

## » Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Das Bronchialkarzinom ist mit weitem Abstand die häufigste Krebserkrankung des Mannes, während es bei der Frau in der Häufigkeit die dritte Stelle nach dem Mammakarzinom und nach dem Kolonkarzinom einnimmt. Bei einer geschätzten Inzidenz von 71/100 000 für Männer und 20/100 000 für Frauen sind 1996 in Deutschland ca. 37 000 Menschen am Bronchialkarzinom verstorben [1]. Während die Inzidenz bei Männern seit 1980 unverändert ist, hat sie sich bei Frauen in diesem Zeitraum nahezu verdoppelt. Die Inzidenz- und Mortalitätsmuster reflektieren mit einer Latenz von 20 Jahren den inhalativen Tabakkonsum in der Bevölkerung. Weiterhin sind Asbest, Arsen, Nickel, polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Chromate und ionisierende Strahlung ätiologisch relevante Karzinogene.

### Screening und Frühdiagnostik

Mehrere randomisierte Studien, in denen Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane und zytologische Untersuchung von Sputumproben als Screening-Methoden eingesetzt wurden, zeigten keine Verminderung der Mortalität [2–5]. Die Plausibilität der Ergebnisse wird jedoch kritisch beurteilt [6, 7]. Möglicherweise kann der Einsatz von immunzytologischen Methoden zur Sputum-Untersuchung die Effektivität der Screening-Maßnahmen verbessern [8, 9]. Im Weiteren scheinen fluoreszenz-bronchoskopische Verfahren (Autofluoreszenz; 5-Aminolävulinsäure-induzierte Fluoreszenz) hinsichtlich der Detektion endobronchialer Karzinome Vorteile in der Frühdiagnostik zu bieten [10–12]. Der Stellenwert dieser Verfahren und die Charakterisierung der so zu untersuchenden Risikokollektive muss erst in randomisierten Studien überprüft werden. Daher kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine verbindliche Empfehlung zur Durchführung solcher Maßnahmen ausgesprochen werden.

### Symptome und klinische Befunde

Es gibt keine für das Bronchialkarzinom spezifische Symptomatik, welche eine frühzeitige Diagnose ermöglicht. Etwa 90% der Patienten mit Bronchialkarzinom geben Symptome an [13–16], wobei die wegweisende Symptomatik von dem lokalen Ausbreitungs- bzw. Metastasierungsmuster abhängt.

M. Thomas (federführend), U. Gatzemeier, R. Goerg, W. Matthiessen, H. Morr, N. Schönfeld, D. Ukena, G. Stamatis

So sind in Abhängigkeit von der Art der endobronchialen Ausbreitung ein *persistierender Reizhusten*, insbesondere eine Änderung des Hustencharakters bei chronischer Bronchitis, oder neu aufgetretene *Hämoptysen* wesentliche Leitsymptome. Durch tumorbedingte Okklusion eines Lappen- oder Hauptbronchus kann sich eine *Dyspnoe* entwickeln und eine *Retentionspneumonie* resultieren.

Dyspnoezustände können auch Folge der intrathorakalen Tumorausbreitung sein (z. B. maligner Pleuraerguss), oder einer *Perikardtamponade* bzw. einer *Kompression der Vena cava superior*. Infiltratives Tumorwachstum führt zu *Thoraxwandschmerzen*, einer *Dysphagie* oder einer *Rekurrensparese*, einer *Affektion des Plexus brachialis* bzw. zu einem *Horner-Syndrom*.

Die extrathorakale Ausbreitung kann supraklavikuläre und zervikale *Lymphknoten* (bis zu 30% bei Diagnosestellung) betreffen oder als Folge von Skelettmetastasen (bis zu 20% bei Diagnosestellung) mit *Knochenschmerzen* manifest werden. ZNS-Metastasen (bis zu 10% bei Diagnosestellung) können zu *Schwindel*, *Kopfschmerzen* oder einer anderweitigen neurologischen Symptomatik führen, während Nebennierenmetastasen (bis zu 5% bei Diagnosestellung) selten symptomatisch sind. Eine *Hepatomegalie* ist Spätsymptom einer Lebermetastasierung, die initial selten Beschwerden macht.

### Paraneoplastische Syndrome

Definitionsgemäß sind Paraneoplasien Krankheitszeichen, die als Begleitreaktion maligner Tumore auftreten, durch vom Tumor freigesetzte Hormone oder hormonähnliche Substanzen hervorgerufen werden und von dem Tumor räumlich getrennt auftreten. Klinische Bedeutung haben Paraneoplasien, wenn sie als Frühsymptom der Tumorkrankheit vorausgehen bzw. die Tumorkrankheit komplizieren. Die Prävalenz von Paraneoplasien beim Bronchialkarzinom liegt zwischen 10 und 20% [17]. Paraneoplastische Syndrome können in Hauptgruppen eingeteilt werden: z. B. endokrinologische, neurologische, hämatologische und dermatologische. Genannt seien das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) oder Schwartz-Bartter-Syndrom (Hyponatriämie, niedrige Plasmaosmolarität, erhöhte Natriurese), das Cushing-Syndrom (ektope ACTH-Produktion), das myasthenische Syndrom oder Lambert-Eaton-Syndrom (muskuläre Schwäche mit Betonung der Oberschenkel- und Beckengürtelmuskulatur) sowie die hypertrophe pulmonale Osteoarthropathie oder Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom (Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel). Zudem können die Entwicklung einer Hyper-

kalzämie, eine Thrombozytose oder eine Neigung zu Thrombosen paraneoplastisch bedingt sein.

### Laboruntersuchung

Blutbild und Blutgerinnung sind Basiswerte zur Durchführung der invasiven Diagnostik. Serumelektrolyte, Nierenfunktionswerte und Leberenzyme sind bedeutsam für die Therapieplanung.

### Serumtumormarker

Spezifität und Sensitivität serologischer Tumormarker (neuronspezifische Enolase [NSE] beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, karzinoembryonales Antigen [CEA] und CYFRA 21-2 [Zytokeratin-Fragment] beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom) sind zu gering, um eine Differenzierung zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom zu ermöglichen [18]. In der Tumornachsorge führt ein frühzeitiger Hinweis auf ein Rezidiv durch die Bestimmung von Serumtumormarkern nicht zu einer Prognoseverbesserung, da in der Regel in dieser Situation keine kurativen Therapieansätze mehr zur Verfügung stehen [18,19]. Eine routinemäßige Bestimmung von Serumtumormarkern wird deshalb in der Primärdiagnostik wie auch in der Rezidivdiagnostik des Bronchialkarzinoms nicht empfohlen.

### Pathomorphologische Diagnostik

Sicherheit und Qualität der morphologischen Diagnose eines Bronchialkarzinoms sind von der Qualität der diagnostischen Maßnahme (Bronchoskopie, perkutane Punktion oder Biopsie, Mediastinoskopie, Thorakoskopie, Thorakotomie), der Erfahrung und dem Geschick des Untersuchers, der Erfahrung des Pathologen und von der Zusammenarbeit beider abhängig. Für die zytologische Diagnostik eignen sich spontanes und provoziertes Sputum, endobronchial abgesaugtes Sekret oder bei der bronchoalveolären Lavage gewonnene Flüssigkeit, Aspirate trans- bzw. perbronchialer und transkutaner Nadelpunktionen sowie bronchiale Bürstenabstriche und Abstriche von einer transbronchialen Biopsie. Proben zur Histologie werden durch endobronchiale oder transbronchiale Zangenbiopsien oder durch Biopsien nach perkutaner Punktion, bei Thorakoskopie oder Thorakotomie gewonnen. Für die tumorspezifische Therapie des Bronchialkarzinoms sollte in erster Linie die histologische Sicherung angestrebt werden. Ist diese nicht möglich oder zweifelhaft, ist eine eindeutige Zytologie genauso aussagekräftig. Befunde bildgebender Verfahren allein genügen nur im begründeten Ausnahmefall.

Die histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms stützt sich auf die WHO-Klassifikation von 1999 [20]. Die wichtigsten Subtypen sind das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom, die unter dem Begriff der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) zusammengefasst werden, sowie das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC). Der histologische Differenzierungsgrad wird mit (G1) hochdifferenziert, (G2) mittelgradig differenziert, (G3) niedrig differenziert und (G4) undifferenziert beschrieben.

Die Angaben zur Häufigkeit der verschiedenen histologischen Subtypen des Bronchialkarzinoms schwanken stark in Abhängigkeit vom Untersuchungsgut (Alter, berufliche Noxenex-

position, Autopsie, Biopsieserien, Geschlecht). Durchschnittlich liegt die Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms bei 30–40%, des Adenokarzinoms bei 25–30%, des kleinzelligen Karzinoms bei 15–20%, des großzelligen Karzinoms unter 10% und des kombinierten adeno-squamösen Karzinoms bei ca. 1–2%.

