend stellen die Befunde dieser Arbeit dar, dass eine enge Korrelation zwischen radiomorphologischem Erscheinungsbild einer Metastase und ihrem mikroskopischen Wachstumsmuster besteht. Es kann daher unter Berücksichtigung der CT-Bildgebung bereits präoperativ festgelegt werden, welcher Sicherheitsabstand intraoperativ eingehalten werden muss, um ein lokales intrapulmonales Tumorrezidiv zu verhindern.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Barney, JD., Churchill, ED. (1939): Adenocarcinoma of the kidney with metastases to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. J Urol. 42, 269-276.
2. Beyer, T., Townsend, DW., Brun, T., Kinahan, PE., Charron, M., Roddy, R., Jerin, J., Young, J., Byars, L., Nutt, R. (2000): A combined PET/CT scanner for clinical oncology. J Nucl Med. 41, 1369-1379.
3. Connolly, JE. Jr., Erasmus, JJ., Patz, EF. Jr. (1999): Thoracic manifestations of breast carcinoma: Metastatic disease and complications of treatment. Clin Radiol. 54, 487-494.
4. Detterbeck, FC., Grodzki, T., Gleeson, F., Robert, J.H. (2010): Imaging Requirements in the Practice of Pulmonary Metastasectomy. J Thorac Oncol, 5, 134-139.
5. Diederich, S. (2004): Radiological diagnosis of pulmonary metastases: Imaging findings and diagnostic accuracy. Radiologie 44, 663-670.
6. Furuya, K., Murayama, S., Soeda, H., Murakami, J., Ichinose, Y., Yabuuchi, H., Katsuda, Y., Koga, M., Masuda, K. (1999): New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT. Acta Radiol. 40, 496-504.
7. Graeter T (2015): Lungenmetastasen. In Müller, M.R., Watzka, S. B. (Eds.): Expertise Thoraxchirurgie. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag. 9, S. 264-270.
8. Guandalini, M., Steinke, K., Francesconi, A. (2009): Pulmonary metastases from cervical adenocarcinoma regress to a 'hole' lot of nothing. J Thorac Oncol. 4, 552-554.
9. Gurney, JW., Lyddon, DM., McKay, JA. (1993): Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. Radiology. 186, 415–422.
10. Hansell, DM., Bankier, AA., MacMahon, H., McLoud, TC., Müller, NL., Remy, J. (2008). Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology. 246, 697-722.

11. Henschke, CI., Yankelevitz, DF., Mirtcheva, R., McGuinness, G., McCauley, D., Miettinen, OS.; ELCAP Group. (2002): CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 178, 1053-7.
12. Inoue, M., Ohta, M., Iuchi, K., Matsumura, A., Ideguchi, K., Yasumitsu, T., Nakagawa, K., Fukuhara, K., Maeda, H., Takeda, S., Minami, M., Ohno, Y., Matsuda, H., Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. (2004): Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 78, 238-244.
13. Jung, JI., Kim, HH., Park, SH, Song, SW., Chung, MH., Kim, HS., Kim, KJ., Ahn, MI., Seo, SB., Hahn, ST. (2004): Thoracic manifestations of breast cancer and its therapy. *Radiographics.* 24, 1269-1285.
14. Kadota, K., Nitadori, J., Sima, CS., Ujiie, H., Rizk, NP., Jones, DR., Adusumilli, PS., Travis, WD. (2015): Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 10, 806-14.
15. Konopke, R., Kersting, S., Makowiec, F., Gassmann, P., Kuhlisch, E., Senninger, N., Hopt, U., Saeger, HD. (2008): Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough? A multicenter analysis of the GAST Study Group. *World J Surg.* 32, 2047-56.
16. Kreisman, H., Wolkove, N., Finkelstein, HS., Cohen, C., Margolese, R., Frank, H. (1983): Breast cancer and thoracic metastases: review of 119 patients. *Thorax.* 38, 175-179
17. Kühl, H. (2015): Radiologische Diagnostik von pulmonalen Metastasen. In: Limmer, S. (Ed.): *Lungenmetastasen*. Berlin Heidelberg: Springer. 5, S. 27-48.
18. Lederlin, M., Puderbach, M., Muley, T., Schnabel, PA., Stenzinger, A., Kauczor, HU., Heussel, CP., Herth, FJ., Hoffmann, H., Dienemann, H., Weichert, W., Warth, A. (2013): Correlation of radio- and histomorphological pattern of pulmonary adenocarcinoma. *Eur Respir J.* 41, 943-51.

