

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie

Direktor: Prof. Dr. Thomas Rösch

DIE TRANSÖSOPHAGEALE ENDOSONOGRAPHISCH GESTEUERTE
FEINNADELPUNKTION ZUR DIAGNOSTIK DES
BRONCHIALKARZINOMS:
EINE PROSPEKTIVE STUDIE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Lars Schirrow
aus Hamburg

Hamburg 2014

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.02.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas Rösch

Prüfungsausschuss 2. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Jäckle

Prüfungsausschuss 3. Gutachter (Ersatz): PD Dr. Michael Bläker

INHALTSVERZEICHNIS

1. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

2. EINLEITUNG

- 2.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms
- 2.2 Bedeutung des Stagings im Hinblick auf die Therapie des Bronchialkarzinoms
- 2.3 Biopsische Diagnostik des Bronchialkarzinoms
 - 2.3.1 Bronchoskopisch gesteuerte Biopsie
 - 2.3.2 Endosonographisch transbronchial gesteuerte Punktion (EBUS)
 - 2.3.3 Biopsien im Rahmen einer Mediastinoskopie oder Thorakoskopie
 - 2.3.4 Perkutane Biopsien, CT- und sonographisch gesteuert
- 2.4 Diagnostik mittels MRT und PET
- 2.5 Transösophageale Endosonographie
- 2.6 Endosonographisch transösophageal gesteuerte Feinnadelpunktion
 - 2.6.1 Geschichtliche Entwicklung und Technik der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion
 - 2.6.2 Diagnostische Genauigkeit im Staging des Bronchialkarzinoms
 - 2.6.3 Komplikationen und Einschränkungen
 - 2.6.4 Ziel der Studie

3. MATERIAL UND METHODE

- 3.1 Patienten
- 3.2 Indikation für die endosonographische Feinnadelpunktion
- 3.3 Verwendete Geräte und Instrumentarien
- 3.4 Durchführung der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion
- 3.5 Zytologische Aufarbeitung
- 3.6 Durchführung des Follow ups und Goldstandard
- 3.7 Statistik

4. ERGEBNISSE

- 4.1 Patienten
- 4.2 Technischer Erfolg der EUS-FNA
- 4.3. Komplikationen der EUS-FNA
- 4.4 Zytologische Befunde
 - 4.4.1 Benigne Befunde
 - 4.4.2 Maligne Befunde
- 4.5 Lymphknotencharakteristika
- 4.6 Sensitivität und Spezifität

5. DISKUSSION

- 5.1 Einleitung
- 5.2 Studienergebnisse
 - 5.2.1 Endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion
 - 5.2.2 Histologie und Zytologie
 - 5.2.3 Komplikationen der EUS-FNA
- 5.3 Literatur-Vergleich mit anderen Punktionsverfahren

5.3.1 Bronchoskopie, TBNA und EBUS-FNA: Diagnostische Genauigkeit und
Komplikationen

5.3.2 Computertomographisch gesteuerte Biopsie: Diagnostische Genauigkeit
und Komplikationen

5.3.3 Mediastinoskopie und Thorakoskopie: Diagnostische Genauigkeit und
Komplikationen

5.4 Einschränkungen der Studie

5.5 Fazit

6. ZUSAMMENFASSUNG

6.1 Einleitung

6.2 Methode

6.3 Ergebnisse

6.4 Schlussfolgerung

7. LITERATURVERZEICHNIS

Tabellarischer Lebenslauf

Publikationen

Danksagungen

Eidesstattliche Versicherung

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Als Arbeitshypothese lag der vorliegenden prospektiven Fallserie die Annahme zugrunde, dass die endosonographisch gesteuerte transösophageale Feinnadelpunktion (EUS-FNA) bei mediastinalen Raumforderungen im Rahmen eines Bronchialkarzinoms den Nachweis einer Metastasierung erlaubt und dies das weitere klinische und therapeutische Vorgehen beeinflusst.

Ziel der prospektiv durchgeführten Fallserie an Patienten mit mediastinalen Raumforderungen und klinischem oder radiologischem Verdacht auf das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms war die Evaluation der diagnostischen Genauigkeit der EUS-FNA.

Primärer Outcome-Parameter war der Nachweis eines Karzinoms mittels aussagefähiger Zytologie.

Bestimmt wurden Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität der EUS-FNA bei mediastinalen Raumforderungen.

Goldstandard für die diagnostische Genauigkeit war die Langzeitüberwachung des klinischen Verlaufs der Patienten über mehr als 6 Monate.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

Das Bronchialkarzinom ist zurzeit die häufigste krebsassoziierte Todesursache weltweit (47) - allein in den USA verstarben 2007 nach Schätzungen der American Cancer Society ca. 213380 Menschen (2,26,101) an einem Bronchialkarzinom (1).

In Deutschland sind nach den Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems maligne Tumore die zweithäufigste Mortalitätsursache. Jeder vierte Mensch stirbt an einem Malignom.

Bei deutschen Männern ist das Bronchialkarzinom die häufigste zum Tode führende Krebskrankheit, bei den Frauen ist es inzwischen die zweithäufigste Krebstodesursache, 2008 starben rund 30.000 Männer und 13.000 Frauen an einem Bronchialkarzinom. (1,3)

Das Bronchialkarzinom hat trotz Fortschritten in der Therapie eine schlechte Prognose. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland schwanken bei Männern zwischen 13-17%

und 13-19 % bei Frauen. Diese Zahlen sind auch vergleichbar mit den Ergebnissen in den USA. (1,3)

Wie folgend berichtet wird, sind die Überlebensraten dabei vom Tumorstadium - insbesondere dem Lymphknotenbefall - abhängig. (12,28,52,107,120).

2.2 Bedeutung des Stagings im Hinblick auf die Therapie des Bronchialkarzinoms

Die pathologisch-anatomische Einteilung eines Bronchialkarzinoms erfolgt zurzeit nach der WHO-Klassifikation der Lungentumore (142), ergänzt von der IARC Lyon 2004 (147,161).

Bei klinisch bestehendem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom sind für den weiteren therapeutischen Weg die frühzeitige Gewinnung einer Histologie oder Zytologie und ein genaues Staging von entscheidender Bedeutung (115,134,145).

Bei jedem Patienten, bei dem eine tumorspezifische Therapie möglich erscheint, sollte eine Stadieneinteilung erfolgen (146).

Das Staging nach TNM-Klassifikation wurde mehrfach modifiziert. Seit 2010 gilt die aktualisierte 7. Auflage der UICC-TNM-Klassifikation, die auf dem Boden gesammelter Daten der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) entstand, als Standard und wird von dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) anerkannt (146,160). Die aktuelle TNM-Klassifikation wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

	T-Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
T1a	Läsion bis 2 cm
T1b	Läsion größer 2 cm bis 3 cm.
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm mit Befall von - Hauptbronchus ≥ 2 cm entfernt von Carina oder - viszerale Pleura infiltriert oder - Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T2a	Läsion bis 5 cm
T2b	Läsion bis 7 cm
T3	T2-Tumor größer als 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von

	- Brustwand oder
	- Zwerchfell oder
	- mediastinaler Pleura oder
	- parietalem Perikard
	Hauptbronchus ≤ 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei
	Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge
	getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehem. T4)
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von
	- Mediastinum oder
	- Herz oder
	- großen Gefäßen
	- Trachea oder
	- Ösophagus oder
	- Wirbelkörper oder
	- Carina
	Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehem. M1)
	N Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder ipsilateralen subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten
	M Metastasen
M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss
	Tumorherde in der kontralateralen Lunge
M1b	Fernmetastasen

Tabelle 1. Klinische TNM-Klassifikation. (Modifiziert nach 146)

Auf dem Boden dieser TNM-Klassifikation erfolgt dann eine Einteilung der Bronchialkarzinome in Stadien wie folgt:

T/M	Subgroups	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3	T3 >7	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T3 <i>Inv</i>	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T3 <i>Satell</i>	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	T4 <i>Inv</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
	T4 <i>Ipsi Nod</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1	M1a <i>Contr Nod</i>	IV	IV	IV	IV
	M1a <i>Pl Dissem</i>	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

Tabelle 2. Aktuelle Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms (nach 149)

Je nach Studie haben bis zu 80% aller Patienten mit einem Bronchialkarzinom bei Diagnosestellung schon einen mediastinalen Tumoreinbruch oder mediastinale Metastasen (23,102,105,106,125,126).

Die starke Abhängigkeit der Prognose von dem Tumorstadium wird durch Tabelle 3 verdeutlicht:

Stadium	5-Jahres-Überlebensraten in %
cT1 N0 M0	61
cT2 N0 M0	38
cT3 N0 M0	22
cT1 N1 M0	34
cT2 N1 M0	24
cT3 N0 M0	22
cT3 N1 M0	9
cT1-3 N2 M0	13
cT4 N0-2 M0	7
cT1-3 N3 M0	3
cT1-3 N1-3 M1	1

Tabelle 3. Überlebensraten des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms abhängig vom TNM-Stadium (nach Mountain (107)). c = nach klinischer Einschätzung

Anzumerken ist in diesem Zusammenhang, dass diese Einteilung primär für die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome entwickelt und validiert wurde. Kleinzellige Bronchialkarzinome sollten auch nach diesem TNM-System klassifiziert werden. Da kleinzellige Bronchialkarzinome bisher überwiegend nach der Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALG) in „Limited disease (LD)“ bzw. „Extensive disease (ED)“ eingeteilt wurden, liegen für diese Tumorentität kaum prognostische Daten aus der TNM-Klassifikation vor.

Unter LD wird dabei ein auf den initialen Hemithorax begrenzten Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Ergebnis verstanden. Unter ED wird jede Ausbreitung über das LD hinaus bezeichnet. Einschränkend wird von einigen Gruppen ein zytologisch maligner Pleuraerguß auch dem „Extensive disease“ zugerechnet (146).

Eine besondere Bedeutung kommt dem TNM-Staging mediastinaler Lymphknoten zu.

Ein zentrales Problem ist der sichere Nachweis und die genaue Lokalisierung hilärer oder mediastinaler Lymphknoten-Metastasen (4,12,14,16,12,21,23, 27,28,29,36,52, 53,55,60,103,106,111,124).

Dieser sogenannte N-Faktor entscheidet in hohem Maße über die Operabilität eines Bronchialkarzinoms, technisch operabel gelten die Stadien I-II sowie mit Einschränkungen das Stadium IIIa (115,144).

Die Bedeutung des Lymphknoten-Stagings auf die Prognose des Überlebens wurde 2009 in der folgenden Abbildung dargestellt:

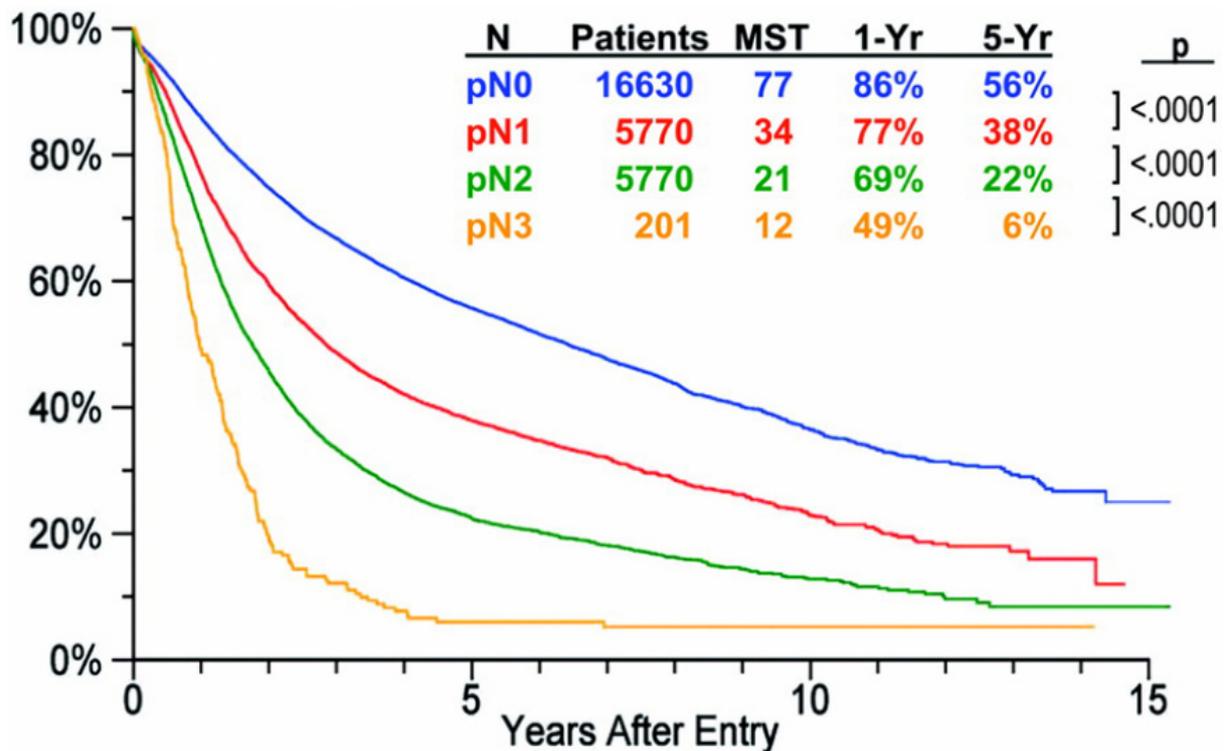


Abbildung 1. Gesamt-Überleben nach pN-Stadium (jedes cT und cM0-Stadium) unter Verwendung der IASLC Klassifikation (modifiziert von 148, angelehnt an 150)

Bei Nachweis eines kontralateral mediastinal metastasierten Bronchialkarzinoms liegt ein N3-Lymphknoten-Status und somit mindestens ein TNM-Stadium IIIb vor. Bei diesem Stadium ist eine operative Therapie in der Regel obsolet, möglicherweise ist eine Chemotherapie indiziert (12,115,120). Somit werden dem Patienten bei frühem Nachweis von kontralateralen Lymphknoten-Metastasen unnötige belastende operative Eingriffe und dem Gesundheitssystem unnötige Kosten erspart (162).

Die Therapie des NSCLC im Stadium I und II ist die radikale Resektion mit systematischer Lymphknotenresektion, wenn der Patient operabel ist. Ist bei einer R1-Resektion keine Nachresektion möglich, wird eine Nachbestrahlung des OP-Gebietes empfohlen, ebenfalls sollten nicht operable Patienten im Stadium I und II bestrahlt werden.

Eine postoperative Chemotherapie (häufig eine cisplatinhaltige Kombination mit Vinorelbin) wird im Stadium II bzw. IIIA empfohlen, im Stadium IB sollte eine individuelle Therapieentscheidung erfolgen.

Für Patienten in den IIIA-Stadien werden – abhängig von dem Verteilungsmuster- eine adjuvante Chemotherapie bzw. eine primäre Operation jeweils mit oder ohne Radiatio empfohlen (146).

Im Stadium IIIB/IV sollte, falls vom Allgemeinzustand möglich, eine cisplatinbasierte Chemotherapie eingesetzt werden. Zusätzlich ist eine Gabe von Cetuximab möglich. Subgruppen profitieren jeweils von Bevacizumab und Gefitinib. Eine definitive Strahlentherapie ist im IIIB-Stadium bei Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie möglich (146).

Das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) im Stadium T1-2 N0-1 M0 (entsprechend „very limited disease“) sollte primär operiert werden, wenn keine Kontraindikationen bestehen. Nach operativer Resektion wird neben der adjuvanten Chemotherapie eine prophylaktische Radiatio des Schädels empfohlen. Eine Mediastinalbestrahlung wird bei R1/2-Resektion sowie bei N2-Tumoren empfohlen und kann bei N1-Tumoren erwogen werden. Für Patienten mit fortgeschrittenerem SCLC existieren je nach Verteilungsmuster verschiedene Chemotherapie-Protokolle mit und ohne Bestrahlungs-Option (146).

2.3 Biopische Diagnostik des Bronchialkarzinoms

Trotz Weiterentwicklung der bildgebenden Diagnostik wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronenemissionstomographie (PET) lässt sich mit diesen Untersuchungen nur die Ausdehnung und Lokalisation einer Raumforderung festlegen, die zelluläre Zusammensetzung des Prozesses bleibt unklar.

Große Schwankungen weisen die publizierten Angaben über Sensitivität (57-90%), Spezifität (54-90%) und Treffsicherheit (59-82%) der CT bei der Beurteilung des mediastinalen Lymphknoten-Status auf (105,114,115,126).

Suspekte mediastinale Lymphknoten oder Raumforderungen sollten deshalb, soweit der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt, immer histologisch bzw. zytologisch bestätigt werden. Wie unter 2.2 beschrieben, sind ein exaktes Tumorstaging und eine zytologische bzw. histologische Diagnose für die Prüfung der Resektionsfähigkeit gerade in frühen Stadien einer Tumor-Erkrankung von essentieller Bedeutung (25,28,29,30,52,115,145,162).

Das Vorgehen zur Diagnostik eines Bronchialkarzinoms folgt einem Stufenschema.

Das erste Ziel sollte der möglichst frühzeitige Gewinn bioptischen Materials sein, dann in zweiter Linie die Festlegung des Tumorstadiums (115).

