

Aus dem Krankenhaus Großhansdorf
Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H. Magnussen

der Universität Hamburg

**DIE BEDEUTUNG DER ZYTOLOGIE IN DER
BRONCHOLOGISCHEN DIAGNOSTIK DES
BRONCHIALKARZINOMS**

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt

von

CORNELIA GATZEMEIER
aus Hamburg

Hamburg, 2002

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 04.04.2003

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. H. Magnussen

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. J. Braun

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. S. Hegewisch-Becker

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Arbeitshypothese und Fragestellung	4
2 Einleitung	5
2.1 Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms.....	5
2.2 WHO-Klassifikation des Bronchialkarzinoms	6
2.3 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	9
2.4 Diagnostik und Therapie	14
2.4.1 Basisdiagnostik	14
2.4.2 Bronchologische Diagnostik.....	15
2.4.3 Therapie	18
3 Material und Methoden	19
3.1 Patientenkollektiv und Biopsiematerial.....	19
3.1.1 Auswahl des Patientenkollektivs	19
3.1.2 Biopsiematerial	20
3.2 Patientenbeschreibung.....	21
3.2.1 Geschlechtsverteilung.....	21
3.2.2 Altersverteilung.....	21
3.2.3 Makroanatomische Klassifikation (Lokalisation im Bronchialbaum).....	21
3.2.4 Verteilung der verschiedenen Bronchialkarzinomtypen.....	25
3.3 Bronchologische Biopsietechniken und zytologische Beurteilung.....	26
3.3.1 Die Bronchoskopie und die Probengewinnung.....	26
3.3.1.1 Zangenbiopsie.....	26
3.3.1.2 Feinnadelaspirationsbiopsie	27
3.3.1.3 Bürstenbiopsie	29
3.3.1.4 Bronchialsekretgewinnung	30
3.3.1.5 Bronchoalveoläre Lavage (BAL)	30
3.3.2 Färbeverfahren	31
3.3.3 Zytologische Diagnose des Bronchialkarzinoms.....	32

3.4	Datenerfassung	37
3.4.1	Vorgehensweise bei der Datenerhebung.....	37
3.4.2	Auswertung der Daten	37
4	Ergebnisse	39
4.1	Histologische Biopsiediagnostik	39
4.1.1	Zangenbiopsie vs. Resektionshistologie	39
4.1.2	Einfluss der Tumorgröße auf die histologische Diagnose	41
4.2	Zytologische Biopsiediagnostik	42
4.2.1	Zytologie vs. Resektionshistologie	42
4.2.2	Zytologie vs. Zangenbiopsie	44
4.2.3	Diagnostische Sicherheit der verschiedenen zytologischen Verfahren	46
4.2.4	Einfluss der Tumorgröße auf die zytologische Diagnose	47
4.2.5	Einfluss des endoskopischen Befundes auf die zytologische Diagnose	48
4.3	Sensitivität der bronchologischen Biopsiediagnostik – Histologie, Zytologie und Kombination Histologie/Zytologie vs. Resektionshistologie	49
4.4	Zytologische Differentialdiagnostik – Unterscheidung kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome	50
4.4.1	Sensitivität, Spezifität und positive Korrektheit bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen	50
4.4.2	Sensitivität, Spezifität und positive Korrektheit bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen	51
5	Diskussion.....	52
5.1	Patientenbeschreibung	52
5.1.1	Geschlechtsverteilung	52
5.1.2	Altersverteilung.....	52
5.1.3	Makroanatomische Verteilung.....	52
5.1.4	Verteilung der verschiedenen Bronchialkarzinomtypen.....	53
5.2	Histologische Biopsiediagnostik	56
5.2.1	Zangenbiopsie vs. Resektionshistologie	56
5.2.2	Einfluss der Tumorgröße auf die histologische Diagnose	57

5.3	Zytologische Biopsiediagnostik	57
5.3.1	Einfluss der endobronchialen Sichtbarkeit und der Lokalisation des Tumors auf die zytologische Diagnose.....	57
5.3.2	Einfluss der Tumorgröße auf die zytologische Diagnose	59
5.3.3	Diagnostische Sicherheit der verschiedenen bioptischen Verfahren.....	61
5.3.4	Zytologische Diagnostik bei verschiedenen histologischen Bronchialkarzinomtypen.....	62
5.3.5	Bedeutung der kombinierten zyto-/histologischen Diagnostik.....	64
5.3.6	Zytologische Differentialdiagnostik – Unterscheidung kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome.....	64
5.4	Konsequenzen für den klinischen Alltag.....	66
6	Zusammenfassung	68
7	Literaturverzeichnis	69
	Danksagung.....	76
	Lebenslauf	77
	Erklärung	78

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die morphologische Biopsiediagnostik des Bronchialkarzinoms wurde und wird entscheidend durch die Entwicklung unterschiedlicher Entnahmetechniken beeinflusst. Mit der Einführung der flexiblen Bronchoskopie und der Verwendung neuer Biopsietechniken kam es zwangsläufig zu einer Abnahme der Größe jeweils gewonnener Biopsate. Die morphologische Beurteilung dieser endoskopisch gewonnenen Biopsate kann sich aufgrund der Größe der Gewebefragmente und des oft nicht mehr vorhandenen Gewebezusammenhangs nicht ausschließlich auf histologische Auswertungskriterien stützen. Somit gewinnen zytologische Beurteilungskriterien zunehmend an Bedeutung.

Insgesamt haben die Einflüsse der Entnahmetechniken die morphologische Biopsiediagnostik so erheblich verändert, dass heute die Mehrzahl der Bronchialkarzinome zytologisch diagnostiziert wird. [WHO 1999]

Während die histologische Diagnostik des Bronchialkarzinoms nach allgemein akzeptierten und standardisierten Kriterien erfolgt [WHO 1999], existiert derzeit keine vergleichbare zytologische Klassifikation. Gleichzeitig variieren regional verschieden Qualität und Quantität extragenitaler zytologischer Untersuchungen. Da Fehler sowohl aus der Entnahmetechnik als auch dem morphologischen Auswerteverfahren resultieren können, bereitet die eindeutige Zuordnung auftretender diagnostischer Mängel zusätzliche Schwierigkeiten.

Die vorliegende Arbeit richtet sich dementsprechend auf:

- 1) Die Bestimmung der diagnostischen Sicherheit und Leistungsfähigkeit der zytologischen Methode per se im Hinblick auf die Bestimmung der Dignität eines Prozesses bzw. bei der Typisierung eines Bronchialkarzinoms und
- 2) Eine Beurteilung der diagnostischen Ausbeute und Sicherheit unterschiedlicher, zu zytologischen Diagnosen führender, bronchologischer Biopsieverfahren in Abhängigkeit von Tumorgröße und –lokalisierung, sowie den endoskopischen Befunden.

Endziel der Arbeit ist, anhand des eigenen Untersuchungsgutes auf die Beziehung zwischen Zytologie und Histologie einzugehen und besonders zu den Fragen Stellung zu nehmen, welche Unterschiede einerseits zwischen den unterschiedlichen Biopsietechniken und -verfahren bestehen und sich andererseits aus den klinisch-röntgenologischen und endoskopischen Befunden ergeben.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms

Das Bronchialkarzinom ist heute weltweit der häufigste bösartige Tumor des Mannes [Weißbuch Lunge 2000] und steht bei der Frau in Deutschland nach Mamma- und Dickdarmkarzinom an dritter Stelle der malignen Tumorerkrankungen. [Statistisches Bundesamt 1999] Bis 1980 ist die Zahl der Bronchialkarzinome kontinuierlich gestiegen. In den letzten 20 Jahren ist die Inzidenz der Lungentumore in Deutschland bei Männern nahezu konstant mit beginnendem rückläufigen Trend. Bei Frauen steigt dagegen die Inzidenz mit einer jährlichen Zuwachsrate von etwa 3 % an. [AG bev.bezog. Krebsregister in Deutschland 1999]

Wie zahlreiche epidemiologische und tierexperimentelle Daten belegen, ist das inhalative Zigarettenrauchen der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung des Bronchialkarzinoms. [Kreyberg 1962; Vincent et al. 1977] 80-85 % aller Todesfälle an Lungenkrebs stehen in direkter Beziehung zum Zigarettenrauchen. [Fielding 1985]

An zweiter Stelle folgt die Exposition gegenüber beruflichen Kanzerogenen wie Asbest, Arsen, Chromverbindungen, Nickel, Cadmium, PAH und Dieselmotoremissionen sowie Radon im Uranbergbau. [Schneidermann und Levin 1972; Carnow und Meier 1973; Selikoff et al. 1974]

Bei der Entstehung des Bronchialkarzinoms werden in der Literatur auch infektiöse Faktoren diskutiert. So sehen Yousem et al. beim Plattenepithelkarzinom der Lunge Parallelen zur HPV-induzierten Entstehung des Portiokarzinoms. [Yousem et al. 1992]

Wenngleich familiäre Häufungen von Bronchialkarzinomen vorkommen [Sellers et al. 1992], dürften genetische Ursachen insgesamt eine untergeordnete Rolle spielen.

2.2 WHO-Klassifikation des Bronchialkarzinoms

Voraussetzungen für eine weltweite Verständigung über Diagnostik, Therapieverfahren und Prognose der verschiedenen histologischen Typen des Bronchialkarzinoms sind international gültige histologische Klassifikations-Kriterien, Typendiagnosen und eine standardisierte Nomenklatur.

Diese Erkenntnis führte zu zahlreichen Bemühungen um verbindliche Einteilungsstandards. Nach zahlreichen gescheiterten Versuchen gelang es 1967 der WHO, eine geeignete Fassung der histologischen Klassifikation von Tumoren der Lunge und der Pleura herauszugeben. Im Jahre 1981 wurde diese abermals revidiert und in überarbeiteter Form veröffentlicht.

Neue Erkenntnisse über klinische und prognostische Relevanz unterschiedlicher histologischer Bronchialkarzinomtypen waren 1999 erneuter Anlass einer Überarbeitung dieser Klassifikation. Die WHO-Klassifikation basiert auf der histologischen Charakterisierung von Tumoren aus chirurgisch gewonnenem Material, Nadelbiopsien und Autopsie-Material.

Obwohl die Mehrzahl aller Lungenkarzinome heute zytologisch diagnostiziert wird, richtet sich die WHO-Klassifikation nicht an die Zytologie. [WHO 1999]

Die aktuelle WHO-Klassifikation von 1999 unterscheidet bei den malignen epithelialen Tumoren vier Haupttypen und eine Kombinationsform. Gleichzeitig wurden eine Reihe von Subtypen und Varianten dieser Tumoren neu definiert. (Tabelle 1)

Tabelle 1: Auszug aus der histologischen Klassifikation maligner epithelialer Tumoren der Lunge [WHO 1999]

1. Plattenepithelkarzinom
 - a- papilläres Plattenepithelkarzinom
 - b- klarzelliges Plattenepithelkarzinom
 - c- kleinzelliges Plattenepithelkarzinom
 - d- basaloides Plattenepithelkarzinom
2. Kleinzelliges Karzinom
Kombiniertes kleinzelliges Karzinom
3. Adenokarzinom
 - a- azinäres Adenokarzinom
 - b- papilläres Adenokarzinom
 - c- bronchioloalveoläres Karzinom
 - d- solides Karzinom mit Schleimbildung
 - e- andere
4. Großzelliges Karzinom
 - a- großzelliges neuroendokrines Karzinom
 - b- basaloides Karzinom
 - c- lymphoepitheliales Karzinom
 - d- klarzelliges Karzinom
 - e- großzelliges Karzinom mit rhabdoidem Phänotyp
5. Adenosquamöses Karzinom

In der neuen WHO-Klassifikation aus dem Jahre 1999 werden im Vergleich zu der Klassifikation von 1981 insbesondere die großzelligen Karzinome und die Karzinome mit neuroendokriner Differenzierung präziser subklassifiziert.

Im Folgenden werden die histologischen Klassifikations-Kriterien und die Wachstumsmuster der vier Haupttypen der Bronchialkarzinome erläutert.

1. Plattenepithelkarzinom:

Das Plattenepithelkarzinom zeigt charakteristischerweise Verhornung in Form von Hornperlen und/oder Zellen mit dichtem eosinophilem Zytoplasma sowie Interzellularbrücken. Je deutlicher diese Merkmale ausgeprägt sind, desto differenzierter ist der Tumor. Die typischen histologischen Varianten (papillär, klarzellig, kleinzellig, basaloid) sieht man oft nicht durchgehend im ganzen Tumor, sondern eher fokal.

Das Plattenepithelkarzinom geht meist von den zentralen Bronchien aus. Einige der proximalen Tumoren haben ein exophytisches, papilläres und endobronchiales Wachstumsmuster. Auch wenn invasives Wachstum des Tumors nicht gesichert werden kann, kann ein papilläres Plattenepithelkarzinom diagnostiziert werden, wenn ausreichend Zellatypien vorhanden sind.

Die kleinzellige Variante ist ein niedrig differenzierter Plattenepithelkrebs mit kleinen Zellen, die im Gegensatz zum kleinzelligen Bronchialkarzinom morphologische Merkmale eines nicht-kleinzelligen Karzinom aufweisen und fokal Plattenepitheldifferenzierung zeigen.

2. Kleinzelliges Bronchialkarzinom:

Das kleinzellige Bronchialkarzinom besteht aus kleinen runden, ovalen oder spindelförmigen Zellen mit wenig Zytoplasma, unklar definierten Zellgrenzen und feingranuliertem Chromatin. Die Nukleoli fehlen oder sind nicht gut erkennbar, oft findet man eingedellte Kerne („nuclear moulding“). Die Mitoserate ist sehr hoch!

Das kleinzellige Bronchialkarzinom findet man sowohl in den zentralen als auch in den peripheren Bronchien. Es zeichnet sich dadurch aus, dass es destruierend die Bronchialschleimhaut unterwandert, diese aber selten ersetzt. Man findet kein präinvasives Stadium. Oft sieht man ausgedehnte Nekrosen.

3. Adenokarzinom:

Das Adenokarzinom ist durch drüsige Differenzierung und/oder Schleimproduktion der Tumorzellen gekennzeichnet. Es gibt verschiedene Wachstumsmuster: azinär, papillär, bronchioloalveolär, solide oder Kombinationsformen.

In den meisten schleimproduzierenden Adenokarzinomen wird histologisch ein azinäres oder papilläres Wachstumsmuster gefunden. Die Tumorzellen sind polygonal mit großem vesikulärem Kern, prominentem Nucleolus und besitzen reichlich Zytoplasma.

Adenokarzinome mit soliden Nestern aus vielen schleimenthaltenden Zellen und wenigen Azini bezeichnet man als niedrig differenziert.

Im Gegensatz zum bronchioloalveolären Karzinom, das immer peripher lokalisiert ist, können die anderen histologischen Formen des Adenokarzinoms (azinär, papillär, solide, gemischt) überall im Bronchialsystem – sowohl zentral als auch peripher – entstehen.

In der Praxis ist die Kombinationsform mit einer Mischung aus azinären, papillären, bronchioloalveolären und soliden Anteilen mit Schleimbildung am häufigsten.

4. Großzelliges Karzinom:

Das großzellige Karzinom ist ein solider undifferenzierter maligner epithelialer Tumor ohne die zytologischen Merkmale eines kleinzelligen Karzinoms, einer Plattenepithel- oder drüsigen Differenzierung. Es ist demnach eine Ausschlussdiagnose.

Die Zellen sind typischerweise groß, haben einen großen Kern mit prominentem Nucleolus und sind mäßig reich an Zytoplasma.

Großzellige Karzinome können neuroendokrin differenziert mit trabekulärem, rosettenartigem oder pallisadenartigem Muster sein. [WHO 1999]

2.3 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Für die Beschreibung der Ausdehnung eines Tumors führte Denoix 1946 das TNM-System ein.

In den 70er Jahren wurden von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC 1978) und vom American Joint Committee on Cancer (AJCC 1979) jeweils eigene Staging-Systeme entwickelt und nebeneinander angewandt.

1986 veröffentlichte Mountain ein neues internationales Staging-System für Lungentumore, welches auf der TNM-Klassifikation basierte. [Mountain 1986] Diese neue Einteilung diente der Vereinheitlichung der beiden Staging-Systeme der UICC und des AJCC, um eine universelle Verständigung über das Stadium der Erkrankung zu erreichen. Im Jahre 1997 stellte Mountain eine Überarbeitung dieses Systems vor. [Mountain 1997]

Die TNM-Klassifikation versteht sich wie folgt:

Die Ausdehnung des Primärtumors (T), der Befall von regionalen Lymphknoten (N) und die Metastasierung in andere Organe (M) wird berücksichtigt. (Tabelle 2)

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms [Sobin und Wittekind 1997]

<u>Einteilung</u>	<u>Kennzeichen</u>
T	Primärtumor
T_x	positive Zytologie (Sputum, Bronchialsekret), aber Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch darstellbar
T₀	Kein Anhalt für Primärtumor
T_{is}	Carcinoma in situ
T₁	Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lungenbronchus (Hauptbronchus frei)
T₂	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe und Ausbreitung: Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung; Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina; Tumor infiltrierte viscerale Pleura; assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T₃	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand / Zwerchfell / parietales Perikard / mediastinale Pleura; totale Atelektase; Hauptbronchusbefall innerhalb 2 cm zur Hauptkarina (Hauptkarina tumorfrei)
T₄	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum / Herz / große Gefäße / Trachea / Ösophagus / Hauptkarina / Wirbelkörper / maligner Pleuraerguss / Perikarderguss sowie Satellitentumoren im gleichen Lungenlappen
N	Regionäre Lymphknoten
N_x	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N₀	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N₁	Metastasen in peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen hilären Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)

- N2** Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
- N3** Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus- , ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclaviculären Lymphknoten

M Fernmetastasen

Mx Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Im Folgenden wird die 1997 von Mountain überarbeitete Stadieneinteilung für Bronchialkarzinome, die auf der TNM-Klassifikation basiert, dargestellt. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms unter Berücksichtigung von T, N, M [Mountain 1997]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Ca. in situ	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IV	T1-4	N0-3	M1

Das kleinzellige Bronchialkarzinom wird in bestimmte Stadien eingeordnet (very limited disease, limited disease und extensive disease), welche auch auf dem TNM-System basieren. Es werden hierbei verschiedene TNM-Stadien zusammengefasst (Darstellung 1).

Darstellung 1: Klassifikation und Stadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms [Mountain 1997]

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom unterscheidet man:

→ **Very Limited Disease: (Stadium I nach TNM)**

- T1 oder T2 ohne ipsilaterale hiliäre Lymphknotenmetastasen

→ **Limited Disease: (Stadium I-III nach TNM)**

- Befall eines Hemithorax mit oder ohne ipsilaterale hiliäre Lymphknotenmetastasen
- Ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
- Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
- Pleuraerguss (auch bei positiver Zytologie!)

→ **Extensive Disease: (Stadium IV nach TNM)**

Alle Patienten, die nicht Limited Disease sind

2.4 Diagnostik und Therapie

2.4.1 Basisdiagnostik

Besteht der Verdacht auf Vorliegen eines Bronchialkarzinoms, dann gehören Anamnese, klinische Untersuchung, Labor- und Biopsiediagnostik, bildgebende und endoskopische Verfahren zur erforderlichen Basisdiagnostik. [Thomas et al. 2000]

Bereits die Anamnese kann wichtige Hinweise auf das vorliegende Tumorstadium und die damit verbundene Prognose geben. Wichtige Symptome sind Husten, Art, Menge und Beschaffenheit von Auswurf, insbesondere Blutbeimengungen, Luftnot, Thoraxschmerz, Lymphknotenschwellungen, Heiserkeit und Gewichtsverlust.

Die klinische Untersuchung richtet sich zunächst auf eine Beurteilung beider Lungen selbst. Darüber hinaus zielt sie auf die Erfassung von Lymphknoten-, Gefäß- und Knochenveränderungen sowie auf eine Beurteilung des Herzens und der Leber. [Thomas et al 2000]

Laborparameter wie Blutbild, Gerinnung, Blutgruppenbestimmung, Leber- und Nierenteste ergänzen die Diagnostik und sind wesentliche Parameter für die Planung der weiteren Diagnostik und Therapie.

Die Mehrzahl der Bronchialkarzinome wird durch Thorax-Übersichtsaufnahmen entdeckt (Qualitätsstandards gemäß [Leitlinien der Bundesärztekammer 1995]). Rundherde im Lungenparenchym können ab einem Durchmesser von etwa 5-8 mm erkennbar sein. Die exakte Erkennung eines Tumors als räumliches Gebilde setzt seine Erfassung in einer zweiten Ebene voraus.

Die Computertomographie des Thorax erlaubt Rückschlüsse auf den Sitz und die Ausdehnung des Primärtumors, auf Gefäßveränderungen, die Größe und Beschaffenheit mediastinaler Lymphknoten bzw. der anderen Thoraxorgane. Sofern angeschnitten, können bereits hier Leber und Nebennieren mit beurteilt werden.

Als bildgebendes Verfahren gehört die Sonographie zu den festen Bestandteilen der Diagnostik beim Bronchialkarzinom. Wenig invasiv und kosteneffizient können die Oberbauchorgane und - sofern erforderlich - auch thoraxwandnahe Prozesse beurteilt werden.