19. Limmer, S. (2015): Lungenmetastasen. Berlin Heidelberg: Springer. 1, S. 2-5.6, S. 52-64.
20. Loehe, F., Kobinger, S., Hatz, RA., Helmberger, T., Loehrs, U., Fuerst, H. (2001): Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 72, 225-229.
21. Lu, S., Tan, KS., Kadota, K., Eguchi, T., Bains, S., Rekhtman, N., Adusumilli, PS., Travis, WD. (2017): Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 12, 223-234.
22. Mannix, EP. (1953): Resection of multiple pulmonary metastases fourteen years after amputation for osteochondrogenic sarcoma of tibia; apparent freedom from recurrence two years later. *J Thorac Surg.* 26, 544-549.
23. Meimarakis, G., Angele, MK., Schneider, C. (2010): Impact of systematic lymph node dissection in the resection of pulmonary metastases of solid extrapulmonary tumours. *Zentralbl Chir.* 135, 556-563.
24. Oh, JY., Kwon, SY., Yoon, HI., Lee, SM., Yim, JJ., Lee, JH., Yoo, CG., Kim, YW., Han, SK., Shim, YS., Kim, TJ., Lee, KW., Chung, JH., Jheon, SH., Sung, SW., Lee, CT. (2007): Clinical significance of a solitary ground-glass opacity (GGO) lesion of the lung detected by chest CT. *Lung Cancer.* 55, 67-73.
25. Pastorino, U., Buyse, M., Friedel, G., Ginsberg, RJ., Girard, P., Goldstraw, P., Johnston, M., McCormack, P., Pass, H., Putnam, JB. Jr., International Registry of Lung Metastases. (1997): Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 113, 37-49.
26. Patel, AM., Ryu, JH. (1993): Angiosarcoma in the lung. *Chest.* 103, 1531–1535.
27. Pfannschmidt, J., Klode, J., Muley, T., Dienemann, H., Hoffmann, H. (2006): Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 54, 489–92.
28. Pfannschmidt, J., Klode, J., Muley, T., Dienemann, H., Hoffmann, H. (2006): Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg.* 81, 448–454.

29. Rusch, VW. (1995): Pulmonary metastectomy: current indications. *Chest*. 107, 322–32.
30. Saito, Y., Omiya, H., Kohno, K., Kobayashi, T., Itoi, K., Teramachi, M., Sasaki, M., Suzuki, H., Takao, H., Nakade, M. (2002): Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002. 124, 1007-1013.
31. Seemann, MD., Staebler, A., Beinert, T., Dienemann, H., Obst, B., Matjko, M. (1999): Usefulness of morphological characteristics for the differentiation of benign from malignant solitary pulmonary lesions using HRCT. *Eur Radiol*. 9, 409-17.
32. Seemann, MD., Seemann, O., Luboldt, W., Luboldt, W., Bonél, H., Sittek, H., Dienemann, H., Staebler, A. (2000): Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer*. 29, 105–124.
33. Seo, JB., Im, JG., Goo, JM., Chung, MJ., Kim, MY. (2001): Atypical pulmonary metastases: Spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 21, 403–417.
34. Shiono, S., Ishii, G., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Murata, Y., Tsuta, K., Nishiwaki, Y., Kodama, T., Ochiai, A. (Jan 2005): Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg*. 79, 278-82.
35. Shiono, S., Ishii, G., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Murata, Y., Tsuta, K., Kim, YH., Nishiwaki, Y., Kodama, T., Iwasaki, M., Ochiai, A. (Sep 2005): Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg*. 80, 1040-5.
36. Smith, R., Pak, Y., Kraybill, W., Kane, JM. (2009): Factors associated with actual longterm survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *Eur J Surg Oncol*. 35, 356–61.
37. Thomford, NR., Woolner, LB., Clagett, OT. (1965): The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 49, 357-363.

