

1. Einleitung

1. 1 Bronchialkarzinom und Endosonographie

Maligne Tumoren stellen nach Herz-Kreislaufkrankungen die häufigste Todesursache in den industrialisierten Regionen dar. Das Bronchialkarzinom weist seit den 30er Jahren eine steigende Inzidenz auf und hat sich mit 18% weltweit zur führenden Krebstodesursache entwickelt [78]. In Deutschland stellt sie die häufigste Krebserkrankung unter Männern dar. Jährlich erkranken 88 Männer bzw. 18 Frauen/100000 Einwohner an einem Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, gehäuft zwischen dem 55. und dem 70. Lebensjahr [10].

Die ursächliche Noxe wird zu 90% beim Tabakkonsum aufgenommen [14, 15, 54]. In Deutschland leben schätzungsweise 20 Millionen Raucher. Weitere auslösende Noxen sind Asbeststäube, Radon, polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, Chrom, Nickel und Arsenverbindungen [10]. Da Symptome wie Hämoptysis (30%), Husten (30%) oder Dyspnoe (13%) [8] erst spät auftreten, wird die Diagnose häufig bei fortgeschrittenem Tumorstadium gestellt.

Bei klinischem Verdacht oder histologisch gesichertem Bronchialkarzinom ist die korrekte Festlegung des TNM-Stadiums äußerst wichtig, da Therapie und Prognose je nach Tumorstadium stark variieren. Neben der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors ist der Lymphknotenstatus beim präoperativen Staging von besonderem Interesse. Jede Lymphknotenbeteiligung markiert den Übergang in ein generalisiertes Leiden [71, 73], was durch den hohen Anteil von Fernmetastasen nach "radikaler" chirurgischer Therapie belegt wird [71, 88]. Bei Erstdiagnose weisen bereits 30-40% der Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mediastinale Lymphknotenmetastasen auf [20, 29, 95], hiervon können nur noch 25-30% chirurgisch therapiert werden [106, 78]. Eine genaue Beurteilung des Lymphknotenstatus erspart Patienten mit fortgeschrittenem Tumorbefall unnötige, belastende Operationen und hat einen wichtigen Einfluss auf den Kombinationsmodus adjuvanter Therapiemethoden [97, 64].

Die transthorakale Sonographie spielt beim Lymphknoten-Staging des Bronchialkarzinoms keine Rolle, da knöcherne und lufthaltige Strukturen die Beurteilung mediastinaler Verhältnisse erschweren. Versuche, die Eindringtiefe des Ultraschalls durch Erniedrigung der Untersuchungsfrequenz zu erhöhen, brachten keine befriedigenden Ergebnisse, da sich hierdurch die Auflösung reduzierte. Erst die Entwicklung der Endosonographie, bei der ein rotierender Schallkopf wie ein Endoskop in die Speiseröhre eingeführt wird, ermöglichte es,

dem Ösophagus anliegende Strukturen mit relativ hohen Frequenzbereichen zu untersuchen. Durch den Wechsel von parenchymatösen und flüssigkeitsgefüllten Organen im Mediastinum bestehen prinzipiell günstige physikalische Bedingungen für die Beurteilung dieser Region. Innerhalb der 70er Jahre erfolgten erste Versuche der transösophagealen Echographie mittels einer über den Instrumentierkanal handelsüblicher Endoskope vorgeschobenen Ultraschallsonde. Diese Sonden arbeiteten mit dem Echolotprinzip (A-mode-scan), das nur eine eindimensionale Darstellung des umliegenden Gewebes gestattet. Hierdurch ist eine grobe Differenzierung zwischen soliden und zystischen Strukturen möglich. Seit den 80er Jahren gelang es, eine zweidimensionale Darstellung gastrointestinaler und mediastinaler Strukturen, B-mode-scans, zu erzielen [12]. Heute stehen in der endosonographischen Diagnostik zwei Scanneranordnungen zur Verfügung. Beim häufiger eingesetzten Radialscanner wird ein Ultraschallsektorbild mit kreisförmiger Schallebene durch einen rotierenden Schallkopf an der Spitze eines Echoendoskops erzeugt. Die Transducerfrequenz liegt hier bei 7,5-10 MHz (Gerät Fa Olympus). Beim Sektorscanner mit einer Transducerfrequenz von 5-8 MHz ist der Schallkopf parallel 90° (Gerät Fa Pentax) zur Achse der Gerätespitze feststehend ausgerichtet, hier besteht auch die Möglichkeit sonographisch gestützter Feinnadelbiopsien. Zur optimalen Schallkopplung steht für beide Scannertypen ein um den Schallkopf angeordneter Ballon zur Verfügung, der mit Wasser gefüllt werden kann. Der direkte Kontakt der Sonde zur Gastrointestinalwand und der Einsatz hoher Ultraschallfrequenzen ermöglicht eine hohe Auflösung.