Die große Heterogenität und Variationsbreite des histologischen Phänotyps bei Bronchialkarzinomen erklärt, weshalb die histologische Zuordnung der Tumore aus den bronchoskopisch gewonnenen Proben im Vergleich zur postoperativen Histologie unzutreffend sein kann. Dies betrifft bei der Subtypisierung des nicht-kleinzelligen Karzinoms etwa ein Drittel der Fälle. Die Verwechslung eines kleinzelligen mit einem nicht-kleinzelligen Karzinom hingegen ist in weniger als 10% zu befürchten [21,22]. Dies sollte bei weiterreichenden Therapieentscheidungen, die sich z. B. auf bronchoskopisch gewonnenes Zytologiematerial stützen, Berücksichtigung finden.

### Schnittbildverfahren

#### Methodik

Die Mehrzahl der Bronchialkarzinome wird durch Thoraxübersichtsaufnahmen entdeckt (Qualitätsstandards gemäß [23]). Rundherde im Lungenparenchym können ab einem Durchmesser von etwa 5–8 mm erkennbar sein. Obligat zur p.a.-Thoraxübersichtsaufnahme ist die Thoraxaufnahme im seitlichen Strahlengang. Prozesse hinter dem Herzen oder im dorsalen Rezessus sind oft nur im Seitbild erkennbar.

Die *Computertomographie (CT)* hat die konventionelle Tomographie inzwischen ersetzt und ist die Basisuntersuchung zum Staging des Bronchialkarzinoms. Die Spiral-CT bietet den Vorteil, mit einem KM-Bolus in kurzer Scanzeit den gesamten Thorax sowie die Oberbauchorgane erfassen zu können, und hat im Vergleich zur konventionellen CT eine höhere Sensitivität zum Nachweis intrapulmonaler Metastasen. Daher sollte die *Spiral-CT* als Standarduntersuchung im Staging eingesetzt werden. Eine valide Beurteilung ist an bestimmte technische Standards (Tab. 1) gebunden. Die CT erlaubt Aussagen zur Ausdehnung des Primärtumors, zu mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen und Metastasierung im Thoraxraum sowie metastatisch häufig befallener Oberbauchorgane wie Leber und Nebenniere.

**Tab. 1** Technische Standards der CT-Untersuchungsmethodik bei Verdacht auf Bronchialkarzinom (modifiziert nach [24])

Standarduntersuchung ist die Spiral-CT mit folgenden Einstellungen 5 mm/7,5 mm/5 mm (Kollimation/Tischvorschub/rekonstruierter Schichtabstand).

Einzelne Dünnschichten zur Bewertung kritischer Strukturen (Fettgehalt, Verkalkungen im Tumor; aortopulmonales Fenster, T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>-Befall, endobronchialer Befall).

Ausdehnung des Thorax-CT von der Supraklavikularregion bis zum Oberbauch (mittleres Nierendrittel); in allen thorakalen Schichten muss die ganze Brustwand erfasst sein.

Die Schnittbilddokumentation muss Parenchym und Weichteil-/Knochenfenster in getrennten Ausdrucken umfassen.

Kontrastmittelgabe ist bei fehlender Kontraindikation obligat (70 ml Kontrastmittel; 2 ml/s.)

Die *Magnetresonanztomographie (MRT)* hat im Bereich des Lungenparenchyms ein geringeres Auflösungsvermögen als die CT, bietet jedoch gegenüber der CT Vorteile durch die Möglichkeit der multiplanaren Ausspielung und der Abgrenzung von Tumor gegen Fett ( $T_1$ -Wichtung) sowie Tumor gegen Muskel und Bindegewebe ( $T_2$ -Wichtung) [24]. Auch die Abgrenzung von Atelektase bzw. retrostentischer Pneumonie gegenüber Tumor ist in der Regel möglich. Schließlich ist die MRT bei Tumorbefall von Perikard, Herzhöhlen, Wirbelkörpern, Spinalkanal und Gefäßen – somit insbesondere bei Pancoasttumoren – sowie zum Nachweis von Hirnmetastasen dem CT eindeutig überlegen [24]. Im Weiteren ersetzt es bei Vorliegen einer oberen Einflusstauung die Kavographie. Zudem kann es als Alternative zu der CT bei Patienten eingesetzt werden, die eine Kontrastmittelunverträglichkeit aufweisen.

### Wertigkeit der Schnittbildverfahren im Rahmen des Stagings

#### Bewertung des Tumors (T-Deskriptor)

Die Aussagekraft der CT zur Beurteilung der Invasion eines Tumors in Brustwand ( $T_3$ -Status) bzw. Mediastinum ( $T_4$ -Status) ist im Vergleich zur chirurgischen Exploration begrenzt und erreicht eine Sensitivität von nur 60–80% [25–29]. So ist ein vorhandener Thoraxschmerz mit einer Sensitivität von 67% und Spezifität von 94% ein zum CT vergleichbarer Indikator für einen Brustwandbefall [30]. Im Einzelfall kann die MRT für den Nachweis einer mediastinalen Tumordinfiltration (Perikard, Herzhöhlen, Gefäße) hilfreich sein, bietet bei der Beurteilung einer Infiltration in das mediastinale Fettgewebe jedoch im Vergleich zur CT hinsichtlich Sensitivität und Spezifität keinen signifikanten Vorteil [31]. Eindeutig von Vorteil ist die MRT bei *Pancoasttumoren* (= *Sulcus-superior-Tumor*). Hier wird mit deutlich höherer Sicherheit der Nachweis einer Beteiligung von Wirbelkörpern, Spinalkanal, Foramina intervertebralia, Brustwand, Plexus brachialis und Vena subclavia möglich [32,33,24]. Basisuntersuchung zur Bewertung des T-Deskriptors ist die Spiral-CT und im Falle eines Pancoasttumors die MRT. Im Hinblick auf die Beurteilung der technischen Resektabilität des Primärtumors bieten weder CT noch MRT in jedem Fall letzte Sicherheit, so dass in Zweifelsfällen die Indikation zur Thorakotomie gestellt werden sollte.

#### Bewertung der Lymphknoten (N-Deskriptor)

Die CT erlaubt über das Größenkriterium eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein mediastinaler Lymphknoten als metastatisch befallen zu werten ist. Darüber hinaus lassen sich Informationen über Ebene und Ausmaß vergrößerter mediastinaler Lymphknoten und deren Erreichbarkeit durch eine Mediastinoskopie gewinnen. Gegenüber der MRT lassen sich in der CT in Lymphknoten Verkalkungen wie bei Tuberkulose oder Silikose besser abgrenzen [34]. In der MRT geben koronare Schichten bei Lymphknotenvergrößerungen im aortopulmonalen Fenster oder subkarinal zusätzliche Informationen [35,24].

Zur Prädiktion eines metastatischen Befalls von mediastinalen Lymphknoten wird im CT am häufigsten ein Schwellenwert von 1 cm für den kleinsten Durchmesser eines Lymphknotens (Querdurchmesser) gewählt; damit werden eine

Sensitivität von 60–90% und eine Spezifität von etwa 60–75% erreicht [36,37,34,38,39,31]. Es konnte jedoch in Studien gezeigt werden, dass auch Lymphknoten kleiner als 1 cm in 8–33% der Fälle tumorbefallen sind [34,40,39,41] und umgekehrt Lymphknoten größer als 1 cm in bis zu 38% der Fälle tumorfrei sind [34,39]. Wegen der großen Irrtumswahrscheinlichkeit hinsichtlich des Tumorbefalls sollten daher mediastinale Lymphknoten zur Beurteilung ihrer Dignität morphologisch untersucht werden (z.B. perbronchiale Punktion, Mediastinoskopie), wenn sich daraus therapeutische Konsequenzen ableiten [31,42].

#### Bewertung von Metastasen (M-Status)

**Nebennierenmetastasen.** Bei Patienten mit Bronchialkarzinom liegt die Prävalenz von metastatisch bedingten Nebennierenvergrößerungen bei 7% und von adenomatös bedingten bei 2% [43]. Die Häufigkeit von Adenomen in der Gesamtbevölkerung beträgt 2–10% [31]. Adenome sind typischerweise homogen, gut abgegrenzt und kleiner als 3 cm. Sie können im CT in einem Teil der Fälle durch ihre geringe Dichte infolge ihres Fettgehaltes abgegrenzt werden (unter –10 Hounsfield-Einheiten) [31]. Im Zweifelsfall kann die MRT die Abgrenzung von Adenomen gegenüber Metastasen verbessern. Sollte dann weiterhin diagnostische Unklarheit bestehen, ist bei therapeutischer Relevanz eine computertomographisch oder sonographisch gestützte Nebennierenpunktion [31] oder video-laparoskopische Exstirpation zu empfehlen.