Die Magnetresonanztomographie (MRT), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET-Scan) und die Skelettszintigraphie sind dagegen ergänzende Verfahren im Staging des Tumors. Ihr Einsatz ist zurzeit auf wenige spezielle Fragestellungen beschränkt. [Thomas et al 2000]

2.4.2 Bronchologische Diagnostik

Die bioptische Diagnostik des Bronchialkarzinoms ist untrennbar verbunden mit der Entwicklung der Endoskopie. Seit der Einführung der starren Bronchoskopie Anfang des 20. Jahrhunderts wurden unterschiedliche endoskopische Biopsietechniken zur Gewebeentnahme entwickelt. So stand zunächst die Zangenbiopsie im Zentrum der Biopsiediagnostik. 1949 führte Schiepatti die perbronchiale Feinnadelpunktion [Schiepatti 1958] und 1959 Friedel die Katheterbiopsie [Friedel 1961] in die bronchologische Diagnostik ein.

In Ergänzung der histologischen Untersuchungsverfahren waren es Herbut und Clerf, die 1946 erstmals bronchoskopisch gewonnenes Material zytologisch auswerteten. [Herbut und Clerf 1946]

Ein weiterer wesentlicher Schritt in der bronchologischen Diagnostik war die Entwicklung moderner, flexibler Endoskope ab 1964. [Ikeda 1974]

Der Einsatz flexibler Bronchoskope erweiterte den endoskopisch einsehbaren Bereich und führte zu einer Zunahme der Zahl in Lokalanästhesie durchführbarer Untersuchungen. Einhergehend damit stieg die Zahl flexibler Zangenbiopsien. Gleichzeitig sanken Anzahl und Bedeutung von in Narkose durchgeführten invasiven bronchologischen Untersuchungen.

Auf der anderen Seite führte der Einsatz weniger invasiver Biopsieverfahren zwangsläufig zu einer deutlichen Abnahme der Größe jeweils gewonnener einzelner Biopsate. Im Gegensatz zur histologischen Diagnostik chirurgisch gewonnenen Resektionsgutes kann sich die morphologische Beurteilung endoskopisch gewonnener Biopsate jedoch nicht ausschließlich auf histologische Auswertungskriterien stützen. Handelt es sich um kleine und kleinste Biopsate und Gewebefragmente und/oder ist der Gewebezusammenhang verloren gegangen, gewinnen zytologische Beurteilungskriterien zunehmend an Bedeutung. Insgesamt haben die Einflüsse der unterschiedlichen Entnahmetechniken die morphologische Biopsiediagnostik so erheblich verändert, dass heute die Mehrzahl der Bronchialkarzinome zytologisch diagnostiziert wird. [WHO 1999]

Heute wird die weit überwiegende Zahl bronchologischer Untersuchungen in Lokalanästhesie mit flexiblen Bronchoskopen durchgeführt.

In der folgenden Abbildung 1 sind die Instrumente zur Gewinnung von bronchologischen Gewebeproben dargestellt.

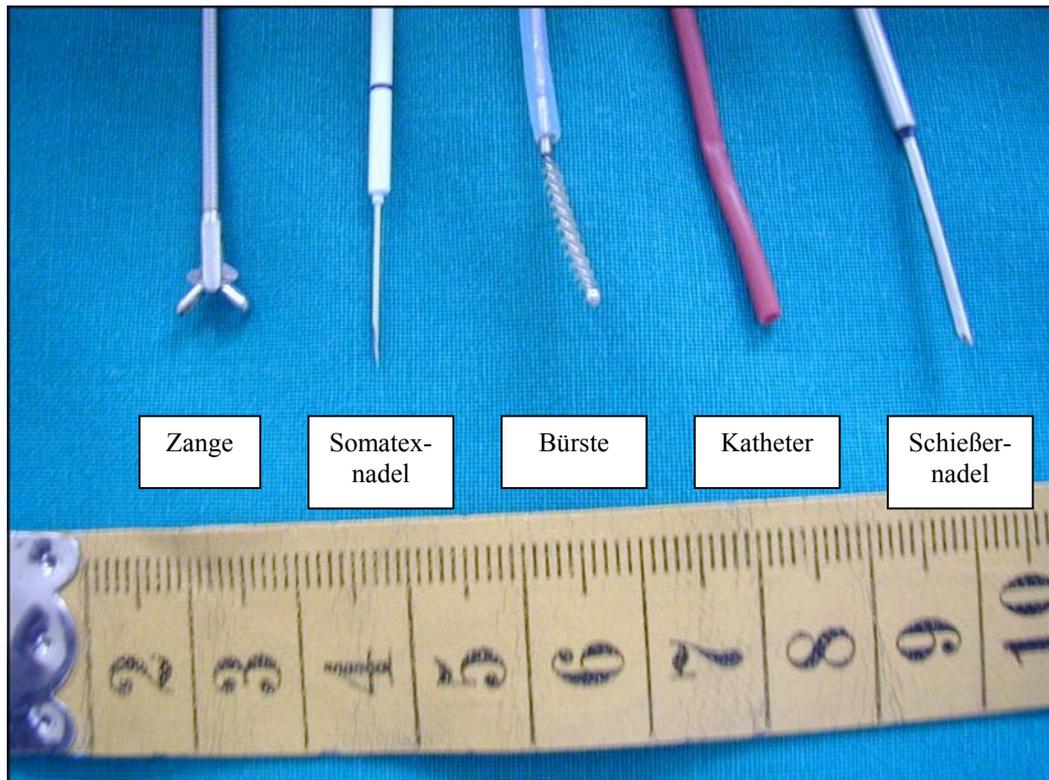


Abbildung 1: Zange, Somatexnadel, Bürste, Katheter, Schießernadel
(Vergleichsskala in cm)

Die Bronchoskopie ist zunächst auf eine Beurteilung der Schleimhautverhältnisse sowie auf die Beschaffenheit der einzelnen Bronchien gerichtet. Grundsätzlich sind in der bronchologischen Diagnostik des Lungenkrebses fünf unterschiedliche Biopsiesituationen möglich. (Abbildung 2) So können im einsehbaren Bereich einzelne Befunde direkt oder indirekt auf das Vorliegen eines Tumors hinweisen.

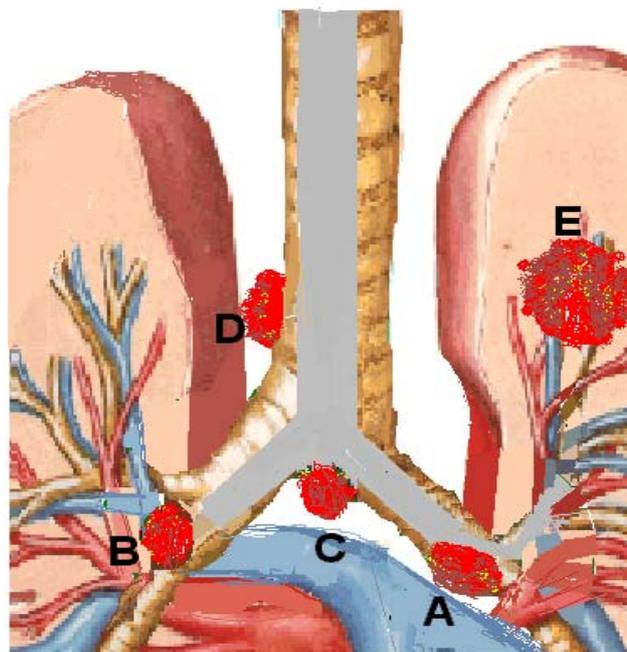
Als direkte Tumorzeichen kann man exophytische Tumormassen oder Nekrosen, pathologische Gefäße, verwaschene Knorpelstrukturen und Veränderung der Schleimhaut finden. [Ikeda 1974]

Ist die Schleimhaut dagegen intakt, können gegebenenfalls indirekte Zeichen auf die Existenz eines Tumors hinweisen. Als indirekte Tumorzeichen sind eine Einengung der Bronchien durch Kompression von außen, eine Verbreiterung der Karinen sowie eine Schleimhautschwellung und vermehrte Rötung der Schleimhaut zu bewerten. [Ikeda 1974]

In Abhängigkeit vom Ausgangspunkt eines Bronchialkarzinoms unterscheidet man von den zentralen Bronchien ausgehende und im Lungenmantel gelegene Tumoren.

In Anlehnung an Walther und Pryce, die 1955 die Bronchialkarzinome in Tumoren zentralen, intermediären und peripheren Ursprungs unterteilten [Walther und Pryce 1955], wurden bei uns zentrale und periphere Karzinome unterschieden, wobei die nach Walther und Pryce intermediären Tumoren bei uns zu den peripheren Tumoren gerechnet wurden. Als zentrale Tumoren werden demnach alle diejenigen Lungenkrebse definiert, deren Ursprung in den großen Bronchien von den Hauptbronchien bis hin zur 4. Generation des Bronchialbaums reicht. Der Ursprungsort peripherer Tumoren liegt dementsprechend jenseits der 4. Generation der Bronchien und entspricht den kleineren Bronchien und Bronchiolen.

Abbildung 2: Endoskopische Befunde in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms



Sichtbarer Bereich: **A** Endobronchialer Tumor, **B** Submuköses Tumorwachstum
Nicht sichtbarer Bereich: **C** Subkarinale Läsion, **D** Paratracheale Läsion, **E** Peripherer Rundherd

2.4.3 Therapie

Das vorliegende Tumorstadium eines Bronchialkarzinoms ist unabhängig vom histologischen Tumortyp das wesentliche Kriterium für die Auswahl der jeweils geeigneten Therapiestrategie. Bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen im Stadium I – IIIA ist die komplette Resektion des Primärtumors und eine mediastinale Lymphadenektomie grundlegende Voraussetzung für eine kurative Therapieoption.

In den fortgeschrittenen Tumorstadien gibt es dagegen konkurrierende Therapiekonzepte, bei denen entweder adjuvant bestrahlt, primär und alleinig bestrahlt oder neoadjuvant chemotherapiert und je nach Ansprechen reseziert oder bestrahlt wird. [Thomas et al. 2002]

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom stellt die Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung die effektivste Therapiemodalität dar. [Schiller 2001] Die Überlebenschancen sind dennoch schlecht. Nur 20 % der Patienten mit nicht-metastasierten Tumoren und weniger als 5 % der Patienten mit metastasierten Tumoren gehören zu den Langzeitüberlebenden. [Johnson und Greco 1986]

Der Stellenwert der Chirurgie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ist umstritten. [Schiller 2001] Dennoch weisen in Stadium I operierte Patienten auch ohne Chemotherapie 5-Jahres-Überlebensraten von 2-23 % auf. [Katlic und Carter 1979]

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Biopsiematerial

3.1.1 Auswahl des Patientenkollektivs

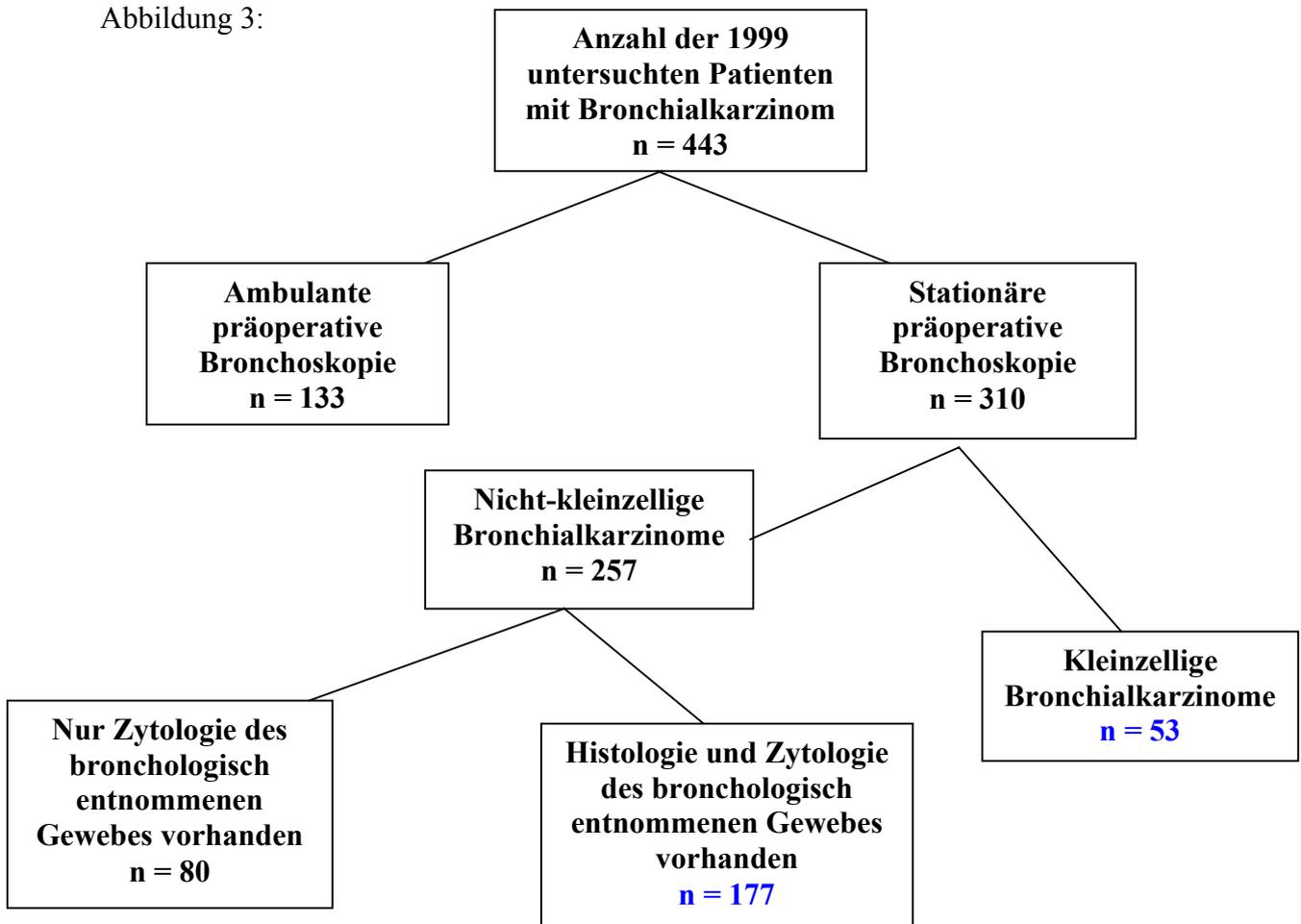
Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten von 443 im Krankenhaus Großhansdorf wegen eines primären Bronchialkarzinoms behandelten Patienten analysiert.

Eingeschlossen wurden alle in der Thoraxchirurgischen Abteilung (Leiter Chefarzt PD Dr. Branscheid) im Jahre 1999 an einem Bronchialkarzinom operierten Patienten, bei denen im Rahmen der stationären bronchologischen Biopsiediagnostik präoperativ gleichzeitig Material zur zyto- und histologischen Diagnostik gewonnen wurde. Dazu gehören 177 Patienten.

Zu dieser einen Gruppe kommt eine zweite Gruppe von 53 Patienten hinzu, bei denen die bronchologische Diagnostik ebenfalls im Krankenhaus Großhansdorf erfolgte und zyto-/histologisch ein kleinzelliges Bronchialkarzinom ergab.

Insgesamt konnten 230 Patienten eingeschlossen werden.

Abbildung 3:



Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen entweder ausschließlich eine Zytologie gewonnen wurde oder keine prätherapeutische Bronchoskopie im Krankenhaus Großhansdorf erfolgte, sowie Patienten mit metastasierenden extrapulmonalen Tumoren.

Die histologische Aufarbeitung des Biopsiematerials und des Resektionsgutes erfolgte im Institut für Experimentelle und Klinische Pathologie, Prof. Dr. Dr. Vollmer, Dr. Galle, Forschungszentrum Borstel, D-23845 Borstel oder in der Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. Niendorf, Prof. Dr. Hamper, Dr. Brockmüller D-22767 Hamburg, Lornsenstr. 4.

Die zytologische Untersuchung des Biopsiematerials wurde im zytologischen Labor des Krankenhaus Großhansdorf von Dr. L. Welker durchgeführt.

3.1.2 Biopsiematerial

Die vorliegende Untersuchung stützt sich auf die zyto-/histologischen Ergebnisse von 379 Imprintzytologien/Zangenbiopsien, 70 Bürstenbiopsien, 65 Feinnadelpunktionen sowie 144 Bronchialsekreten und 47 BAL-Untersuchungen.

Tabelle 4: Untersuchtes Biopsiematerial

Biopsiematerial	Anzahl (n =)
Imprintzytologien/Zangenbiopsien	379
Bürstenbiopsien	70
Feinnadelpunktionen	65
Bronchialsekret-Untersuchungen	144
BAL-Untersuchungen	47

3.2 Patientenbeschreibung

3.2.1 Geschlechtsverteilung

In die vorliegende Studie wurden 176 Männer und 54 Frauen eingeschlossen. Die daraus resultierende Geschlechtsverteilung unseres Patientengutes entspricht einem Verhältnis Männer - Frauen von 3:1.

3.2.2 Altersverteilung

In unserem Beobachtungsgut beträgt das durchschnittliche Alter 63 Jahre. Der jüngste Patient ist 26, der älteste Patient 83 Jahre alt.

3.2.3 Makroanatomische Klassifikation (Lokalisation im Bronchialbaum)

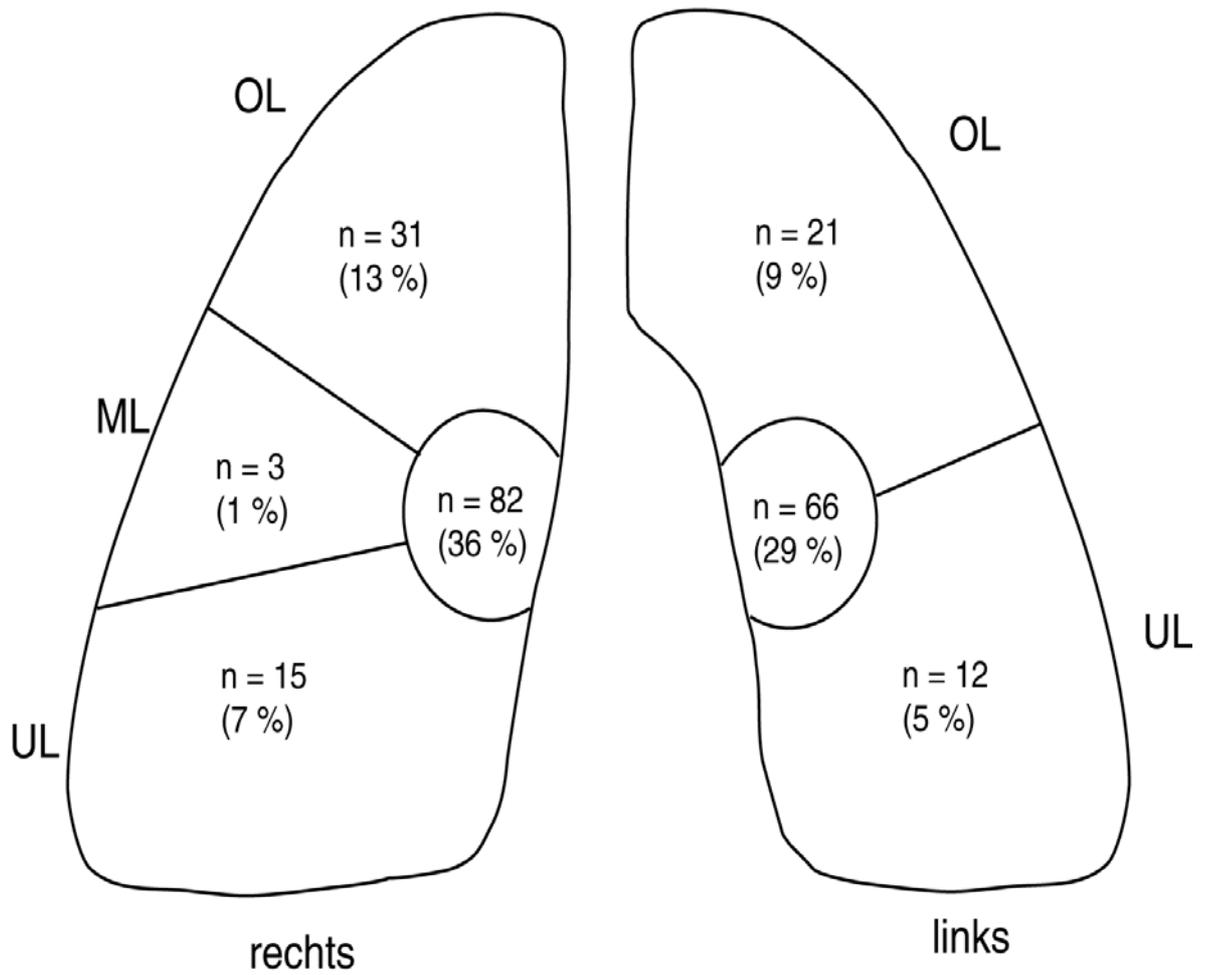
In der vorliegenden Studie verteilen sich die Karzinome zentraler bzw. peripherer Lokalisation in einem Verhältnis von 1,8:1. Damit überwiegt deutlich der Anteil der zentralen Bronchialkarzinome.

Grundsätzlich sind in der rechten Lunge mehr Tumoren lokalisiert als in der linken. In der rechten Lunge sind es insgesamt 131 Karzinome, während in der linken Lunge nur 99 Karzinome zu finden sind. Das entspricht einem Anteil von 57% rechts lokalisierter und 43% links lokalisierter Tumoren.