38. Veronesi, G., Petrella, F., Leo, F., Solli, P., Maissoneuve, P., Galetta, D., Roberto, G., Pelosi, G., Pas, T. D., Spaggiari, L. (2007): Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 133, 967-972.
39. Weinlechner, JW. (1889): Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung. *Med Wochenschr.* 20, 623-627.
40. Welter, S., Jacobs, J., Krbek, T., Krebs, B., Stamatis, G. (2007): Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 84, 203-10.
41. Welter, S., Theegarten, D., Trarbach, T., Maletzki, F., Stamatis, G., Tötsch, M. (2011): Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 141, 1218–22.
42. Welter, S., Grabellus, F., Bauer, S., Schmid, KW., Stamatis, G., Tötsch, M. (2011): Growth patterns of lung metastases from sarcomas. *Virchows Arch.* 459, 213-19.
43. Welter, S., Arfanis, E., Christoph, D., Hager, T., Roesel, C., Aigner, C., Weinreich, G., Theegarten, D. (2017): Growth patterns of pulmonary metastases: should we adjust resection techniques to primary histology and size? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1:52, 39-46.
44. Winer-Muram, HT. (2006): The solitary pulmonary nodule. *Radiology.* 239, 34–49.
45. Winter, H., Lindner, M., Hatz, R. (2017). Chirurgie von Lungenmetastasen. In: Huber, R. M. (Ed.): Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Tumorzentrum München: W. Zuckschwerdt Verlag München. S. 121-127.
46. Yang, W., Sun, Y., Fang, W., Qian, F., Ye, J., Chen, Q., Jiang, Y., Yu, K., Han, B. (2018): High-resolution computed tomography features distinguishing benign and malignant lesions manifesting as persistent solitary subsolid nodules. *Clin Lung Cancer.* 19, e75-e83.

47. Yeong, SJ., Pak, MG., Lee, HW., Ha, SY., Roh, MS. (2018): Prognostic Utility of Histological Growth Patterns of Colorectal Lung Oligometastasis. *J Pathol Transl Med.* 52, 98-104.
48. Zwirewich, CV., Vedal, S., Miller, RR. (1991): Solitary pulmonary nodule: high resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 179, 469-76.

7 TABELLARISCHER ANHANG

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	45-jähriger Patient mit max. 6,8 cm großen high-grade Sarkom. Z. n. 6 Zyklen Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid.	10
Abbildung 2	26-jährige Patientin mit Ewing-Sarkoms am Beckenschaufel rechts, Erstdiagnose November 2014, metachrone bipulmonale Metastasierung sowie Pleurakarzinose links (Op-Befund) Mai 2016. Z.n. Polychemotherapie. Die unterschiedliche Größe spricht für mehrphasige Metastasierung	10
Abbildung 3	72-jähriger Patient mit synchroner peripherer pet-positiver Metastase eines zentralen Plattenepithelcarcinoms im rechten Lungenoberlappen.	13
Abbildung 4	Einspritzen der Präparate mit Formalinlösung	19
Abbildung 5	Anzahl der Metastasen in Bezug auf die histologische Gruppe	24
Abbildung 6	Mikroskopisch-glatt: A: H&E-gefärbtes scharf begrenztes Leiomyo-sarkom, 20-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes scharf begrenztes Ewing-Sarkom mit Pseudokapsel (Pfeil), 40-fache Vergrößerung.	26
Abbildung 7	V1 und L1: A: H&E-gefärbtes irregulär begrenztes Kolorektal-karzinom mit Gefäßinvasion (V1) (Pfeil), 40-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes irregulär begrenztes pulmonales Adenokarzinom mit lymphangischer Ausbreitung (L1) (Pfeile), 20-fache Vergrößerung.	27