**Knochenmetastasen.** Pathologische Frakturen und Osteolysen lassen sich röntgenologisch mit Zielaufnahmen oder gegebenenfalls konventioneller Tomographie meist gut abgrenzen. Bei zeitgleich bestehender Osteoporose kann die Abgrenzung einer tumorbedingten von einer osteoporotischen Kompressionsfraktur der Wirbelkörper große Schwierigkeiten bereiten. Die Skelettszintigraphie ist dabei nur begrenzt eine Hilfe, da sie bei allen Umbauvorgängen Anreicherungen ausweist. Bestehen im CT Zweifel an einer ossären Metastasierung, bietet die MRT eine höhere diagnostische Genauigkeit.

**Lebermetastasen.** Die meisten fokalen Leberveränderungen sind benigne und entsprechen Zysten oder Hämangiomen. Im CT wird zur Unterscheidung zwischen benignen Läsionen und Metastasen eine Kontrastmittelgabe notwendig [43,44]. Die Sonographie, im Einzelfall auch die MRT, kann zur weiteren Differenzierung beitragen und ist als komplementär zur CT-Untersuchung anzusehen. Bei unklaren Läsionen und therapeutischer Konsequenz ist eine bioptische Klärung angezeigt [43].

**Hirnmetastasen.** Hirnmetastasen treten bei Patienten mit kleinzelligem Karzinom häufig auf und erreichen selbst bei initialem M0-Stadium im weiteren Verlauf (unter alleiniger zytostatischer Therapie und fehlender prophylaktischer Schädelbestrahlung) eine Prävalenz von 20–30%. Demgegenüber liegt bei asymptomatischen Patienten mit nicht-kleinzelligem Karzinom die Prävalenz zerebraler Metastasen bei 2–4% [45]. Daher ist bei diesen ein routinemäßiges Screening auf Hirnmetastasen mittels CT nicht kosteneffektiv [46]. Jedoch sollte bei Vorliegen von zerebralen Symptomen oder unspezifischen Befunden, die auf eine ausgedehnte Tumorausbreitung hinweisen (Gewichtsverlust; Anämie) eine CT erfolgen, falls die

Diagnose Hirnmetastasierung von therapeutischem Belang ist (z.B. vor geplanter Resektion des Primärtumors). Ebenso sollte bei kurativ behandeltem kleinzelligen Karzinom vor Einleitung der Lokaltherapie zum Ausschluss von Fernmetastasen ein Schädel-CT erfolgt sein. Ist bei symptomatischen Patienten die CT negativ, empfiehlt sich die Durchführung einer MRT.

## Nuklearmedizinische Diagnostik

### Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie ist die wichtigste Untersuchung zum Nachweis von Knochenmetastasen. Die Indikation zur Durchführung besteht bei [31, 44, 47, 48]:

- Knochenschmerzen
- pathologischen Frakturen
- erhöhter Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum
- erhöhter Kalziumkonzentration im Serum.

Wird keines dieser Kriterien erfüllt, ist derzeit außerhalb von Studien eine Skelettszintigraphie zum Staging nicht zwingend indiziert.

Bezüglich des Nachweises von Knochenmetastasen weist die Skelettszintigraphie eine hohe Sensitivität von mindestens 90%, aber eine geringe Spezifität von ca. 50 (40–90)% auf [48]. Der negative prädiktive Wert der Knochenszintigraphie beträgt mehr als 90% [49]. Die Befundung sollte im Kontext mit Anamnese, Klinik, Labor- und Röntgenbefunden erfolgen. Zeigt die Skelettszintigraphie mehrere metastasenverdächtige Herde, ist in der Regel keine weiterführende Evaluation notwendig. Sollte diese jedoch indiziert sein, beinhalten weiterführende diagnostische Maßnahmen Röntgenaufnahmen, CT, MRT und ggf. Biopsie. Letztere kann insbesondere bei unilokulärer Metastasierung indiziert sein, wenn davon das therapeutische Vorgehen abhängt. Bei frakturgefährdeten Läsionen sollte zur Beurteilung der Stabilität immer eine Röntgenaufnahme erfolgen.

### Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Im Unterschied zur Schnittbild-Diagnostik nutzt die PET den Tumorstoffwechsel zum Nachweis von Tumorlokalisation und Ausdehnung. Aufgrund der erheblich gesteigerten aeroben und anaeroben Glykolyse von Malignomzellen ist gegenwärtig F-18-2-Fluorodesoxyglukose (FDG) das Radiopharmakon der Wahl für den klinischen Einsatz in der Onkologie [50]. Basierend auf dem gegenwärtigen Erkenntnisstand erscheint die Überprüfung der FDG-PET im Rahmen von Studien bei folgenden Indikationen sinnvoll [51–55]:

1. Dignitätsbeurteilung eines peripheren Lungenrundherdes bei Risikopatienten;
2. mediastinales Lymphknotenstaging;
3. Lokalrezidiv.

Für diese Indikationen wird in den bisher vorliegenden klinischen Studien mit allerdings kleiner Patientenzahl eine diagnostische Aussagekraft der PET von >90% beschrieben [51–55]. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse an größeren Patientenpopulationen steht noch aus. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Möglichkeit falsch positiver Befunde bei

entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen, insbesondere solchen, die mit einer Granulombildung einhergehen (Tuberkulose, Sarkoidose, Aspergillose, Silikose, Histoplasmose und pulmonale Beteiligung bei rheumatischen Erkrankungen), hingewiesen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Durchführung der PET daher allenfalls in solchen Studien zu empfehlen, die zur Evaluation der Methode beitragen.

### Weitere Verfahren

Die Somatostatin-Rezeptorzintigraphie hat beim kleinzelligen Bronchialkarzinom lediglich eine Sensitivität von 50–70% für den Nachweis von Fernmetastasen. Sie ist, ebenso wie die Knochenmarkszintigraphie, in der Routineanwendung nicht zu empfehlen [56, 57].

### Biopsieverfahren

Biopsische Verfahren dienen zur Feststellung der Tumormorphologie wie auch der Tumorausdehnung. Die Bronchoskopie ist als obligat anzusehen. Denn sie erlaubt über die morphologische Sicherung hinaus eine Beurteilung der endobronchialen Tumorausbreitung (endobronchialer T-Status), die für das Ausmaß einer zu erwartenden Resektion entscheidend sein kann. Weitergehende Untersuchungen sind vom Erscheinungsbild der Tumorkrankheit und den geplanten therapeutischen Maßnahmen abhängig zu machen.

### Bronchoskopie

Endobronchial erkennbare Veränderungen durch den Tumor finden sich in 59–74% der Fälle, wobei die definitive Diagnose in 86–96% durch histologische oder zytologische Probeentnahmen zu erwarten ist [58–60]. Die transbronchiale Nadelbiopsie der Haupt- oder Lappenkarina zur Diagnose eines Lymphknotenbefalls hat eine Sensitivität von etwa 30%, welche sich im Falle des radiologischen Verdachts auf Lymphknotenbeteiligung bis auf 45% erhöht [61]. Bei peripheren Tumoren kann in Abhängigkeit von Größe und Typ des Tumors sowie Erfahrung des Untersuchers unter Durchleuchtungskontrolle eine diagnostische Ausbeute von bis zu 75% erwartet werden; Herde mit einem Durchmesser unter 2 cm werden nur noch in höchstens 30% der Fälle gesichert [62–64].

Der starren Bronchoskopie kommt in folgenden Situationen ein Stellenwert zu: negative Biopsie eines endobronchial sichtbaren Tumors nach vorangegangener flexibler Bronchoskopie, Biopsie eines hochgradig stenosierenden Tumors in der Trachea bzw. in den Hauptbronchien, Biopsie eines ausgeprägt vulnerablen, primär stark blutenden oder stark vaskularisierten Tumors.

### Thorakoskopie

Bei bis zu 15% aller Patienten mit einem Bronchialkarzinom wird bei Diagnosestellung ein Pleuraerguss gefunden. Erster diagnostischer Schritt ist die Thorakozenese. Im Falle eines malignen Ergusses ist die so gewonnene Zytologie jedoch nur in etwa zwei Drittel der Fälle positiv und die blinde Pleurastranzbiopsie in weniger als der Hälfte der Fälle [65]. Bei negativer oder unsicherer Ergusszytologie sowie bei unklaren Befunden im Bereich der Brustwand bietet sich daher als nächster diagnostischer Schritt die Thorakoskopie in Lokal-

anästhesie an [66], deren Sensitivität und Spezifität jeweils über 90% liegen.

Die videoassistierte chirurgische Thorakoskopie erscheint dagegen aufgrund der breiteren technischen Ausstattung als das geeignetere Verfahren zur Abklärung gleichzeitig bestehender mediastinaler Prozesse sowie zur Beurteilung der Lymphknoten im aortopulmonalen Fenster oder auch metastasenverdächtiger pleuranaher intrapulmonaler Herde [67].