In den Oberlappen sind deutlich mehr Karzinome zu finden als in den Unterlappen. Von den 82 peripheren Bronchialkarzinomen befinden sich in Oberlappen und Mittellappen mit 51 Tumoren 62% aller peripheren Bronchialkarzinome. In den Unterlappen sind insgesamt 27 Karzinome lokalisiert, was einem prozentualen Anteil von 38% entspricht.

Die folgende Abbildung 4 stellt die Lokalisation der eingeschlossenen Karzinome im Bronchialsystem dar.

Abbildung 4: Makroanatomische Verteilung der Bronchialkarzinome (histologische Enddiagnosen aus Resektionsmaterial bzw. Biopsiematerial)



Anhand der Enddiagnosen verteilen sich die Bronchialkarzinome wie folgt:

Von 72 Plattenepithelkarzinomen liegen 25 peripher und 47 zentral. Das entspricht einer Verteilung von 35% peripheren und 65% zentralen Tumoren. Die peripheren Plattenepithelkarzinome teilen sich folgendermaßen auf: In der rechten Lunge sind 6 im Oberlappen und 5 im Unterlappen lokalisiert. In der linken Lunge liegen 8 im Oberlappen und 6 im Unterlappen.

Die 91 Adenokarzinome finden sich 51 Mal peripher und 40 Mal zentral. Das entspricht einem Anteil von 57% peripheren und 43% zentralen Karzinomen. Von den peripheren Adenokarzinomen sind 23 im rechten Oberlappen, 3 im Mittellappen und 10 im rechten Unterlappen lokalisiert. In der linken Lunge liegen 9 im Oberlappen und 6 im Unterlappen.

Insgesamt gibt es 14 großzellige Bronchialkarzinome, davon liegen 4 peripher und 10 zentral. Das entspricht einem Anteil von 29% peripheren und 71% zentralen Tumoren. Die peripheren großzelligen Bronchialkarzinome teilen sich folgendermaßen auf: In der rechten Lunge ist eins im Oberlappen lokalisiert, in der linken Lunge befinden sich drei im Oberlappen.

Die kleinzelligen Bronchialkarzinome finden sich bei 53 Patienten, wovon 2 peripher und 51 zentral auftreten. Das entspricht einer Verteilung von 4% peripheren und 96% zentralen Karzinomen. Von den peripheren Tumoren befindet sich einer im rechten Oberlappen und ein weiterer im linken Oberlappen.

Die folgende Tabelle 5 zeigt die makroanatomische Verteilung der verschiedenen histologischen Bronchialkarzinomtypen.

Tabelle 5: Anteil unterschiedlicher Karzinomtypen vs. Lokalisation (Resektionsmaterial, bzw. Zangenbiopsie)

Histologische Typendiagnose	Zentrales Bronchialkarzinom		Peripheres Bronchialkarzinom
	Direkte Tumorzeichen	Indirekte Tumorzeichen	
Nicht-kleinzelliges Karzinom	49	48	80
Adenokarzinom	11	29	51
Plattenepithelkarzinom	34	13	25
Großzelliges Karzinom	4	6	4
Kleinzelliges Karzinom	41	10	2

Von den 177 ausgewerteten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen sind 80 Tumoren peripher lokalisiert.

97 nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome sind zentral lokalisiert, davon sind bei 49 Patienten bronchoskopisch direkte Tumorzeichen sichtbar, bei 48 Patienten finden sich endoskopisch indirekte Tumorzeichen.

Von den 53 eingeschlossenen kleinzelligen Bronchialkarzinomen sind 51 zentral lokalisiert, davon sind bei 41 Patienten direkte Tumorzeichen in der Bronchoskopie sichtbar, bei 10 Patienten finden sich indirekte Tumorzeichen.

Zwei kleinzellige Bronchialkarzinome sind peripher lokalisiert.

3.2.4 Verteilung der verschiedenen Bronchialkarzinomtypen

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit der unterschiedlichen Bronchialkarzinomtypen entsprechend der histologischen Enddiagnosen.

Tabelle 6: Häufigkeit der unterschiedlichen Bronchialkarzinomtypen

Histologische Typendiagnose	Anzahl der Patienten
Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom*¹	177
Adenokarzinom	91
Plattenepithelkarzinom	72
Großzelliges Karzinom	14
Kleinzelliges Bronchialkarzinom*²	53

*¹ Resektionsmaterial

*² Biopsiematerial

Zwischen nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen besteht ein Verhältnis von 3 : 1 (177/53).

Die Adenokarzinome sind mit 91 Patienten (**40 %**) die größte Gruppe, die Plattenepithelkarzinome folgen mit 72 Patienten (**31 %**) und die kleinzelligen Bronchialkarzinome sind mit 53 Fällen die drittgrößte Gruppe (**23 %**). Die großzelligen Karzinome haben nur einen Anteil von 14 Patienten (**6 %**) und sind damit die kleinste Gruppe.

3.3 Bronchologische Biopsietechniken und zytologische Beurteilung

3.3.1 Die Bronchoskopie und die Probengewinnung

Die Mehrzahl der Patienten wird mit dem flexiblen Endoskop in Lokalanästhesie untersucht. Der Anteil an starren Bronchoskopien in Intubationsnarkose beträgt in unserem Untersuchungsgut 2 %. Bei den flexiblen Bronchoskopien wird nach einer Standard-Prämedikation (Atropin, Dicodid) und einer Schleimhutanästhesie des Rachenraumes und des Kehlkopfes mit Lidocain das Endoskop nasal oder oral eingeführt. Anschließend erfolgt unter Sicht die Applikation von Lidocain am Kehlkopf, der Hauptkarina und den beiden Hauptbronchien.

Die Bronchoskopie zielt zunächst auf eine Erfassung der endotrachealen bzw. -bronchialen Verhältnisse, insbesondere auf eine Beurteilung der Schleimhaut. In Abhängigkeit von den jeweils vorliegenden Befunden erfolgen unterschiedliche bioptische Verfahren zur zyto- und/oder histologischen Einordnung einer vorliegenden Veränderung.

3.3.1.1 Zangenbiopsie

Mittels unterschiedlicher Zangen lassen sich unter Sicht Gewebeproben aus verdächtigen Arealen gewinnen. Von Zangenbiopsaten kann für zytologische Zwecke ein Imprint-Präparat hergestellt werden. Dazu wird das Gewebe mit einer Kanüle aus der Zange entnommen, direkt auf den Objektträger abgelegt und in einer Richtung abgetupft. Der Biopsie locker anhaftende Partikel bleiben dabei auf dem Objektträger liegen. Diese ansonsten vom Biopsat losgelösten im Formalin schwimmenden Bestandteile werden in der Regel mit dem Formalin verworfen und lassen sich nur durch aufwendige Einbettungsverfahren (Zellblocktechnik) erfassen. Die weitere histologische Untersuchung des formalinfixierten Biopsates wird in der Regel von der Imprintbiopsie nicht beeinflusst. [Leonhardt 1977]

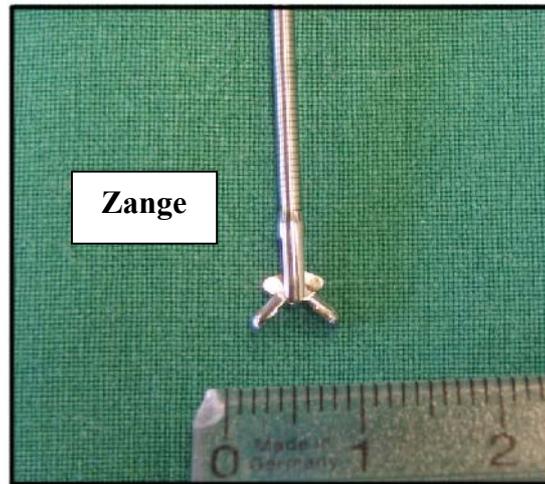


Abbildung 5: Biopsie-Zange (Vergleichsskala in cm)

3.3.1.2 Feinnadelaspirationsbiopsie

Die Feinnadelaspirationsbiopsie dient der Gewinnung von Biopsiematerial aus Anteilen der Bronchialschleimhaut und angrenzenden Mediastinalorganen (Lunge, Lymphknoten, Pleura, Ösophagus).

Bei der starren Bronchoskopie können Schieß- und Somatexnadel, bei der flexiblen Bronchoskopie kann nur die Somatex-Nadel eingesetzt werden.

Mit der Schießnadel kann man unter direkter Sicht durch das starre Bronchoskop die Schleimhaut punktieren. Die Kanüle hat eine Länge von 20 mm und einem Durchmesser von 1,5 mm. Es gibt zwei verschieden geformte Schießnadeln, zum einen die gerade und zum anderen die abgewinkelte Form. Je nach zu erreichendem Herd wird die eine oder die andere Form benutzt.

Bei der flexiblen Bronchoskopie wird die Nadel durch den Arbeitskanal des Bronchoskops eingeführt. An der Spitze trägt sie eine 15 mm lange Metallkanüle mit einem Durchmesser von 0,07 mm.

Bei einer Schleimhautdicke von 3 mm wird die Länge des Punktionsweges vom gewählten Zugang beeinflusst. Mit der 15 mm langen Metallkanüle werden bei einer Perforation senkrecht zur Schleimhaut Bereiche um 12 mm, bei einer Punktion im steilen Winkel

allerdings nur Abschnitte von 3 mm erfasst. Zwischen der Zellausbeute und der Anzahl der stichförmigen Nadelbewegungen besteht ein linearer Zusammenhang.

Nach Erreichen des anhand vorliegender endoskopischer oder CT-Befunde ausgewählten Biopsieortes wird bei gestrecktem Endoskop die Nadel ausgefahren, die Bronchialwand perforiert und nach Anlegen eines negativen Drucks durch 10-30 stichförmige Bewegungen der Nadel im Zielgebiet Material aspiriert. Die Nadel wirkt dabei wie ein Schneideinstrument. Kleinste Fragmente werden aus dem Tumor gestanzt und durch den negativen Druck in der Kanüle gehalten.

Vor der Entfernung der Nadel aus der Bronchialschleimhaut wird der negative Druck ausgeglichen.

Das gewonnene Biopsiematerial wird auf einen Objektträger aufgebracht und ausgestrichen.

[Nakhosteen und Inderbitzi 1994]

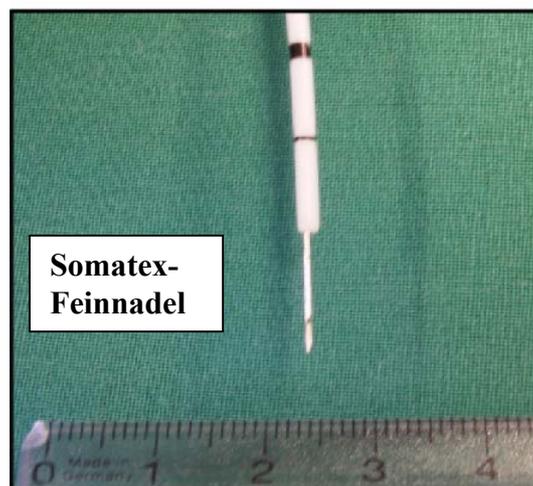


Abbildung 6: Somatex-Feinnadel (Vergleichsskala in cm)

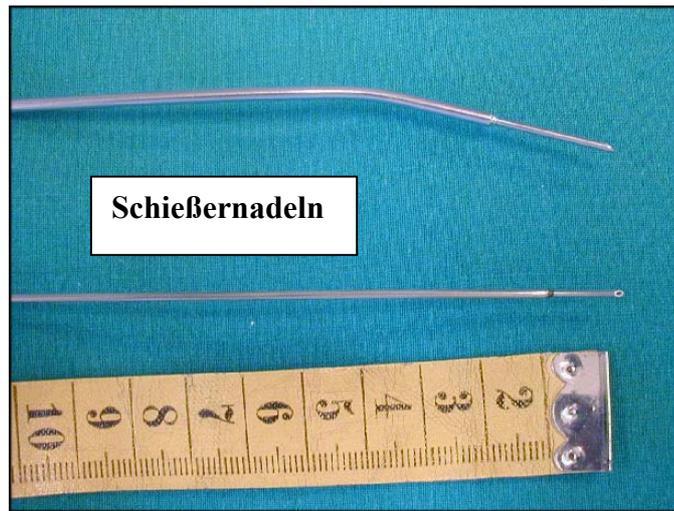


Abbildung 7: Starre Schießernadeln (Vergleichsskala in cm)

3.3.1.3 Bürstenbiopsie

Eine weitere Methode zur Gewinnung von Biopsiematerial ist die Bürstenbiopsie. Sie wurde erstmals 1964 von Hattori et al. eingesetzt [Hattori et al. 1971] und eignet sich gut, weil trotz hoher diagnostischer Ausbeute die Komplikationsrate niedrig ist. [Ellis 1975]

Bei der Bürstenbiopsie lässt sich mit wenig Aufwand vergleichsweise einfach eine große Materialmenge aus peripher außerhalb des Sichtbereiches gelegenen bronchialen Abschnitten gewinnen. Das Material selbst wird durch gegenläufiges Drehen und Abstreichen der Bürste auf einen Objektträger gebracht. [Nakhosteen und Inderbitzi 1994]

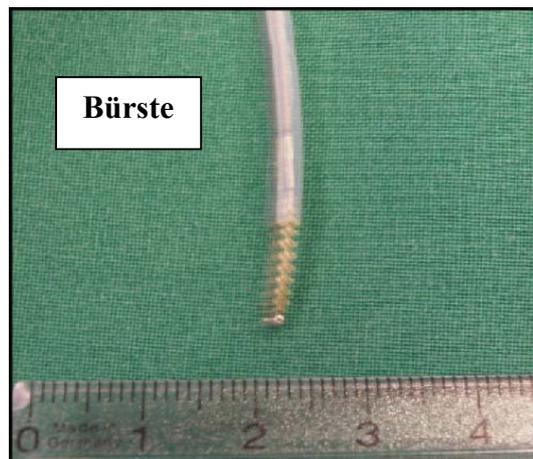


Abbildung 8: Bürste (Vergleichsskala in cm)

3.3.1.4 Bronchialsekretgewinnung

Bei der Gewinnung von Bronchialsekret wird ein dünner Schlauch in den Instrumentierkanal des Bronchoskops eingeführt, im einsehbaren Bereich oder peripher davon vorliegendes Sekret abgesaugt und direkt auf einen Objektträger aufgespritzt. Überschüssige Mengen können in einem Reagenzglas aufgefangen werden.

Um eine gute Beurteilbarkeit der Zellen zu gewährleisten, sollte man Mängel in der Ausstrichtechnik, Quellungs-, Schrumpfungs- und Quetschartefakte vermeiden. Quellungs- und Schrumpfungsartefakte treten vor allem bei einer sog. „feuchten Aspiration“ auf. Diese kommt vor, wenn der Katheter selbst oder der Arbeitskanal des Bronchoskops durch eine vorausgegangene Lokalanästhetika-Gabe bzw. BAL noch flüssigkeitsgefüllt ist und mit dem geringen Zellmaterial gleichzeitig Wasser oder ein Lokalanästhetikum aspiriert wird.

[Nakhosteen und Inderbitzi 1994]

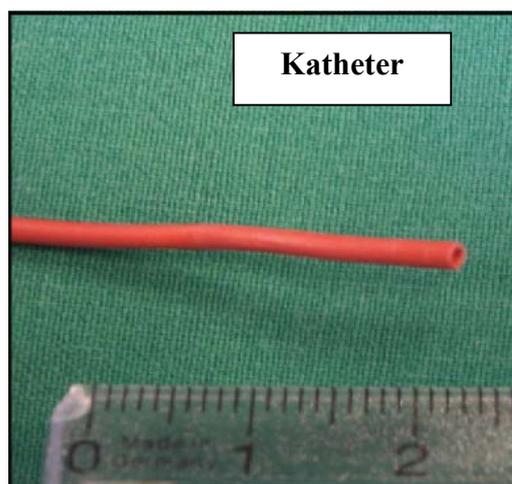


Abbildung 9: Katheter zur Absaugung von Bronchialsekret (Vergleichsskala in cm)

3.3.1.5 Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) ist eine Methode zur Gewinnung von Zellmaterial aus den Bronchien und den Alveolen der Lungen. Die Rückgewinnung von Spülflüssigkeit ist vom Mittellappen oder Lingulabronchus aus technischen Gründen am günstigsten. Dabei wird die Spitze des Bronchoskops so weit in den jeweiligen Bronchus vorgeführt, bis das Lumen abgedichtet ist. Auf etwa 30° gewärmte, ungepufferte, sterile, physiologische Kochsalzlösung wird in fünf 20-ml-Aliquoten instilliert und nach jeder Instillation sanft entweder von Hand in

die Spritze oder mit niedrigem Sog aspiriert und abgefangen. Ein zu hoher Sog kann zu einem Kollaps der distalen Bronchien und so zu einem Verlust an Flüssigkeit führen. Eine Rückgewinnung von 40-60 % des Instillationsvolumens ist zu erwarten. [Nakhosteen und Inderbitzi 1994]

3.3.2 Färbeverfahren

Voraussetzung für eine zytologische Beurteilung ist ein gefärbtes Präparat. Es gibt unterschiedliche Routinefärbungen: Papanicolaou, H.E. und Giemsa.

Wir verwenden für die Routinediagnostik in unserem Labor die Giemsa-Färbung.

Die luftgetrockneten Präparate werden 5 Minuten mit Methanol fixiert und anschließend einer 20-minütigen Giemsa-Färbung unterzogen.



Abbildung 10: Luftgetrocknetes Präparat

Anleitung für die Giemsa-Färbung:

Färbelösung:

10 ml Giemsa – Stammlösung

+ 170 ml Pufferlösung

Pufferlösung:

16 ml 0,5 m $\text{NaH}_2\text{PO}_4 = 87 \text{ g/l}$

32 ml 0,5 m $\text{K}_2\text{HPO}_4 = 69 \text{ g/l}$

+ 952 ml Aqua dest. PH 6,5 – 6,8



Abbildung 11: Nach Giemsa gefärbtes Präparat

3.3.3 Zytologische Diagnose des Bronchialkarzinoms

Bekanntermaßen existiert derzeit keine allgemeinverbindliche und mit der WHO-Klassifikation vergleichbare zytologische Klassifikation der Bronchialkarzinome. Unabhängig davon ist eine Charakterisierung unterschiedlicher Bronchialkarzinomtypen mittels zytologischer Kriterien möglich und in der klinischen Praxis weitgehend akzeptiert. Verglichen mit der Resektionshistologie ist bei einer zytologischen Tumorklassifizierung mit methodisch und inhaltlich begründeten Einschränkungen der Sicherheit zu rechnen. Weder die Ausbreitung eines Tumors in der Bronchialschleimhaut bzw. in der Lunge noch sein Wachstumsmuster und die Ausbreitung in der Umgebung können zytologisch direkt erfasst werden. Im Hinblick auf das Missverhältnis zwischen geringer Probenmenge und der Tumorgroße können zytologische Befunde nicht zwingend repräsentativ für ein Karzinom sein. Besonders erschwerend kommt in dieser Situation die bekanntermaßen große Heterogenität der Bronchialkarzinome hinzu. Unabhängig davon erlauben eine Reihe unterschiedlicher Einzelmerkmale die Erkennung der am Biopsieort ausgeprägten Differenzierungsrichtung des Tumors. Im Gegensatz zur Histologie führt die zytologische Beurteilung zu einer kleineren Anzahl unterschiedlicher Typen und Formen des Bronchialkarzinoms.

Stellvertretend für alle Bronchialkarzinome soll in der Folge auf die zytologischen Klassifikations-Kriterien der vier Bronchialkarzinomhaupttypen eingegangen werden.

