

3. Patienten und Methoden

3.1 Untersuchungszeitraum und Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 30. 04.1996 wurden 85 Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, deren hiläre und mediastinale Lymphknoten sowohl endosonographisch als auch computertomographisch präoperativ beurteilt wurden, in die Studie aufgenommen. Alle Teilnehmer unterzogen sich einer kurativen Tumorresektion mit Lymphknotendisektion. Von diesen Personen erfüllten 30 nicht die Aufnahmekriterien. Hierunter befanden sich 7 Patienten mit Kleinzelligem Karzinom, 6 mit benignen Tumoren, 7 Patienten ohne Lymphknotendisektion, 10 mit nur palliativer Tumorresektion oder explorativer Thorakotomie. Insgesamt wurden 55 Untersuchungen für die Arbeit verwertet. 53 dieser Patienten wurden nach durchgeführter Diagnostik operiert, 2 unterzogen sich zusätzlich einer neoadjuvanten Therapie.

Das präoperative T- und N-Staging beinhaltete Röntgen Thorax, CT Thorax und Bronchoskopie. Neben diesen Methoden haben wir die transösophageale Endosonographie für das N-Staging eingesetzt. Bei diesem in der Literatur zum Bronchialkarzinom selten evaluierten Verfahren ging es in Gegenüberstellung mit der Computertomographie um die Qualität des N-Stagings. Als Goldstandard im Vergleich diente die histopathologische Untersuchung, deren Staging-Ergebnisse mit denen von Endosonographie und Computertomographie verglichen wurden.

Zum Ausschluss von Fernmetastasen dienten Skelettszintigraphie und abdominelle Sonographie, bei Verdacht zusätzlich ein CT des Abdomens sowie das craniale CT.

3.2 Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit klinisch resektablem Bronchialkarzinom. Es verblieben Patienten mit histologisch gesichertem Nicht-kleinzelligem, resektablem Bronchialkarzinom.

Bei allen Studienteilnehmern musste eine R0-Resektion mit systematischer Lymphadenektomie erfolgt sein, rechts der Stationen 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, links zusätzlich der Stationen 5 und 6.

Alle Patienten unterzogen sich präoperativ einer standardmäßig vollständigen Untersuchung wie oben beschrieben. Sämtliche Präparate, insbesondere die Lymphknoten, wurden

vollständig histologisch untersucht. Präoperativ detektierte Lymphknoten wurden den einzelnen Stationen zugeordnet.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit inoperablem Tumorstadium, mit überraschend postoperativ abweichender Histopathologie wie Kleinzelligem Bronchialkarzinom, Karzinoid, primär nicht bronchialen oder benignen Tumoren. Weitere Ausschlusskriterien betreffen allgemeine Kontraindikationen der Operation eines Bronchialkarzinoms wie kardiovaskuläre oder respiratorische Insuffizienz und/oder schlechten Allgemeinzustand.

3.3 Methoden

3.3.1 Endosonographie

55 Patienten unterzogen sich präoperativ an unserer Klinik einer Endosonographie nach folgender Methode: Die Untersuchungen wurden an einem GF-UM 2, EU-M3, Fa. Olympus von nur einem Untersucher durchgeführt, der über ausreichende Erfahrungen in der Anwendung dieses Verfahren verfügte. Das Gerät arbeitet mit einem rotierenden 360° Schallkopf, ausgestattet mit einem auffüllbaren Wasserballon zur optimalen Schallankopplung. Je nach Reflektionseigenschaften des umliegenden Gewebes lag die Eindringtiefe des Schalls bei bis zu 6 cm. Als Untersuchungsfrequenzen wurden 7,5 bzw. 12 MHz genutzt. Ergebnisse wurden entweder mit Videofilm oder Polaroidphotos dokumentiert.

