

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Computerassistierte Detektion (CAD) und deren Beitrag zur
Sensitivität der radiologischen Lokalisation von Lungenmetastasen im
Dünnschicht-CT – prospektive Studie mit chirurgischer und
histopathologischer Referenz**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Meybaum
aus Lutherstadt-Wittenberg

Datum der Promotion: 04.06.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Meybaum C, Graff M, Fallenberg EM, Leschber G, Wormanns D. Contribution of CAD to the Sensitivity for Detecting Lung Metastases on Thin-Section CT – A Prospective Study with Surgical and Histopathological Correlation. *Fortschr Röntgenstr* 2020; 192: 65–73

Die Abschnitte 1 und 2 der vorliegenden Arbeit - Zusammenfassung und das in englischer Sprache verfasste Abstract - entstammen inhaltlich der eben zitierten Arbeit.

Abkürzungsverzeichnis**Tabellenverzeichnis****Abbildungsverzeichnis**

1. Zusammenfassung	1
2. Abstract	2
3. Einleitung	3
3.1. <i>Epidemiologie</i>	3
3.1.1. Epidemiologie der Krebserkrankungen in Deutschland	3
3.1.2. Epidemiologie der pulmonalen Metastasierung	4
3.2. <i>Pathologie der pulmonalen Metastasierung</i>	4
3.2.1. Die metastatische Kaskade	4
3.2.2. Metastasierungswege	6
3.3. <i>Diagnostik von Lungenrundherden</i>	7
3.3.1. Radiomorphologie von Lungenrundherden	7
3.3.2. Radiomorphologische Besonderheiten von Lungenmetastasen	8
3.3.3. Pulmonale Rundherde bei Tumorpatienten	10
3.3.4. Bildgebung bei pulmonalen Rundherden des onkologischen Patienten	11
3.3.5. Computerassistierte Detektion und Diagnostik in der Medizin	12
3.3.5.1. Historische Entwicklung	12
3.3.5.2. Unterscheidung und Funktionsweise von CAD-Systemen	13
3.3.5.3. Evaluation von CAD-Systemen	14
3.4. <i>Metastasektomie bei pulmonal metastasierten malignen Tumoren</i>	15
3.5. <i>Zielstellung der Arbeit</i>	18
4. Methoden und Material	19
4.1. <i>Charakterisierung der Studienpopulation</i>	19
4.2. <i>Einschlusskriterien</i>	20

4.2.1. Chirurgische Einschlusskriterien und Indikationsstellung	20
4.2.2. Radiologische Einschlusskriterien	21
4.3. <i>Untersuchungstechnik</i>	21
4.4. <i>Radiologische Herddetektion und CAD-Analyse</i>	23
4.4.1. Radiologische Herddetektion	23
4.4.2. CAD-Analyse des CT-Datensatzes	24
4.4.3. CAD-Analyse der radiologisch detektierten Herde	25
4.5. <i>Entwicklung und Design des manuellen Datenerfassungsbogens</i>	26
4.6. <i>Chirurgisches und histopathologisches Prozedere</i>	29
4.7. <i>Follow-up</i>	29
4.8. <i>Datenerhebung</i>	30
4.8.1. Akquise der Stammdaten	30
4.8.2. Access-Datenbank zur Verknüpfung unterschiedlicher Informationsgruppen	31
4.9. <i>Statistische Auswertung</i>	32
5. Ergebnisse	34
5.1. <i>Anzahl und Größe der detektierten Herde</i>	34
5.2. <i>Radiologische Detektion von Lungenherden</i>	37
5.2.1. Sensitivität und Spezifität der radiologischen Herddetektion	37
5.2.2. Radiologische Detektion und Herdgröße	38
5.2.3. Dignitätsabschätzung der radiologisch detektierten Herde	41
5.3. <i>Chirurgische Detektion von Lungenrundherden</i>	42
5.3.1. Sensitivität der manuellen Palpation	42
5.3.2. Der chirurgischen Palpation entgangene Herde	43
6. Diskussion	45
6.1. <i>Bilddatenbanken</i>	45
6.2. <i>Literaturüberblick der Performance von CAD-Systemen bei Lungenherden</i>	46

<i>6.3. CT-basierte Detektion pulmonaler Herde</i>	47
6.3.1. Nicht assistierte, radiologische Herddetektion im Literaturvergleich	47
6.3.2. Computerassistierte Herddetektion im Literaturvergleich	48
<i>6.4. Radiologische versus computerassistierte Detektion</i>	49
<i>6.5. Problem der Spezifität</i>	50
<i>6.6. CAD-Performance und intraoperative Palpation</i>	51
<i>6.7. Limitationen der vorliegenden Studie</i>	53
7. Zusammenfassung und Ausblick	54
8. Literaturverzeichnis	58
9. Eidesstattliche Versicherung	66
10. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen	67
11. Lebenslauf	68
12. Publikationsliste	70
13. Danksagung	71

Abkürzungsverzeichnis

ANN	-	Artificial Neuronal Network
AG	-	Arbeitsgemeinschaft
AG	-	Aktiengesellschaft
CAD	-	Computerassistierte Detektion
CADe	-	Computerassisted Detection
CADx	-	Computerassisted Diagnosis
CEA	-	Carzinoembryonales Antigen
Cis	-	Carcinoma in situ
CT	-	Computertomographie
DICOM	-	Digital Imaging and Communications in Medicine
DIN	-	Deutsche Industrienorm
DRG	-	Deutsche Röntgengesellschaft
ELCAP	-	Early Lung Cancer Action Program
FP	-	falsch positiv
FDG	-	¹⁸ Fluordesoxyglucose
GIT	-	Gastrointestinaltrakt
GPA	-	Granulomatose mit Polyangiitis
KNN	-	künstliche neuronale Netzwerke
kV	-	Kilovolt (Einheit Röhrenspannung)
LI	-	links
LIDC	-	Lung Image Database Consortium
mAs	-	Milliamperesekunde (Einheit Röhrenstrom)
MDCT	-	Multidetector Computertomography
MIP	-	Maximum Intensity Projection
N/A	-	not available
PACS	-	Picture Archiving and Communication System
PET	-	Positronen-Emissions-Tomographie
RE	-	rechts
ROI	-	Region of Interest
VATS	-	Videoassisted Thoracoscopic Surgery

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	CT-morphologische Merkmale von Lungenmetastasen einzelner Tumorentitäten	9
Tabelle 2	5-Jahres-Überleben und prognostische Faktoren ausgewählter Studien zur pulmonalen Metastasenchirurgie	16
Tabelle 3	chirurgische und radiologische Einschlusskriterien	21
Tabelle 4	Kreuztabelle zur Verteilung der MDCT des Thorax	22
Tabelle 5	Score zur radiologischen Dignitätsabschätzung der pulm. Herdbefunde	24
Tabelle 6	Sensitivität der Detektion aller Läsionen, aller Metastasen, aller nicht-pleuralen Metastasen durch Radiolog*innen, CAD, kombiniert und chirurgische Palpation (Angaben in Klammern sind 95 % - Konfidenzintervalle)	38
Tabelle 7a	Sensitivität von Radiolog*in, CAD und beiden kombiniert für die Detektion aller Läsionen (in Klammern Angabe der 95%-Konfidenzintervalle)	39
Tabelle 7b	Sensitivität von Radiolog*in, CAD und beiden kombiniert für die Detektion von Lungenmetastasen (in Klammern Angabe der 95%-Konfidenzintervalle)	39
Tabelle 8	Fallbezogene Übereinstimmung zwischen radiologischer Detektion und chirurgischer Palpation bei solitärem Befund und mehreren Läsionen im CT	42
Tabelle 9	Überblick öffentlich verfügbarer Bilddatenbanken zur Evaluation von CADe-Systemen	45
Tabelle 10	Überblick ausgewählter wissenschaftlicher Publikationen der Jahre 2008-2018 zu computerassistierter Diagnostik von Lungenherden	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Skizze zur metastatischen Kaskade	5
Abbildung 2	radiomorphologische Aspekte pulmonaler Herdbefunde	8
Abbildung 3	Beispiel eines CAD-snapshots mit Markierung eines metastasensuspekten Herdes im linken Unterlappen (LI03) im Verlauf über drei Monate (links 06/2011; rechts 09/2011)	25
Abbildung 4.1.	anonymisiertes Datenblatt (1/2) des manuellen Datenerfassungsbogens, zur Veranschaulichung sind die durch die chirurgischen Kolleg*innen intraoperativ ausgefüllten Felder rot hervorgehoben	28
Abbildung 4.2.	Teil 2 des Datenblattes (2/2) mit bereits durch die chirurgischen Kolleg*innen intraoperativ eingefügter Herdbezeichnung (rot markiert) der vorher radiologisch detektierten Läsionen	28
Abbildung 5	Organigramm zur Veranschaulichung der Ebenen der Datenerhebung und deren Verknüpfung	30
Abbildung 6	Beispiel einer „Fallmaske“ zur Eingabe der fallbezogenen Daten in MS Access 2007 (Verknüpfung zu Patientendaten über Eingabe der Patienten-ID)	32
Abbildung 7	Anzahl der Befunde und Anzahl der Metastasen, die durch die Radiolog*in allein (oberer Kasten), zusätzlich durch CAD (mittlerer Kasten) und intraoperativ durch Palpation (unterer Kasten) detektiert wurden	34
Abbildung 8	Größenverteilung der pulmonalen Herde (größter axialer Durchmesser in mm)	35
Abbildung 9	Dignität der detektierten Herde in Bezug zu ihrer Größe	36
Abbildung 10	Größte radiologisch übersehene Metastase, die vom CAD-System detektiert wurde. Initial als Narbe nach vorangegangener Metastasenresektion durch den Radiologen interpretiert, und vom CAD-System als positiver Befund als second reader gewertet: 31 mm großer subpleuraler Herd im Mittellappen. Benachbart narbige Veränderungen nach früherer Metastasenchirurgie. Primärtumor war ein kolorektales Karzinom. Dargestellt ist die CAD-Nutzeroberfläche.	37
Abbildung 11a	Abhängigkeit der Herddetektion der Radiolog*in und des CAD-Systems sowie deren Kombination von der Hergröße für Metastasen	40

Abbildung 11b	Abhängigkeit der Herddetektion der Radiolog*in und des CAD-Systems sowie deren Kombination von der Herdgröße für alle Läsionen	40
Abbildung 12	Übereinstimmung radiologische Vorhersage und pathologische Dignität der Herdbefunde	41
Abbildung 13	Beispiel eines Herdes, der der intraoperativen Palpation entging und sich im follow-up als größenprogredient und damit metastatisch darstellte (nur durch CAD, radiologisch präoperativ nicht detektiert), MIP-Schicht mit Lungenmetastase des linken Lungenoberlappens (LI51)	43

1. Zusammenfassung

Ziel: Ermittlung der Sensitivität der radiologischen und computerassistierten Detektion (CAD) von Lungenmetastasen vor pulmonaler Metastasenresektion im Dünnschicht-CT.

Material und Methoden: 95 Patient*innen, bei denen eine Gesamtzahl von 115 Thorakotomien zum Zweck der pulmonalen Metastasenresektion durchgeführt wurden, wurden in diese prospektive, monozentrische Studie eingeschlossen. Alle pulmonalen Herdbefunde wurden zunächst von einer erfahrenen Radiolog*in mittels CT detektiert, bildmorphologisch bewertet und dokumentiert. Anschließend erfolgte die Analyse der CT-Datensätze mit einer kommerziellen CAD-Software im second reader Modus. Die von der Radiolog*in erzielte Sensitivität mit und ohne CAD wurde ermittelt. Intraoperativ wurden die detektierten Herde aufgesucht und zusammen mit den zusätzlich zur CT-Diagnostik palperten Herden reseziert. Als Referenz dienten die pathologischen Befunde der resezierten Herde. Die Dignität der Herde, die radiologisch detektiert, jedoch chirurgisch nicht reseziert werden konnten, wurde nach Möglichkeit anhand postoperativer Verlaufskontrollen bestimmt.

Ergebnisse: Radiologisch oder chirurgisch wurden 693 Herde (262 Metastasen) erfasst, von denen 646 reseziert wurden. Ohne die CAD-Software erreichte die Radiolog*in eine Sensitivität von 67,5% für alle Herde (87,4% für Metastasen). CAD trug hochsignifikant ($p < 0,001$) zur Steigerung der Sensitivität bei, diese betrug 77,9% (92,7%). Zusätzlich zur CT-Diagnostik wurden intraoperativ 143 Herde detektiert, wovon sich 19 als Metastasen erwiesen. Demgegenüber wurden 49 radiologisch detektierte Läsionen intraoperativ nicht gefunden - 4 maligne, 5 benigne Herde und 40 Läsionen unbekannter Dignität.

Schlussfolgerung: Die Sensitivität der Detektion von Lungenmetastasen im Dünnschicht-CT wird durch die CAD-Anwendung signifikant gesteigert. Eine relevante Zahl nicht palpabler pulmonaler Herde wird detektiert.

Kernaussagen:

- Die Sensitivität der CT-Detektion von Lungenmetastasen wird durch CAD signifikant verbessert.
- 8,5% aller radiologisch detektierten Lungenherde konnten intraoperativ nicht palpirt werden.
- Die Anwendung von CT + CAD erhöht die Chance auf eine komplette Metastasenresektion.

2. Abstract

Purpose: To assess the radiologist's sensitivity of detection of lung metastases and the contribution of a CAD system on thin-section computed tomography prior to pulmonary metastasectomy.

Material and Methods: 95 patients who underwent a total of 115 pulmonary metastasectomies (using thoracotomy) were enrolled in this prospective single-center trial. All pulmonary nodules were detected, assessed and documented by an experienced radiologist using CT. Subsequently, a commercial CAD system was used as a second reader to analyse the CT data. The sensitivity of radiologist with and without CAD was recorded. Intraoperatively, the surgeons sought to identify and resect all documented lesions, additionally palpable lesions were also resected. Histopathology was obtained from all lesions and was used as standard of reference. If available, follow-up information for radiologically detected lesions missed at surgery were gathered to determine their dignity.

Results: A total of 693 pulmonary lesions (262 metastases) were either radiologically detected or surgically palpated. The number of resected lesions was 646. Without CAD radiologist's sensitivity was 67.5% for all lesions (87.4% for metastases). Use of CAD yielded a highly significantly ($p < 0.001$) increased sensitivity: 77.9% for all lesions and 92.7% for metastases. Compared with CT detection, 143 additional lesions (19 metastases) were palpated during surgery. In contrast 49 radiologically detected lesions were missed intraoperatively: 4 malignant and 5 benign lesions; 40 lesions were lost from follow-up.

Conclusion: Application of CAD yields additional sensitivity detecting lung metastases using MDCT. A relevant number of non-palpable pulmonary lesions is provided by CT.

Key Points:

- The sensitivity of lung metastases detection was significantly increased by using CAD on CT.
- 8.5% of all radiologically detected lesions were missed during surgery
- The combined usage of CT with CAD has the potential to increase the probability of complete metastasectomy.

3. Einleitung

Krebserkrankungen stellen in Deutschland nach den kardiovaskulären Ereignissen die zweithäufigste Todesursache bei Menschen jenseits des 65. Lebensjahres und eine der häufigsten Gründe für eine dauerhafte Pflegebedürftigkeit mit allen daraus resultierenden medizinischen, sozioökonomischen und individualpsychologischen Folgen dar (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, 2019).

Neben der Invasivität zeichnet einen malignen Tumor die Fähigkeit zur Absiedlung in vom Primärtumor distanten Geweben aus. Die pulmonale Metastasierung ist hierbei als nur eine von vielen Entwicklungspfaden einer malignen Systemerkrankung zu verstehen. Die Lungenmetastase stellt keine eigenständige Krankheitsentität dar, sondern einen Teilaspekt einer systemischen Tumorerkrankung.

3.1. Epidemiologie

3.1.1. Epidemiologie der Krebserkrankungen in Deutschland

Die im folgenden Abschnitt ausgewiesenen epidemiologischen Daten spiegeln die aktuellen Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts wider, welche sich auf das Jahr 2015 bzw. 2016 beziehen (Krebs in Deutschland für 2015/2016, 2019).

Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 721.870 Menschen neu an einer Krebserkrankung. Über alle Krebsarten war hierbei ein leichtes Übergewicht bei den männlichen Patienten mit 381.280 gegenüber 340.590 bei den Frauen zu verzeichnen. Für das Jahr 2016 wurde eine absolute Zahl der Sterbefälle von 125.128 für Männer und 105.597 für Frauen dokumentiert. Auf der Grundlage dieser Daten prognostiziert das Robert-Koch-Institut für das Jahr 2020 eine um 0,5% rückläufige Inzidenz bei Männern bei gleichzeitig um 0,8% steigender Inzidenz bei Frauen.

Die drei häufigsten Krebserkrankungen stellten bei den Frauen das Mammakarzinom (29,5%), Malignome des Darms (11,1%) und der Lunge (9,2%) dar. Bei Männern dominierten hingegen die Neoplasien der Prostata (22,7%), gefolgt von der Lunge (13,9%) und dem Darm (12,5%).

Langfristig hat sich seit den frühen 1970er Jahren die Anzahl an Krebsneuerkrankungen nahezu verdoppelt. So wird aktuell in Deutschland die Zahl derer, die im Laufe Ihres Lebens jemals an Krebs erkranken, auf ca. 4 Millionen geschätzt.

Bei einem erheblichen Teil dieser Krebserkrankungen treten im Verlauf der Erkrankung Metastasen auf. Neben der systemischen Behandlung, die in den letzten Jahren vor allem durch neue Immuntherapien erheblich verbessert wurde, stellt auch die Lokalthherapie auftretender Metastasen ein etabliertes Therapiekonzept dar.

3.1.2. Epidemiologie der pulmonalen Metastasierung

Neben der Leber ist die Lunge eines der am häufigsten von einer Metastasierung betroffenen Organe. Im Verlauf ihrer Krebserkrankung entwickeln 25-30% der Patienten Lungenmetastasen (Davidson 2001). In Abhängigkeit von den histopathologischen Eigenschaften des Primärtumors variieren die Metastasierungswege. So kommen Lungenmetastasen bei Adenokarzinomen weitaus häufiger vor als bei soliden extrathorakalen Tumoren anderer histologischer Herkunft (Dail 2008).

Die relativen Häufigkeiten einer pulmonalen Metastasierung reichen von 10% bei Tumoren des Ovars bis zu 80% bei Hodentumoren oder dem malignen Melanom (Weiss 2011). Die relative Häufigkeit von intra vitam diagnostizierten Lungenmetastasen ist teilweise deutlich geringer als in Autopsiestudien, in denen bis zu 80% der Verstorbenen zum Todeszeitpunkt Lungenmetastasen aufwiesen (Colby 1995).

Während Mammakarzinome, maligne Melanome und kolorektale Karzinome häufig synchron in mehrere Organe metastasieren, kommen ausschließliche Lungenmetastasen in 15-25% der Fälle vor, insbesondere bei Osteosarkomen, Weichgewebssarkomen, Nierenzellkarzinomen und oropharyngealen Tumoren (Davidson 2001).

3.2. Pathologie der pulmonalen Metastasierung

Die Metastasierung stellt den Hauptgrund der Mortalität bei malignen Tumoren dar (Schirrmacher 1985). Es handelt sich hierbei um ein hochkomplexes Geschehen, dessen Verständnis sich insbesondere auf molekularer Ebene in steter Weiterentwicklung befindet.

3.2.1. Die metastatische Kaskade

Modellhaft werden die komplexen molekularen und zellbiologischen Abläufe der Ansiedlung von Tochterzellen in einem vom Ursprungstumor entfernten Gewebe durch die metastatische Kaskade (Valastyan und Weinberg 2011) beschrieben. Hierbei wird eine Invasions-, eine Embolisations- und eine Implantationsphase unterschieden (Abb. 1).

Im Rahmen der Invasionsphase kommt es zu einer Lösung von Tumorzellen aus dem Zellverband des Primärtumors, gefolgt von einer Lokalinfiltration in die umgebende extrazelluläre Matrix und schließlich Invasion in das Blut- oder Lymphgefäßsystem. Während der Embolisation finden Interaktionen zwischen den dissoziierten Tumorzellen und den zellulären sowie humoralen Blutbestandteilen statt, wobei ein Großteil der Tumorzellen eliminiert wird. Einem sehr geringen Anteil dieser Zellen gelingt jedoch die Adhäsion an das Endothel des metastatischen Zielorgans. Abgeschlossen wird diese Kaskade von der paravasalen Infiltration der Tumorzellaggregate und schließlich autonomen Proliferation hin zur makroskopisch detektierbaren Metastase.

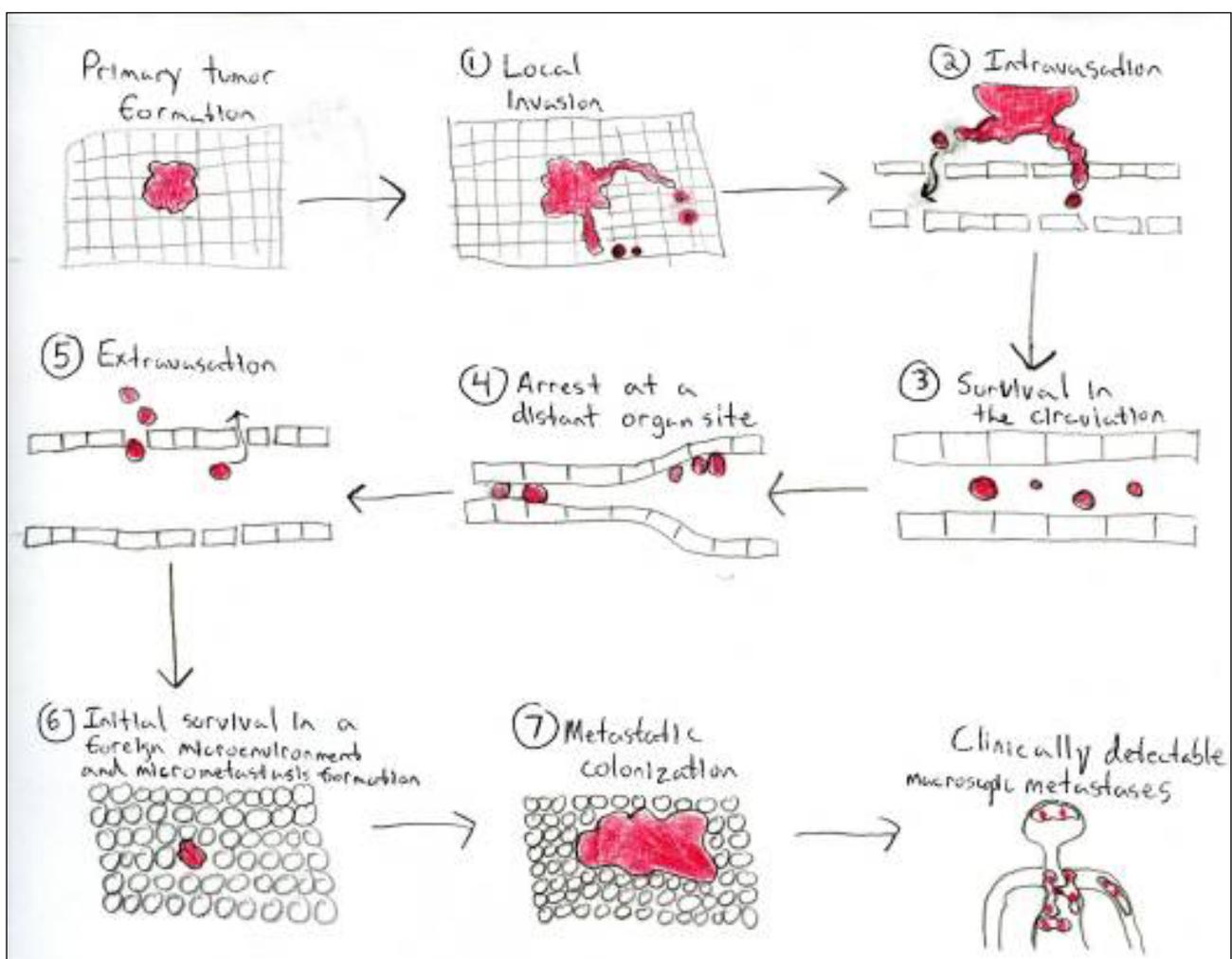


Abb.1: Skizze zur metastatischen Kaskade (Vatsalyan und Weinberg 2011)

Nach einem neueren Verständnis handelt es sich nicht um eine unidirektionale Kaskade, sondern um einen bidirektionalen Zyklus der Metastasierung mit permanenter Interaktion zwischen Tochtergeschwulst und Primärtumor (Géraud 2014).