#### Transthorakale Punktion/Biopsie

Die Sensitivität der transkutanen Nadelbiopsie zur Diagnose-sicherung tumorverdächtiger Herde liegt bei etwa 90%, wobei der Eingriff sowohl unter Röntgendurchleuchtung als auch unter computertomographischer Kontrolle ausgeführt werden kann [68,69]. Der Eingriff ist nur zu empfehlen, wenn bronchoskopische Verfahren nicht zur Diagnose geführt haben und keine chirurgischen Resektionsmaßnahmen vorgesehen sind. Im Falle der Operationsindikation wird der Eingriff nicht empfohlen, da auch bei negativem Biopsieergebnis die Operation ohnehin erfolgen würde und zudem das Risiko einer Tumorzellverschleppung (Risiko für Stichkanalmetastasen 1%) nicht sicher ausgeschlossen werden kann [70,71].

#### Mediastinoskopie

Gerade beim mediastinalen Staging ist ein histomorphologisch exakter pN-Deskriptor an die Voraussetzung einer adäquaten Probengewinnung in Technik (Biopsiegröße) und Anzahl der erreichten Lymphknotenstationen (Level) gebunden. Mit dem Mediastinoskop sind die Strukturen in unmittelbarer Umgebung von Trachea, Hauptkarina und oberen Hohlvene erreichbar, d.h. Lymphknoten hoch paratracheal (Level 2) und tief paratracheal (Level 4), subkarinal (Level 7) und in der proximalen Hilusregion. Daher sollte mediastinoskopisch rechts- und linksseitig eine Biopsie der hoch (Level 2R und 2L) und tief (Level 4R und 4L) paratrachealen sowie der subkarinalen (Level 7) Lymphknotenstationen angestrebt und dokumentiert werden. Aussagen zu retrotrachealen (Level 3), paraösophagealen (Level 8) sowie am pulmonalen Ligament (Level 9) gelegenen Lymphknoten sind so nicht möglich. Dennoch erreicht die Mediastinoskopie bei absoluter Spezifität (100%) eine Sensitivität von nahezu 90% [72]. Die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) bzw. anteriore Mediastinoskopie ermöglicht eine Biopsie der Lymphknoten im aortopulmonalen Fenster (sub- [Level 5] und paraaortal [Level 6]).

Für eine Empfehlung zur Durchführung der Mediastinoskopie gibt es derzeit keinen allgemeinen Konsens. In folgenden Situationen sind jedoch gute Gründe zur Durchführung gegeben: Wegen des Lymphabflussmusters und der technisch schwierigen Präparation rechtsseitig mediastinaler Lymphknoten wird bei linksseitiger Thorakotomie eine präoperative Mediastinoskopie zum Ausschluß einer kontralateralen Lymphknotenbeteiligung empfohlen [73,74]. Mittlerweile können in multimodalen Therapiekonzepten für Patienten mit lokal weit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (Stadium IIIA/IIIB) und günstigem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 70%) 3-Jahres-Überlebensraten über 50% erreicht werden [75–77]. Angesichts dieser Entwicklungen ist es wünschenswert infrage kommende Patienten im Rahmen von Studien zur weiteren Validierung dieser Thera-

pieansätze zu behandeln. Dies setzt die prätherapeutisch exakte Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus voraus. Daher ist insbesondere für Patienten mit gutem Allgemeinzustand, die in neoadjuvanten Therapiekonzepten behandelt werden können, eine Mediastinoskopie bei im CT auf über 1 cm im Querdurchmesser vergrößerten mediastinalen Lymphknoten zu empfehlen [31].

#### Knochenmarkpunktion

Im Fall eines kurativen Therapieansatzes soll zum Ausschluss eines M1-Status beim kleinzelligen Bronchialkarzinom eine Knochenmarkpunktion dann erfolgen, wenn im bisher durchgeführten Staging keine hämatogenen Fernmetastasen nachgewiesen sind. Bei der Bewertung der Befunde ist der geringe negative prädiktive Wert der Methode zu berücksichtigen.

#### In Evaluation befindliche Verfahren

Die *transösophageale Sonographie* ermöglicht die Punktion suspekter paraösophagealer Lymphknoten (Level 8), die bronchoskopisch oder mediastinoskopisch nicht erreichbar sind [78]. Auch im Hinblick auf die exakte Bewertung einer T<sub>4</sub>-Situation (Tumorinvasion in Herzvorhöfe, große Gefäße oder Ösophagus) zeichnet sich ein möglicher Stellenwert ab. Das Verfahren wird derzeit in verschiedenen Institutionen hinsichtlich einer möglichen Bedeutung beim Staging evaluiert.

Neben der ultraschall- oder CT-gestützten Punktion [79] kann zur Abklärung einer linksseitigen *Nebennierenvergrößerung* die endosonographisch gesteuerte Punktion eingesetzt werden [80]. Die bioptische Abklärung oder videolaparoskopische Exstirpation einer vergrößerten Nebenniere wird insbesondere dann empfohlen, wenn Schnittbildverfahren keinen Nachweis von Fett in dem vergrößerten Organ ergeben und es sich um die einzige metastasenverdächtige Läsion handelt, und der Patient ansonsten operabel ist [31].

Studien mit begrenzter Fallzahl weisen darauf hin, dass die *ultraschallgesteuerte transtracheale oder transbronchiale Nadelbiopsie* die Sensitivität des Verfahrens im Vergleich zum konventionellen Vorgehen ohne Ultraschall steigern kann [81]. Neben dem noch in prospektiv-randomisierten Studien zu erarbeitenden Stellenwert sind Kosten und technischer Aufwand hoch, so dass das Verfahren derzeit nicht für die Routine empfohlen werden kann.

#### Funktionsdiagnostik

Die präoperative Funktionsdiagnostik soll einen Anhalt ergeben, welches Ausmaß einer Lungenresektion für die Erhaltung einer hinreichenden Lebensqualität nicht überschritten werden darf. Die prognostisch bedeutsamste Größe ist das Einsekundenvolumen bei forcierter Expiration (FEV<sub>1</sub>). Im Rahmen der präoperativen Diagnostik sollte eine *Ganzkörperplethysmographie* erfolgen und ist bei einer Einschränkung von FEV<sub>1</sub> obligat [82].

Eine *arterielle Blutgasanalyse* in Ruhe bei Raumluftatmung dient mehr dem Ausschluss von Patienten von einer Lungenresektion. Grenzwerte hierfür werden unterschiedlich angegeben. Der Sauerstoffpartialdruck soll mindestens 6,7–8,0 kPa (50–60 mmHg) betragen, der Kohlendioxidpartial-

druck nicht über 6,5–6,7 kPa (45–50 mmHg) liegen. Die Vorhersagekraft für Komplikationen in der unmittelbar postoperativen Phase wird als nur gering eingeschätzt [83].

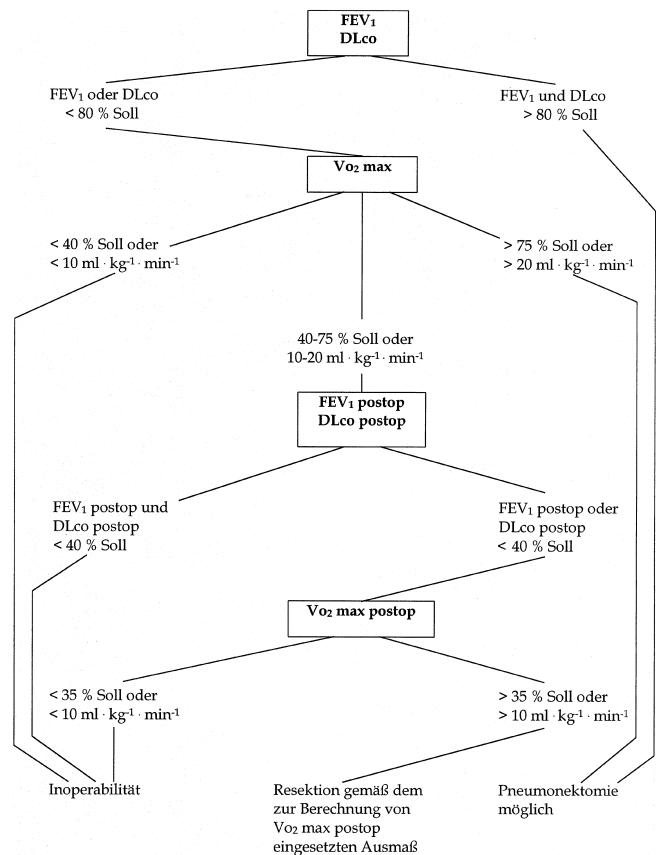
Die *Diffusionskapazität* für Kohlenmonoxid ( $DL_{CO}$ ) ist im Kontext der unten aufgeführten Beurteilungskriterien für die funktionelle Resektabilität wichtiger als die arterielle Blutgasanalyse. Eine kritische Diskussion von Methodik und Interpretation der Messergebnisse findet sich bei Crapo [84].