Endosonographischer Normalbefund der periösophagealen Region

Nach Einführen des Endoskops in den zervikalen Ösophagusabschnitt stellt sich ventral zunächst die Tracheahinterwand als hyperreflexive Struktur dar. Paratracheal lassen sich unter Umständen Lymphknoten nachweisen. Weiter kaudal lässt sich der stumpfe Winkel zwischen Trachea und dem linken bzw. rechten Hauptbronchus einsehen. Nach Passage der Tracheabifurkation öffnet sich die gut darstellbare Subcarinalregion. Etwa 25 cm aboral legen sich die Aorta descendens von links, der linke Hauptbronchus von ventral dem Ösophagus an. Hierdurch wird dem Untersucher ein Einblick in das subaortale Areal ermöglicht. Bei weiterem Vorschieben des Instruments stellen sich zunächst die paraösophageale Region, weiter kaudal das Areal um das Ligamentum pulmonale dar.

Durchführung

Nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung des Patienten erfolgte die Untersuchung unter Sedierung mit Midazolam (Dormicum) und Buscopan in individueller Dosierung. Im Regelfall wurden nicht mehr als 4 mg Midazolam bzw. 20 mg Buscopan i.v. appliziert. Die sich nun anschließende Untersuchung fand in Linksseitenlage statt. Nach langsamem Einführen des Instruments durch den Mund wurde dieses transösophageal bis zum Magen vorgeschoben. Dem folgte, unter vorsichtigem Rückzug des Endoskops, die transösophageale Ultraschalldiagnostik der mediastinalen Strukturen. Alle erfassten Lymphknoten wurden, entsprechend dem Naruke-Schema, einer Station zugeordnet, vermessen und als metastatisch infiltriert oder unauffällig eingestuft. Nach Abschluss der Untersuchung wurde ein N-Stadium festgelegt.

Als *metastatisch* wurden Lymphknoten bewertet, die ein homogenes, echoarmes Binnenecho aufwiesen, die eine scharfe Abgrenzung zur Umgebung hatten und die sich in kugelige Form darstellten. Als *nicht befallen* wurden Lymphknoten beurteilt, die eine ellipsoide, trianguläre oder halbmondförmige Kontur aufwiesen und sich zentral echoreich darstellten. Hierbei konnte das Binnenecho homogen sein oder ein geflecktes Muster mit schmalen echogenen Herden, diffus verstreut über den Lymphknoten, besitzen. Typisch war weiterhin eine unscharfe Abgrenzung des Lymphknotens zum umliegenden Gewebe.

3.3.2 Computertomographie

46 Patienten dieser Studie unterzogen sich einer Computertomographie in unserem Hause. Alle Untersuchungen wurden in Spiral-CT-Technik an einem Philips SR 7000 durchgeführt. Nach i.v. Bolusinjektion von 80 ml eines jodhaltigen, wasserlöslichen nichtionischen KM mit 2,5 ml/s begann die Erstellung des Computertomogramms in kraniokaudaler Schichtung, mit einer Schichtdicke von 10 mm, einem Tischvorschub von 10 mm und einem Rekonstruktionsindex von 8 mm. 9 Patienten brachten in vergleichbarer Technik erstellte Computertomogramme aus anderen Einrichtungen mit, so dass auf eine nochmalige Untersuchung verzichtet werden konnte. Zur Beurteilung der CT-Bilder wurden zwei Radiologen herangezogen.

Anhand der vorliegenden Bilder wurde für jede einzelne Station alle gesehenen Lymphknoten nach Anzahl und Größe aufgelistet, auf metastatischen Befall untersucht und ein N-Stadium festgelegt. Als metastatisch wurden Lymphknoten eingestuft, die im Durchmesser 1 cm überschritten und die eine Verminderung des perinodalen Fettgewebes aufwiesen.

Radiologe und endosonographischer Untersucher kannten nur die Tumordiagnose, tauschten ihre Ergebnisse jedoch nicht untereinander aus. Eine dritte unabhängige Person wertete die Befunde anschließend mit dem Untersucher aus und verglich die Bewertungen der bildgebenden Verfahren mit der Histologie, dem Goldstandard.