Abbildung 8	Intrabronchiale Ausbreitung, interstitielle Ausbreitung und Pleurabefall: A: H&E-gefärbtes Kolorektalkarzinom mit intrabronchialer Ausbreitung (Pfeil), 40-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes irregulär begrenztes Kolorektalkarzinom mit Pleurabefall (Pfeil) und interstitieller Ausbreitung, 20-fache Vergrößerung.	27
Abbildung 9	Satellitenherd und ASFC: A: H&E-gefärbtes Kolorektalkarzinom mit Satellitenherd (größer Pfeil) und ASFC (kleine Pfeile), 20-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes Kolorektalkarzinom mit ASFC (Pfeil), 100-fache Vergrößerung.	28
Abbildung 10	Interstitielle Ausbreitung und Gefäßinvasion: A: H&E-gefärbtes irregulär begrenztes epitheloides Sarkom mit interstitieller Ausbreitung und Gefäß-invasion (Pfeil), 40-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes leicht unscharf begrenztes pleomorphes Weichteilsarkom mit interstitieller Ausbreitung, 20-fache Vergrößerung.	28
Abbildung 11	Satellitenherd und R1-Resektion: A: H&E-gefärbtes pleomorphes Weichteilsarkom mit Satellitenherd (Pfeil), 20-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes irregulär begrenztes spindelzelliges Sarkom mit interstitieller Ausbreitung und R1-Resektion (Pfeil), 20-fache Vergrößerung.	29
Abbildung 12	R1-, und Rx-Resektion: A: H&E-gefärbtes Leiomyosarkom mit Rx-Resektion, Resektion mit Kauter, 20-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes spindelzelliges Sarkom mit Rx-Resektion (Pfeil), Resektion mit Kauter, Tumor ist bis an die thermisch geschädigten Resektionsränder heranreichend, 20-fache Vergrößerung.	30
Abbildung 13-A	Häufigkeit der mikroskopischen Wachstumsmuster der Lungenmetastasen.	32

Abbildung 13-B	Häufigkeit der mikroskopischen Wachstumsmuster der Lungenmetastasen	33
Abbildung 14	Perivaskuläres-, und subpleurales Tumorwachstum: A: H&E-gefärbtes pleomorphes Sarkom mit perivaskulärem Tumorwachstum (Pfeil), 100-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes high-grade Sarkom mit subpleuralem Tumorwachstum (Pfeil), Pleurabefall und interstitiellem Wachstum, 20-fache Vergrößerung.	33
Abbildung 15	Intrabronchiale Ausbreitung und Tumornekrose: A: H&E-gefärbtes pleomorphes Sarkom mit intrabronchialer Ausbreitung (Pfeil), 20-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes glatt begrenztes kolorektales Karzinom mit Tumornekrose (Pfeil), 20-fache Vergrößerung.	34
Abbildung 16	Übergang Tumor-Lunge unter dem Mikroskop	35
Abbildung 17	Mikroskopisch-glatt: A: H&E-gefärbtes glatt begrenztes Leiomyo-sarkom, 20-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes glatt begrenztes Melanom, 20-fache Vergrößerung.	35
Abbildung 18	Mikroskopisch-leicht unscharf: A: H&E-gefärbtes Osteosarkom, 20-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes Ewing-Sarkom, 20-fache Vergrößerung.	36
Abbildung 19	Mikroskopisch-irregulär: A: H&E-gefärbtes irregulär begrenztes adeno-squamöses Karzinom der Wange, 20-fache Vergrößerung. B: H&E-gefärbtes irregulär begrenztes Kolorektalkarzinom, 20-fache Vergrößerung.	36
Abbildung 20	Lokalisation der Metastasen nach Segmenteinteilung	37
Abbildung 21	Radiologische Form der Metastasen: A-rund: Pulmonale Metastase eines malignen Melanoms im Mittellappen. B-ovalär: Pulmonale Metastase eines Chondrosarkoms im	38

	rechten Unterlappen (S9). C-polyzyklisch: Pulmonale Metastase eines Harnblasenkarzinoms im rechten Oberlappen (S2)	
Abbildung 22	Randschärfe im CT	39
Abbildung 23	Metastasen mit radiologisch glatten Rändern. A: pulmonale Metastase eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms im linken Unterlappen B: pulmonale Metastase eines Leiomyosarkoms im linken Oberlappen	39
Abbildung 24	Metastasen mit radiologisch leicht unscharfen Rändern. A: pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im linken Unterlappen B: 10 cm große pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im rechten Unterlappen	40
Abbildung 25	Metastasen mit radiologisch irregulären Rändern. A: pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im linken Unterlappen (S6). B: Großzellig aufgebautes Adenokarzinom im rechten Unterlappen (S8) (irregulär + Spikulae II).	40
Abbildung 26	Metastasen mit radiologisch wolkigen Rändern: A: pulmonale Metastase eines adenoid-zystischen Karzinoms der Parotis im rechten Oberlappen (S3). B: Adenokarzinom im rechten Oberlappen (S1) (wolkig/irregulär)	41
Abbildung 27	Spikulae-Grade	42
Abbildung 28	Spikulae Grad I (isolierter Strang). A: pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im rechten Oberlappen (S2). B: pulmonale Metastase eines Mammakarzinoms im rechten Oberlappen (S1)	42
Abbildung 29	Spikulae Grad II (mehrere Stränge < halbe Zirkumferenz): A: pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im	43