Eine *Ergometrie* [31] gibt Sicherheit in der Abschätzung des Resektionsrisikos. Der zeitliche Aufwand hierfür ist relativ gering. Die *Spiroergometrie* ist zwar aufwendiger, ermöglicht aber die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}_{O_2}$  max). Zur Durchführung einer „steady-state-Belastung“ und einer „Rampenbelastung“ wird auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie [85] verwiesen. Steht die Möglichkeit einer Ergospirometrie nicht zur Verfügung, kann die Ergometrie zur orientierenden Abschätzung von  $\dot{V}_{O_2}$  max mit herangezogen werden. Entsprechend der Angaben von Wassermann u. Mitarb. [86] kann durch die Formel  $\dot{V}_{O_2}$  max (ml/min) =  $5,8 \times \text{Körpergewicht (kg)} + 151 + (10,1 \times \text{Watt})$  die erzielte Sauerstoffaufnahme als Funktion der Leistung abgeschätzt werden. Es lässt sich ableiten, dass ein Patient, der für mindestens 3 Minuten eine Leistung von  $1,25 \text{ Watt} \times \text{kg Körpergewicht}$  aufbringt, über eine  $\dot{V}_{O_2}$  max von  $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  verfügt [87]. Wird eine  $\dot{V}_{O_2}$  max von  $> 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  oder  $> 75\%$  Soll erreicht, so ist von uneingeschränkt funktionseller Operabilität auszugehen [83,87].

Die *Lungenperfusionsszintigraphie* dient vorzugsweise der Abschätzung des Funktionsverlusts durch Wegfall des zu resezierenden Lungenteils. Das postoperativ verbleibende relative Lungenvolumen ergibt sich aus der gesamten präoperativen Aktivitätsmenge des Radiopharmakons (100%), vermindert um den prozentualen Anteil der Aktivität im zu resezierenden Lungenteil an der Gesamtaktivität. Mit diesem Prozentsatz können präoperative Lungenfunktionswerte multipliziert und so die zu erwartenden postoperativen Werte, vor allem  $FEV_1$ ,  $DL_{CO}$  und  $\dot{V}_{O_2}$  max, vorausgeschätzt werden [88,31,89,83]. Bei  $FEV_1$  wird in jüngerer Zeit kein Abzug zur Berücksichtigung der frühen postoperativen Phase [90] mehr vorgenommen.

Die *Echokardiographie* wird zur präoperativen Abschätzung der kardialen Funktion bei grenzwertiger funktioneller Resektabilität oder positiver kardialer Anamnese (Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt) empfohlen. Bei typischer Anamnese im Sinne einer Angina pectoris und pathologischen Veränderungen im Belastungs-EKG sollte zusätzlich eine Koronarangiographie erfolgen. Bei kardial asymptomatischen Patienten mit ischämieverdächtigen EKG-Veränderungen unter Belastung oder bekannter koronarer Herzkrankheit (z. B. stattgehabter Myokardinfarkt) kann zunächst ein nicht-invasiver Stresstest (Stressechokardiographie; Thalliummyokardszintigraphie) erfolgen und in Abhängigkeit von dem Testergebnis eine Koronarangiographie.

Mit den genannten Testverfahren können *Kriterien für die funktionelle Resektabilität* (Abb. 1) aufgestellt werden [90,89,91,83]. Der prognostisch wichtigste Wert ist das vorausgeschätzte postoperative  $\dot{V}_{O_2}$  max, besonders dann, wenn nicht der Absolutwert, sondern dessen prozentualer Anteil am Sollwert verwendet wird. Durch Einbezug von Geschlecht,



**Abb. 1** Algorithmus zur Beurteilung der funktionellen Operabilität bei geplanter Lungenresektion. Eingerahmter Text: durchzuführende Bestimmungen oder zu berechnende Werte; offener Text: Entscheidungskriterien (modifiziert nach [83]).  $FEV_1$  (forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde),  $DL_{CO}$  (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid),  $\dot{V}_{O_2}$  max (maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung pro kg Körpergewicht in einer Minute).

Alter, Körperlänge und Körpergewicht finden die individuellen Gegebenheiten des Patienten Berücksichtigung.

Liegen  $FEV_1$  und  $DL_{CO}$  präoperativ über 80% des Sollwertes, ist auch eine Pneumonektomie ohne besondere Gefährdung des Patienten möglich, sofern kein Hinweis auf eine zusätzliche kardiale Erkrankung besteht. Weitere Funktionsuntersuchungen sind dann nicht mehr nötig. Wird aber auch nur einer der beiden Grenzwerte nicht erreicht, sollte eine Spiroergometrie mit Bestimmung von  $\dot{V}_{O_2}$  max (noch ohne Lungenperfusionsszintigraphie) erfolgen. Bei Werten über 75% des Sollwertes oder über  $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  ist eine Pneumonektomie möglich, unter 40% des Sollwertes oder unter  $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  besteht Inoperabilität. Im Zwischenbereich müssen die postoperativen Werte für  $FEV_1$  und  $DL_{CO}$  (hierfür Lungenperfusionsszintigraphie nötig) vorausgeschätzt werden. Liegen beide Werte unter 40% der jeweiligen Sollwerte, besteht wiederum Inoperabilität. Liegt nur einer der beiden Werte unter 40% des betreffenden Sollwertes, muss der postoperativ zu erwartende Wert für  $\dot{V}_{O_2}$  max bestimmt werden. Liegt dieser unter 35% des Sollwertes oder unter  $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , besteht weiterhin Inoperabilität. Bei Werten darüber kann eine Lungenresektion bis zu dem Ausmaß erfolgen, welches der Berechnung von  $\dot{V}_{O_2}$  max (postoperativ) zugrunde gelegt

wurde. Es ist notwendig, bei eingeschränkter Lungenfunktion durch gezielte medikamentöse und physikalische Therapie eine Funktionsverbesserung anzustreben, um damit das peri- und postoperative Risiko zu vermindern oder im Fall primärer funktioneller Inoperabilität doch noch die Kriterien für die Resektionsfähigkeit zu erreichen.

Die Abschätzung des individuellen Resektionsrisikos bleibt ungeachtet aller Funktionsprüfungen eine ärztliche Kunst. Messergebnisse aus Funktionstesten dürfen besonders im Grenzbereich nur als Entscheidungshilfe angesehen werden. Die geschätzte Operationssterblichkeit sollte deutlich unter der zu erwartenden Kurabilität liegen. Es sollte auch immer im Blick behalten werden, welches Operationsrisiko der Patient selbst mitzutragen bereit ist.

### Staging

Stagingssysteme von Tumorerkrankungen haben den Zweck, prognostisch bedeutsame Patientengruppen für die Therapieplanung zu bilden. Zur Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist das Internationale Staging-System (ISS) anerkannt und auch zum anatomisch exakten Staging des kleinzelligen Bronchialkarzinoms zu empfehlen. Grundlage ist die auf anatomischen Kriterien basierende, möglichst genaue Festlegung der lokalen Tumorausdehnung (T-Deskriptor) und umfassende Beschreibung des mediastinalen bzw. peribronchialen Lymphknotenstatus (N-Deskriptor) sowie die Bewertung im Hinblick auf Fernmetastasen (M-Status). Wesentliche Änderungen der 1997 publizierten Revision [92] betreffen die prognostisch bedeutsame weitere Unterteilung der Stadien I und II in die Stadien I A bzw. I B und II A bzw. II B sowie die Zuordnung der Patientengruppe mit T3 N0 M0-Tumoren zum Stadium II B (vgl. Tab. 5). Weiter werden Satellitenherde im tumortragenden Lungenlappen nunmehr eindeutig dem T4-Status zugeordnet, während pulmonale Satellitenherde außerhalb des tumortragenden Lungenlappens einen M1-Status definieren [92] (vgl. Tab. 2). Zudem wurde für die Dokumentation der mediastinoskopischen Exploration bzw. einer adäquaten Lymphnodektomie im Rahmen einer Tumorsektion eine einheitliche, 14 Stationen umfassende Klassifikation der peribronchialen und mediastinalen Lymphknoten erarbeitet [93].

Die in der Primärdiagnostik eingesetzten Untersuchungsverfahren zum Staging des Bronchialkarzinoms sind Grundlage zur Festlegung des individuell optimalen Therapiekonzeptes für den jeweiligen Patienten. Der Umfang dieser Untersuchungen (vgl. Tab. 3 und 4) orientiert sich an den für einen Patienten in Frage kommenden Therapieoptionen und dem dafür jeweils erforderliche Maß zur exakten Stadienzuordnung. Sobald eine Fernmetastasierung nachgewiesen ist, muss für jede weitere diagnostische Maßnahme eine denkbare therapeutische Konsequenz gegeben sein.

### Grenzen der Diagnostik beim lokoregionären Staging

Zur Stadienzuordnung der lokoregionären Ausdehnung eines Tumors werden die T- und N-Deskriptoren angewendet, wobei in Abhängigkeit der eingesetzten Stagingverfahren (bildgebende Diagnostik – Mediastinoskopie – Thorakotomie) die Genauigkeit in der Zuordnung des T- und N-Deskriptors zur tatsächlichen Tumorausdehnung variieren kann.