3.2.2. Metastasierungswege

Während der Embolisationsphase der metastatischen Kaskade werden vier grundlegende Metastasierungswege, auf denen sich Tumorzellaggregate ausbreiten können, unterschieden: die cavitäre, die lymphogene, die hämatogene und die Implantationsmetastasierung (Höfler 2019).

Hierbei beschreibt die cavitäre Metastasierung eine Tumorzellausbreitung innerhalb präformierter Körperhöhlen und bezieht sich auf die Pleura, das Perikard, das Peritoneum und die Liquorräume. Der Begriff der Implantations- oder Impfmastasierung umfasst Metastasen, die im Rahmen von chirurgischen und interventionellen Prozeduren zu einer Tumorzellverschleppung entlang des Zugangsweges führen. Beispielhaft ist hier die Drainagetherapie eines Pleuraergusses beim Pleuramesotheliom zu nennen, die eine anschließende lokale Bestrahlung des Drainagekanals erfordert.

Die für eine chirurgische Lokaltherapie infrage kommenden Lungenmetastasen entstehen in erster Linie auf dem Wege einer hämatogenen, seltener einer lymphogenen Metastasierung.

Im Rahmen der Tumorzellverschleppung über das Blut kommt es zu einer antegraden Ausbreitung entlang des Blutgefäßsystems des nachfolgend durchströmten Organs (Filtertheorie). Entsprechend der Lokalisation des Primärtumors werden hierbei der Cavatyp, der Pfortadertyp, der Lungen(venen)typ und der vertebral/venöse Typ unterschieden. Folglich fungiert beim Cavatyp die Lunge als Filterorgan 1. Ordnung und ist prädestiniertes Metastasierungsorgan aufgrund des venösen Abflusses von Primärtumoren über die obere (Tumore des Oropharynx, der Schilddrüse, der Mamma und Sarkome der oberen Extremität) bzw. die untere Hohlvene (Nieren, Leber, anteilig Rektum, Sarkome der unteren Extremität). Demgegenüber erfolgt eine hämatogene Embolisation über den Pfortadertyp via Vena portae in die Leber (v.a. Pankreaskarzinom, kolorektale Karzinome sowie das Magenkarzinom). Bei diesem hämatogenen Metastasierungstyp fungiert die Lunge als Filterorgan 2. Ordnung nach Passage der Lebervenen. Beim Lungen(venen)typ ist die Lunge selbst Sitz des Primärtumors und es erfolgt eine Tumorzellstreuung über die Lungenvenen und den großen Kreislauf bevorzugt in die Nebennieren, Knochen und Gehirn (Lungenkarzinom). Nierenzellkarzinome, das Prostatakarzinom und Schilddrüsenkarzinome sind häufige Quellen eines vertebral-venösen Metastasierungsweges mit retrograder Tumorzellausbreitung über paravertebrale Venengeflechte in Richtung des Knochens (Limmer 2015).

Auch die lymphogene Metastasierung spielt bei der Entstehung von Lungenmetastasen eine Rolle. Über Vasa afferentes des Lymphgefäßsystems kommt es zunächst zur Embolisation von Tumorzellen in lokoregionäre Lymphknoten. Im Weiteren bestimmt der anatomische Verlauf der Lymphdrainage

nage das Muster des Lymphknotenbefalls. Eine fortgesetzte Ausbreitung erfolgt über den Ductus thoracicus in das venöse Blutgefäßsystem gewissermaßen sekundär hämatogen. Dieser Weg verursacht 6-8% der Lungenmetastasen und ist vorwiegend bei Primärkarzinomen des Gastrointestinaltrakts, der Mamma, der Ovarien und der Prostata anzutreffen (Limmer 2015).

Eine tertiäre Metastasierung aus hämatogenen Lungenmetastasen in das Lymphgefäßsystem der Lunge mit folgender Lymphangiosis carcinomatosa (z.B. Mammakarzinom) oder hilären und mediastinalen Lymphknotenmetastasen (z.B. kolorektales Karzinom) ist möglich (Dail 2008).

3.3. Diagnostik von Lungenrundherden

Die häufigsten Manifestationsformen einer pulmonalen Metastasierung sind multiple oder solitäre Lungenrundherde, seltener eine Lymphangiosis carcinomatosa. Bei onkologischen Patienten sind pulmonale Rundherde ein häufiges differentialdiagnostisches Problem, da neben Metastasen auch benigne Lungenrundherde häufig vorkommen.

Im Folgenden soll zunächst auf allgemeine radiomorphologische Aspekte von Lungenrundherden, eine differentialdiagnostische Einordnung und anschließend auf Besonderheiten von pulmonalen Metastasen im Zusammenhang mit den zugrundeliegenden Tumoren eingegangen werden.

3.3.1. Radiomorphologie von Lungenrundherden

Der Begriff des Lungenrundherdes ist ein aus der radiologischen Diagnostik abgeleiteter, deskriptiver Terminus und bezeichnet eine rundliche Verdichtung bis zu einer Größe von 3 cm, welche von Lungenparenchym umgeben ist und keine angrenzende Atelektase oder Lymphadenopathie aufweist (Tuddenham 1984). Ab einer Größe von 3 cm spricht man von einer Raumforderung mit einem anderen Spektrum infrage kommender Differentialdiagnosen. Der Rundherd kann solitär oder multipel mit teilweise sehr unterschiedlicher Größe, Kontur, Binnenstruktur und Kontrastmittelverhalten vorkommen (Abb. 2). Lungenmetastasen stellen eine häufige Differentialdiagnose der pulmonalen Rundherde dar.

	Grundform	Begrenzung	Verkalkung	Höhlenbildung
rund		 scharf	 zentral	 zentrale Kaverne
oval		 unscharf	 konzentrisch	 gekammerte Kaverne
spindel		 Corona radiata fein	 schollig (popcorn)	 exzentrische Kaverne
asymmetrisch		 Corona radiata grob	 diffuse	 dünnwandige Kaverne
gelappt		 Pleurfinger	 exzentrisch	 mit Flüssigkeitsspiegel

Abb.2: radiomorphologische Aspekte pulmonaler Herdbefunde (Bergmann 2007)

Der Nachweis von Fett oder benignen Verkalkungsmustern (popkornartig, homogen, lamellär oder zentral) beweist die Benignität eines pulmonalen Rundherdes. Ergänzend zur Abbildung 2 sei erwähnt, dass das konzentrische Verkalkungsmuster mittlerweile durch den Terminus der lamellären Verkalkung abgelöst ist. Im Übrigen ermöglicht die CT-Morphologie meist keine sichere Unterscheidung zwischen benignen und malignen Rundherden. Die Größe ist ein wesentliches Kriterium für die Wahrscheinlichkeit von Malignität; während kleine solitäre Rundherde mit weniger als 6 mm Durchmesser fast immer benigne sind, werden große Rundherde bis zum Beweis des Gegenteils als potentiell maligne angesehen (MacMahon 2017).

3.3.2. Radiomorphologische Besonderheiten von Lungenmetastasen

Metastasen der Lunge erscheinen häufig als weichteildichte, glatt abgrenzbare, kugelige Läsionen mit subpleuraler und basaler Lokalisationspräferenz (Diederich 2004), bei multiplem Vorkommen in zufälliger Verteilung in Bezug auf die Strukturen des pulmonalen Lobulus. Ursache dieser Verteilung ist die hämatogene Entstehung der Metastasen. Basal ist die Lunge vermehrt perfundiert. Die

periphere Bevorzugung wird erklärt mit für eine hämatogene Tumorzellembolisation günstigen arteriellen Gefäßkalibern und damit erleichterten endothelialen Adhäsion (Scholten 1977).

Neben diesen grundsätzlichen morphologischen Gegebenheiten unterscheidet sich das Erscheinungsbild und die Verteilung von Lungenmetastasen in Korrelation mit dem zugrundeliegenden Primärtumor teilweise erheblich.

Beim Schilddrüsenkarzinom und beim malignen Melanom zeigen sich beispielsweise häufig zahlreiche Herde bis hin zu einer miliaren Ausbreitung, während bei Sarkomen oftmals wenige Herde mit teilweise beträchtlicher Größe auftreten. Des Weiteren zeichnet sich exemplarisch das Mammakarzinom durch eine häufig auftretende intrapulmonal lymphogene Ausbreitung ausgehend von hämatogen entstandenen Herdmetastasen aus, was eine unscharfe Kontur bzw. Milchglassaum bedingen kann (Jung 2004). Regelmäßig anzutreffende morphologische Besonderheiten sind außerdem zentrale Kavitäten. Diese können entweder im Rahmen besonders rasch wachsender Filiae (v.a. Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs und der Cervix uteri) mit Anschluss ans Bronchialsystem auftreten oder therapieassoziierte Nekrosen mit teilweise vollständig zystischem Umbau darstellen (Guandalini 2009). Tabelle 1 fasst einige bildmorphologische Charakteristika von Lungenmetastasen verschiedener Primärtumoren zusammen.

Tab.1: CT-morphologische Merkmale von Lungenmetastasen einzelner Tumorentitäten, modifiziert (Wormanns 2016)

Bildmerkmal	Typische Primärtumoren
spikuliert Berandung	kolorektale Karzinom (größere Herde) Mammakarzinom Pankreaskarzinom
subpleurale/ pleurale Lokalisation	Nierenzellkarzinom
intensive Kontrastmittelanreicherung	Nierenzellkarzinom
zystische Lungenmetastasen	Blasenkarzinom pulmonales Adeno- oder Plattenepithelkarzinom Sarkom (häufig mit Pneumothorax)
Milchglasherde	lepidisch wachsendes pulmonales Adenokarzinom (selten)
Verkalkungen	Osteosarkom Schilddrüsenkarzinom (selten)
fettäquivalente Dichtewerte	Liposarkom Nierenzellkarzinom (selten)
Nekrosen	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

3.3.3. Pulmonale Rundherde bei Tumorpatienten

Für Patienten mit einem malignen Tumor bedeutet die Annahme des Vorhandenseins pulmonaler Fernmetastasen die Einstufung in ein tumorspezifisches Stadium IV. Bei den meisten Primärtumoren - sieht man von den in jüngerer Vergangenheit zunehmenden Therapiekonzepten oligometastasierter Tumore ab - ist dies gleichbedeutend mit einem primär palliativen Therapieregime. Angesichts mannigfaltiger Differentialdiagnosen des pulmonalen Herdbefundes - auch beim Patienten mit einer malignen Grunderkrankung - sollten daher die differentialdiagnostischen Überlegungen strukturiert und sowohl unter Berücksichtigung der klinischen Informationen als auch aller radiomorphologischen Gegebenheiten erfolgen.

I. Klinische Informationen:

- A. *Prättestwahrscheinlichkeit (evimed.ch)*: Hierunter versteht man die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient an Lungenmetastasen leidet, bevor andere Zusatzinformationen vorliegen. Dabei ist dies nicht nur auf die Tumorentität selbst, sondern auch auf den Zeitpunkt der anzunehmenden Metastasierung zu beziehen. Exemplarisch ist die Wahrscheinlichkeit einer synchronen Lungenmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt beim Mammakarzinom relativ gering und steigert sich im zeitlich fortschreitenden Verlauf der Erkrankung.
- B. *Tumorentität und Tumorstadium (Wormanns, Thoraxdiagnostik 2016)*: Um die Wahrscheinlichkeit abschätzen zu können, mit der pulmonale Rundherde tatsächlich Metastasen entsprechen, ist es erforderlich, pathologische Charakteristika des zugrundeliegenden Primärtumors zu kennen. Über welche Wege und mit welcher Häufigkeit metastasiert der vorliegende Tumor in die Lunge? Sind Metastasierungsreihenfolgen eingehalten? Sind beim vorliegenden Tumorstadium (zum Beispiel beim Carcinoma in situ) Lungenmetastasen überhaupt wahrscheinlich?
- C. *Klinischer Verlauf (Wormanns, Thoraxdiagnostik 2016)*: Wie sind die Tumorbiologie und das therapeutische Ansprechen zu bewerten? Liegt beispielsweise eine „progressive disease“, vor, sind neu aufgetretene Lungenrundherde wahrscheinlicher Metastasen als im Falle einer partiellen oder gar kompletten Remission unter Chemotherapie.

II. Radiomorphologie (Bergmann 2007, Diederich 2004)

Größe, Anzahl, Form und Lokalisation von Lungenrundherden ermöglichen Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um Lungenmetastasen handelt. Sehr kleine solitäre Herde (<5 mm) sind auch beim onkologischen Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit als benigne zu werten (Benjamin 2003). Mit zunehmender Zahl und Größe der Herde steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Lungenmetastasen. Ebenso ist das Vorhandensein mehrerer Herde unterschiedlicher Größe ein Indiz für Malignität. Eine in der Bewertung wichtige Besonderheit ist die teilweise spontane Größenregression pulmonaler Metastasen von Nierenzellkarzinomen nach deren Resektion. Wenn ein vorliegendes Metastasierungsmuster deutlich im Widerspruch zu bekannten Gesetzmäßigkeiten steht, wenn es beispielsweise keine zufällige Verteilung oder keine basale Lokalisationspräferenz gibt, müssen alternative Diagnosen in Betracht gezogen werden. Außerdem sind tumorspezifische Besonderheiten zu berücksichtigen: beispielsweise würde man beim Schilddrüsenkarzinom eine diffuse kleinherdige Metastasierung erwarten, bei kolorektalen Karzinomen eher wenige, größere Herde (Wormanns, Thoraxdiagnostik, 2016).

3.3.4. Bildgebung bei pulmonalen Rundherden des onkologischen Patienten

Lungenmetastasen im Rahmen von extrapulmonalen Tumorerkrankungen werden im Regelfall bei routinemäßig durchgeführten Staginguntersuchungen (synchron) bzw. Verlaufskontrollen (metachron) im Röntgenbild oder im Thorax-CT detektiert (Limmer 2015).

Eine weitere bildgebende Modalität mit ergänzender funktioneller Komponente ist die FDG-PET/CT. Hierbei wird nach der intravenösen Applikation eines radioaktiv markierten Tracers – bei onkologischen Fragestellungen meist ^{18}F -Fluordesoxyglukose (FDG) – mittels eines Positronenemissionstomographen die Verteilung der Anreicherung des radioaktiv markierten Traubenzucker-Analogons gemessen und dargestellt. Diese Ergebnisse werden mit einer konventionellen Ganzkörper-CT fusioniert und können so anatomisch zugeordnet werden. Sowohl maligne als auch entzündliche Läsionen können durch einen vermehrten Glukosestoffwechsel gekennzeichnet sein, was sich im PET/CT als vermehrte Aufnahme darstellt. Der Stellenwert der FDG-PET/CT im Zusammenhang mit pulmonal metastasierten Tumorerkrankungen ist insbesondere im Ausschluss einer weiteren

Organmetastasierung zu sehen (Krause 2007). Lungenmetastasen werden ab einer Größe von etwa 8 mm zuverlässig in der PET dargestellt (Krause 2007).

3.3.5. Computerassistierte Detektion und Diagnostik in der Medizin

Unter dem Begriff der Computerassistierten Detektion bzw. Diagnostik (CAD) werden in der Radiologie Systeme verstanden, die Radiologen in der Analyse komplexer Bilddatensätze unterstützen. Die computerunterstützte Detektion und Differentialdiagnostik hat in den letzten 20 Jahren eine stetige Weiterentwicklung erfahren. Diverse Anwendungen stehen heute kommerziell zur Verfügung.

3.3.5.1. Historische Entwicklung

Die ersten Entwicklungsschritte der computerassistierten radiologischen Befundung reichen bis in die 60er Jahre des vergangenen Jahrtausends zurück. Lodwick et al. publizierten 1963 erstmals die Ergebnisse der Evaluation einer Wahrscheinlichkeitsformel zur Vorhersage der histologischen Diagnose von Knochentumoren, was in 77,9% der eingeschlossenen Tumoren gelang (Lodwick 1963a). Im selben Jahr folgte eine weitere Publikation, in der ein System zur Konvertierung von Bildcharakteristika von Röntgenbildern in numerische Sequenzen bei Patienten mit Lungenkarzinomen vorgestellt wurde (Lodwick 1963b). Wenig später im Jahr 1964 verglichen Meyers et al. kardiothorakale Durchmesser von Thoraxübersichtsaufnahmen, die auf manuellem Wege und mittels Computertanalyse ermittelt wurden und erzielten hierbei erstaunliche Übereinstimmungen (Meyers 1964). Weitere Fortschritte erfolgten insbesondere auf dem Gebiet der Röntgenmammographie, so beschrieben Winsberg et al. im Jahr 1967 Möglichkeiten und Grenzen der computerassistierten Detektion pathologischer Verdichtungen (Winsberg 1967). Den insbesondere in der frühen Entwicklung von CAD-Systemen sehr ambitionierten wissenschaftlichen Ansprüchen standen erhebliche computertechnische Limitationen gegenüber. Erst im Jahr 1998 stand das erste kommerzielle CAD-System für die Mammographie, welches aus einem Forschungsprojekt der Universität von Chicago hervorging, zur Verfügung. Insbesondere die rasante Entwicklung von Rechnerleistungen, Computertechnik und Schnittbildgebung in den letzten ca. 20 Jahren ebneten den Weg für eine fortschreitende Ausdehnung der computerassistierten Technologien in der radiologischen Befundung. Die Hauptanwendungsgebiete sind hierbei die Organsysteme der Mamma, des Thorax und des Kolons (Shiraishi 2011). Ein Ende der Entwicklung ist insbesondere vor dem Hintergrund der aktuellen Weiterentwicklung künstlicher neuronaler Netzwerke (KNN bzw. ANN - artificial neural networks)

und der zunehmenden Verfügbarkeit von öffentlich zugänglichen Bilddatenbanken momentan nicht abzusehen.

3.3.5.2. Unterscheidung und Funktionsweise von CAD-Systemen

Bei den heute in Anwendung befindlichen CAD-Systemen werden zwei grundlegende Varianten unterschieden (Shaukat 2019):

1. *Computerunterstützte Detektion (computer-aided oder computer-assisted detection):*

Die auch unter dem Akronym CADE zusammengefassten Systeme dienen der Unterstützung des Radiologen beim Auffinden von morphologisch auffälligen Befunden. Die durch das CAD-System markierten Resultate werden anschließend durch den Radiologen auf pathologische Merkmale hin bewertet. Häufig lässt sich bei diesen Systemen zwischen einem „second reader“ und einem „concurrent reader“ Modus wählen, wobei der Unterschied in einer beim „second reader mode“ vorangegangenen, nicht assistierten Analyse des Radiologen und anschließend ergänzendem Zuschalten der Ergebnisse der Computeranalyse liegt.

2. *Computerunterstützte Diagnostik (computer-aided oder computer-assisted diagnosis):*

Vertreter dieser als CADx abgekürzten Variante analysieren potentiell pathologische Läsionen, die entweder im Rahmen einer computerassistierten Detektion oder manuell durch den Radiologen in einem vorangegangenen Schritt ausgewählt wurden. Diese Systeme liefern also einen Beitrag zur Diagnosestellung wie beispielsweise Wahrscheinlichkeitsabschätzungen für die Malignität einer Läsion.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit evaluierten Fähigkeiten des verwendeten CAD-Systems sind der Variante 1 (CADE) der Computerassistenzsysteme zuzuordnen.

Die zugrundeliegende Funktionsweise der meisten radiologisch angewandten CAD-Systeme basiert auf ähnlichen Analyseschritten. Die im DICOM-Format auf einen CAD-Server transferierten Bilddaten werden in prinzipiell ähnlicher Abfolge analysiert (Giger 2008, Dammann 2002, Obenauer 2012). Zunächst erfolgt die sogenannte Vorprozessierung (preprocessing), um unterschiedliche Bedingungen der Bilderzeugung, wie beispielsweise differente Aufnahmeparameter auszugleichen und Artefakte (z.B. Veratmungs- und Bewegungsartefakte) sowie Bildrauschen zu reduzieren. Im Anschluss findet eine Segmentierung der relevanten anatomischen Strukturen statt. In der segmentierten anatomischen Struktur (z.B. Lunge) erkennt ein Algorithmus dann potentiell relevante Struktu-

ren, die Regions of Interest (ROI). Diese werden in einer Strukturanalyse nach verschiedenen Kriterien bewertet (zum Beispiel Form, Größe, Lage, Grauwertverteilung). Abschließend erfolgt ein Scoring der erkannten Strukturen anhand der Strukturanalyse, und beim Überschreiten eines Wahrscheinlichkeitschwellenwertes wird die betreffende ROI als positiver Befund der CAD-Analyse gewertet.

3.3.5.3. Evaluation von CAD-Systemen

Die Evaluation der Performance von CAD-Systemen kann prinzipiell auf zwei Wegen erfolgen. Entweder es werden Daten analysiert, die in einem Labor- bzw. Testsetting generiert wurden (beispielsweise nicht-assistierte Sensitivität mehrerer Radiologen als Referenz) oder solche, bei denen der CAD-Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit des Radiologen in praktisch-klinischen Studiendesigns ermittelt wird (Castellino 2005). Hierbei erfolgt die Evaluation der Detektion (CADe) und Bewertung (CADx) von pathologischen Veränderungen anhand folgender Definitionen (Obenauer 2012, Shiraishi 2011, Doi 2005, Giger 2008):

- Richtig positiv:** eine vom CAD-System korrekt detektierte bzw. richtigerweise als pathologisch im Sinne des Tests bewertete Veränderung
- Richtig negativ:** korrekterweise vom CAD-System nicht detektierte bzw. als benigne oder nicht pathologische Veränderung detektierte Läsion
- Falsch positiv:** eine vom CAD-System detektierte Läsion, die jedoch entweder nicht vorhanden ist (z.B. Gefäßkreuzung) oder als benigne bzw. nicht pathologisch im Sinne des Tests zu werten ist (z.B. Minderbelüftung)
- Falsch negativ:** eine real existierende Veränderung, die vom CAD-System nicht detektiert bzw. im Sinne des Tests fälschlich als nicht pathologisch bewertet wird

Anhand dieser Definitionen lassen sich die Sensitivität, die Spezifität sowie der positive prädiktive und der negative prädiktive Wert ermitteln und so die diagnostische Genauigkeit des CAD-Systems („stand-alone-performance“) und davon abgeleitet der Beitrag zur Sensitivität des Radiologen evaluieren. Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte die Evaluation der CAD-Performance anhand der manuell palpatorischen und histopathologischen Referenz im Sinne eines praktisch-klinischen Studiendesigns.