1. Plattenepithelkarzinom:

Charakteristisch für das Plattenepithelkarzinom sind eine deutliche Anisozytose und –karyose der Tumorzellen. Neben einzeln liegenden pyknotischen bis riesengroßen Tumorzellen mit unregelmäßig begrenzten, hyperchromatischen Kernen und hellem Zytoplasma sowie so genannten Geister- und Kaulquappenzellen fallen als Folge rudimentär vorhandener Interzellularbrücken sehr häufig mehrschichtige Tumorzellverbände auf. Bei den höher differenzierten Plattenepithelkarzinomen tritt charakteristischerweise Verhornung in Form von kernbezogenen Aufhellungen des Zytoplasmas - so genannte Hornperlen - auf. Über die Tumorzellen hinaus finden sich sehr häufig neutrophile Granulozyten und zerfallene Zellen. [Freudenberg 1988]

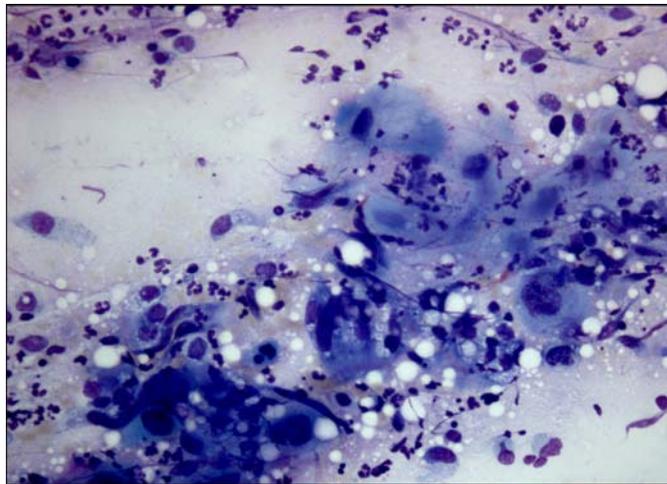


Abbildung 12a : Partiiell verhornendes Plattenepithelkarzinom
(Imprintzytologie, 350fach vergrößert)

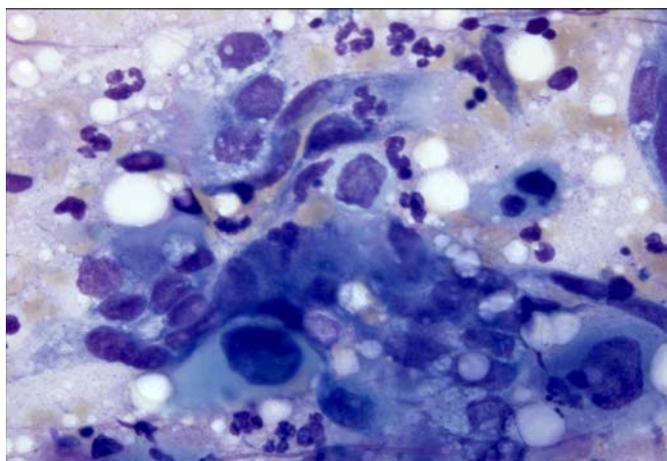


Abbildung 12b : Partiiell verhornendes Plattenepithelkarzinom
(Imprintzytologie, 600fach vergrößert)

2. Kleinzelliges Bronchialkarzinom:

Entscheidend für die zytologische Diagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms sind das Vorkommen sowohl dissoziiert als auch in Form kleiner, einschichtiger Verbände liegender kleiner Tumorzellen (ca. 2 x so groß wie Lymphozyten) mit kantigen Kernen, feingranulärem Chromatin und, bearbeitungstechnisch bedingt, wenig Zytoplasma. Kernkörperchen fehlen meist bzw. sind nur gelegentlich bloss sichtbar. Sehr häufig finden sich kleine Zweiergruppen bzw. Verbände in Form so genannter indian files, innerhalb derer die Tumorzellen das charakteristische moulding sowie so genannte Kleinzellerbodies (intranukleäre Zytoplasmainschlüsse) aufweisen. Im Hintergrund der Präparate erkennt man sehr häufig nekrotisch-zerfallenes Material bzw. Mikrokerne (so genannter Kernstaub). Als eine Folge der submukös, unterhalb der Bronchialschleimhaut erfolgenden Ausbreitung dieser Tumoren treten gelegentlich Plattenepithelmeta- und -dysplasien auf. [Freudenberg 1988]

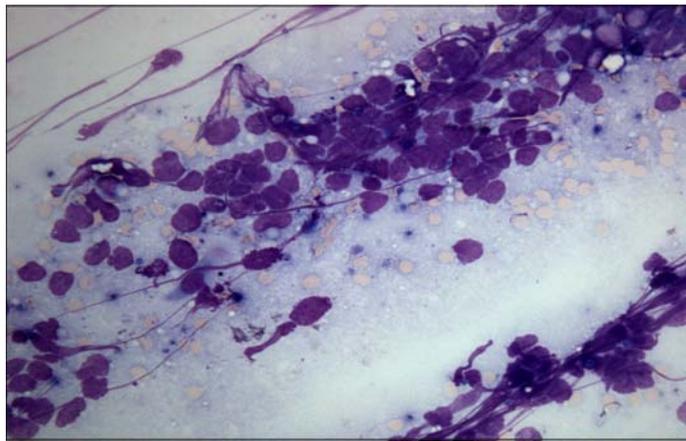


Abbildung 13a : Kleinzelliges Karzinom
(Imprintzytologie, 350fach vergrößert)

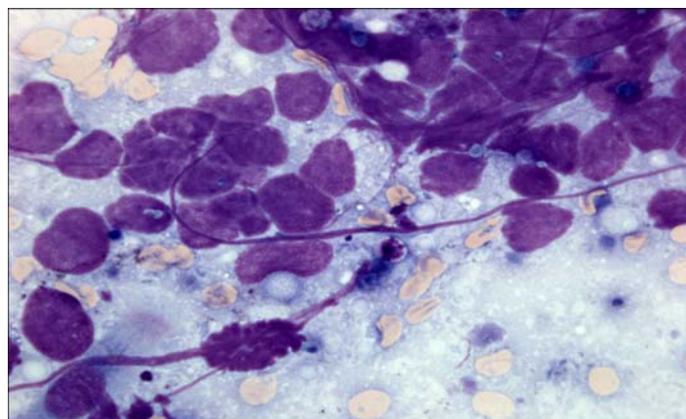


Abbildung 13b : Kleinzelliges Karzinom
(Imprintzytologie, 600fach vergrößert)

3. Adenokarzinom:

Adenokarzinomen ist eine drüsige Differenzierung und/oder Schleimproduktion der Tumorzellen eigen. In den kleinen Gewebefragmenten und –partikeln können zytologisch die - sofern vorhanden – unterschiedlichen Wachstumsmuster (azinär und papillär), gut erkannt werden. Die Tumorzellen sind kubisch bis zylinderförmig und verfügen über einen runden Kern, unterschiedlich häufig über einen prominenten Nucleolus sowie in Abhängigkeit von ihrem Differenzierungsgrad über ein vakuolisiertes Zytoplasma. Eine Schleimbildung kann durch die PAS-Färbung gut erfasst werden. [Freudenberg 1988]

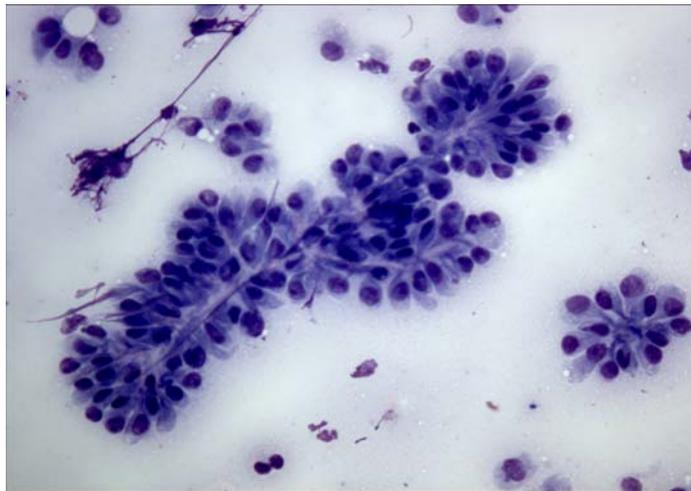


Abbildung 14a : Papilläres Adenokarzinom
(Abkratzmaterial, 350fach vergrößert)

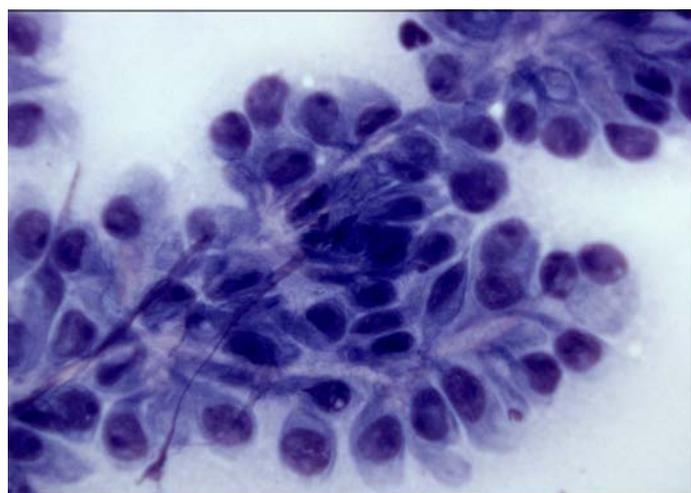


Abbildung 14b : Papilläres Adenokarzinom
(Abkratzmaterial, 600fach vergrößert)

4. Großzelliges Karzinom:

Schwierigkeiten bereitet die Typisierung großzelliger Karzinome. Kriterium der zytologischen Einordnung eines Tumors in diesen Haupttyp ist das vollständige Fehlen von Merkmalen eines kleinzelligen Karzinoms, einer plattenepithelialen oder drüsigen Differenzierung. Die Zellen sind typischerweise groß bis sehr groß, haben einen oder mehrere bizarre Kerne mit prominenten Nucleolen und sind unterschiedlich reich an Zytoplasma. [Freudenberg 1988]

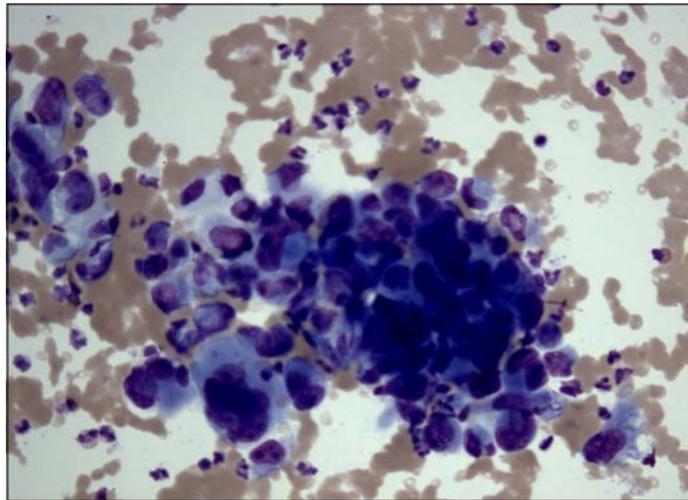


Abbildung 15a : Großzelliges Karzinom
(Feinnadelaspiration, 350fach vergrößert)

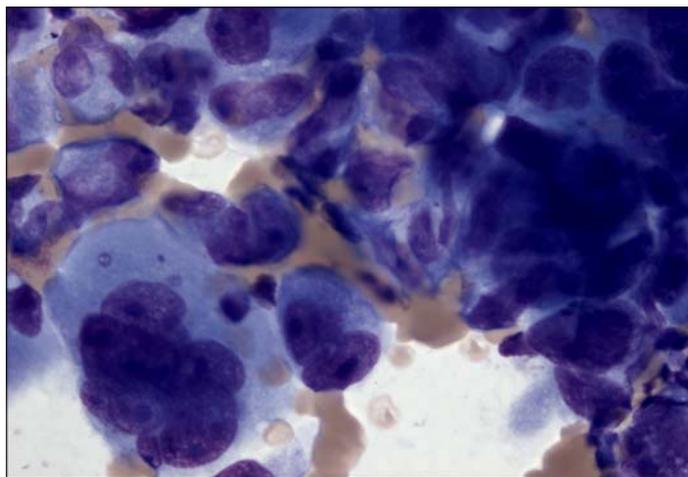


Abbildung 15b : Großzelliges Karzinom
(Feinnadelaspiration, 600fach vergrößert)

3.4 Datenerfassung

3.4.1 Vorgehensweise bei der Datenerhebung

Retrospektiv wurden folgende Daten erhoben:

- ⇒ Endoskopischer Befund (direkte Tumorzeichen / indirekte Tumorzeichen / keine Tumorzeichen) und Entnahmeort
- ⇒ pTNM-Stadium (bei den nicht-kleinzelligen Karzinomen)
- ⇒ Zytologische Diagnose des bronchologisch gewonnenen Materials
- ⇒ Histologische Diagnose des bronchologisch gewonnenen Materials
- ⇒ Histologische Diagnose, Größe und Lokalisation des Tumors (aus dem Resektionsbefund des Pathologen)

3.4.2 Auswertung der Daten

Grundlage der vorliegenden Auswertung ist bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen ein Vergleich von zyto-/histologischen Biopsiediagnosen und Resektionshistologie.

Da kleinzellige Bronchialkarzinome bei prätherapeutischer Diagnosestellung in der Regel nicht operiert werden, liegt bei ihnen keine Resektionshistologie vor. Deshalb wurden bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen die zyto- und histologischen Biopsiediagnosen miteinander verglichen.

Für die Erhebung von diagnostischer Sicherheit, Sensitivität, Spezifität und positiver Korrektheit verwendeten wir folgende Formeln:

$$\text{Diagnostische Sicherheit} = \frac{\text{Anzahl der richtig Positiven} + \text{Anzahl der richtig Negativen}}{\text{Anzahl aller Biopsien}}$$

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der richtig Positiven}}{\text{Anzahl der Kranken}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl der richtig Negativen}}{\text{Anzahl der Gesunden}}$$

$$\text{Positive Korrektheit} = \frac{\text{Anzahl der richtig Positiven}}{\text{Anzahl der Testpositiven}}$$

4 Ergebnisse

4.1 Histologische Biopsiediagnostik

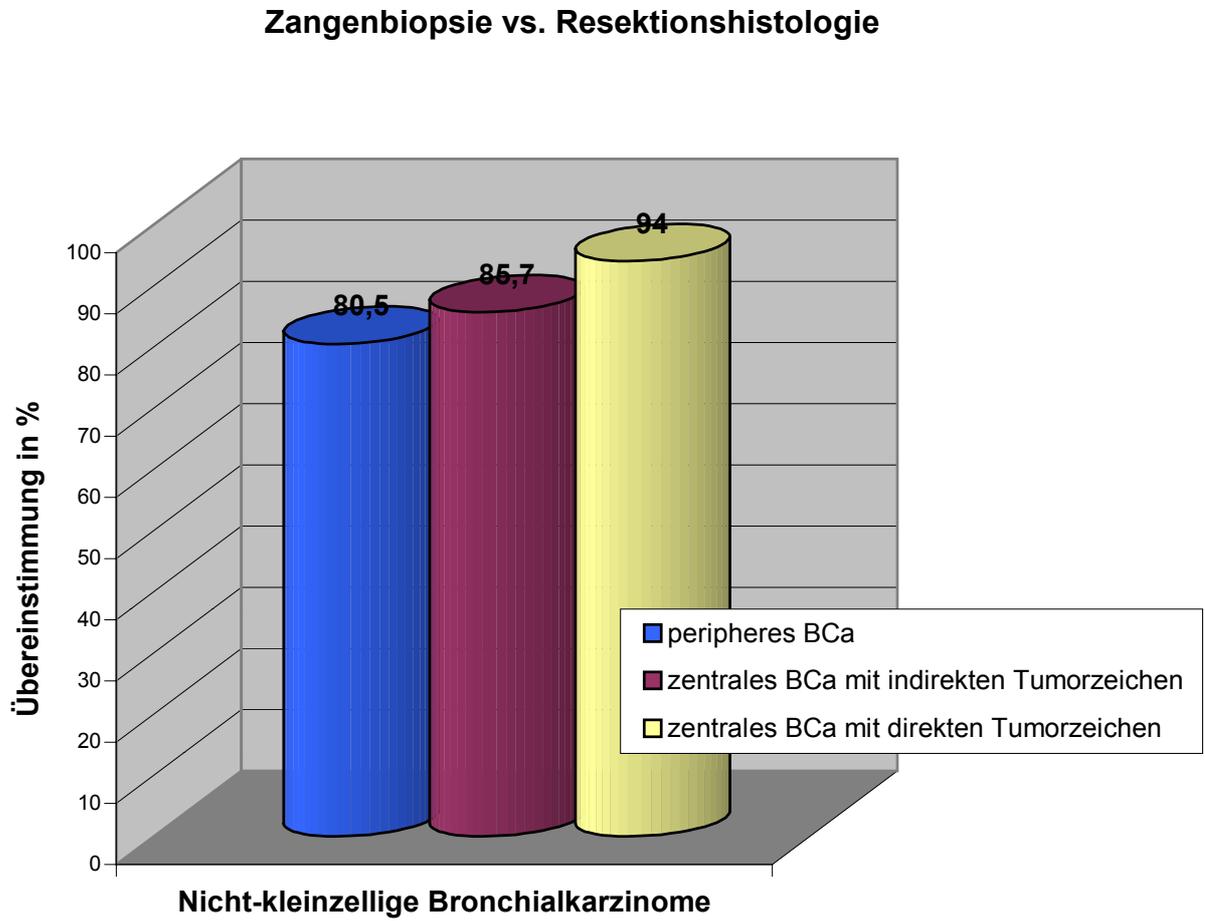
4.1.1 Zangenbiopsie vs. Resektionshistologie

Tabelle 7: Zangenbiopsie vs. Resektionshistologie (Nicht-Kleinzellige Bronchialkarzinome, n = 177)

	Peripheres Bronchialkarzinom		Zentrales Bronchialkarzinom			
			Endoskopische Tumorzeichen			
			indirekt		direkt	
	n	Übereinstimmung in %	n	Übereinstimmung in %	n	Übereinstimmung in %
Nicht-Kleinzellige Bronchialkarzinome	78	80,5	49	85,7	50	94,0

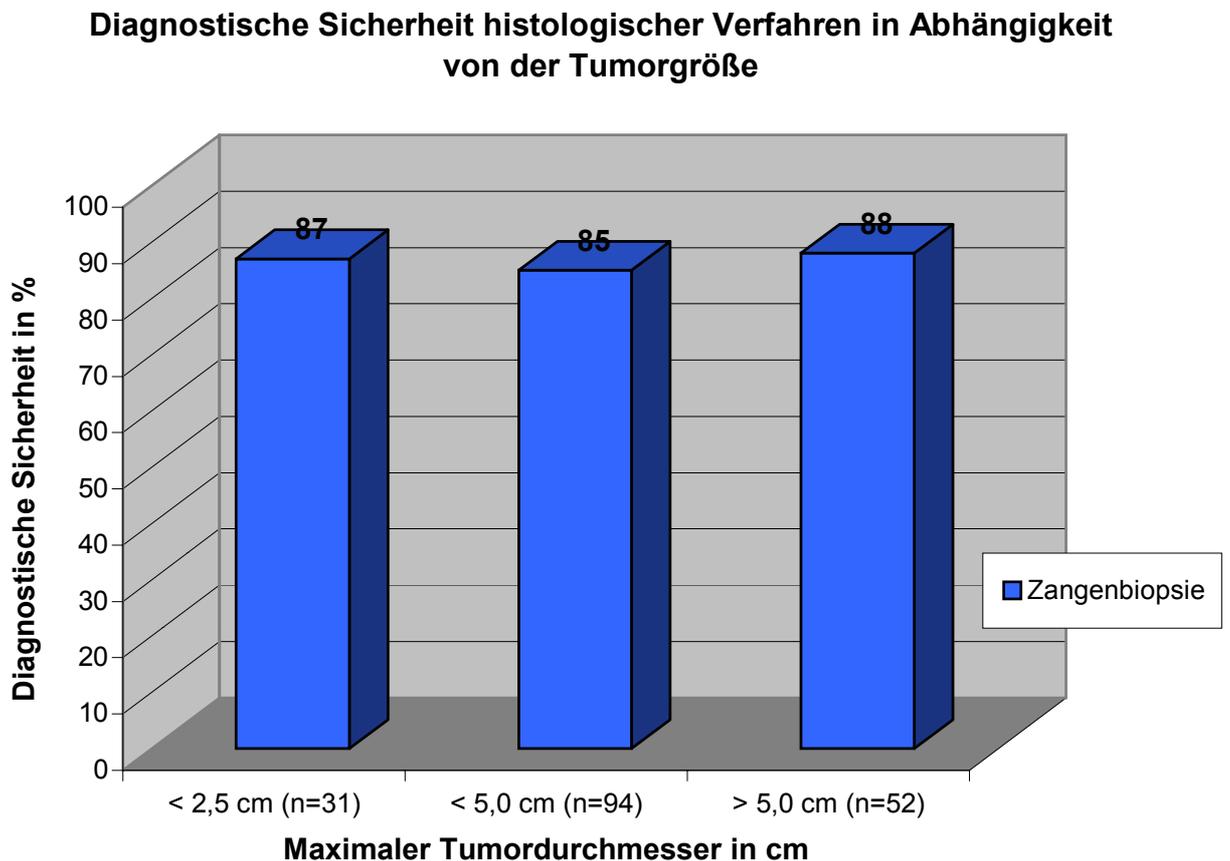
Die histologische Diagnose des in der Bronchoskopie gewonnenen Probeexzisionsmaterials wurde mit der histologischen Diagnose des Resektionsmaterials von 177 Patienten verglichen. Dabei stellte sich eine Übereinstimmung in der Dignität von 80,5 % bei peripheren Bronchialkarzinomen, 85,7 % bei zentralen Bronchialkarzinomen mit indirekten Tumorzeichen und 94 % bei zentralen Bronchialkarzinomen mit direkten Tumorzeichen heraus.

Abbildung 16: Zangenbiopsie vs. Resektionshistologie



4.1.2 Einfluss der Tumorgröße auf die histologische Diagnose

Abbildung 17: Diagnostische Sicherheit histologischer Verfahren in Abhängigkeit von der Tumorgröße (nicht-kleinzellige Bronchiakarzinome; n = 177)



Es wurde der Einfluss der Tumorgröße auf die histologische Diagnose untersucht. Unabhängig von der Tumorgröße ist dabei die diagnostische Sicherheit nahezu konstant bei 85 – 88 %. Auffällig ist, dass die Fallzahl in der Gruppe mit den Tumoren < 5,0 cm mit n = 94 am größten ist und dass in der Gruppe mit den Tumoren < 2,5 cm verhältnismäßig wenige Patienten sind. (n = 31).