**Tab. 2** TNM-Deskriptoren

T-Status	
T X	zytologischer Malignomnachweis in Sputum oder bronchialer Spülflüssigkeit (Bronchialsekret; bronchoalveoläre Lavage) ohne Tumornachweis in der Bronchoskopie oder Schnittbilddiagnostik
T 0	kein Primärtumornachweis
Tis	Carcinoma in situ
T 1	Tumor $\leq 3$ cm, umgeben von Lunge oder viszeraler Pleura. Bronchoskopisch kein Hinweis für eine Infiltration proximal eines Lappenbronchus
T 2	Tumor mit a) einer Größe $> 3$ cm b) Befall des Hauptbronchus, jedoch $\geq 2$ cm distal der Hauptkarina c) Infiltration der viszeralen Pleura d) assoziierter Atelektase, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor a) jeder Größe mit direkter Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, parietalem Perikard oder mediastinaler Pleura b) Hauptbronchusbefall $< 2$ cm distal der Hauptkarina, jedoch nicht der Hauptkarina selbst c) mit Atelektase der ganzen Lunge
T 4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Hauptkarina oder Tumor mit malignem Pleuraerguss oder Tumor mit Satellitenherden im ipsilateralen tumortragenden Lungenlappen
N-Status	
N X	regionale Lymphknoten nicht hinreichend untersucht
N 0	kein Nachweis regionärer Lymphknotenmetastasen
N 1	ipsilateral peribronchial/hilär Lymphknotenmetastasen
N 2	ipsilateral mediastinal und/oder subkarinal Lymphknotenmetastasen
N 3	kontralateral mediastinal/hilär Lymphknotenmetastasen, und/oder in ipsi-/kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M-Status	
MX	Untersuchungen zum Ausschluss von Fernmetastasen nicht hinreichend durchgeführt
M 0	keine Fernmetastasen
M 1	Fernmetastasen

modifiziert nach [92]

So werden bei der Zuordnung einer fraglichen Invasion des Tumors in Brustwand (T3-Status) bzw. Mediastinum (T4-Status) zum *T-Deskriptor* für die Computertomographie im Vergleich zur chirurgischen Exploration eine Sensitivität von 60–80% erreicht, die auch durch den Einsatz der Magnetresonanztomographie, abgesehen von Tumoren der oberen Thoraxapertur, nicht wesentlich gesteigert werden kann (vgl. „Radiologische Diagnostik“).

Zur Festlegung des *N-Deskriptors*, evaluiert am histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall des Mediastinums, werden für die CT eine Sensitivität von 60–80% und Spezifität von 60–90% angegeben. Der komplementäre Einsatz der Positronenemissionstomographie kann hier zur Steigerung beitragen, wobei der Stellenwert der Methode zunächst in weiteren Studien validiert werden muss (vgl. „Radiologische

**Tab. 3** Empfehlungen zum Primärstaging – Basisuntersuchungen

Blutbild, Gerinnung, Elektrolyte, Kreatinin, GOT, GPT, $\gamma$ -GT, LDH, AP, Bilirubin
Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in 2 Ebenen
Spiral-CT (mit Kontrastmittel) des Thorax unter Einschluss der Oberbauchregion (inkl. Nebennieren)
Oberbauchsonographie (komplementär zum CT)
Bronchoskopie
morphologische Diagnosesicherung

**Tab. 4** Empfehlungen zum Primärstaging – erweiterte Diagnostik

Untersuchung	Indikation
Bodyplethysmographie, arterielle Blutgasanalyse, CO-Diffusionskapazität*	geplante Radiotherapie oder Lungenresektion (dann auch*)
Spiroergometrie	vor Lungenresektion falls DL <sub>CO</sub> oder FEV <sub>1</sub> < 80% vom Soll
Lungenperfusionsszintigraphie	vor Lungenresektion falls $\dot{V}_{O_2,max}$ 40–75% vom Soll (Spiroergometrie)
MRT	Pancoasttumor
Mediastinoskopie ggf. anteriore Mediastinoskopie bzw. video-assistierte Thorakoskopie	nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom und a) linksseitiger Tumor oder b) mediastinale LK im CT > 1 cm (Querdurchmesser) bei neoadjuvanter Therapieoption
Schädel-CT mit Kontrastmittel ggf. Schädel-MRT	zerebrale Symptomatik oder unspezifische Zeichen der Metastasierung (Anämie; Gewichtsverlust) oder Ausschluss eines M1-Status beim kleinzelligen Bronchialkarzinom
Skelettszintigramm	Knochenschmerzen, path. Fraktur, AP-/Ca-Erhöhung, unspezifische Zeichen der Metastasierung
Thorakoskopie	negative/fragliche Ergusszytologie
Knochenmarkpunktion	Ausschluss eines M1-Status bei kleinzelligem Bronchialkarzinom

LK: Lymphknoten

Diagnostik“/„Nuklearmedizinische Diagnostik“). Demgegenüber erreicht die Mediastinoskopie bei absoluter Spezifität (100%) eine Sensitivität von nahezu 90% [72].

### Stadieneinteilung und Prognose

Die chirurgische Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphnodektomie bietet die beste Annäherung an das exakte Tumorstadium eines Bronchialkarzinoms und ist beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom der Stadien I und II zugleich die angestrebte Primärtherapie. Die prognostische Bedeutung der so verifizierten ISS-Stadien wird in Tab. 5 offensichtlich. Demgegenüber ist die Prognose der mit bildgebenden Methoden validierten ISS-Stadien ungünstiger. Hier werden die damit verbundenen Unsicherheiten, die zu einer falsch nied-

**Tab. 5** 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom gemäß Zuordnung zum Internationalen Staging-System (ISS) nach TNM-Deskriptoren (nach [92])

ISS-Stadium	TNM	5-Jahres-Überlebensrate	
		klinisches Staging	chirurgisches* Staging
Stadium IA	T1 N0 M0	61%	67%
	T2 N0 M0	38%	57%
Stadium IIA	T1 N1 M0	34%	55%
	T2 N1 M0	24%	39%
Stadium IIIB	T3 N0 M0	22%	38%
	T3 N1 M0	9%	25%
Stadium IIIA	T1–3 N2 M0	13%	23%
	T4 N0–2 M0	7%	–
Stadium IIIB	T1–4 N3 M0	3%	–
	T1–4 N0–3 M1	1%	–

\* Überlebensraten nach operativer Behandlung mit chirurgischer Verifikation des Stadiums und histomorphologischer Bestätigung

rigen Stadieneinteilung führen können, deutlich. Zur Beschreibung der anatomischen Tumorausbreitung soll daher nicht nur die Tumorformel gemäß TNM-Deskriptoren (vgl. Tab. 2), sondern auch die Art der Validierung mit dem entsprechenden Präfix („certainty-factor“) angegeben werden. Hierbei wird das klinische Staging (cTNM) von dem durch Thorakotomie validierten Stadium (sTNM) und schließlich der histomorphologisch bestätigten Tumorformel (pTNM) abgegrenzt. Nur letztere ermöglicht die unter prognostischen Gesichtspunkten exakte Gruppenzuordnung.

Die *rechtsseitige Thorakotomie* sollte eine präzise Evaluation der hoch (Level 2) und tief (Level 4) paratrachealen Lymphknoten, der retrotrachealen (Level 3), subkarinalen (Level 7) und mediastinal tiefer gelegenen Lymphknotenstationen (Level 8 und 9) beinhalten. Bei *linksseitiger Thorakotomie* kann auf die Mobilisation des Aortenbogens zur Resektion der hochparatrachealen Lymphknoten (Level 2 links und rechts) verzichtet werden, wenn diese schon präoperativ mediastinoskopisch untersucht wurden. Die Ausräumung der Lymphknotenstationen links tief paratracheal (Level 4L), sub- (Level 5) und paraaortal (Level 6) sowie subkarinal (Level 7) und tief mediastinal (Level 8 und 9) ist anzustreben. Der Vorschlag, den Lymphknotenstatus mit pNx zu bezeichnen [73], wenn weniger als 50% der infrage kommenden Abflussstationen histologisch untersucht werden konnten, versucht den eingeschränkten Möglichkeiten einer adäquaten Probengewinnung Rechnung zu tragen.

In Abhängigkeit von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknotenstationen stellt das Stadium IIIA eine prognostisch sehr heterogene Gruppe von Tumorausprägungen dar. Darüber hinaus variiert die Prognose in Abhängigkeit von der Art des Nachweises des N2-Status beträchtlich. Während Patienten nach negativer Mediastinoskopie und erst intraoperativ diagnostiziertem N2-Status 5-Jahres-Überlebensraten (ÜLR) von 24–34% erreichen, liegen diese bei präoperativem Nachweis eines N2-Status mittels Mediastinoskopie



unter 10% [94,95]. Für einen Teil dieser Patienten mit prätherapeutisch gesicherten mediastinalen Lymphknotenmetastasen werden in neoadjuvanten Therapiekonzepten mittlerweile 3-J.-ÜLR von über 50% erreicht [75–77]. Angesichts dieser Entwicklung gewinnt die prätherapeutisch exakte Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus an Bedeutung, um geeignete Patienten (Karnofsky-Index < 70) einer solchen Behandlung im Rahmen von Studien zuzuführen.