Der klinische Einsatz der Endosonographie wurde 1976 erstmalig durch Frazin et al. bei der transösophagealen Echokardiographie beschrieben [19]. In Studien zur Beurteilung mediastinaler Lymphknoten bei Vorliegen eines Karzinoms wurde zunächst nur das Größenkriterium zum Nachweis metastatisch befallener Lymphknoten genutzt. Grundlegende Bewertungskriterien für Lymphknoten durch die Endosonographie definierten Tio, Aibe und Wiersema. **Tio** et al. [92] untersuchten prospektiv endosonographisch periintestinale Lymphknoten an frischem Autopsiematerial, intraoperativ bei Patienten mit auffälligen Lymphknoten, präoperativ bei Patienten mit malignen Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes und an dem korrespondierenden Resektionsmaterial im Wasserbad. Entdeckte Lymphknoten wurden nach Randbegrenzung, Größe, Binnenecho und Echogenität beurteilt. Befallene Lymphknoten wiesen eine scharfe Begrenzung mit runder Form und ein echoarmes, homogenes Binnenecho auf. Entzündlich veränderte Lymphknoten waren dagegen unscharf begrenzt mit pseudopoiden Ausziehungen und stellten sich echoreich dar.

Aibe et al. [1] untersuchten Lymphknoten von 10 Patienten mit malignen Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes (7 Ösophaguskarzinom, 3 Magenkarzinom). Hierbei wurde die Inzidenz befallener Lymphknoten in drei verschiedenen Größenkategorien überprüft. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die der Tio-Untersuchung. Bei einem Durchmesser von > 1cm waren runde Lymphknoten zu 48,1%, ovale Lymphknoten dagegen nur in 14,3% der Fälle metastatisch infiltriert. Dieser Trend fand sich auch bei Lymphknoten zwischen 5 und 10 mm. Vergleichbare Ergebnisse erzielten **Wiersema** et al. [104] in einer prospektiven Studie zur Beurteilung mediastinaler Lymphknoten bei 79 Patienten ohne Bronchialkarzinom. Die dargestellten Lymphknoten waren überwiegend oval oder triangulär. Fanden sich runde Lymphknoten, stellten sie sich echoreich, zentral echogen oder mit geflecktem Binnenecho dar. Echoarme runde Lymphknoten ließen sich nicht nachweisen.

Kriterien	befallene Lymphknoten	nicht befallene Lymphknoten
Randbegrenzung	scharf	unscharf
Randkontur	rund	oval, pseudopode Ausziehungen
Binnenecho	homogen	gefleckt, zentral echoreich
Echogenität	echoärmer als Primärläsion	echoreicher als Primärläsion

Tabelle Nr. 1: endosonographische Bewertungskriterien für Lymphknoten [92, 1, 104]

Die nachfolgenden Aufnahmen dienen der Veranschaulichung der o.g. Beurteilungskriterien.

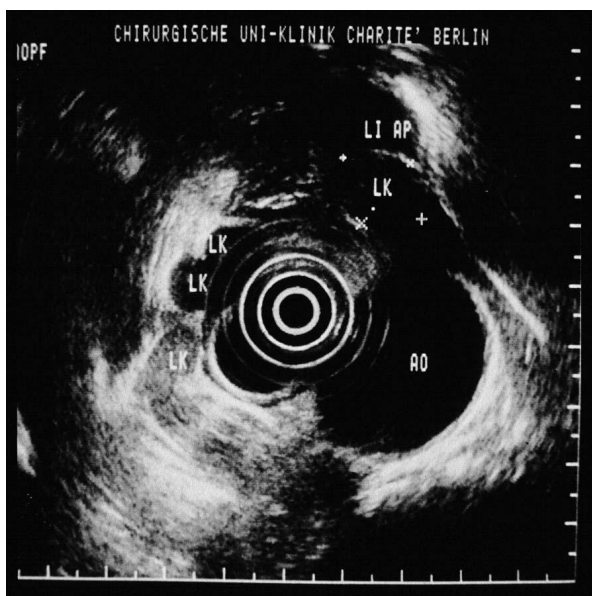


Bild Nr. 1: scharf begrenzter, echoärmer, runder Lymphknoten mit homogenem Binnenecho



Bild Nr. 2: unscharf begrenzter, mäßig echogener, ovaler Lymphknoten mit echoreichen Einschlüssen