4.2 Zytologische Biopsiediagnostik

4.2.1 Zytologie vs. Resektionshistologie

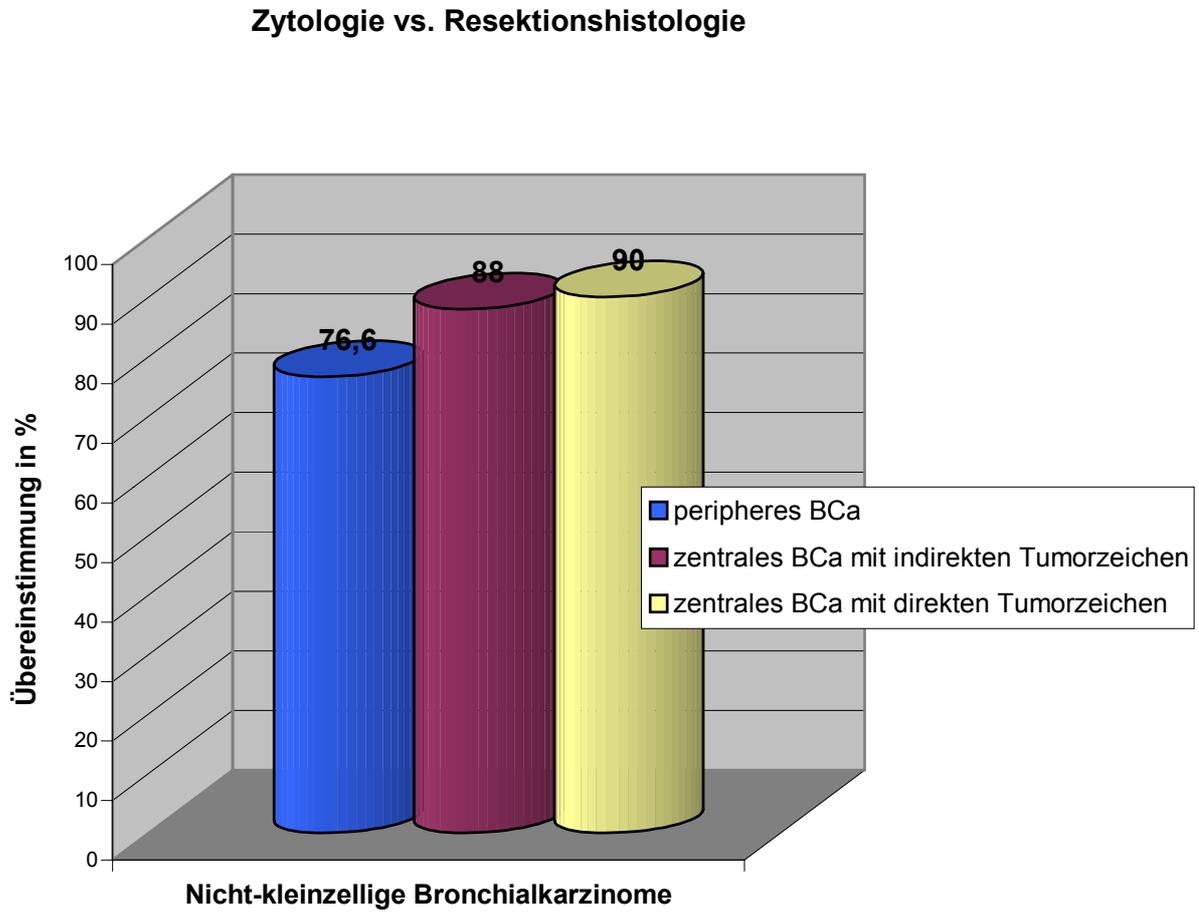
Tabelle 8: Alle zytologischen Verfahren vs. Resektionshistologie (nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome; n = 177)

	Peripheres Bronchialkarzinom		Zentrales Bronchialkarzinom			
			Endoskopische Tumorzeichen			
			indirekt		direkt	
	n	Übereinstimmung in %	n	Übereinstimmung in %	n	Übereinstimmung in %
Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome	78	76,6	49	88,0	50	90,0

Bei 177 Patienten wurde während einer Bronchoskopie zytologisch beurteilbares Material gewonnen und die Ergebnisse der Zytodiagnostik mit der Resektionshistologie verglichen. Dabei stimmten die Diagnosen hinsichtlich der Dignität bei den peripheren Bronchialkarzinomen zu 76,6 %, bei den zentralen Bronchialkarzinomen mit indirekten Tumorzeichen zu 88 % und bei den zentralen Bronchialkarzinomen mit direkten Tumorzeichen zu 90 % überein.

In den restlichen nicht erkannten Fällen wurde zytologisch eine chronische Bronchitis, eine Pneumonie oder ein Normalbefund diagnostiziert.

Abbildung 18: Zytologie insgesamt vs. Resektionshistologie



4.2.2 Zytologie vs. Zangenbiopsie

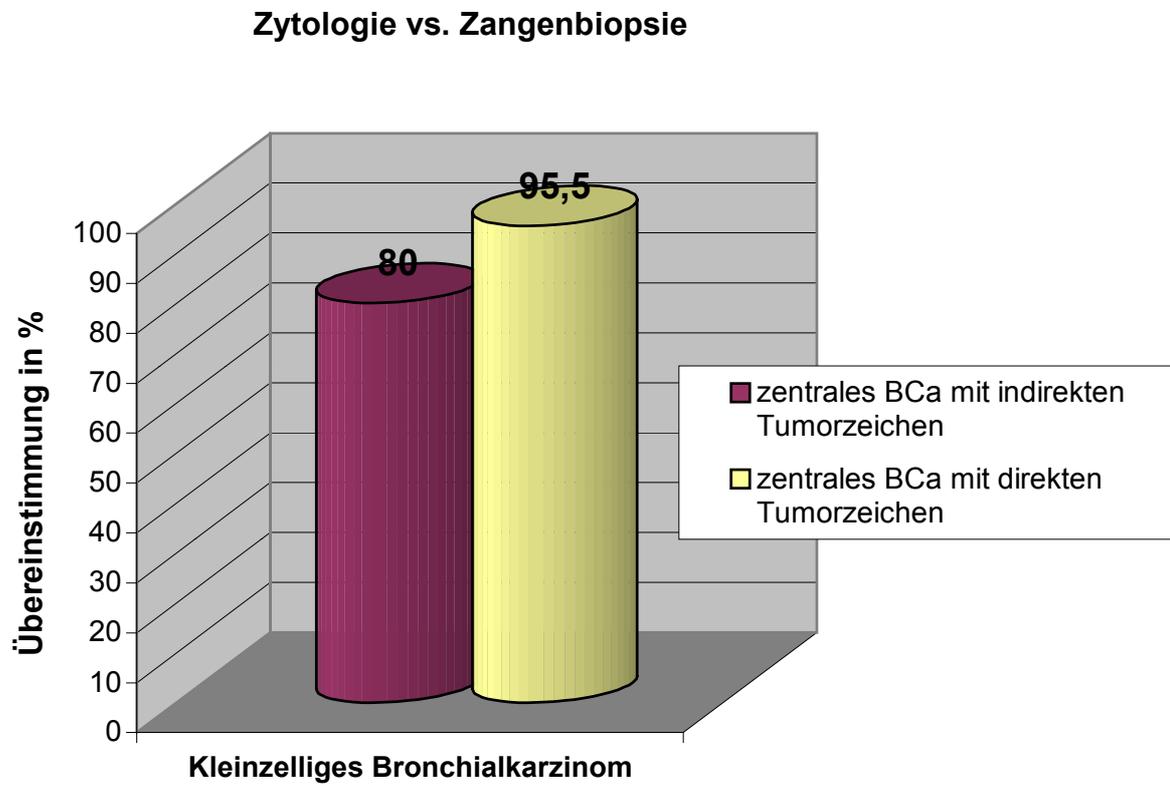
Tabelle 9: Alle zytologischen Verfahren vs. Zangenbiopsie (kleinzellige Bronchialkarzinome, n = 53)

	Peripheres Bronchialkarzinom		Zentrales Bronchialkarzinom			
			Endoskopische Tumorzeichen			
			indirekt		direkt	
	n	Übereinstimmung in %	n	Übereinstimmung in %	n	Übereinstimmung in %
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	-	-	9	80	44	95,9

Bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen gibt es nur bronchologisch gewonnene Biopsien, da die Patienten nicht operiert wurden. Diese bronchologisch gewonnenen Zangenbiopsien wurde sowohl zytologisch als auch histologisch aufgearbeitet. Vergleicht man die beiden Diagnosen miteinander, so ergibt sich eine Übereinstimmung von 80 % bei den zentralen Bronchialkarzinomen mit indirekten Tumorzeichen und 95,5 % bei den zentralen Bronchialkarzinomen mit direkten Tumorzeichen.

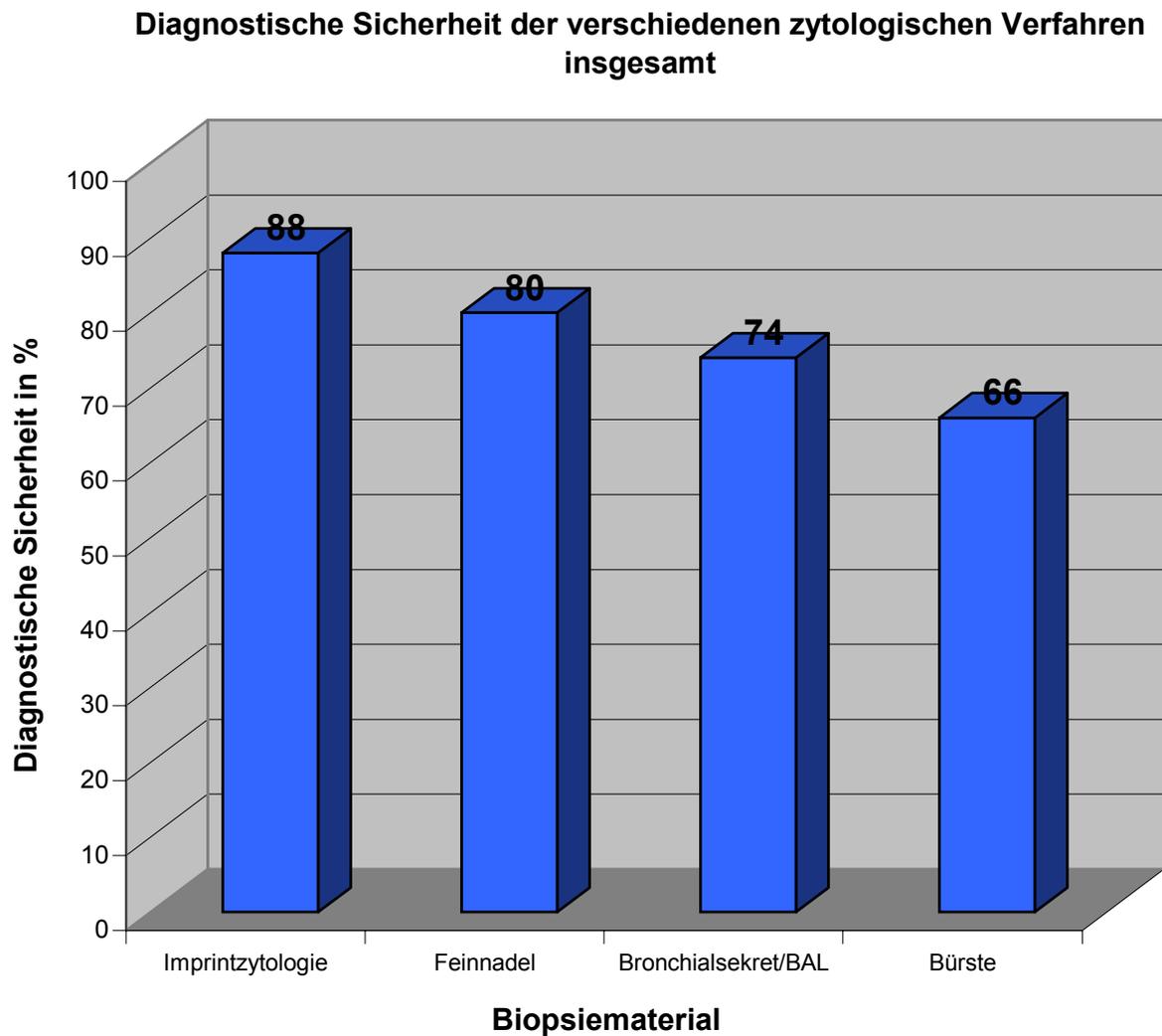
In den restlichen 20 %, bzw. 4,5 % der Fälle, in denen die Diagnosen nicht übereinstimmen, handelte es sich zytologisch um eine chronische Bronchitis, eine Pneumonie oder einen Normalbefund.

Abbildung 19: Zytologie insgesamt vs. Zangenbiopsie



4.2.3 Diagnostische Sicherheit der verschiedenen zytologischen Verfahren

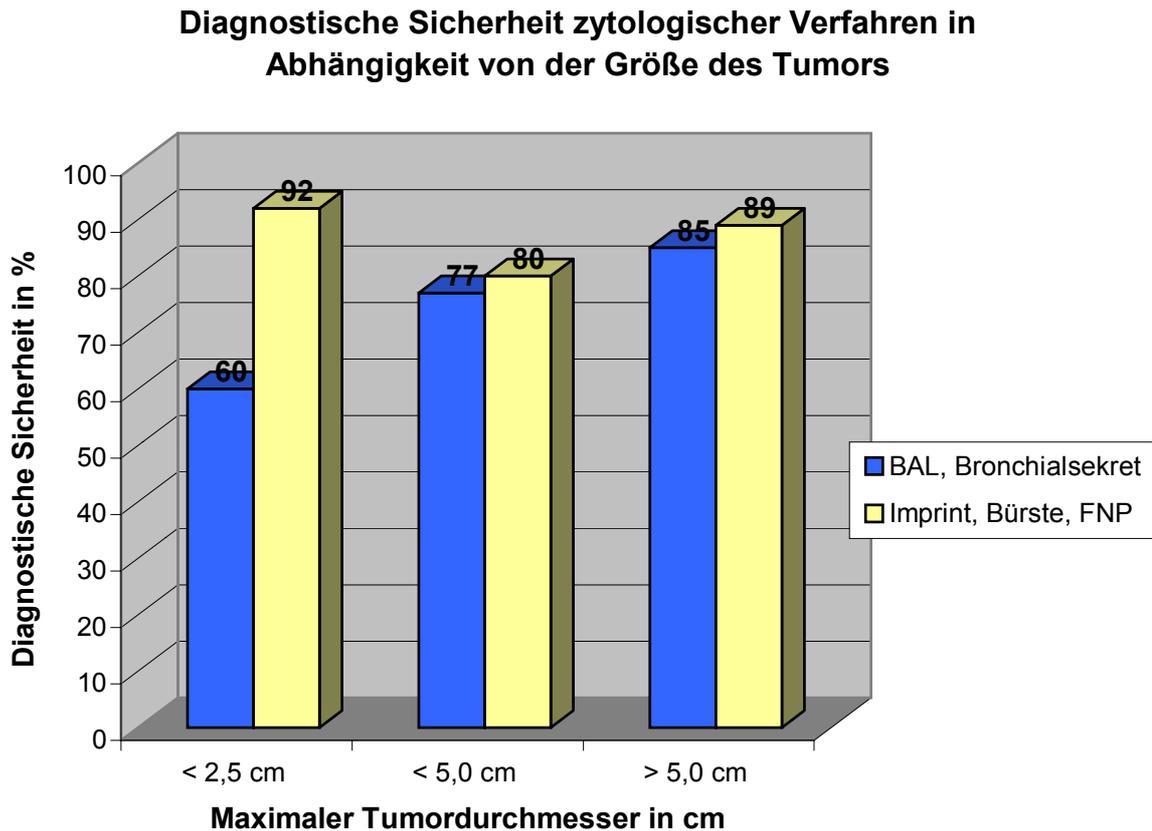
Abbildung 20: Diagnostische Sicherheit zytologischer Verfahren (n = 230)



Betrachtet man alle zytologischen Untersuchungen unabhängig von der Lokalisation und der endobronchialen Sichtbarkeit des Tumors, findet man für die Imprintzytologie eine diagnostische Sicherheit von 88 %, gefolgt von der Feinnadelpunktion mit einer Sicherheit von 80 %, der Untersuchung von BAL und Bronchialsekret mit 74 % und der Bürstenbiopsie mit 66 %.

4.2.4 Einfluss der Tumorgröße auf die zytologische Diagnose

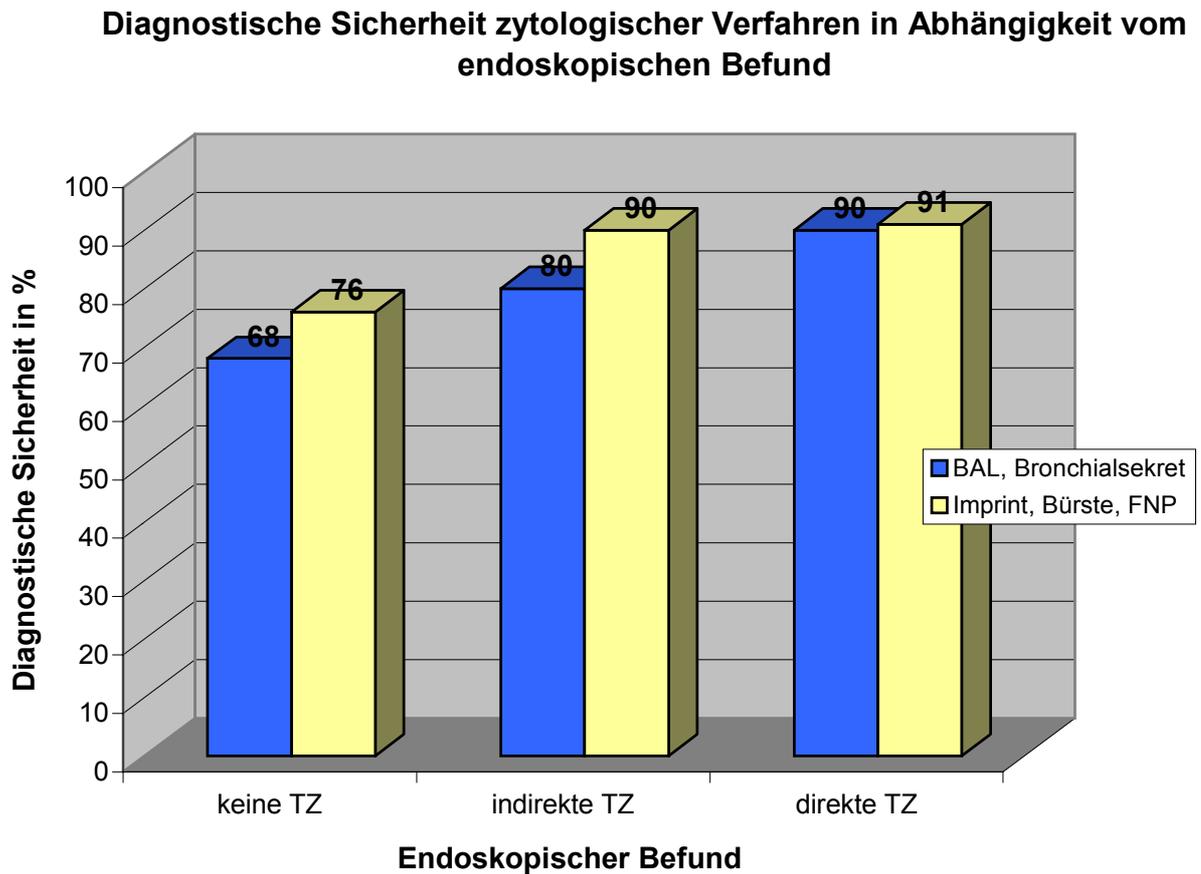
Abbildung 21: Diagnostische Sicherheit zytologischer Verfahren in Abhängigkeit von der Größe des Tumors (nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome; n = 177)



Die diagnostische Sicherheit der Zangenbiopsie, Bürstenbiopsie und Feinnadelbiopsie weist bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen Werte zwischen 80 % und 92 % auf. Die BAL und das Bronchialsekret weisen Sicherheiten zwischen 60 % und 85 % auf. Bei den Tumoren < 2,5 cm liegt die Sicherheit der zytologischen Verfahren bei 60 % bzw. 92 %, bei den Tumoren < 5,0 cm erreicht die diagnostische Sicherheit Werte von 77 % bzw. 80 % und bei den Tumoren > 5,0 cm liegt die diagnostische Sicherheit bei 85 % bzw. 89 %.

4.2.5 Einfluss des endoskopischen Befundes auf die zytologische Diagnose

Abbildung 22: Diagnostische Sicherheit zytologischer Verfahren in Abhängigkeit vom endoskopischen Befund (nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome; n = 177)



Bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen wurde der Einfluss des endoskopischen Befundes auf die zytologische Diagnose untersucht. Die diagnostische Sicherheit der zytologischen Verfahren ist bei peripheren Tumoren, bei denen endoskopisch keine Tumorzeichen zu sehen sind, mit 68 % für BAL und Bronchialsekret und 76 % für Feinnadelpunktion, Bürste und Zangennbiopsie am niedrigsten. Bei zentralen Tumoren ist die diagnostische Sicherheit höher, und zwar bei Tumoren, bei denen endoskopisch bereits Fremdgewebe sichtbar ist, mit 90 bzw. 91 % am höchsten. Bei Tumoren, bei denen endoskopisch indirekte Tumorzeichen zu sehen sind, liegt die diagnostische Sicherheit für BAL und Bronchialsekret bei 80 % und für Zange, Bürste und Feinnadelbiopsie bei 90 %.