	rechten Oberlappen (S3) (leicht unscharf). B: pulmonale Metastase eines kolorektalen Karzinoms im linken Oberlappen (lingula) (irregulär)	
Abbildung 30	Spikulae Grad III (zirkuläre Ausbreitung): A: NSCLC (Adenokarzinom) im rechten Oberlappen (irregulär). B: pulmonale Metastase eines pleomorphen Sarkoms im rechten Unterlappen (leicht unscharf)	43
Abbildung 31	Verkalkung, Spikulae und irreguläre Begrenzung: pulmonale Metastase eines Prostatakarzinoms im linken Oberlappen (S1)	44
Abbildung 32	Kavernenbildung: A: Metastase eines epitheloiden Sarkoms im Mittel-lappen (Kavernenbildung, leicht unscharf). B: Multiple bipulmonale Metastasen eines Mammamkarzinoms (Kavernenbildung, leicht unscharf).	45
Abbildung 33	Bronchus- und Gefäßkontakt: A: Metastase eines kolorektalen Karzinoms im rechten Oberlappen (S2) mit Bronchus- und Gefäßkontakt. B: Metastase eines kolorektalen Karzinoms im linken Oberlappen mit Gefäßkontakt.	45
Abbildung 34	FDG-PET/CT: A: Metastase eines kolorektalen Karzinoms im rechten Unterlappen (S8) (Spikulae III, leicht unscharf). B: Im FDG-PET/CT ist eine klare vermehrte Stoffwechselaktivität in der Metastase zu sehen.	46
Abbildung 35	Randschärfe (CT) vs. Übergang Tumor-Lunge (Mikroskop)	50
Abbildung 36	Spikulae (CT) vs. glattes, leicht unscharfes, irreguläres und interstitielles Wachstum (mikroskopisch)	51
Abbildung 37	Epitheloides Sarkom im linken Oberlappen: A, B: Radiomorphologisch irregulär, Spikulae G II-III und Pleurabefall (Pfeil zeigt Lappenspalt). C, D: Mikroskopisch	52

irregulär, interstitielles Wachstum, Pleurabefall (C-Pfeil), Satellitenherd (D-Pfeil), und V1 (D), H&E-Färbung, 20-fache Vergrößerung

Abbildung 38	Kolorektales Karzinom in der Lingula.	53
	A, B: Radiomorphologisch irregulär mit Spikulae Grad-III. C, D: Mikroskopisch irregulär mit interstitieller Ausbreitung, ASFC (kleine Pfeile) und Satellitenherd (größer Pfeil) (H&E-Färbung, 2X)	
Abbildung 39	Metastase eines Ewing-Sarkoms im Mittellappen:	54
	A: Radiomorphologisch glatt. B: Mikroskopisch glatt mit Pseudokapsel (Pfeil) (H&E-Färbung, 2X)	
Abbildung 40	Metastase eines pleomorphen Sarkoms rechter Unterlappen:	54
	A: Radiomorphologisch leicht unscharf mit Spikulae G-III. B: Mikroskopisch leicht unscharf mit interstitieller Ausbreitung (H&E-Färbung, 2X)	
Abbildung 41	2 Metastasen eines Chondrosarkoms (gleicher Patient):	55
	A, B: Mittellappen, radiomorphologisch glatt, mikroskopisch glatt (H&E-Färbung, 2X). C, D: Rechter Unterlappen, radiomorphologisch leicht unscharf, mikroskopisch leicht unscharf (H&E-Färbung, 2X)	
Abbildung 42	2 Metastasen eines kolorektalen Karzinoms (gleicher Patient):	56
	A, B, C: S7 rechts zentral, radiomorphologisch glatt, mikroskopisch glatt (H&E-Färbung, 2X). D, E, F: S1 rechts peripher, radiomorphologisch leicht unscharf, mikroskopisch leicht unscharf (H&E-Färbung, 2X)	
Abbildung 43	Metastase eines adenoidzystischen Carcinoms im rechten Unterlappen:	57
	A: Radiomorphologisch glatt. B: Mikroskopisch glatt mit V1 (Pfeil) (H&E-Färbung, 2X)	