3.3.3 Tumor- und Lymphknotendisektion

Die Operation der Tumoren wurde unter anatomiegerechter Resektion und Lymphknotendisektion vorgenommen, wobei eine Zuordnung zu den Lymphknotenstationen nach dem Naruke-Schema Anwendung fand. Der chirurgische Zugang erfolgte überwiegend via interkostaler, posterolateraler Thorakotomie im 4. oder 5. Interkostalraum. Als Resektionstechniken bei primären Lungentumoren wurden überwiegend die Lobektomie (58%) bzw. Bilobektomie (16%), seltener die Pneumonektomie (18%) oder, um letztere zu vermeiden, parenchym sparende Methoden wie die sogenannte Manschettenresektion (7%) durchgeführt.

Die Lymphadenektomie erfolgte nach der derzeitigen Definition einer systematischen Lymphknotendisektion. Zur Resektion von Karzinomen der rechten Thoraxhälfte wurde die mediastinale Pleura mit einem Longitudinalschnitt in Höhe des oberen Mediastinums entlang der V. cava superior eröffnet. Nach Zurückschlagen der Pleura folgte die Darstellung von Trachea, V. azygos und V. cava superior, wobei alle Lymphknoten der hohen paratrachealen Region, entsprechend der Station 2, der prä-/retrotrachealen Region, entsprechend der Station 3 und der tracheobronchialen Region, entsprechend der Station 4, en bloc mit dem mediastinalen Fett-/Bindegewebe entnommen wurden. Durch Inzision der hinteren mediastinalen Pleura von Höhe des rechten Hauptbronchus bis zum Ligamentum pulmonale konnten die Lymphknoten der subkarinalen Region, entsprechend der Station 7, der paraösophagealen Region, entsprechend der Station 8, der Region um das Ligamentum pulmonale, entsprechend der Station 9, und der Hilusregion, entsprechend der Station 10, disseziert werden.

Eine Entnahme von Lymphknoten des aortopulmonalen Fensters, entsprechend der Station 5, und der paraaortalen Region, entsprechend der Station 6, war nur bei der Resektion von Tumoren der linken Lunge durchführbar unter Darstellung des linken N. vagus und des linken N. recurrens laryngeus.

Die interlobären Lymphknoten, entsprechend der Station 11, wurden nach Eröffnung des Interlobärspaltes disseziert. Die Entnahme von Lymphknoten der Stationen 12 (lobär), 13 (segmental) und 14 (subsegmental) erfolgte en bloc mit dem Präparat.

Sämtliche entnommenen Lymphknoten wurden in gekennzeichneten separaten Gefäßen, entsprechend dem Naruke-Schema, aufbewahrt und der histologischen Aufarbeitung zugeführt.

3.3.4 Histopathologische Untersuchung

Das entsprechende Resektat wurde getrennt, den Angaben der Chirurgie entsprechend, untersucht und bewertet. Pro Station wurden sämtliche Lymphknoten gezählt und vermessen. Alle zu untersuchenden Lymphknoten wurden routinemäßig in (2) Stufenschnitten und mit HE-Färbung auf metastatischen Befall überprüft.

Das Histopräparat beurteilte der Pathologe zunächst makroskopisch (Pleurainfiltration, hiläre und lobäre Gefäße, Position des Tumors innerhalb des Resektats). Histologisch wurden die Resektatränder auf Tumorfreiheit überprüft und der Tumortyp festgelegt.

Am Ende des histopathologischen Berichtes stand der korrekte histomorphologische Befund mit T-Stadium, N-Stadium und Lymphknoten-Quotient für jede einzelne Lymphknotenstation.

Anhand dieses Goldstandards wurden für Endosonographie und Computertomographie Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert festgelegt.