Inzwischen gilt die Endosonographie als etabliertes Verfahren bei der Beurteilung des oberen Gastrointestinaltraktes, beim Tumorstaging des Ösophaguskarzinoms wird die Methode sogar als die sicherste angesehen. [13, 33, 62, 93]. Da die Endosonographie so erfolgreich bei der Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes eingesetzt wird, bietet sich das Verfahren auch für die Beurteilung mediastinaler Strukturen beim Bronchialkarzinom an. In der Literatur gibt es bisher wenige vergleichende Studien, die sich mit der Güte des N-Stagings durch Endosonographie und Computertomographie befassen [20, 29, 43, 48, 87, 27, 107]. Hierbei bewegt sich die Treffsicherheit der Endosonographie mit 72% bis 84% über den Resultaten der Computertomographie. Voraussetzung für den sicheren Einsatz der Endosonographie mit aussagekräftigen Befunden sind ausreichende Erfahrungen des Untersuchers in der Anwendung der konventionellen Endoskopie und Sonographie. Entsprechend einer Lernkurve steigt die Zuverlässigkeit der Ergebnisse mit der Anzahl durchgeführter Untersuchungen. Für eine sichere Beurteilung des Magens werden mindestens 50, für pankreatobiläre Strukturen 150 Untersuchungen empfohlen [3].

Die Komplikationsraten für das Verfahren liegen sehr niedrig und entsprechen denen der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes [82]. Degenerative Veränderungen der Halswirbelsäule stellen eine relative, stenosierende Tumoren des Ösophagus eine absolute Kontraindikation für die Endosonographie dar. Die sonstigen Kontraindikationen entsprechen denen für die Gastroskopie [81].

1.2 Histologische Einteilung

Histologisch werden zwei Gruppen unterschieden: das Kleinzellige und das Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom. Diese Aufteilung hat sich als sinnvoll erwiesen, da die Tumorarten ein unterschiedliches therapeutisches Herangehen erfordern. Das Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom liegt bei 75% der Patienten vor und wird, falls noch lokalisiert, überwiegend durch eine Kombination von chirurgischer und radiologischer Therapie behandelt. Das Kleinzellige Bronchialkarzinom ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig disseminiert und kann nur systemisch mittels Chemotherapie behandelt werden. Beide Karzinomtypen weisen jeweils histologische Untergruppen auf [10, 103].

1. Kleinzelliges Bronchialkarzinom
 - Oat-cell Karzinom
 - Zwischen-Zell Typ
 - kombiniertes Oat-cell Karzinom
2. Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
 - Plattenepithelkarzinom (45%)
 - Spindelzellkarzinom
 - Adenokarzinom (20%)
 - azinäres Adenokarzinom
 - papilläres Adenokarzinom
 - bronchoalveoläres Adenokarzinom
 - solides Karzinom mit Mukusbildung
 - großzellig-anaplastisches Karzinom
 - riesenzelliges Karzinom
 - Clara-cell Typ
 - adenosquamöses Karzinom

1.3 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

TNM-Einteilung

T-Primärtumor

TX	positive Zytologie
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumordurchmesser < 3 cm
T2	Tumordurchmesser > 3 cm in der Hilusregion, Invasion von visceraler Pleura, partielle Atelektase
T3	Tumor mit Befall von Brustwand, Perikard, mediastinaler Pleura
T4	Tumor mit Befall von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, maligner Erguss

N-Regionäre Lymphknoten

N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	peribronchiale/ ipsilaterale hiläre Lymphknoten
N2	ipsilaterale mediastinale Lymphknoten
N3	kontralaterale mediastinale, Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten

M-Fernmetastasen

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die Stadieneinteilung wird nachfolgend noch in der bis 1997 gültigen TNM-Klassifikation angegeben, da die Studienteilnehmer im Zeitraum zwischen 1/95 und 4/96 untersucht und operiert und in unserer Studie ein Vergleich von Untersuchungsverfahren ohne Berücksichtigung der Prognose für die einzelnen Stadien durchgeführt wurde.

Stadieneinteilung

Okkult	TX	N 0	M 0
Stadium 0	Tis	N 0	M 0
Stadium I	T 1-2	N 0	M 0
Stadium II	T 1-2	N 1	M 0
Stadium III a	T 3	N 0-1	M 0
	T 1-3	N 2	M 0
Stadium III b	T 4	N 0-2	M 0
	T 1-4	N 3	M 0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M 1

Tabelle Nr. 1: Stadieneinteilung des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms [61, 16]

1.4 Diagnostik

Nach Sicherung der Diagnose durch Histologie, Zytologie oder bei klinischem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom müssen sich weitere Untersuchungen zur Bestimmung der Tumorausdehnung anschließen. Insbesondere der mediastinale Lymphknotenbefall hat einen direkten Einfluss auf die weitere Therapieplanung und Prognose des Patienten.