Abbildung 44	NSCLC im rechten Oberlappen: A: Radiomorphologisch irregulär/wolkig. B: Mikroskopisch irregulär (H&E-Färbung, 2X)	57
Abbildung 45	Metastase eines Leiomyosarkoms im linken Unterlappen: A: Radiomorphologisch glatt. B: Mikroskopisch glatt (H&E-Färbung, 2X). C: Mikroskopischglatt (Aktin 500-Färbung, 2X)	58
Abbildung 46	Metastase eines pleomorphen Sarkoms im linken Oberlappen: A: Radiomorphologisch glatt. B: Mikroskopisch glatt (H&E-Färbung, 2X).	58
Abbildung 47	Metastase eines Chondrosarkoms im linken Unterlappen: A: Radiomorphologisch glatt. B: Mikroskopisch glatt (H&E-Färbung, 2X)	59

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Ausgewertete mikroskopische Merkmale	20
Tabelle 2	Ausgewertete radiologische Merkmale	21
Tabelle 3	Häufigkeit der verschiedenen Resektionsarten der Lungenmetastasen	23
Tabelle 4	Häufigkeit der verschiedenen Eingriffsarten bei Metastasenresektionen	24
Tabelle 5	Beschreibung des mikroskopischen Wachstumsmusters der Lungenmetastasen (welter 2011)	26
Tabelle 6	Korrelation zwischen „Übergang Tumor-Lunge“ in der Histologie und „Randschärfe“ im CT-Thorax	48
Tabelle 7	Korrelation zwischen radiologischen und mikroskopischen Merkmalen	49
Tabelle 8	Kreuztabellierung mikroskopischer Merkmale und Radiomorphologie	50

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASFC	Aerogenous Spread of Floating Cancer cell clusters
bzw.	beziehungsweise
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CRC	Colorectal Carcinoma
CT	Computertomographie
d. h.	das heißt
DFI	Disease Free Interval
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-PET
GGO	Ground-Glass Opacity
H&E	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
L1	Lymphgefäßinvasion
ML	Mittellappen
n	Anzahl
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PET	Positronen-Emissionstomographie
pGGNs	Pure ground-glass noduls
PSA	Prostata-Spezifische Antigen
PSNs	Part-solid nodules
R1	Residualtumor
STAS	Spread Through Air Spaces
S1	Segment 1
β-HCG	Beta-Humanes Choriongonadotropin
VATS	Video Assisted Thoracoscopic Surgery
V1	Blutgefäßinvasion

Z. n.	Zustand nach
2X	20-fache Vergrößerung

9 DANKSAGUNG

Mein persönlicher und aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater, Lehrer und Förderer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Welter für die Überlassung des Themas sowie für seine verständnisvolle und motivierende Betreuung während der Durchführung dieser Arbeit. Seine Geduld, seine enorme Unterstützung sowie die inspirierenden Diskussionen waren in der Durchführung und Erstellung der Arbeit von riesiger Bedeutung.

Ebenso möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Clemens Aigner besonders danken für die Möglichkeit, diese Untersuchung in der von ihm geleiteten Klinik zu Ende zu führen.

Außerdem möchte ich mich bei Herr Priv.-Doz. Dr. med. Hilmar Kühl, Leiter der Klinik für Radiologie des St. Bernhard Hospitals in Kamp-Lintfort, für seine Ideen, Unterstützung und Betreuung bedanken.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei dem Team der Pathologie in der Ruhrlandklinik unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Dirk Theegarten für die Mitbetreuung und Unterstützung sowie die Beteiligung bei der Organisation.

Für die Unterstützung bei der statistischen Analyse des Datenmaterials danke ich Herrn Dr. rer. medic. Gerhard Weinreich.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinen engen Freunden, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

10 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.