Die auf anatomischen Kriterien basierende Stadieneinteilung des ISS ist der bisher bedeutsamste Diskriminator zur Abgrenzung von Patienten-Subgruppen mit unterschiedlicher Prognose. In Abhängigkeit von den eingesetzten Untersuchungsverfahren gehen jedoch mögliche Ungenauigkeiten in der Zuordnung eines T- oder N-Deskriptors zu einer Tumorausdehnung in diesen Diskriminator mit ein. Darüber hinaus bietet die morphologische sowie molekularbiologische Analyse des Tumorgewebes selbst [96,97] oder der mediastinoskopisch biopsierten Lymphknotenmetastasen [98] eine zusätzliche Möglichkeit zur Identifikation prognostisch bedeutsamer Parameter. Denkbar ist, dass in der weiteren Entwicklung das ISS um eine „morphologisch-molekulare“ Klassifikation ergänzt wird, die dann als Basis für ein differenzierteres stadien- und markerabhängiges therapeutisches Vorgehen herangezogen werden kann.

Diese Empfehlungen wurden erstellt von:

M. Thomas (federführend), Münster  
 U. Gatzemeier, Großhansdorf  
 R. Goerg, Löwenstein  
 W. Matthiessen, Coswig  
 H. Morr, Greifenstein  
 N. Schönfeld, Berlin  
 D. Ukena, Homburg  
 G. Stamatis, Essen  
 (beratend seitens der Sektion Thoraxchirurgie)

## Literatur

- 1 Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland. Stuttgart: Metzler-Poeschel, 1998
- 2 Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, Uhlenhopp MA. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 561–565
- 3 Frost JK, Ball Jr WC, Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, Egglestone JC, Erozan YS, Gupta PK, Khouri NF. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 549–554
- 4 Kubik A, Parkin DM, Khat M, Erban J, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26–33
- 5 Martini N. Results of Memorial Sloan-Kettering lung project. *Recent Results Cancer Res* 1982; 82: 174–178
- 6 Flehinger B, Kimmel M, Polyak T, Melamed M. Screening for lung cancer. *Cancer* 1993; 72: 1573–1580
- 7 Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest* 1997; 111: 754–768
- 8 Mulshine JL, Scott F. Molecular markers in early cancer detection. New screening tools. *Chest* 1995; 107 (6 suppl): 280–286
- 9 Tockman MS, Erozan YS, Gupta P, Piantadosi S, Mulshine JL, Ruckdeschel JC. The early detection of second primary lung cancer by sputum immunostaining. LCEWDG investigators: Lung Cancer Early Detection Group. *Chest* 1994; 106: 385–390
- 10 Baumgartner R, Huber RM, Schulz H, Stepp H, Rick K, Gamarra F, Leberig A, Roth C. Inhalation of 5-aminolevulinic acid: a new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer. *J Photochem Photobiol* 1996; B 36: 169–174
- 11 Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmont D, Rusch V, Gipe B, Howard D, LeRiche JC, Coldman A, Gazdar AF. Localization of bronchial epithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998; 113: 696–702
- 12 Khanavkar B, Gnudi F, Muti A, Marek W, Müller KM, Atay Z, Topalidis T, Nakhosteen JA. Grundlagen der LIFE-Autofluoreszenzbronchoskopie. Ergebnisse nach 194 Untersuchungen im Vergleich mit Standardverfahren der Früherkennung des Bronchialkarzinoms – Übersicht. *Pneumologie* 1998; 52: 71–76
- 13 Andersen HA, Prakash UBS. Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Semin Respir Med* 1982; 3: 165–175
- 14 Cohen MH. Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma. In: Strauss MJ (Hrsg): *Lung Cancer, Clinical Diagnosis and Treatment*. 2<sup>nd</sup> Ed.. New York: Grune and Stratton, 1983: 97–111
- 15 Cromartie RS, Park EF, May JE et al. Carcinoma of the lung: a clinical review. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 30–35
- 16 Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990; 25: 12–24
- 17 Nathanson L, Hall TC. Paraneoplastic Syndromes. *Semin Oncol* 1997; 24,3: 265–381
- 18 Ferrigno D, Buccheri G. Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respir Med* 1995; 89: 587–597
- 19 Spiro SG. Bronchial tumors. In: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ (Hrsg): *Respiratory Medicine*. New York: WB Saunders, 1995
- 20 World Health Organization. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumors*, 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: World Health Organization, 1999
- 21 Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, Yesner R. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 569
- 22 Thomas JS, Lamb D, Ashcroft T, Corrin B, Edwards CW, Gibbs AR, Kenyon WE, Stephens RJ, Whimster WF. How reliable is the diagnosis of lung cancer using small biopsy specimens? Reports of a UKCCCR Lung Cancer Working Party. *Thorax* 1993; 48: 1135–1139
- 23 Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik. Qualitätskriterien röntgenologische Untersuchungen. *Dtsch Arzteblatt* 1995; 92: A 2272–2285
- 24 Bittner RC, Felix R. Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state-of-the-art. *Europ Resp J* 1998; 11: 1392–1404
- 25 Ratto GB, Piantadosi G, Frola C, Musante F, Serrano R, Giua R, Salio M, Jacovoni P, Rovida S. Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 182–188
- 26 Padovani B, Mouroux J, Seksik L, Chanalet S, Sedat J, Rotomondo C, Richelme H, Serres J. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR-imaging. *Radiology* 1993; 187: 33–38
- 27 Martini N, Heelan R, Westcott J, Bains M, McCormack P, Caravelli J, Watson R, Zaman M. Comparative merits of conventional, computed tomographic, and magnetic resonance imaging in assessing mediastinal involvement in surgically confirmed lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 639–648
- 28 Laurent F, Drouillard J, Dorcier F, Velly J, Barat J, Grelet P, Martigne C, Tavernier J, Couraud L. Bronchogenic carcinoma