Ein Großteil der Bronchialkarzinome wird im Röntgen-Thorax nachgewiesen. Zur weiteren Beurteilung des Primärtumors und des mediastinalen Lymphknotenbefalls sollten sich jedoch immer weitere bildgebende bzw. invasive Untersuchungen anschließen [88]. Die Computertomographie hat sich als breitflächig eingesetztes Verfahren im Rahmen des präoperativen Tumorstagings etabliert. Da jedoch vergrößerte mediastinale Lymphknoten nicht sicher beurteilt werden können, wird häufig die Gewinnung histologischer Proben erforderlich [88]. Die Mediastinoskopie ist nach wie vor der „Goldstandard“ für die präoperative Festlegung des N-Stadiums. Besonders gut zu erreichen sind die Stationen 2, 3a, 4, 6 und 7 [21]. Morbiditätsraten für diese Untersuchungsmethode liegen bei 2,0-1,0 % und sind damit niedrig, gemessen am diagnostischen Wert [39]. Alternativ wird teilweise die transbronchiale bzw. transösophageale Feinnadelaspiration eingesetzt.

Zum Ausschluss von Fernmetastasen werden Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Schädels, abdominelles Sonogramm und die Skelettszintigraphie eingesetzt. Zunehmend findet hier auch die Ganzkörper-Positronenemissionstomographie breite Anwendung [88].

1.5 Chirurgische Therapie und Prognose

Die chirurgische Behandlung des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms wird gegenwärtig als die effektivste Methode zur Kontrolle des Primärtumors angesehen, wobei man Tumorresektion und mediastinale Lymphknotendissektion kombiniert und somit eine komplette Tumorentfernung anstrebt. In den 30er Jahren diente zunächst die Pneumonektomie als Standardverfahren bei der Tumorresektion [23], heute wird im Frühstadium der Erkrankung durch die *Lobektomie* (individuelle Ligation von Bronchus und Gefäßen) versucht, möglichst viel funktionstüchtiges Lungengewebe zu erhalten. [7]. Bei Patienten mit stark beeinträchtigter Lungenfunktion empfiehlt sich die *Segmentresektion*. Die *Pneumonektomie* erfolgt heute nur noch bei zentralen, lappenübergreifenden Tumoren. Anfang der 90er Jahre wurde die videoassistierte Thoraxchirurgie (VATS) eingeführt. Bei der

videoassistierten SIS-Lobektomie (simultaneously stapled) erfolgt eine zeitgleiche Klammerung des gesamten Lappenhilus. Das Risiko, den Tumor bei Resektion unbeabsichtigt zu eröffnen oder Tumorzellen zu verschleppen, wird von Kritikern als erhöht betrachtet [85, 55]. Gegenargumente sind die geringere Belastung für den Patienten [50, 51, 52], verminderte postoperative Schmerzen und damit eine schnellere Mobilisierung sowie ein verkürzter Klinikaufenthalt [42, 45].

Das Prinzip der mediastinalen Lymphknotendisektion wurde erstmals von Cahan et al. bei Patienten mit hilärem oder mediastinalem Lymphknotenbefall eingeführt [5]. Art und Ausmaß der mediastinalen Lymphknotendisektion werden kontrovers diskutiert. *Sampling* ist die Entnahme einzelner makroskopisch verdächtiger Lymphknoten [36]. Die Methode mag den Patienten zwar weniger belasten, der Anforderung an ein korrektes Staging kann sie jedoch nicht genügen [56, 57]. Die *systematische Lymphadenektomie* wird von Martini et al. [56, 57] propagiert. Gemeint ist hier die *en-bloc-Ausräumung* von folgenden mediastinalen Regionen: bei rechtsseitigen Eingriffen das paratracheale, das infracarinale und das inferiore mediastinale Kompartiment, bei linksseitigen Eingriffen das subaortale, das infracarinale und das inferiore mediastinale Kompartiment. Bei Vorhandensein palpabler Lymphknoten werden das präcavale, das präaortale oder das linksparatracheale Areal exploriert. Mit dieser Methode werden sowohl der Anspruch auf eine sorgfältiges Staging erfüllt als auch Risiken für den Patienten (OP-Dauer, Nervenläsion, Durchblutungsstörungen von Trachea und Bronchialsystem, Beeinträchtigung der Zilienfunktion) möglichst gering gehalten. Zu den Anhängern der *radikalen Lymphadenektomie* mit Einbeziehung der kontralateralen und supraklavikulären Lymphknoten gehören Naruke und Watanabe. Naruke [68, 69] empfiehlt die vollständige Ausräumung des vorderen Mediastinums unter Freilegung sämtlicher Strukturen und Aortenmobilisation. Watanabe et al. [89, 99] sprechen sich für die Entfernung sämtlichen lymphatischen Gewebes der mediastinalen und Zervikalregion aus. Diese radikalen Methoden stellen jedoch eine große Belastung für den Patienten dar [90]. Bisher konnte keine prospektive randomisierte Studie eine Verlängerung der Überlebensrate nach systematischer oder radikaler Lymphknotendisektion sicher nachweisen [17, 28, 34, 30, 36, 37, 40, 91, 105]. Die systematische Lymphknotenentnahme ist jedoch unentbehrlich für ein exaktes Staging. [66, 65, 67, 58].