3.4. Metastasektomie bei pulmonal metastasierten malignen Tumoren

Die Lungenmetastasen Chirurgie ist eine häufig durchgeführte resezierende Operation (Treasure 2014) und stellt ein nützliches Verfahren in der Lokalthherapie pulmonal metastasierter Tumore dar (Pastorino 1997, Pfannschmidt 2012, Petrella 2017, Cheung 2019). Entscheidend für einen maximalen Profit des Patienten von dem Procedere bei gleichzeitig geringer Morbidität ist die richtige Indikationsstellung einschließlich einer adäquaten Patientenselektion (Cheung 2019).

Bereits 1965 formulierte Thomford Kriterien zur Durchführung der Lungenmetastasen Chirurgie, die in modifizierter Form bis heute Anwendung finden (Thomford 1965):

- technische Resektabilität
- tolerables allgemeines und funktionelles Operationsrisiko
- Kontrolle des Primärtumorgeschehens
- Ausschluss einer weiteren, extrathorakalen Metastasierung

Das letztgenannte Kriterium muss heute relativiert werden, da es durchaus onkologisch sinnvoll sein kann, bei einer zusätzlich bestehenden, ebenfalls lokal therapierbaren extrapulmonalen Metastasierung eine Resektion der Lungenmetastasen durchzuführen (Pfannschmidt 2012). Zudem muss insbesondere vor dem Hintergrund der teilweise deutlichen Fortschritte der onkologischen Systemtherapien einzelner Tumorentitäten gefordert werden, dass ein alternatives therapeutisches Verfahren mit einer geringeren Morbidität nicht zur Verfügung steht bzw. Anwendung finden kann (Erhunmwunsee 2016).

Ein starres Schema zur Indikationsstellung existiert nicht. Vielmehr sollte die Entscheidung zur Durchführung einer pulmonalen Metastasektomie im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards getroffen werden (Petrella 2017). Hierbei ist es für ein am Patientenwohl orientiertes Abwägen aus Nutzen und Risiko einer solchen Operation unerlässlich, Prognosefaktoren in die Überlegungen einzubeziehen. Im Einzelnen wird das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben nach Metastasen Chirurgie von folgenden Faktoren beeinflusst (Petrella 2017, Cheung 2019):

- primäre Tumorentität
- komplette vs. inkomplette Resektion der Lungenmetastasen
- Dauer des krankheitsfreien Intervalls
- serologische Tumormarker

Kolorektale Neoplasien sind die häufigsten epithelialen Tumoren, die Anlass zu einer pulmonalen Metastasen Chirurgie geben (Treasure 2014). Daneben zeigen osteogene und Weichteilsarkome, Kopf-Hals-Tumore, maligne Melanome, Keimzelltumore und Nierenzellkarzinome die größte Neigung, in die Lunge zu metastasieren (Treasure 2014, Pastorino 1997, Pfannschmidt 2012). Die operative Resektion von Lungenmetastasen bei einer gründlich selektierten Patientenklientel ist heute weithin anerkannt als lokaltherapeutische Maßnahme in der interdisziplinären Behandlung von metastasierten Tumorleiden (Cheung 2019). Grundlage hierfür stellen zahlreiche Studien dar, die in den letzten 25 Jahren eine dichte Evidenzlage geschaffen haben. Den ersten großen Meilenstein in der wissenschaftlichen Evaluation stellte die im Jahr 1997 publizierte Arbeit des „International Registry of Lung Metastasectomy“ dar, in die 5206 Fälle eingeschlossen wurden (Pastorino 1997). Die aktuelle Literatur attestiert der Lungenmetastasen Chirurgie als einem Baustein in der multimodalen Therapie von metastasierten Krebserkrankungen das Potential einer Verbesserung sowohl des Gesamt- als auch des erkrankungsfreien Überlebens zwischen 20 und 40% verglichen mit historischen Kontrollen (Treasure 2014). Einen Überblick über wichtige Studien gibt Tabelle 2.

Tab.2: 5-Jahres-Überleben und prognostische Faktoren ausgewählter Studien zur pulmonalen Metastasen Chirurgie

Studie	Tumorentität	Zeitraum (Jahre)	Patienten (n)	5-Jahres-Überleben (%)	Prognosefaktoren
Watanabe 2009	Kolorektalkarzinom	1992-2004	122	67,8	Serum-CEA, Lymphknotenbeteiligung
Meimarakis 2011	Nierenzellkarzinom	1993-2006	202(175)	39 (45)	Radikalität, Größe, Lymphknotenbeteiligung, erkrankungsfreies Intervall, Pleurainfiltration
Chen 2009	Mammakarzinom	1991-2007	41	51	erkrankungsfreies Intervall, Anzahl
Shiono 2009	Kopf-Hals-Tumoren	1980-2006	114	26,5	Geschlecht, Primär-tumor, Lymphknoten-beteiligung, Radikalität
Schuhan 2011	Malignes Melanom	1995-2007	30	35,1	N/A
Kesler 2011	Keimzelltumoren	1980-2006	431	79	Alter, Histologie der Metastasen und des Primarius
Predina 2011	Weichteilsarkome	1995-2007	48	52	N/A
Diemel 2009	Knochensarkome	1993-2006	93	49,7	N/A

Vor dem Hintergrund der durch zahlreiche Studien belegten Korrelation der Prognose nach Lungenmetastasen Chirurgie und der korrekten Patientenselektion sowie der kompletten Metastasenresektion, kommt der exakten präoperativen Diagnostik durch eine erfahrene Radiolog*in unter Hinzuziehen einer geeigneten CAD-Software eine große Bedeutung zu. Die CT-Diagnostik bildet den Ist-Zustand der pulmonalen Metastasierung ab. Diese muss so nah wie möglich an die tatsächliche Situation in vivo heranreichen, da die ihr immanente Bedeutung die korrekte Zuordnung des Patienten zum richtigen Arm einer multimodalen Therapie darstellt.

3.5. Zielstellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie ist zu untersuchen, welchen Beitrag der kombinierte Einsatz eines präoperativ dünn-schichtigen Computertomogramms in Kombination mit einer für die pulmonale Rundherddetektion geeigneten CAD-Software zur intraoperativen Detektion und Resektion aller Lungenmetastasen leisten kann.

Ein spezieller Aspekt der Studie betrifft die Frage, ob bei einer präoperativ radiologisch detektierten solitären Lungenmetastase mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass keine weiteren Lungenmetastasen existieren, sodass auf eine offene Thorakotomie verzichtet werden kann und die Resektion einer solitären Metastase minimal-invasiv mittels videosistierter Thorakoskopie (VATS) ohne die Möglichkeit der intraoperativen Palpation der Lunge möglich ist.

Im Einzelnen sollen hierbei folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Sensitivität weisen Radiologinnen und Radiologen allein, das CAD-System allein, deren Kombination sowie die chirurgische Palpation bei der Detektion von allen pulmonalen Läsionen und von Lungenmetastasen auf? Als Referenzstandard dient hierbei die chirurgische Resektion eines Herdes und der dazugehörige histopathologische Befund.
2. Werden pulmonale Läsionen oder Metastasen radiologisch detektiert, die chirurgisch nicht zu tasten sind?
3. Wie hoch ist die Rate falsch positiver Befunde in der gegebenen Studienpopulation, in der häufig narbige Veränderungen des Lungenparenchyms infolge von Voroperationen vorkommen?
4. Wie sicher ist die radiologische Dignitätsabschätzung jeder einzelnen pulmonalen Läsion? Kann insbesondere die Benignität eines Rundherdes radiologisch sicher vorhergesagt werden?
5. Wie sicher kann das Vorhandensein einer einzigen Metastase bzw. einer einzigen pulmonalen Läsion radiologisch vorhergesagt werden?
6. Eignet sich die CT zur Definition von Zielzonen für die Resektion nicht palpabler, insbesondere kleiner pulmonaler Läsionen bzw. Metastasen?

4. Methoden und Material

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Singlecenterstudie. Hierbei erfolgte das Studiendesign derart, dass die chirurgische Palpation der entlüfteten Lunge und die folgende histopathologische Aufbereitung der resezierten Herde als Referenzstandard der radiologischen und computerassistierten Detektion dienen.

Das Studiendesign wurde durch die zuständige Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen EA1/310/10).

4.1. Charakterisierung der Studienpopulation

Über den Studienzeitraum von Januar 2011 bis Juli 2014 wurden 95 Patientinnen und Patienten (49 männlich, 46 weiblich) in die Studie eingeschlossen. Insgesamt acht durchgeführte Operationen wurden von der Datenerhebung aufgrund von anderen als den erwarteten histopathologischen Befunden aus der Studie ausgeschlossen: bei vier dieser Patient*innen wurde ein primäres Lungenkarzinom nachgewiesen; bei drei weiteren Patient*innen wurden primäre neuroendokrine Lungentumoren nachgewiesen, bei einem ausschließlich ein Tuberkulom. Zusätzlich erfolgte der Ausschluss eines Patienten aufgrund des synchronen Vorhandenseins eines primären Lungenkarzinoms und pulmonaler Metastasen eines extrapulmonalen Primärtumors.

Das Alter der Patient*innen variierte von 17 bis 83 Jahren (Mittelwert $62,8 \pm 12,9$; Median 64,6). Bei den 95 Patient*innen wurden insgesamt 115 Operationen zur Metastasenresektion durchgeführt. Alle intraoperativ palperten pulmonalen Herde wurden - meist als Laserresektion - via unilateraler, offener Thorakotomie reseziert. Herde, die präoperativ radiologisch bzw. computerassistiert detektiert wurden, jedoch nicht palpabel waren, wurden via Keilresektion der intraoperativ vermuteten anatomischen Region entfernt. Synchrone bilaterale Thorakotomien und videoassistierte thorakoskopische (VATS) Eingriffe wurden nicht durchgeführt.

Das Spektrum der extrapulmonalen Primärtumoren stellte sich hierbei wie folgt dar:

kolorektale Karzinome (n=34; 29,6%), Nierenzellkarzinome (n=33; 28,7%), diverse Sarkome (n=24; 20,9%), Malignome der Kopf- und Halsregion (n=6; 5,2%), Prostatakarzinome (n=3; 2,6%), maligne Melanome (n=3; 2,6%), maligne neurogene Tumoren (n=2; 1,7%), Harnblasenkarzinome (n=2; 1,7%). Jeweils ein Fall pulmonaler Metastasen eines Urothel-, Zervix-, Mamma-, Tracheal-, Lungen- und Pankreaskarzinoms wurde ebenso wie ein extrapulmonales Karzinoid und ein fibrohis-

tiozytärer Tumor der Haut eingeschlossen. Die verhältnismäßig hohe Anzahl an Sarkomen ergibt sich aus der engen Kooperation mit dem Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg.

4.2. Einschlusskriterien

Nach Abschluss einer retrospektiven Pilotstudie durch das Radiologische Institut in Zusammenarbeit mit der thoraxchirurgischen Klinik der Evangelischen Lungenklinik Berlin zur Identifikation und Erhebung von Schwierigkeiten und Erfordernissen für das prospektive Studiendesign (Schramm 2011), formulierten wir im interdisziplinären Diskurs sowohl chirurgische als auch radiologische Einschlusskriterien für die vorliegende Studie (Tab. 3). Im Folgenden sollen diese kurz dargelegt werden.

4.2.1. Chirurgische Einschlusskriterien und Indikationsstellung

Insbesondere vor dem Hintergrund der differenten malignen Systemerkrankungen, die mit einer pulmonalen Metastasierung einhergehen können, existieren keine allgemeingültigen Leitlinien zur pulmonalen Metastasektomie. Inhaltlich orientierten wir uns daher in der Formulierung der patientenbezogenen Einschlusskriterien an den Eckpunkten zur Indikationsstellung einer Metastasen Chirurgie als Lokalthherapie der jeweilig zugrundeliegenden malignen Systemerkrankung. Diese sind mehr oder weniger ausführlich im Rahmen der jeweiligen Leitlinien formuliert. Die Indikationsstellung zur Resektion der Lungenmetastasen erfolgte interdisziplinär mit den behandelnden Onkologinnen und Onkologen unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtkonstellation. Das Vorhandensein extrapulmonaler Metastasen und eines Lokalrezidivs des Primärtumors mussten bildgebend ausgeschlossen sein.

Im abteilungsübergreifenden Diskurs wurde darüber hinaus die technische und funktionelle Operabilität des Patienten festgestellt. Hierzu war es erforderlich neben der Bewertung allgemeinmedizinischer Parameter wie der Lungenfunktion, dem allgemeinen körperlichen Status und der Narkosefähigkeit die Möglichkeit der Resektion aller metastasensuspekten Herde und somit die limitierte Anzahl selbiger festzustellen.

Schließlich erforderte der Einschluss in die vorliegende Studie die schriftlich dokumentierte Einverständniserklärung der Patientinnen und Patienten.

4.2.2. Radiologische Einschlusskriterien

Die Anforderungen an die radiologische Diagnostik wurden durch die an der Studie beteiligten Radiologinnen und Radiologen des Instituts festgelegt. Hierbei orientierten wir uns an den durch die Arbeitsgemeinschaft Thoraxradiologie der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) publizierten Protokollempfehlungen für die Computertomografie der Lunge (Biederer 2008) sowie an den in der Dokumentation des verwendeten CAD-Systems spezifizierten Mindestanforderungen an eine CT. Ergänzend zu den Empfehlungen des sogenannten „Basisprotokolls Tumor“ der AG Thoraxdiagnostik, in dem eine Schichtdicke zwischen 1,25 und 3 mm empfohlen wird, begrenzten wir diese auf maximal 2 mm und forderten ein Rekonstruktionsinkrement ≤ 1 mm, in erster Linie um den Anforderungen der CAD-Software zu genügen.

Zur Identifikation kurzfristig progredienter Lungenmetastasen und somit dem Vorliegen einer wesentlichen Kontraindikation der Resektion, durfte das Alter der MDCT des Thorax acht Wochen zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs nicht überschreiten. Die Zeitspanne zwischen CT und Metastasektomie betrug 0 bis 56 Tage (Mittelwert: $17,9 \pm 16,6$ Tage; Median 12 Tage).

Tab. 3: chirurgische und radiologische Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
chirurgisch	radiologisch
<ul style="list-style-type: none"> • R0- Resektion des Primärtumors • tumorfreies Intervall • Ausschluss Tumorrezidiv • Ausschluss synchroner Metastasen in anderen Körperregionen • technische (R0-Resektion möglich) und funktionelle Operabilität • Einverständnis des Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • Kompatibilität Thorax-CT mit CAD- Software: <ul style="list-style-type: none"> - Schichtdicke ≤ 2 mm - Inkrement ≤ 1 mm • Alter Thorax-CT ≤ 8 Wochen

4.3. Untersuchungstechnik

Ein Teil des Patientenkollektivs wurde bereits mit vorliegender Bildgebung an unsere Klinik zugewiesen. Genügte deren Qualität den oben genannten Einschlusskriterien, verzichteten wir aus Gründen des Strahlenschutzes auf die Durchführung einer erneuten Thorax-CT. Nur im Fall ungeeigneter

Scanparameter oder zu alter Untersuchungen ergänzten wir die präoperative Diagnostik durch eine institutseigene Thorax-CT.

Hierfür führten wir mit dem institutseigenen Siemens Somatom Emotion 16 (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) eine MDCT des Thorax durch. Dabei folgten wir dem üblichen Protokoll, das eine Röhrenspannung von 110 kVp und einen effektiven Röhrenstrom von 70 mAs mit Röhrenstrommodulation (caredose) vorsah. Die intravenöse Applikation eines Kontrastmittels war zur Erfüllung der technisch-apparativen Einschlusskriterien nicht notwendig. Wurde eine Ergänzung der Bildgebung durch unser Radiologisches Institut durchgeführt, setzten wir dieses (Imeron 300, Bracco, Mailand) mit einem Volumen zwischen 60 und 100 ml und einer Flussrate von 2,0 bis 3,0 ml/s insbesondere zur Abgrenzung möglicher hilärer und mediastinaler Lymphknotenmetastasen, v.a. beim Vorliegen pulmonaler Metastasen von Nierenzell- und Kolorektalkarzinomen, aber auch in Einzelfällen zur Ergänzung der Umfelddiagnostik mit entsprechend angepasstem Protokoll ein.

Ab September 2013 erfolgten die Untersuchungen an einem General Electric CT 750 HD (GE Healthcare GmbH, Dornstadt, Deutschland) mit 120 kVp Röhrenspannung mit Röhrenstrommodulation (Rauschindex 22). Die rekonstruierte Schichtdicke betrug 1,25 mm. Die übrigen Parameter sowie das Kontrastmittelmanagement waren identisch zu den oben beschriebenen.

Insgesamt wurden hierbei 89 MDCT des Thorax zur Diagnostik im Rahmen der insgesamt 115 durchgeführten pulmonalen Metastasektomien ausgewertet. Patient*innen, die eine zweizeitige OP beider Seiten erhielten, wurden möglichst zeitnah operiert, um die erneute Durchführung einer Diagnostik mittels CT zu vermeiden. Von den 89 CTs wurden 70 (78,6%) durch unser radiologisches Institut angefertigt, 19 externe CTs (21,4%) erfüllten die technisch-apparativen Einschlusskriterien. Eine Kontrastmittelgabe erfolgte in 52 der 89 (58,4%) durchgeführten Untersuchungen.

Tab. 4: Kreuztabelle zur Verteilung der MDCT des Thorax

MDCT	institutseigen n (%)	extern n (%)	gesamt n (%)
kontrastverstärkt	42 (60,0)	10 (52,6)	52 (58,4)
nativ	28 (40,0)	9 (47,4)	37 (41,6)
gesamt	70 (78,6)	19 (21,4)	89 (100)

In allen Fällen erfolgte nach radiologischer Bewertung, respektive Ergänzung der notwendigen Bildgebung die stufenweise Durchführung einer CAD-Analyse, welche im folgenden Abschnitt erläutert wird.

Nach Abschluss der Analyse wurden die generierten Daten in einen für die Zwecke der Studie entwickelten Erfassungsbogen übertragen. Dieser wurde als ein weiteres Ergebnis der retrospektiven Pilotstudie (Schramm 2011) in Zusammenarbeit mit unseren Thoraxchirurginnen und Thoraxchirurgen entwickelt, um eine lückenlose Zuordnung vom radiologisch erfassten Herd über das chirurgische Resektat bis zum pathologischen Präparat zu ermöglichen.

4.4. Radiologische Herddetektion und CAD-Analyse

Ein zentraler Bestandteil der vorliegenden Arbeit ist die Durchführung und Evaluation der computergestützten Detektion pulmonaler Herde anhand der Median Software Lesion Management System Lung (Median Technologies, Valbonne, France) Version 5.4 bzw. 6.0 ab März 2011. Diese wurde durch in dem Verfahren erfahrene Radiolog*innen durchgeführt. Sämtliche CAD-Analysen verteilten sich somit auf vier Radiologinnen und Radiologen unseres Instituts mit einer aufgabenspezifischen Erfahrung zwischen sechs und zwanzig Jahren.

4.4.1. Radiologische Herddetektion

Nach Transfer der CT-Rohdaten auf den Median Server erfolgte die Durchsicht der originalen axialen Schichtbilder sowie parallel rekonstruierter Maximum-Intensity-Projection (MIP) - Datensätze anhand der Median Benutzeroberfläche. Sämtliche pulmonalen Herdbefunde wurden hierbei ohne automatisierte Unterstützung und ohne Kenntnis der CAD-Ergebnisse erfasst und unter Verwendung eines eindeutigen Labels dokumentiert. Ein Buchstabenkürzel wurde für die entsprechende Seite (rechts/links) und eine fortlaufende lateinische Zahl zur Nummerierung des Herdes vergeben (z.B. RE01, LI01).

Radiologische Aufgabe war in diesem Zusammenhang nicht nur die Erfassung pulmonaler Herdbefunde, sondern auch die Dignitätsbewertung dieser anhand einer fünfstufigen Skala. Wurde ein Herd mit „1“ bewertet, entsprach dieser bildmorphologisch einer sicher benignen Läsion. Mit „5“ wurden entsprechend Herde mit Kriterien sicherer Malignität belegt. In dieser Einschätzung spiegeln sich neben bildmorphologischen Aspekten wie Größe der Läsion, Kontur, Lokalisation, auch binnenstrukturelle Besonderheiten wie Dichte, Einschmelzung oder Verkalkung und – bei Vorhandensein – die Größenentwicklung im Verlauf wider.

Tab.5: Score zur radiologischen Dignitätsabschätzung der pulmonalen Herdbefunde

Kategorien der radiologisch anzunehmenden Dignität	Beschreibung
1	sicher benigne
2	wahrscheinlich benigne
3	nicht zu entscheiden
4	wahrscheinlich maligne
5	sicher maligne

Weiterhin wurde durch die bearbeitenden Radiolog*innen die segmentale Lokalisation des Herdes sowie die Größe und ggf. Größendynamik zur Voruntersuchung dokumentiert. Einzelfälle erforderten die Kommentierung von Herdbefunden, z.B. die Lokalisation oder Bildmorphologie betreffend.

4.4.2. CAD-Analyse des CT-Datensatzes

Nach radiologischer Dokumentation sämtlicher pulmonaler Läsionen mit entsprechenden Parametern, erfolgte im zweiten Arbeitsschritt in Form eines „second-reader-mode“ die automatisierte Analyse der transferierten Bilddatensätze durch die Software. Diese Ergebnisse wurden nun von derselben Radiologin bzw. dem selben Radiologen gesichtet und bewertet. Hierbei wurden Herde, welche zusätzlich zum radiologischen Befund festgestellt und als richtig positiv eingeschätzt wurden, mit einem weiteren, differenten Label versehen. Dieses Label beinhaltete wiederum die Seitenlokalisierung (RE oder LI) und zusätzlich eine ab 51 aufsteigende Zahl, um im Rahmen der Auswertung eine eindeutige Identifikation der durch die Software detektierten, jedoch radiologisch nicht erfassten Herde zu ermöglichen (z.B. RE51, LI52). Im selben Arbeitsschritt wurden sämtliche durch die Software detektierten Läsionen bezüglich falsch-positiver Befunde wie z.B. Gefäßkreuzungen oder artifiziellen Veränderungen wie Clipmaterialien vorangegangener Operationen bewertet und aus der Analyse entfernt. Die Anzahl der falsch-positiven Herdbefunde wurde für jede Auswertung im CAD Protokoll dokumentiert (z.B. „fp 4“). Diesen Arbeitsschritt abschließend erfolgte analog zur nicht-automatisierten Herddetektion die radiologische Dignitätsabschätzung der durch die Software zusätzlich erfassten, richtig positiven Herde anhand der beschriebenen fünfstufigen Skala.

Schließlich erfolgte die Anfertigung von „snapshots“ der pulmonalen Läsionen einzeln und im Rahmen einer mehrdimensionalen topografischen Übersicht (Abb.1). Diese „snapshots“ wurden ergänzt durch ein entsprechendes Protokoll - ins PACS transferiert und waren somit sowohl präope-

rativ im Rahmen von interdisziplinären Konferenzen als auch intraoperativ für die chirurgischen Kolleg*innen einzusehen.