Gold-Standard im Rahmen des Basis-Programms sind Anamnese, Labor, Röntgen-Thorax in zwei Ebenen und ein Thorax-CT mit Oberbauchanschnitt bis zu den Nebennieren, eine Sonographie des Abdomens sowie die Durchführung einer Bronchoskopie, die dann gleich um eine – ggf. ultraschallgesteuerte - transtracheale oder transbroncheale Biopsie bzw. der Durchführung einer Bürstenzytologie erweitert werden kann (51,104,113,115,120,121,127,128).

Alternativen zur Materialgewinnung sind Punktionen im Rahmen einer Mediastinoskopie oder Thorakoskopie, die CT-gesteuerte Punktion und die transösophageale endosonographisch gesteuerte Punktion.

Folgend Tabelle 4 als Beispiel für einen diagnostischen Stufenplan bei V.a. ein Bronchialkarzinom.

<u>Diagnostischer Stufenplan bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom</u>	
- Erstprogramm (Anamnese, Labor, Röntgen-Thorax, CT-Thorax, Bronchoskopie)	
- erweiterte Diagnostik zur Histologie:	
	- Bronchoskopie mit: - broncheoalveolärer Lavage
	- Bürstenbiopsie
	- transbronchealer Lungenbiopsie
	- transtrachealer/-bronchialer
Lymphknotenbiopsie	
	- * diagnostischer Standort der EUS-FNA
	- Mediastinoskopie
	- transthorakale Biopsie (Sonographie / CT)
	- Thorakoskopie
	- parasternale Thorakostomie
	- Probethorakotomie

Tabelle 4: Diagnostischer Stufenplan nach Häussinger (115), * hier modifiziert

2.3.1 Bronchoskopisch gesteuerte Biopsie

Nach dem diagnostischem Stufenplan kommt in erster Linie die Bronchoskopie mit dem Versuch, bioptisches Material zu gewinnen, in Frage (62,102,104,115,118,120,121,134,151, 152).

Technisch sind hierbei paratracheale und (sub)hiläre Lymphknoten mit einer durch den Arbeitskanal geführten Nadel erreichbar, wobei eine gezielte Punktion eines mediastinalen Prozesses nur mit Hilfe einer Leitstruktur, z.B. einer Tracheal- oder Bronchuskompression durch einen vergrößerten Lymphknoten in unmittelbarer Nähe des Tracheobronchialsystems, einer Tumordinvasion in das Tracheobronchialsystem, oder aber sonographisch gesteuert, möglich ist (102,118,128,131,141,151,152).

Insbesondere bei peripheren Bronchialcarcinomen gelingt der transbronchialen Nadelbiopsie (TBNA) bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom häufig keine histologische oder zytologische Sicherung. Die Sensitivität der transtrachealen/transbronchialen Biopsie reicht - von der Lage und Größe der mediastinalen Lymphknoten abhängig - von 36% bis hin zu 86% - letzteres bei Lymphknoten, die größer sind als 1cm und die parahilär und/oder subkarinal

gelegen sind (6,51,54,102,104,113,115,118,131,134,138,141,145,151,152). Durch Kombinationen verschiedener bronchoskopischer Verfahren wie Zangenbiopsien, zytologische Untersuchung von Lavageflüssigkeit, Bürstenabstrichen, Feinnadelaspirationen konnte die Sensitivität in der Diagnostik peripherer Lungenkarzinome erhöht werden (137,152).

Roche et al. erhöhten in einer kleinen Studie mit 25 Patienten die Sensitivität Ihrer transtrachealen Feinnadelaspiration von 18,8% auf 81,8% durch Anwesenheit eines Pathologen, der sofort untersuchte, ob adäquates Material vorlag (103), so dass eine Wiederholung der Punktion noch in der gleichen Untersuchung möglich war.

Die Komplikationsrate der TBNA ist gering, Arroliga et Matthay berichten von 0,5% Pneumothoraxes und 0,01% signifikanten Blutungen als Folge der Punktion (118), Harrow et al. beschreiben Komplikationen bei 1,7% (141). Die TBNA erreicht mediastinale Lymphknoten der ATS-Stationen 2, 4, 7 und 10 (51,54,123,126).

2.3.2 Endosonographisch transbronchial gesteuerte Punktion (EBUS)

Der endobronchiale Ultraschall (EBUS) weist nach Okamoto et al. mit einer Sensitivität von 67%, einer Spezifität von 92% und einer Gesamt-Trefferquote von 88% mediastinale und hiläre Lymphknoten-Metastasen nach, sichert jedoch alleine keine Zytologie (127).

Die Kombination von EBUS und TBNA führt zu einer Zunahme der Punktionsausbeute, vor allem bei den nicht subcarinal gelegenen Lymphknoten (123, 128,131).

In einer Studie, in der bei Patienten nach Induktions-Chemotherapie bei Bronchialkarzinom vor Thorakotomie ein Restaging mediastinaler Lymphknoten erfolgte, zeigte die EBUS-TBNA eine Sensitivität von 70%, eine Spezifität von 100% und eine Gesamt-Trefferquote von 75% (130). Wallace et al. wiesen in einer prospektiven Studie eine Sensitivität von 69%, eine Spezifität von 100% und einen negativ prädiktiven Wert von 88% nach (131), inzwischen ist diese Methode weit verbreitet (143,151,152).

Somit ist die Rolle der (endosonographisch gesteuerten) bronchoskopischen Feinnadelbiopsie bezüglich der zytologischen/histologischen Tumordiagnose und des Lymphknoten-Stagings wichtig, aber in einigen mediastinalen Regionen stark limitiert.

2.3.3 Biopsien im Rahmen einer Mediastinoskopie oder Thorakoskopie

Mediastinoskopie:

Wegen der mangelnden Zuverlässigkeit bildgebender Verfahren und percutaner Biopsien beinhaltete das mediastinale Staging früher häufig eine cervikale Mediastinoskopie, wobei hier eine Beurteilung vergrößerter paratrachealer, tracheobronchialer und ventraler Bifurkationslymphknoten möglich war (4,6,16,18,30,12,36,114,123,125); entsprechend den ATS-Lymphknotenstationen 1,2R, 2L, 3, 4R, 4L, und eingeschränkt 7, 10R, 10L (125,145). Die Mediastinoskopie ist inzwischen aber nicht mehr „Gold Standard“ unter den Untersuchungen mediastinaler Lymphknoten (145).

Die Lymphknotenstationen 5 und 6 waren über diesen Zugangsweg mit Hilfe der sogenannten erweiterten cervicalen Mediastinoskopie erreichbar (145).

In manchen Zentren erfolgte bei entsprechenden computertomographischen Befunden eine anteriore parasternale Mediastinoskopie, auch „Chamberlain procedure“ genannt, die nur das vordere Mediastinum und das aortopulmonale Fenster, entsprechend den ATS-Lymphknotenstationen 5 und 6 einzusehen vermochte (8,52,114,3145).

Die cervicale Mediastinoskopie zum Nachweis mediastinaler Lymphknotenmetastasen hat eine Sensitivität von 72 – 91 % und eine Spezifität von 99-100 % sowie einen positiv prädiktiven Wert von ca. 100%, einen negativ prädiktiven Wert von 96 - 99% und eine Accuracy von ca. 97%. (8,10,12,14, 15,16,25,27,32,34,96,109,111,145,151). Die Komplikationsrate liegt bei 0-5 %, beschrieben werden hier Pneumothoraces, N. laryngeus recurrenz-Verletzungen, Blutungen, Herzrhythmusstörungen und in Einzelfällen tödliche Verläufe (8,14,20,25,31,32,33,36,38,85,111,145). Je nach Zentrum ist für diese Eingriffe eine Intubations-Anästhesie notwendig (8,6, 36), es gibt auch Zentren, in denen Mediastinoskopien ambulant durchgeführt werden (89,139,145).

Ähnliche Zahlen gelten für die erweiterte cervicale Mediastinoskopie („extended cervical mediastinoscopy“), die zusätzlich paraaortale und subaortale Lymphknoten, nämlich die Stationen 5 und 6 nach ATS, erreichen kann (96,151), wobei im aortopulmonalen Fenster allerdings noch 9-11% falsch-negative Befunde verbleiben (125).

In einer retrospektiven Studie bei Patienten, die sich mit einem Bronchialcarcinom vorstellten, welches initial als operabel eingeschätzt wurde, führten 37% der 830 Mediastinoskopien zu einer Änderung des therapeutischen Procedere. Aufgrund des Nachweises von Lymphknoten-Metastasen wurde bei diesen Patienten keine Thorakotomie durchgeführt (14). Diskutiert wird in diesem Zusammenhang noch, ob eine kleine Untergruppe von Patienten mit NSCBC im N2-Stadium nicht doch von einer operativen Therapie profitieren könne (36,37,14).

Die anteriore Mediastinoskopie findet bei strikt anterior gelegenen Prozessen Verwendung und wurde wegen dieses eingeschränkten Untersuchungsbereiches auch schon früher selten durchgeführt. Komplikationen wie Phrenicuspareesen oder Blutungen sind hier sehr selten (6, 8,38,89). Da der Eingriff meist extrapleural erfolgt, sinkt auch das Risiko einer möglichen intrapleuralen Tumorzellverschleppung (8). Die Sensitivität wird mit 87-88% angegeben (8,145), die Untersuchungszahlen sind allerdings deutlich rückläufig, so dass hier kaum noch aktuelle Statistiken existieren – manche Zentren führen statt der anterioren Mediastinoskopie fast nur noch Thorakoskopien zum Staging durch, da thorakoskopisch zusätzlich die sonst schwer zugänglichen Bereiche wie die retrotrachealen subcarinalen Lymphknoten und die Pleurahöhle erfassbar sind (4,6,8,18).

Thorakoskopie:

Das untere Mediastinum ist nur mittels einer Thorakoskopie zu beurteilen, allerdings entziehen sich die kontralateralen Lymphknoten der Beurteilung. Einsehbar sind die ATS-Lymphknotenstationen 5,6,7,8,9 (145).

Auch diese Untersuchung ist mit dem Risiko von Nachblutungen, Infektionen, Trachealverletzungen, Pneumothoraces, Gas-Embolien, Verletzungen des N. laryngeus recurrenz sowie dem Verursachen von Implantationsmetastasen verbunden. Mortalitätsraten von 0 – 0,09% werden beschrieben (4,11,13). Durch routinemäßig verwendete postoperative Thoraxdrainagen wie bei Gossot et al.(10) wird das Risiko postoperativer Pneumothoraces reduziert, der Aufwand und die Dauer des stationären Aufenthaltes jedoch erhöht. Auch die für die Asservierung mediastinaler Lymphknoten notwendige Allgemeinnarkose mit Doppellumen-Tubus erhöht die Komplikationsrate (insgesamt bei 1,5%-11%), den diagnostischen Aufwand und die Kosten der Thorakoskopie (8,9,10,19,20,35,79,82). Nicht zu vernachlässigen sind die postoperativen Schmerzen, zu denen aber in der Literatur keine zuverlässigen Angaben zu finden sind. Andererseits sind mit diesem Eingriff therapeutische

Resektionen bei benignen Prozessen und Lobektomien bei NSCBC im Stadium I möglich (4,6,8).

Zusätzlich zu den beschriebenen 4% Komplikationen unter Thorakoskopien war bei Krasna et. al. (35) bei 8% der Eingriffe aus verschiedenen anderen Gründen ein Wechsel auf eine offene Thorakotomie, mit ihrerseits erhöhten Risiken, notwendig.

Die Sensitivität der Thorakoskopie zum Malignitätsnachweis liegt bei 88-100%, die Spezifität bei 95-100%, der positive prädiktive Wert bei 98% sowie der negative prädiktive Wert bei 78% (8,9,10,18).

Wegen der sich ergänzenden Areale empfehlen manche Autoren die Kombination von cervicaler Mediastinoskopie und Thorakoskopie (6,7).

2.3.4 Perkutane Biopsien, CT- und sonographisch gesteuert

Die herkömmliche bildgebende Diagnostik mittels Thorax-CT definiert meist mediastinale Lymphknoten ab 1 cm Durchmesser als malignitätsverdächtig, wobei dies jedoch keine sichere Dignitätsbeurteilung zulässt (56,105,106).

In einer prospektiven Studie von Gdeedo et al. waren 59% der computertomographisch nachgewiesenen über 1 cm vergrößerten Lymphknoten in der pathologischen Untersuchung ohne Hinweis für Malignität (34).

Dienemann et al. fanden bei Lymphknoten über 2 cm nur 50 % tumorbefallen (117). Häufige Ursachen für nicht maligne Lymphknotenvergrößerungen sind entzündliche Veränderungen: Dillemann et al. beobachten in Ihrer Studiengruppe geographisch bedingt eine erhöhte Inzidenz an Pneumokoniosen und Anthrakosen (109) als Ursachen für nicht-maligne mediastinale Lymphknotenvergrößerungen.

Andererseits besteht ein Problem bei der Beurteilung von Tumorabsiedelungen in kleinen Lymphknoten mit Durchmessern unter 1 cm (40).

Das Problem der Tumor-positiven LK normaler Größe sowie der Tumor-negativen vergrößerten LK wird immer wieder in den Publikationen thematisiert (25,84,114), eine Lösung für dieses Problem ist bisher nicht gefunden worden.

Die Sensitivität des computertomographischen Nachweises metastatisch infiltrierter mediastinaler Lymphknoten –Metastasen liegt bei 57-90%, die Spezifität bei 54-90%, die Gesamt-Trefferquote (Overall-accuracy) bei 59-82%, der positiv prädiktive Wert bei 41-61% und der negative prädiktive Wert bei 77-86% (6,12,15,32,34,36,39,40,47,48, 50,62,84,

90,91,105,106,114,126). In einer weiteren Studie von Izbicki et al. gelang es die Spezifität auf 93% zu erhöhen, dabei sank allerdings die Sensitivität auf 29% (81), ähnliches zeigt sich auch in einer Studie von Kondo et al.(21).

Somit muss der Trend, sich beim mediastinalen Lymphknoten-Staging allein auf die CT zu stützen, hinterfragt werden (84,114,115,117,144). Die CT bleibt aber, den Empfehlungen des American College of Chest Physicians (ACCP) in ihren Leitlinien von 2007 und den aktuellen Deutschen Leitlinien zur Diagnostik des Lungenkarzinoms entsprechend, ein wesentlicher diagnostischer Baustein (119,146).

Wenn bronchoskopisch keine aussagefähige Zytologie zu erhalten war, wird häufig – falls technisch möglich - entweder eine CT- oder bei Kontakt des Tumors mit der Thoraxwand eine sonographisch (5,99,100) gesteuerte transthorakale Nadelbiopsie (TTNA) eines mediastinalen Lymphknotens bzw. einer mediastinalen Raumforderung erwogen. Diese Punktionen erreichen Sensitivitäten von bis zu 94 % bzw. 96% (5), sind jedoch angesichts der o.g. Schwächen der CT in der Beurteilung mediastinaler Lymphknoten sowie der Erreichbarkeit der Lymphknoten limitiert (5, 30,68,80,86,87,99,100,108,110,116).

Dadurch, dass fast nur Patienten mit vergrößerten mediastinalen Lymphknoten über 1,5 cm eine CT-gesteuerte TTNA erhalten, findet eine Vorselektion statt, die unter anderem die Häufigkeit von Karzinomen im untersuchten Kollektiv beeinflusst (145).

Die computertomographisch gesteuerte transthorakale Nadelbiopsie ist durch Atemexkursionen und Verletzungsgefahr von Organen limitiert, es sind ernste Komplikationen wie Pneumothoraces oder Hämoptysen in bis zu 6,3% beschrieben (68,86,110,112). Andere Studien zeigte sogar in bis zu 22% Pneumothoraces, die jedoch meist konservativ behandelt werden konnten (86,100,145). Bei Herdbefunden kleiner als 2cm fanden sich nicht nur geringere Sicherungsraten, sondern auch deutlich erhöhte Komplikationsraten (80).

Die sonographisch gesteuerte transthorakale Nadelbiopsie ist durch limitierte Sichtverhältnisse und Thoraxbewegungen erschwert, bei brustwandständigen Tumoren jedoch möglich (146). Es ist eine kontinuierliche Darstellung der Raumforderung und ein ausreichender Sicherheitsabstand zu großen Gefäßen vonnöten (99). Die Inzidenz eines Pneumothorax lag in einer Studie von Weisbrod et al. bei 18,3% (100).

Folgende Tabelle fasst die Komplikationen und Mortalitäten der verschiedenen bisher beschriebenen Formen bioptischer Diagnostik des Bronchialkarzinoms zusammen:

	Größere Komplikationen	Letalität	Einzelkomplikationen und Anmerkungen
Bronchoskopie	0,08 %	0,01 %	
Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie	2 %	0,2 %	5,5 % Pneumothorax, davon etwa 50 % drainagepflichtig; Blutungen bei „normalen Patienten“ 1-4 %, bei immmsupprimierten 25%, bei urämischen 45%
Thorakoskopie		0,02 – 0,08 %	Immer Thoraxdrainage nötig; Blutung 0,1 %, Luftembolie < 0,05 %
Transthorakale Punktion mit größeren Nadeln (18 Gauge)		0,2 – 0,5 %	Pneumothorax 20 – 25 %, Hämophysen 10 – 15 %
Transthorakale Feinnadel -punktion (20-25 Gauge)			Pneumothorax 10 – 39 %
Mediastinoskopie	3 – 4 %	0,1 %	
Thorakotomie	3 – 4 %	< 1 – 1,8 %	Immer Thoraxdrainage

Tabelle 5: Komplikationen der technischen Untersuchungen zur Diagnostik mediastinaler Raumforderungen (104).

