

Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms

der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie

Diese Empfehlungen wurden erstellt von:

M. Thomas (federführend), Münster

U. Gatzemeier, Großhansdorf

R. Goerg, Löwenstein

W. Matthiessen, Coswig

H. Morr, Greifenstein

N. Schönfeld, Berlin

D. Ukena, Homburg

G. Stamatis, Essen

Die Publikation der Empfehlung findet sich in folgender Quelle:

M. Thomas, U. Gatzemeier, R. Goerg, W. Matthiessen, H. Morr, N. Schoenfeld, D. Ukena, G. Stamatis. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. **Pneumologie** 2000 (54): 361-371.

Inhaltsverzeichnis

- 1. Einleitung**
- 2. Screening und Frühdiagnostik**
- 3. Symptome und klinische Befunde**
 - 3.1. Paraneoplastische Syndrome
- 4. Laboruntersuchung**
 - 4.1. Serumentumormarker
- 5. Pathomorphologische Diagnostik**
- 6. Schnittbildverfahren**
 - 6.1. Methodik
 - 6.2. Wertigkeit der Schnittbildverfahren im Rahmen des Stagings
 - 6.2.1. Bewertung des Tumors (T-Deskriptor)
 - 6.2.2. Bewertung der Lymphknoten (N-Deskriptor)
 - 6.2.3. Bewertung von Metastasen (M-Status)
 - 6.2.3.1. Nebennierenmetastasen
 - 6.2.3.2. Knochenmetastasen
 - 6.2.3.3. Lebermetastasen
 - 6.2.3.4. Hirnmetastasen
- 7. Nuklearmedizinische Diagnostik**
 - 7.1. Skelettszintigraphie
 - 7.2. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
 - 7.3. Weitere Verfahren
- 8. Biopsieverfahren**
 - 8.1. Bronchoskopie
 - 8.2. Thorakoskopie
 - 8.3. Perthorakale Punktion / Biopsie
 - 8.4. Mediastinoskopie
 - 8.5. Knochenmarkpunktion
 - 8.6. In Evaluation befindliche Verfahren
- 9. Funktionsdiagnostik**
- 10. Staging**
 - 10.1. Grenzen der Diagnostik beim lokoregionären Staging
 - 10.2. Stadieneinteilung und Prognose
- 11. Literatur**

Zusammenfassung

Es gibt keine spezifische Symptomatik, welche eine frühzeitige Diagnose des Bronchialkarzinoms ermöglicht. 90% der Patienten geben zum Diagnosezeitpunkt Symptome an, jedoch knapp 50% haben dann bereits Fernmetastasen. Daher werden derzeit Konzepte zum Screening und zur Frühdiagnostik in Studien überprüft. Eine routinemäßige Bestimmung von Serumtumormarkern wird weder in der Primär- noch der Rezidivdiagnostik empfohlen. Die tumorspezifische Therapie erfordert in erster Linie die histologische Sicherung, bzw. falls nicht aussagekräftig oder möglich, einen eindeutigen zytologischen Befund. Basisuntersuchung zum Staging des Bronchialkarzinoms ist die Spiral-Computertomographie [CT] mit Kontrastmittel (von der Supraklavikularregion bis zum mittleren Nierendrittel). Bei Pancoasttumoren (= Sulcus superior Tumor) wird eine zusätzliche Magnetresonanztomographie [MRT] zur genaueren Beurteilung einer Tumordinfiltration (Wirbelkörper, Gefäße, Plexus brachialis) empfohlen. Falls therapeutisch relevant, sollten mediastinale Lymphknoten wegen der großen Irrtumswahrscheinlichkeit der CT bzw. der MRT hinsichtlich der Dignitätsbeurteilung morphologisch untersucht werden (Mediastinoskopie [MSK], perbronchiale bzw. transösophageale Punktion). Der Stellenwert der Positronenemissionstomographie wird im Vergleich zur MSK in kontrollierten Studien überprüft. Liegt bei asymptomatischen Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom [NSCLC] ein Stadium I/II vor, ist die Durchführung einer Schädel-CT nicht kosteneffektiv (Prävalenz zerebraler Metastasen < 4%). Bei asymptomatischen Patienten im Stadium I/II des NSCLC mit unauffälligem Laborprofil (alkalische Phosphatase, Kalzium) ist eine Skelettszintigraphie nicht zwingend erforderlich. Die präoperative Funktionsdiagnostik soll einen Anhalt ergeben, welches Ausmaß einer Lungenresektion für die Erhaltung einer hinreichenden Lebensqualität nicht überschritten werden darf. Grundsätzlich orientiert sich der Umfang der Untersuchungen im Rahmen des Stagings an den für einen Patienten in Frage kommenden Therapieoptionen und an dem dafür jeweils erforderlichen Maß zur exakten Stadieneinteilung. Sobald eine Fernmetastasierung nachgewiesen ist, sollte jede weitere diagnostische Maßnahme mit einer denkbaren therapeutischen Konsequenz verbunden sein.

1. Einleitung

Das Bronchialkarzinom ist mit weitem Abstand die häufigste Krebserkrankung des Mannes, während es bei der Frau in der Häufigkeit die dritte Stelle nach dem Mammakarzinom und nach dem Kolonkarzinom einnimmt. Bei einer geschätzten Inzidenz von 71/100.000 für Männer und 20/100.000 für Frauen sind 1996 in Deutschland ca. 37.000 Menschen am Bronchialkarzinom verstorben [85]. Während die Inzidenz bei Männern seit 1980 unverändert ist, hat sie sich bei Frauen in diesem Zeitraum nahezu verdoppelt. Die Inzidenz- und Mortalitätsmuster reflektieren mit einer Latenz von 20 Jahren den inhalativen Nikotinkonsum in der Bevölkerung. Weiterhin sind Asbest, Arsen, Nickel, polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Chromate und ionisierende Strahlung ätiologisch relevante Karzinogene.

2. Screening und Frühdiagnostik

Mehrere randomisierte Studien, in denen Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane und zytologische Untersuchung von Sputumproben als Screening-Methoden eingesetzt wurden, zeigten keine Verminderung der Mortalität [28, 32, 47, 55]. Die Plausibilität der Ergebnisse wird jedoch kritisch beurteilt [27, 87]. Möglicherweise kann der Einsatz von immunzytologischen Methoden zur Sputum-Untersuchung die Effektivität der Screening-Maßnahmen verbessern [64, 93]. Im Weiteren scheinen fluoreszenz-bronchoskopische Verfahren (Autofluoreszenz; 5-Aminolävulinsäure-induzierte Fluoreszenz) hinsichtlich der Detektion endobronchialer Karzinome Vorteile in der Frühdiagnostik zu bieten [6, 48, 45]. Der Stellenwert dieser Verfahren und die Charakterisierung der so zu untersuchenden Risikokollektive muß erst in randomisierten Studien überprüft werden. Daher kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine verbindliche Empfehlung zur Durchführung solcher Maßnahmen ausgesprochen werden.

3. Symptome und klinische Befunde

Es gibt keine für das Bronchialkarzinom spezifische Symptomatik, welche eine frühzeitige Diagnose ermöglicht. Etwa 90% der Patienten mit Bronchialkarzinom geben Symptome an [3, 16, 19, 36], wobei die wegweisende Symptomatik von dem lokalen Ausbreitungs- bzw. Metastasierungsmuster abhängt.

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

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

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

3.1. Paraneoplastische Syndrome

Definitionsgemäß sind Paraneoplasien Krankheitszeichen, die als Begleitreaktion maligner Tumore auftreten, durch vom Tumor freigesetzte Hormone oder hormonähnliche Substanzen hervorgerufen werden und von dem Tumor räumlich getrennt auftreten. Klinische Bedeutung haben Paraneoplasien, wenn sie als Frühsymptom der Tumorkrankheit vorausgehen bzw. die Tumorkrankheit komplizieren. Die Prävalenz von Paraneoplasien beim Bronchialkarzinom liegt zwischen 10 und 20% [65]. Paraneoplastische Syndrome können in Hauptgruppen eingeteilt werden: z. B. endokrinologische, neurologische, hämatologische und dermatologische. Genannt seien das

Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) oder *Schwartz-Bartter-Syndrom* (Hyponatriämie, niedrige Plasmaosmolarität, erhöhte Natriurese), das *Cushing-Syndrom* (ektope ACTH-Produktion), das myasthenische Syndrom oder *Lambert-Eaton-Syndrom* (muskuläre Schwäche mit Betonung der Oberschenkel- und Beckengürtelmuskulatur) sowie die hypertrophe pulmonale Osteoarthropathie oder *Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom* (Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel). Zudem können die Entwicklung einer *Hyperkalzämie*, eine *Thrombozytose* oder eine *Neigung zu Thrombosen* paraneoplastisch bedingt sein.

4. Laboruntersuchung

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

4.1. Serumtumormarker

Spezifität und Sensitivität serologischer Tumormarker (neuronspezifische Enolase [NSE] beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, carcinoembryonales Antigen [CEA] und CYFRA 21-2 [Zytokeratin-Fragment] beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom) sind zu gering, um eine Differenzierung zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom zu ermöglichen [26]. In der Tumornachsorge führt ein frühzeitiger Hinweis auf ein Rezidiv durch die Bestimmung von Serumtumormarkern nicht zu einer Prognoseverbesserung, da in der Regel in dieser Situation keine kurativen Therapieansätze mehr zur Verfügung stehen [83, 26]. Eine routinemäßige Bestimmung von Serumtumormarkern wird deshalb in der Primärdiagnostik wie auch in der Rezidivdiagnostik des Bronchialkarzinoms nicht empfohlen.

5. Pathomorphologische Diagnostik

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

Die histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms stützt sich auf die WHO-Klassifikation von 1999 [98]. Die wichtigsten Subtypen sind das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom, die unter dem Begriff der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) zusammengefaßt werden sowie das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC). Der histologische Differenzierungsgrad wird mit (G1) hochdifferenziert, (G2) mittelgradig differenziert, (G3) niedrig differenziert und (G4) undifferenziert beschrieben.

Die Angaben zur Häufigkeit der verschiedenen histologischen Subtypen des Bronchialkarzinoms schwanken stark in Abhängigkeit vom Untersuchungsgut (Alter, berufliche Noxenexposition, Autopsie, Biopsieserien, Geschlecht). Durchschnittlich liegt die Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms bei 30-40%, des Adenokarzinoms bei 25-30%, des kleinzelligen Karzinoms bei 15-20%, des großzelligen Karzinoms unter 10% und des kombinierten adeno-squamösen Karzinoms bei ca. 1-2%.

Die große Heterogenität und Variationsbreite des histologischen Phänotyps bei Bronchialkarzinomen erklärt, weshalb die histologische Zuordnung der Tumore aus den

bronchoskopisch gewonnenen Proben im Vergleich zur postoperativen Histologie unzutreffend sein kann. Dies betrifft bei der Subtypisierung des nicht-kleinzelligen Karzinoms etwa ein Drittel der Fälle. Die Verwechslung eines kleinzelligen mit einem nicht-kleinzelligen Karzinom hingegen ist in weniger als 10 % zu befürchten [74, 89]. Dies sollte bei weiterreichenden Therapieentscheidungen, die sich z. B. auf bronchoskopisch gewonnenes Zytologiematerial stützen, Berücksichtigung finden.

6. Schnittbildverfahren

6.1. Methodik

Die Mehrzahl der Bronchialkarzinome wird durch **Thoraxübersichtsaufnahmen** entdeckt (Qualitätsstandards gemäß [50]). Rundherde im Lungenparenchym können ab einem Durchmesser von etwa 5 - 8 mm erkennbar sein. Obligat zur pa-Thoraxübersichtsaufnahme ist die **Thoraxaufnahme im seitlichen Strahlengang**. Prozesse hinter dem Herzen oder im dorsalen Rezessus sind oft nur im Seitbild erkennbar.

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

Die **Magnetresonanztomographie (MRT)** hat im Bereich des Lungenparenchyms ein geringeres Auflösungsvermögen als die CT, bietet jedoch gegenüber der CT Vorteile durch die Möglichkeit der multiplanaren Ausspielung und der Abgrenzung von Tumor gegen Fett (T1-Wichtung) sowie Tumor gegen Muskel und Bindegewebe (T2-

Wichtung) [8]. Auch die Abgrenzung von Atelektase bzw. retrostenotischer Pneumonie gegenüber Tumor ist in der Regel möglich. Schließlich ist die MRT bei Tumorbefall von Perikard, Herzhöhlen, Wirbelkörpern, Spinalkanal und Gefäßen - somit insbesondere bei Pancoast-Tumoren - sowie zum Nachweis von Hirnmetastasen dem CT eindeutig überlegen [8]. Im Weiteren ersetzt es bei Vorliegen einer oberen Einflusstauung die Cavographie. Zudem kann es als Alternative zu der CT bei Patienten eingesetzt werden, die eine Kontrastmittelunverträglichkeit aufweisen.

6.2. Wertigkeit der Schnittbildverfahren im Rahmen des Stagings

6.2.1. Bewertung des Tumors (T-Deskriptor)

Die Aussagekraft der CT zur Beurteilung der Invasion eines Tumors in Brustwand (T3-Status) bzw. Mediastinum (T4-Status) ist im Vergleich zur chirurgischen Exploration begrenzt und erreicht eine Sensitivität von nur 60-80% [71, 66, 56, 49, 12]. So ist ein vorhandener Thoraxschmerz mit einer Sensitivität von 67% und Spezifität von 94% ein zum CT vergleichbarer Indikator für einen Brustwandbefall [33]. Im Einzelfall kann die MRT für den Nachweis einer mediastinalen Tumordinfiltration (Perikard, Herzhöhlen, Gefäße) hilfreich sein, bietet bei der Beurteilung einer Infiltration in das mediastinale Fettgewebe jedoch im Vergleich zur CT hinsichtlich Sensitivität und Spezifität keinen signifikanten Vorteil [2]. Eindeutig von Vorteil ist die MRT bei **Pancoasttumoren (= Sulcus superior-Tumor)**. Hier wird mit deutlich höherer Sicherheit der Nachweis einer Beteiligung von Wirbelkörpern, Spinalkanal, Foramina intervertebralia, Brustwand, Plexus brachialis und Vena subclavia möglich [13, 70, 8]. Basisuntersuchung zur Bewertung des T-Deskriptors ist die Spiral-CT und im Falle eines Pancoasttumors die MRT. Im Hinblick auf die Beurteilung der technischen Resektabilität des Primärtumors bieten weder CT noch MRT in jedem Fall letzte Sicherheit, so daß in Zweifelsfällen die Indikation zur Thorakotomie gestellt werden sollte.

6.2.2. Bewertung der Lymphknoten (N-Deskriptor)

Die CT erlaubt über das Größenkriterium eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein mediastinaler Lymphknoten als metastatisch befallen zu werten ist. Darüber hinaus lassen sich Informationen über Ebene und Ausmaß vergrößerter mediastinaler Lymphknoten und deren Erreichbarkeit durch eine Mediastinoskopie gewinnen.

Gegenüber der **MRT** lassen sich in der **CT** in Lymphknoten Verkalkungen wie bei Tuberkulose oder Silikose besser abgrenzen [51]. In der MRT geben koronare Schichten bei Lymphknotenvergrößerungen im aortopulmonalen Fenster oder subcarinal zusätzliche Informationen [68, 8].

Zur Prädiktion eines metastatischen Befalls von mediastinalen Lymphknoten wird im CT am häufigsten ein Schwellenwert von 1 cm für den kleinsten Durchmesser eines Lymphknotens (Querdurchmesser) gewählt; damit werden eine Sensitivität von 60-90% und eine Spezifität von etwa 60-75% erreicht [31, 30, 51, 84, 59, 2]. Es konnte jedoch in Studien gezeigt werden, daß auch Lymphknoten kleiner als 1 cm in 8-33% der Fälle tumorbefallen sind [51, 58, 59, 37] und umgekehrt Lymphknoten größer als 1 cm in bis zu 38% der Fälle tumorfrei sind [51, 59]. Wegen der großen Irrtumswahrscheinlichkeit hinsichtlich des Tumorbefalls sollten daher mediastinale Lymphknoten zur Beurteilung ihrer Dignität morphologisch untersucht werden (z.B. perbronchiale Punktion, Mediastinoskopie), wenn sich daraus therapeutische Konsequenzen ableiten [2, 88].

6.2.3. Bewertung von Metastasen (M-Status)

6.2.3.1. Nebennierenmetastasen

Bei Patienten mit Bronchialkarzinom liegt die Prävalenz von metastatisch bedingten Nebennierenvergrößerungen bei 7% und von adenomatös bedingten bei 2% [82]. Die Häufigkeit von Adenomen in der Gesamtbevölkerung beträgt 2-10 % [2]. Adenome sind typischerweise homogen, gut abgegrenzt und kleiner als 3 cm. Sie können im CT in einem Teil der Fälle durch ihre geringe Dichte infolge ihres Fettgehaltes abgegrenzt werden (unter -10 Hounsfield-Einheiten) [2]. Im Zweifelsfall kann die MRT die Abgrenzung von Adenomen gegenüber Metastasen verbessern. Sollte dann weiterhin diagnostische Unklarheit bestehen, ist bei therapeutischer Relevanz eine computertomographisch oder sonographisch gestützte Nebennierenpunktion [2] oder videolaparoskopische Exstirpation zu empfehlen.

6.2.3.2. Knochenmetastasen

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

6.2.3.3. Lebermetastasen

Die meisten fokalen Leberveränderungen sind benigne und entsprechen Zysten oder Hämangiomen. Im CT wird zur Unterscheidung zwischen benignen Läsionen und Metastasen eine Kontrastmittelgabe notwendig [82, 38]. Die Sonographie, im Einzelfall auch die MRT, kann zur weiteren Differenzierung beitragen und ist als komplementär zur CT-Untersuchung anzusehen. Bei unklaren Läsionen und therapeutischer Konsequenz ist eine bioptische Klärung angezeigt [82].

6.2.3.4. Hirnmetastasen

Hirnmetastasen treten bei Patienten mit kleinzelligem Karzinom häufig auf und erreichen selbst bei initialem M0-Stadium im weiteren Verlauf (unter alleiniger zytostatischer Therapie und fehlender prophylaktischer Schädelbestrahlung) eine Prävalenz von 20-30%. Dem gegenüber liegt bei asymptomatischen Patienten mit nicht-kleinzelligem Karzinom die Prävalenz cerebraler Metastasen bei 2-4% [76]. Daher ist bei diesen ein routinemäßiges Screening auf Hirnmetastasen mittels CT nicht kosteneffektiv [17]. Jedoch sollte bei Vorliegen von zerebralen Symptomen oder unspezifischen Befunden, die auf eine ausgedehnte Tumorausbreitung hinweisen (Gewichtsverlust; Anämie) eine CT erfolgen, falls die Diagnose Hirnmetastasierung von therapeutischem Belang ist (z.B. vor geplanter Resektion des Primärtumors). Ebenso sollte bei kurativ behandeltem kleinzelligem Karzinom vor Einleitung der Lokaltherapie zum Ausschluß von Fernmetastasen ein Schädel-CT erfolgt sein. Ist bei symptomatischen Patienten die CT negativ, empfiehlt sich die Durchführung einer MRT.

7. Nuklearmedizinische Diagnostik

7.1. Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie ist die wichtigste Untersuchung zum Nachweis von Knochenmetastasen. Die Indikation zur Durchführung besteht bei [2, 38, 60, 81]:

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

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

Bezüglich des Nachweises von Knochenmetastasen weist die Skelettszintigraphie eine hohe Sensitivität von mindestens 90%, aber eine geringe Spezifität von ca. 50 (40-90)%

auf [81]. Der negative prädiktive Wert der Knochenszintigraphie beträgt mehr als 90% [61]. Die Befundung sollte im Kontext mit Anamnese, Klinik, Labor- und Röntgenbefunden erfolgen. Zeigt die Skelettszintigraphie mehrere metastasenverdächtige Herde, ist in der Regel keine weiterführende Evaluation notwendig. Sollte diese jedoch indiziert sein, beinhalten weiterführende diagnostische Maßnahmen Röntgenaufnahmen, CT, MRT und ggf. Biopsie. Letztere kann insbesondere bei unilokulärer Metastasierung indiziert sein, wenn davon das therapeutische Vorgehen abhängt. Bei frakturgefährdeten Läsionen sollte zur Beurteilung der Stabilität immer eine Röntgenaufnahme erfolgen.

7.2. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Im Unterschied zur Schnittbild-Diagnostik nutzt die PET den Tumorstoffwechsel zum Nachweis von Tumorlokalisation und Ausdehnung. Aufgrund der erheblich gesteigerten aeroben und anaeroben Glykolyse von Malignomzellen ist gegenwärtig F-18-2-Fluor-desoxyglukose (FDG) das Radiopharmakon der Wahl für den klinischen Einsatz in der Onkologie [72]. Basierend auf dem gegenwärtigen Erkenntnisstand erscheint die Überprüfung der FDG-PET im Rahmen von Studien bei folgenden Indikationen sinnvoll [29, 34, 40, 41, 95]: (1) Dignitätsbeurteilung eines peripheren Lungenrundherdes bei Risikopatienten; (2) mediastinales Lymphknotenstaging; (3) Lokalrezidiv. Für diese Indikationen wird in den bisher vorliegenden klinischen Studien mit allerdings kleiner Patientenzahl eine diagnostische Aussagekraft der PET von >90% beschrieben [29, 34, 40, 41, 95]. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse an größeren Patientenpopulationen steht noch aus. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Möglichkeit falsch positiver Befunde bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen, insbesondere solchen die mit einer Granulombildung einhergehen (Tuberkulose, Sarkoidose, Aspergillose, Silikose, Histoplasmose und pulmonale Beteiligung bei rheumatischen Erkrankungen), hingewiesen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Durchführung der PET daher allenfalls in solchen Studien zu empfehlen, die zur Evaluation der Methode beitragen.

7.3. Weitere Verfahren

Die **Somatostatin-Rezeptorzintigraphie** hat beim kleinzelligen Bronchialkarzinom lediglich eine Sensitivität von 50-70% für den Nachweis von Fernmetastasen. Sie ist,

ebenso wie die **Knochenmarkszintigraphie**, in der Routineanwendung nicht zu empfehlen [86, 94].

8. Biopsieverfahren

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

8.1. Bronchoskopie

Endobronchial erkennbare Veränderungen durch den Tumor finden sich in 59-74% der Fälle, wobei die definitive Diagnose in 86-96% durch histologische oder zytologische Probeentnahmen zu erwarten ist [75, 24, 73]. Die transbronchiale Nadelbiopsie der Haupt- oder Lappenkarina zur Diagnose eines Lymphknotenbefalls hat eine Sensitivität von etwa 30%, welche sich im Falle des radiologischen Verdachts auf Lymphknotenbeteiligung bis auf 45% erhöht [77]. Bei peripheren Tumoren kann in Abhängigkeit von Größe und Typ des Tumors sowie Erfahrung des Untersuchers unter Durchleuchtungskontrolle eine diagnostische Ausbeute von bis zu 75% erwartet werden; Herde mit einem Durchmesser unter 2 cm werden nur noch in höchstens 30% der Fälle gesichert [23, 52, 5].

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

8.2. Thorakoskopie

Bei bis zu 15% aller Patienten mit einem Bronchialkarzinom wird bei Diagnosestellung ein Pleuraerguß gefunden. Erster diagnostischer Schritt ist die Thorakozenese. Im Falle eines malignen Ergusses ist die so gewonnene Zytologie jedoch nur in etwa zwei Drittel der Fälle positiv und die blinde Pleurastanzbiopsie in weniger als der Hälfte der Fälle [78]. Bei negativer oder unsicherer Ergußzytologie sowie bei unklaren Befunden im Bereich der Brustwand bietet sich daher als nächster diagnostischer Schritt die Thorakoskopie in Lokalanästhesie an [53], deren Sensitivität und Spezifität jeweils über 90% liegen.

Die videoassistierte chirurgische Thorakoskopie erscheint dagegen aufgrund der breiteren technischen Ausstattung als das geeignetere Verfahren zur Abklärung gleichzeitig bestehender mediastinaler Prozesse sowie zur Beurteilung der Lymphknoten im aortopulmonalen Fenster oder auch metastasenverdächtiger pleuranaher intrapulmonaler Herde [43].

8.3. Transthorakale Punktion / Biopsie

Die Sensitivität der transkutanen Nadelbiopsie zur Diagnosesicherung tumorverdächtiger Herde liegt bei etwa 90%, wobei der Eingriff sowohl unter Röntgendurchleuchtung als auch unter computertomographischer Kontrolle ausgeführt werden kann [97, 42]. Der Eingriff ist nur zu empfehlen, wenn bronchoskopische Verfahren nicht zur Diagnose geführt haben und keine chirurgischen Resektionsmaßnahmen vorgesehen sind. Im Falle der Operationsindikation wird der Eingriff nicht empfohlen, da auch bei negativem Biopsieergebnis die Operation ohnehin erfolgen würde und zudem das Risiko einer Tumorzellverschleppung (Risiko für Stichkanalmetastasen 1%) nicht sicher ausgeschlossen werden kann [80, 39].

8.4. Mediastinoskopie

Gerade beim mediastinalen Staging ist ein histomorphologisch exakter pN-Deskriptor an die Voraussetzung einer adäquaten Probengewinnung in Technik (Biopsiegröße) und Anzahl der erreichten Lymphknotenstationen (Level) gebunden. Mit dem Mediastinoskop sind die Strukturen in unmittelbarer Umgebung von Trachea, Hauptcarina und

oberen Hohlvene erreichbar, d. h. Lymphknoten hoch paratracheal [Level 2] und tief paratracheal [Level 4], subcarinal [Level 7] und in der proximalen Hilusregion. Daher sollte mediastinoskopisch rechts- und linksseitig eine Biopsie der hoch [Level 2R und 2L] und tief [Level 4R und 4L] paratrachealen sowie der subcarinalen [Level 7] Lymphknotenstationen angestrebt und dokumentiert werden. Aussagen zu retrotrachealen [Level 3], paraösophagealen [Level 8] sowie am pulmonalen Ligament [Level 9] gelegenen Lymphknoten sind so nicht möglich. Dennoch erreicht die Mediastinoskopie bei absoluter Spezifität (100%) eine Sensitivität von nahezu 90% [54]. Die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) bzw. anteriore Mediastinoskopie ermöglicht eine Biopsie der Lymphknoten im aortopulmonalen Fenster (sub- [Level 5] und paraaortal [Level 6]).

Für eine Empfehlung zur Durchführung der Mediastinoskopie gibt es derzeit keinen allgemeinen Konsens. In folgenden Situationen sind jedoch gute Gründe zur Durchführung gegeben: wegen des Lymphabflussmusters und der technisch schwierigen Präparation rechtsseitig mediastinaler Lymphknoten wird bei linksseitiger Thorakotomie eine präoperative Mediastinoskopie zum Ausschluß einer kontralateralen Lymphknotenbeteiligung empfohlen [20, 44]. Mittlerweile können in multimodalen Therapiekonzepten für Patienten mit lokal weit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (Stadium IIIA / IIIB) und günstigem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index $\geq 70\%$) 3-Jahres-Überlebensraten über 50% erreicht werden [15, 25, 92]. Angesichts dieser Entwicklungen ist es wünschenswert in Frage kommende Patienten im Rahmen von Studien zur weiteren Validierung dieser Therapieansätze zu behandeln. Dies setzt die prätherapeutisch exakte Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus voraus. Daher ist insbesondere für Patienten mit gutem Allgemeinzustand, die in neoadjuvanten Therapiekonzepten behandelt werden können, eine Mediastinoskopie bei im CT auf über 1 cm im Querdurchmesser vergrößerten mediastinalen Lymphknoten zu empfehlen [2].

8.5. Knochenmarkpunktion

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

8.6. In Evaluation befindliche Verfahren

Die **transösophageale Sonographie** ermöglicht die Punktion suspekter paraösophagealer Lymphknoten [Level 8], die bronchoskopisch oder mediastinoskopisch nicht erreichbar [46]. Auch im Hinblick auf die exakte Bewertung einer T4-Situation (Tumorinvasion in Herzvorhöfe, große Gefäße oder Ösophagus) zeichnet sich ein möglicher Stellenwert ab. Das Verfahren wird derzeit in verschiedenen Institutionen hinsichtlich einer möglichen Bedeutung beim Staging evaluiert.

Neben der ultraschall- oder CT-gestützten Punktion [4] kann zur Abklärung einer linksseitigen **Nebennierenvergrößerung** die endosonographisch gesteuerte Punktion eingesetzt werden [14]. Die bioptische Abklärung oder videolaparoskopische Exstirpation einer vergrößerten Nebenniere wird insbesondere dann empfohlen, wenn Schnittbildverfahren keinen Nachweis von Fett in dem vergrößerten Organ ergeben und es sich um die einzige metastasenverdächtige Läsion handelt, und der Patient ansonsten operabel ist [2].

Studien mit begrenzter Fallzahl weisen darauf hin, daß die **ultraschallgesteuerte transtracheale oder transbronchiale Nadelbiopsie** die Sensitivität des Verfahrens im Vergleich zum konventionellen Vorgehen ohne Ultraschall steigern kann [7]. Neben dem noch in prospektiv-randomisierten Studien zu erarbeitenden Stellenwert sind Kosten und technischer Aufwand hoch, so daß das Verfahren nicht für die Routine empfohlen werden kann.

9. Funktionsdiagnostik

Die präoperative Funktionsdiagnostik soll einen Anhalt ergeben, welches Ausmaß einer Lungenresektion für die Erhaltung einer hinreichenden Lebensqualität nicht überschritten werden darf. Die prognostisch bedeutsamste Größe ist das Einsekundenvolumen bei forcierter Expiration (FEV_1). Bei einer Einschränkung von FEV_1 ist eine **Ganzkörperplethysmografie** obligat [69].

Eine **arterielle Blutgasanalyse** in Ruhe bei Raumlufatmung dient mehr dem Ausschluss von Patienten von einer Lungenresektion. Grenzwerte hierfür werden unterschiedlich angegeben. Der Sauerstoffpartialdruck soll mindestens 6,7–8,0 kPa (50–60 mmHg) betragen, der Kohlendioxidpartialdruck nicht über 6,5–6,7 kPa (45–50 mmHg) liegen. Die Vorhersagekraft für Komplikationen in der unmittelbar postoperativen Phase wird als nur gering eingeschätzt [11].

Die **Diffusionskapazität** für Kohlenmonoxid (DLco) ist im Kontext der unten aufgeführten Beurteilungskriterien für die funktionelle Resektabilität wichtiger als die arterielle Blutgasanalyse. Eine kritische Diskussion von Methodik und Interpretation der Messergebnisse findet sich bei Crapo [18].

Eine **Ergometrie** [2] gibt Sicherheit in der Abschätzung des Resektionsrisikos. Der zeitliche Aufwand hierfür ist relativ gering. Die Spiroergometrie ist zwar aufwendiger, ermöglicht aber die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$). Zur Durchführung einer „steady-state Belastung“ und einer „Rampenbelastung“ wird auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie [22] verwiesen. Steht die Möglichkeit einer Ergospirometrie nicht zur Verfügung, kann die Ergometrie zur orientierenden Abschätzung von $VO_2\text{max}$ mit herangezogen werden. Entsprechend der Angaben von Wassermann und Mitarbeitern [96] kann durch die Formel $VO_2\text{max} \text{ (ml/min)} = 5,8 \times \text{Körpergewicht (kg)} + 151 + (10,1 \times \text{Watt})$ die erzielte Sauerstoffaufnahme als Funktion der Leistung abgeschätzt werden. Es läßt sich ableiten, daß ein Patient, der für mindestens 3 Minuten eine Leistung von 1,25 Watt x kg Körpergewicht aufbringt, über eine $VO_2\text{max}$ von $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ verfügt [79]. Wird eine $VO_2\text{max}$ von $> 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ oder $> 75\%$ Soll erreicht, so ist von uneingeschränkt funktioneller Operabilität auszugehen [11, 79].

Die **Lungenperfusionsszintigrafie** dient vorzugsweise der Abschätzung des Funktionsverlusts durch Wegfall des zu resezierenden Lungenteils. Das postoperativ verbleibende relative Lungenvolumen ergibt sich aus der gesamten präoperativen Aktivitätsmenge des Radiopharmakons (100%), vermindert um den prozentualen Anteil der Aktivität im zu resezierenden Lungenteil an der Gesamtaktivität. Mit diesem Prozentsatz können präoperative Lungenfunktionswerte multipliziert und so die zu erwartenden postoperativen Werte, vor allem FEV_1 , DLco und $VO_2\text{max}$, vorausgeschätzt werden [1, 2, 9, 11]. Bei FEV_1 wird in jüngerer Zeit kein Abzug zur Berücksichtigung der frühen postoperativen Phase [21] mehr vorgenommen.

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

Mit den genannten Testverfahren können **Kriterien für die funktionelle Resektabilität** (Abb. 1) aufgestellt werden [21, 9, 10, 11]. Der prognostisch wichtigste Wert ist das vorausgeschätzte postoperative $VO_2\text{max}$, besonders dann, wenn nicht der Absolutwert, sondern dessen prozentualer Anteil am Sollwert verwendet wird. Durch Einbezug von Geschlecht, Alter, Körperlänge und Körpergewicht finden die individuellen Gegebenheiten des Patienten Berücksichtigung.

Liegen FEV_1 und $DLco$ präoperativ über 80% des Sollwertes, ist auch eine Pneumonektomie ohne besondere Gefährdung des Patienten möglich, sofern kein Hinweis auf eine zusätzliche kardiale Erkrankung besteht. Weitere Funktionsuntersuchungen sind dann nicht mehr nötig. Wird aber auch nur einer der beiden Grenzwerte nicht erreicht, sollte eine Spiroergometrie mit Bestimmung von $VO_2\text{max}$ (noch ohne Lungenperfusionsszintigrafie) erfolgen. Bei Werten über 75% des Sollwertes oder über $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ist eine Pneumonektomie möglich, unter 40% des Sollwertes oder unter $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ besteht Inoperabilität. Im Zwischenbereich müssen die postoperativen Werte für FEV_1 und $DLco$ (hierfür Lungenperfusionsszintigrafie nötig) vorausgeschätzt werden. Liegen beide Werte unter 40% der jeweiligen Sollwerte, besteht wiederum Inoperabilität. Liegt nur einer der beiden Werte unter 40% des betreffenden Sollwertes, muss der postoperativ zu erwartende Wert für $VO_2\text{max}$ bestimmt werden. Liegt dieser unter 35% des Sollwertes oder unter $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, besteht weiterhin Inoperabilität. Bei Werten darüber kann eine Lungenresektion bis zu dem Ausmaß erfolgen, welches der Berechnung von $VO_2\text{max}$ (postoperativ) zugrunde gelegt wurde. Es ist notwendig, bei eingeschränkter Lungenfunktion durch gezielte medikamentöse und physikalische Therapie eine Funktionsverbesserung anzustreben, um damit das peri- und postoperative

Risiko zu vermindern oder im Fall primärer funktioneller Inoperabilität doch noch die Kriterien für die Resektionsfähigkeit zu erreichen.

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

10. Staging

Stagingssysteme von Tumorerkrankungen haben den Zweck prognostisch bedeutsame Patientengruppen für die Therapieplanung zu bilden. Zur Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms ist das Internationale Staging-System (ISS) anerkannt und auch zum anatomisch exakten Staging des kleinzelligen Bronchialkarzinoms zu empfehlen. Grundlage ist die auf anatomischen Kriterien basierende, möglichst genaue Festlegung der lokalen Tumorausdehnung (T-Deskriptor) und umfassende Beschreibung des mediastinalen bzw. peribronchialen Lymphknotenstatus (N-Deskriptor) sowie die Bewertung im Hinblick auf Fernmetastasen (M-Status). Wesentliche Änderungen der 1997 publizierten Revision [62] betreffen die prognostisch bedeutsame weitere Unterteilung der Stadien I und II in die Stadien I A bzw. I B und II A bzw. II B sowie die Zuordnung der Patientengruppe mit T3 N0 M0-Tumoren zum Stadium II B (vgl. Tab. 5). Weiter werden Satellitenherde im tumortragenden Lungenlappen nunmehr eindeutig dem T4-Status zugeordnet, während pulmonale Satellitenherde außerhalb des tumortragenden Lungenlappens einen M1-Status definieren [62] (vgl. Tab. 2). Zudem wurde für die Dokumentation der mediastinoskopischen Exploration bzw. einer adäquaten Lymphnodektomie im Rahmen einer Tumorsektion eine einheitliche, 14 Stationen umfassende Klassifikation der peribronchialen und mediastinalen Lymphknoten erarbeitet [63].

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

10.1. Grenzen der Diagnostik beim lokoregionären Staging

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

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

Zur Festlegung des **N-Deskriptors**, evaluiert am histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall des Mediastinums, werden für die CT eine Sensitivität von 60-80% und Spezifität von 60-90% angegeben. Der komplementäre Einsatz der Positronenemissionstomographie kann hier zur Steigerung beitragen, wobei der Stellenwert der Methode zunächst in weiteren Studien validiert werden muß (vgl. „Radiologische Diagnostik“ / „Nuklearmedizinische Diagnostik“). Demgegenüber erreicht die Mediastinoskopie bei absoluter Spezifität (100%) eine Sensitivität von nahezu 90% [54].

10.2. Stadieneinteilung und Prognose

Die chirurgische Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphnodektomie bietet die beste Annäherung an das exakte Tumorstadium eines Bronchialkarzinoms und ist

beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom der Stadien I und II zugleich die angestrebte Primärtherapie. Die prognostische Bedeutung der so verifizierten ISS-Stadien wird in Tab. 5 offensichtlich. Demgegenüber ist die Prognose der mit bildgebenden Methoden validierten ISS-Stadien ungünstiger. Hier werden die damit verbundenen Unsicherheiten, die zu einer falsch niedrigen Stadieneinteilung führen können, deutlich. Zur Beschreibung der anatomischen Tumorausbreitung soll daher nicht nur die Tumorformel gemäß TNM-Deskriptoren (vgl. Tab. 2), sondern auch die Art der Validierung mit dem entsprechenden Präfix („certainty-factor“) angegeben werden. Hierbei wird das klinische Staging (cTNM) von dem durch Thorakotomie validierten Stadium (sTNM) und schließlich der histomorphologisch bestätigten Tumorformel (pTNM) abgegrenzt. Nur letztere ermöglicht die unter prognostischen Gesichtspunkten exakte Gruppenzuordnung.

Die **rechtsseitige Thorakotomie** sollte eine präzise Evaluation der hoch (Level 2) und tief (Level 4) paratrachealen Lymphknoten, der retrotrachealen (Level 3), subcarinalen (Level 7) und mediastinal tiefer gelegenen Lymphknotenstationen (Level 8 und 9) beinhalten. Bei **linksseitiger Thorakotomie** kann auf die Mobilisation des Aortenbogens zur Resektion der hochparatrachealen Lymphknoten [Level 2 links und rechts] verzichtet werden, wenn diese schon präoperativ mediastinoskopisch untersucht wurden. Die Ausräumung der Lymphknotenstationen links tief paratracheal [Level 4L], sub- [Level 5] und paraaortal [Level 6] sowie subcarinal [Level 7] und tief mediastinal [Level 8 und 9] ist anzustreben. Der Vorschlag, den Lymphknotenstatus mit pNx zu bezeichnen [20], wenn weniger als 50% der in Frage kommenden Abflußstationen histologisch untersucht werden konnten, versucht den eingeschränkten Möglichkeiten einer adäquaten Probengewinnung Rechnung zu tragen.

In Abhängigkeit von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknotenstationen stellt das Stadium IIIA eine prognostisch sehr heterogene Gruppe von Tumorausprägungen dar. Darüber hinaus variiert die Prognose in Abhängigkeit von der Art des Nachweises des N2-Status beträchtlich. Während Patienten nach negativer Mediastinoskopie und erst intraoperativ diagnostiziertem N2-Status 5-Jahres-Überlebensraten (ÜLR) von 24-34% erreichen, liegen diese bei präoperativem Nachweis eines N2-Status mittels Mediastinoskopie unter 10% [67, 57]. Für einen Teil dieser Patienten mit prätherapeutisch gesicherten mediastinalen Lymphknotenmetastasen werden in

neoadjuvanten Therapiekonzepten mittlerweile 3-J.-ÜLR von über 50% erreicht [15, 25, 92]. Angesichts dieser Entwicklung gewinnt die prätherapeutisch exakte Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus an Bedeutung um geeignete Patienten (Karnofsky-Index ≥ 70) einer solchen Behandlung im Rahmen von Studien zuzuführen.

Die auf anatomischen Kriterien basierende Stadieneinteilung des ISS ist der bisher bedeutsamste Diskriminator zur Abgrenzung von Patienten-Subgruppen mit unterschiedlicher Prognose. In Abhängigkeit von den eingesetzten Untersuchungsverfahren gehen jedoch mögliche Ungenauigkeiten in der Zuordnung eines T- oder N-Deskriptors zu einer Tumorausdehnung in diesen Diskriminator mit ein. Darüber hinaus bietet die morphologische sowie molekularbiologische Analyse des Tumorgewebes selbst [35, 90] oder der mediastinoskopisch biopsierten Lymphknotenmetastasen [91] eine zusätzliche Möglichkeit zur Identifikation prognostisch bedeutsamer Parameter. Denkbar ist, daß in der weiteren Entwicklung das ISS um eine "morphologisch-molekulare" Klassifikation ergänzt wird, die dann als Basis für ein differenzierteres stadien- und markerabhängiges therapeutisches Vorgehen herangezogen werden kann.

Tab. 1 Technische Standards der CT-Untersuchungsmethodik bei Verdacht auf Bronchialkarzinom (modifiziert nach [2]).

- Standarduntersuchung ist die Spiral-CT mit folgenden Einstellungen
5 mm / 7,5 mm / 5 mm (Kollimation / Tischvorschub / rekonstruierter Schichtabstand).
 - Einzelne Dünnschichten zur Bewertung kritischer Strukturen (Fettgehalt, Verkalkungen im Tumor; aortopulmonales Fenster, T3/T4-Befall, endobronchialer Befall).
 - Ausdehnung des Thorax-CT von der Supraklavikularregion bis zum Oberbauch (mittleres Nierendrittel); in allen thorakalen Schichten muß die ganze Brustwand erfaßt sein.
 - Die Schnittbilddokumentation muß Parenchym und Weichteil -/ Knochenfenster in getrennten Ausdrucken umfassen.
 - Kontrastmittelgabe ist bei fehlender Kontraindikation obligat
(70 ml Kontrastmittel; 2 ml/s.)
-

Tab. 2 TNM - Deskriptoren

T - Status	
T X	Zytologischer Malignomnachweis in Sputum oder bronchialer Spülflüssigkeit (Bronchialsekret; bronchoalveoläre Lavage) ohne Tumornachweis in der Bronchoskopie oder Schnittbilddiagnostik.
T 0	Kein Primärtumornachweis
Tis	Carcinoma in situ
T 1	Tumor \leq 3 cm, umgeben von Lunge oder viszeraler Pleura. Bronchoskopisch kein Hinweis für eine Infiltration proximal eines Lappenbronchus.
T 2	Tumor mit <ul style="list-style-type: none"> a) einer Größe $>$ 3 cm. b) Befall des Hauptbronchus, jedoch \geq 2 cm distal der Hauptkarina. c) Infiltration der viszeralen Pleura. d) assoziierter Atelektase, aber nicht der ganzen Lunge.
T 3	Tumor <ul style="list-style-type: none"> a) jeder Größe mit direkter Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, parietalem Perikard oder mediastinaler Pleura. b) Hauptbronchusbefall $<$ 2 cm distal der Hauptkarina, jedoch nicht der Hauptkarina selbst. c) mit Atelektase der ganzen Lunge.
T 4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Hauptkarina oder Tumor mit malignem Pleuraerguß oder Tumor mit Satellitenherden im ipsilateralen tumortragenden Lungenlappen.
N - Status	
N X	Regionale Lymphknoten nicht hinreichend untersucht
N 0	Kein Nachweis regionärer Lymphknotenmetastasen
N 1	ipsilateral peribronchial / hilär Lymphknotenmetastasen.
N 2	ipsilateral mediastinal und / oder subkarinal Lymphknotenmetastasen.
N 3	kontralateral mediastinal / hilär Lymphknotenmetastasen, und / oder in ipsi- / kontralateralen Skalenus- oder supraclavikularen Lymphknoten.
M - Status	
MX	Untersuchungen zum Ausschluß von Fernmetastasen nicht hinreichend durchgeführt
M 0	keine Fernmetastasen
M 1	Fernmetastasen

modifiziert nach [62]

Tab. 3 Empfehlungen zum Primärstaging - Basisuntersuchungen

Blutbild, Gerinnung, Elektrolyte, Kreatinin,
GOT, GPT, γ -GT, LDH, AP, Bilirubin

Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in 2 Ebenen

Spiral-CT (mit Kontrastmittel) des Thorax unter
Einschluß der Oberbauchregion (incl. Nebennieren)

Oberbauchsonographie (komplementär zum CT)

Bronchoskopie

Morphologische Diagnosesicherung

Tab. 4 Empfehlungen zum Primärstaging - Erweiterte Diagnostik

<u>Untersuchung</u>	<u>Indikation</u>
Bodyplethysmographie arterielle Blutgasanalyse CO-Diffusionskapazität*	Geplante Radiotherapie oder Lungenresektion (dann auch*)
Spiroergometrie	Vor Lungenresektion falls DL_{CO} oder $FEV_1 < 80\%$ vom Soll
Lungenperfusionsszintigraphie	Vor Lungenresektion falls $V_{O_{2max}} 40-75\%$ vom Soll (Spiroergometrie)
MRT	Pancoasttumor
Mediastinoskopie ggf. anteriore Mediastinoskopie bzw. videoassistierte Thorakoskopie	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom und a) linksseitiger Tumor oder b) mediastinale LK im CT > 1 cm (Querdurchmesser) bei neoadjuvanter Therapieoption
Schädel-CT mit Kontrastmittel ggf. Schädel-MRT	Im Stadium I/II des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms nicht kosteneffektiv; jedoch immer in weiter fortgeschrittenen Stadien sowie bei zerebraler Symptomatik oder unspezifische Zeichen der Metastasierung (Anämie; Gewichtsverlust) oder Ausschluß eines M1-Status beim kleinzelligen Bronchialkarzinom
Skelettszintigramm	Knochenschmerzen, path. Fraktur, AP- / Ca-Erhö- hung, unspezifische Zeichen der Metastasierung
Thorakoskopie	Negative / fragliche Ergußzytologie
Knochenmarkpunktion	Ausschluß eines M1-Status bei kleinzelligem Bronchialkarzinom

LK: Lymphknoten

Tab. 5 5 Jahres-Überlebensraten von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom gemäß Zuordnung zum Internationalen Staging-System (ISS) nach TNM-Deskriptoren (nach [62])

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

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

11. Literatur

1. Alberts, W.M.: Pulmonary complications of cancer treatment. *Current Opinion in Oncology* 9 (1997) 161–169
2. American Thoracic Society / European Respiratory Society: Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 156 (1997) 320–332
3. Andersen H.A., U.B.S. Prakash: Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Semin Respir Med* 3 (1982) 165-175
4. Armstrong, P., R. H. Reznek, R. R. Philips: Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 1;1 (1995) 137-187
5. Arroliga, A.C., R.A. Matthay: The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 14 (1993) 87-98
6. Baumgartner, R., R.M. Huber, H. Schulz, H. Stepp, K. Rick, F. Gamarra, A. Leberig, C. Roth: Inhalation of 5-aminolevulinic acid: a new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer. *J Photochem Photobiol B* 36 (1996) 169-174.
7. Becker, H.D., E. Messerschmidt, F. Schindelbeck, S. Ott: Endobronchialer Ultraschall. *Pneumologie* 51 (1997) 620-629
8. Bittner, R.C., R.Felix: Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state-of-the-art. *Europ Resp J.* 11 (1998) 1392-1404
9. Bolliger, C.T., C. Wyser, H. Roser, P. Stulz, M. Solèr, A.P. Perruchoud: Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest* 108 (1995a) 341–348
10. Bolliger, C.T., P. Jordan, M.Solèr, P. Stulz, E. Gradel, K. Skarvan, S. Elsasser, M. Gonon, C. Wyser, M. Tamm, A. P. Perruchod: Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 151 (1995b) 1472–1480
11. Bolliger, C.T., A.P. Perruchoud: Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 11 (1998) 198–212
12. Bülzebruck, H., R. Bopp, P. Drings, E. Bauer, S. Krysa, G. Probst, G. van Kaick, K. M. Müller, I. Voigt-Moykopf: New aspects in the staging of lung cancer. Prospective validation of the international Union Against Cancer TNM-classification. *Cancer* 70 (1992) 1102-1110

13. Castagno, A.A., W.P. Shuman: MR imaging in clinically suspected brachial plexus tumor. *AJR* 149 (1987) 1219-1222
14. Chang, K.J., R.A. Erickson, P. Nguyen: Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration of the left adrenal gland. *Gastrointest Endosc* 44 (1996) 568-572
15. Choi, N.C., R. W. Carey, W. Daly, D. Mathisen, J. Wain, C. Wright, T. Lynch, M. Grossbard, H. Grillo: Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15 (1997) 712-722
16. Cohen, M.H.: Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma. In: M.J. Strauss (Hrsg.): *Lung Cancer, Clinical Diagnosis and Treatment*. 2nd Edn. New York, Grune and Stratton (1983) 97-111
17. Colice, G., J. Birkmeyer, W. Black, B. Littenberg, G. Silvestri: Cost-effectiveness of head CT in patients with lung cancer and no clinical evidence of metastases. *Chest* 108 (1995) 1264-1721
18. Crapo, R.O.: Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Semin Respir Crit Care Med* 19 (1998) 335-347
19. Cromartie R.S., E.F. Park, J.E. May et al.: Carcinoma of the lung: a clinical review. *Ann Thorac Surg* (1980) 30-35
20. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie: Empfehlungen zur Diagnostik, Stadieneinteilung und operativen Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 48 (1994a) 262-269
21. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik. *Pneumologie* 48 (1994b) 296-299
22. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur Durchführung und Bewertung von Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie. *Pneumologie* 52 (1998) 225-231
23. Dierkesmann, R.: The diagnostic yield of bronchoscopy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 14 (1991) 24-28
24. Dvale, P.A., F.R. Bode, S. Kini: Diagnostic accuracy in lung cancer. Comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 69 (1976) 752-757

25. Eberhardt, W., H. Wilke, G. Stamatidis, M. Stuschke, A. Harstrick, H. Menker, B. Krause, M.R. Müller, M. Stahl, M. Flasshove, V. Budach, D. Greschuchna, N. Konietzko, H. Sack, S. Seeber: Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 16 (1998) 622-634
26. Ferrigno, D., G. Buccheri: Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respir Med* 89 (1995) 587-597
27. Flehinger, B., M. Kimmel, T. Polyak, M. Melamed: Screening for lung cancer. *Cancer* 72 (1993) 1573-1580
28. Fontana, R.S., D.R. Sanderson, W.F. Taylor, L.B. Woolner, W.E. Miller, J.R. Muhm, M.A. Uhlenhopp: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 130 (1984): 561-565.
29. Frank, A., D. Lefkowitz, S. Jaeger, L. Gobar, J. Sunderland, N. Gupta, W. Scott, J. Mailliard, H. Lynch, J. Bishop et al.: Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 32 (1995) 1495-1512
30. Frederick, H.M., M.E. Bernardino, M. Baron, R. Colvin, K. Mansour, J. Miller: Accuracy of chest computerized tomography in detecting malignant hilar and mediastinal involvement by squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 54 (1984) 2390-2395
31. Friedman, P.J., D.S. Feigin, S.E. Liston, N.P. Alazraki, P. Haghighi, J.A. Young R.M. Peters: Sensitivity of chest radiography, computed tomography, and gallium scanning to metastasis of lung carcinoma. *Cancer* 54 (1984) 1300-1306
32. Frost, J.K., W.C. Ball Jr, M.L. Levin, M.S. Tockman, R.R. Baker, D. Carter, J.C. Egglestone, Y.S. Erozan, P.K. Gupta, N.F. Khouri: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 130 (1984) 549-554.
33. Glazer, H.S., J. Duncan-Meyer, D.J. Aronberg, J.F. Moran, R.G. Levitt, S.S. Sagel.: Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* 157 (1985) 191-194

34. Gould, M.K., D.K. Owens: Positron emission tomography for mediastinal staging in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 157 (1998) A256
35. Graziano, S.: Non-small-cell lung cancer: Clinical value of new biological predictors. *Lung Cancer* 17 (Suppl. 1) (1997) S37-S58
36. Grippi, M.A.: Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol* 25 (1990) 12-24
37. Gross, B.H., G.M. Glazer, M.B. Orringer, D.L. Spizarny, A. Flint: Bronchogenic carcinoma metastatic to normal-sized lymph nodes: frequency and significance. *Radiology* 166 (1988) 71-74
38. Hillers, T.K., M.D. Sauve, G.H. Guyatt: Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 49 (1994) 14-19
39. Hix, W.R., B.L. Aaron: Needle aspiration in lung cancer. Risk of tumor implantation is not negligible. *Chest* 96 (1990) 1539-1540
40. Hughes, J.M.B.: ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose PET scans in lung cancer. *Thorax* 51 (1996) 16-22 (suppl. 2)
41. Inoue, T., E.E. Kim, R. Komaki, F.C. Wong, P. Bassa, W.H. Wong, D.J. Yang, K. Endo, D.A. Podoloff: Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med* 36 (1995) 788-793
42. Jereb, M.: The usefulness of needle biopsy in chest lesions of different sizes and locations. *Radiology* 134 (1980) 13-15
43. Kaiser, D., I.C. Ennker, C. Hartz: Video-assisted thoracoscopic surgery - indications, results, complications, and contraindications. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 41 (1993) 330-334
44. Kaiser, D.: Operative Therapie. In: R. Loddenkemper (Hrsg.): *Das Bronchialkarzinom und andere bronchopulmonale Tumoren*. Kohlhammer, Stuttgart (1998) 94-131
45. Khanavkar, B., F. Gnudi, A. Muti, W. Marek, K.-M. Müller, Z. Atay, T. Topalidis, J.A. Nakhosteen: Grundlagen der LIFE-Autofluoreszenzbronchoskopie. Ergebnisse nach 194 Untersuchungen im Vergleich mit Standardverfahren der Früherkennung des Bronchialkarzinoms - Übersicht. *Pneumologie* 52 (1998) 71-76

46. Kondo, D., M. Imaizumi, T. Abe, T. Naruke, K. Suemasu: Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 98 (1990) 586-593
47. Kubik, A., D.M. Parkin, M. Khat, J. Erban, J. Polak, M. Adamec: Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 45 (1990) 26-33.
48. Lam, S., T. Kennedy, M. Unger, Y.E. Miller, D. Gelmont, V. Rusch, B. Gipe, D. Howard, J.C. LeRiche, A. Coldman, A.F. Gazdar: Localization of bronchial epithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 113 (1998) 696-702.
49. Laurent, F., J. Drouillard, F. Dorcier, J. Velly, J. Barat, P. Grelet, C. Martigne, J. Tavernier, L. Couraud: Bronchogenic carcinoma staging: CT versus MR imaging. Assessment with surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2 (1988) 31-36
50. Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik. Qualitätskriterien röntgenologische Untersuchungen. *Dtsch. Ärzteblatt* 92 (1995) A 2272-2285
51. Libshitz, H.I., R.J. Mc Kenna, Jr., C.F. Mountain: Mediastinal lymph node size in lung cancer. *AJR* 143 (1984) 715-718
52. Loddenkemper, R., T. Schaberg, J. Mai, H. Preussler, H.J. Brandt: Bronchial evaluation of peripheral localised lung lesions: accuracy of different biopsy techniques. *Eur J Respir Dis* 64 (suppl) (1983) 461-464
53. Loddenkemper, R.: Thoracoscopy - state of the art. *Eur Respir J* 11 (1998) 213-221
54. Luke, W., F. Pearson, T. Todd, G. Patterson, J. Cooper: Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 91 (1986) 53-56
55. Martini, N. Results of Memorial Sloan-Kettering lung project. *Recent Results Cancer Res* 82 (1982) 174-178.
56. Martini, N., R. Heelan, J. Westcott, M. Bains, P. McCormack, J. Caravelli, R. Watson, M. Zaman: Comparative merits of conventional, computed tomographic, and magnetic resonance imaging in assessing mediastinal involvement in surgically confirmed lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90 (1985) 639-648
57. Martini, N., B. Flehinger: The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 7 (1987) 1037-1049

58. McKenna, R.J., H.I. Libshitz, C.F. Mountain: Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. *Chest* 88 (1985) 206
59. McLoud, T.C., P.M. Bourgouin, R.W. Greenberg, J.P. Kosiuk, P.A. Templeton, J.A.O. Shepard, E.H. Moore, J.C. Wain, D.J. Mathisen, H.C. Grillo: Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 182 (1992) 319-323
60. Michel, F., M. Soler, E. Imhof, A.P. Perruchoud: Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning. *Thorax* 46 (1991) 469-473
61. Moser, E.: Skelett-, Knochenmarkszintigraphie oder spezifische Verfahren. *KrankenhausArzt* 70 (1997) 435-439
62. Mountain, C.: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111 (1997a) 1710-1717
63. Mountain, C., C. Dresler: Regional lymphnode classification for lung cancer staging. *Chest* 111 (1997b) 1718-1723
64. Mulshine, J.L., F. Scott: Molecular markers in early cancer detection. New screening tools. *Chest* 107 (6 suppl) (1995) 280-286.
65. Nathanson L., T.C. Hall: Paraneoplastic Syndromes, *Sem Oncol.* 24,3 (1997) 265–381
66. Padovani, B., J. Mouroux, L. Seksik, S. Chanalet, J. Sedat, C. Rotomondo, H. Richelme, J. Serres: Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR-imaging. *Radiology* 187 (1993) 33-38
67. Pearson, F., N. De Larue, R. Ilves, T. Todd, J. Cooper: Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83 (1982) 1-11
68. Platt, J.F., G.M. Glazer, M.B. Orringer, B.H. Gross, L.E. Quint, I.R. Francis, P.H. Bland: Radiologic evaluation of the subcarinal lymph nodes: a comparative study. *AJR* 151 (1988) 279-282
69. Quanjer, P.H., G.J. Tammeling, J.E. Cotes, O.F., Pederson, R. Peslin, O.F. Yernault: Standardized lung function testing: lung volumes and forced expiratory flows. 1993 update. *Eur Respir J* 6 (1993) 4–40
70. Rapoport, S., D.N. Blair, S.M. McCarthy, T.S. Desser, L.W. Hammers, H.D. Sostman: Brachial plexus: correlation of MR imaging with CT and pathologic findings. *Radiology* 167 (1988) 161-165

71. Ratto GB, G. Piancenza, C. Frola, F. Musante, R. Serrano, R. Giua, M. Salio, P. Jacovoni, S. rovida: Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. *Ann. Thorac Surg* 51 (1991) 182-188
72. Reske, S.N., R. Bares, U. Büll, A. Guhlmann, E. Moser, M.F. Wannemacher: Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensus-konferenz. *Nuklear Medizin* 35 (1996) 42-52
73. Richardson, R.H., D.C. Zavala, P.K. Jukerkee: The use of fiberoptic bronchoscopy and brush biopsy in the diagnosis of suspected pulmonary malignancy. *Am Rev Respir Dis* 109 (1974) 63-66
74. Roggli, V.L., R.T. Vollmer, S-D. Greenberg, M.H. McGavran, H.J. Spjut, R. Yesner: Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 16 (1985) 569
75. Rudd, R.M., A.R. Gellert, D.A. Boldy, P.R. Studdy, M.C. Pearson, D.M. Geddes, G. Sinha: Bronchoscopic and percutaneous aspiration biopsy in the diagnosis of bronchial carcinoma cell type. *Thorax* 37 (1982) 462-465
76. Salvatierra, A., C. Baamonde, J.M. llamas, F. Cruz, J. Lopez-Pujol: Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 97 (1990) 1052-1058
77. Schaberg, T., J. Mai, U. Thalmann, R. Loddenkemper: Die transbronchiale Lymphknotenpunktion über das Fiberbronchoskop bei pulmonalen Neoplasmen. *Prax. Klin Pneumol* 40 (1986) 306-311
78. Schönfeld, N., R. Loddenkemper: Pleural biopsy and thoracoscopy. *Eur Respir Mon* (1998) in press
79. Schulz, C., H. Emslander, M. Riedel: Beurteilung der funktionellen Operabilität von Patienten mit Bronchialkarzinom. *Pneumologie* 53 (1999) 337-347
80. Seyfer, A.E., D.S. Walsh, G.M. Graeber, I.N. Nuno, A.H. Eliasson: Chest wall implantation of lung cancer after thin needle aspiration biopsy. *Ann Thorac Surg* 48 (1989) 284-286
81. Silvestri, G.A., B. Littenberg, G.L. Colice: The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 152 (1995) 225-230

82. Silvestri, G.A.: Staging strategies for patients with newly diagnosed bronchogenic carcinoma: the importance of the clinical evaluation. *Sem Resp Crit. Care Med.* 17 (1996) 343-348
83. Spiro, S.G.: Bronchial tumors. In: Brewis, R.A.L., B. Corrin, D.M. Geddes, G.J. Gibson (Hrsg.): *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders, New York, (1995)
84. Staples, C.A., N.L. Müller, R.R. Miller, K.G. Evans, B. Nelems: Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 167 (1988) 367-372
85. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland. Metzler-Poeschel, Stuttgart 1998
86. Stokkel, M.P., B.M. Kwa, E.K. Pauwels: Imaging and staging of small-cell lung cancer: is there a future role for octreotide scintigraphy? *Br J Clin Pract* 49 (1995) 235-238.
87. Strauss, G. M., R.E. Gleason, D.J. Sugarbaker: Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest* 111 (1997) 754-768.
88. The Canadian Lung Oncology Group: Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60 (1995) 1382-1389
89. Thomas, J.S., D. Lamb, T. Ashcroft, B. Corrin, C.W. Edwards, A.R. Gibbs, W.E. Kenyon, R.J. Stephens, W.F. Whimster: How reliable is the diagnosis of lung cancer using small biopsy specimens ? Reports of a UKCCCR Lung Cancer Working Party. *Thorax* 48 (1993) 1135-1139
90. Thomas, M.: Tumorassozierte Prognoseparameter beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. *Pneumologie* 51 (1997) 669-677
91. Thomas, M., C. Rube, M. Semik, M. von Eiff, F. Klinker, H.N. Macha, L. Freitag, H.H. Scheld, N. Willich, W.E. Berdel, K. Junker: Trimodality therapy in stage III non-small-cell lung cancer: prediction of recurrence by assessment of p185^{neu}. *Eur Respir J* 13 (1999): 424-429.
92. Thomas, M., C. Rube, M. Semik, M. von Eiff, L. Freitag, H.N. Macha, W. Wagner, F. Klinker, H.H. Scheld, N. Willich, W.E. Berdel, K. Junker: Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 (1999): 1185-1193.

93. Tockman, M.S., Y.S. Erozan, P. Gupta, S. Piantadosi, J.L. Mulshine, J.C. Ruckdeschel: The early detection of second primary lung cancer by sputum immunostaining. LCEWDG investigators: Lung Cancer Early Detection Group. *Chest* 106 (1994) 385-390
94. Valkema, R., J. Steens, F.J. Cleton, E.K.J. Pauwels: The diagnostic utility of somatostatin receptor scintigraphy in oncology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 122 (1996) 513-532
95. Vansteenkiste, J.F., S.G. Stroobands, P.R. De Leyn, P.J. Dupont, J. Bogaert, A. Maes, G.J. Deneffe, K.L. Nackaerts, J.A. Verschakelen, T.E. Lerut, L.A. Mortelmans, M.G. Demendts: Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 16 (1998) 2142-2149
96. Wassermann, K., B. Whipp: Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 112 (1975) 219-249
97. Westcott, J.L.: Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 169 (1988) 593-601
98. World Health Organization: Histological Typing of Lung and Pleural Tumors, 3rd ed. World Health Organization, Geneva 1999