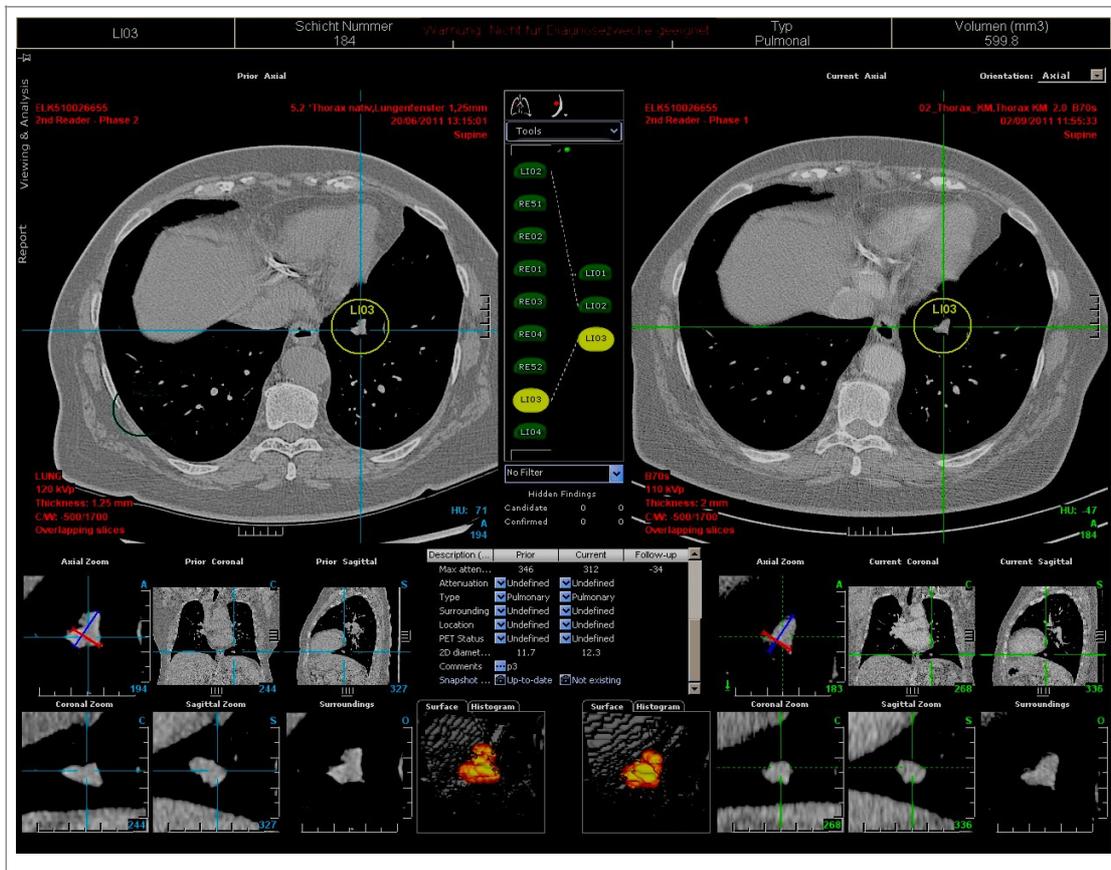


Abb.3: Beispiel eines CAD-snapshots mit Markierung eines metastasensuspekten Herdes im linken Unterlappen (LI03) im Verlauf über drei Monate (links 06/2011; rechts 09/2011)

4.4.3. CAD-Analyse der radiologisch detektierten Herde

Der im vorigen Abschnitt beschriebene second-reader Modus der CAD-Software ist derart programmiert, dass das System lediglich zusätzliche Herde zu den bereits vorliegenden manuell erfassten Foci detektiert. Folglich war es erforderlich, nach abgeschlossener radiologischer und computerassistierter Detektion das CAD-System erneut die radiologisch detektierten Herde am selben CT-Datensatz analysieren zu lassen. Anschließend wurde dieser automatisierte Arbeitsschritt durch einen einzigen Radiologen mit mehr als zwanzig Jahren thoraxradiologischer Erfahrung bewertet und entschieden, ob das CAD-System die radiologisch detektierten Herde richtig positiv erkannte oder falsch negativ ausließ.

Im Zuge der Datenauswertung erfolgte nach durchgeführter Metastasektomie durch eben erwähnten Radiologen schließlich die Beurteilung, ob die zu den radiologischen bzw. automatisiert erfassten Herden zusätzlich resezierten Läsionen retrospektiv zu identifizieren waren oder nicht. Wenn ein solcher Herd rückblickend zu identifizieren war, wurde dessen maximaler Durchmesser erfasst. Im negativen Fall wurde der Durchmesser als fehlend evaluiert.

4.5. Entwicklung und Design des manuellen Datenerfassungsbogens

Eine der bereits im Vorfeld zu bearbeitenden Herausforderungen stellte die differente radiologische bzw. chirurgische und pathologische Benennung der pulmonalen Läsionen dar. Während radiologisch die oben beschriebene Nomenklatur entsprechend der Lokalisation von kranial nach kaudal erfolgte (RE01, RE02, LI01, LI02 etc.), wurden intraoperativ die Resektate nach Reihenfolge der Exzision bezeichnet und jeweils mit einem lateinischen Buchstaben versehen (A, B usw.). Ungeachtet der Gewebeart wurden beispielsweise auch mediastinale bzw. hiläre und bronchopulmonale Lymphknoten in diese Nomenklatur integriert. Die bearbeitenden Pathologinnen und Pathologen orientierten sich im histopathologischen Befund an der chirurgischen Nomenklatur und behielten diese bei.

Um eine lückenlose Zuordnung der pulmonalen Läsion des Computertomogramms über das chirurgische Resektat hin zum pathologischen Präparat zu erzielen, musste ein manuell zu bearbeitender Erfassungsbogen zur Transkription der unterschiedlichen Nomenklaturen entwickelt werden. Dieser Bogen musste einerseits alle für das operative Vorgehen relevanten Informationen des jeweiligen Herdes beinhalten und andererseits die eindeutige Zuordnung der radiologisch detektierten Läsion zum intraoperativen Tastbefund ermöglichen.

Zu diesem Zweck erstellten wir ein Datenblatt im Format DIN A3, in dessen eine Hälfte die radiologischen Befunde in einer schematischen Abbildung der Lunge in drei Ebenen von ventral, lateral und medial in Form von Kreisen eingezeichnet wurden. Auf der anderen Hälfte des Erfassungsbogens wurde der radiologisch benannte Herd in Form des Labels, der radiomorphologisch segmentalen Zuordnung, des größten Durchmessers in Millimetern und der Einschätzung des Metastasenverdachts (siehe Tab. 3) tabellarisch dokumentiert. Darüber hinaus wurden alle bildmorphologisch auffälligen Lymphknoten mit Angabe der jeweiligen Station bezeichnet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit subsumierten wir die Lymphknoten der Stationen 11-14 unter der Kategorie bronchopulmonal und ordneten diese der Station 11 zu. Intraoperativ konnte der Operateur anhand der einseh-

baren CT-Scans, der o.g. topografischen Übersichten des CAD-Protokolls und des vorliegenden Erfassungsbogens die Herdbefunde in situ zuordnen.

Aufgabe der Chirurg*innen im Zusammenhang mit dem Erfassungsbogen war das manuelle Ausfüllen der „Kreise“ (radiologische Herde) mit dem entsprechenden chirurgischen Label (lateinischer Buchstabe), welches im histopathologischen Befund beibehalten wurde. Überdies erfolgte der Abgleich der segmentalen Zuordnung radiologischer- und chirurgischerseits. Schließlich wurde dokumentiert, ob eine bildgebende Läsion in situ palpabel war oder nicht.

Insbesondere dieser manuell zu bearbeitende Erfassungsbogen, der mittlerweile auch über die vorliegende Studie hinaus in den klinikinternen praktischen Abläufen der pulmonalen Metastasen Chirurgie Anwendung gefunden hat, ermöglichte die eindeutige Zuordnung und Dokumentation vom radiologischen Herd über das chirurgische Resektat hin zum pathologischen Präparat. Durch die hiermit geschaffene Möglichkeit der Rückmeldung zur Dignität einer radiologisch detektierten und eingeschätzten Läsion erfüllt der Bogen mittlerweile im klinisch praktischen Ablauf auch eine wertvolle didaktische Aufgabe.

Außerdem wurden die Freitext-Kommentare der operierenden Chirurgeninnen und Chirurgen, wie beispielsweise „pleuraständige Lokalisation“ gesichtet und wenn erforderlich mit dem vorliegenden CT und dem Operationsbericht ergänzend bewertet.

Patient (Name, Vorname, GebDat)		Herd ID (RAD)	Segment RAD	Segment CHS	Größe (mm)	Sicherheit (Radiologe)	Palpieren (OPN)	Histo ID (A-D, G...)	Kommentar	LK-Stationen			
Pat.- ID	Fall- ID	RE01	1	1	6	4	J	B		LK	CT	OP	Meta Ja/Nein
Seite	rechts	RE02	2	1	2	1	J	A	kalkotisch	1			
Radiologe	WOR	RE03	4	4	10	5	J	D	interlobär	2r			
CT-Datum	10.08.2012	RE04	6	6	8	5	J	C		2l			
OP-Datum	12.08.2012	RE05	9	8	2	2	N	X		3a			
Operateur	LES	RE06	8	8	14	5	J	E	dtl. progredient	3p			
OP-Methode	Laser-Keil	RE07	9	10	8	5	J	H		4r	+	-	
Legende Herdkennzeichnung:		RES1	6	6	2	2	J	G		4l			
○ ... suspekter Herd im CT (Radiologe)		RES2	8	8	3	2	J	F		5			
⊖ ... nicht gefunden (Chirurg)										6			
⊗ ... gefunden, entfernt, keine Histologie										7			
Ⓐ ... gefunden, entfernt, Histologie										8			
A... - zusätzlich palpierter Herd										9			
										10r	grenz- losig	-	
										10l			
										11r			
										11l			
										LK auffällig			
										leer... LK-Station unauffällig			

© Meybaum et al. 2011

Abb. 4.1.: anonymisiertes Datenblatt (1/2) des manuellen Datenerfassungsbogens, zur Veranschaulichung sind die durch die chirurgischen Kolleg*innen intraoperativ ausgefüllten Felder rot hervorgehoben

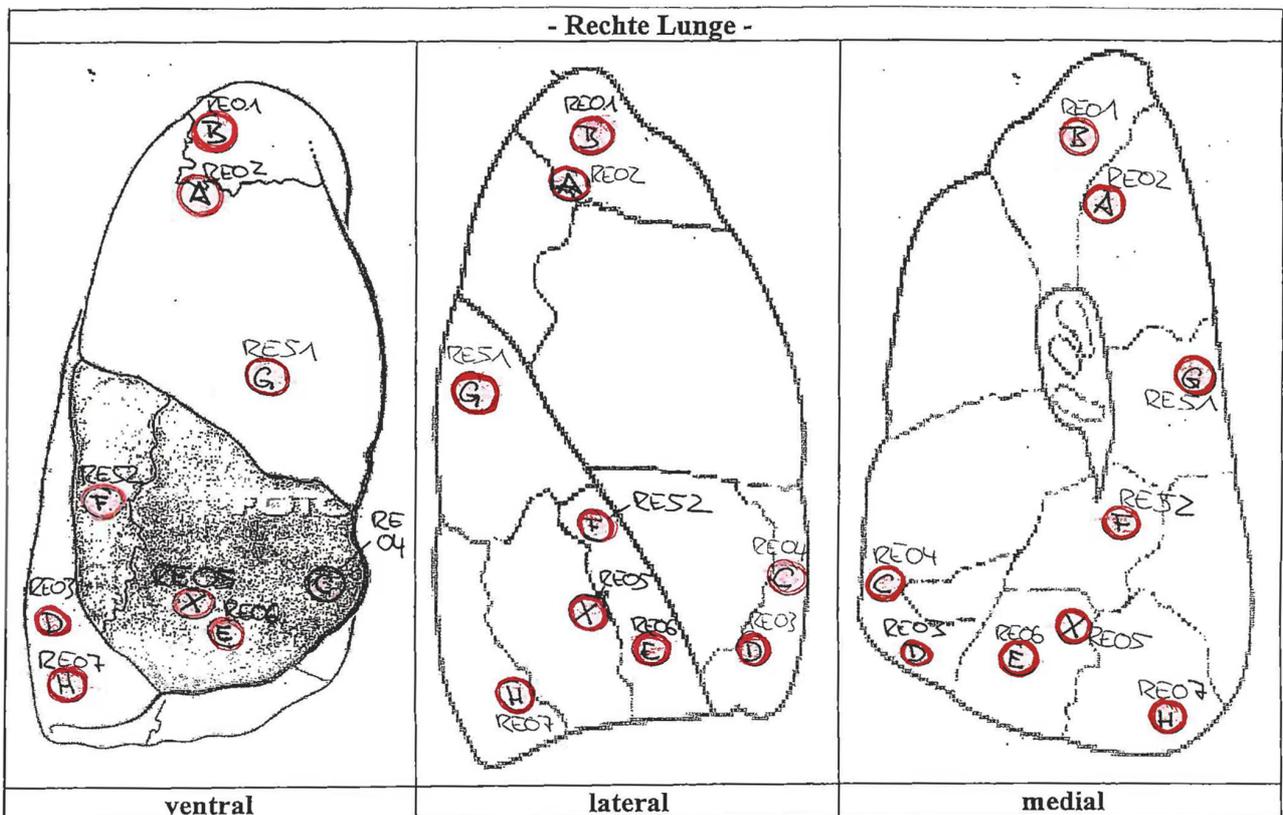


Abb. 4.2.: Teil 2 des Datenblattes (2/2) mit bereits durch die chirurgischen Kolleg*innen intraoperativ eingefügter Herdbezeichnung (rot markiert) der vorher radiologisch detektierten Läsionen

4.6. Chirurgisches und histopathologisches Prozedere

Die pulmonale Metastasektomie wurde über den Studienzeitraum durch eine von vier Thoraxchirurg*innen mit einer Erfahrung von mindestens 300 thoraxchirurgischen Eingriffen pro Jahr vorgenommen.

Die Operation wurde in jedem Fall als offene, unilaterale Thorakotomie durchgeführt, um die manuelle Palpation der entlüfteten Lunge zu gewährleisten. Dies erforderte folglich die seitentrennte Ventilation im Rahmen der Allgemeinnarkose durch einliegenden Doppellumentubus. Intraoperativ erfolgte die Palpation der Lunge in standardisierter Weise Segment für Segment, beginnend mit den Oberlappen-, gefolgt von den Unter- bzw. Mittellappensegmenten. Anschließend wurde die Laserresektion der Herde in kraniokaudaler Richtung durchgeführt. Chirurgisch wurden während der Metastasektomie die intraoperativ palperten und resezierten Herde mit den radiologisch detektierten Foci unter Verwendung des manuellen Datenerfassungsbogens korreliert. Konnte eine radiologisch detektierte Läsion intraoperativ nicht identifiziert werden, wurde dies ebenso wie die zum radiologischen Befund zusätzlich palperten Herde im Erfassungsbogen dokumentiert.

Alle intraoperativ palperten Herde wurden nach Möglichkeit unter Verwendung eines Diodenlasers parenchymsparend reseziert. Wenn dies technisch - z.B. aufgrund einer Lage des Herdes zu tief im Parenchym - nicht möglich war, erfolgte eine anatomische Resektion.

Pathologisch wurden die Resektate bzw. Präparate unter Beibehaltung der chirurgischen Nomenklatur durch aufsteigende lateinische Buchstaben im Befund benannt.

4.7. Follow-up

Im Verlauf der Studie unternahmen wir den Versuch, Informationen über den weiteren Verlauf (follow-up) der radiologisch detektierten und chirurgisch nicht resezierten Herden zu erhalten. Hierfür erhoben wir Daten der im Rahmen der Nachsorge durchgeführten institutseigenen oder externen Thorax-CTs. Eine Läsion die über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren kein Größenwachstum zeigte, wurde als benigne betrachtet (Yankelevitz 1997, MacMahon 2005). Herde, die ein Wachstum zu irgendeinem Zeitpunkt im Rahmen der Verlaufskontrollen zeigten, wurden als Metastasen gewertet.

4.8. Datenerhebung

Die Herausforderung der kontinuierlichen Datenakquise im prospektiven Studiendesign ergab sich aus der Vielzahl einzelner Informationen, die als untereinander in einer hierarchischen Ordnung stehend betrachtet werden können und anhand der Definition entsprechender Datenebenen miteinander verknüpft werden mussten.

4.8.1. Akquise der Stammdaten

Um im fortschreitenden Ablauf der Studie überblickend die wesentlichen Stammdaten der Patientinnen und Patienten aufzunehmen, erstellten wir eine Excel-Datenbank (Microsoft Excel for Mac 2011), in die kontinuierlich persönliche Angaben, Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation, patienten- und fallbezogene Identifikationsnummer sowie Datum des präoperativ durchgeführten CTs und der Metastasektomie eingepflegt wurden. Diese Informationen wurden durch die Dokumentation der operierten Seite und die Herkunft der Schnittbilddiagnostik (extern/intern) ergänzt. Außerdem hielten wir innerhalb dieser Datenbank kommentierend Informationen fest, welche zum Zeitpunkt des Patienteneinschlusses nicht absehbar waren (z.B. zum Ausschluss führende Abweichungen der zu erwartenden Histologie).

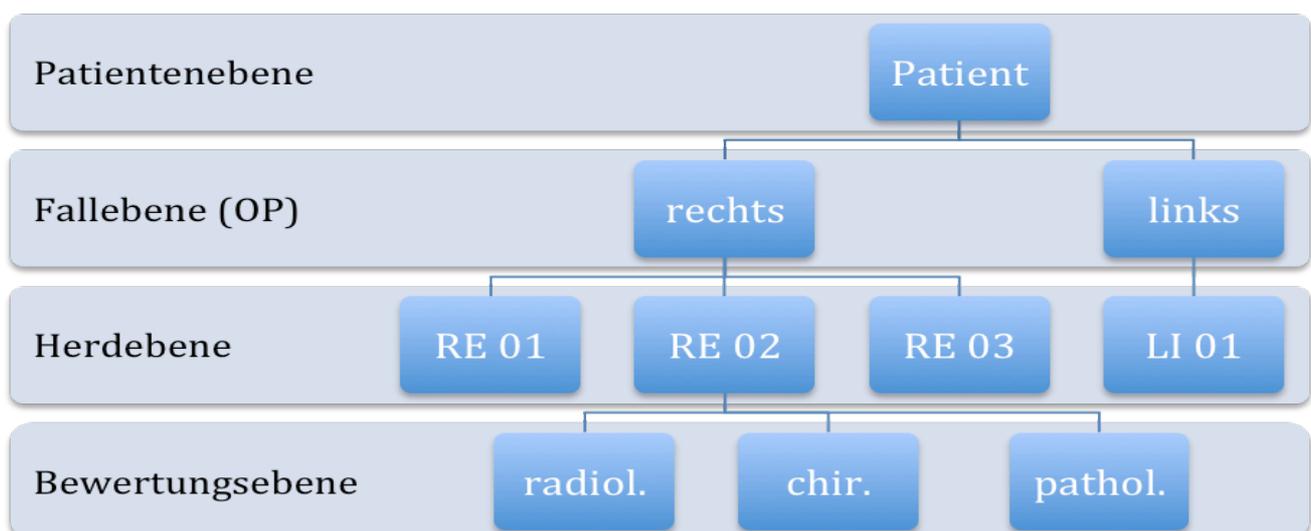


Abb.5: Organigramm zur Veranschaulichung der Ebenen der Datenerhebung und deren Verknüpfung

4.8.2. Access-Datenbank zur Verknüpfung unterschiedlicher Informationsgruppen

Die bereits an anderer Stelle beschriebene Heterogenität der Einzeldaten erforderte die Definition von insgesamt 4 Datenebenen: Patientenstammdaten, fall- und herdbezogene Daten sowie die mit letzteren verbundenen Informationen der radiologischen, chirurgischen und pathologischen Bewertung. Zur Veranschaulichung der unterschiedlichen Ebenen der Datenerhebung und -auswertung dient das als Abbildung 5 dargestellte Organigramm.

Die Definition dieser Ebenen stellte die Voraussetzung für die erforderliche Verknüpfung der Einzeldaten, welche überwiegend in einer hierarchischen Ordnung stehen, dar. Beispielhaft erforderte der Umstand, dass an einer Patient*in bis zu drei operative Eingriffe zur Metastasenexstirpation durchgeführt wurden, die Subsumierung mehrerer, unterschiedlichen Fällen zugeordneter Daten unter die der Patient*in zugehörigen Stammdaten.

Um diese gerichtete Verknüpfung im prospektiven Studiendesign zu gewährleisten, programmierten wir eine Datenbank mithilfe des Microsoftprogramms Access (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA 2007), welche diese Voraussetzungen erfüllte. Wir erstellten für jede Datengruppe eine standardisierte Eingabemaske (Abbildung 6) und implementierten entsprechende Verknüpfungspunkte. Exemplarisch sei an dieser Stelle die Verknüpfung jeweils differenter Fälle (Operationen) genannt, welche anhand einer eindeutig vergebenen Fall- und Patientenidentifikationsnummer derselben Patient*in zugeordnet werden konnten. Im Rahmen dieser Datenbank war es darüber hinaus möglich, komplette Dokumente wie z.B. Operationsberichte zu implementieren. Anhand dieser an Informationsebenen orientierten Datenakquise, generierten wir mehrere Wertetabellen, die als Grundlage der statistischen Auswertung dienen.

Fall-ID

Patienten-ID: 510031789
Fall-ID: 5125160677

Anamnese

Primum: 0
Erstdiagnose: 1986 rechts, 2010 links
Anamnese: Diagnosen:
Bipulmonale Metastasen eines Nierenzellkarzinoms
Zustand nach Lasermetastasenchirurgie links (vier Metastasen) am 12.02.2013
Nierenzellkarzinom (ED 1986) mit Nephrektomie rechts und

OP-Datum: 23.04.2013
Operateur: Graff
OP Seite: rechts
links
beidseite

OP-Bericht

Indikation:
Bei dem Patienten wurde 1986 die Erstdiagnose eines Nierenzellkarzinoms gestellt. Damals war die rechtsseitige Nephrektomie erfolgt. Im Verlauf, bei Metastasen, dann die linksseitige Nierenteilresektion sowie die Thyreoidektomie aufgrund einer Metastase 2011. 2013 war dann im Februar die Lasermetastasenchirurgie links pulmonal erfolgt und jetzt geplant die Operation der Gegenseite. In der CAD-Analyse waren 17 Herde markiert, davon drei ernsthaft metastasenverdächtig. Es besteht die Indikation zur Laserkeilresektion der Herde mit systematischer Lymphadenektomie.

Operationsverlauf:
Seitlagerung des Patienten, der Zugang zum Thorax erfolgt per anterolateraler Thorakotomie im 4. ICR durch Herrn Trägenapp. Zunächst erfolgt die systematische Lymphadenektomie mit En-bloc-Ausräumung der Lymphknotenstation 4, 10 und 7. Interlobär werden die Lymphknoten der Station 11 ausgeräumt. Lösen des Ligamentum pulmonale. 9er Lymphknoten finden sich hier nicht. Dann Durchtasten der Lunge. Es finden sich multiple, eher harte Rundherde von der Größe von 2 mm bis etwa 7 mm reichend. Es erfolgen insgesamt 8 Laserkeilresektionen aus dem Oberlappen, 2 Resektionen aus dem Mittellappen und 7 Resektionen aus dem Unterlappen. Verschluss sämtlicher

CT-Datum: 22.04.2013 CT intern
Radiologe: BOC
Anzahl FP CAD: 99

Datensatz: 96 von 97

Abb.6: Beispiel einer „Fallmaske“ zur Eingabe der fallbezogenen Daten in MS Access 2007 (Verknüpfung zu Patientendaten über Eingabe der Patienten-ID)

4.9. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mittels Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA) und SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die Varianzanalyse wurde angewandt um auf Unterschiede der Sensitivität zwischen den Radiologinnen und Radiologen zu testen. Der McNemar-Test wurde eingesetzt, um auf Sensitivitätsunterschiede zwischen Radiolog*in mit und ohne CAD zu testen. Hierbei wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten $<5\%$ als Indikatoren für statistische Signifikanz angenommen. Die Sensitivität und deren 95%-Konfidenzintervalle wurden berechnet. Im gegebenen Studiendesign konnte die Spezifität nicht auf einer pro-Herd- oder pro-Patient-Basis kalkuliert werden. Stattdessen wurden beide Werte auf der Grundlage einer pro-Lappen-Basis berechnet. Die Anzahl falsch-positiver Läsionen, die durch das CAD-System pro CT-Scan detektiert wurden, wurde im Kommentarfeld des CAD-Protokolls dokumentiert (z.B. „fp 7“).