2.4 Diagnostik mittels MRT und PET

Trotz höherer Auflösung ist auch die Magnetresonanztomographie (MRT) ebenso wie die CT nicht ausreichend in der Lage, benigne von malignen Lymphknoten zu differenzieren (25,90,92,98,115) und wird in den aktuellen Deutschen Leitlinien nicht in der diagnostischen Routine des mediastinalen staging eines NSCLC empfohlen (146).

Die Positronenemissionstomographie (PET) kann mir Hilfe markierter Fluoro-2-desoxyglukose (FDG-PET) verstärkt metabolisch aktive Gewebe, wie z.B. in malignen

Tumoren, darstellen. In der Beurteilung mediastinaler Lymphknoten bei Patienten mit Bronchialkarzinomen werden Sensitivitäten von 70-91 %, Spezifitäten von 67-98 %, positiv-prädiktive Werte von 64-90 %, negativ-prädiktive Werte von 77-97 % sowie eine Gesamterfolgsquote von 73-93% beschrieben (30,33,39,47,48,49,90,91,92,126,144). Ähnlich wie bei der Computertomographie fallen hier je nach Studie stark differierende Resultate auf. Akute oder chronische Entzündungen wie Tuberkulose, Sarkoidose, Histoplasmose etc. können eine falsch-positive vermehrte Glucoseaufnahme bewirken und weniger aggressive Tumore können zu falsch-negativen Ergebnissen führen (49,92,115,123,126).

Maligne Lymphknoten unter 7mm Durchmesser waren bei Sasaki et al. in 100% falsch-negativ (90), Lymphknoten nahe am Primärtumor können durch diesen gewissermaßen überstrahlt und nicht mehr erkannt werden (126). Nach Einschätzung in der aktuellen Deutschen S3-Leitlinien zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms leistet die FDG-PET-Untersuchung wesentliche Beiträge zum Lymphknoten-Staging (146)

Eine Verbesserung der PET-Ergebnisse ist durch eine Kombination mit CT-Bildern möglich (49,92,91,115,126,146).

2.5 Transösophageale Endosonographie

Die Endosonographie (EUS) wurde zu Beginn der 80er Jahre ursprünglich entwickelt, um das Pankreas zu beurteilen. Mittels eines auf einem Endoskop montierten Ultraschallkopfes, welcher in den Ösophagus eingeführt wurde, konnte ein 360°-Bild, senkrecht zur Achse des Endoskop-Kopfes stehend, erzeugt werden (Radialscan).

Bis 1992 konnte endosonographisch zwischen benignen und malignen Mediastinal-Lymphknoten bzw. Tumoren nur mit Hilfe sonomorphologischer Kriterien wie Größe, Form, Konturunregelmäßigkeiten und Echogenität unterschieden werden (20,21,22,23,24,60,62,66,165).

Je nachdem, ob gewisse mediastinale Areale ausgeschlossen wurden (z.B: die prätracheale Region, die ja unerreichbar für die Endosonographie ist) und je nach Wertung der Kriterien (z.B. ab welcher Größe ein Lymphknoten als suspekt gilt und wieviel Malignitätskriterien vorhanden sein müssen) lag die Sensitivität zwischen 39-94%, die Spezifität zwischen 71-97,5 %, der positiv prädiktive Wert zwischen 41-83%, der negativ prädiktive Wert zwischen 73 -96,7 % sowie die technische Trefferquote (Overall- accuracy) bei 71-92,9 % (20,21,22,23,24,62,66,126,164,165,166,167,168,169,171).

Nachteile waren die schwankenden, stark untersucherabhängigen Ergebnisse sowie das Fehlen histologisch/zytologischer Proben und somit einer Tumortypisierung.

Schüder et al. problematisierten vor allem die Anzahl der endosonographisch fälschlicherweise maligne eingestuften mediastinalen Lymphknoten. Häufig stellte sich in diesen Fällen eine Anthrasilikose heraus (24). 37 % der Untersuchten waren allerdings im Bergwerk beschäftigt, so dass hier eine Vorektion des Patientenguts vorlag. Außerdem fehlte nach wie vor ein direkter Nachweis der Tumor-Entität (60).

Trotz der eingeschränkten Differenzierungsmöglichkeiten beeinflusste und veränderte diese Diagnostik in bis zu 74% das weitere klinische Vorgehen (20,94,95).

Aufgrund der hohen sonographischen Auflösung der Echoendoskope können sogar 3 mm durchmessende Prozesse endosonographisch zur Darstellung gebracht werden (125).

In dem Vergleich zu der Computertomographie konnte die Endosonographie eine Überlegenheit in der Diagnostik mediastinaler Lymphknoten-Metastasen in dem endosonographisch beurteilbaren Bereich belegen (20,21,22,23,24,62).

Das vordere obere Mediastinum und die prätracheale Region ist allerdings durch die transösophageale Endosonographie nicht einsehbar und bleibt somit in der Bildgebung der CT und der MRT sowie der transbronchialen Sonographie vorbehalten, so dass sich letztere nicht in Konkurrenz befindet, sondern eine sinnvolle, nahezu komplementäre Ergänzung der transösophagealen Endosonographie darstellt (123,125,132).

Eine weitere Verbesserung der Endosonographie wird inzwischen durch die endosonographische Elastographie erhofft, wobei noch Schwächen in der zu subjektiven Beurteilung der farbigen Bilder bestehen und die Spezifität noch verbessert werden muss (77,78).

2.6 Endosonographisch gesteuerte transösophageale Feinnadelpunktion (EUS-FNA)

2.6.1 Geschichtliche Entwicklung und Technik der EUS-FNA

1992 erfolgte die klinische Einführung der endosonographisch gesteuerten Materialentnahme mittels Nadelaspiration durch Vilmann, wobei bis zur Einführung des Longitudinal-Scans nur der Horizontal-Scan mit technisch schwierigerer Punktion und daher reduzierter Trefferquote Verwendung fand. Bei dem Horizontal-Scan muss der Untersucher nach endosonographischer

Lokalisation der Raumforderung das Gerät nach cranial bewegen, um dann nach caudal in das Zielareal punktieren zu können.

Dabei kann der Untersucher die verdächtige Struktur nicht mehr sehen, die Nadel zeigt sich nur als Punkt in dem sonographischen Bild (44,71).

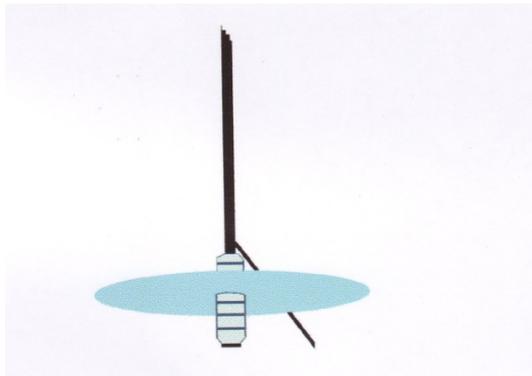


Abbildung 2:

Radialscan mit Punktionsschere

(nach 63)

Bei dem aus diesem Grunde dann später eingeführten Linear-Scan dagegen kann der Untersucher die Raumforderung ununterbrochen sehen und während der Punktion verfolgen, wie sich die Hohlnadel in der Raumforderung bewegt (63). Manche Lymphknoten besitzen festere Kapseln und haben die Tendenz, der Nadel auszuweichen. Dies sieht der Untersucher sofort und kann durch genauere Positionierung des Endoskopes und etwas ruckartigeres Eindringen in den Lymphknoten ein Ausweichen verhindern.

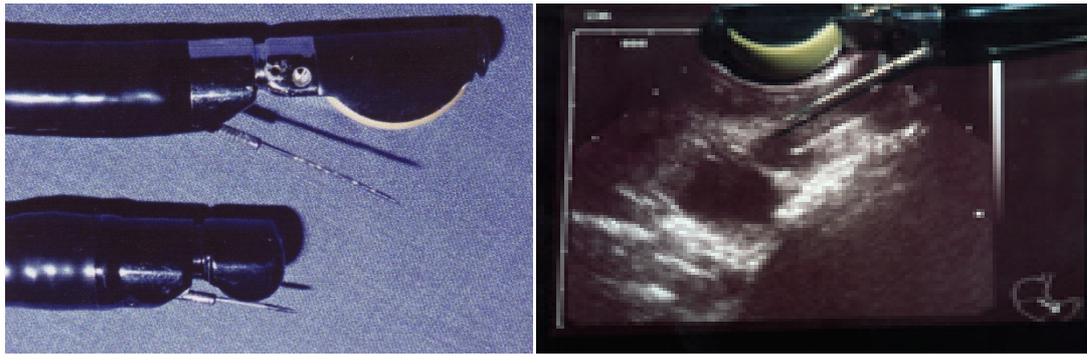


Abbildung 3: Linear-Scan-Endoskope. Abbildung 4: Endoskop, welches auf ein Punktionsbild gelegt wurde, um die Punktion mittels Linear-Scan zu verdeutlichen.
(Mit Erlaubnis von Prof. Dr. A. Fritscher-Ravens)

In einem Vergleich zwischen Linear- und Horizontal-Scan zeigten Gress et al. bei dem Linear-Scan eine diagnostische Trefferquote (Accuracy) von 90%, bei dem Horizontal-Scan eine von 81%. Die Komplikationsrate lag bei 0,8% mit dem Linear- und bei 4,0% mit dem Horizontal-Scan (93). Weiterhin berichteten sie, mit dem Linear-Scan kleinere sowie weiter entfernte Lymphknoten punktieren zu können und warnten vor einem signifikant höheren Risiko der Punktionen mit dem Radial-Scan.

2.6.2 Diagnostische Genauigkeit im Staging des Bronchialkarzinoms

Mit zunehmender Erfahrung und Geschicklichkeit der endoskopischen Untersucher bei der EUS-FNA unter Einsatz des Linear-Scans sank die Rate unzulänglicher Aspiarte.

	Anzahl der Punktionen	Inadäquate Aspiration	Sensitivität	Spezifität	Diagnostische Erfolgsrate	Komplikationen
Giovannini et al. (1995)	n = 42	11 %	85 %	100 %	85 %	0
Wiersema et al. (1997) ‡	n = 192	4,2 %	92 %	93 %	92 %	1,1 %
Janssen et al. (1998)	n = 35	3 %	n.a.	n.a.	91 %	0
Fritscher-	n = 56	3 %	95 %	100 %	96 %	0

Ravens et al. (1999)						
Fritscher- Ravens et al. (2000)	n = 35	0 %	96 %	100 %	97 %	0

Tabelle 5. Verbesserung der Erfolgsraten im Laufe der Jahre anhand einiger Studiendaten

Legende: ‡ alle Lymphknoten in der Umgebung des oberen Gastrointestinaltraktes

- Histologiegewinnung

Die Auflistung von Studien in Tabelle 5 zeigt eine Lernkurve betreffs der Erfolgsquote endosonographisch gesteuerter Feinnadelaspirationen im Mediastinum (64,66,69,88,58). Die Untersuchung von Wiersema et al. bezieht auch extrathorakale Lymphknoten mit ein.

Wie schon zuvor erwähnt, definiert die herkömmliche bildgebende Diagnostik mittels CT-Thorax den Nachweis mediastinaler Raumforderungen meist ab einem Durchmesser von ca. 1 cm als malignitätsverdächtig.

Mit der transösophagealen Endosonographie lassen sich mediastinale Tumore genauer darstellen, (d.h. mit mehr Beurteilungskriterien, wie z.B. Form, Begrenzung, Echogenität (122)) als mit der CT. Weiterhin können durch die EUS-FNA – insbesondere im dorsalen Mediastinum – Lymphknoten ab 3-5mm Durchmesser im Umkreis von bis zu 7 cm des Ösophagus, soweit nicht von Trachea oder Bronchien beeinträchtigt, sicher punktiert werden. (66,69,70,123,125,126). Eine Meta-Analyse von Puli et al. konnte nachweisen, dass die gepoolte Sensitivität der EUS mediastinaler Lymphknoten von 84,7% mittels EUS-FNA auf 88% stieg und dass die Spezifität durch die FNA von 84,6% auf 96,4% stieg (169).

Eloubeidi et al. kamen in einem direkten Vergleich zwischen EUS-FNA, CT und PET zu dem Schluss, dass in der Beurteilung posteriorer mediastinaler Lymphknoten die EUS-FNA am treffsichersten war und die höchste Vorhersagekraft hatte, in 57% der Patienten konnten letztendlich unnötige chirurgische Interventionen verhindert werden (129). Bei Kramer et al konnten durch die EUS-FNA in 62% der Fälle chirurgische Eingriffe verhindert werden (170).

In einer Metaanalyse von Micames et al. wird bei unauffälligen computertomographischen Mediastinalverhältnissen eine EUS-FNA empfohlen, um unnötige chirurgische Eingriffe, bei im CT übersehenen mediastinalen Lymphknoten-Metastasen, zu verhindern (125).

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass es für alle diese Techniken – sei es Mediastinoskopie, Thorakoskopie, transthorakale Nadel-Biopsie, TBNA oder EUS-FNA – je nach mediastinaler Lymphknotenlokalisation Vor- und Nachteile gibt.

Die Frage, die immer gestellt werden muss, ist, welche Untersuchung bietet im Einzelfall die besten Informationen und ist dabei verhältnismäßig wenig invasiv. Hier zeigt die EUS-FNA viel Potential - vor allem, wenn komplementäre Untersuchungen, wie die TBUS mit TBNA mit einbezogen werden (123,131).

Unter oft optimaler Sichtkontrolle des Punktionsvorganges bei der EUS-FNA sind auch Punktionen in unmittelbarer Nähe zu den großen Gefäßen oder zum Herzen gelegener Herdbefunde möglich (123) und auch in der hier vorgelegten Studie ohne Komplikationen durchgeführt worden.

Warum die endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration sich trotz der Verbesserungen durch die neue Technik erst zögernd durchsetzte, lässt sich neben o.g. Lernkurve der Endoskopiker auch mit den fortschreitenden Entwicklungen der Zytologie und Immunzytochemie erklären.

Die so gewonnenen Zytologien beeinflussten z.B. bei Gress et al. (62,93) in bis zu 95% das weitere klinische Vorgehen und verhinderten unnötige chirurgische Eingriffe. Weitere Studien stützen diese These und unterstreichen die Effektivität und Komplikationsarmut der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion (44,45,58,64,65,66,67).

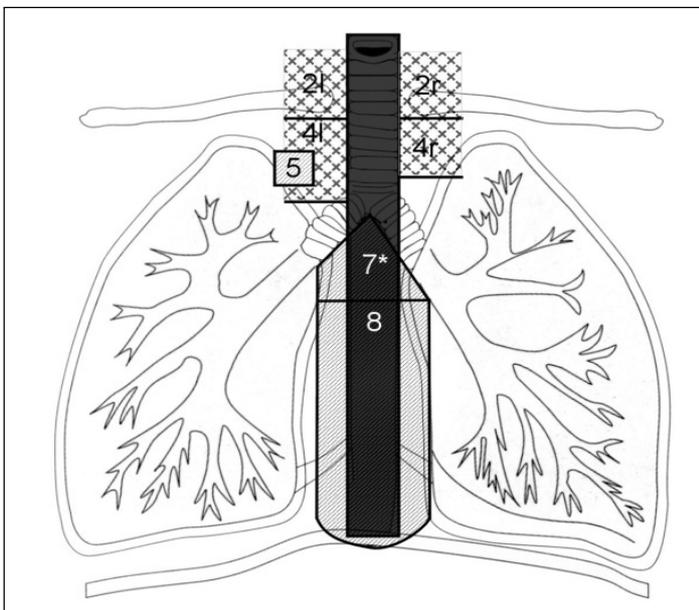
Eine Metaanalyse von 18 Studien durch Micames et al. zeigte 2007, dass mit der EUS-FNA 83% der Patienten mit positivem mediastinalem Lymphknoten-Status (gepoolte Sensitivität) und 97% der Patienten mit negativen mediastinalen Lymphknoten (gepoolte Spezifität) identifiziert werden konnten (125). In einer Subanalyse konnte er nachweisen, dass die höchsten Sensitivitäten und Spezifitäten bei Patienten mit auffälligem Lymphknotenstatus im CT zu finden waren (Sensitivität 90%,Spezifität 97%).

In der aktuellen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms wird dementsprechend (unter der Zusammenfassung von 5.3. Bildgebung

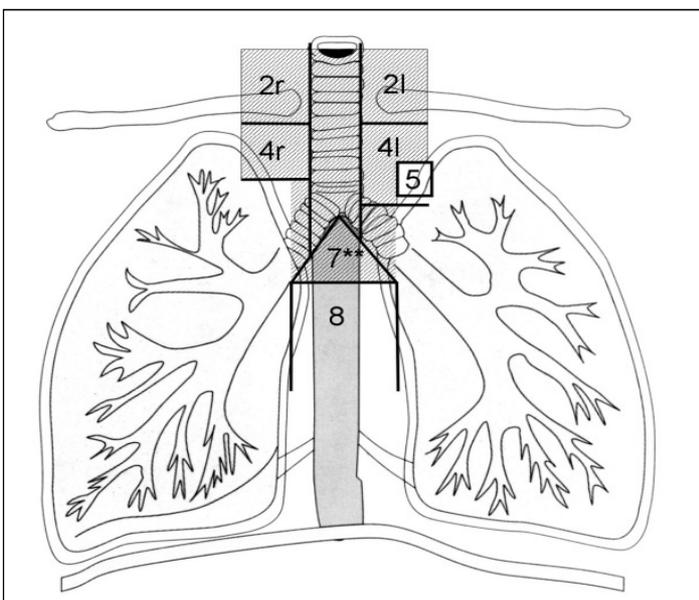
und Diagnosesicherung) ein endosonographisches Nadelbiopsieverfahren nur zur Bestätigung aber nicht zum Ausschluß einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung empfohlen (146).