3.3.5 Statistische Methoden

Alle entnommenen und beurteilten Lymphknoten wurden, entsprechend ihrer Lokalisation, im histologischen Befund nach Anzahl, Größe und Befall aufgelistet. Lymphknotenstation für Lymphknotenstation wurden die histologischen Ergebnisse mit den Ergebnissen der Computertomographie und der Endosonographie beim Lymphknotenstaging verglichen und als richtig positiv, falsch positiv, richtig negativ oder falsch negativ bewertet. Eine "richtig positive" Beurteilung lag vor, wenn histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen durch eines der bildgebenden Verfahren korrekt nachgewiesen wurden. Umgekehrt wurde "richtig negativ" bewertet, wenn ein korrekter Ausschluss von Lymphknotenmetastasen vorlag. Die gesammelten Daten wurden zur Ermittlung der Treffsicherheit, der Sensitivität (Empfindlichkeit), der Spezifität (Eindeutigkeit), des positiv prädiktiven Wertes und des negativ prädiktiven Wertes wie folgt genutzt:

Die *Treffsicherheit* gibt den Anteil aller richtig beurteilten Lymphknoten wieder.

$$\text{Treffsicherheit} = \frac{\text{Zahl der richtig positiven} + \text{Zahl der richtig negativen}}{\text{Gesamtanzahl aller Werte}} \times 100$$

Die *Sensitivität* entspricht dem Anteil der Patienten, der durch das bildgebende Verfahren dem richtigen N-Stadium zugeordnet wurde.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Zahl der richtig positiven}}{\text{Zahl der richtig positiven} + \text{Zahl der falsch negativen}} \times 100$$

Die *Spezifität* gibt an, wie sicher ein N-Stadium oder Lymphknotenbefall ausgeschlossen werden kann.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Zahl der richtig negativen}}{\text{Zahl der richtig negativen} + \text{Zahl der falsch positiven}} \times 100$$

Der Vorhersagewert einer Methode spiegelt sich im positiven bzw. negativ prädiktiven Wert wieder. Der *positive prädiktive Wert* gibt den Anteil der richtig als befallen erkannten unter den tumorinfiltrierten Lymphknoten wieder. Er entspricht also der Wahrscheinlichkeit, mit der Lymphknotenmetastasen korrekt vorhergesagt werden.

$$\text{Positiver prädiktiver Wert} = \frac{\text{Zahl der richtig positiven}}{\text{Zahl der richtig positiven} + \text{Zahl der falsch positiven}} \times 100$$

Der *negative prädiktive Wert* ergibt sich aus dem Anteil der richtig als nicht befallen beurteilten unter den tumorfreien Lymphknoten. Er entspricht also der Wahrscheinlichkeit, mit der Lymphknotenmetastasen durch ein bildgebendes Verfahren ausgeschlossen werden können.

$$\text{Negativer prädiktiver Wert} = \frac{\text{Zahl der richtig negativen}}{\text{Zahl der richtig negativen} + \text{Zahl der falsch negativen}} \times 100$$

Eine Homogenitätsprüfung der ermittelten Daten erfolgte durch den *Shi square*- bzw. *McNemar-Test*, statistisch signifikant waren Ergebnisse von $p < 0,05$.

Beim *Shi square-Test* handelt es sich um eine Methode zur Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen zwei Merkmalen (x und y). Hierbei werden theoretisch erwartete Häufigkeiten der Merkmale x und y mit den tatsächlichen Häufigkeiten verglichen. In unserer Studie wurde dieser Test zum Beispiel für die Überprüfung eines Zusammenhanges zwischen Lymphknotengröße und metastatischem Befall angewandt. Es wurde dabei der Anteil der befallenen Lymphknoten einer bestimmten Größe mit der theoretisch erwarteten Anzahl verglichen und auf Signifikanz untersucht [4].

Der *McNemar-Test* dient dem Vergleich der Verteilung von zwei Variablen, die ihrerseits jeweils zwei Merkmale aufweisen. Hierbei werden sogenannte Vierfeldertabellen genutzt.

N-Status	EUS richtig	EUS falsch
CT richtig	A	B
CT falsch	C	D

Tabelle Nr. 2: Beispieltabelle zum McNemar-Test [4]

In der vorliegenden Studie verglichen wir beispielsweise die Qualität von Endosonographie und Computertomographie bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus. Beide Untersuchungsmethoden hatten je zwei Merkmale: richtig und falsch beurteilt.

Spalte A gibt in diesem Beispiel die Anzahl der Fälle wieder, bei der durch Computertomographie und Endosonographie der N-Status richtig bestimmt wurde, während Spalte D die Summe der gemeinsam falsch beurteilten Patienten darstellt. Entscheidend für diesen Test sind jedoch die Spalten B und C, die angeben, wie oft eine der beiden Methoden versagte, während die andere den N-Status richtig bestimmte. Stehen die Zahlen dieser Spalten im Verhältnis 1:1, sind beide Untersuchungen gleichwertig.

N-Status	EUS richtig	EUS falsch
CT richtig	20	9
CT falsch	3	20

Tabelle Nr. 3: Beispieltabelle zum McNemar-Test [4]

Läge jedoch das Zahlenverhältnis bei 1:3, wie in der Beispieltabelle angegeben, würde sich ein signifikanter Qualitätsunterschied zwischen den beiden Methoden ergeben. In diesem Beispiel hätte die Computertomographie den N-Status genauer bestimmt.

Das einfachste Maß für die Übereinstimmung im intermethodischen Vergleich wird durch das Verhältnis zwischen den Ergebnissen eines Untersuchungsverfahrens und den Befunden des Goldstandards, in unserer Studie der histologischen Untersuchung, beschrieben. Der *Konkordanzindex Kappa* (Cohens-Kappa) ist das Maß der Übereinstimmung zwischen zwei Beobachtern, die ein Objekt anhand einer gemeinsamen Skala (z.B. N-Status) klassifizieren. In unserer Studie wurde überprüft, inwieweit Staging-Ergebnisse der einzelnen bildgebenden Verfahren mit denen der Pathologie übereinstimmen. Die Testung dieser Koeffizienten erfolgt unter Anwendung der Nullhypothese.

Die Definition dieses Quotienten ergibt sich aus einer quadratischen Kontingenztafel, deren Spalten die Zuordnung des einen Untersuchers (z.B. Endosonographie präoperativ) und deren Zeilen die Zuordnung des anderen Untersuchers (Pathologie) enthalten. Hierbei wird das Maß der Übereinstimmung beider Untersucher allein durch die auf der Hauptdiagonalen liegenden Werte bestimmt (A, d) [83].

	Endosonographie		
Pathologie	N0	N1	
N0	A	B	a+b
N1	C	D	c+d
	a+c	B+d	

	Endosonographie		
Pathologie	N0	N1	
N0	36	5	41
N1	10	4	14
	46	9	

Tabelle Nr. 4: Berechnung des Kappa-Index [83]

Der Index wird wie folgt berechnet:

$$\text{Kappa} = \frac{2(ad-bc)}{(a+c) \times (c+d) + (a+b) \times (b+d)}$$

Für unser Beispiel ergibt sich:

$$\text{Kappa} = \frac{2(36 \times 4 - 5 \times 10)}{46 \times 14 + 41 \times 9} = 0,186$$

Die Stärke der Übereinstimmung wird an folgenden Werten gemessen:

$\kappa < 0,10$	(keine)
$\kappa \ 0,10 - 0,40$	(schwache)
$\kappa \ 0,41-0,60$	(deutliche)
$\kappa \ 0,61 - 0,80$	(starke)
$\kappa \ 0,81 - 1,00$	(fast bis vollständige)

In der Beispiel-Berechnung wurde also eine schwache Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Pathologie und den Staging-Resultaten der Endosonographie nachgewiesen.