4.3 Sensitivität der bronchologischen Biopsiediagnostik – Histologie, Zytologie und Kombination Histologie/Zytologie vs. Resektionshistologie

Tabelle 10: Sensitivität der bronchologischen Biopsiediagnostik (nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, n = 177)

Sensitivität					
Histologie allein		Zytologie allein		Kombination Histologie und Zytologie	
150 / 177	84,7 %	148 / 177	83,6 %	161 / 177	90,9 %

Die Histologie allein geht in der Diagnose des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit einer Sensitivität bezogen auf die Dignität des Gewebes von 84,7 % einher. Die Zytologie allein hat beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom eine Sensitivität von 83,6 %. Wenn man die histologische und die zytologische Untersuchung des Gewebes kombiniert, steigert man die diagnostische Ausbeute im Vergleich zur Histologie allein um 6,2 % und erlangt somit eine Sensitivität von 90,9 %. Das heißt, in 6,2 % der Fälle stützt sich das Dignitätsurteil ausschließlich auf die Zytologie.

4.4 Zytologische Differentialdiagnostik – Unterscheidung kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome

4.4.1 Sensitivität, Spezifität und positive Korrektheit bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Tabelle 11: Sensitivität, Spezifität und positive Korrektheit bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen

	Kleinzellige Bronchialkarzinome		
Zytologie positiv (SCLC)	Richtig Positive n = 44	Falsch Positive n = 0	Test-Positive (SCLC) n = 44
Zytologie negativ (NSCLC oder benigne)	Falsch Negative n = 9	Richtig Negative n = 177	Test-Negative (NSCLC oder benigne) n = 186
	Kleinzellige BCa n = 53	Nicht-Kleinzellige BCa n = 177	Alle BCa n = 230

Sensitivität		Spezifität		Positive Korrektheit	
44 / 53	83,0 %	177 / 177	100 %	44 / 44	100 %

Die Sensitivität der Zytologie in Bezug auf die Unterscheidung kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinomen weist bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen mit 83 % eine hohe Trefferquote auf.

Spezifität und positive Korrektheit liegen bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen bei jeweils 100 %.

4.4.2 Sensitivität, Spezifität und positive Korrektheit bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität und positive Korrektheit bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome			
Zytologie positiv (NSCLC)	Richtig Positive n = 81	Falsch Positive n = 2	Test-Positive (NSCLC) n = 83
Zytologie negativ (SCLC oder benigne)	Falsch Negative n = 96	Richtig Negative n = 51	Test-Negative (SCLC oder benigne) n = 147
	Nicht-kleinzellige BCa n = 177	Kleinzellige BCa n = 53	Alle BCa n = 230

Sensitivität		Spezifität		Positive Korrektheit	
81 / 177	46,0 %	51 / 53	96,2 %	81 / 83	97,5 %

Die Sensitivität der Zytologie in Bezug auf die Unterscheidung zwischen kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen liegt bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen bei 46 %.

Die Spezifität beträgt bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen 96,2 % und die positive Korrektheit ist für die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome 97,5 %.

5 Diskussion

5.1 Patientenbeschreibung

5.1.1 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung unseres Patientengutes entspricht mit einem Verhältnis Männer – Frauen von 3:1 derjenigen einer vergleichbaren Klientel. Adenobojo fand ein Verhältnis von 3:1 [Adenobojo et al. 1999], Mathen und Kollegen ein Verhältnis von 2,3:1. [Mathen et al. 2001]

Das Geschlechterverhältnis nähert sich zurzeit an. Während bei der Geschlechtsverteilung 1975 bei Macdonald mit einem Verhältnis Männer - Frauen von 4:1 [Macdonald 1975] der Anteil der Männer noch deutlich überwog, sind heute zunehmend mehr Frauen vom Bronchialkarzinom betroffen. 1999 bei Adenobojo et al. [Adenobojo et al. 1999] und in unserer Studie liegt das Verhältnis bereits bei 3:1 und im Jahre 2001 bei Mathen et al. ist die Verteilung 2,3:1. [Mathen et al. 2001] Man geht davon aus, dass sich das Verhältnis in den nächsten Jahren noch mehr annähern wird. [Vincent et al. 1977; Weißbuch Lunge 2000] Diese Entwicklung ist Folge des zunehmenden Tabakkonsums der Frauen. [Burbank 1972]

5.1.2 Altersverteilung

Das Alter unserer Patienten liegt mit einem Median von 63 Jahren bei den Daten vergleichbarer Studien. [Adenobojo et al. 1999] Bei Mathen et al. betrug der Altersmedian der erkrankten Frauen 61,7 Jahre, der Median der erkrankten Männer 62,5 Jahre. [Mathen et al. 2001]

5.1.3 Makroanatomische Verteilung

In unserer Studie besteht ein Verhältnis zwischen zentralen und peripheren Karzinomen von 1,8:1. Damit überwiegt der Anteil zentraler Bronchialkarzinome. In anderen Studien wurden ähnliche Verteilungen gefunden. [Müller-Höcker 2000] Bei Mathen et al. betrug das Verhältnis von zentralen zu peripheren Bronchialkarzinomen 1,5:1. [Mathen et al. 2001]

Das Verhältnis rechtsseitige/linksseitige Karzinome liegt in der vorliegenden Studie bei 1,5:1. Dass das Bronchialkarzinom in der rechten Lunge häufiger vorkommt als in der linken, gilt als bekannte Tatsache und wurde durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt. [Fontana 1977; Rilke et al. 1979; Hartung et al. 1982; Ouellette et al. 1998] Als Gründe hierfür werden die

größere Oberfläche der rechten Lunge und besondere endobronchiale Strömungsverhältnisse durch den steileren Abgang des rechten Hauptbronchus diskutiert.

Bei uns liegt der Anteil der Karzinome im Oberlappen über dem im Unterlappen. Das Verhältnis von Karzinomen im Oberlappen zu denen im Unterlappen liegt bei 1,5:1. Ähnliche Angaben zur Verteilung auf die Lungenlappen findet man auch in der Literatur. [Müller-Höcker 2000] Travis et al. fanden eine Verteilung von 2,4:1 zwischen Oberlappen und Unterlappen. [Travis et al. 1995]

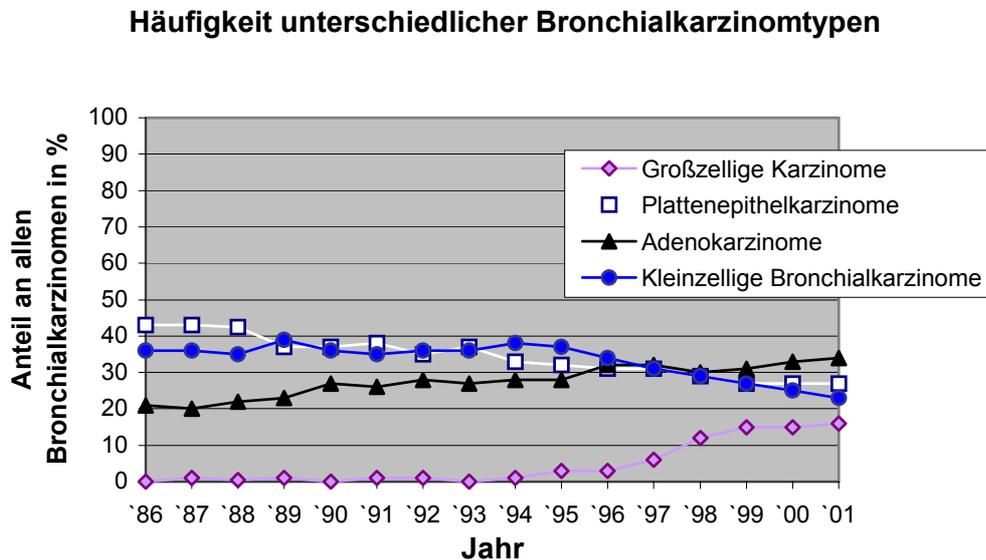
Dass die Oberlappen häufiger Sitz des Krebses sind als die Unterlappen, ist eine bekannte Tatsache. Sie beruht nicht nur auf quantitativen, sondern auch auf biologischen Unterschieden zwischen den Ober- und Unterlappen. [Kahlau 1954] Dabei lassen sich jedoch die Bedingungen der linken Seite nicht ohne weiteres mit der rechten Seite vergleichen [Frey und Lüdeke 1958], da der Mittellappen anatomisch eher der Lingula des linken Oberlappens entspricht, funktionell aber eher dem Unterlappen angehört.

Somit entspricht das untersuchte Patientenkollektiv in Bezug auf die makroanatomische Tumorlokalisation den in der Literatur beschriebenen Verteilungen.

5.1.4 Verteilung der verschiedenen Bronchialkarzinomtypen

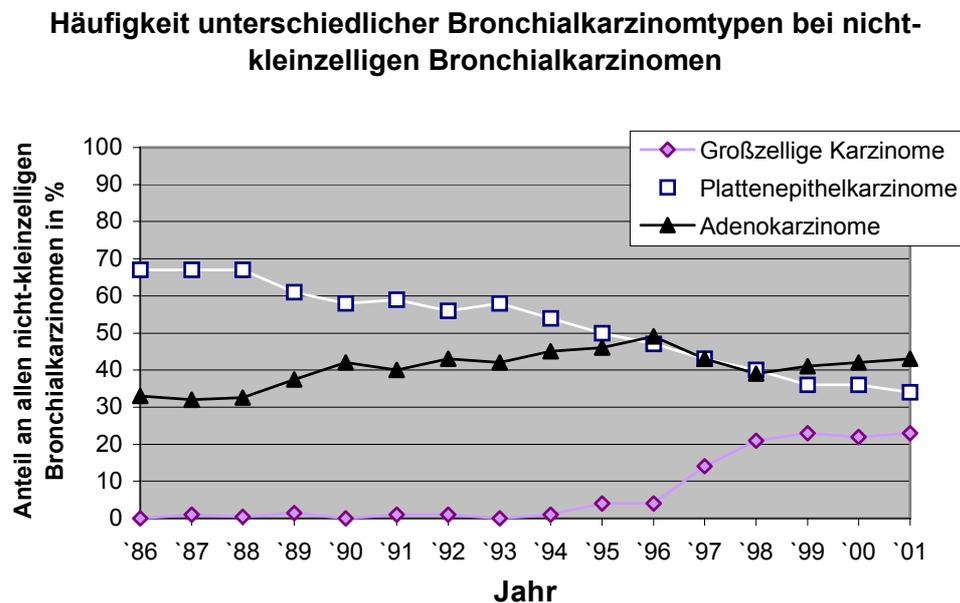
Bezogen auf alle eingeschlossenen Bronchialkarzinome betrug der Anteil des Adenokarzinoms **40 %**, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit **31 %** und dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, das einen Anteil von **23 %** aufwies, sowie einem kleinen Anteil großzelliger Karzinome (**6 %**). Das entspricht in etwa der Häufigkeit unterschiedlicher Bronchialkarzinome, die das Krebsregister Hamburg für das Jahr 1999, dem Zeitpunkt der Datenerhebung, aufzeigt. (Adenokarzinom: 31 %, Plattenepithelkarzinom: 27 %, kleinzelliges Bronchialkarzinom: 27 %, großzelliges Bronchialkarzinom: 15 %; siehe Abb. 23)

Abbildung 23: Häufigkeit unterschiedlicher Bronchialkarzinomtypen. Entwicklung von 1986 bis 2001. [Krebsregister Hamburg 2001]



Interessant ist die Entwicklung der Anteile der verschiedenen histologischen Typen an allen Bronchialkarzinomen in den letzten Jahren. Man sieht, dass der Anteil der Adenokarzinome und der großzelligen Karzinome zugenommen hat, während der prozentuale Anteil der Plattenepithelkarzinome und der kleinzelligen Bronchialkarzinome abnahm. Die zunehmende Inzidenz der Adenokarzinome haben auch andere Autoren beschrieben. [Dodds et al. 1986; Travis et al. 1995; Müller-Höcker 2000] Vincent et al. haben diesen Trend bereits 1977 beobachtet. [Vincent et al. 1977] Die zunehmende Tendenz der Adenokarzinome kann man proportional noch deutlicher erkennen, wenn man die Anteile der verschiedenen histologischen Typen bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen betrachtet. (siehe Abb. 24)

Abbildung 24: Häufigkeit unterschiedlicher Bronchialkarzinomtypen bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Entwicklung von 1986 bis 2001 [Krebsregister Hamburg 2001]



Die Abbildung zeigt deutlich die Zunahme des Anteils der Adenokarzinome an allen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Der Anteil der Plattenepithelkarzinome dagegen nimmt deutlich ab. 1986 war mit einem Anteil von 67 % das Plattenepithelkarzinom noch deutlich stärker vertreten als das Adenokarzinom mit einem Anteil von 33 %. 2001 hat sich dieses soweit verschoben, dass die Verteilung mit 34 % Plattenepithelkarzinomen und 43 % Adenokarzinomen sich tendenziell umgekehrt hat. Auch der Anteil der großzelligen Karzinome hat mit einem Anstieg von 0 % auf 23 % deutlich zugenommen.

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für diese Tendenzen. Für den Anstieg der Inzidenz der Adenokarzinome könnte die zunehmende Inzidenz der Bronchialkarzinome bei Frauen eine Rolle spielen, denn bei ihnen ist die Inzidenz des Adenokarzinoms höher als bei Männern. [Wynder et al. 1973 ; Travis et al 1995]

Durch die international gültige Klassifikation der Lungentumoren von der WHO (Erstausgabe 1967, Revision 1981 und 1999) hat die Einteilung der Karzinome nach bestimmten histologischen Kriterien auch Verschiebungen innerhalb der Haupttypen bewirkt. So wurde nach der Revision von 1981 das solide schleimbildende Karzinom als Adenokarzinom eingeordnet, während es davor häufig zu den großzelligen Karzinomen gezählt wurde. Diese Modifikationen haben aber wahrscheinlich nur einen geringen Einfluss auf die Inzidenz der verschiedenen histologischen Formen des Bronchialkarzinoms. [Travis et al. 1995]

Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion sind auch der sich verändernde Tabakkonsum und die Zusammensetzung der Zigaretten. Ob diese Faktoren tatsächlich einen Einfluss auf die Frequenz einzelner histologischer Bronchialkarzinomtypen haben oder nicht, bedarf noch der Klärung. [Vincent et al. 1977; Travis et al. 1995]

Kreyberg unterschied 1962 zwei Gruppen von Bronchialkarzinomen und ging davon aus, dass die Karzinome der Kreyberg-Gruppe I (Plattenepithelkarzinom, großzelliges Bronchialkarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom) mit Tabakkonsum assoziiert seien, während die Karzinome der Kreyberg-Gruppe II, zu denen das Adenokarzinom und das Bronchioalveolar-Karzinom gehören, häufiger bei Nichtrauchern auftreten. [Kreyberg 1962] In der Folge ist man heute zu der Ansicht gelangt, dass auch für die Entstehung der Adenokarzinome das inhalative Zigarettenrauchen die Hauptursache ist. [Wynder et al. 1985; Schüler 1986] Dennoch ist der Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Krebsentstehung für die anderen histologischen Bronchialkarzinomtypen ausgeprägter. So sind an einem Bronchialkarzinom erkrankte Nichtraucher am häufigsten von einem Adenokarzinom betroffen. [Hanai et al. 1987]

5.2 Histologische Biopsiediagnostik

Wird ein Gewebe gleichen morphologischen Auswertungsverfahren unterzogen, dann bestimmt letztlich nicht die Güte des morphologischen Verfahrens selbst, sondern die Sicherheit, mit der eine repräsentative Materialentnahme gelingt, den Grad an übereinstimmenden Ergebnissen. Mit anderen Worten, in dem Maße, wie sich bronchologisch fehlortige Biopsien vermeiden lassen, muss die diagnostische Ausbeute steigen.

5.2.1 Zangenbiopsie vs. Resektionshistologie

In unserer Untersuchung findet sich erwartungsgemäß hinsichtlich der Dignitätsbeurteilung zwischen den bronchoskopisch gewonnenen und histologisch aufgearbeiteten Zangenbiopsien und der Resektionshistologie ein hoher Grad an übereinstimmenden Urteilen. So kommen Zangenbiopsie und Resektionshistologie bei peripheren Tumoren in 80,5 %, bei zentralen Tumoren mit indirekten Tumorzeichen in 85,7 % und bei Vorliegen direkter Tumorzeichen in 94 % der Fälle zu gleichen Dignitätsurteilen. Insbesondere die hohe Ausbeute bei den zentralen Tumoren ist dementsprechend ein wesentlicher Beleg für den tatsächlichen Einfluss und die Bedeutung der bronchologischen Biopsietechnik auf das biopsische Ergebnis.

5.2.2 Einfluss der Tumorgröße auf die histologische Diagnose

In unserer Studie spielt die Tumorgröße für die diagnostische Ausbeute der Histologie keine Rolle. Die diagnostische Sicherheit liegt unabhängig von der Tumorgröße zwischen 85 % und 88 %. Diese Tatsache beruht wahrscheinlich auf einer Klinikbesonderheit und lässt sich dadurch erklären, dass im Krankenhaus Großhansdorf in Fällen, in denen der Tumor außerhalb des Sichtbereichs liegt und dadurch die Gefahr einer fehlortigen Zangenbiopsie groß ist, häufig zytologische Biopsieverfahren allein eingesetzt werden, um die Diagnose zu sichern. Da in unsere Studie ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, bei denen eine zytologische und eine histologische Diagnose aus präoperativ gewonnenem Material gestellt wurde, finden sich diese Patienten hier nicht wieder. Man kann davon ausgehen, dass in Kliniken, in denen unabhängig von der Trefferwahrscheinlichkeit in jedem Fall eine Zangenbiopsie durchgeführt wird, die diagnostische Ausbeute der Histologie bei kleinen und peripheren Tumoren weniger als 85-88 % beträgt.

5.3 Zytologische Biopsiediagnostik

Erfolgt die Beurteilung eines Gewebes mit unterschiedlichen morphologischen Auswertungsverfahren, dann müssen die Güte der einzelnen morphologischen Verfahren und die Sicherheit der repräsentativen Materialentnahme als Einflussfaktoren auf den diagnostischen Erfolg in Betracht gezogen werden.

5.3.1 Einfluss der endobronchialen Sichtbarkeit und der Lokalisation des Tumors auf die zytologische Diagnose

Die Trefferquote der Zytologie hängt entscheidend vom Können des bronchoskopierenden Arztes und daraus folgend von der Güte des gewonnenen Materials ab. [Palowski 1983; Cantaboni et al. 1992] Nur wenn der Bronchoskopiker fehlortige Punktionen vermeidet, kann das Ergebnis der zytologischen Untersuchung die Realität widerspiegeln.

So weisen Augusseau et al. auf die Abhängigkeit der Erfolgsrate der Zytologie von der Fähigkeit und der Erfahrung des Endoskopikers bei der Probengewinnung sowie der korrekten und zügigen Konservierung hin. [Augusseau et al. 1978]

Ebenso fanden Minami et al. 1994, dass sich die diagnostische Ausbeute bei der Bronchoskopie in Abhängigkeit vom bronchoskopierenden Arzt und seinem Können signifikant ändert. [Minami et al. 1994]

Ng und Horak haben die diagnostische Sicherheit der Zytologie über einen Zeitraum von 15 Jahren beobachtet und dabei festgestellt, dass diese im Laufe der Zeit angestiegen ist, was die Autoren unter anderem auf die zunehmende Erfahrung des Personals zurückführen. [Ng und Horak 1983]

Mc Lean et al. hingegen beobachteten, dass sich die Treffsicherheit der bioptischen Verfahren während der Bronchoskopie mit dem Senioritätsgrad des untersuchenden Arztes nicht ändert. [Mc Lean et al. 1998]

Ebenso behaupten Jones et al., dass der Endoskopiker, seine Erfahrung und die Mitarbeiter keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbeute bei der Gewinnung der zytologischen Proben haben. [Jones et al. 2001]

Die korrekte Durchführung einer Biopsie hängt von der Lokalisation und der endobronchialen Sichtbarkeit eines Tumors ab. Bei zentralen Tumoren, bei denen das endobronchial sichtbare Fremdgewebe leicht biopsiert werden kann, ist die diagnostische Ausbeute der Zytologie in unserer Studie mit 90 % bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen und 95,5 % bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen am höchsten. Sind endoskopisch indirekte Tumorzeichen zu sehen, ist die diagnostische Ausbeute mit 88 bzw. 80 % auch noch sehr hoch. Am niedrigsten ist die Sicherheit mit 76,6 % bei den peripheren nicht sichtbaren Tumoren.

Dass die diagnostische Ausbeute zytologischer Verfahren umso besser ist, je zentraler der Tumor lokalisiert ist, zeigten bereits Atay und Brandt und Cantaboni et al. [Atay und Brandt 1975; Cantaboni et al. 1992]

Auch Augusseau et al. bestätigten die Abhängigkeit der diagnostischen Ausbeute von der endobronchialen Sichtbarkeit des Tumors. [Augusseau et al. 1978] Sie fanden eine diagnostische Sicherheit von 25 % (Bronchialsekret) bzw. 29 % (Bürste) bei peripheren Tumoren, eine Trefferquote von 71 % (Bronchialsekret) bzw. 79 % (Bürste) bei zentralen Tumoren mit indirekten Tumorzeichen und eine Ausbeute von 84 % (Bronchialsekret) bzw. 91 % (Bürste) bei zentralen Tumoren mit direkten Tumorzeichen.