2.6.3 Limitierungen und Komplikationen der endosonographischen Feinnadelpunktion

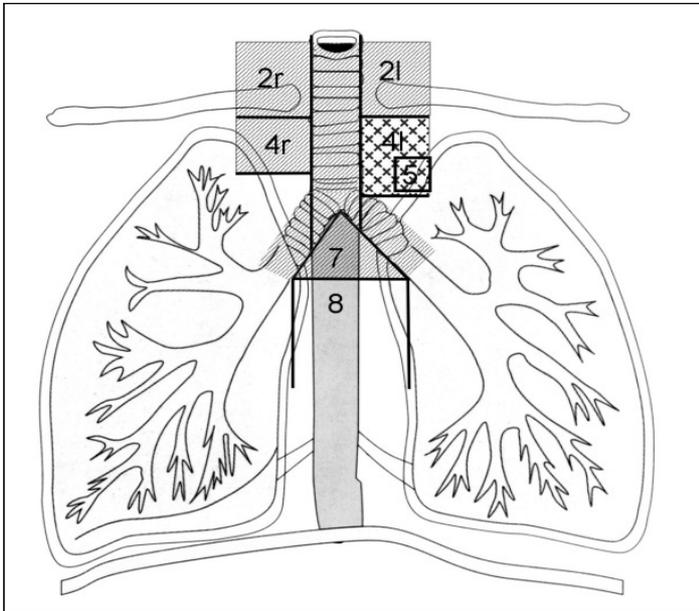
Erreichbar sind von der EUS-FNA die Lymphknotenstationen 2RL, 4RL, 7 (nur posterior), 8, 9 und 5 nach Mountain (52). Die Beurteilbarkeit und die Punktionsmöglichkeiten der Lymphknoten im tracheobronchialen Winkel und paratracheal (insbesondere 2R und 4R) sind aufgrund von Luftartefakten durch Trachea und Hauptbronchien aber eingeschränkt (123,124,125,126). Somit ergeben sich im Vergleich zwischen EUS-FNA, Mediastinoskopie und TBNA folgende Muster der Erreichbarkeit einzelner Lymphknotenstationen:



A: Posteriore Ansicht. Erreichbare LK-Stationen sind grau schraffiert, mit Kreuzen markierte Regionen sind mit der EUS-FNA nur schwer erreichbar.
*Station 7 ist nur von posterior erreichbar.



B: Anteriore Ansicht. Cervical-mediastinoskopisch erreichbare Regionen sind grau schraffiert.
**Station 7 ist nur von anterior erreichbar.



C: Anteriore Ansicht. Mit der TBNA erreichbare Regionen sind grau schraffiert. Mit Kreuzen markierte Regionen liefern mit der TBNA weniger wahrscheinlich positive Zytologien.

Abbildung 5: Verteilung beurteilbarer mediastinaler Lymphknoten durch EUS-FNA (A), Mediastinoskopie (B) und TBNA (C). Lymphknotenstationen nach ATS Einteilung. Diese Graphiken wurden auch schon bei der Veröffentlichung (126) verwendet.

Komplikationen werden in der Literatur sehr selten beschrieben. Unter der Gesamtkomplikationsrate, die um 0,5% bis 1% angegeben wird, werden leichtgradige Komplikationen wie Fieber, Schluckbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen sowie Husten beschrieben. Schwere Komplikationen traten nicht auf (125, 145, 157,191).

Als Kontraindikationen für die Durchführung einer endosonographischen Feinnadelaspiration gelten ein Gefäß im Stichkanal (mittels endosonographischer Doppler-Sonographie lässt sich ein Verdacht erhärten) und eine unzureichende Sicht auf die Zielläsion. Die Endosonographie selber sollte bei bekannter Ösophagusstenose oder Zencker- bzw. Traktions-Divertikel erst nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Erwägung erfolgen.

2.6.4 Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war die Evaluation der diagnostischen Genauigkeit der transösophagealen EUS-FNA bei Verdacht auf das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms.

Primäre Zielparameter waren die Sensitivität und Spezifität.

Als Goldstandard diente das klinische Follow up über mehr als 6 Monate. In Einzelfällen wurde die Diagnose durch weitere Histologien gesichert. Als sekundärer Zielparameter wurde die Komplikationsrate der EUS-FNA beobachtet.

3. Material und Methode

3.1 Patienten

Die Studie umfasst eine prospektive Fallserie von endosonographisch transösophageal gesteuerten Feinnadelpunktionen im Zeitraum von April 1998 bis Juli 1999. Die Untersuchungen wurden durchgeführt an der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie der Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf unter der Leitung von Prof. Dr. N. Soehendra.

Die Patienten wurden in eine Datenbank eingegeben und eine Langzeitbeobachtung angeschlossen, bei der durch mich die Hausärzte telefonisch kontaktiert und nach dem weiteren Verlauf befragt wurden. Es wurde nach dem Befinden des Patienten und nach Ergebnissen weiterer Diagnostik, z.B. Bildgebung oder weitere operative Eingriffe, gefragt. Wenn den Hausärzten keine weiteren Daten vorlagen, wurde der Patient direkt kontaktiert, um weitere Verlaufsinformationen zu erhalten. Daraufhin wurden die initial erhobenen Ergebnisse mit den endgültigen Ergebnissen im Langzeitverlauf verglichen. Die ersten Rückfragen erfolgten bei allen Patienten, die noch lebten, nach 3, 6 und 12 Monaten sowie darüber hinaus, wenn die Patienten noch nachverfolgt werden konnten. Das letzte Follow-Up erfolgte im Jahre 2009, wobei inzwischen viele Patienten nicht mehr gefunden werden konnten, da sich Hausarztpraxis, Telefonnummer und Wohnort geändert hatten.

3.2 Indikation für die EUS-FNA

Einschlusskriterien waren:

- Geschlecht: Männer und Frauen (anamnestisch Ausschluss einer Schwangerschaft)
- Gegebene Indikation zur EUS-FNA

- Patientenaufklärung und schriftlich dokumentierte Einverständniserklärung des Patienten zur EUS-FNA
- Ausreichender Allgemeinzustand für Endoskopie unter Midazolam- und Propofolsedierung (ASA 1-2)
- Endosonographische Darstellbarkeit einer punktablen mediastinalen Raumforderung

Die Ausschlusskriterien setzten sich zusammen aus:

- Patienten mit bekannter Ösophagusstenose
- Vorliegen von Gerinnungsstörungen (Quick-Wert unter 40% bzw. INR größer 3,5 oder PTT größer 60 Sekunden, Thrombopathien)
- Nichtdarstellbarkeit einer endosonographisch punktablen Läsion
- Nicht ausreichender Allgemeinzustand für eine endoskopische Untersuchung mit Midazolam- und Propofolsedierung (entsprechend ASA 3-4)

3.3 Verwendete Geräte und Instrumentarien

Verwendet wurden die elektronischen Linear-Echoendoskope der Firma Pentax (FG 32 UA, FG 34 UA, Pentax GmbH Hamburg) und das Punktionsendoskop der Firma Olympus (Prototyp GF UC 30P, Olympus Opt. Hamburg), wobei die Pentax Geräte in Kombination mit den Ultraschall Prozessoren Hitachi 192 Integral PQ und EUB 525 (Firma Ecoscan GmbH, Wiesbaden) und das Olympus Endoskop in Kombination mit einem Prototyp Prozessor der Firma Acoustic Imaging (Fa. Dornier, Gernersheim) betrieben wurden. Bei beiden Typen handelt es sich um Seitblick-Endoskope (57).

Zur Punktion wurde eine 22 Gauge Hancke-Vilmann Hohlnadel mit einem Überkatheter zum Schutz des Endoskopes (GIP Medizintechnik, Grassau, Germany) verwendet. Die Länge der ausgefahrenen Nadel liegt bei 10cm.

3.4 Durchführung der endosonographischen Feinnadelpunktion

Die Untersuchung des nüchternen Patienten erfolgte in Linksseitenlage unter intravenöser Sedierung mit Midazolam und Propofol sowie Überwachung der Kreislauf- und Atemverhältnisse mit einem Pulsoxymeter. Eine antibiotische Infektionsprophylaxe erfolgte nur bei immunsupprimierten Patienten oder Patienten mit Herzklappenprothesen.

Nach Einführen des Endoskopes in den Ösophagus erfolgte zuerst von caudal nach cranial eine komplette endosonographische Untersuchung der Anatomie, wobei die Schallankopplung

an die Mucosa optional durch das Einbringen von bis zu 5ml Wasser über einen speziellen Kanal in einen über dem Schallkopf befindlichen Ballon verbessert werden konnte.

Als Schallfrequenz ließen sich 5 Mhz oder 7,5 Mhz einstellen. Durch die hohe Auflösung konnten kleine Prozesse ab 5 mm Durchmesser sicher nachgewiesen werden.

Bei dem Vorliegen mehrerer vergrößerter Lymphknoten oder anderer auffälliger Raumforderungen wurde diejenige punktiert, die am auffälligsten (groß und echoarm) und deren Lage von größter klinischer Relevanz war (z.B. kontralateral bei pulmonaler Raumforderung).

Die Positionierung des Endoskopes erfolgte derart, dass die Läsion möglichst von lateral in der längsten Achse punktiert werden konnte, um die Strecke der Zellgewinnung zu verlängern.

Nachdem dopplersonographisch das Vorhandensein von Gefäßen entlang der vorgesehenen Stichführung ausgeschlossen werden konnte, wurde eine 22 Gauge Hancke-Vilmann Hohlneedle mit einem Überkatheter zum Schutz des Endoskopes (GIP Technik, Grassau) durch den Arbeitskanal des Endoskopes vorgeschoben, zur Stabilitätssicherung fest verschraubt und anschließend die Raumforderung unter sonographischer Kontrolle punktiert.



Abbildung 6: Echoarmer Lymphknoten, der soeben von der Punktionsnadel erreicht wurde (58).

Befand sich die Nadel endosonographisch erkennbar in der Zielläsion, wurde das innere Stylet entfernt und eine 10 ml Spritze mit Fixierung (Hepatofix, Firma Braun Melsungen) aufgesetzt, welche den Aspirationssoog aufrecht hielt, während die Nadel zur Gewinnung ausreichenden Materials vier- bis fünfmal vor- und zurückbewegt wurde.

Anschließend wurde der Sog beendet, die Nadel zurückgezogen und das gesamte Nadelsystem aus dem Endoskop entfernt.

Anschließend wurde die Wand des Gastrointestinaltraktes auf Blutungen aus der Punktionsstelle und das punktierte Areal auf Veränderungen in der Echomorphologie untersucht, die Hinweise auf eine Blutung geben könnten.

Nach Beendigung der Untersuchung erfolgte eine Überwachung für zwei Stunden und eine Entlassung nach Abschlussvisite. Ihr Befinden hinsichtlich aufgetretener Komplikationen wurde bei Durchgabe des zytologischen Ergebnisses (innerhalb einer Woche) vom behandelnden Kollegen erfragt.

3.5 Zytologische Aufarbeitung

Das Aspirat wurde mittels erneutem vorsichtigen Einführens des Stylets in das Lumen der Nadel auf mindestens vier Objektträger aufgebracht, dünn mit einem weiteren Objektträger ausgestrichen und dann luftgetrocknet und unfixiert versandt.

Die Ausstrichpräparate wurden in das zytologische Labor Prof. Atay und Topalides in Hannover versandt und dort nach der Papanicolaou Methode gefärbt. Dabei wurden unter zwischenzeitlicher Spülung mit Ethanol die drei Reagenzien Hämatoxylin nach Harris, Orange G und Polychromlösung aufgebracht.

Die Beurteilung wurde durch einen erfahrenen Zytopathologen verblindet ohne Kenntnis der Vorgeschichte durchgeführt. Die Tumorklassifikation erfolgte nach der durch Prof. Atay modifizierten Papanicolaou- Klassifikation (42,41), wie in Tabelle 2 beschrieben.

Papanicolaou-Klasse: 0	Kein zytologisch repräsentatives Material
Papanicolaou-Klasse: I	Normales Zellbild
Papanicolaou-Klasse: II	Gutartige Erkrankungen (Entzündungen, Cysten, etc.)
Papanicolaou-Klasse: III	Zellproliferation mit Zellatypien (unklare Befunde)
Papanicolaou-Klasse: III D	Dysplasien (leichte, mäßige, schwere)

Papanicolaou-Klasse: IV A	„Carcinoma in situ“
Papanicolaou-Klasse: IV B	Einzelne, sichere Tumorzellen, Carcinom sehr wahrscheinlich
Papanicolaou-Klasse: V	Zahlreiche Tumorzellen, sicheres Carcinom

Tabelle 7: Modifizierte Papanicolaou-Klassifikation (Tabelle entnommen aus Referenz 41).

Immunzytochemische Untersuchungen z.B. mit TTF-1, p63, High molecular weight keratin und p16 zur genaueren Tumorzell-Differenzierung spezifizierten die Diagnostik, und halfen in der Differenzierung zwischen den Bronchialkarzinom-Typen.

3.6 Durchführung des Follow-up und Goldstandard

Maligne zytopathologische Ergebnisse wurden im Follow-up durch Operationshistologien, Obduktionen, Lymphknotenextirpationen oder Tumorregression nach Chemotherapie validiert.

Bei einem gutartigen zytologischen Ergebnis (PAP I oder II) war der Goldstandard der klinische Verlauf über mehr als 6 Monate.

Die Patienten wurden in eine Datenbank eingegeben und eine Langzeitbeobachtung mit Befragungen nach über 3, 6 und 12 Monaten angeschlossen.

Kontaktiert wurden telefonisch primär die Hausärzte und ggf. die Patienten.

Erfragt wurden:

- Befinden des Patienten
- Ergebnisse weiterer Diagnostik, z.B. Bildgebung
- Weitere operative Eingriffe mit Histologien
- Todeszeitpunkt/Todesursache

Das letzte Follow up erfolgte im Jahre 2009, wobei inzwischen viele Patienten nicht mehr gefunden werden konnten, da sich Hausarztpraxis, Telefonnummer und Wohnort geändert hatten.

3.7 Statistik

Die Ergebnisse der endosonographisch gesteuerten Feinnadelaspiration wurden mit dem Goldstandard korreliert und mittels Vierfeldertafel-Analyse die Sensivität, Spezifität, sowie positiv- und negativ prädiktiven Werte errechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

In einem Zeitraum vom 14.04.1998 bis zum 21.07.1999 wurden 66 Patienten konsekutiv in die Studie eingeschlossen.

Dabei handelte es sich um 45 Männer und 21 Frauen in einem mittleren Alter von 59 Jahren (Median 61 Jahre, range 13 bis 81 Jahre).

Bei 56 von diesen 66 Patienten war zuvor ein Thorax-CT durchgeführt worden, bei den anderen 10 lag zu der EUS-FNA erst ein Röntgen Thorax vor.

Bei 44 der 66 Patienten bestand in der vorhergegangenen Bildgebung ein hochgradiger Verdacht auf das Vorliegen mediastinaler Raumforderungen.

57 Tumore lagen in der Bildgebung zentral, 5 peripher, die restlichen Tumore waren nicht fest zuzuordnen.

16 Tumore lagen auf der linken und 32 auf der rechten Seite, die restlichen Tumore lagen beidseits bzw. medial vor.

50 Patienten wurden zuvor bronchoskopiert, zum Zeitpunkt der endosonographischen Feinnadelpunktion lag jeweils kein Tumornachweis vor.

4.2 Technischer Erfolg der EUS-FNA

In 64 von 66 (97%) Fällen konnte mit der endosonographisch gesteuerten Feinnadelaspiration zytologisch auswertbares Material gewonnen werden, bei 2 von 66 (3%) Patienten wurde kein aussagefähiges Material gewonnen (PAP 0).

Gründe dafür waren die fehlende sonographische Sichtbarkeit der EUS-Nadel in einem Fall und das Ausweichen eines weichen LK mit fehlender Platzierung der EUS-Nadel in der Raumforderung in dem anderen Fall. Ein Malignom konnte in dem zweiten Fall in einer Folge-OP ausgeschlossen werden, auch 16 Monate nach Untersuchung gab es keine Hinweise auf ein Malignom.

4.3 Komplikationen der EUS-FNA

In keinem Fall trat eine therapiepflichtige Komplikation auf.

4.4 Zytologische Befunde

Die zytologische Untersuchung ergab in 33 Fällen einen malignen (in 32 Fällen PAP V, in einem Fall PAP IVb) und in 31 Fällen einen benignen Befund.

Histologisch pathologische Sicherung der Diagnose:

In 20 von 66 Fällen (33%) konnte die Diagnose histologisch/pathologisch gesichert werden. Davon in 17 Fällen durch eine nachfolgende Operation, in drei Fällen durch eine Autopsie post mortem.