- staging: CT versus MR imaging. Assessment with surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2: 31 – 36
- <sup>29</sup> Bülzbruck H, Bopp R, Drings P, Bauer E, Krysa S, Probst G, van Kaick G, Müller KM, Voigt-Moykopf I. New aspects in the staging of lung cancer. Prospective validation of the international Union Against Cancer TNM-classification. *Cancer* 1992; 70: 1102 – 1110
- <sup>30</sup> Glazer HS, Duncan-Meyer J, Aronberg DJ, Moran JF, Levitt RG, Sagel SS. Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* 1985; 157: 191 – 194
- <sup>31</sup> American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pre-treatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320 – 332
- <sup>32</sup> Castagno AA, Shuman WP. MR imaging in clinically suspected brachial plexus tumor. *AJR* 1987; 149: 1219 – 1222
- <sup>33</sup> Rapoport S, Blair DN, McCarthy SM, Desser TS, Hammers LW, Sostman HD. Brachial plexus: correlation of MR imaging with CT and pathologic findings. *Radiology* 1988; 167: 161 – 165
- <sup>34</sup> Libshitz HI, McKenna Jr RJ, Mountain CF. Mediastinal lymph node size in lung cancer. *AJR* 1984; 143: 715 – 718
- <sup>35</sup> Platt JF, Glazer GM, Orringer MB, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bland PH. Radiologic evaluation of the subcarinal lymph nodes: a comparative study. *AJR* 1988; 151: 279 – 282
- <sup>36</sup> Friedman PJ, Feigin DS, Liston SE, Alazraki NP, Haghghi P, Young JA, Peters RM. Sensitivity of chest radiography, computed tomography, and gallium scanning to metastasis of lung carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1300 – 1306
- <sup>37</sup> Frederick HM, Bernhardino ME, Baron M, Colvin R, Mansour K, Miller J. Accuracy of chest computerized tomography in detecting malignant hilar and mediastinal involvement by squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1984; 54: 2390 – 2395
- <sup>38</sup> Staples CA, Müller NL, Miller RR, Evans KG, Nelems B. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988; 167: 367 – 372
- <sup>39</sup> McCloud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JAO, Moore EH, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182: 319 – 323
- <sup>40</sup> McKenna RJ, Libshitz HI, Mountain CF. Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. *Chest* 1985; 88: 206
- <sup>41</sup> Gross BH, Glazer GM, Orringer MB, Spizarny DL, Flint A. Bronchogenic carcinoma metastatic to normal-sized lymph nodes: frequency and significance. *Radiology* 1988; 166: 71 – 74
- <sup>42</sup> The Canadian Lung Oncology Group. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1382 – 1389
- <sup>43</sup> Silvestri GA. Staging strategies for patients with newly diagnosed bronchogenic carcinoma: the importance of the clinical evaluation. *Sem Resp Crit Care Med* 1996; 17: 343 – 348
- <sup>44</sup> Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994; 49: 14 – 19
- <sup>45</sup> Salvatierra A, Baamonde C, Iltamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97: 1052 – 1058
- <sup>46</sup> Colice G, Birkmeyer J, Black W, Littenberg B, Silvestri G. Cost-effectiveness of head CT in patients with lung cancer and no clinical evidence of metastases. *Chest* 1995; 108: 1264 – 1271
- <sup>47</sup> Michel F, Soler M, Imhof E, Perruchoud AP. Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning. *Thorax* 1991; 46: 469 – 473
- <sup>48</sup> Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 225 – 230
- <sup>49</sup> Moser E. Skelett-, Knochenmarksintigraphie oder spezifische Verfahren. *KrankenhausArzt* 1997; 70: 435 – 439
- <sup>50</sup> Reske SN, Bares R, Büll U, Guhlmann A, Moser E, Wannenmacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensus-Konferenz. *Nuklear Medizin* 1996; 35: 42 – 52
- <sup>51</sup> Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S, Gobar L, Sunderland J, Gupta N, Scott W, Mailliard J, Lynch W, Bishop J et al. Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1495 – 1512
- <sup>52</sup> Gould MK, Owens DK. Positron emission tomography for mediastinal staging in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A256
- <sup>53</sup> Hughes JMB. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose PET scans in lung cancer. *Thorax* 1996; 51 (Suppl 2): 16 – 22
- <sup>54</sup> Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FC, Bassa P, Wong WH, Yang DJ, Endo K, Podoloff DA. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 788 – 793
- <sup>55</sup> Vansteenkiste JF, Stroobands SG, DeLeyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Mases AH, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE, Mortelsmans LA, Demendts MG. Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2142 – 2149
- <sup>56</sup> Stokkel MP, Kwa BM, Pauwels EK. Imaging and staging of small-cell lung cancer: is there a future role for octreotide scintigraphy? *Br J Clin Pract* 1995; 49: 235 – 238
- <sup>57</sup> Valkema R, Steens J, Cleton FJ, Pauwels EKJ. The diagnostic utility of somatostatin receptor scintigraphy in oncology. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 513 – 532
- <sup>58</sup> Rudd RM, Gellert AR, Boldy DA, Studdy PR, Pearson MC, Geddes DM, Sinha G. Bronchoscopic and percutaneous aspiration biopsy in the diagnosis of bronchial carcinoma cell type. *Thorax* 1982; 37: 462 – 465
- <sup>59</sup> Dvale PA, Bode FR, Kini S. Diagnostic accuracy in lung cancer. Comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1976; 69: 752 – 757
- <sup>60</sup> Richardson RH, Zavala DC, Jukerke PK. The use of fiberoptic bronchoscopy and brush biopsy in the diagnosis of suspected pulmonary malignancy. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 63 – 66
- <sup>61</sup> Schaberg T, Mai J, Thalmann U, Loddenkemper R. Die transbronchiale Lymphknotenpunktion über das Fiberbronchoskop bei pulmonalen Neoplasmen. *Prax Klin Pneumol* 1986; 40: 306 – 311
- <sup>62</sup> Dierkesmann R. The diagnostic yield of bronchoscopy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1991; 14: 24 – 28
- <sup>63</sup> Loddenkemper R, Schaberg T, Mai J, Preussler H, Brandt HJ. Bronchial evaluation of peripheral localised lung lesions: accuracy of different biopsy techniques. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (suppl): 461 – 464
- <sup>64</sup> Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14: 87 – 98
- <sup>65</sup> Schönfeld N, Loddenkemper R. Pleural biopsy and thoracoscopy. *Eur Respir Mon* 1998; 9: 135 – 152
- <sup>66</sup> Loddenkemper R. Thoracoscopy – state of the art. *Eur Respir J* 1998; 11: 213 – 221
- <sup>67</sup> Kaiser D, Ennker IC, Hartz C. Video-assisted thoracoscopic surgery – indications, results, complications, and contraindications. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41: 330 – 334
- <sup>68</sup> Westcott JL. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1988; 169: 593 – 601
- <sup>69</sup> Jereb M. The usefulness of needle biopsy in chest lesions of different sizes and locations. *Radiology* 1980; 134: 13 – 15

- <sup>70</sup> Seyfer AE, Walsh DS, Graeber GM, Nuno IN, Eliasson AH. Chest wall implantation of lung cancer after thin needle aspiration biopsy. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 284–286
- <sup>71</sup> Hix WR, Aaron BL. Needle aspiration in lung cancer. Risk of tumor implantation. *Chest* 1990; 96: 1539–1540
- <sup>72</sup> Luke W, Pearson F, Todd T, Patterson G, Cooper J. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1986; 91: 53–56
- <sup>73</sup> Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. Empfehlungen zur Diagnostik, Stadieneinteilung und operativen Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 1994a; 48: 262–269
- <sup>74</sup> Kaiser D. Operative Therapie. In: Loddenkemper R (Hrsg): *Das Bronchialkarzinom und andere bronchopulmonale Tumoren*. Stuttgart: Kohlhammer, 1998: 94–131
- <sup>75</sup> Choi NC, Carey RW, Daly W, Mathisen D, Wain J, Wright C, Lynch T, Grossbard M, Grillo H. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 712–722
- <sup>76</sup> Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, Krause B, Müller MR, Stahl M, Flasshove M, Budach V, Greschuchna D, Konietzko N, Sack H, Seeber S. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 622–634
- <sup>77</sup> Thomas M, Rube C, Semik M, von Eiff M, Freitag L, Macha HN, Wagner W, Klinke F, Scheld HH, Willich N, Berdel WE, Junker K. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1185–1193
- <sup>78</sup> Kondo D, Imaizumi M, Abe T, Naruke T, Suemasu K. Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 1990; 98: 586–593
- <sup>79</sup> Armstrong P, Reznick RH, Philips RR. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 1995; 1; 1: 137–187
- <sup>80</sup> Chang KJ, Erickson RA, Nguyen P. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration of the left adrenal gland. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 568–572
- <sup>81</sup> Becker HD, Messerschmidt E, Schindelbeck F, Ott S. Endobronchialer Ultraschall. *Pneumologie* 1997; 51: 620–629
- <sup>82</sup> Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pederson OF, Peslin R, Yernault OF. Standardized lung function testing: lung volumes and forced expiratory flows. 1993 update. *Eur Respir J* 1993; 6: 4–40
- <sup>83</sup> Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11: 198–212
- <sup>84</sup> Crapo RO. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Semin Respir Crit Care Med* 1998; 19: 335–347
- <sup>85</sup> Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur Durchführung und Bewertung von Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie. *Pneumologie* 1998; 52: 225–232
- <sup>86</sup> Wassermann K, Whipp B. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 219–249
- <sup>87</sup> Schulz C, Emslander H, Riedel M. Beurteilung der funktionellen Operabilität von Patienten mit Bronchialkarzinom. *Pneumologie* 1999; 53: 337–347
- <sup>88</sup> Alberts WM. Pulmonary complications of cancer treatment. *Current Opinion in Oncology* 1997; 9: 161–169
- <sup>89</sup> Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Stulz P, Solèr M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest* 1995; 108: 341–348
- <sup>90</sup> Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik. *Pneumologie* 1994; 48: 296–299
- <sup>91</sup> Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, Stulz P, Gradel E, Skarvan S, Elsasser S, Gonon M, Wyser C, Tamm M, Perruchoud AP. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995b; 151: 1472–1480
- <sup>92</sup> Mountain C. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–1717
- <sup>93</sup> Mountain C, Dresler C. Regional lymphnode classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718–1723
- <sup>94</sup> Pearson F, De Larue N, Ilves R, Todd T, Cooper J. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 1–11
- <sup>95</sup> Martini N, Flehinger B. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 7: 1037–1049
- <sup>96</sup> Graziano S. Non-small-cell lung cancer: Clinical value of new biological predictors. *Lung Cancer* 1997; 17 (Suppl 1): S37–S58
- <sup>97</sup> Thomas M. Tumorassoziierte Prognoseparameter beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. *Pneumologie* 1997; 51: 669–677
- <sup>98</sup> Thomas M, Rube C, Semik M, von Eiff M, Klinke F, Macha HN, Freitag L, Scheld HH, Willich N, Berdel WE, Junker K. Trimodality therapy in stage III non-small-cell lung cancer: prediction of recurrence by assessment of p185<sup>neu</sup>. *Eur Respir J* 1999; 13: 424–429

Priv.-Doz. Dr. M. Thomas

Universitätsklinik Münster  
Med. Klinik und Poliklinik, Innere Med. A  
Albert-Schweitzer-Str. 33  
48129 Münster

E-mail: mthomas@uni-muenster.de