Mathen et al. fanden für die Zytologie eine diagnostische Sicherheit von 49,2 % bei peripheren Tumoren, von 85 % bei zentralen Tumoren mit indirekten Tumorzeichen und von 82,1 % bei zentralen Tumoren mit direkten oder indirekten Tumorzeichen. Die schlechtere Ausbeute bei den peripheren Tumoren lässt sich möglicherweise durch fehlortige Entnahme und durch den relativ geringen Anteil peripherer Karzinome erklären. (61 % zentral, 39 % peripher) Bei den zentralen Tumoren sind die Ergebnisse ähnlich. [Mathen et al. 2001]

Dass die endoskopische Sichtbarkeit des Tumors die Treffsicherheit der Zytologie erhöht, haben auch andere Autoren beschrieben. [Pilotti et al. 1982 ; Lam et al. 1983 ; Mak et al. 1990]

Der Einfluss der Tumorlokalisierung auf die diagnostische Sicherheit ist bekannt. [Jay et al. 1980; Popovich et al. 1982; Ng und Horak 1983; Tanaka et al. 1985; Mori et al. 1989; Dalquen et al. 1993; Sing et al. 1997]

5.3.2 Einfluss der Tumorgröße auf die zytologische Diagnose

Im Gegensatz zur Histologie beeinflusst die Größe nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome, die in unserem Untersuchungsgut zu knapp der Hälfte peripher lokalisiert sind, die diagnostische Ausbeute der Zytologie entscheidend. Mit zunehmender Größe der Tumoren steigt die diagnostische Sicherheit, wobei die Biopsieverfahren, bei denen Zellgut aus eng umschriebenen Arealen der Bronchialschleimhaut gewonnen wird (Imprintzytologie, Bürstenbiopsie und Feinnadelpunktion), deutlich bessere Ergebnisse erzielen als die Verfahren, bei denen ungezielt Zellgut aus größeren Lungenabschnitten gewonnen wird (Bronchialsekret und BAL).

Bei einem Tumor mit einem maximalen Durchmesser von $< 2,5$ cm erreichen die BAL und das Bronchialsekret nur eine diagnostische Sicherheit von 60 %, während bei einer Tumorgröße > 5 cm deren diagnostische Sicherheit auf 85 % steigt.

Bei der Auswertung einer Feinnadel-, Bürsten- oder Imprintbiopsie ist die Sicherheit der zytologischen Diagnose generell hoch, und der Einfluss der Tumorgröße wird nicht ganz so deutlich. Dennoch ist auch hier eine Abhängigkeit von der Tumorgröße zu erkennen. Immerhin lässt sich die Sicherheit von 80 % bei Tumoren mit einem maximalen Durchmesser < 5 cm auf 89 % bei Tumoren mit einem maximalen Durchmesser > 5 cm steigern. Die diagnostische Sicherheit von 92 % bei Tumoren $< 2,5$ cm fällt in der Tendenz aus der Reihe. Sie lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass die Fallzahl in dieser Gruppe verhältnismäßig klein ist ($n = 26$).

Die Steigerung der Sicherheit der zytologischen Diagnose mit zunehmender Tumorgröße wurde von anderen Autoren bereits beschrieben. In der folgenden Tabelle 13 wird ein Überblick über die diesbezügliche Literatur gegeben.

Tabelle 13: Diagnostische Ausbeute zytologischer Verfahren in Abhängigkeit von der Größe des Tumors

		Maximaler Tumordurchmesser					
		< 3 cm		< 5 cm		> 5 cm	
		Gruppe I*	Gruppe II*	Gruppe I *	Gruppe II*	Gruppe I*	Gruppe II*
Autoren	Anzahl der Patienten	<u>Diagnostische Sicherheit in %</u>					
Eigene Daten	177	92	60	80	77	89	85
Atay und Brandt	2114	-	35,0	-	49,0	-	52,0
Chechani	40	54,0	-	77,0	-	87,0	-
Ellis J	107	-	-	58,0	-	81,0	-
Hattori et al.	208	69,2	-	90,3	-	87,0	-
Lai et al.	120	40,0	-	72,0	-	76,0	-
Mori et al.	108	82,3	42,1	-	-	-	-
Ng und Horak	276	-	15,0	-	82,7	-	82,1
Radke et al.	97	28,0	-	64,0	-	-	-
Stringfield et al.	360	27,0	-	71,0	-	-	-
Tanaka et al.	154	62,0	-	82,7	-	-	-

* Gruppe I = Imprintzytologie, Feinnadelpunktion und Bürstenbiopsie

* Gruppe II = Bronchialsekret, BAL

5.3.3 Diagnostische Sicherheit der verschiedenen bioptischen Verfahren

Will man zunächst die Sicherheit der Zytologie als Methode per se untersuchen, ist es sinnvoll, die Imprintzytologie mit der Histologie aus der Zangenbiopsie zu vergleichen, da beide aus derselben Biopsie und somit aus demselben Entnahmeort stammen. Vergleicht man die diagnostische Sicherheit der Imprintzytologie (88 %) mit der Sicherheit der histologischen Auswertung einer Zangenbiopsie (je nach Tumorgröße 85-88 %), wird deutlich, dass die Zytologie als morphologisches Auswertungsverfahren der Histologie nicht unterlegen ist.

Da die zytologischen Biopsietechniken, die verschiedene Einsatzbereiche haben, sich deutlich hinsichtlich der Trefferquote einer repräsentativen Gewebeprobe unterscheiden, hängt die Ausbeute der Zytologie letztendlich auch vom Biopsieverfahren ab.

Vergleicht man die Sicherheit der Biopsieverfahren, bei denen Zellgut aus eng umschriebenen Arealen der Bronchialschleimhaut gewonnen wird (Imprintzytologie, Bürstenbiopsie und Feinnadelpunktion) mit der Sicherheit der Verfahren, bei denen ungezielt Zellgut aus größeren Lungenabschnitten gewonnen wird (Bronchialsekret und BAL), stellt man einen deutlichen Unterschied zugunsten ersterer fest. Die BAL und das Bronchialsekret weisen gegenüber Imprint, Feinnadel und Bürste mit 68 % vs. 76 % bei peripheren Tumoren, 80 % vs. 90 % bei zentralen Tumoren mit indirekten Tumorzeichen und 90 % vs. 91 % bei zentralen Tumoren mit direkten Tumorzeichen deutlich niedrigere Sicherheiten auf. Diesen Zusammenhang haben auch andere Autoren beschrieben. [Mori et al. 1989]

Karahalli und Kollegen fanden diagnostische Sicherheiten von 82,7 % für die Imprintzytologie, 68,4 % für die Bürstenbiopsie, 68,8 % für die Feinnadelbiopsie und nur 31,6 % für das Bronchialsekret. [Karahalli et al. 2001]

Betrachtet man die diagnostische Sicherheit der verschiedenen bioptischen Verfahren unabhängig von endoskopischer Sichtbarkeit des Befundes und Tumorlokalisation, wird die Überlegenheit der Imprintzytologie, die mit einer Sicherheit von 88 % an erster Stelle steht, deutlich. Die Feinnadelpunktion steht mit 80 % an zweiter Stelle, gefolgt von Bronchialsekretuntersuchung mit 74 % und der Bürstenbiopsie mit 66 %. Diese Erkenntnisse decken sich in etwa mit den Ergebnissen der oben genannten Autoren.

Die Bedeutung der Biopsieverfahren, bei denen ungezielt Zellgut aus größeren Lungenabschnitten gewonnen wird (Bronchialsekret und BAL), wurde 1991 von Trevisani et al. bezweifelt, die behaupten, dass das bronchial washing keinen zusätzlichen diagnostischen Gewinn bringt. [Trevisani et al. 1991]

Etliche andere Autoren wiederum sind der Meinung, dass die Untersuchung von Bronchialsekret und BAL zusätzliche Informationen liefert, die deren Anwendung in der Routine-Diagnostik rechtfertigt. [Stringfield et al. 1977; Chaudhary et al. 1978; Lam et al. 1983; Mak et al. 1990; Pirozynski 1992] Mak und Kollegen betonen besonders die Überlegenheit des bronchial washing gegenüber der Bürstenbiopsie bei peripheren Tumoren. [Mak et al. 1990] Auch Pirozynski sieht insbesondere bei peripheren Tumoren den diagnostischen Vorteil, den man durch das Hinzuziehen der BAL gewinnt. [Pirozynski 1992] Debeljak et al. sind der Ansicht, dass die BAL eine geeignete Methode in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms ist, wenn die Läsion mit Zange oder Bürste nicht erreichbar ist oder wenn diese Methoden kontraindiziert sind. [Debeljak et al. 1994]

5.3.4 Zytologische Diagnostik bei verschiedenen histologischen Bronchialkarzinomtypen

Eine repräsentative Entnahmetechnik vorausgesetzt, erlaubt die Zytologie nicht nur eine Beurteilung der Dignität eines Tumors, sondern auch Aussagen über den vorliegenden Tumortypen eines Karzinoms.

Dies bestätigen auch andere Autoren. [Grunze 1960; Russell et al. 1963; Kanhouwa und Matthews 1976; Johnston und Frable 1976; Popovich et al. 1982; Johnston 1986 und 1988; Piaton et al. 1995; Jones et al. 2001]

In unserem Untersuchungsgut liegt die diagnostische Sicherheit für die gesamte Zytologie bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen zwischen 76,6 % bei peripheren Tumoren, 88 % bei zentralen Tumoren mit indirekten Tumorzeichen und 90 % bei zentralen Tumoren mit direkten Tumorzeichen. Bei den diskrepanten Fällen unserer Studie – 23,4 % bei den peripheren Tumoren, 12 % bei den zentralen Tumoren mit indirekten Tumorzeichen und 10 % bei den zentralen Tumoren mit direkten Tumorzeichen – wurden zytologisch eine chronische Bronchitis, eine Pneumonie oder ein Normalbefund diagnostiziert.

Ähnliche Zahlen sind in der Literatur zu finden. [Mori et al. 1989; Karahalli et al. 2001]

Dalquen et al. fanden bei peripheren Tumoren eine positive zytologische Diagnose in 70,9 % der Fälle und bei zentralen Tumoren eine diagnostische Sicherheit von 83,9 %. Sie betonten neben der Bedeutung der Lokalisation des Tumors auch den Einfluss der Tumorgröße auf die Treffsicherheit der zytologischen Untersuchungen. [Dalquen et al. 1993]

Nach Literaturangaben liegt die Sensitivität der zytologischen Typendiagnose bei 60 bis 86 %. [Pilotti et al. 1982; Tanaka et al. 1985; Johnston 1986; Dalquen et al. 1993]

Die Treffsicherheit ist beim verhornenden Plattenepithelkarzinom am höchsten. Die verhornten Zellen sind in den zytologischen Untersuchungsproben besonders leicht zu erkennen. Die Oberflächenzellen der Plattenepithelkarzinome haben offenbar eine dem normalen Plattenepithel analoge gesteigerte Desquamationstendenz. Auch scheinen exfoliativzytologische Proben beim Plattenepithelkarzinom mehr Tumorzellen zu enthalten als bei anderen Karzinomen. [Risse et al. 1987]

Die Übereinstimmung der Typendiagnose ist beim Adenokarzinom weniger hoch als beim Plattenepithelkarzinom. Das zuverlässigste diagnostische Kriterium sind Sekretvakuolen. Sie sind aber oft weniger deutlich zu erkennen als die Keratinisierung des Zytoplasmas bei den Plattenepithelkarzinomen. [Dalquen et al. 1993]

Wichtig ist, dass sich kleinzellige von nicht-kleinzelligen Karzinomen zytologisch mit hoher Präzision unterscheiden lassen, da die kleinzelligen Karzinome in der Regel nicht operiert, sondern zytostatisch behandelt werden. [Dalquen et al. 1993]

Bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen liegt die Übereinstimmung der Zytologie mit der Histologie aus bronchologisch gewonnenem Material in unserer Studie bei 80 % für zentrale Tumoren mit indirekten Tumorzeichen und bei 95,5% für zentrale Tumoren mit direkten Tumorzeichen. Die diagnostische Sicherheit der zytologischen Diagnose ist somit bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen grundsätzlich hoch, hängt aber entscheidend von der Lokalisation des Tumors und der endobronchialen Sichtbarkeit der Veränderung ab.

Viele andere Autoren haben bereits erkannt, dass die charakteristischen Merkmale der kleinzelligen Bronchialkarzinome in der Zytologie besonders gut zu erkennen sind. [Kanhouwa und Matthews 1976; Jones et al. 2001] Kanhouwa und Matthews haben für die kleinzelligen Bronchialkarzinome eine Übereinstimmung zwischen zytologischer und histologischer Diagnose von 90 % gefunden, was sich in etwa mit unseren Ergebnissen deckt. Johnston berichtet von einer Übereinstimmung der Zytologie mit der Histologie von 95,5 %, die eine sichere Unterscheidung zwischen den Kategorien kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom erlaubt und Grundlage für die Therapie-Entscheidung sein kann. [Johnston 1986]

5.3.5 Bedeutung der kombinierten zyto-/histologischen Diagnostik

Von besonderer Bedeutung für den klinischen Alltag ist die Steigerung der diagnostischen Ausbeute, die man durch die Kombination von Histologie und Zytologie erreicht.

Während die Histologie allein in unserer Untersuchung bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen eine Sensitivität von 83,7 % aufweist, lässt sich diese auf 90,4 % steigern, wenn man die Zytologie hinzuzieht.

Diesen Sachverhalt haben bereits andere Autoren beschrieben. [Bedrossian und Rybka 1976; Popp et al. 1991; Rosell et al. 1998; Govert et al. 1999; Jones et al. 2001; Mathen et al. 2001]

So haben Jones et al. eine Steigerung der Sensitivität von 71,6 % mit der Histologie allein auf 89,3 % mit der Kombination von Histologie und Zytologie nachgewiesen. [Jones et al. 2001]

Mathen et al. beobachteten eine Steigerung der Sensitivität von 62,8 % mit der Histologie allein auf 87,2 %, wenn man Histologie und Zytologie kombiniert. [Mathen et al. 2001]

Im Allgemeinen gilt, dass für zentrale Tumoren die kombinierte Sensitivität von Histologie und Zytologie mit Werten von 94 % bis 98 % in der Literatur sehr hoch angegeben wird. [Chaudhary et al. 1978; Govert et al. 1999; Wong et al. 1999]

Bei den peripheren Tumoren erreicht die Sensitivität bei Kombination von Histologie und Zytologie je nach Tumorgröße Werte zwischen 52 % [Stringfield et al. 1977] und 86 % [Lam et al. 1983] mit einem deutlichen Schwerpunkt bei ≤ 80 %. [Stringfield et al. 1977; Radke et al. 1979; Lam et al. 1983; Chechani 1996; Lai et al. 1996; Wong et al. 1999]

Grundsätzlich ist es sinnvoll, Zytologie und Histologie zu kombinieren, da dadurch eine Steigerung der diagnostischen Ausbeute erreicht werden kann. [Popp et al. 1991; Mathen et al. 2001]

5.3.6 Zytologische Differentialdiagnostik – Unterscheidung kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome

Bemerkenswert hoch sind Spezifität und positive Korrektheit in der Differenzierung kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Tumoren. Für die kleinzelligen Bronchialkarzinomen betragen Spezifität und positive Korrektheit 100 %, für die nicht-kleinzelligen Tumoren beträgt die Spezifität 96,2 % und die positive Korrektheit 97,5 %. Das bedeutet, dass man sich bei einer gestellten Tumordiagnose hinsichtlich der Typendiagnose „kleinzellig“ oder „nicht-kleinzellig“ mit an 100 % grenzender Sicherheit auf das Ergebnis verlassen kann.

Mathen et al. fanden fast identische Daten zur Unterscheidung zwischen kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Sie beschreiben wie wir für die kleinzelligen Bronchialkarzinome eine Spezifität von 100 % und für die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome eine Spezifität von 94 %. (bei uns: 96,2 %) [Mathen et al. 2001]

Fraire und Kollegen haben ähnlich hohe positive Korrektheiten gefunden (100 % für Sputum, 94,1 % für Bürstenbiopsien, 93,8 % für die Untersuchung des Bronchialsekrets, 98,6 % für Feinnadelaspiration) und betonen ausdrücklich den Nutzen, den die zytologische Untersuchung in der Lungenkrebsdiagnostik bringt. [Fraire et al. 1991]

Jay et al. zeigen ebenfalls eine hohe Spezifität (90 %) und eine hohe positive Korrektheit (79 %) für die Zytologie insgesamt auf. Nach der Eliminierung der Patienten, die zeitgleich eine nekrotisierende Pneumonie hatten, lag die Spezifität bei 98 % und die positive Korrektheit bei 95%. [Jay et al. 1980]

Auch andere Autoren sind der Meinung, dass die Diagnose eines kleinzelligen bzw. nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms sehr zuverlässig mit der Zytologie gestellt werden kann. [Erozan und Frost 1970; Jay et al. 1980; Johnston 1986; Linder et al. 1987]

Da die Unterscheidung „kleinzellig“ oder „nicht-kleinzellig“ für die Therapie-Entscheidung in der Klinik von großer Bedeutung ist, kann man schlussfolgern, dass aufgrund einer zytologisch gestellten Diagnose die Entscheidung für eine Modalität der Therapie gefällt werden kann.

Dieser Meinung sind auch andere Autoren. [Ackermann und Spjut 1969; Wood 1958] Sie sagen, dass in bestimmten Situationen die Thorakotomie allein auf der Basis der zytologischen Diagnose durchgeführt werden kann.

Auch Jay et al. und Erozan und Frost bestätigen die Empfehlung von Yoneyama und Canlas, dass eine zytologische Diagnose allein als Grundlage für die Entscheidung zu einer Therapie-Modalität dienen kann, ohne dass sie durch eine histologische Untersuchung bestätigt werden muss. [Erozan und Frost 1970; Yoneyama und Canlas 1978; Jay et al. 1980]

Johnston schreibt 1986, dass die Merkmale des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ein eindeutiges zytologisches Bild ergeben, so dass es charakteristisch ist und eine sichere Unterscheidung zwischen nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen durch die Zytologie erlaubt. Durch diese hohe Spezifität sei es möglich, mit großer Sicherheit eine Entscheidung für die Therapie fällen zu können, ohne die Diagnose durch die Histologie bestätigen zu müssen. [Johnston 1986]

5.4 Konsequenzen für den klinischen Alltag

Die diagnostische Ausbeute zyto-/histologischer Biopsieverfahren hängt wesentlich von der Lokalisation und Größe eines Tumors, den endoskopischen Befunden und der Güte des gewonnenen Materials ab.

Insofern repräsentatives Material gewonnen werden kann, ist das Auswertungsverfahren von untergeordneter Bedeutung. Je sicherer fehlortige Biopsieentnahmen vermieden werden können, um so höher ist die mögliche diagnostische Ausbeute. Biopsieverfahren, bei denen die Gewebeproben gezielt aus eng umschriebenen Arealen der Bronchialschleimhaut entnommen werden (Zangenbiopsie, Imprintzytologie, Bürstenbiopsie, Feinnadelpunktion), weisen dementsprechend eine deutlich bessere diagnostische Ausbeute auf als die Verfahren, bei denen das Material ungezielt aus größeren Lungenabschnitten stammt und ein extremes Missverhältnis zwischen Tumor und Biopsieareal besteht (Bronchialsekret, BAL).

Unter den zytologischen Verfahren weist die Imprintzytologie die höchste diagnostische Sicherheit auf. Sie ist der diagnostischen Sicherheit der histologischen Aufarbeitung von Zangenbiopsiematerial vergleichbar. Technisch anspruchsvolle und außerhalb des Sichtbereiches bzw. ungezielt durchgeführte Biopsieverfahren (Feinnadelpunktion, Untersuchung von Bronchialsekret, Bürstenbiopsie) gehen mit einer geringeren Ausbeute einher.

Bei zentralen Tumoren ist die Trefferquote der zytologischen Diagnose mit 90 % bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen und 95,5 % bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen sehr hoch. Dennoch ist auch bei peripheren Tumoren die Sicherheit der Zytologie mit 76,6 % noch gut und der histologischen Untersuchung fast gleichwertig (Sicherheit der histologischen Untersuchung: 80 %).

Um die Sensitivität der Biopsiediagnostik des Bronchialkarzinoms zu optimieren, empfiehlt sich eine Kombination zytologischer und histologischer Verfahren. So lässt sich die Sensitivität von 84,7 % (alleinige Histologie) bzw. 83,6 % (alleinige Zytologie) durch eine Kombination beider Verfahren auf 90,9 % steigern.

Die Spezifität und die positive Korrektheit der zytologischen Diagnose in der Differenzierung kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome sind mit 96,2 % und 100 % bzw. 97,5 % und 100 % so hoch, dass eine eindeutige Zuordnung in die entsprechende Kategorie mit der Zytologie möglich ist. Dementsprechend sind zytologische Befunde eine ausreichend valide Grundlage für das weitere therapeutische Prozedere (Chemotherapie vs. Resektion).