Klinische Verlaufskontrollen erfolgten bei allen Patienten für ein mittleres Follow up von 15 Monaten (range 2 bis 130 Monate). Patienten mit benignen Befunden wurden im Mittel 23 Monate überwacht, Patienten mit malignen Befunden wurden im Mittel 8 Monate überwacht.

4.2.1 Benigne Befunde

In 31 Fällen zeigten sich benigne Ausstrich-Ergebnisse. Hiervon bestand in 14 Fällen der Verdacht auf eine Sarkoidose. Zweimal wurde eine Tbc nachgewiesen. Die restlichen Befunde zeigten eine unspezifische Lymphadenitis –teilweise mit anthrakotischen Veränderungen- sowie bakterielle Entzündungen oder Zysten.

Drei von diesen 31 Fällen (10%) mit benignen Befunden stellten sich in der Verlaufsbeobachtung als maligne und damit falsch negativ heraus. Bei den Patienten mit falsch negativen Befunden wurden ein großzelliges Bronchialkarzinom, ein Plattenepithelkarzinom der Lunge und ein Non-Hodgkin-Lymphom nicht diagnostiziert. Zweimal wurde die Diagnose Operativ, einmal durch eine bronchoskopische Materialgewinnung gesichert.

Bei einem Patienten mit benignem Befund wurde operativ doch ein Plattenepithelkarzinom der Lunge nachgewiesen. Entnommene Proben aus dem Mediastinum waren aber tumorfrei, so dass die Zytologie der Untersuchung nicht als falsch bewertet wurde, da es in dieser Untersuchung um einen mediastinalen Tumorbefall ging.

Der überprüfte Zeitraum bei benignen Befunden lag im Mittel bei 23 Monaten. Wenn sich ein Befund als falsch negativ herausstellte, oder durch Operation oder Sektion gesichert wurde, konnte die Nachverfolgung beendet werden.

In drei Fällen mit gutartigen Befunden gelang die Verlaufsbeobachtung nicht über länger als 6 Monate, sondern brach nach 3 bzw. 4 Monaten ab. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es aber in Rücksprache mit Patient und behandelnden Ärzten keine weiteren Hinweise für ein malignes Grundleiden.

Alter in Jahren	Geschlecht	Zytologie	Sicherung	Überwachung in Monaten	Echogenität der Läsion	Größe der Läsion
13	M	Chronische Entzündung	Follow up	17	Echoreich	Keine Größenangabe
77	F	Zyste	Operation	16	Echoreich-inhomogen	3,4 cm
34	F	Sarkoidose	Follow up	16	Echoreich	2,6 cm
29	F	Zyste	Follow up	16	Echoreich-inhomogen	3,3 cm
61	F	falsch: Grosszelliges Bronchialkarzinom	Operation	5	Echoreich	1,8 cm
62	M	Abzeß / Mediastinitis	Operation 2x und Bakteriologie	16	Echoreich	Keine Größenangabe
54	M	Sarkoidose	Follow up	16	Echoarm	1,6 cm
58	M	Sarkoidose	Follow up	15	Echoarm	2,9 cm
52	F	falsch: Non-Hodgkin-Lymphom	Operation	14	Inhomogen	4 cm
48	F	Sarkoidose	Follow up	14	Echoreich	3 cm
46	M	Lymphadenitis	Operation und Radiatio (Operativ Plattenepithel-Karzinom, Mediastinum aber frei)	16	Echoarm	1 cm
57	M	Sarkoidose	Follow up	120	Echoreich	3,6 cm
63	F	falsch: Plattenepithelkarzinom	Bronchoskopie	3	Echoreich	2,1 cm
50	M	Lymphadenitis	Follow up	24	Echoarm	1,6 cm
70	M	Tuberkulose	Bakteriologie	13	Echoreich	2,2 cm
51	M	Abzeß	Bakteriologie	12	Echoarm	Keine Größenangabe
59	M	Sarkoidose	Follow up	12	Echoarm	2,1 cm
68	M	Sarkoidose	Follow up	12	Echoreich	2 cm
49	F	Sarkoidose	Follow up	14	Echoreich	2 cm
67	M	Sarkoidose	Follow up	12	Echoreich	2 cm
70	M	Lymphadenitis	Operation	11	Echoarm	1 cm
80	M	Lymphadenitis	Follow up	22	Echoreich	Keine Größenangabe
22	F	Sarkoidose	Follow up	12	Echoarm	1,5 cm
61	M	Lymphadenitis	Section	1	Keine Angabe	Keine Größenangabe
73	M	Retrosternale Struma: Adenom	Operation und Szintigraphie	130	Echoreich-inhomogen	5,4 cm
65	M	Sarkoidose	Follow up	12	Echoreich	4,3 cm
78	F	Sarkoidose	Follow up	72	Inhomogen	Keine Größenangabe
78	F	Lymphadenitis und Anthrakose	Follow up	60	Keine Angabe	2 cm

63	M	Sarkoidose	Operation	4	Echoreich	1,2 cm
25	M	Tuberkulose	Bakteriologisch	4	Echoarm	1,1 cm
56	M	Sarkoidose	Follow up	3	Inhomogen	4cm

Tabelle 8: Patienten mit benignen Punktionsergebnissen sowie die Überwachungszeiträume des klinischen Verlaufes. Die falsch negativen Zytologien sind als solche gekennzeichnet.

4.2.2 Maligne Befunde

Bei den nachgewiesenen 33 malignen Erkrankungen handelte es sich vorwiegend um Bronchialkarzinome mit 13 Adenokarzinomen, 10 Kleinzellern und 3 Plattenepithelkarzinomen sowie einem gemischten Bronchialkarzinom mit Adeno- und Plattenepitelanteilen.

Die übrigen Malignome bestanden aus einer Metastase eines Ösophaguskarzinoms, einer Metastase eines voroperierten Mammakarzinoms, einer Metastase eines Nierenzellkarzinoms, einem Plattenepithelkarzinom unklarer Herkunft, einem Fibrosarkom (eine operative Entfernung war nicht möglich, der Patient verstarb einen Monat später) und einem durch zusätzliche Sternal-Punktion gesicherten Non-Hodgkin-Lymphom.

Alter in Jahren	Geschlecht	Zytologie	Therapie	Sicherung	Überwachung in Monaten	Echogenität der Läsion	Größe der Läsion
48	M	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	Chemotherapie und Radiatio	Chemotherapie-Verlauf	36	Inhomogen	1,5 cm
61	M	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Sectio	2	Echoreich-inhomogen	10 cm
52	M	Adeno-Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Operation	3	Inhomogen	3 cm
73	M	Adeno-Bronchialkarzinom	Operation	Operation	2	Inhomogen	1,6 cm
54	M	Adeno-Bronchialkarzinom	Keine	Sectio	2	Echoarm	2,3 cm
61	M	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	Chemotherapie und Radiatio	Chemotherapie-Verlauf	7	Echoreich-inhomogen	3,6 cm
62	M	Plattenepithel-Ösophaguskarzinom	Operation	Operation	2	Echoarm-inhomogen	Keine Größenangabe
68	M	Adeno-Bronchialkarzinom	Chemotherapie und Radiatio	Follow up	15	Echoarm	1,6 cm
61	M	Adeno-Bronchialkarzinom	Radiatio	Follow up	8	Echoarm	0,9 cm
55	M	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Follow up	21	Echoreich-inhomogen	1,3 cm
65	M	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Follow up und Bronchoskopie	25	Echoreich	2,3 cm
54	M	Adeno-Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Bronchoskopie	2	Echoarm	0,9 cm
61	F	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Bronchoskopie +Follow up	11	Inhomogen	2 cm
58	F	Mamma-Karzinom	Operation	Operation	12	Echoarm	1,0 cm
62	M	Adeno-Bronchialkarzinom	Radiatio	Keine	12	Echoarm	1,2 cm
69	F	Non-Hodgkin-Lymphom	Chemotherapie	Sternal-Biopsie	12	Echoarm	1,7 cm
69	M	Hypernephrom	Operation	Operation	12	Inhomogen	4,5 cm
46	M	Adeno-Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Bronchoskopie	6	Echoarm	0,8 cm
76	F	Adeno-Bronchialkarzinom	Operation	Operation	3	Echoarm	4 cm
78	M	Plattenepithel-Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Knochen-Histologie	4	Keine Angabe	2,6 cm
69	M	Plattenepithel-Bronchialkarzinom	Operation	Operation	9	Echoarm	1 cm
63	M	Adeno-Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Bronchoskopie	6	Echoreich	4,2 cm
42	M	Plattenepithel-Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Keine	1	Keine Angabe	4 cm
62	M	Plattenepithel-Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Operation	7	Echoarm	1,3 cm
72	M	Fibrosarkom	Misteltherapie	Keine	1	Inhomogen	3,4 cm
47	F	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Bronchoskopie	8	Echoarm	1,4 cm
47	F	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	Chemotherapie + Radiatio	Follow up	7	Inhomogen	3 cm
67	F	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Follow up	5	Keine Angabe	2 cm

81	M	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Follow up	3	Echoarm	1,5 cm
54	M	gemischtes Adeno- und Plattenepithel-Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Bronchoskopie	1	Echoreich	Keine Angabe
55	F	Adeno-Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Keine	10	Echoarm	1 cm
77	F	Adeno-Bronchialkarzinom	Keine	Operation	4	Echoarm	Keine Angabe
56	F	Adeno-Bronchialkarzinom	Chemotherapie	Bronchoskopie	3	Echoarm	1,5cm

Tabelle 9: Genaue Zusammensetzung der nachgewiesenen malignen Befunde.

4.5 Lymphknotencharakteristika

Endosonographische Morphologie der Lymphknoten:

Da in einigen Fällen auch verschiedene Lymphknoten unterschiedlicher Echogenität in einer Untersuchung punktiert wurden, waren Mehrfachnennungen möglich. Andererseits ist nicht bei allen Punktionen die Echogenität dokumentiert worden.

- Gesamtkollektiv: Echoarm stellten sich 26 (39%) Raumforderungen dar, echoreich 23 (34%). Eine inhomogene Echogenität wiesen 17 (26%) Raumforderungen auf.
- Benigne Raumforderungen: 9 von 31 waren echoarm (29%) und 17 (55%) echoreich. 6 (19%) wiesen inhomogene Muster auf.
- Maligne Raumforderungen: 17 von 33 (52%) wiesen eine echoarme und 6 (18%) eine echoreiche sowie 11 (33%) eine inhomogene Binnenstruktur auf.

Größe der Raumforderungen:

Die durchschnittliche Größe der punktierten Raumforderungen lag bei 2,4 cm, wobei bei 9 Untersuchungen keine präzisen Größenangaben vorlagen. Die Größen lagen zwischen 0,8 bis 10cm.

- Die durchschnittliche Größe der benignen Raumforderungen lag bei 2,5cm (Range 1,0 bis 5,4cm).
- Die durchschnittliche Größe der malignen Tumoren lag bei 2,3cm (Range 0,8 bis 10cm)

4.6 Sensitivität und Spezifität

	Patient ist an Karzinom erkrankt	Patient ist nicht an Karzinom erkrankt
Maligner Befund in der Endosonographie mit Feinnadelpunktion mediastinaler Raumforderungen	33	0
Benigner Befund in der Endosonographie mit Feinnadelpunktion mediastinaler Raumforderungen	3	27

Tabelle 10: Ergebnisse mittels einer vereinfachten Kontingenztafel zusammengefasst.

- Die technische Erfolgsquote lag bei 97%, da von 66 Untersuchungen in 64 Fällen aussagekräftiges zytologisches Material gewonnen werden konnte. Die zwei Fälle

ohne Materialausbeute wurden nicht in die Berechnung der Sensitivität und Spezifität einbezogen.

- Für die diagnostische Genauigkeit der Punktion ergab sich eine Sensitivität von 92%, eine Spezifität von 100% , ein positiv prädiktiver Wert von 100% und ein negativ prädiktiver Wert von 90% .

5. Diskussion

5.1 Einleitung

Bei klinisch bestehendem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom sind für den weiteren therapeutischen Weg die frühzeitige Materialgewinnung und ein genaues Staging von entscheidender Bedeutung (115, 134, 145, 146,).

Als Verfahren zur Gewebegewinnung kommen die Bronchoskopie, ggf. mit EBUS und TBNA, die Mediastinoskopie oder Thorakoskopie, die sonographisch oder CT-gesteuerte transthorakale Biopsie oder die EUS mit FNA in Frage.

5.2 Studienergebnisse

5.2.1 Endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion

Ziel der prospektiven Fallserie war die Gewinnung einer zytologischen Diagnose und die Evaluation der diagnostischen Genauigkeit.

Bei einer technischen Erfolgsquote von 97% erzielte die EUS-FNA eine Sensitivität von 92%, eine Spezifität von 100%, einen positiv prädiktiven Wert von 100% und einen negativ prädiktiven Wert von 90%. Damit liegt die diagnostische Genauigkeit der EUS-FNA im Bereich der publizierten Daten zur TBNA und EBUS-FNA (123,128,130,131,143,151,152, 157,158) sowie Mediastinoskopie und Thorakoskopie (156,157,158,159), wobei die unterschiedliche Erreichbarkeit in Abhängigkeit von verwendetem Verfahren und anatomischer Situation der Lokalisation der Läsionen zu berücksichtigen ist (152,157,158, 159).

Das endosonographische Echomuster bei benignen bzw. malignen Läsionen ließ im Vorfeld keine sichere Dignitätsbeurteilung zu. So stellten sich 17 der 33 malignen Raumforderungen echoarm, die übrigen 16 als echoreich oder echoinhomogen dar. Die mittlere Größe der Raumforderungen unterschied sich ebenfalls nicht wesentlich zwischen benignen und malignen Läsionen (2,5cm vs. 2,3cm).

Viele Studien untersuchten, ob die Endosonographie mit Hilfe von sonomorphologischen Kriterien wie Größe, Form, Konturunregelmäßigkeiten und Echogenitäten die Dignität einer mediastinalen Raumforderung korrekt einschätzen konnte.

Die Sensitivitäten lagen in den Studien zwischen 39 bis 94%, die Spezifitäten zwischen 71 und 97% (20,21,22,23,24,62,66,97,126,164,165,166,167,168,171,193).

Mehrere Studien untersuchten den Wert der endosonographischen Einschätzung auch im direkten Vergleich zu Operationsbefunden. Insgesamt erreichten die Untersucher mit ihrer Dignitätsbeurteilung mittels echogener Kriterien Sensitivitäten von 57-89% und Spezifitäten von 80% bis 92% (23,97). Puli et al. untersuchten in ihrer Meta-Analyse 76 Studien, von denen bei 44 die Endosonographie ohne FNA durch Operation verifiziert wurde. Die gepoolte Sensitivität der EUS ohne FNA betrug hier 84,7%, die Spezifität lag bei 84,6% (169).

Die endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration mediastinaler Lymphknoten mit der Möglichkeit einer zytologischen Materialgewinnung nach negativem bronchoskopischem Tumornachweis ist damit eine sichere und kostengünstige Alternative zu invasiven Methoden der Histologiegewinnung wie der Mediastinoskopie oder Thorakoskopie (12,123,125).

Herth et al verglichen in einer prospektiven Studie die transösophageale mit der transbronchialen endosonographischen Feinnadelpunktion bei vergrößerten mediastinalen Lymphknoten. In dieser Studie war die transbronchiale Punktion in 85% und die transösophageale Punktion in 78% erfolgreich. In Kombination miteinander konnten EUS-FNA und EBUS-FNA in 97% erfolgreiche Biopsien gewinnen (172). In dem Vergleich EUS-FNA und EBUS-TBNA mediastinaler Tumore durch Vilman et al. wurden Sensitivitäten von 80% bzw. 85% und Spezifitäten von jeweils 100% berichtet. 64% der Patienten mit benignen Befunden in beiden Untersuchungen wurden anschließend einer Thorakotomie unterzogen, welche in allen Fällen die Benignität bestätigte (194).

Beide Untersuchungstechniken sollten nicht als konkurrierend, sondern als komplementäre Ergänzung gesehen werden, so dass durch die Kombination ein „komplettes mediastinales Staging“ möglich zu sein scheint (173), welche bei Vilman sogar eine 100% Erfolgsrate in der Diagnostik mediastinaler Karzinome erzielte (194) .

Bereits berichtet wurde in einer Veröffentlichung in Chest über eine Teilgruppe von 35 Patienten aus dieser Studie (58), eine weitere Gruppe an Patienten findet sich in einer Veröffentlichung von Fritscher-Ravens et al. (59).

5.2.2 Histologie und Zytologie

Die EUS-FNA erzielt überwiegend Zytologien, daher stellt sich die Frage nach dem diagnostischen Wert der Zytologie des Aspirates im Vergleich zur Histologie von Stanzbiopsien.

Die histologische Untersuchung von Stanzbiopsien beurteilt das Gewebe im Verband in einem begrenzten Areal, während in der Aspirationszytologie jede Zelle einzeln beurteilt und nach besonderen Kriterien eingeteilt wird. Da bei der Feinnadelaspiration die Nadel in der Läsion mehrfach hin- und herbewegt wird, wird Material aus einem größeren Gebiet gesammelt. Im Vergleich zur Histologie ist die zytologische Beurteilung schwieriger und erfordert eine entsprechende Expertise (135).