Die Prognose der Patienten wird neben der Tumorausdehnung insbesondere durch den mediastinalen Lymphknotenbefall bestimmt. Bei T1- bzw. T2-Tumoren ohne Lymphknoten-

oder Fernmetastasen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 67 % bzw. bei 57%. Ein Befall ipsilateraler hilärer und mediastinaler Lymphknoten vermindert die 5-Jahres-Überlebensrate auf 7-17% [76, 88], stellt jedoch keine Kontraindikation für eine Tumorsektion in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie und Radiotherapie dar. Kontralaterale Lymphknotenmetastasen schließen eine chirurgische Therapie aus, hier erfolgt eine Radio- und/oder Chemotherapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 5% [61, 76, 79, 88].

1.6 Das Lymphdrainagesystem der Lunge

Die Lymphdrainage der Lunge wird durch ein intra- und ein extrapulmonales System realisiert. Das intrapulmonale Lymphsystem unterteilt sich in Lymphgefäße und lymphatisches Gewebe, dem regionale Lymphknoten zugeordnet sind.

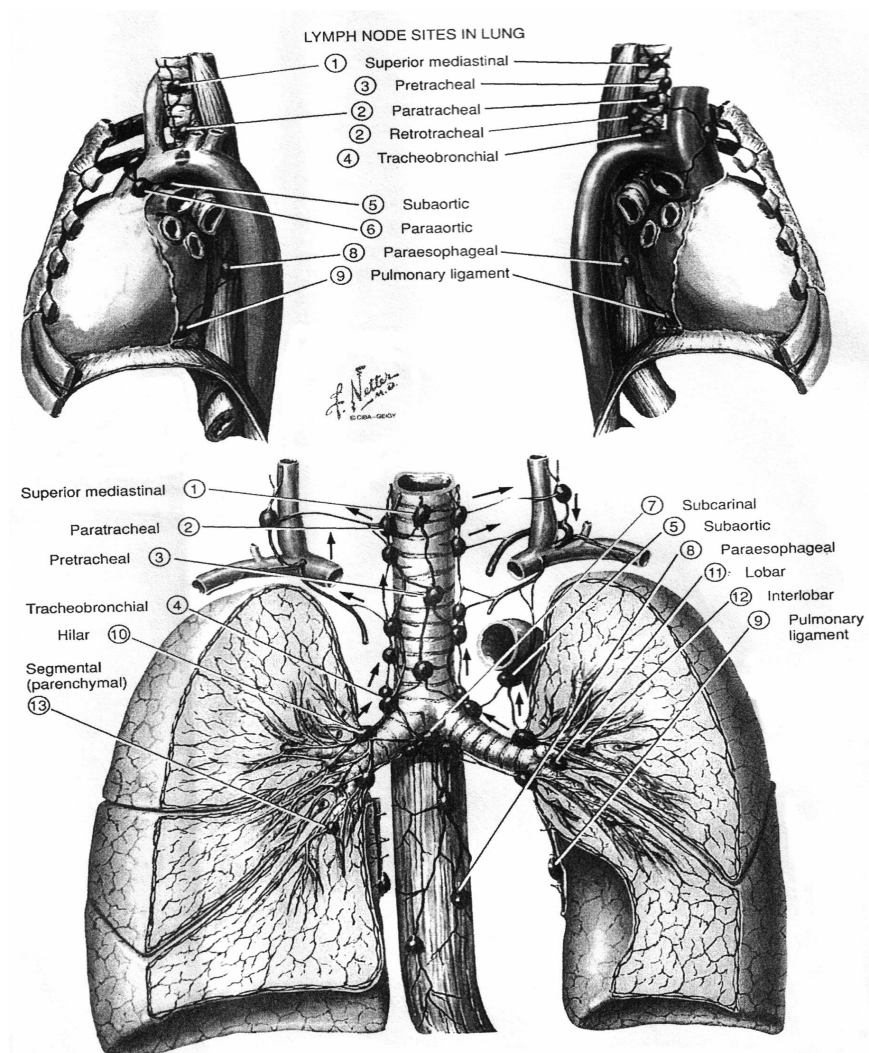


Abbildung Nr. 3: Schema der pulmonalen und mediastinalen Lymphknoten nach Naruke et al. [64, 70]