Die Grundgesamtheit für alle Analysen im Zusammenhang mit Metastasen bestand aus allen resezierten Herden, bei denen ein histopathologischer Metastasennachweis vorlag, diejenige für Analysen *aller* Läsionen bestand unabhängig von der Histopathologie aus allen resezierten Herden und diejenige für radiologisch detektierte und chirurgisch nicht erfasste Herde bestand aus allen im CT

detektierten (unabhängig ob radiologisch oder via CAD erkannt) und chirurgisch nicht resezierten Läsionen. Im Rahmen des follow-up wurde eine metastatische Natur der Läsion bei einem Größenwachstum unabhängig vom Zeitpunkt unterstellt.

Im Rahmen einer Poweranalyse wurde die erforderliche Stichprobengröße abgeschätzt. Auf der Grundlage der retrospektiven Pilotstudie (Schramm 2011) war die Sensitivität und deren Standardabweichung bekannt. Ausgehend von einer radiologischen Sensitivität ohne computerassistierte Unterstützung von 0,7 mit einer Standardabweichung von 0,2 und dem Mittelwert der Nullhypothese von 0,7 mit einer superiority margin von 0,05, ergab sich eine kalkulierte Studiengröße von 99 Fällen, um die Überlegenheit der Radiolog*in mit CAD gegenüber der Radiolog*in ohne computerassistierte Unterstützung mit einer statistischen Power von 0,8 und einer Typ 1 Fehlerrate von 5% zu testen.

5. Ergebnisse

5.1. Anzahl und Größe der detektierten Herde

Insgesamt wurden im Verlauf der Studie 693 Herde entweder radiologisch bzw. durch das CAD-System oder intraoperativ chirurgisch erfasst. Die Anzahl der pro Fall detektierten Herde variierte hierbei zwischen 1 und 18 (Mittelwert: $6,0 \pm 3,8$ Herde, Median: 5 Herde).

47 pulmonale Läsionen wurden im CT detektiert und dokumentiert, jedoch intraoperativ nicht palpiert. Da für diese Herde folglich keine pathologische Auswertung vorlag und die Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Diagnostik anhand der chirurgischen Palpation und histopathologischen Referenz ermittelt wurde, wurden diese Herde in der statistischen Auswertung zur Sensitivität und Spezifität nicht berücksichtigt. Eine gesonderte Evaluation der chirurgisch nicht palperten Herde erfolgte separat und wird im Kapitel 5.3.2. ausgeführt.

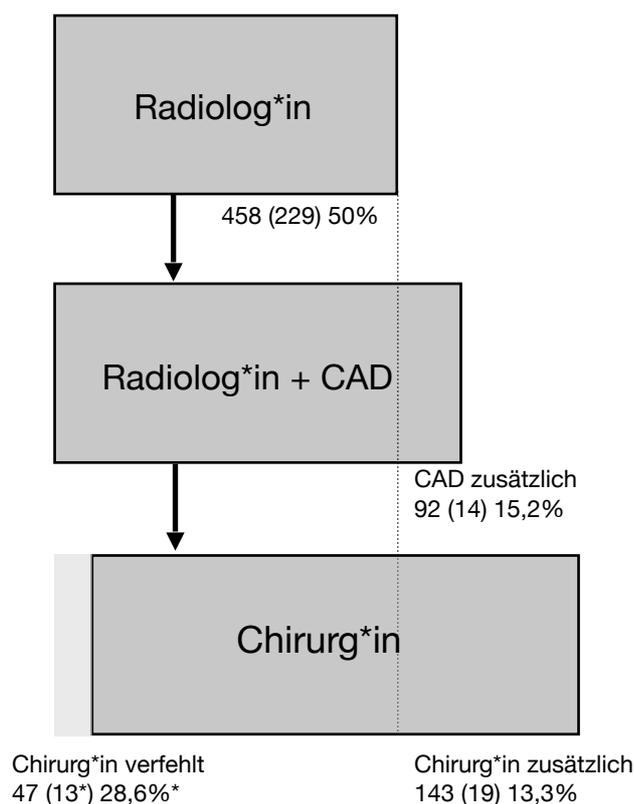


Abb.7: Anzahl der Befunde und Anzahl der Metastasen, die durch die Radiolog*in allein (oberer Kasten), zusätzlich durch CAD (mittlerer Kasten) und intraoperativ durch Palpation (unterer Kasten) detektiert wurden. Erste Zahl: Anzahl der detektierten Läsionen. Zahl in Klammern: Anzahl der detektierten Metastasen. Prozentzahlen: Anteil der Metastasen an allen detektierten Läsionen. * Schätzwert (zu Details siehe Kapitel 3.3.2.)

Die verbliebenen 646 Herde wurden reseziert, sodass für diese auch eine histopathologische Begutachtung vorlag. Zwei der 646 resezierten Herde konnten intraoperativ primär nicht palpiert werden, aufgrund der CT-Lokalisation erfolgte jedoch jeweils eine Keilresektion der entsprechenden anatomischen Region. In beiden Fällen wurden Metastasen nachgewiesen. Insgesamt erwiesen sich 262 der 646 (37,8%) resezierten Herde histologisch als Metastasen.

Die Größenverteilung der Herde wird in Abbildung 8 dargestellt. Die maximale Größe variierte bei den 646 Herden zwischen 1 und 70 mm (Mittelwert: $8,0 \pm 9,4$ mm, Median: 4,0 mm). Bei 68 Läsionen stand keine Information zur Herdgröße zur Verfügung. Es handelte sich hierbei um den Teil der Herde, der nicht im CT detektiert, jedoch intraoperativ palpiert und reseziert wurde. Wiederum bei einem Teil dieser Herde erfolgte im pathologischen Präparat keine Größenangabe der Läsion.

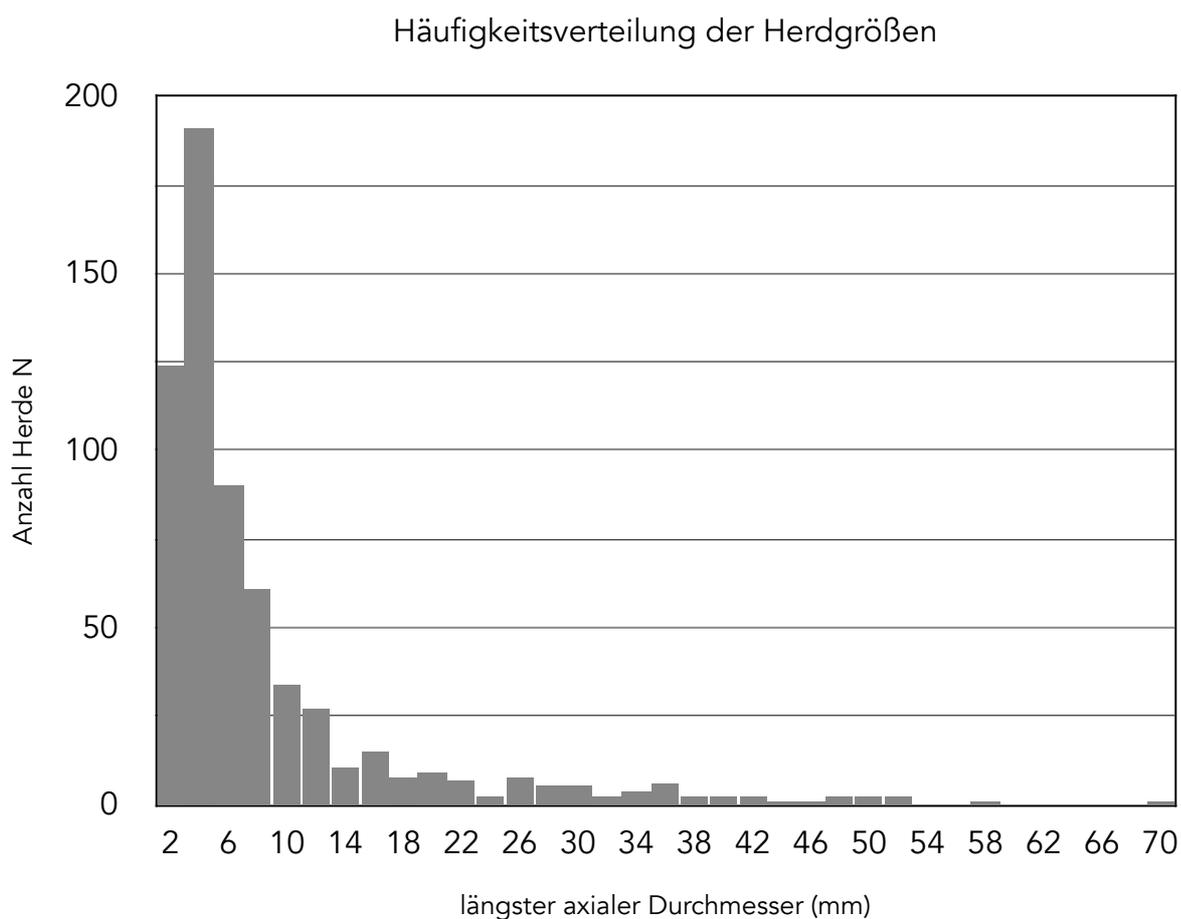


Abb.8: Größenverteilung der pulmonalen Herde (größter axialer Durchmesser in mm)

Nur 19,3% der Herde (125/646) wiesen einen größeren Durchmesser als 10 mm auf. Die meisten der pulmonalen Läsionen können im axialen Durchmesser also eher als klein zusammengefasst werden.

Die Korrelation von Herdgröße und Dignität wurde im Rahmen der Einleitung sowohl beim inzidentellen Rundherd als auch bei pulmonalen Läsionen von Tumorpatienten dargelegt. Auch bei unserer, dem klinischen Alltag entstammenden, onkologisch eher heterogenen Patientenklientel, bildete sich diese Tendenz ab (Abb.9). Hierbei ist eine erkennbare Veränderung ab einer Herdgröße von 7 mm festzustellen. Herde mit einer Größe unter 7 mm waren überwiegend nicht metastatisch. In dieser Gruppe fanden sich nur 83 Metastasen bei einer Gesamtzahl von 430 Herden (19,3%). Demgegenüber stieg der Anteil der Metastasen bei Herden ab einer Größe von 7 mm auf 82,9% (179/216) an.

Betrachtet man die Gruppe der kleinen und sehr kleinen Herde (1-2 mm), sinkt der Anteil der Metastasen weiter, es wurden jedoch auch hier vereinzelte Metastasen nachgewiesen. 10,6% der 179 pulmonalen Herde bis zu einer Größe von 2 mm wurden als Lungenmetastasen diagnostiziert (19/179).

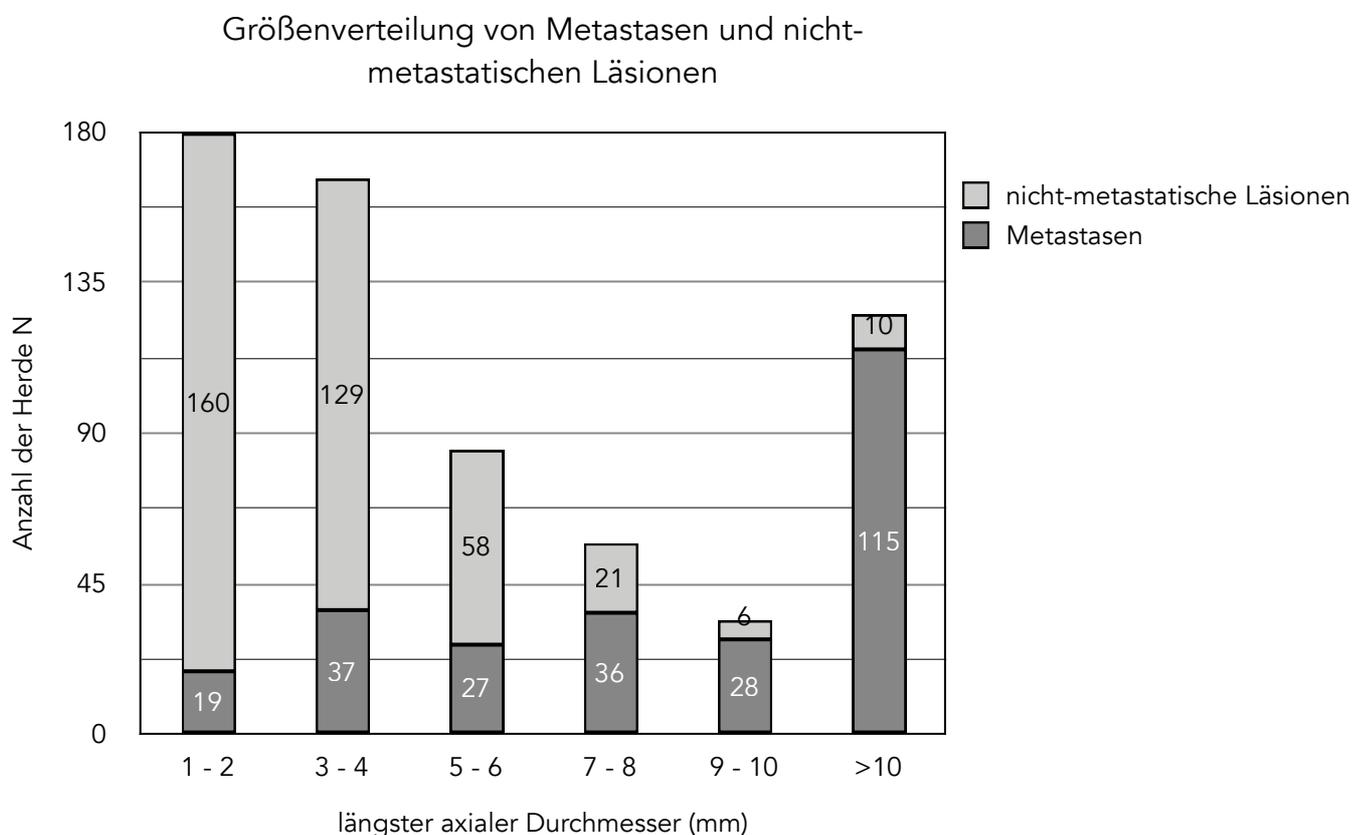


Abb.9: Dignität der detektierten Herde in Bezug zu ihrer Größe

5.2. Radiologische Detektion von Lungenherden

5.2.1. Sensitivität und Spezifität der radiologischen Herddetektion

Die an der Studie beteiligten Radiologinnen und Radiologen erkannten insgesamt 436 der 646 resezierten Herde ungeachtet deren histopathologischer Entität, was eine Gesamtsensitivität von 67,5% ergibt. Betrachtet man nur die Gruppe der nachgewiesenen Lungenmetastasen, so wurden radiologisch 229 der 262 Metastasen detektiert, was eine Steigerung der Sensitivität auf 87,4% für diese klinisch relevante Gruppe bedeutet.

Alle Radiolog*innen, die an der Auswertung beteiligt waren, wiesen eine vergleichbare Sensitivität auf. Die durchgeführte Einweg-Varianzanalyse erbrachte keine signifikanten Unterschiede der Sensitivität einzelner Radiolog*innen (alle Läsionen: $p=0,878$; Metastasen: $p=0,970$).

Die Sensitivität des evaluierten CAD-System angewandt als stand-alone System lag bei 53,6% für alle pulmonalen Läsionen und 61,8% für Lungenmetastasen. Dabei zeigte sich die Anzahl falsch-positiver Befunde (FP) mit einer großen Streuung zwischen 0 und 99 pro CT-scan (Mittelwert 13,6 +/- 30,9, Median 1).

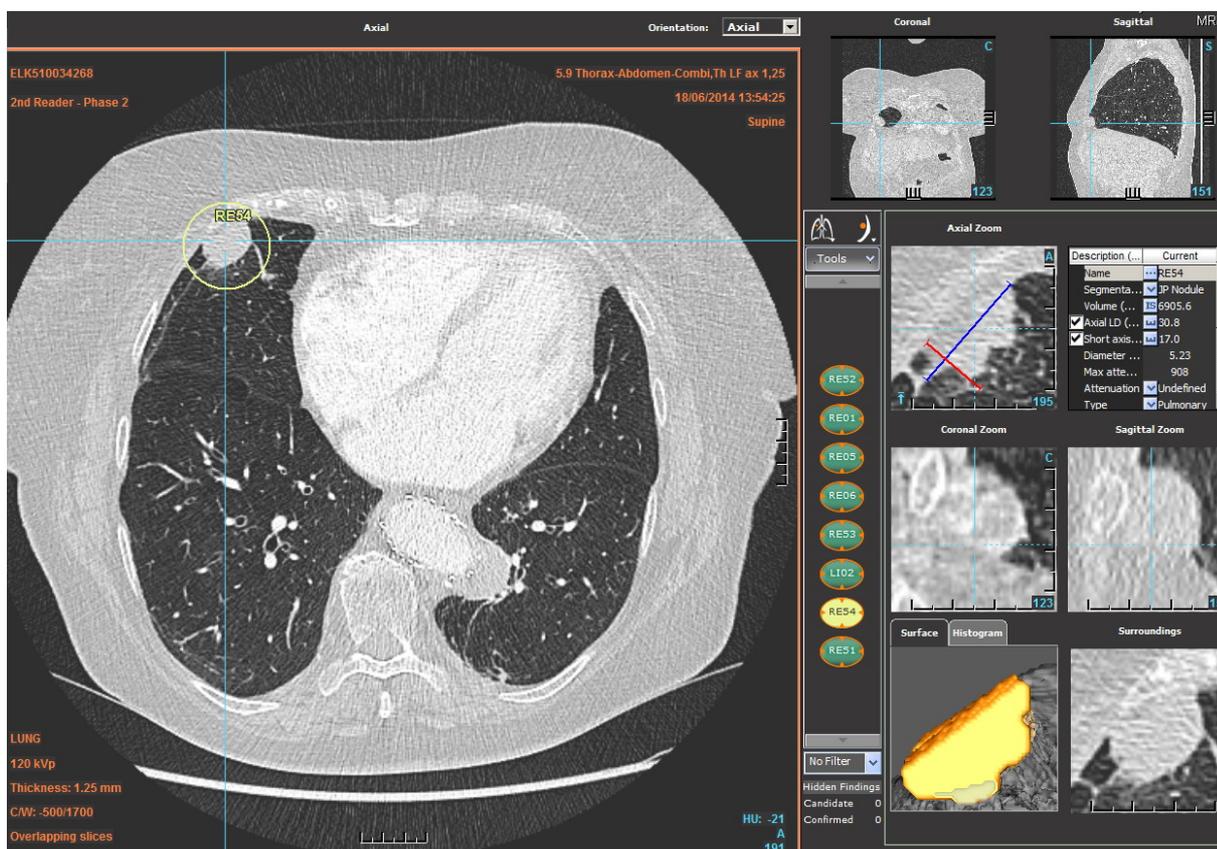


Abb. 10: Größte radiologisch übersehene Metastase, die vom CAD-System detektiert wurde. Initial als Narbe nach vorangegangener Metastasenresektion interpretiert, und vom CAD-System als positiver Befund als second reader gewertet: 31 mm großer subpleuraler Herd im Mittellappen. Benachbart narbige Veränderungen nach früherer Metastasen Chirurgie. Primärtumor war ein kolorektales Karzinom. Dargestellt ist die CAD-Nutzeroberfläche.

Bezogen auf die gesamte Sensitivität der präoperativen Bildgebung trug das CAD-System 10,4% zur Sensitivität für alle pulmonalen Läsionen (Sensitivität Radiolog*in und CAD 77,9 %) und 5,3% zur Sensitivität für die Detektion von Lungenmetastasen (Sensitivität Radiolog*in und CAD 92,7%) bei. Hierbei zeigte sich, dass die Sensitivität mit und ohne CAD hochsignifikant unterschiedlich war ($p < 0,001$), was als eine der Kernaussagen der vorliegenden Arbeit zu bewerten ist.

Die folgende Tabelle fasst die Sensitivität der präoperativen, radiologischen Bildgebung und des CAD-Systems zusammen (Tab.6). Zu beachten ist hierbei, dass nur marginale, statistisch nicht signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der Herdlokalisation in Bezug zur Pleura festzustellen waren, weshalb diese Unterscheidung in den folgenden Analysen nicht mehr vorgenommen wurde.

Tab.6: Sensitivität der Detektion aller Läsionen, aller Metastasen, aller nicht-pleuralen Metastasen durch Radiolog*innen, CAD, kombiniert und chirurgische Palpation (Angaben in Klammern sind 95 % - Konfidenzintervalle)

	alle Läsionen (%)	alle Metastasen (%)	parenchymatöse (nicht-pleurale) Metastasen (%)
Radiolog*in und CAD	77,9 (74,7 - 81,1)	92,7 (89,6 - 95,9)	93,5 (90,4 - 96,6)
Radiolog*in	67,5 (63,9 - 71,1)	87,4 (83,4 - 91,4)	88,2 (84,1 - 92,2)
CAD	53,6 (49,7 - 57,4)	61,8 (55,9 - 67,8)	63,3 (57,2 - 69,3)
chirurgische Palpation	99,5 (99,0 - 100,1)	99,2 (98,2 - 100,3)	99,2 (98,0 - 100,3)

5.2.2. Radiologische Detektion und Herdgröße

Die Sensitivität der Herddetektion der Radiolog*innen und des CAD-Systems zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der Größe der Läsion. Hierbei lässt sich insgesamt feststellen, dass sowohl die Radiolog*in als auch das CAD-System eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit im Fall kleiner bis sehr kleiner Herde aufwiesen, hingegen bei einer Größe der Läsion ab ca. 6 mm annähernd perfekte Ergebnisse erreichten. Unterschieden nach der jeweiligen Herdgröße ist dieser Zusammenhang in Tabelle 7a und b nachzuvollziehen. Hier sind die jeweiligen Sensitivitäten unter Angabe der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle aufgeführt. Graphisch wird der Zusammenhang der Sensitivität der präoperativen, bildgebenden Detektion und der Herdgröße in Millimetern durch Abbildung 11 a und b dargestellt. Hierbei ist insbesondere die hohe Sensitivität des evaluierten CAD-Systems für Herdgrößen zwischen 5 und 10 mm herauszustellen.