Die Zellabstriche wurden in dem von uns verwendeten zytologischen Labor Prof. Dr. Atay und Dr. Topalides nach den von Papanicolaou 1943 veröffentlichten und von Prof. Atay weiterentwickelten Malignitätsgraden 0 bis V eingeteilt (41,42,43).

Bei entsprechender Fragestellung konnten auch bakteriologische Untersuchungen des Punktats durchgeführt werden.

Falsch negative Ergebnisse können durch ein Verfehlen des Lymphknoten oder einer Mikrometastase im Lymphknoten, ein nicht sachgemäßes Ausstreichen des gewonnenen Materials sowie durch Fehler in der labortechnischen Verarbeitung oder einer fehlerhaften Beurteilung des Zytologen verursacht sein.

Bei erfahrenen Untersuchern ist eines der wesentlichsten Probleme das Verfehlen von Mikrometastasen, welche von der Punktionsnadel nicht erfasst werden (125).

Bei Cervix-Abstrichen wurden falsch-negative Befund bei über 5% der Fälle beschrieben (73,74,75,76). Die Feinnadel-Aspirations-Zytologie wird allerdings als deutlich treffsicherer als Abstrichtechniken eingeschätzt (133), so dass der Stellenwert der Zytologie i.B. des Lymphknotenstagings in den letzten Jahren immer mehr zugenommen hat (134, 136).

Es existiert aber auch das Problem der falsch positiven Befunde. Zwei retrospektive Studien untersuchten das Risiko falsch-positiver Befunde im Rahmen der EUS-FNA systematisch durch Abgleich mit den Ergebnissen folgender chirurgischer Eingriffe.

Es lag für die EUS-FNA solider Pankreastumoren mit hoher Fallzahl bei Berücksichtigung nur sicher für Malignität positiver zytopathologischer FNA-Befunde bei 1,1% (175) bzw. 2,2% (174). Für nonpankreatische EUS-FNA (periösophageale, perigastrische, peripankreatische und perirektale Lymphknoten) lag die Rate bei lt. Gleeson 15%, wobei bei 2/3 dieser Lymphknoten-Punktionen ein luminaler Tumor (Neoplasien des Gastrointestinaltraktes bzw. Barrett-Ösophagus) bestand, der das Risiko für eine Tumorzellverschleppung bei der Nadelpassage erhöhte (174).

Ursächlich wurden in letztgenannter Studie in je 50% zytopathologische Interpretationsfehler durch Tumorzell-Kontamination oder Fehlpunktion ermittelt (174).

Daneben werden verschiedene andere Einflußfaktoren auf die Materialausbeute diskutiert, unter anderem der Einfluß der verwendeten Nadelgröße bzw. des Nadeltyps:

Zur Punktion finden standardmäßig Aspirationsnadeln mit Durchmessern von 25G, 22G oder 19G Verwendung. Darüber hinaus stehen Trucutnadeln mit einem Durchmesser von 19G sowie Aspirationsnadeln mit einer seitlichen, invers zur Stichrichtung angeschliffenen Seitöffnung mit Durchmessern von 25G, 22G und 19G (EchoTip[®], ProCore[™], Cook Medical) zur Verfügung, die auf die Gewinnung histologisch untersuchbarer kleiner Gewebezylinder ausgerichtet sind (176,177,178).

Weltweit werden 22G Aspirationsnadeln am häufigsten eingesetzt (179,180,181).

Die meisten vergleichenden Studien liegen hier für Pankreasläsionen vor.

Eine aktuelle Meta-Analyse von 8 Studien (darunter 3 prospektiv randomisierte) mit insgesamt 1292 Patienten verglich die diagnostische Genauigkeit von 22G- und 25G-Aspirationsnadeln in der Diagnose solider Pankreasläsionen. Während in keiner Einzel-Studie die Überlegenheit eines Nadeltyps gezeigt werden konnte, war in der Meta-Analyse die gepoolte diagnostische Sensitivität für die 22G-Nadel mit 85% signifikant geringer als für die 25G-Nadel (93%), während sich die gepoolten Spezifitäten (22G-Nadel 100%, 25G-Nadel 97%) nicht signifikant unterschieden (180).

Eine zweite Meta-Analyse pankreatischer und peripankreatischer EUS-FNA wies nur eine signifikant höhere Ausbeute adäquaten Materials mit der 25G-Aspirationsnadel im Vergleich

zu der 22G-Aspirationsnadel nach, während der Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit der beiden Nadeldurchmesser keinen statistisch signifikanten Unterschied nachweisen konnte (182).

Für die Punktion von Lymphknoten wurden in einer randomisiert kontrollierten prospektiven Studie 22G- und 25G-Nadeln als gleichwertig evaluiert, während sich für subepitheliale Läsionen bei kleiner Fallzahl ein deutlicher Trend zugunsten der 22G-Nadel ergab (179).

Aus mediastinalen und abdominellen Lymphknoten konnten in zwei Studien einer japanischen Arbeitsgruppe mit einer 19G-Aspirationsnadel für histologische Methoden geeignete Gewebszylinder gewonnen werden, die in 88% bzw. 89% der Fälle mit der Diagnose eines malignen Lymphoms durchflusszytometrische Untersuchungen und die immunhistochemische Subtypisierung erlaubten (183,184).

In einer multizentrischen prospektiven Studie wurde mittels einer 19G-Aspirationsnadel mit invers angeschliffener Seitöffnung (ProCore™) für verschiedene pankreatische und nonpankreatische Läsionen eine hohe diagnostische Genauigkeit von 86% erreicht, für die Diagnose maligner Raumforderungen von 92,9% (185).

Histologisch untersuchbares Material wurde in 88% bis 89,5% der Fälle mit der 19G ProCore-Nadel gewonnen (186,185), in 83,3% der Fälle mit der 22G ProCore-Nadel (187) und in 32% der Fälle mit der 25G-ProCore-Nadel (188).

Mit 19G-Trucut-Nadeln können histologisch untersuchbare Gewebezylinder in 44% bis 100% der Fälle gewonnen werden (189,176,178). Die Nadel ist allerdings sehr steif und technisch je nach Lokalisation schwierig zu handhaben (176,177,189,190).

In unserer Studie wurden FNA-Nadeln der Größe 22G benutzt, die in der Literatur die gängigste Nadelgröße darstellen.

5.2.3 Komplikationen der EUS-FNA

Komplikationen traten in dieser Studie bei keinem Patienten auf.

Die diagnostische Endosonographie des oberen Gastrointestinaltrakts hat eine in multizentrischen Umfragen ermittelte Komplikationsrate von 0,034% und eine Mortalität von 0,005% (191).

Die kumulative Komplikationsrate der EUS-FNA lag in einer 2011 publizierten systematischen Analyse von 51 Studien, in die Daten von insgesamt 10.941 Patienten eingingen, bei 0,98%, die Mortalität bei 0,02%. Die häufigsten Komplikationen waren

Schmerzen (34,6%), akute Pankreatitis (33,6%), Blutungen (13,1%), Fieber (11,2%), Infektionen (4,7%), Perforationen (1,9%) und biliäre Leckagen (0,9%) (192).

Gallige Peritonitis, Cholangitis, Pankreasleckage, Pneumothorax, Pneumoperitoneum und Tumorzellverschleppung nach EUS-FNP stellen Einzelfallschilderungen dar (191,195).

Die EUS-FNP ist besonders sicher zur Punktion mediastinaler Läsionen (Komplikationen bei 0,38%), abdomineller Raumforderungen (0,26%) und Prozessen der linken Nebenniere (ohne Komplikationen) (191).

Eine Metaanalyse von Micames et al. fand geringfügige Komplikationen („minor complications“: Fieber innerhalb von 24 Stunden nach EUS-FNA, Sodbrennen, Übelkeit und Erbrechen oder Husten) in 0,8% der Punktionen sowie keine schweren Komplikationen der EUS-FNA im Mediastinum (125).

Eine häufig diskutierte Problematik liegt in der Frage nach der Aussaat durch die Punktion, die Rate der Stichkanalmetastasen transkutaner Feinnadelpunktionen im Mediastinum differiert in der Literatur zwischen 9:1000 und 1:40000 (83,87,110,112).

Wegen der kürzeren Entfernung zum Zielorgan scheint jedoch das Risiko der Tumorzellverschleppung bei der endosonographisch gesteuerten transmukösen Feinnadelaspiration geringer als bei der perkutanen Feinnadelaspiration und ist nach bisherigen Erfahrungen zu vernachlässigen.

Wahrscheinlich wird durch die Verwendung von 22 Gauge- Nadeln bei den endosonographischen Feinnadelaspirationen auch das Risiko der Tumorzellverschleppung im Vergleich zu den CT-gesteuerten Punktionen, bei denen häufig 18 oder 19 Gauge Nadeln verwendet werden (44,83), reduziert – dieser Meinung sind auch Untersucher, die inzwischen aus diesem Grunde auch bei CT-gesteuerten Punktionen 20 Gauge oder kleinere Nadeln verwenden (108,112).

Da das Mediastinum mit dem Ductus thoracicus als Lymphabflussbahn aller Körperregionen eine bevorzugte Metastasierungsregion für intra- und extrathorakale Primärtumore ist, sollte weiterhin erwogen werden, endosonographische Verlaufskontrollen fest in das Nachsorgeprogramm sowohl bronchialer als auch nicht bronchialer Neoplasmen oder als Restaging nach einer Induktionschemotherapie dieser Tumoren zu integrieren (123).

Werden in der Punktion mediastinaler Raumforderungen Metastasen eines nicht bronchialen Primärtumors gefunden, kann eine genaue zytologische Klassifikation die Art und den Ort des Primärtumors ergeben und die weitere Diagnostik zielgerichteter erfolgen.

5.3 Literatur-Vergleich mit anderen Punktionsverfahren

5.3.1 Bronchoskopie, TBNA und EBUS-FNA: Diagnostische Genauigkeit und Komplikationen

Die Bronchoskopie ist die wichtigste Methode zur Gewebegewinnung und somit diagnostischen Sicherung des Bronchialkarzinoms (62,102,104,115,118,120,121,134). Je zentraler ein Bronchialkarzinom lokalisiert ist, desto höher ist die diagnostische Trefferquote. In der Peripherie konnte aber auch durch Kombination verschiedener bronchoskopischer Verfahren wie Zangenbiopsien, zytologische Untersuchungen von Lavageflüssigkeit und Bürstenabstriche die Sensitivität bis auf 93% erhöht werden (137). Die Komplikationsrate liegt bei 0,08%, die Mortalität bei 0,01%.

Für das mediastinale Staging mittels Transbronchialer Nadelaspiration (TBNA) sind Sensitivitäten von 20 bis 89% und Spezifitäten um 96% angegeben (118,158).

Als Komplikationen werden Pneumothoraces (0,5-5,5%) und Blutungen (0,01-4%) beschrieben (104,118,141).

Der Endobronchiale Ultraschall (EBUS) weist mit einer Sensitivität von 67-91% und einer Spezifität von 92-100% mediastinale und hiläre Lymphknoten-Metastasen nach (127,157,158).

In der Kombination von EBUS und TBNA führt zu einer Zunahme der Punktionsausbeute, erreicht wurden Sensitivitäten von 69- 96% und Spezifitäten von 100% (123,128,130,131,143,151,152,157,158)

5.3.2 Computertomographischgesteuerte Biopsien: Diagnostische Genauigkeit und Komplikationen

Perkutane CT-gesteuerte Punktionen mediastinaler Raumforderungen erreichen Sensitivitäten um 90% bis zu 96%, sind jedoch angesichts o.g. Schwächen der CT in der Beurteilung mediastinaler Lymphknoten sowie der Erreichbarkeit der Lymphknoten limitiert (5,30,68,80,86,87,99,100,108,110,116,157). Ernste Komplikationen wie Pneumothoraces (5-

60%) oder Hämoptysen (10-15%) werden beschrieben (68,86,100,104,110,112,145). Die Mortalität liegt bei 0,07-0,47% (153,154,155,157).

5.3.3 Mediastinoskopie und Thoraskopie: Diagnostische Genauigkeit und Komplikationen

Die cervicale Mediastinoskopie erreicht eine Sensitivität 80-90%, eine Spezifität von 100% bei einer Letalität 0,4% und Komplikationen von 1,5-10% (157,158,159).

Bei Raumforderungen im aortopulmonales Fenster, ist eine erweiterte Mediastinoskopie für die Lymphknoten-Stationen 5 und 6 notwendig. Diese erreicht Sensitivitäten von 69-81% und eine Spezifität von 100% (157, 158,159).

Für die anteriore Mediastinoskopie (entsprechend der Chamberlain-Prozedur) werden Sensitivitäten für LK-Involvierung im anterioren Mediastinum von 63-86% angegeben (zusammen mit cervicaler Mediastinoskopie 87%) (157,158).

Die Thorakoskopie erreicht Sensitivitäten bis 95%. Die Letalität liegt bei 0,02-0,08%, die Komplikationsrate unter 1% (156), wobei immer postoperativ eine Thoraxdrainage notwendig ist.

5.4 Einschränkungen der Studie

Eine Einschränkung zum Ausschluß falsch negativer oder falsch positiver Befunde insbesondere bei den benignen Lymphknoten ist die nicht in allen vorliegende histologische bzw. operative Sicherung. Der klinische Follow-up als Goldstandard lag ebenfalls nicht in allen Fällen bei 6 Monaten.

Die anatomische Lokalisation und damit die Beurteilbarkeit und Erreichbarkeit aller suspekten Lymphknoten ist in dieser Studie nicht systematisch erfasst und untersucht worden. Bei mangelnder Beurteilbarkeit prä- und paratrachealer mediastinaler Lymphknoten wäre die Biopsie in diesen Fällen nach dem heutigen Stand der Wissenschaft ggf. über eine transtracheale bzw. transbronchiale Endosonographie mit FNA durchzuführen.

Der Endosonographiker untersuchte im Studiendesign nicht verblindet zu den vorliegenden vorherigen Untersuchungsergebnissen. Micames et al fanden 2007 (125) in einer Metaanalyse zu der EUS-FNA zum Staging des NSCLC nur eine Studie (126), die dieses Kriterium

erfüllte. Die Ergebnisse dieser Studie wichen bezüglich der EUS-FNA nicht von Studien ab, in denen die Untersucher Kenntnis von den Vorbefunden hatten.

5.5 Fazit

Zum Zeitpunkt des Beginns dieser Arbeit war die endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion mediastinaler Raumforderung zur Abklärung eines Bronchialkarzinoms eine neue innovative Methode, die in Konkurrenz zu anderen Verfahren wie z.B. computertomographischen Punktionen oder Mediastinoskopien stand und erst wissenschaftlich ihren Nutzen beweisen musste.

In der hier untersuchten Gruppe von 66 Patienten, bei der bronchoskopisch vor Endosonographie kein Nachweis maligner Zellen gelang, konnte mit einer Sensitivität von 92%, einer Spezifität von 100%, einem positiv prädiktivem Wert von 100% und einem negativ prädiktiven Wert von 90% eine genauere Differenzierung erfolgen.

Damit bestätigt diese Arbeit die publizierten Ergebnisse anderer Gruppen. Darüber hinaus ist das besondere dieser Arbeit die Langzeit-Beobachtung insbesondere der benignen Fälle. Erst die Kontrolle dieser Patienten teilweise über Jahre hinaus ermöglichte es, trotz einiger Fälle von „lost to Follow-up“, einen benignen zytologischen Befund in vivo zu bestätigen.

Eine weitere Schwäche dieser Studie ist die weitere Abklärung der benignen Fälle, da hier meist keine weitere Gewebeentnahme zur Bestätigung erfolgte. Somit war die Zytologie hier ihr eigener Goldstandard und nur das Follow-Up stützte die Diagnose.

Mittlerweile ist die EUS-FNA ein diagnostischer Standard und steht dem endobronchialen Ultraschall mit FNA ergänzend zur Seite. Beide Untersuchungen stellen bei dem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom neben der Bronchoskopie die Grundpfeiler der zytologischen Materialgewinnung dar. Die endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration ist dabei eine sichere und preisgünstige Methode zur Entnahme zytologischen Materials mit hoher diagnostischer Ausbeute.

6. Zusammenfassung

6.1 Einleitung

Der zunehmenden klinischen Bedeutung des Bronchialkarzinoms angesichts steigender Inzidenz stehen häufig Schwierigkeiten angesichts einer frühen sicheren Diagnostik und einem sicheren Staging gegenüber.

Insbesondere bei Patienten mit dem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom aber unauffälligem bronchoskopischen Befund ist die weitere Diagnostik häufig nur mit invasiveren Verfahren möglich.

Zu Beginn dieser Studie waren eine Mediastinoskopie, eine Thorakoskopie oder eine sonographisch bzw. computertomographisch gesteuerte Punktion des Primär-Tumors oder der mediastinalen Metastasen der Standard - Eingriffe mit dem möglichen Auftreten schwerer Komplikationen z.B. durch Verletzung von Gefäßen oder nervalen Strukturen.

Inzwischen ist die endosonographisch gesteuerte transösophageale Feinnadelaspiration ein etabliertes Verfahren zur Abklärung von Erkrankungen mit mediastinaler Beteiligung.

6.2 Methode

Ziel dieser prospektiven Untersuchung war die Evaluierung der diagnostischen Genauigkeit und Sicherheit der endosonographisch gesteuerten Feinnadelaspiration im Staging des Bronchialkarzinoms nach fehlender Diagnose durch eine zuvor durchgeführte Bronchoskopie. Durch eine Langzeit-Beobachtung als Goldstandard sollte die Zuverlässigkeit der erhobenen Daten abgesichert werden.