Besonderer Vorteil ist die rasche Verfügbarkeit zytologischer Befunde. Methodisch bedingt kann die zytologische Diagnose unmittelbar während der Untersuchung oder direkt im Anschluss an eine Bronchoskopie gestellt werden. Daraus ergibt sich ein Zeitvorteil gegenüber der histologischen Untersuchung von etwa zwei Tagen.

6 Zusammenfassung

In die vorliegende Studie wurden 230 Patienten eingeschlossen, bei denen im Jahr 1999 am Krankenhaus Großhansdorf bronchoskopisch ein Bronchialkarzinom diagnostiziert wurde.

Aus den insgesamt 390 im Jahr 1999 in Großhansdorf an einem Lungentumor operierten Patienten wurden diejenigen ausgewählt, bei denen im Krankenhaus Großhansdorf eine präoperative Bronchoskopie mit Materialentnahme zur zytologischen und histologischen Beurteilung durchgeführt wurde. 177 Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen erfüllten diese Einschlusskriterien.

Bei weiteren 53 Patienten ergab die bronchologische Biopsiediagnostik ein kleinzelliges Bronchialkarzinom.

Von den insgesamt 230 Patienten wurden die zytologischen Diagnosen aus bronchologisch gewonnenem Material mit den klinischen Enddiagnosen korreliert. Diese klinischen Enddiagnosen basieren bei den operierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen auf der Resektionshistologie, bei den nicht operierten kleinzelligen Bronchialkarzinomen auf der histologischen Untersuchung von Zangenbiopsiematerial.

Die Übereinstimmung von Zytologie und Histologie bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen betrug 76,6 % bei peripheren Tumoren, 88 % bei zentralen Tumoren mit indirekten Tumorzeichen und 90 % bei zentralen Tumoren mit direkten Tumorzeichen.

Bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen betrug die Übereinstimmung der Zytologie mit der Histologie 80 % bei zentralen Bronchialkarzinomen mit indirekten Tumorzeichen und 95,5 % bei zentralen Tumoren mit direkten Tumorzeichen.

Die diagnostische Ausbeute der Zytologie hängt bei peripheren Tumoren von der Tumorgröße ab. Je größer der Tumor ist, desto besser ist die Trefferquote der Zytologie.

Grundsätzlich bringen die Biopsieverfahren, bei denen man Zellgut aus eng umschriebenen Arealen der Bronchialschleimhaut gewinnt, eine deutlich bessere diagnostische Ausbeute als die Verfahren, bei denen ungezielt Zellgut aus größeren Lungenabschnitten gewonnen wird. Die Imprintzytologie ist das Verfahren mit der besten diagnostischen Sicherheit.

Besondere Bedeutung besitzt die Zytologie hinsichtlich der Differenzierung zwischen kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Die Spezifität ist mit Werten zwischen 96,2 % und 100 % so hoch, dass eine eindeutige Zuordnung in die entsprechende Kategorie mit der Zytologie möglich ist. Das bedeutet in der Praxis, dass aufgrund der zytologisch gestellten Diagnose die Entscheidung für eine Form der Therapie gefällt werden kann.

7 Literaturverzeichnis

1. Ackermann LV, Spjut HJ (1960) Exfoliative cytology and pulmonary cancer. *Acta Un Int Cancer* 16: 371-376
2. Adenobojo S, Bowser A, Moritz D, Corcoran P (1999) Impact of Revised Stage Classification of Lung Cancer on Survival. A Military Experience. *Chest* 115: 1507-1513
3. Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. (1999) Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 2. aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken. S. 26-28
4. Atay Z, Brandt HJ (1975) Ergebnisse zytologischer Untersuchungen des Bronchialsekrets bei Lungentumoren im Verhältnis zum Tumorstadium (TNM-System). *Dtsch Med Wochenschr* 100: 1269-1274
5. Augusseau S, Mouriquand J, Brambilla C, Paramelle B (1978) Cytological survey of bronchial brushings and aspirations performed during fiberoptic bronchoscopy. *Arch Geschwulstforsch* 48: 245-249
6. Bedrossian CWM, Rybka DL (1976) Bronchial brushing during fiberoptic bronchoscopy for the cytodiagnosis of lung cancer: Comparison with sputum and bronchial washings. *Acta Cytol* 20: 446-453
7. Burbank FS (1972) U.S. lung cancer death rates begin to rise proportionately more rapidly for females than for male: A dose – response effect? *J Chron Dis* 25: 473-479
8. Cantaboni A, Pezzotta MG, Sironi M, Porcellati M (1992) Quality assurance in pathology; Cytologic and histologic correlation. *Acta Cytol* 36: 717-721
9. Carnow BW, Meier P (1973) Air pollution and pulmonary cancer. *Arch Environ Health* 27: 207-218
10. Chaudhary BA, Yoneda K, Burki NK (1978) Fiberoptic bronchoscopy; Comparison of procedures used in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76: 33-37
11. Chechani V (1996) Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest* 109: 620-625
12. Dalquen P, Solèr M, Stulz P, Schultheiss E, Kleiber B, Feichter G (1993) Stellenwert der Zytologie in der pneumologischen Karzinomdiagnostik. *Verh Dtsch Ges Zyt* 18: 129-137
13. Debeljak A, Mermolja M, Sorli J, Zupancic M, Zorman M, Remskar J (1994) Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral primary and secondary malignant lung tumors. *Respiration* 61: 226-230
14. Dodds L, Davis S, Polissar L (1986) A population-based study of lung cancer incidence trends by histologic type. *J Natl Cancer Inst.* 76: 21-29

15. Ellis JH Jr (1975) Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope; Experience with 107 consecutive cases and comparison with bronchial brushing. *Chest* 68: 524-532
16. Erozan YS, Frost JK (1970) Cytopathologic Diagnosis of Cancer in Pulmonary Material: A Critical Histopathologic Correlation. *Acta Cytol* 14: 560-565
17. Fielding JE (1985) Smoking: Health effects and control. *N Engl J Med* 313: 491-498; 555-561
18. Fontana RS (1977) Early diagnosis of lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 116: 399-402
19. Fraire AE, Underwood RD, Mc Larty JW, Greenberg SD (1991) Conventional respiratory cytology versus fine needle aspiration cytology in the diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 35: 385-388
20. Freudenberg N (1988) Respirationstrakt. In: *Zytopathologie-Farbatlas und Kurzlehrbuch. Grundlagen und klinische Anwendung der Zytodiagnostik*. Hrsg.: Freudenberg N. Schattauer Stuttgart New York, S. 70-76
21. Frey EK, Lüdeke H (1958) Bösartige Lungengeschwülste. In: *Hdb. der Thoraxchirurgie. Band 3, Spez. Teil 2*. Hrsg.: Derra E. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York. S. 554-668
22. Friedel H (1961) Die Katheterbiopsie der peripheren Lungenherde. J. A. Barth, Leipzig
23. Govert JA, Dodd LG, Kussin PS, Samuelson WM (1999) A prospective comparison of fiberoptic transbronchial needle aspiration and bronchial biopsy for bronchoscopically visible lung carcinoma. *Cancer* 87: 129-134
24. Grunze H (1960) A critical review and evaluation of cytodiagnosis in chest diseases. *Acta Cytol* 4: 175-198
25. Hanai A, Whittacker JS, Tateishi R (1987) Concordance of histological classification of lung cancer with special reference to adenocarcinoma in Osaka, Japan, and the North-West Region of England. *Int J Cancer* 39: 6-9
26. Hartung W, Schmidt U, Wierich W (1982) Bronchialkarzinom – Pathologische Anatomie. *Prax Pneumol* 36: 193-195
27. Hattori S, Matsuda M, Nishihara H, Horai T (1971) Early diagnosis of small peripheral lung cancer - cytologic diagnosis of very fresh cancer cells obtained by the TV-brushing technique. *Acta Cytol* 15: 460-467
28. Herbut PA, Clerf LH (1946) Bronchiogenic carcinoma. Diagnosis by cytologic study of bronchoscopically removed secretions. *JAMA* 130: 1006-1012
29. Ikeda S (1974) *Atlas of flexible bronchofiberscopy*. Thieme Stuttgart

30. Jay SJ, Wehr K, Nicholson DP, Smith AL (1980) Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology; Comparison of techniques used in conjunction with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Acta Cytol* 24: 304-312
31. Johnson DH, Greco FA (1986) Small cell carcinoma of the lung. *CRC Crit Rev Oncol Hematol* 4: 303-306
32. Johnston WW (1986) Cytologic diagnosis of lung cancer; Principles and problems. *Pathol Res Pract* 181: 1-36
33. Johnston WW (1988) Fine needle aspiration biopsy versus sputum and bronchial material in the diagnosis of lung cancer; A comparative study of 168 patients. *Acta Cytol* 32: 641-646
34. Johnston WW, Frable WJ (1976) Cytopathology of the respiratory tract: A review. *Am J Pathol* 84: 372-424
35. Jones AM, Hanson IM, Armstrong GR, O'Driscoll BR (2001) Value and accuracy of cytology in addition to histology in the diagnosis of lung cancer at flexible bronchoscopy. *Respir Med* 95: 374-378
36. Kahlau G (1954) Der Lungenkrebs. In: *Ergbn. allg. Pathol. pathol. Anat.* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, S. 258-419
37. Kanhouwa SB, Matthews MJ (1976) Reliability of cytologic typing of lung cancer. *Acta Cytol* 20: 229-232
38. Karahalli E, Yilmaz A, Türker H, Özvaran K (2001) Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer: Should cytologic examinations be performed routinely? *Respiration* 68: 611-614
39. Katlic M, Carter O (1979) Prognostic implications of histology, size and location of primary tumors. In: *Lung cancer: Progress in therapeutic research.* Hrsg.: Muggia FM, Rozenzweig M. Raven Press New York, S. 143-150
40. Krebsregister Hamburg (2001) Datenbank 1986-2001, persönliche Mitteilung. Tesdorpfstraße 8, Hamburg.
41. Kreyberg L (1962) Histological lung cancer types. A morphological and biological correlation. *Acta Pathol Microbiol Scand* 157: 7-90
42. Lai RS, Lee SSJ, Ting YM, Wang HC, Lin CC, Lu JY (1996) Diagnostic value of transbronchial lung biopsy under fluoroscopic guidance in solitary pulmonary nodule in an endemic area of tuberculosis. *Respir Med* 90: 139-143

43. Lam WK, So SY, Hsu C, Yu DYC (1983) Fibreoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchial cancer: comparison of washings, brushings and biopsies in central and peripheral tumours. *Clin Oncol* 9: 35-42
44. Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik. (1995) Qualitätskriterien röntgenologischer Untersuchungen. *Dtsch Ärzteblatt* 92: A 2272-2285
45. Leonhardt P (1977) Atlas der praktischen klinischen Zytodiagnostik bei Erkrankungen im Thoraxbereich. J. A. Barth, Leipzig
46. Linder J, Radio SJ, Robbins RA, Ghafouri M, Rennard SI (1987) Bronchoalveolar lavage in the cytologic diagnosis of carcinoma of the lung. *Acta Cytol* 31: 796-801
47. Macdonald JB (1975) Fiberoptic bronchoscopy today, a review of 255 cases. *Brit Med J* 3: 753-755
48. Mak VHF, Johnston IDA, Hetzel MR, Grubb C (1990) Value of washings and brushings at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax* 45: 373-376
49. Mathen F, Atay Z, Topalidis T, Waßermann K (2001) Die flexible Bronchoskopie in der Diagnose des Bronchialkarzinoms. *Atemw.-Lungenkrh.* 27: 180-187
50. Mc Lean AN, Semple PD'A, Franklin DH, Petrie G, Millar EA, Douglas JG (1998) The Scottish multi-centre prospective study of bronchoscopy for bronchial carcinoma and suggested audit standards. *Respir Med* 92: 1110-1115
51. Minami H, Ando Y, Nomura F, Sakai S, Shimokata K (1994) Interbronchoscopist variability in the diagnosis of lung cancer by flexible bronchoscopy. *Chest* 105: 1658-1662
52. Mori K, Yanase N, Kaneko M, Ono R, Ikeda S (1989) Diagnosis of peripheral lung cancer in cases of tumors 2 cm or less in size. *Chest* 95: 304-308
53. Mountain CF (1986) A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89: 225 S-233 S
54. Mountain CF (1997) Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111: 1710-1717
55. Müller-Höcker J (2000) Pathomorphologie und Molekulargenetik des Lungenkarzinoms. In: Schalhorn A (Hrsg.) *Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums.* 5. überarbeitete Auflage 2000, W. Zuckerschwerdt Verlag München Bern Wien New York, S. 30-41
56. Nakhosteen JA, Inderbitzi R (1994) Atlas und Lehrbuch der thorakalen Endoskopie, 3. Auflage. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

57. Ng AB, Horak GC (1983) Factors significant in the diagnostic accuracy of lung cytology in bronchial washing and sputum samples; I. Bronchial washings. *Acta Cytol* 27: 391-396
58. Ouellette D, Desbiens G, Emond C, Beauchamp G (1998) Lung cancer in women compared with men: Stage, treatment and survival. *Ann Thorac Surg* 66: 1140-1144
59. Palowski H (1983) Biopische Zytodiagnostik in der Bronchopneumologie. Spezifische Vorzüge und Grenzen aus klinischer und morphologischer Sicht unter besonderer Berücksichtigung der Zytodiagnostik von Thymomen. Med Dissertation (Dr. sc. med.) Akademie für Ärztliche Fortbildung der DDR
60. Piaton E, Grillet-Ravigneaux M-H, Saugier B, Pellet H (1995) Prospective study of combined use of bronchial aspirates and biopsy specimens in diagnosis and typing of centrally located lung tumors. *BMJ* 310: 624-627
61. Pilotti S, Rilke F, Gribaudo G, Spinelli P (1982) Cytologic diagnosis of pulmonary carcinoma on bronchoscopic brushing material. *Acta Cytol* 26: 655-660
62. Pirozynski M (1992) Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral primary lung cancer. *Chest* 102: 372-374
63. Popovich J, Kvale PA, Eichenhorn MS, Radke JR, Ohorodnik JM, Fine G (1982) Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. A comparison of central versus peripheral carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 125: 521-523
64. Popp W, Rauscher H, Ritschka L, Redtenbacher S, Zwick H, Dutz W (1991) Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with the flexible fiberoptic bronchoscope. *Cancer* 67: 72-75
65. Radke JR, Conway WA, Eyler WR, Kvale PA (1979) Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. Factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 76: 176-179
66. Rilke F, Carbone A, Clemente C (1979) Surgical pathology of resectable lung cancer. In: *Lung cancer: Progress in therapeutic research*. Hrsg.: Muggia F, Rozenzweig M. Raven Press New York: 129-142
67. Risse EKJ, Vooijs GP, van't Hof MA (1987) Relationship between the cellular composition of sputum and the cytologic diagnosis of cancer. *Acta Cytol* 31: 170-176
68. Rosell A, Monsó E, Lores L, Vilà X, Llatjós M, Ruiz J, Morera J (1998) Cytology of bronchial biopsy rinse fluid to improve the diagnostic yield for lung cancer. *Eur Respir J* 12: 1415-1418

69. Russell WO, Neidhardt HW, Mountain CF, Griffith KM, Chang PJ (1963) Cytodiagnosis of lung cancer: A report of a four-year laboratory, clinical and statistical study with a review of the literature on lung cancer and pulmonary cytology. *Acta Cytol* 7: 1-44
70. Schieppatti E (1958) Mediastinal lymph node puncture through the tracheal carina. *Surg Gynecol Obstetr* 107: 243-246
71. Schiller JH (2001) Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer. *Oncology* 61 (suppl 1): 3-13
72. Schneidermann MA, Levin DL (1972) Trends in lung cancer. Mortality, incidence, diagnosis and treatment, smoking and urbanization. *Cancer* 30: 1320-1325
73. Schüler G (1986) Luftverschmutzung und Lungenkrebs. *Soz Präy Med* 31: 39-41
74. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC (1974) Asbestosis exposure and neoplasia. *JAMA* 188: 22-26
75. Sellers TA, Elston RC, Atwood LD, Rothschild H (1992) Lung cancer histologic type and family history of cancer. *Cancer* 69: 86-91
76. Sing A, Freudenberg N, Kortsik C, Wertzel H, Klosa B, Hasse J (1997) Comparison of the sensitivity of sputum and brush cytology in the diagnosis of lung carcinomas. *Acta Cytol* 41: 399-408
77. Sobin LH, Wittekind C (1997) TNM classification of malignant tumors. 5th edition. John Wiley & Sons, New York
78. Statistisches Bundesamt (1999) Todesursachenstatistik 1968-1997. Zweigstelle Bonn
79. Stringfield JT, Markowitz DJ, Bentz RR, Welch MH, Weg JG (1977) The effect of tumor size and location on diagnosis by fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 72: 474-476
80. Tanaka T, Yamamoto M, Tamura T, Moritani Y, Miyai M, Hiraki S, Ohnoshi T, Kimura I (1985) Cytologic and histologic correlation in primary lung cancer; A study of 154 cases with resectable tumors. *Acta Cytol* 29: 49-56
81. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiesen W, Morr H, Schönfeld N, Ukena D, Stamatis G (2000) Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 54: 361-371
82. Thomas M, Deppermann M, Freitag L, Gatzemeier U, Huber R, Gerke M, Ukena D, Baumann M, Passlick B (2002) Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 56: 113-131
83. Travis WD, Travis LB, Devesa SS (1995) Lung Cancer. *Cancer* 75 Suppl: 191-202
84. Trevisani L, Pazzi P, Sartori S, Potena A (1991) Value of washings and brushings at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax* 46: 74-76

85. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, Bross I, Takita H, Houten L, Gutierrez AC, Rzepka T (1977) The changing histopathology of lung cancer. A review of 1682 cases. *Cancer* 39: 1647-1655
86. Walther JB, Pryce DM (1955): The histology of lung cancer. *Thorax* 10: 117-126
87. Weißbuch Lunge (2000): Defizite, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze; die Lunge und ihre Erkrankungen: Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Hrsg.: Konietzko N, Fabel H. Thieme Stuttgart New York, S. 32-35
88. World Health Organization (1999) Histological typing of lung and pleural tumors. International histological classification of tumours. 3. Aufl. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
89. Wong PC, Lee J, Lam FM, Wong CF, Chau CH, Yew WW (1999) Fibreoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 54: 394-398
90. Wood DA (1958) Applicability of pulmonary cytology: "Is surgery indicated on the basis of cellular evidence?" *Acta Un Int Cancer* 14: 509-511
91. Wynder EL, Covery LS, Mabuchi K (1973) Lung cancer in women: Present and future trends. *J Natl Cancer Inst* 51: 391-401
92. Yoneyama T, Canlas MS (1978) From "exfoliative" to "diagnostic" cytology. A statistical evaluation of pulmonary cytology. *Acta Cytol* 22: 158-216
93. Yousem SA, Ohori NP, Sonmez-Alpan E (1992) Occurrence of human papilloma virus DNA in primary lung neoplasms. *Cancer* 69: 693-697

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die gute Zusammenarbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Magnussen.

Ferner danke ich ganz besonders Herrn Dr. L. Welker für die ständige freundliche und fördernde Unterstützung dieser Arbeit sowie für die Anfertigung der mikroskopischen Fotos.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des zytologischen Labors und der Endoskopie des Krankenhauses Großhansdorf danke ich dafür, dass sie mir einen Einblick in die Zytodiagnostik beim Bronchialkarzinom gaben und dass sie mir Zugang zu Computern und anderem technischen Gerät gewährten.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Freund, die mir mit Rat und Tat während der ganzen Zeit zur Seite standen.

Lebenslauf

Name: Gatzemeier, Cornelia Friederike

Adresse: Heußweg 102
20255 Hamburg,
Deutschland

Geburtsdatum: 14.01.1977

Geburtsort: Hamburg, Deutschland

Eltern: Dr. Christiane Gatzemeier, geb. Mies
Dr. Ulrich Gatzemeier

Schullaufbahn: Aug.1983- Juli 1987 Katholische Grundschule Hamburg-Farmsen
Aug.1987- Juni 1996 Katholisches Gymnasium Sophie-Barat-Schule
Hamburg
Aug.1992- Dez.1992 Auslandsaufenthalt mit Besuch der
Christ-the-King-School in Arnold, Nottingham,
Großbritannien
Juni 1996 Abitur

Studium: seit April 1997 Studium der Humanmedizin an der
Universität Hamburg
März 1999 Physikum
März 2000 Erstes Staatsexamen
Sept. 2002 Zweites Staatsexamen

Bisherige medizinische Tätigkeiten:

Aug.1996 – Apr. 2002 Studentische Aushilfskraft im Schlaflabor des
Krankenhauses Großhansdorf
Febr. - März 1998 Pflegepraktikum im Klinikum der Innenstadt,
Ludwig-Maximilian-Universität, München
Sept. 1999 Famulatur in der Kardiologie / Pneumologie des
Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona
Juli 2000 Famulatur in der Endoskopie des Krankenhauses
Großhansdorf
Sept.-Okt. 2000 Famulatur in der Inneren Medizin (Abt. für
Infektionskrankheiten), Universitätskrankenhaus
Barcelona, Spanien
Feb. - März 2001 Famulatur in der Gynäkologie und Geburtshilfe,
Marienkrankenhaus, Hamburg
Juli - Sep. 2001 Famulatur in der Medizinischen Onkologie,
Princess Margaret Hospital, University Health
Network, Toronto, Kanada

Hamburg, im September 2002

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig 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 entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite kenntlich gemacht habe.

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

Cornelia Gatzemeier