Tab. 7a: Sensitivität von Radiolog*in, CAD und beiden kombiniert für die Detektion aller Läsionen (in Klammern Angabe der 95%-Konfidenzintervalle)

Herdgröße (in mm)	Sensitivität		
	Radiolog*in	CAD	Radiolog*in und CAD
1-2	0,30 (0,23-0,37)	0,20 (0,14-0,26)	0,35 (0,28-0,42)
3-4	0,65 (0,58-0,72)	0,65 (0,58-0,72)	0,88 (0,83-0,93)
5-6	0,78 (0,69-0,87)	0,79 (0,70-0,88)	1,00
7-8	0,93 (0,86-1,00)	0,77 (0,66-0,88)	1,00
9-10	1,00	0,82 (0,69-0,96)	1,00
> 10	0,97 (0,94-1,00)	0,50 (0,42-0,59)	0,98 (0,96-1,01)

Tab. 7b: Sensitivität von Radiolog*in, CAD und beiden kombiniert für die Detektion von Lungenmetastasen (in Klammern Angabe der 95%-Konfidenzintervalle)

Herdgröße (in mm)	Sensitivität		
	Radiolog*in	CAD	Radiolog*in und CAD
1-2	0,47 (0,23-0,72)	0,37 (0,13-0,61)	0,53 (0,28-0,77)
3-4	0,68 (0,52-0,83)	0,51 (0,34-0,68)	0,81 (0,68-0,94)
5-6	0,81 (0,66-0,97)	0,85 (0,71-1,00)	0,96 (0,89-1,04)
7-8	0,94 (0,87-1,02)	0,83 (0,71-0,96)	1,00
9-10	1,00	0,82 (0,67-0,97)	1,00
> 10	0,97 (0,93-1,00)	0,52 (0,43-0,61)	0,98 (0,96-1,01)

Von den 143 resezierten Herden, die radiologisch und durch das CAD-System übersehen wurden, konnten 75 retrospektiv anhand der durch die Chirurg*in zusätzlich mitgeteilten Informationen detektiert werden. 68 der 143 Herde konnten selbst retrospektiv in Kenntnis der intraoperativ ermittelten Lokalisation nicht anhand des CTs aufgefunden werden. Unter diesen Herden waren 3 (4,4%) Metastasen. Insgesamt 9 der radiologisch auch postoperativ nicht abzugrenzenden Herde wurden durch die Chirurg*in als Läsionen mit pleuraler Lokalisation dokumentiert. Die durchschnittliche Größe der radiologisch und durch das CAD-System übersehenen Herde, die retrospektiv ermittelt werden konnten, betrug 2,6 mm (Spanne: 1-12 mm, Median: 2,0 mm).

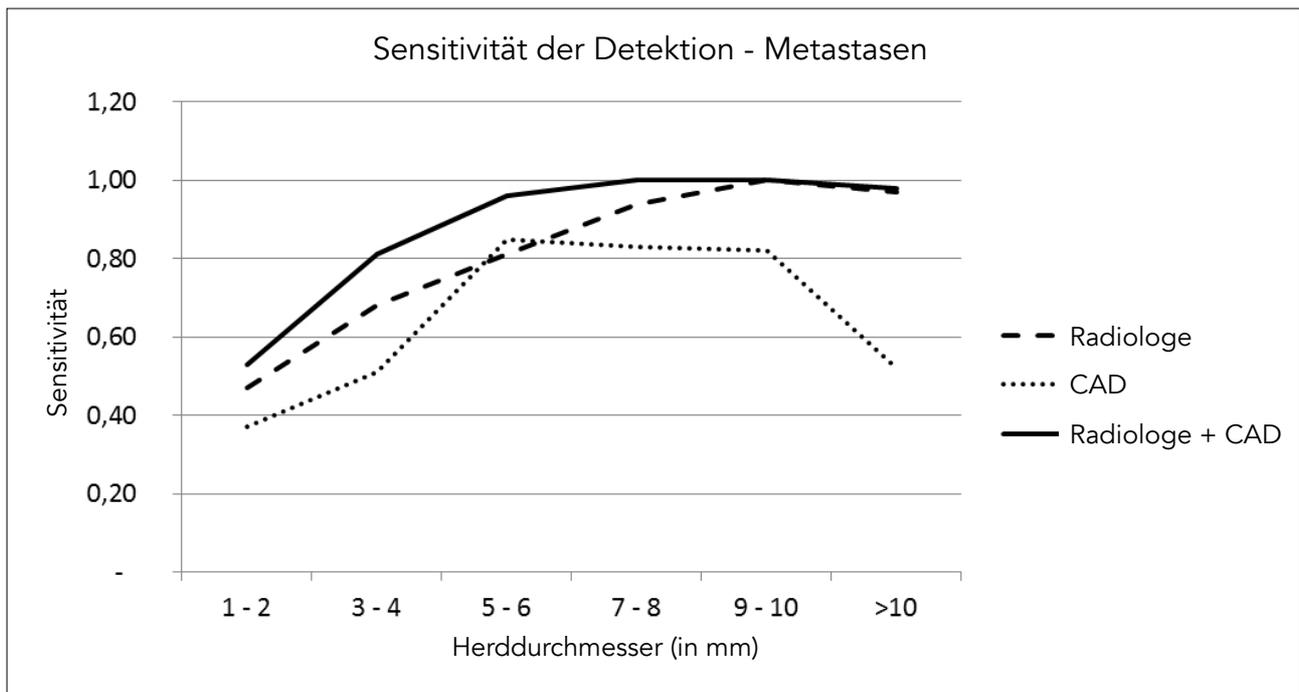


Abb.11a: Abhängigkeit der Herddetektion der Radiolog*in und des CAD-Systems sowie deren Kombination von der Herdgröße für Metastasen

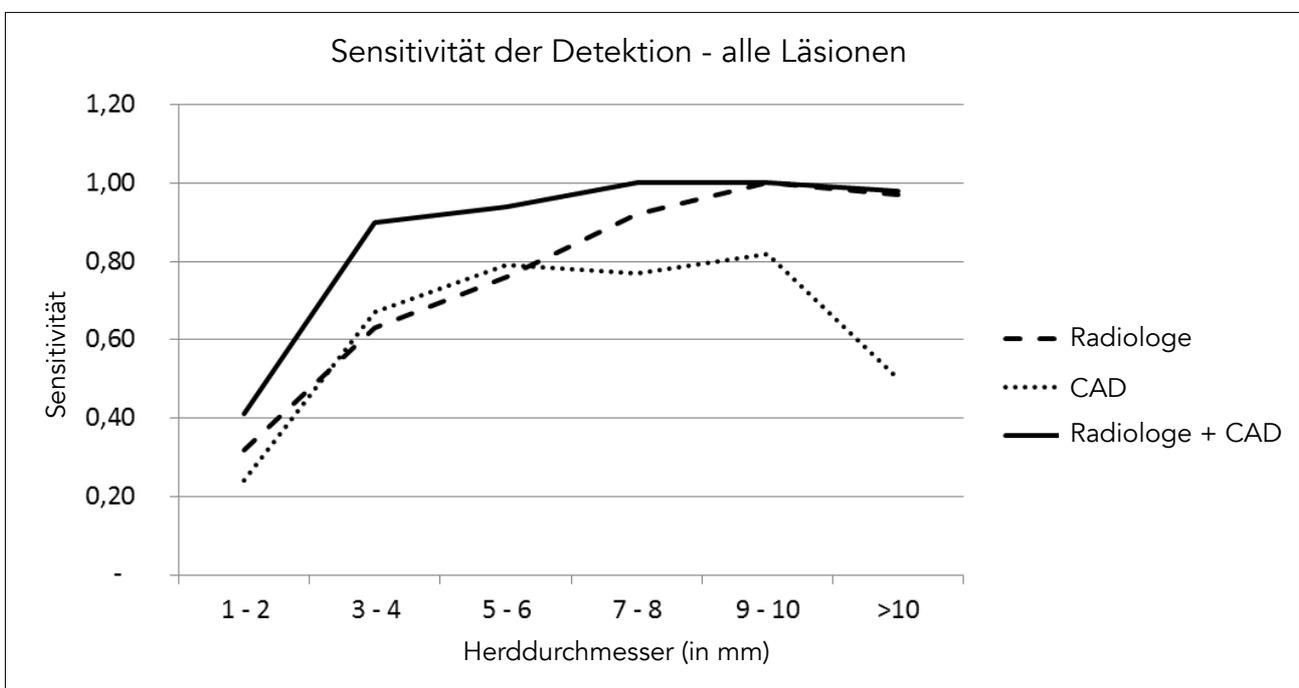


Abb.11b: Abhängigkeit der Herddetektion der Radiolog*in und des CAD-Systems sowie deren Kombination von der Herdgröße für alle Läsionen

5.2.3. Dignitätsabschätzung der radiologisch detektierten Herde

Wie im Kapitel 2.4.1. des Methodikteils erläutert, erfolgte im Rahmen der präoperativen, radiologischen Diagnostik einerseits die Detektion von Lungenherden, andererseits jedoch auch die bildmorphologische Einschätzung der gefundenen Läsionen bezüglich deren Dignität. Hierfür wurden morphologische Kriterien wie Größe, Berandung, Lokalisation, Binnenstruktur und Kontrastmittelverhalten ebenso wie - soweit vorhanden - klinische Informationen wie zugrundeliegende Entität des Primärtumors, klinischer Verlauf und Größendynamik in die Beurteilung einbezogen. Anhand einer fünfstufigen Skala wurde die wahrscheinliche Dignität jedes einzelnen Herdes von 1 (sicher benigne) bis 5 (sicher maligne) eingestuft. Abbildung 12 stellt die Übereinstimmung der radiologischen Einschätzung mit der tatsächlich histopathologischen Befundung des Herdes dar. Zu beachten ist, dass jeder der radiologisch mit „1 - sicher benigne“ eingeschätzten Herde, tatsächlich benigne war und sich 90,1% der Läsionen, die radiologisch als „5 - sicher maligne“ eingestuft wurden, als Metastasen herausstellten.

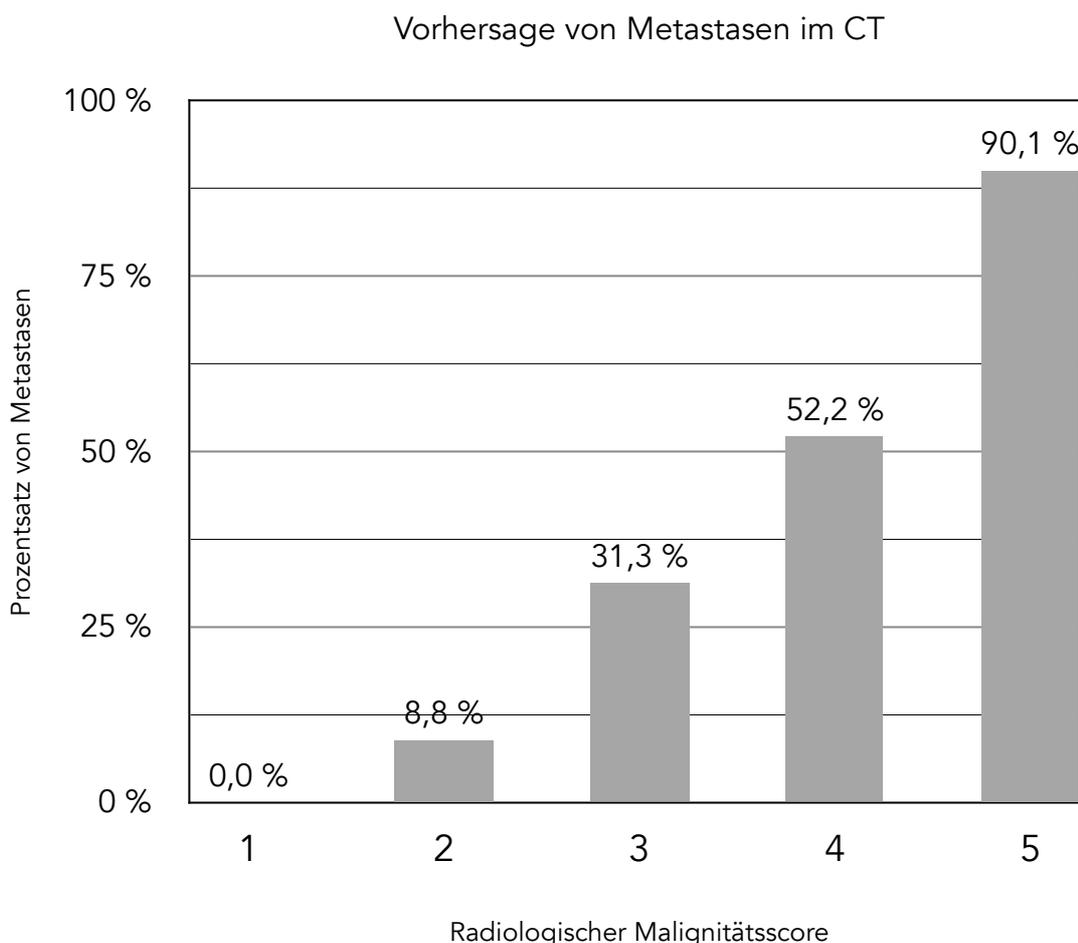


Abb.12: Übereinstimmung radiologische Vorhersage und pathologische Dignität der Herdbefunde

5.3. Chirurgische Detektion von Lungenrundherden

5.3.1. Sensitivität der manuellen Palpation

644 (99,7%) der 646 operativ entfernten pulmonalen Herde konnten intraoperativ in der entlüfteten Lunge manuell palpiert werden. Die beiden nicht palpablen Herde (0,3%) wurden durch Resektion der anatomischen Region anhand der verfügbaren bildgebenden Informationen der CT entfernt, beide waren Metastasen. Von allen Läsionen wurden 503 (77,9%) radiologisch und durch das CAD-System erkannt. Hierunter befanden sich 243 Lungenmetastasen. Chirurgisch wurden zusätzlich zur präoperativen Bildgebung 143 Läsionen palpiert und reseziert. Von diesen zusätzlichen Herden waren nachweislich 19 (13,3%) Metastasen. Details zur Sensitivität der chirurgischen Palpation in Relation zur Bildgebung sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Insgesamt konnten 49 bildgebende Läsionen intraoperativ nicht palpiert werden. 2 der 49 Herde wurden, wie im vorigen Absatz erwähnt, als Metastasen nachgewiesen. Die übrigen 47 Läsionen verblieben in situ und wurden - wenn möglich - verlaufskontrolliert.

Von den insgesamt 115 durchgeführten Metastasektomien erfolgten 12 (10,4%) unter der radiologischen Annahme eines solitären Herdbefundes. Bei allen dieser 12 Patient*innen (100%) konnten intraoperativ keine weiteren Herde palpiert oder reseziert werden. 9 (75%) dieser 12 solitären pulmonalen Herde stellten sich als Lungenmetastasen heraus. Bei 59 (57,3%) der übrigen 103 durchgeführten Metastasektomien wurden intraoperativ mehr Läsionen palpiert als durch das vorangegangene CT vorhergesagt (Tab.8). Lediglich in 2 Fällen (1,9%) wurden hierdurch zusätzliche Metastasen nachgewiesen. Die Herde der übrigen Fälle erwiesen sich als unspezifisch benigne.

Tab.8: Fallbezogene Übereinstimmung zwischen radiologischer Detektion und chirurgischer Palpation bei solitärem Befund und mehreren Läsionen im CT

Radiologische Detektion	Fälle (%)	Chirurgische Palpation	Fälle (%)
1 Herd	12 (10,4)	weniger als 1 Herd	-
		genau 1 Herd	12 (100)
		mehr als 1 Herd	-
mehr als 1 Herd	103 (89,6)	weniger Herde als im CT	19 (18,4)
		gleiche Anzahl Herde	25 (24,3)
		mehr Herde als im CT	59 (57,3)

5.3.2. Der chirurgischen Palpation entgangene Herde

Die präoperative, radiologische Bildgebung in Kombination mit dem angewandten CAD-System detektierte 47 Herde (6,8%), die intraoperativ nicht palpiert und entsprechend nicht reseziert wurden. Für 20 dieser Läsionen (42,6%) konnten keine follow-up Informationen erhoben werden. Die Herde wurden als „lost to follow-up“ betrachtet. Für die übrigen 27 Läsionen wurden Daten der Nachbeobachtung mit einer Spanne von 69 bis 1843 Tagen (Mittelwert: 509 d, Median 258 d) erhoben. Legt man die Einschlusskriterien, die im Methodikteil der vorliegenden Arbeit formuliert wurden zugrunde, so war eine suffiziente Nachbeobachtung nur bei 7 Herden (14,9%) gegeben. Die übrigen 40 Läsionen (85,1%) mussten ebenfalls als „lost from follow-up“ betrachtet werden. Von den 7 Herden bei denen eine verwertbare Nachbeobachtung gegeben war, zeigten 2 (29%, 95%-Konfidenzintervall: -8% bis 65%) ein Größenwachstum in späteren CTs und wurden als metastatisch gewertet. Die anderen 5 Läsionen zeigten in einem Nachbeobachtungszeitraum zwischen 1032 und 1843 Tagen kein Wachstum und wurden folglich als benigne Läsionen eingeschätzt. Von den zwei metastatischen Herden, die der chirurgischen Palpation und damit der Resektion entgingen und im follow-up eine Größenprogredienz zeigten, wurde eine nur durch das CAD-System detektiert und durch die bearbeitende Radiolog*in übersehen (Abb.13).



Abb.13: Beispiel eines Herdes, der der intraoperativen Palpation entging und sich im follow-up als größenprogredient und damit metastatisch darstellte (nur durch CAD, radiologisch präoperativ nicht detektiert), MIP-Schicht mit Lungenmetastase des linken Lungenoberlappens (LI51)

Wenn der Anteil der Metastasen, die in den Fällen gefunden werden konnten, in denen suffiziente follow-up Datensätze vorlagen auf die 47 Herde, die der intraoperativen Palpation entgingen rechnerisch übertragen werden, so kann in dieser Gruppe von einer geschätzten Anzahl von 13 Metastasen ausgegangen werden (siehe Abbildung 7).

6. Diskussion

6.1. Bilddatenbanken

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, haben sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten zahlreiche Arbeitsgruppen weltweit mit der Entwicklung und Evaluation von CAD-Systemen zur Detektion von Lungenrundherden beschäftigt. Insbesondere die Entwicklungen im Zusammenhang mit dem CT-Lungenkrebsscreening in den USA und zukünftig wahrscheinlich auch in Europa und Deutschland haben einerseits die Notwendigkeit der Entwicklung diagnostisch präziser und für die klinische Praxis robuster CAD-Systeme verdeutlicht und führten andererseits zur Verfügbarkeit zahlreicher, teilweise öffentlich zugänglicher Bilddatenbanken zur Evaluation der Performance von CAD-Systemen.

Als eine der ersten ist hier der Datenbankauszug des Early Lung Cancer Action Programs (ELCAP) aus dem Jahr 2001 mit einer verfügbaren Zahl von 50 CT-Scans zu nennen (Henschke 2001). Die wohl umfangreichste dieser Datenbanken wurde 2011 durch das Lung Image Database Consortium (LIDC) mit einer Zahl von 1018 CT-Scans zur Verfügung gestellt (Armato 2011). Daneben haben zahlreiche Arbeitsgruppen - wie auch unsere - mit privaten Bilddatenbanken die Performance und den Beitrag automatisierter Detektionssysteme evaluiert. Einen Überblick gibt Tabelle 9.

Tab.9: Überblick öffentlich verfügbarer Bilddatenbanken zur Evaluation von CADe-Systemen (mod. n. Shaukat 2019)

Datenbank*	Jahr	Anzahl Scans	Modalität
VIA/ELCAP (<i>Henschke 2001</i>)	2003	50	CT
Public lung database to adress drug response (<i>Reeves 2009</i>)	2005	100	CT
LIDC-IDRI (<i>Armato 2011</i>)	2011	1018	CT
SPIE-AAPM (<i>Armato 2015</i>)	2015	70	CT
RIDER lung PET-CT (<i>Muzi 2015</i>)	2013	275	CT, PET
RIDER lung CT (<i>Zhao B 2009</i>)	2009	46	CT
QIN lung CT (<i>Kalpathy-Cramer 2016</i>)	2016	47	CT
Lung CT segmentation challenge 2017 (<i>Yang 2017</i>)	2017	60	CT, RT
Lung CT-diagnosis (<i>Grove 2015</i>)	2015	61	CT
ANODE09 (<i>van Ginneken 2011</i>)	2009	55	CT

6.2. Literaturüberblick der Performance von CAD-Systemen bei Lungenherden

An dieser Stelle möchte ich kurz auf die wesentlichen Ergebnisse von drei Übersichtsarbeiten eingehen, die die Entwicklungen in den Jahren 2001 bis 2006 (Saba 2007), in den Jahren 2007 bis 2012 (Retico 2013) und der vergangenen Jahre 2009-2018 (Shaukat 2019) abgebildet haben. Die beiden letztgenannten Übersichtsarbeiten entstammen hierbei dem wissenschaftlichen Milieu der Entwicklerinnen und Entwickler von Assistenzsystemen, deren Fokus eher auf der stand-alone-performance der CAD-Systeme als dem Beitrag dieser zur radiologischen Sensitivität lag.

In der Analyse der im Zeitraum zwischen Januar 2001 und November 2006 via Pubmed und MEDLINE zu diesem Thema publizierten Arbeiten, die CAD-Systeme bei Spiral- oder Multidetektor-CTs evaluierten, zeigte sich eine Gesamtsensitivität von 79% (stand alone) und 92% für CAD und Radiologie (Saba 2007).

Im Rahmen ihrer Übersichtsarbeit für den Folgezeitraum 2007-2012 attestieren Allesandra Retico et al. die Schwierigkeiten der Vergleichbarkeit unterschiedlicher CAD-Systeme einerseits aufgrund der zahlreichen Möglichkeiten diese zu programmieren und andererseits aufgrund der unterschiedlichen Datenbanken an denen diese evaluiert wurden (Retico 2013). Sie kommen zu einer Spanne der Sensitivität zwischen 54% (Sahiner 2009) und 94,1% (Choi 2012). Hierbei muss erwähnt werden, dass Sahiner et al. die CAD-Sensitivität entsprechend der Herdgröße validierten und bis zu einem Schwellenwert von 3 mm 54%, ab einer Größe von 6 mm 76% erzielten (Sahiner 2009). Es ist also eine Abhängigkeit der Sensitivität von der Herdgröße gegeben.

Die Übersichtsarbeit von Shaukat et al. aus dem Jahr 2019 subsummiert 34 CAD-Studien der Jahre 2009-2018 mit einer Sensitivität zwischen 76% bis 100% (Shaukat 2019). Diese teils erheblichen Unterschiede bringt er ebenso mit den teilweise sehr heterogenen und kleinen Datenbanken und Fallzahlen in Verbindung und verweist auf Laborbedingungen, teilweise mit selektionierter Herdgröße und -typ. Die wissenschaftliche Herausforderung der Zukunft sei es, CAD-Systeme zu entwickeln die unter klinisch-praktischen Bedingungen eine robuste Performance unabhängig von Herdgröße und Herdtyp liefern und so eine zuverlässige Ergänzung erfahrener Radiologinnen und Radiologen darstellen (Shaukat 2019). Weiterhin herausfordernd wird die Zuverlässigkeit bezüglich unterschiedlicher Scanparameter, beispielsweise im Rahmen von Niedrigdosis-Protokollen bei Screeninguntersuchungen sein. Tabelle 10 zeigt einen modifizierten Auszug ausgewählter CAD-Studien der Übersichtsarbeiten von Retico und Shaukat.