6.3 Ergebnisse

Untersucht wurden 66 Patienten mit dem zuvor gestellten V.a. ein Bronchialkarzinom mit mediastinaler Beteiligung.

Die endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion konnte mit einer technischen Erfolgsquote von 97%, einer Sensitivität von 92%, einer Spezifität von 100% , einem positiv

prädiktivem Wert von 100% und einem negativ prädiktivem Wert von 90% diese Verdachtsdiagnose bestätigen bzw. ausschließen. Neben malignen Befunden konnten weitere differentialdiagnostisch erwogene benigne Lungenerkrankungen wie Sarkoidose und Tuberkulose diagnostiziert werden. Die endosonographische Beurteilung des Echomusters und der Größe der Läsionen vor der Punktion ermöglichte dabei keine ausreichende Dignitätsbeurteilung.

6.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte belegt werden, dass bei einem klinisch bestehenden Verdacht auf ein bronchiales Neoplasma mit auffälligen mediastinalen Lymphknoten die endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration in dieser Studiengruppe die Diagnose eines Malignoms in 92% der Fälle sichert – und dies ohne eine Komplikation und bei extrem hoher Spezifität.

7. Literaturverzeichnis

1. Becker N, Wahrendorf J: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981 – 1990. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1998.
Fortschreibung im Internet: www.krebsatlas.de des deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg. Letztes update: 19.09.2007.
2. American Cancer Society: Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex for all Sites, US; 2011.
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>.
3. Robert Koch-Institut: Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie.
Dachdokumentation Krebs. Fortschreibung im Internet unter: <http://www.gekid.de>.
4. Landreneau R. J., Mack M. J., Dowling R. D. : The Role of Thoracoscopy in Lung Cancer Management. Chest, 1998. 113, Supplement; 6-12.
5. Andersson T., Lindgren P. G., Elvin A.: Ultrasound Guided Tumor Biopsie in the Anterior Mediastinum. Acta Radiologica, 33, 1992. Fac. 5; 423-426.
6. Mentzer S.J.: Mediastinoscopy, Thoracoscopy, and Video-Assisted Thoracic Surgery In The Diagnosis And Staging Of Lung Cancer. Hematology/Oncology Clinics Of North America, June 1997. Vol 11 Number 3;435-447.
7. Nakanishi R., Mitsudomi T., Osaki T.: Combined thoracoscopy for the evaluation of mediastinal lymph node metastasis in left upper lobe lung cancer. J. Cardiovasc. Surg., 1994. 35;347-9.
8. Furrer M., Striffeler H., Ris H.B.: Invasive Diagnostik bei mediastinalen Raumforderungen. Chirurg, 1995. 66;1203-1209.
9. Hansen M., Faurschou P., Clementsen P.: Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients: a retrospective study. Respiratory Medicine, 1998. 92;228-232.
10. Gossot D., Toledo L., Fritsch S.: Mediastinoscopy vs Thoracoscopy for Mediastinal Biopsie. Chest, 1996. 110;1328-31.
11. Loddenkemper R.: Thoracoscopy – state of the art. Eur. Respir. J., 1998. 11;213-221.
12. Kelm C., Henneking K., Zimmermann T.: Die Bedeutung der Mediastinoskopie für das korrekte Lymphknotenstaging. Zentralbl. Chir. 121, 1996. 84-86.
13. Loddenkemper R., Boutin C.: Thorakoskopie: Aktuelle diagnostische und therapeutische Indikationen. Pneumologie 50, 1996. 189-201.
14. Weissberg D.: Mediastinal Staging Of Lung Cancer: The Changing Role Of Mediastinoscopy. Isr. J. Med. Sci., 1995. 31;122-124.

15. Kristensen S., Nielsen C.A., Nielsen S.M.: Mediastinal staging of lung cancer. *Dan. Med. Bull.*, 1995. 42;192-4.
16. Funatsu T., Matsubara Y., Ikeda S.: Preoperative mediastinoscopic assessment of N factors and the need for mediastinal lymph node dissection in T1 lung cancer. *Gen. Thoracic Surg.*, August 1994. 321-8.
17. Lopez L., Varela A., Feixinet J.: Extended Cervical Mediastnoscopy : Prospektive Study of Fifty Cases. *Ann. Thorac. Surg.*, 1994. 57;555-8.
18. Landreneau R.J., Hazelrigg S.R., Mack M.J.: Thorascopic mediastinal lymph node sampling: Useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993. 106;554-8.
19. Inderbitzi R.: Chirurgische Thorakoskopie: Schweizer Erfahrungsbericht. *Helv. Chir. Acta* 59, 1992. 937-945.
20. Schüder G., Kreißler-Haag D., Seitz G.: Endosonographie von Speiseröhre und Mediastinum. *Bildgebung*, 1995. 62 (suppl 2);29-34.
21. Kondo D., Imaizumi M., Abe T.: Endoscopic Ultrasound Examination for Mdiastinal Lmph Node Metastases of Lung Cancer. *Chest*, 1990. 98;586-93.
22. Zimmer T., Rost T., Patan M.: Endoskopischer Ultraschall pathologischer Mediastinalbefunde. *Radiologe*, 1997. 37;165-169.
23. Hawes H., Gress F., Kesler K.A.: Endoscopic Ultrasound Versus Computed Tomography in the Evaluation of the Mediastinum in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Endoscopy*, 1994. 26;784-787.
24. Schüder G., Isringhaus H., Kubale B.: Endoscopic Ultrasonography of the Mediastinum in the Diagnosis of Bronchial Carcinoma. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon*, 39, 1991. 299-303.
25. Gückel C., Stulz P., Bolliger C.T.: Stagingstrategie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) unter besonderer Berücksichtigung bildgebender Verfahren. *Akt. Radiol.*, 5, 1995. 79-86.
26. Jemal A., Tiwari RC, Murray T. et al: Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J. Clin.*, 2004. 54;8-29.
27. Wolter J., Oosterhuis A., Theunissen P.H.M.H., et al.: Improved pre-operative mediastinal staging in non-small-cell lung cancer by serial sectioning and immunohistochemical staining of lymph-node biopsies. *Eur. J. of Cardio-thorac. Surg.*, 20, 2001. 335-338.
28. Deslauriers J., Grégoire J. : Surgical Therapy of Early Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 2000. 117; Supplement 104-109.

29. Graham A.N.J., Chan K.J.M., Pastorino U, et. al.: Systematic Nodal Dissection In The Intrathoracic Staging Of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1999. 117;246-51.
30. Deslauriers J., Grégoire J. : Clinical and Surgical Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 2000. 117;Supplement 96-103.
31. The Canadian Lung Oncology Group: Investigation for Mediastinal Disease in Patient With Apparently Operable Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995. 60;1382-9.
32. Cassina P., Büchel H., Müller W. et al.: Wie sinnvoll ist die Mediastinoskopie heute? *Helv. chir. Acta*, 1992. 59;861-865.
33. Dunagan D.P., Chin R. Jr., McCain T.W. et al.: Staging by Positron Emission Tomography Predicts Survival in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*, 2001. 119/2 Febr;333-9.
34. Gdeedo A., Van Schil P., Corthouts B. et al.: Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur. Resp. J.*, 1997. 10 ; 1547-1551.
35. Krasna M.J., Deshmukh S., McLaughlin J.S. : Complications of Thoracoscopy. *Ann. Thorac. Surg.*, 1996. 61;1066-9.
36. Pearson F.G.: Staging of the Mediastinum. Role of Mediastinoscopy and Computed Tomography. *Chest*, 1993. 103;346S-48S.
37. Funatsu T.: The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. Letters to the Editor and reply. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1994. 107;309-11.
38. Urschel J.D., Vretenar D.F., Dickout W.J.: Cerebrovasc Accident Complicating Extended Cervical Mediastinoscopy. *Ann. Thorac. Surg.*, 1994. 57;740-1.
39. Weng E., Tran L., Rege S., et al.: Accuracy and Clinical Impact of Mediastinal Lymph Node Staging with FDG-PET Imaging in Potentially Resectable Lung Cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 2000. (CCT) 23(1);47-52.
40. Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, Matsumoto T, Matsunaga N, Sugi K, Esato K: Bronchogenic carcinoma: Incidence of metastasis to normal sized lymph nodes. *Thorax*, 1995. 50;1257-1269.
- 41: Topalides T.: Merkblätter und Anleitungen zur Gewinnung und Aufarbeitung des Cytologischen Materials. Juni 2002. <http://www.cyto.de/einsender/mataufarb.htm>.
42. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am. J. Obstet Gynecol.*, 1941. 42: 211-24. Reproduced in *Arch. Pathol. Lab. Med*, Vol. 121, March 1997. 211-24.

43. Kline T.S.: The Papanicolaou Smear. Arch. Pathol. Lab. Med. Vol 121, March 1997. 205-9.
44. Stotland B., Kochmann M.L.: Diagnostic and therapeutic endosonography: endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in clinical practice. Gastrointestinal Endoscopy, 1997. 45;329-31.
45. Pauw M., Trenn G., Heuer T. et al.: Die transösophageale endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspirationsbiopsie mediastinaler Raumforderungen unklarer Dignität. Dtsch. Med. Wschr. 124, 1999. 1482-84.
46. Arluk GM, Coyle WJ: EUS and fine-needle aspiration in the evaluation of mediastinale masses superior to the aortic arch. Gastrointestinal Endoscopy, 2001. Vol 53, NO.7;793-7.
47. Pieterman R.M., van Putten J.W.G., Meuzelaar J.J. et al.: Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N. Engl. J. Med., 2000. 343;254-61.
48. Gupta N.C., Tamin W.J., Graeber G.G. et al.: Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with flourodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. Chest, 2001. 120;521-527.
49. Chin R, Ward R, Keyes JW et al.: Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomograh. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 1995. 152;2090-2096.
50. Mc Loud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW: Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymphnode maping and sampling. Radiology, 1992. 182;319-23.
51. Patelli M., Agli L.L., Poletti V. et al.: Role of fiberscopic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. Ann. Thorac. Surg., 2002. 73;407-11.
52. Mountain C.F., Dresler C.M.: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest, 1997. 111;1718-23.
53. Cote R.J., Hawes D., Chaiwun B.: Detection of occult metastases in lung carcinomas: Progress and implications for lung cancer staging. J. Surg. Oncol., 1998. 69;265-74.
54. Bogot N.R., Shaham D.: Semi-invasive procedures for the diagnosis and staging of lung cancer II. Radiol. Clin. of North Am., May 2000. Vol 38, No 3;535-44.
55. Park B.J., Louie O., Altorki N.: Staging and the surgical management of lung cancer. Radiol. Clin. of North Am., May 2000. Vol 38, No 3;545-61.
56. Jett j., Feins R., Kvale P. et al.: American thoracic society/European respiratory society: Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. A. J. Respir. Crit. Care Med., 1997. Vol. 156;320-32.

57. Ahmad N., Kochmann M.L.: EUS instrumentation and accessories: a primer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2000. Vol 52, No 6;Supplement 2-5.
58. Fritscher-Ravens A., Soehendra N., Schirrow L. et al.: Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest*, 2000. 117;339-345.
59. Fritscher-Ravens A., Sriram P.V.J., Bobrowski C. et al.: Mediastinal lymphadenopathy in Patients with or without previous Malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 Patients. *Am. J. Gastroent.*, 2000. Vol. 95, No 9;2278-84.
60. Barawi M., Gress F.: EUS-guided fine-needle aspiration in the Mediastinum. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2000. Vol. 52, No. 6 (Suppl);S12-17.
61. Serna D.L., Aryan H.E., Chang K.J.: An early comparison between endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and mediastinoscopy for diagnosis of mediastinale malignancy. *Am. Surg.*, 1998. Vol 64;1014-8.
62. Gress F, Savides T, Sandler A et al.: Endoscopic ultrasonography, fine-needle-needle aspiration biopsie guided by endoscopic ultrasonography and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann. Int. Med.*, 1997. 12; 604-612.
63. Binmoeller K.F., Seifert H., Soehendra N.: Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lymph nodes. *Endoscopy*, 1994. 26;780-783.
64. Fritscher-Ravens A, Petrasch S, Reinacher-Schick A, König M, Schmiegel W: Diagnostic value of endoscopic ultrasonography guided fine-needle aspiration cytologie of mediastinal masses in patients with intrapulmonary lesions and nondiagnostic bronchoscopy. *Respiration*, 1999. 66;150-155.
65. Wegener M., Adamek R.J., Wedmann B. et al.: Endosonographically guided fine-needle aspiration puncture of paraesophagogastric mass lesions: Preliminary results. *Endoscopy*, 1994. 26;586-591.
66. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonographic-guided fine-needle aspiration biopsy: Diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*, 1997. 112;1087-95.
67. Silvestri GA, Hoffmann BJ, Bhutani MS, Hawes RH, Coppage L, Sanders-Cliette A, Reed CE: Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 1996. 61;1441-1446.
68. Cristallini E, Ascani S, Farabi R, Paganelli C, Peciarolo A, Bolis G: Fine needle aspiration biopsie in the diagnosis of intrathoracic masses. *Acta Cytologica*, 1992. 36;416-422.
69. Giovannini M, Seitz J-F, Monges G, Perrier H, Rabbia I: Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: Results in 141 patients. *Endoscopy*, 1995. 27;171-177.

70. Vilmann P: Endoskopie ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lymph nodes. *Gastrointest. Endosc.*, 1996. 43;Supplement 24- 29 Part 2.
71. Pedersen B., Vilmann P., Folke K. et al.: Endoscopic ultrasonography and real-time guided fine-needle aspiration biopsy of solid lesions of the mediastinum suspected of malignancy. *Chest*, 1996. 110;539-44.
72. Caletti G., Fusaroli P., Bocus P.: Endoscopic Ultrasonography. *Endoscopy*, 1998. 30;198 – 221.
73. Davey D.D.: Quality and liability issues with the Papanicolaou smear. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1997. 121;267-269.
74. Naryshkin S.: The false-negative fraction for Papanicolaou smears. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1997. 121;270-272.
75. DeMay R.M.: Common problems in Papanicolaou smear interpretation. *Arch. Pathol. Lab. Md.*, 1997. 121;229-238.
76. Frable W.J.: Does a zero error standard exist for the Papanicolaou smear? *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1997. 121;301-310.
77. Saftoiu A., Vilmann P., Hassan H.: Analysis of endoscopic ultrasound elastography used for characterisation and differentiation of benign and malignant lymph nodes. *Ultraschall in Med.*, 2006. 27;535-542.
78. Schrader H.; Schmitz F.: *Gastroenterologie*, 2007. 2;44-47.
79. Kaiser L.R., Bavaria J.E.: Complications of thoracoscopy. *Ann. Thorac. Surg.*, 1993. 56;796-8.
80. Schneider CP, Pröschild A, Mäder I et al.: CT-gestützte transthorakale Punktion pulmonaler Herde und mediastinaler Infiltrationen. *Pneumologie*, 1999. 53;71-76.
81. Izbicki R., Thetter O., Kreusser T., et al.: Der Wert der Computertomographie und der chirurgischen Beurteilung für das Lymphknoten-Staging beim Bronchialkarzinom. *Chirurg*, 62, 1991. 885-890.
82. Lewis R.J., Caccavale R.J., Sisler G.L.: One hundred consecutive patients undergoing video-assisted thoracic operations. *Ann. Thorac. Surg.*, 1992. 54;421-6.
83. Smith EH: Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy: Review: *Radiology*, 1991. 178 (1);253-58.
84. Izbicki JR, Thetter O, Karg et al.: Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992. 104;413-420.

85. Reich JM, Brouns MC, Connor EA, Edwards MJ: Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis. *Chest*, 1998. 113;147-153.
86. Akamatsu H., Terashima M., Koike T., et al.: Staging of primary lung cancer by computed tomography-guided percutaneous needle cytology of mediastinal lymph nodes. *Ann. Thorac. Surg.*, 1996. 62; 352-355.
87. Lundstedt C., Stridbeck H., Andersson R., et al.: Tumor Seeding occurring after fine-needle biopsy of abdominal malignancies. *Acta Radiologica*, 1991. 32, Fasc.6.
88. Janssen J, Johanns W, Luis W, Greiner L: Zum klinischen Stellenwert der endosonographisch gesteuerten transösophagealen Feinnadelpunktion von Mediastinalprozessen. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1998. 123;1402-1408.
89. Vallières E., Pagé A., Verdant A. : Ambulatory mediastinoscopy and anterior mediastinoscopy, *Ann. Thorac. Surg.*, 1991. 52;1122-6.
90. Saksaki M., Ichiya Y., et al.: The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1996. 23;741-7.
91. Wahl R., Quint L., Grenough R., et al.: Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology*, 1994. 191;371-7.
92. Bury T., Paulus P., Dowlati A, et al.: Staging of the mediastinum : value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur. Respir. J.*, 1996. 9;2560-4.
93. Gress F.G., Hawes R.H., Savides T.J., et al.: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiratin biopsy utilizing linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1997. 45;243-50.
94. Nickl NJ, Bhutani MS, Catalano M.: Clinical implications of endoscopic ultrasound: The american endosonography club study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1996. 44;371-7.
95. Jafri IH, Saltzmann JR Colby JM, Krims PE. Evaluation of the clinical impact of endoscopic endosonography in gastrointestinal diseases. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1996. 44;367-70.
96. Lopez L, Varela A, Freixinet J, Quevedo S, Puyol J, Rodriguez de Castro F, Salvatierra A: Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann. Thorac. Surg.*, 1994. 57;555-557.
97. Catalano MF, Sivak MV, Rice T et al.: Endosonographic features predictive of lymph nose metastasis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1994. 40:4442-6.
98. Pugatch RD: Radiologic evaluation in chest-malignancies. A review of imaging modalities. *Chest*, 1995. 107;294-297 S.