- 1- hochmediastinal in der Umgebung des oberen 1/3 der intrathorakalen Trachea
- 2- paratracheal im Abschnitt zwischen hochmediastinal und tracheobronchial
- 3- prä- und retrotracheal
- 4- tracheobronchial im stumpfen Winkel zwischen dem entsprechenden links- oder rechtsseitigen Hauptbronchus, rechts liegt auch die Gruppe um die V. azygos
- 5- subaortal, sogenanntes aortopulmonales Fenster
- 6- präaortal, ventral von der ascendierenden Aorta und dem Aortenbogen
- 7- subcarinär
- 8- paraösophageal entlang des Ösophagus beidseits
- 9- Ligamentum pulmonale
- 10- (bronchopulmonal), hilär am Hauptbronchus
- 11- (bronchopulmonal), interlobär an den Abgängen der Lappenbronchien
- 12- (bronchopulmonal), lobär am Ober-, Mittel- und Unterlappenbronchus
- 13- (bronchopulmonal), segmental
- 14- (bronchopulmonal), subsegmental

Zu den regionalen Lymphknoten zählen die intrapulmonalen und Hiluslymphknoten. Das extrapulmonale System wird von den mediastinalen Lymphknoten gebildet, die miteinander kommunizieren.

Pulmonal werden drei Lymphnetze unterschieden, ein *intrapleurales*, ein *subpleurales parenchymatöses* und ein *tiefes Lymphsystem mit peribronchialen und periarteriellen Lymphbahnen*. Das intrapleurale, in der Pleura visceralis befindliche, Lymphnetz besteht aus klappenhaltigen Gefäßen, die überwiegend einen zentripetalen Lymphstrom in Richtung Hilus bewirken. Es steht über Anastomosen mit dem subpleuralen parenchymatösen Lymphgeflecht in Verbindung, das sich im Lungengewebe ca. 3-5 mm unterhalb der Pleura befindet [77]. Die Lymphgefäße des subpleuralen Netzes sind extrem variabel in ihrem Verlauf und bilden viele Anastomosen untereinander aus. Es finden sich nur teilweise Klappen, die kaum Einfluß auf die Richtung des Lymphstromes besitzen, so dass Lymphe z.B. bei Verlegung zentraler Lymphgefäßabschnitte auch retrograd in Richtung Pleura fließen kann [77, 86].

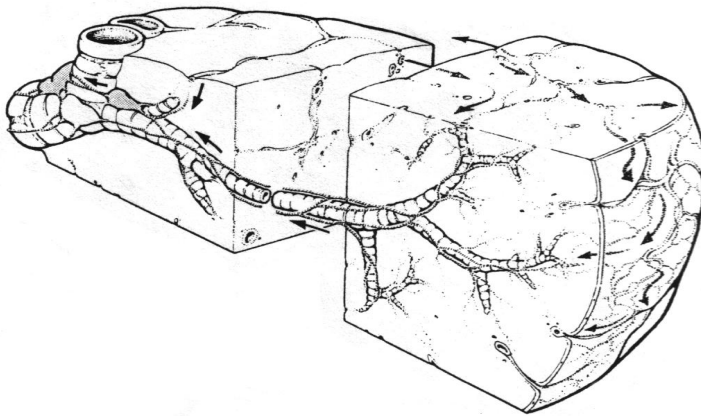


Abbildung Nr. 4: Schema der pulmonalen Lymphdrainage. Anschluss der subpleuralen Region an pleurale und interlobuläre Lymphgefäße. Intrapulmonale Lymphknoten mit 1. Station im Subsegmentbereich. [86]

Das periphere parenchymatöse Lymphsystem hat Verbindung zu intersegmentalen Lymphkanälen, die mit den pulmonalen Venen assoziiert sind. Beide nehmen Lymphe aus der Läppchenperipherie auf und leiten diese ins Zentrum des Läppchens weiter. Dort tritt die Lymphe in blind endende periarterielle Lymphgefäße über, die zum tiefen Lymphsystem gehören [77].

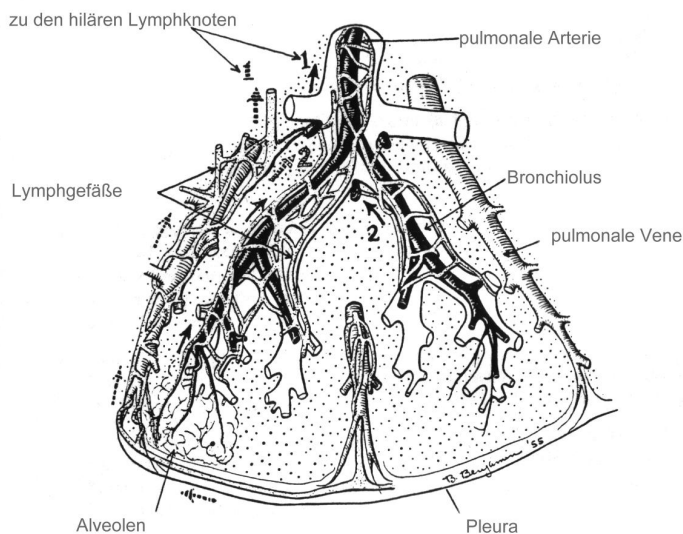


Abbildung Nr. 5: Diagramm zur Lymphdrainage von 2 Lobuli in ein Lungensegment. Der Fluss der Lymphe um die pulmonale Arterie und die Luftwege (durchgezogene Pfeile) erfolgt in zentripetaler Richtung hin zu den hilären (1) und peribronchialen Lymphknoten (2). Der Lymphfluss um eine pulmonale Vene von der Pleura, peripheren Anteilen der Lobuli und den Interlobärsepten (quergestreifte Pfeile). Der perivenöse Lymphfluss entlang der pulmonalen Vene hin zu den hilären Lymphknoten (quergestreifte 1) oder in Richtung Lobulus- bzw. Segmentspitze, wo Abgänge der perivenösen Lymphgefäße zum lymphatischen Gewebe im Bereich der Bronchusbifurkation ziehen (quergestreifte Pfeile). [94]

Von hier aus wird Lymphe in die lobären, interlobären, hilären und die mediastinalen Lymphknoten drainiert, hiluswärts geht dieses System in ein peribronchiales Netzwerk über

und verlässt den Hilus durch große Lymphgefäße, die mit dem Truncus bronchomediastinalis dexter, sinister und dem Ductus thoracicus bzw. Ductus lymphaticus dexter in Verbindung stehen. Abweichungen von diesem Schema werden häufiger linksseitig beobachtet.

Das tiefe und das oberflächliche intrapulmonale Lymphsystem drainieren in die Hiluslymphknoten. Von dort aus richtet sich der Lymphfluss der rechten Lunge überwiegend gegen die oberen mediastinalen Lymphknoten ipsilateral. Der rechte obere Lappen drainiert in die Lymphknoten im tracheobronchialen Winkel, die Lymphe von Mittel- und Unterlappen passiert die infrakarinären Lymphknoten, kann von hier aus auch kontralateral paratracheal abfließen. Von den höheren paratrachealen Lymphknoten aus wird die Lymphe über die Skalenusgruppe und supraclaviculäre Lymphknoten in den Venenwinkel transportiert.

Die Lymphe aus dem linken Oberlappen drainiert sich überwiegend über die aortopulmonalen und links tracheobronchialen Lymphknoten nach kranial. Aus dem linken Unterlappen fließt die Lymphe zu mehr als 50% über die kontralateralen paratrachealen Bahnen ab. Das tiefe Lymphsystem beider Lungenunterlappen steht zusätzlich über das Ligamentum pulmonale und den periösophagealen Lymphplexus mit coeliakalen Lymphknoten in Verbindung [31].

Es existiert jedoch auch ein alternativer Lymphabfluss unter Umgehung der pulmonalen Segmentierung und direkter Verbindung zu den mediastinalen Lymphknoten. Riquet et al. [80] konnten diese Lymphdrainage-Variante an 22,7% von 260 verstorbenen lungengesunden Personen nachweisen. Hierdurch lässt sich das Phänomen des "lymph node skipping" erklären, bei dem Lymphknotenstationen im Verlauf des anzunehmenden Metastasierungswegs übersprungen werden [86]. Schirren [85] beobachtete diese Erscheinung zu 31-74% je nach Lage der vorgeschalteten Station. Schinkel et al [84] fand bei 81% der N2-Patienten mit Adenokarzinom die Station 10 übersprungen. Dieses Phänomen und die Möglichkeit der Umkehr des Lymphstroms in Richtung Pleura lassen keine sichere Aussage über den regionalen Lymphknotenbefall bei Vorliegen eines Bronchialkarzinoms zu.

1.7 Das Lymphknotenstaging des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die Computertomographie mit i.v. Applikation von Kontrastmittel wird standardmäßig zur Bestimmung von Lage und Ausdehnung des Primärtumors sowie zur Beurteilung des Mediastinums eingesetzt. Die Methode weist jedoch entgegen erster Veröffentlichungen [20, 24, 27, 35, 49] eine eingeschränkte Spezifität bei der Beurteilung mediastinaler Lymphknoten auf, da hauptsächlich die Lymphknotengröße als Bewertungsmaßstab herangezogen wird [9, 20, 21, 78, 102]. Durch dieses sehr unzuverlässige Kriterium wird die Treffsicherheit des Verfahrens bei der Lymphknotenbeurteilung deutlich limitiert. So kann einerseits bei 5-15% der Patienten mit klinischer T1 N0-Erkrankung histologisch ein metastatischer Befall nachgewiesen werden, andererseits finden sich insbesondere bei Vorliegen einer postobstruktiven Pneumonie [60] bis zu 40% falsch positive Bewertungen [63]. Die Sensitivität bzw. Spezifität der Methode beim mediastinalen N-Staging liegt aktuell bei durchschnittlich 60% bzw. 81% [88]. Trotz dieser Schwächen in der Lymphknotenbeurteilung besitzt die Computertomographie eine wichtige Indikatorfunktion und sollte regulär für das präoperative Staging des Bronchialkarzinoms eingesetzt werden [63]. Bei Nachweis verdächtiger Lymphknoten im Computertomogramm schließt sich häufig eine Mediastinoskopie oder eine bronchoskopisch geführte transbronchiale bzw. endosonographisch gestützte Feinnadelaspiration an.

Die Positronen-Emissionstomographie basiert als bildgebendes Verfahren auf metabolischen Eigenschaften bestimmter Gewebe. Bronchialkarzinomzellen weisen im Vergleich zum umliegenden Gewebe eine deutlich erhöhte Glucoseaufnahme und Glycolyse auf [110]. Die radioaktiv markierte Glucose (18 F-Fluoro-Deoxy-D-Glucose/FDG) wird in die Zelle aufgenommen und dort angereichert [111]. Hier können die Isotope mit der PET-Kamera nachgewiesen werden. Da eine Untersuchung des gesamten Körpers erfolgt, können Fernmetastasen nachgewiesen werden. Die Sensitivität bzw. Spezifität für das N-Staging liegt durchschnittlich bei 85% bzw. 88% und damit über den Werten der Computertomographie [41, 78, 88, 95]. Die Methode hat jedoch auch ihre Schwächen. Da die PET nur eine begrenzte anatomische Auflösung ermöglicht, wird die Zuordnung von auffälligen Lymphknoten zu den einzelnen Stationen [64] erschwert. Bei bestimmten granulomatösen oder inflammatorischen Prozessen häufen sich falsch positive Bewertungen [88]. Die Darstellbarkeit von Lymphknoten ist auf eine Größe von 1,0-1,2 cm begrenzt [78].

Die Entwicklung der Endosonographie ermöglicht es, Hochfrequenzschallköpfe direkt in den Gastrointestinaltrakt einzuführen und sowohl diesen als auch unmittelbar anliegende Strukturen hochauflösend darzustellen. Hierdurch lassen sich mediastinale Lymphknoten bis zu einem Durchmesser von 2-3 mm nachweisen [20]. Besonders sicher können das hintere und untere Mediastinum, der subkarinale Raum und das aortopulmonale Fensters beurteilt werden. Die Sensitivität bzw. Spezifität liegt durchschnittlich bei 78% bzw. 71% [95].

Artefakte durch lufthaltige Strukturen verhindern jedoch die Darstellung bestimmter Abschnitte des Mediastinums. Das rechte obere Mediastinum ist, bedingt durch die Lage des Ösophagus zur lufthaltigen Trachea, nicht einsehbar und wird als „blinder Winkel“ bezeichnet [48, 43]. Prätracheale Lymphknoten können durch die vor dem Ösophagus liegende Trachea nicht beurteilt werden. Durch die begrenzte Eindringtiefe der Schallwellen (5-6 cm) nimmt die Beurteilbarkeit mediastinaler Strukturen mit zunehmendem Abstand zum Ösophagus ab. Aus diesem Grund ist die sichere Darstellung paraaortaler Lymphknoten eingeschränkt. Beim Nachweis von Mikrometastasen ist die Methode nicht zuverlässig [43].

Da „normale“ Lymphknoten sich in Ihrer Echogenität von dem umliegenden Gewebe nicht unterscheiden, sind sie in der Regel nicht darstellbar. Wegen des hohen Raucheranteils unter Bronchialkarzinompatienten, zeigen sich auch diese „normalen“ Lymphknoten häufig in der Endosonographie, insbesondere im subkarinalen Raum [21]. Unter Anwendung zusätzlicher Kriterien wie Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe, Binnenstruktur, Echogenität und äußerer Form ist eine genauere Beurteilung mediastinaler Lymphknoten möglich als durch die Computertomographie. Eine deutliche Anhebung der Spezifität wird durch zeitgleich geführte Feinnadelaspiration beschrieben. Hier finden sich in der Literatur Werte zwischen 90 und 100% [95, 76, 20, 46, 108, 109].