Tab.10: Überblick ausgewählter wissenschaftlicher Publikationen der Jahre 2008-2019 zu computerassistierter Diagnostik von Lungenherden (modifizierter Auszug aus Retico 2013 und Shaukat 2019)

Studie (Jahr)	Datenbank	Anzahl Herde (n)	Herdgröße (mm)	Herdtyp	Sensitivität (%)	FP/scan
Pu et al. (2008)	privat	184	3-28,9	solide, subsolide, nicht solide und juxtapleural	81,5	6,5
Murphy et al. (2009)	NELSON-Study	1518	> 3	jede Dichte und Lokalisation	80,0	4,2
Choi and Choi (2012)	LIDC	76	3-30	<i>keine Angabe</i>	94,1	5,45
Torres et al. (2015)	LIDC	1749	3-30	Milchglasherde	80,0	8,0
Bergtholdt et al. (2016)	LIDC	690	3-30	juxtapleural	85,9	2,5
Gong et al. (2018)	LIDC	1186	3-30	solide und Milchglasherde	79,3	4,0
Meybaum et al. (2019)	privat	693	1-70	alle Herddtypen	50-82*	>13

*LIDC - Lung Image Database Consortium
NELSON - Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial (NELSON-holländisches Akronym)
* variiert mit der Herdgröße*

6.3. CT-basierte Detektion pulmonaler Herde

Der hohen Anzahl an Studien, die die stand-alone-performance von CAD-Systemen unter ähnlichen, eher homogenen Bedingungen bezogen auf die Patientenklientel und Bilddaten evaluierten, stehen nur wenige, klinisch robuste und umfangreiche Arbeiten gegenüber, die - unabhängig von Assistenzsystemen - unter Verwendung der Referenz einer chirurgischen Palpation die Herddetektion im CT evaluierten. Unseres Wissens existiert keine, der vorliegenden Arbeit vergleichbare Studie mit einer ähnlich hohen Zahl an tatsächlich histopathologisch korrelierten Herdbefunden.

6.3.1. Nicht assistierte, radiologische Herddetektion im Literaturvergleich

Prinzipiell ist es an dieser Stelle sinnvoll, bei den vorliegenden Studien mit klinischem Setting zwischen radiologisch und chirurgisch geprägten Arbeiten zu unterscheiden.

Eine der einem klinisch-radiologischen Setting entstammenden Beispielarbeiten, wurde im Jahr 1999 publiziert. Diederich berichtet hier von einer nicht assistierten, radiologischen Sensitivität von 64% für sämtliche pulmonale Läsionen und 77% für pulmonale Metastasen (Diederich 1999).

Weitere klinische Studien, jedoch mit eher chirurgischen Arbeitshypothesen - in denen ebenfalls keine CAD-Applikation zur Anwendung kam - erreichten durchgehend eine im Vergleich mit unseren Ergebnissen schlechtere CT-Performance (Ludwig 2008, Cerfolio 2011, Althagafi 2014, Heaton 2017). So mussten bei den erwähnten Arbeiten in bis zu 36% der Patient*innen intraoperativ zum CT-Befund zusätzliche Metastasen festgestellt werden. In ähnlicher Weise fanden Ludwig et al. in mehr als einem Viertel der im Rahmen ihrer Studie operierten Patientinnen und Patienten (27,2%) intraoperativ zum CT-Befund zusätzliche Lungenmetastasen (Ludwig 2008). Einer der wichtigsten Gründe für diese mäßigen Resultate der präoperativen Bildgebung dürften inkonsequente und oftmals unzureichende technische Anforderungen an die CT-Bildgebung sein.

In unserer vorliegenden Arbeit konnte eine mit 87,4% vergleichsweise hohe Sensitivität für die nicht assistierte, radiologische Detektion von Metastasen erreicht werden. Auch wenn wir durch zahlreiche externe Zuweiser eine insgesamt heterogene Patientenklientel untersuchten, ist ein wesentlicher Grund hierfür in den klar definierten, technischen Einschlusskriterien, wie z.B. der auf maximal 2 mm limitierten Schichtdicke zu sehen.

6.3.2. Computerassistierte Herddetektion im Literaturvergleich

Um den Beitrag einer CAD-Anwendung und damit den Nutzen dieser für die Patient*in abzuschätzen, ist die jeweilig unter Laborbedingungen ermittelte stand-alone-performance unzureichend. Vielmehr muss eine Evaluation der radiologischen Sensitivität mit und ohne Unterstützung eines geeigneten CAD-Systems verbunden und diese unter klinischen Bedingungen mit einer entsprechenden Referenz getestet werden. Vor dem Hintergrund der Anwendung dieser Assistenzsysteme zur Detektion von Lungenmetastasen interessiert v.a. der Beitrag, respektive die Steigerung der Sensitivität der Detektion durch die Software insgesamt.

Im Vorfeld der Studie konnte erwartet werden, dass die Anwendung eines geeigneten CAD-Systems die Detektion von Lungenmetastasen verbessert. Die vorliegende Arbeit zeigte eine statistisch signifikante Steigerung der Sensitivität der Detektion von Lungenmetastasen unter den beschriebenen Bedingungen von 87,4% auf 92,7%, was in unserer Stichprobe eine Gesamtzahl von 14 zusätzlichen Metastasen bedeutete. Zudem konnte mit 1,9% (2/95) der Anteil an Fällen, bei denen durch die palpierende Chirurg*in zusätzliche Metastasen histopathologisch nachgewiesen wurden, vergleichsweise gering gehalten werden.

Die Sensitivität der alleinigen computerassistierten Detektion pulmonaler Herde lag in unserer Stichprobe zwischen 37-85% für pulmonale Metastasen, wobei sich diese stark abhängig von der jeweiligen Herdgröße mit der besten Leistungsfähigkeit bei Durchmessern zwischen 5-6 mm zeigte. Vergleicht man diese Werte mit der ermittelten Sensitivität der o.g. Übersichtsarbeiten, so fällt auf, dass diese mit 80-94,1% durchgehend sehr hoch ausfielen. Anzunehmende Gründe hierfür sind divers. Einerseits erfolgte die zitierte Evaluation der Assistenzsysteme anhand eher homogener Bild Datensätze aus den genannten Screeningstudien unter Verwendung radiologischer Referenzen. Andererseits dürften die jeweiligen Patientienstichproben deutlich homogener mit entsprechend unterschiedlichen Anforderungen beispielsweise an das Preprocessing der CAD-Software gewesen sein. Im Rahmen unserer Studie wurden z.B. auch pulmonal voroperierte Patientinnen und Patienten, teilweise mit koinzidenten Lungenerkrankungen wie z.B. einem Lungenemphysem eingeschlossen, bei denen entsprechend hohe Anforderungen an die Segmentation und Extraktion der interessierenden pulmonalen Zielstrukturen gestellt wurden.

6.4. Radiologische versus computerassistierte Detektion

Unabhängig von der jeweiligen Herdgröße neigen Radiologinnen und Radiologen dazu, Herde mit typischen Charakteristika von Metastasen zu erkennen und gleichzeitig atypische Metastasen zu übersehen (Seo 2001). Der Anteil der Metastasen an den durch die bearbeitende Radiolog*in detektierten Herden war mit 50% entsprechend hoch. Läsionen, die radiologisch übersehen und durch das CAD-System nachgewiesen wurden, waren deutlich seltener metastatischer Genese (15,2%). Herde die zusätzlich durch die CAD-Software detektiert wurden, zeigten CT-morphologische Eigenschaften, die tendenziell weniger typisch für Metastasen waren. Es lässt sich somit sagen, dass das CAD-System im Rahmen unserer Studie insbesondere beim Auffinden morphologisch atypischer Metastasen nützlich war. Exemplarisch sei hier auf die Abbildung 10 verwiesen, die die größte Metastase darstellt, die radiologisch übersehen bzw. falsch negativ als narbige Läsion nach vorangegangener Metastasen Chirurgie gewertet wurde.

Sowohl Radiolog*in als auch CAD-System lieferten bei Herden mittlerer Größe (5-8 mm) eine gute bis sehr gute Sensitivität (CAD 77-85%; Radiolog*in 78-93%). Die eingeschränkte Leistungsfähigkeit des CAD-Systems für große Herde (82% für 9-10 mm; 50% für > 10 mm) konnte durch die nahezu perfekte radiologische Detektion in diesen Größenkategorien (100% für 9-10 mm; 97% für > 10 mm) kompensiert werden. Demgegenüber wurden in der vorliegenden Studie insbesondere

kleine und sehr kleine Herde teilweise nur gering sensitiv erkannt, was in den Überlegungen zur Auswahl und Anwendung einer geeigneten Assistenzsoftware Beachtung finden sollte. Als für die Sensitivität der Detektion von Metastasen in dieser Größenkategorie günstiger Umstand ist daran zu erinnern, dass auch bei Patientinnen und Patienten mit einem malignen Tumorleiden Lungenherde mit kleinen Durchmessern in aller Regel benignen Genese sind. In der vorliegenden Studie ist als ein Schwellenwert der Durchmesser von 7 mm zu nennen. Kleinere Herde stellten sich nur in 19,3% (83/430) als metastatisch heraus.

Neben der größenabhängig unterschiedlichen Leistungsfähigkeit verschiedener CAD-Systeme sollten auch zu erwartende morphologische Aspekte in der Auswahl berücksichtigt werden. So sollten beispielsweise CAD-Systeme, die im Rahmen von Lungenkrebscreenings Anwendung finden, eine deutlich bessere Performance in der Detektion subsolider und milchglasartiger Herde zeigen als jene die zum Auffinden von Lungenmetastasen eingesetzt werden.

6.5. Problem der Spezifität

Die Anwendung eines CAD-Systems führt zu einer Steigerung der präoperativ detektierten Herde. Damit verbunden besteht das Risiko, dass zu operierende Patient*innen durch eine Erhöhung der unnötig resezierten Herde benignen Genese potentiell geschädigt werden. Ebenso ist bekannt - wie dies auch im Rahmen der vorliegenden Studie nachzuvollziehen ist - dass die intraoperative Palpation sogar zu einer noch höheren Anzahl festgestellter und damit resezierter Herde führt (vorliegende Studie: N=143 chirurgisch vs. N=92 CAD). Der onkologisch relevante, prozentuale Anteil der hierbei durch die Anwendung der CAD-Software einerseits und der chirurgischen Palpation andererseits zusätzlich resezierten Metastasen war jedoch vergleichbar (15,2% chirurgisch vs. 13,3% CAD). Vor dem Hintergrund einer anzustrebenden Resektion sämtlicher pulmonaler Metastasen, die als wichtiger prognostischer Faktor angesehen wird, profitiert die Tumorpatient*in demnach in gleichem Maße von der automatisierten Detektion und der intraoperativen Palpation ergänzend zur radiologischen Bearbeitung.

Die Spezifität des im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten CAD-Systems stellte sich mit mehr als 13 falsch positiven Befunden pro CT-Scan (Mittelwert) vergleichsweise moderat dar. Allerdings war bei den Patientinnen und Patienten unserer Studie durch die bestehenden strukturellen Veränderungen des Lungenparenchyms (postoperative Narben nach vorausgegangener Metastasen-chirurgie) eine höhere Zahl falsch positiver Befunde zu erwarten. Wie Tabelle 10 zu entnehmen ist, sind hier durch die Anwendung weiterentwickelter Systeme, Werte deutlich unter 5 falsch Positiven

bei gleichzeitiger Tendenz zu noch höherer Sensitivität erreichbar, was sich auch verkürzend auf die Bearbeitungszeit des Radiologen auswirkt. (Lu 2015, Setio 2015, Yoshida 2019, Vasall 2019).

Wie im Kapitel 3.4. dargelegt, besteht bezüglich der prognostischen Relevanz einer vollständigen Resektion aller vorhandenen Lungenmetastasen unabhängig vom Primärtumor interdisziplinär Konsens. Aus unserer Sicht ist daher die Anwendung eines geeigneten CAD-Systems durch eine erfahrene Radiolog*in auch bei relativ hoher Anzahl falsch positiver Herdbefunde nutzbringend, sobald diese statistisch signifikant zur Sensitivität der Herddetektion beiträgt.

6.6. CAD-Performance und intraoperative Palpation

Es überrascht wenig, dass sich die intraoperative Palpation der entlüfteten Lunge auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit als die Methode mit der höchsten Sensitivität erweist. Dieses Resultat ist konsistent mit der aktuellen Studienlage (Christe 2013, Cerfolio 2011, Althagafi 2014, Heaton 2017).

Die Kombination aus radiologischer Detektion und CAD-Software ergab insgesamt 47 Herde, die der chirurgischen Palpation entgingen und nicht reseziert werden konnten. Soweit möglich, versuchten wir diese nach zu verfolgen. Von den Herden mussten entsprechend der Einschlusskriterien 40 (85,1%) als „lost-from-follow-up“ bewertet werden. Folglich stand bei nur 7 dieser Herde eine aussagefähige Nachbeobachtung zur Verfügung. Zwei der sieben Herde wurden aufgrund ihres Größenwachstums als Metastasen gewertet. Rechnerisch auf die 47 radiologisch detektierten und chirurgisch nicht palperten Herde interpoliert, ergibt diese Betrachtung eine Zahl von 13 (27,7%) nicht resezierten, radiologisch unter Zuhilfenahme der CAD-Software jedoch detektierten Metastasen.

Darüber hinaus wurden insgesamt zwei bildgebend detektierte, intraoperativ jedoch nicht palpable Herde v.a. tieferer Parenchymschichten mithilfe der radiologisch angefertigten Snapshots durch die Chirurg*in lokalisiert und via Keilresektion der anatomischen Region entfernt. In beiden Fällen wurden Metastasen innerhalb der Keilresektate festgestellt. Dieser Umstand ist Ausdruck des hohen Nutzens von radiologisch supervidierten CAD-Applikationen zur Anleitung der Thoraxchirurginnen und Thoraxchirurgen bei intraoperativ nicht aufzufindenden Metastasen.

Die Detektion von pleuraassoziierten Metastasen ist bildgebend sowohl für die nicht assistierten Radiolog*innen als auch für das CAD-System schwieriger, als derjenigen die tiefer im Parenchym

lokalisiert sind (Shaukat 2019). Diese Limitation wird durch eine für die pleurale Lokalisation hingegen sehr einfache und verlässliche intraoperative Palpation kompensiert.

Insgesamt kann die CAD-unterstützte Detektion mittels Computertomografie als zur intraoperativen Inspektion und Palpation komplementär angesehen werden. Voraussetzung dafür sind entsprechend dünn-schichtige CT-Datensätze für die CAD-Software und eine gründliche visuelle Analyse der Bilddaten durch erfahrene Radiologinnen und Radiologen, um auch die Detektion kleiner Metastasen tief im Lungenparenchym zu gewährleisten.

6.7. Limitationen der vorliegenden Studie

Die vorliegende Studie weist folgende Limitationen auf:

- Die dargestellten Daten stammen aus einem einzigen radiologisch und thoraxchirurgisch spezialisierten Studienzentrum. Die Resultate sind deshalb nur eingeschränkt auf andere Zentren mit einem unterschiedlichen Grad an Expertise zu übertragen, was zu einer differentiellen Sensitivität bei Radiolog*innen und Thoraxchirurg*innen führt. Die Studie wurde in einem „real world setting“ praxisnah gestaltet. Das bedeutet auch eine Beteiligung unterschiedlicher Radiolog*innen und Chirurg*innen und resultiert möglicherweise in einer inhomogenen Leistung der beteiligten Akteure, welche beim vorliegenden Studiendesign für die Chirurg*innen nicht quantifizierbar ist; für die beteiligten Radiolog*innen ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Sensitivität nachweisen. Darüberhinaus sind die Resultate der Kombination aus Radiolog*in und CAD abhängig von der Leistungsfähigkeit des CAD-Systems. In unserer Studie wurde ein einzelnes CAD-System mit dessen spezifischen Stärken und Schwächen in der Detektion pulmonaler Herde angewandt.
- Selbst wenn die metastatische Genese einer resezierten Läsion histopathologisch nicht bewiesen wurde, besteht die Möglichkeit, dass es sich ursprünglich um eine Metastase handelte, die durch eine vorangegangene Systemtherapie biologisch sterilisiert wurde. Daher könnte die Anzahl an Metastasen in unserer Datenbank unterschätzt sein, wenngleich die Ergebnisse der Studie, die alle Läsionen betreffen, keine substantiellen Unterschiede zur Gruppe der Metastasen aufwiesen.
- Es liegen keine histopathologischen Befunde für Läsionen vor, die chirurgisch nicht palpiert/ reseziert wurden. Der Prozentsatz der Herde, für die eine suffiziente Verlaufsbeobachtung vorliegt ist klein (ca. 15%).
- Schließlich besteht eine methodische Limitation in einer gewissen Heterogenität der Parameter der Bildgebung bezüglich Gerätehersteller, Schichtdicke, Rekonstruktionsinkrement und Rekonstruktionskernel, da externe Bilddatensätze bei Erfüllung von im Methodikteil genannten Mindestanforderungen akzeptiert wurden.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit bildet ein praxisnahes, klinisch orientiertes „real world scenario“ ab. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen Lungenmetastasen auf, bei denen interdisziplinär im Rahmen einer Tumorkonferenz die Indikation zur chirurgischen Resektion der Lungenmetastasen gestellt wurde. Die häufigsten Primärtumoren waren Nierenzellkarzinome, kolorektale Karzinome und Sarkome, für die eine Resektion von Lungenmetastasen in bestimmten onkologischen Konstellationen klinisch etabliert ist.

Für die Prognose der Tumorerkrankung ist die komplette Resektion aller Lungenmetastasen essentiell. Die intraoperative Palpation der entlüfteten Lunge weist zwar die höchste Sensitivität bei der Detektion von Lungenmetastasen auf, kann jedoch - wie in unserer Studie erkennbar ist - nicht alle Metastasen detektieren. Deshalb muss das Ziel der präoperativen CT-Diagnostik sein, der Chirurg*in möglichst alle Lungenmetastasen zu demonstrieren, um mittels dieses zur Palpation komplementären Verfahrens die Sensitivität der Metastasenresektion zu maximieren.

Hierbei ist die Einhaltung von technischen Mindestanforderungen an die CT-Bildgebung essentiell. Wesentlich sind dünn-schichtige Untersuchungen mit einer maximalen Schichtdicke von 2 mm entsprechend den Spezifikationen des verwendeten CAD-Systems. Die Analyse der CT-Daten sollte kombiniert durch eine erfahrene Radiolog*in im Idealfall direkt, zumindest supervidierend und einer für die Fragestellung pulmonaler Metastasen geeigneten CAD-Software als second reader erfolgen.

Zusammenfassend lassen sich die in der Zielstellung formulierten Fragen wie folgt beantworten:

1. Welche Sensitivität weisen Radiologinnen und Radiologen allein, das CAD-System allein, deren Kombination sowie die chirurgische Palpation bei der Detektion von allen pulmonalen Läsionen und von Lungenmetastasen auf? Als Referenzstandard dient hierbei die chirurgische Resektion eines Herdes und der dazugehörige histopathologische Befund.

Durch die befundenden Radiologinnen und Radiologen allein ohne CAD wurden 436 der 646 resezierten Herde (67,5%) detektiert. Für die Detektion von histopathologisch nachgewiesenen Metastasen ergab sich eine deutlich höhere radiologische Sensitivität von 87,4%

(229 von 262 Metastasen). Die Sensitivität des CAD-Systems allein lag für alle pulmonalen Läsionen bei 53,6% bzw. 61,8% für Metastasen. Die radiologische Nutzung der CAD-Ergebnisse steigerte die Sensitivität der CT-Detektion von Lungenmetastasen unabhängig von der Herdgröße statistisch signifikant von 87,4% auf 92,7%. Sowohl die Sensitivität der Detektion durch die Radiolog*in als auch das CAD-System wies eine deutliche Abhängigkeit von der Herdgröße auf. Durch die chirurgische Palpation konnten 99,5% bzw. 99,2% der pulmonalen Herde bzw. Metastasen detektiert werden.

2. Werden pulmonale Läsionen oder Metastasen radiologisch detektiert, die chirurgisch nicht zu tasten sind?

Die präoperative Bildgebung durch die Radiolog*in und das CAD-System erbrachte eine Gesamtzahl von 47 Herden (6,8%), die intraoperativ nicht palpiert und auch nicht reseziert wurden. Zwei dieser Herde wurden aufgrund ihres Größenwachstums in der Verlaufskontrolle als Metastasen gewertet. Auf der Grundlage der wenigen Herde, bei denen eine suffiziente Nachbeobachtung vorlag (7/47) ist geschätzt von 13 (5,0%) chirurgisch nicht erkannten, bildgebend detektierten Metastasen auszugehen.

3. Wie hoch ist die Rate falsch positiver Befunde in der gegebenen Studienpopulation, in der häufig narbige Veränderungen des Lungenparenchyms infolge von Voroperationen vorkommen?

Die Anzahl der falsch positiven Befunde zeigte eine große Streuung zwischen 0 und 99 pro CT-Scan (Mittelwert 13,6 +/- 30,9, Median 1), was vor allem mit teilweise erheblichen strukturellen Lungenparenchymveränderungen bei vorangegangenen Metastasenresektionen zu erklären ist.

4. Wie sicher ist die radiologische Dignitätsabschätzung jeder einzelnen pulmonalen Läsion? Kann insbesondere die Benignität eines Rundherdes radiologisch sicher vorhergesagt werden?

Hierzu wurde im Vorfeld der Studie ein radiologischer Malignitätsscore von 1 (sicher benigne) bis 5 (sicher maligne) definiert. Alle Herde, die radiologisch als „sicher benigne“ bewertet wurden, stellten sich histopathologisch als nicht metastatisch heraus. 90,5% der radiologisch als „sicher maligne“ bewerteten Läsionen erwiesen sich pathologisch als Metastasen.

5. Wie sicher kann das Vorhandensein einer einzigen Metastase bzw. einer einzigen pulmonalen Läsion radiologisch vorhergesagt werden?

Von insgesamt 115 durchgeführten Operationen zur Metastasenresektion erfolgten 12 (10,4%) unter der Annahme einer solitären Metastase. Bei allen 12 Patientinnen und Patienten konnten intraoperativ keine weiteren Herde palpiert werden. Diese relativ kleine Fallzahl lässt noch keine definitiven Schlussfolgerungen zu; jedoch könnte die Dünnschicht-CT mit kombinierter Befundung durch Radiolog*innen und ein CAD-System das Potential haben, die bisher ausnahmslos übliche offene Thorakotomie bei solitären Metastasen durch die minimal-invasive videoassistierte thorakoskopische Operation (VATS) zu ersetzen, bei der eine intraoperative Palpation der Lunge nicht möglich ist.

6. Eignet sich die CT zur Definition von Zielzonen für die Resektion nicht palpabler, insbesondere kleiner pulmonaler Läsionen bzw. Metastasen?

Zwei der 646 resezierten Herde wurden intraoperativ nicht palpiert, jedoch durch die mittels CT-Detektion angegebene Zielzone via Keilresektion entfernt. In beiden Fällen erwiesen sich diese Herde histologisch als Metastasen.

Zahlreiche Arbeitsgruppen beschäftigten sich in den vergangenen 20 Jahren mit der Entwicklung und Testung von CAD-Systemen zur Detektion und Diagnose von Lungenherden. Die Bestrebungen der Entwickler zielten einerseits auf eine Verbesserung der Sensitivität der CAD-Systeme, außerdem auf eine Erhöhung der Spezifität, also auf die Reduktion falsch positiver CAD-Befunde, um so die Praxistauglichkeit der Software zu optimieren. Insbesondere für Letzteres bieten die Entwicklungen der letzten Jahre enorme Entwicklungschancen, vor allem der durch die Rechenleistung moderner Computer möglich gewordene Einsatz komplexer neuronaler Netze. Der Algorithmus des in dieser Studie eingesetzten CAD-Systems ist mittlerweile etwa 15 Jahre alt. Die in der Zwischenzeit erfolgten Weiterentwicklungen lassen hoffen, dass in Zukunft die in dieser Studie erreichte Genauigkeit der präoperativen radiologischen Detektion von Lungenmetastasen weiter gesteigert werden kann.

Bereits das in der hier vorgestellten Studie eingesetzte CAD-System war in der Lage, die radiologische Sensitivität bei der präoperativen Detektion von Lungenmetastasen vor geplanter Metastasenresektion signifikant zu steigern und damit – unter Berücksichtigung der Tatsache, dass auch chirurgisch mit der intraoperativen Palpation der Lunge keine hundertprozentige Sensitivität für die Detektion von Lungenmetastasen erreicht werden konnte – die Wahrscheinlichkeit einer onkologisch wichtigen kompletten Metastasenresektion zu erhöhen.

Außerdem kann die Methode das Potential haben, in Zukunft bei radiologisch gesehenen solitären Lungenmetastasen minimal-invasive Verfahren zu deren Behandlung einzusetzen und auf eine für Patientinnen und Patienten belastende offene Thorakotomie mit intraoperativer Palpation der Lunge verzichten zu können.

8. Literaturverzeichnis

- Althagafi KT, Alashgar OA, Almaghrabi HS, Nasralla A, Ahmed MH, Alshehri AM, Saleh WN, Alkattan KM, 2014. Missed pulmonary metastases. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 22, 183–186. <https://doi.org/10.1177/0218492313487081>
- Alzahouri K, Velten M, Arveux P, Woronoff-Lemsi MC, Jolly D, Guillemin F, 2008. Management of SPN in France: a multicentre study in 18 french district. *BMC Cancer* 8, 93. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-93>
- Armato SG, Hadjiiski LM, Tourassi GD, Drukker K, Giger ML, Li F, Redmond G, Farahani K, Kirby JS, Clarke LP, 2015. Special Section Guest Editorial: LUNGx Challenge for computerized lung nodule classification: reflections and lessons learned. *J of Medical Imaging*. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.2.2.020103>
- Armato SG, McLennan G, Bidaut L, McNitt-Gray MF, Meyer CR, Reeves AP, Zhao B, Aberle DR, Henschke CI, Hoffmann EA, Kazerooni EA, MacMahon H, J.R. van Beek E, Yankelevitz D, Biancardi AM, Bland PH, Brown MS, Engelmann RM, Laderach GE, Max D, Pais RC, Qing DPY, Roberts RY, Smith AR, Starkey A, Batra P, Caligiuri P, Farooqi A, Gladish GW, Jude CM, Munden RF, Petrovska I, Quint LE, Schwartz LH, Sundaram B, Dodd LE, Fenimore C, Gur D, Petrick N, Freyman J, Kirby J, Hughes B, Vande Casteele A, Gupte S, Sallam M, Heath MD, Kuhn MH, Dharaiya E, Burns R, Fryd DS, Salganicoff M, Anand V, Shreter U, Vastagh S, Croft BY, Clarke LP, 2011. The Lung Image Database Consortium (LIDC) and image database resource initiative (IDRI): A Completed Reference Database of Lung Nodules on CT Scans. *Med Phys* 38, 915–931.
- Benjamin MS, M.T., Drucker EA, McLoud TC, Shepard JAO, 2003. Small pulmonary nodules: detection at chest CT and outcome. *Radiology* 226, 489–493.
- Bergmann T, S.J., Bölükbas S, Beqiri S, Trainer S, 2007. Der solitäre Lungenrundherd. *Der Chirurg* 78, 687–697.
- Bergtholdt M, K.T., Wiemker R, 2016. Pulmonary nodule detection using a cascaded SVM classifier. *Proc SPIE*. <https://doi.org/DOI: 10.1117/12.2216747>
- Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, 2019. Todesursachenspezifische Sterbeziffern der Männer ab 65 Jahren in Deutschland, 1980 bis 2016.
- Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, 2019. Todesursachenspezifische Sterbeziffern der Frauen ab 65 Jahren, in Deutschland 1980 bis 2016.

- Castellino RA, 2005. Computer aided detection (CAD): an overview. *Cancer Imaging* 5, 17–19. <https://dx.doi.org/10.1102%2F1470-7330.2005.0018>
- Cerfolio RJ, Bryant AS, McCarty TP, Minnich DJ, 2011. A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. *Ann Thorac Surg* 91, 1696–1700. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.075>
- Choi WJ, C.T., 2012. Genetic programming-based feature transform and classification for the automatic detection of pulmonary nodules on computed tomography images. *Information Sciences* 212, 57–78. <https://doi.org/10.1016/j.ins.2012.05.008>
- Christe A, Leidolt L, Huber A, Steiger P, Szucs-Farkas Z, Roos JE, Heverhagen JT, Ebner L, 2013. Lung cancer screening with CT: evaluation of radiologists and different computer assisted detection software (CAD) as first and second readers for lung nodule detection at different dose levels. *Eur J Radiol* 82, e873–e878. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.026>
- Dail DH, 2008. Metastases to and from the lung, in: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology, Volume II: Neoplastic Lung Disease. Springer-Verlag New York, pp. 735–766.
- Dammann F, 2002. Bildverarbeitung in der Radiologie. *Fortschr Röntgenstr* 174, 541–550. <https://doi.org/10.1055/s-2002-28279>
- Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM, 2001. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol*. 35–42.
- Dehmeshki J, A.H., Ye X, Lin X, Valdivieso M, 2007. Automated detection of lung nodules in CT images using shape-based genetic algorithm. *Comput Med Imaging Graph* 31, 408–417.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2017. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms.
- Diederich S, 2004. Radiological Diagnosis of pulmonary metastases: Imaging findings and diagnostic accuracy. *Radiologe* 44, 663–670.
- Diederich S, Semik M, Lentschig MG, Winter F, Scheld HH, Roos N, Bongartz G, 1999. Helical CT of pulmonary nodules in patients with extrathoracic malignancy: CT-surgical correlation. *Am J Roentgenol* 172, 353–360.
- Erhunmwunsee L, T.B., 2016. Preoperative Evaluation and Indications for Pulmonary Metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 26, 7–12. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.thorsurg.2015.09.002>

- Géraud C, Koch PS, Damm F, Schledzewski K, Goerdt S, 2014. Der metastatische Zyklus: metastatische Nischen und Tumorzell-Dissemination. *JDDG*. https://doi.org/10.1111/ddg.12451_-suppl
- Giger ML, Chan HP, Boone J, 2008. Anniversary paper: History and status of CAD and quantitative image analysis: the role of Medical Physics and AAPM. *Med Phys* 35, 5799–5820.
- Gong J, Liu JY, Wang LJ, Sun XW, Zheng B, Nie SD, 2018. Automated detection of pulmonary nodules in CT images by incorporating 3D tensor filtering with local image feature analysis. *Phys Med* 46, 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.01.019>
- Grove O, Berglund AE, Schabath MB, Aerts HJWL, Dekker A, Wang H, Velazquez ER, Lambin P, Gu Y, Balagurunathan Y, Eikman E, Gatenby RA, Eschrich S, Gillies RJ, 2015. Quantitative Computed Tomographic Descriptors Associate Tumor Shape Complexity and Intratumor Heterogeneity with Prognosis in Lung Adenocarcinoma. *PLoS One* 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118261>
- Guandalini M, Steinke K, Francesconi A, n.d. Pulmonary metastases from cervical adenocarcinoma regress to a 'hole' lot of nothing. *J Thorac Oncol* 4, 552–554. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181952947>
- Heaton TE, Hammond WJ, Farber BA, Pallos V, Meyers PA, Chou AJ, Price AP, LaQuaglia MP, 2017. A 20-year retrospective analysis of CT-based pre-operative identification of pulmonary metastases in patients with osteosarcoma: A single-center review. *J Pediatric Surg* 52, 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.10.034>
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DP, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby D, Pasmantier M, Koizumi J, Altorki N, Smith JP, 2001. Early lung cancer action project: a summary of the findings on baseline screening. *Oncologist* 6, 147–152.
- Henschke CI, Y.D., 1997. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *168*, 325–328. <https://doi.org/10.2214/ajr.168.2.9016198>
- Heussel CP, B.J., 2008. Protokollempfehlungen für die Computertomographie der Lunge: Konsensus der Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik der DRG.
- Höfler G, Kreipe H, Moch H, 2019. *Pathologie, Das Lehrbuch*, 6th ed. Elsevier.
- Horten-Zentrum für praxisorientierte Forschung und Wissenstransfer, n.d. evimed.ch.
- Jacobs C, van Rikxoort EM, Murphy K, Prokop M, Schaefer-Prokop CM, van Ginneken B, 2016. Computer-aided detection of pulmonary nodules: a comparative study using the public

- LIDC/IDRI database. *Eur Radiol* 26(7), 2139–2147. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4030-7>
- Kalpathy-Cramer J, Zhao B, Goldgof D, Gu Y, Wang X, Yang H, Tan Y, Gillies R, Napel S, 2016. A Comparison of Lung Nodule Segmentation Algorithms: Methods and Results from a Multi-institutional Study. *Journal of Digital Imaging* 476–487.
- Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N, 2007. Leitlinie FDG-PET/CT in der Onkologie. *Nuklearmedizin* 46, 291–301.
- Limmer S, 2015. *Lungenmetastasen, Diagnostik - Therapie - Tumorspezifisches Vorgehen*, 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Lodwick GS, Haun CL, Smith WE, Keller RF, Robertson ED, 1963a. Computer Diagnosis of Primary Bone Tumors. A Preliminary Report. *Radiology* 80. <https://doi.org/10.1148/80.2.273>
- Lodwick GS, Keats TE, Dorst JP, 1963b. The Coding of Roentgen Images for Computer Analysis as Applied to Lung Cancer. *Radiology* 81(2). <https://doi.org/10.1148/81.2.185>
- Lopez Torres E, Fiorina E, Pennazio F, Peroni C, Saletta M, Camarlinghi N, Fantacci ME, Cerello P, 2015. Large scale validation of the M5L lung CAD on heterogenous CT datasets. *Med Phys* 42, 1477–1489. <https://dx.doi.org/10.1118%2F1.4907970>
- Lu L, Tan Y, Schwarz LH, Zhao B, 2015. Hybrid detection of lung nodules on CT scan images. *Med Phys* 42, 5042–5054. <https://doi.org/10.1118/1.4927573>
- Ludwig C, Cerinza J, Passlick B, Stoelben E, 2008. Comparison of the number of pre-, intra- and postoperative lung metastases. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 33, 470–472. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.10.028>
- MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz Jr EF, Swensen SJ, 2005. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. 395–400. <https://doi.org/10.1148/radiol.2372041887>
- MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, Mehta AC, Ohno Y, Powell CA, Prokop M, Rubin GD, Schaefer-Prokop CM, Travis WD, Van Schill PE, Bankier AA, 2017. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 284. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>
- Meybaum C, Graff M, Fallenberg EM, Leschber G, Wormanns D, 2019. Contribution of CAD to the Sensitivity for Detecting Lung Metastases on Thin-Section CT - A Prospective Study

- with Surgical and Histopathological Correlation. *RoFo*. <https://doi.org/10.1055/a-0977-3453>.
- Meyers PH, Nice CM Jr., Becker HC, Nettleton WJ Jr., Sweeney JW, Meckstroth GR, 1964. AUTOMATED COMPUTER ANALYSIS OF RADIOGRAPHIC IMAGES. *Radiology* 83, 1029–1034. <https://doi.org/10.1148/83.6.1029>
- Murphy K, van Ginneken B, Schilham AM, de Hoop BJ, Gietema HA, Prokop M, 2009. A large-scale evaluation of automatic pulmonary nodule detection in chest CT using local image features and k-nearest-neighbour classification. *Med Image Anal* 13, 757–770. <https://doi.org/10.1016/j.media.2009.07.001>
- Obenauer S, Hermann KP, 2012. CAD in der Mammadiagnostik: Einsatz bei Mammografie und MRT. *Radiologie up2date* 12, 55–72. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1257160>
- Onaitis MW, D.T., 2015. *Pulmonary Metastasectomy, An Issue of Thoracic Surgery Clinic of North America*, 1st ed. Elsevier.
- 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 analysis based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113, 37–49.
- Pena DM, Luo S, Abdelgadar AMS, 2016. Auto Diagnostics of Lung Nodules Using Minimal Characteristics Extraction Technique. *Diagnostics* 1. <https://doi.org/10.3390/diagnostics6010013>
- Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Michael T, Dienemann H, 2012. Lungenmetastasen - Möglichkeiten chirurgischer Interventionen. *Dtsch Arztebl Int* 109(40), 645–651. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0645>
- Pu J, Zheng B, Leader JK, Wang XH, Gur D, 2008. An automated CT based lung nodule detection scheme using geometric analysis of signed distance field. *Med Phys* 35, 3453–3461.
- Reeves AP, Biancardi AM, Yankelevitz D, Fotin S, Keller BM, Jirapatnaku A, Lee J, 2009. A Public Image Database to Support Research in Computer Aided Diagnosis. 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 3715–3718.
- Retico A, 2013. Computer-aided detection for pulmonary nodule identification: improving the radiologist's performance? *Imaging Med* 5, 249–263.
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*, 12th ed. Berlin.

- Saba L, Caddeo G, Mallarini G, 2007. Computer-Aided Detection of Pulmonary Nodules in Computed Tomography: Analysis and Review of the Literature. *Journal of Computer Assisted Tomography* 31, 611–619. <https://doi.org/10.1097/rct.0b013e31802e29bf>
- Sahiner B, Chan HP, Hadjiiski LM, Cascade PN, Kazerooni EA, Chughtai AR, Poopat C, Song T, Frank L, Stojanovska J, Attili A, 2009. Effect of CAD on radiologists' detection of lung nodules on thoracic CT scans: analysis of an observer performance study by nodule size. *Acad Radiol* 16, 1518–1530. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2009.08.006>
- Schirrmacher V, 1985. Cancer metastasis: experimental approaches, theoretical concepts, and impacts for treatment strategies. *Adv Cancer Res* 1–73.
- Schneider P, Kruschewski M, Buhr HJ, 2004. *Thoraxchirurgie, Klinische Strategien und perioperatives Management für Allgemeinchirurgen*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Scholten ET, K.L., 1977. Distribution of lung metastases in the axial plane. A combined radiological-pathological study. *Radiol Clin (Basel)* 46, 248–265.
- Schramm A, Wormanns D, Leschber G, Merk J, 2011. Reliability of a computer-aided detection system in detecting lung metastases compared to manual palpation during surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 12. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.243345>
- Schwartz M, 1961. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer* 14, 1272–1294. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196111/12\)14:6%3C1272::AID-CNCR2820140618%3E3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196111/12)14:6%3C1272::AID-CNCR2820140618%3E3.0.CO;2-H)
- Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY, 2001a. Atypical Pulmonary Metastases: Spectrum of Radiological Findings. *RadioGraphics* 21, 403–417.
- Seo JB, Im JG, Goo JM, Kim MY, 2001b. Atypical Pulmonary Metastases: Spectrum of Radiologic Findings. *Radiographics* 21, 403–417. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.2.g01mr17403>
- Setio AA, Jacobs C, Gelderblom J, van Ginneken B, 2015. Automatic detection of large pulmonary solid nodules in thoracic CT images. *Med Phys* 42, 5642–5653. <https://doi.org/10.1118/1.4929562>
- Setio AAA, Traverso A, de Bel T, Berens MSN, van den Bogaard C, Cerello P, Chen H, Dou Q, Fantacci ME, Geurts B, van der Gugten R, Heng PA, Jansen B, de Kaste MMJ, Kotov V, Lin JYH, Manders TMC, Sónora-Mengana A, García-Naranjo JC, Papavasileiou E, Prokop M, Saletta M, Schaefer-Prokop CM, Scholten ET, Scholten L, Snoeren MM, Lopez Torres E, Vandemeulebroucke J, Walasek N, Zuidhof GCA, van Ginneken B, Jacobs C, 2017. Valid-

- tion, comparison, and combination of algorithms for automatic detection of pulmonary nodules in computed tomography images: The LUNA16 challenge. *Medical Image Analysis* 42, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.06.015>
- Shaukat F, Raja G, Frangi AF, 2019. Computer-aided detection of lung nodules: a review. *Journal of Medical Imaging* 6. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.6.2.020901>
- Shiraishi J, Li Q, Appelbaum D, Doi K, 2011. Computer-aided diagnosis and artificial intelligence in clinical imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 41, 449–462. <https://doi.org/10.1053/j-semnuclmed.2011.06.004>
- Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K, Naidich DP, Patz EF, Hartman TE, Muhm JR, Weaver AL, 2000. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 214, 73–80.
- Takashima S, Sone S, Li F, Maruyama Y, Hasegawa M, Matsushita T, Takayama F, Kadoya M, 2003. Small solitary pulmonary nodules (≤ 1 cm) detected at population based CT screening for lung cancer: reliable high-resolution CT features of benign lesions. *Am J Roentgenol* 180, 955–964.
- Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT, 1965. THE SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC TUMORS IN THE LUNGS. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49, 357–363.
- Travis WD, C.T., 1995. Tumors metastatic to the lung, in: *Atlas of Tumor Pathology*, 4. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC.
- Treasure T, Milosevic M, Fiorentino F, Macbeth F, 2014. Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? *Thorax* 69, 946–949. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fthoraxjnl-2013-204528>
- Tuddenham WJ, 1984. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Am J Roentgenol* 143, 509–517. <https://doi.org/10.2214/ajr.143.3.509>
- van Ginneken B, Armato SG, de Hoop BJ, van Amelsvoort-van de Horst S, Duindam T, Niemeijer M, Murphy K, Schilham AM, Retico A, Fantacci ME, Camarlinghi N, Bagagli F, Gori I, Hara T, Fujita H, Gargano G, Bellotti R, Tangaro S, Prokop M, 2010. Comparing and combining algorithms for computer-aided detection of pulmonary nodules in computed tomography scans: The ANODE09 study. *Medical Image Analysis* 14, 707–722. <https://doi.org/10.1016/j.media.2010.05.005>

- Varalakshmi KV, 2013. Classification of Lung Cancer Nodules using a Hybrid Approach. *Journal of Emerging Trends in Computing and Information Sciences* 4.
- Vasallo L, Traverso A, Agnello M, Bracco C, Campanella D, Chiara G, Fantacci ME, Lopez Torres E, Manca A, Saletta M, Giannini V, Mazzetti S, Stasi M, Cerello P, Regge D, 2019. A cloud-based computer-aided detection system improves identification of lung nodules on computed tomography scans of patients with extra-thoracic malignancies. *Eur Radiol* 29, 144–152. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5528-6>
- Webb WR, N.D., 2014. *High-resolution CT of the lung*, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins.
- Weinberg RA, V.S., n.d. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 2 275–292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.024>.
- Weiss L, 2011. Pulmonary Metastases, in: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Raven, p. 2800.
- Wormanns D, Biederer J, Rehbock B, 2016. *Thoraxdiagnostik*, 1. ed, Referenz-Reihe Radiologie. Thieme.
- Yang J, Sharp G, Veeraraghavan H, van Elmpt W, Dekker A, Lustberg T, Gooding M, 2017. Data from Lung CT Segmentation Challenge. The Cancer Imaging Archive.
- Yoshida Y, Sakane T, Isogai J, Suzuki Y, Miki S, Nomura Y, Nakajima J, 2019. Computer-assisted detection of metastatic lung tumours on computed tomography. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 27, 199–207. <https://doi.org/10.1177/0218492319831836>
- Zhao B, James LP, Moskowitz CS, Guo P, Ginsberg MS, Lefkowitz RA, Riely GJ, Kris MG, Schwartz LH, 2009. Evaluating variability in tumor measurement from same-day repeat CT scans of patients with non-small cell lung cancer. *Radiology* 252, 263–272. <https://doi.org/10.1148/radiol.2522081593>

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christian Meybaum, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Computerassistierten Detektion (CAD) und deren Beitrag zur Sensitivität der radiologischen Lokalisation von Lungenmetastasen im Dünnschicht-CT – prospektive Studie mit chirurgischer und histopathologischer Referenz“ („Contribution of CAD to the Sensitivity for Detecting Lung Metastases on Thin-Section CT – A Prospective Study with Surgical and Histopathological Correlation“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

10. Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Herr Christian Meybaum hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Meybaum C, Graff M, Fallenberg EM, Leschber G, Wormanns D. Contribution of CAD to the Sensitivity for Detecting Lung Metastases on Thin-Section CT – A Prospective Study with Surgical and Histopathological Correlation. Fortschr Röntgenstr 2020; 192: 65–73

Die vorliegende, monozentrische Studie wurde in Kooperation des Radiologischen Instituts (unter Leitung von PD Dr. med. Dag Wormanns) und der Klinik für Thoraxchirurgie (unter der Leitung von Dr. med. Gunda Leschber) der Evangelischen Lungenklinik Berlin sowie der Klinik für Radiologie der Charité (Betreuung durch Frau PD Dr. med. Eva Maria Fallenberg) konzipiert und durchgeführt.

Herr Christian Meybaum hatte maßgeblichen Anteil an der Studiengestaltung und Formulierung der Einschlusskriterien. So gestaltete er exemplarisch im Vorfeld der Studie den im Methodikteil erläuterten Dokumentationsbogen zur lückenlosen Zuordnung der radiologischen Herdbefunde und der jeweiligen Resektate. Im weiteren realisierte und überwachte er die Einhaltung der radiologischen Einschlusskriterien. Im prospektiven Studiendesign war Herr Christian Meybaum maßgeblich an der Gestaltung der erforderlichen Datenbanken (Excel, Access und SPSS) beteiligt und erfasste fortlaufend studienrelevante klinische Daten aus elektronischen und papierbasierten Dokumenten. Nach Abschluss der Datenakquise beteiligte er sich an der statistischen Auswertung mittels SPSS. Herr Christian Meybaum war entscheidend am Verfassen der ersten Version der Publikationsschrift beteiligt und gestaltete den Revisionsprozess durch die Einarbeitung der vorgeschlagenen Änderungen zielführend mit.

Datum, Unterschrift Doktorand

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Publikationsliste

Publikationen:

Meybaum C, Graff M, Fallenberg EM, Leschber G, Wormanns D. Contribution of CAD to the Sensitivity for Detecting Lung Metastases on Thin-Section CT – A Prospective Study with Surgical and Histopathological Correlation. *Fortschr Röntgenstr* 2020; 192: 65–73

Schäfer VS, Schmidt WA, **Meybaum C**, Rosenkranz V, Krause A. Spinal epidural lipomatosis as a rare side effect in steroid-dependent Jo-1 antibody syndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2016; 75, 939–942

Posterbeiträge:

Meybaum C, Wormanns D. CT-guided microwave ablation of lung metastases and primary lung cancer - a retrospective analysis of technical success, major complications and follow up. ECR 2013 / C-2419

Meybaum C, Schramm A, Wormanns D, Merk J, Lechner G. CAD-aided detection of lung metastases prior to metastasectomy – prospective study with surgical and histopathological proof. ECR 2012 / C-2526

Meybaum C, Schramm A, Lechner G, Merk J, Wormanns D. Computer-aided detection (CAD) of lung metastases prior to pulmonary metastasectomy – results of a retrospective pilot study. ECR 2011 / C-1805

13. Danksagung

Für die Vergabe des Themas und die Betreuung danke ich Herrn PD Dr. med. Dag Wormanns und Frau PD Dr. med. Eva Maria Fallenberg. Ich bedanke mich für die motivierende Inspiration am Beginn, die professionelle Unterstützung im Verlauf und die Geduld am Ende der Arbeit.

Mein Dank gilt zudem der Thoraxchirurgischen Abteilung der Evangelischen Lungenklinik Berlin um Chefärztin Dr. med. Gunda Leschber und Oberärztin Dr. med. Mareike Graff für die jederzeit kollegiale Kooperation bei der Bearbeitung dieses interdisziplinären Themas.

Hervorgehoben möchte ich mich bei meiner Familie, allen voran meiner Lebensgefährtin Agneta bedanken, ohne deren liebevolle Geduld, unendliche Kraft und Großartigkeit eine Vollendung dieser Dissertation undenkbar gewesen wäre.