99. Wernecke K., Vasallo P., Peters P.E. et al.: Mediastinal tumors. Biopsy under US guidance. *Radiology*, 172, 1989. 473.
100. Weisbrod G.L., Lyons D.J., Tao L.C. et al.: Percutaneous fine-needle aspiration biopsy of mediastinal lesions. *AJR*, 143, 1984. 525.
101. Jemal A., Siegel R, Ward E. et al: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J. Clin.*, 2007. 57;43-66.
102. Harrow E, Wang Ko-Pen: The staging of lung cancer by bronchoscopic transbronchial needle aspiration. *Thoracic Endoscopy*, 1996. 6;223-235.
103. Roche DR, Wilsher ML, Gurley AM: Transtracheal needle aspiration. *Diagn. Cytopathol.*, 1995. 12;106-112.
104. Huber RM, Häussinger K, Pforte A: Überflüssige pulmonologische Diagnostik. *Internist*, 1986;. 27;601-607.
105. Dales R.E., Stark R.M., Raman S. : Computed tomography to stage lung cancer: approaching a controversy using metaanalysis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990. 141;1096-101.
106. Mc Kenna JM, Libshitz HZ, Mountain CE, Mc Murtney MJ: Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessments in lung cancer. *Chest*, 1985. 88;206-210.
107. Mountain C.F.: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*, 1997. Jun; 111 (6);1710-7.
108. Tao LC, Pearson FG, Delarue NC, Langer B, Sanders DE: Percutaneous fine-needle aspiration biopsy. *Cancer*, 1980. 45;1480-1485.
109. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen M, Decramer M: Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 1994. 9;37-42.
110. Linder J, Olsen GA, Johnston WW. Fine needle aspiration biopsy of the mediastinum. *Am. J. Med.*, 1986. 81;1005-1008.
111. Luke W.P., Todd T.R.J., Cooper J.D.: Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1986. 91;53-56.
112. Smith EH.: The hazards of fine-needle aspiration biopsies. *Ultrasound Med. Biol.*, 1984. 10;629-634.
113. Schenck DA, Bower JH, Bryan CL et al.: transbronchial needle aspiration staging of bronchogenic carcinoma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986. Vol 134(1);146-8.
114. Aronchick J.M.: CT of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma. *Radiol. Clin. North Am.*, 1990. 28;573-81.

115. Häussinger K, Weeg O, Kohlhäufel M: Bronchialkarzinom: Was ist an Diagnostik unabdingbar, was ist überflüssig? *Atemw. Lungenkrkh.*, 1997. 6;308-315.
116. Salazar AM, Westcott JL: The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin. Chest Med.*, 1993. 14;99-110.
117. Dienemann H., Sunder-Plassmann L., Voigt C.: Lymph nodes in bronchogenic carcinoma: Relation between diameter and infiltration rate. 16th annual meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, 19.-21.2.1987. Bad Nauheim. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon* 35 Supplement, 1987. 53.
118. Arrogia AC, Matthay RA: The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin. Chest Med.*, 1993. 14;87-97.
119. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML et al.: The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. (2nd Edition). *Chest*, 2007. Sep; 132 Supplement 3; 178-201.
120. Drings P., Andreesen R., Hasse J., Hermanek P. et al: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. C1a: Kleinzelliges Lungenkarzinom. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2012. http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-ll_lungenca_2010.pdf.
121. Drings P., Andreesen R., Hasse J., Hermanek P. et al: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. C1b: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2012. http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-ll_lungenca_2010.pdf.
122. Annema J.T., Veselic M., Rabe K.F., Mathis G.: *Bildatlas der Lungen- und Pleurasonographie*, 2007. Springer Verlag. ISBN: 978-3-540-34106-2;126-134.
123. Claussen M., Annema J.T., Welker L., Rabe K.F.: Endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion in der pneumologischen Diagnostik. *Pneumologie*, 2004. 58;435-442.
124. Anandasabapathy S.: Endoscopic Ultrasound: Indications and Applications. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 2006. Vol. 73, No.4;702-7.
125. Micames C.G., McCrory D.C.; Pavey D.A. et al.: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. *Chest*, 2007. 131;539-548.
126. Fritscher-Ravens A., Bohuslavizki K.H., Brandt L. et al.: Mediastinal lymph node Involvement in potentially resectable lung cancer. *Chest*, 2003. 123;442-451.
127. Okamoto H., Watanabe K., Nagatomo A.: Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest*, 2002. 121;1498-1506.
128. Herth F., Becker H.D., Ernst A.: Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Chest*, 2004. 125;322-325.

129. Eloubeidi A., Cerfolio R.C., Chen V.K.: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in Patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. *Ann. Thorac. Surg.*, 2005. 79;263-268.
130. Krasnik M., Ernst A., Eberhardt R. et al.: EBUS-TBA for mediastinal restaging. *Chest*, 2006. 130;Supplement 115.
131. Wallace M.B., Pascual J.M.S., Raimondo M. et al.: Minimal invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*, 2008. 299;540-546.
132. Vilman P., Larsen S.S.: Editorial: Endoscopic ultrasound-guided biopsy in the chest: little to lose, much to gain. *Eur. Respir. J.*, 2005. 25;400-401.
133. Bhatia A., Singh N., Arora V.K.: Editorial: A perspective on Cytology of lung cancer. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.*, 2004. 46;81-83.
134. Wallace WAH: Changing roles for histology and cytology in the management of patients with lung carcinoma. *J R Coll Physicians Edinb.*, 2008. 38;292-7.
135. Jerše M., Terčelj M.: Contributions of cytology examination and methods in lung cancer diagnostic. *Radiol. Oncol.*, 2006. 40 Supplement 1;77-85.
136. Okubo K., Kato T., Hara A. et al.: Imprint cytology for detecting metastasis of lung cancer in mediastinal lymph nodes. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004. 78;1190-1193.
137. Kawaraya M., Gemba K., Ueoka H. et al.: Evaluation of various cytological examinations by bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung cancer. *British journal of cancer*, 2003. 89;1885-1888.
138. Hermens F.H.W., Van Engelenburg T.C.A., Visser F.J.: Diagnostic yield of transbronchial needle aspiration in patients with mediastinal lymph node enlargement. *Respiration*, 2003. 70;631-635.
139. Vallieres E., Page A., Verdant A.: Ambulatory mediastinoscopy and anterior mediastinotomy. *Ann. Thorac. Surg.*, 1991. Vol 52;1122-1126.
140. Zhang H., Liu J., Cagle P.T. et al.: Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Modern Patholog.*, 2005. 18;111-118.
141. Harrow E.M., Abi-Saleh W., Blum J., Harkin T., Gasparini S., Addrizzo-Harris D.J., Arroliga A.C., Wight G., Mehta A.: The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000. 161;601-607.
142. Brambilla E., Travis W.D., Colby T.V., Corrin B., Shimosato Y.: The new world health organisation classification of lung tumors. *Eur. Respir. J.*, 2001. 18;1059-1068.

143. Silvestri G.A.: Editorial: Boys (and girls) and their toys. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007. Vol 176;1-2.
144. Silvestri G.A., Tanoue L.T., Margolis M.L., Barker J., Detterbeck F.: The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest*, 2003. 123;147S-156S.
145. Detterbeck F.C., DeCamp M.M., Kohman L.J., Silvestri G.A.: Invasive staging. *Chest*, 2003. 123 Supplement;167-175.
146. Goeckenjan G. Et al.: Prävention, Diagnostik, Therapie, und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie*, 2010. 62; Supplement 2: e1-e164.
147. World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of the Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Chapter 1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, Hrsg. Lyon: IARC Press, 2004. 9-124.
148. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT: The new lung cancer staging system. *Chest*, 2009. 136: 260-271.
149. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT: Details and Difficulties Regarding the New Lung Cancer Staging System. *Chest*, 2010. 137 (5): 1172-1180.
150. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2007. 2: 603-612.
151. Toloza E.M, Harpole L, Detterbeck F et al.: Invasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*, 2003. 123 : 157S-166S.
152. Yung RCW: Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy. *Respir Care Clin*, 2003. 9; 51-76.
153. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D: CT-Guided Transthoracic Needle Aspiration Biopsy of Small (≤ 20 mm) Solitary pulmonary Nodules. *AJR*, 2003. 180; 1665-1669.
154. Yamagami T, Iida S, Kato T: Combining Fine-Needle Aspiration and Core Biopsy Under CT Fluoroscopy Guidance: A Better Way to Treat Patients with Lung Nodules? *AJR*, 2003. 180; 811-815.
155. Manhire A, Charig M, Clelland C: Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax*, 2003. 58; 920-936.
156. Antunes G, Neville E, Duffy N: BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*, 2003. 58 (Suppl II); ii29-ii38.
157. Yasufuku K, Fujisawa T: Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: Invasive modalities. *Respirology*, 2007. 12; 173-183.

158. Pass HI: Mediastinal Staging 2005: Pictures, Scopes, and Scalpels. *Semin Oncol*, 2005. 32; 269-278.
159. Catarino PA, Goldstraw P: The Future in Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Surgical Techniques. Respiration*, 2006. 73; 717-732.
160. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol*, 2007. 2; 706-714.
161. Petersen I: The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108 (31-32); 525-31.
162. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M: Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer and Its Impact on Surgical Staging. *J Clin Oncol*, 2005. 23; 8357-8361.
163. Vansteenkiste FV, Stroobants SS: PET Scan in lung cancer: Current recommendations and innovation. *J Thorac Oncol*, 2006. 1; 71-73.
164. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ: A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1997. 45; 474-9.
165. Schmulewitz N, Wildi SM, Varadarajulu S, et al.: Accuracy of EUS criteria and primary tumor site for identification of mediastinal lymph node metastasis from non-small-cell lung cancer. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004. 59; 205-12.
166. Faigel DO: EUS in patients with benign and malignant lymphadenopathy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001. 53; 593-8.
167. Saftoiu A, Vilman P, Ciurea T: Dynamic analysis of EUS used for the differentiation of benign and malignant lymph nodes. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2007.66;291-300.
168. Luz LP, Moreira DM, Khan M, et al.: Predictors of malignancy in EUS-guided FNA for mediastinal lymphadenopathy in patients without history of lung cancer. *Ann Thorac Med*, 2011. Jul-Sept. 6(3); 126-30.
169. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, et al.: Endoscopic ultrasound: It's accuracy in evaluating mediastinal lymphadenopathy? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(19); 3028-3037.
170. Kramer H, van Putten JWG, Post WJ, et al.: Oesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration improves and simplifies the staging of lung cancer. *Thorax*, 2004. 59; 596-601.
171. Tournoy KG, Praet MM, Van Maele G, et al.: Esophageal endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration with an on-site Cytopathologist. *Chest*, 2005. 128; 3004-9.

172. Herth FJF, Lunn W, Eberhardt R, et al.: Transbronchial versus transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. Vol 171; 1164-1167.
173. Dietrich CF, Jenssen C: Evidenzbasierte Einsatzmöglichkeiten der Endosonographie. *Z Gastroenterol*, 2011. 49; 599-621.
174. Gleeson FC, Kipp BR, Caudill JL, et al.: False positive endoscopic ultrasound fine needle aspiration cytology: incidence and risk factors. *Gut*, 2010 May. 59(5); 586-93.
175. Siddiqui AA, Kowalski TE, Shahid H, et al.: False-positive EUS-guided FNA cytology for solid pancreatic lesions. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2011. 74; 535-40.
176. Jenssen C, Möller K, Sarbia M: Endosonographisch gestützte Biopsie: diagnostischer Ertrag, Fallstricke, Qualitätssicherung. *Z Gastroenterol*, 2008. 46; 590-600.
177. Jenssen C, Dietrich CF: Endosonographie subepithelialer Laesionen des Magen-Darmtraktes. *Ultraschall in der Medizin*, 2008. 29(3); 236-264.
178. Polkowski M, Larghi A, Weynand B, et al.: Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. *Endoscopy*, 2012. 44; 190-205.
179. Camellini L, Carlinfante G, Azzolini F: A randomized trial comparing 22G and 25G needles in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid lesions. *Endoscopy*, 2011. 43; 709-715.
180. Madhoun MF, Wani SB, Rastogi A, et al.: The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: a meta-analysis. *Endoscopy*, 2013.45; 86-92.
181. Dietrich CF, Jenssen C: Endoscopic Ultrasound-Guided Sampling in Gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy Technical Guidelines. *Endosc Ultrasound*, 2013. 2(3); 117-122.
182. Affolter KE, Schmidt RL, Matynia AP, et al.: Needle Size has only a limited effect on outcomes in EUS-guided fine needle aspiration: A systematic review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*, 2013. 58; 1026-1034.
183. Yasuda I, Tsurumi H, Omar S, et al.: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy*, 2006. 38(9); 919-924.
184. Yasuda I, Goto N, Tsurumi H, et al.: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for diagnosis of lymphoproliferative disorders: Feasibility of immunohistological, flow cytometric, and cytogenetic assessments. *Am J Gastroenterol*, 2012. 107; 397-404.

185. Iglesias-Garcia J, Poley JW, Larghi A, et al.: Feasibility and yield of a new EUS histology needle. Results from a multicenter, pooled, cohort study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2011. 73(6); 1189-1196.
186. Petrone MC, Poley JW, Bonzini M, et al.: Interobserver agreement among pathologists regarding core tissue specimens obtained with a new endoscopic ultrasound histology needle; a prospective multicentre Study in 50 cases. *Histopathology*, 2013. 62; 602-608.
187. Bang JY, Hebert-Magee S, Trevino J, et al.: Randomized trial comparing the 22-gauge aspiration and 22-gauge biopsy needles for EUS-guided sampling of solid pancreatic mass lesions. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012. 76; 321-7.
188. Iwashita T, Nakai Y, Samarasena JB, et al.: High single-pass diagnostic yield of a new 25-gauge core biopsy needle for EUS-guided FNA biopsy in solid pancreatic lesions. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2013. 77; 909-15.
189. Janssen C, Dietrich CF: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology – An overview. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2009. 23; 743-759.
190. Lucke B, Janssen C: Endosonografie mit Feinnadelpunktion. *Endo-Praxis*, 2011. 27(2); 68-74.
191. Janssen C, Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B., et al.: Diagnostic endoscopic ultrasonography: Assessment of safety and prevention of complications. *World J Gastroenterol*, 2012. 18(34): 4659-4676.
192. Wang KX, Ben QW, Jin ZD, et al.: Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc*, 2011. 73; 283-90.
193. Janssen C., Dietrich CF, Burmester E: Maligne Neoplasien des Verdauungstrakts – neue Aspekte zum endosonographischen Staging. *Z Gastroenterol*, 2011. 49; 357-368.
194. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS: Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy*, 2005. 37(9); 833-839.
195. Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A: Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*, 2011. 43; 1-16.

Tabellarischer Lebenslauf

Publikationen

Fritscher-Ravens A., Schirrow L., Atay Z., Patrasch S., Brand B., Bohnacker S., Soehendra N.: Endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspirationszytologie – Indikationen und Ergebnisse in der Routinediagnostik. Zeitschrift für Gastroenterologie, 1999. 37;343-51.

Fritscher-Ravens A., Soehendra N., Schirrow L., Sriram PV., Meyer A., Hauber HP., Pforte A.: Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung Cancer. Chest, 2000. 117;339-45.

Fritscher-Ravens A., Schirrow L., Pothmann W., Knöfel W.T., Swain P., Soehendra N.: Critical care transesophageal endosonography and guided fine-needle aspiration for diagnosis and management of posterior mediastinitis. Critical Care Medicine, 2003. Vol. 31, No.1.

Hamburg, den 31. März 2015

-Lars Schirrow-

Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. Nib Soehendra für die spannende und lehrreiche Zeit in seiner Klinik –wahrlich ein Schmelztiegel an Wissen und verschiedenen Kulturen. Ich danke ihm für sein Verständnis für Sorgen und Nöte und seinen Humor, wenn er z.B. mit uns Doktoranden die Freude über das bestandene III. Staatsexamen teilte. Ganz besonders aber danke ich ihm für seinen Gerechtigkeitsinn, welcher mir immer ein Vorbild sein wird.

Ich danke Frau Prof. Fritscher-Ravens für die ersten Schritte auf meinem Weg zu dieser Arbeit.

Prof. Dr. Rösch danke ich für die Unterstützung meiner Arbeit, als ich sie schon verloren glaubte.

Besonders danke ich Frau PD Ulrike Denzer die mich in der Entwicklung dieser Arbeit betreut hat und mir half, aus einem Essay eine wissenschaftliche Arbeit zu machen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Corinna, meinem Sohn Joshua und meiner Tochter Enya, die immer wieder in Urlauben und Wochenenden zurückstehen mussten, damit diese Arbeit doch noch ein Ende findet.

So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig,
man muss sie für fertig erklären,
wenn man nach Zeit und Umständen das Möglichste getan hat.

Johann-Wolfgang von Goethe

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich diese Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommene Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: