

Aus der Evangelischen Lungenklinik Berlin
Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich videoassistierter und konventioneller
Mediastinoskopien beim Staging des Lungenkarzinoms

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dorothea Sperling

aus Magdeburg

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J.-C. Rückert
 2. Prof. Dr. med. M. Storck
 3. Prof. Dr. med. M. Zegelmann

Datum der Promotion: 3. September 2010

1	Einleitung	7
1.1	Staging des Lungenkarzinoms	8
1.1.1	Epidemiologie und Pathologie des Lungenkarzinoms.....	8
1.1.2	Das TNM-Staging-System für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom	9
1.1.3	Einteilung der mediastinalen Lymphknoten nach Naruke	10
1.1.4	Aktuell gültige TNM-Klassifikation	12
1.1.5	Vorgeschlagene siebente Version der TNM-Klassifikation.....	13
1.1.6	Mediastinale Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	15
1.1.7	Bedeutung und Technik der intraoperativen systematischen Lymphknotendissektion	16
1.1.8	Überblick über therapeutische Optionen beim Lungenkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium	17
1.2	Beurteilung diagnostischer Verfahren: allgemeine Grundsätze	19
1.3	Mediastinoskopie	21
1.3.1	Zervikale Mediastinoskopie	21
1.3.1.1	Grundsätze	21
1.3.1.2	Konventionelle zervikale Mediastinoskopie - Operationstechnik.....	22
1.3.1.3	Videoassistierte Mediastinoskopie	22
1.3.1.4	Videoassistierte mediastinoskopische Lymphadenektomie (VAMLA)	24
1.3.1.5	Mediastinoskopischer Ultraschall (MUS).....	24
1.3.1.6	Komplikationen	24
1.3.2	Erweiterte mediastinoskopische Verfahren	26
1.3.2.1	Anteriore Mediastinotomie und erweiterte Mediastinoskopie	26
1.3.2.2	TEMLA.....	27
1.3.3	Bedeutung der Mediastinoskopie beim klinischen Staging des Lungenkarzinoms	28
1.3.4	Aussagekraft der Mediastinoskopie	29
1.4	Alternative Stagingverfahren	31
1.4.1	Bildgebende Verfahren	31
1.4.1.1	Computertomographie	31
1.4.1.2	Magnetresonanztomographie (MRT)	32

1.4.1.3	FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)	
	und FDG-PET/CT	33
1.4.2	Minimalinvasive Verfahren	36
1.4.2.1	EUS-FNA	36
1.4.2.2	EBUS-FNA.....	40
1.4.2.3	Kombination EUS-FNA und EBUS-FNA	43
1.5	Zielsetzung der Arbeit.....	43
2	Patienten und Methoden	45
2.1	Studienart	45
2.1.1	Beobachteter Zeitraum, Fälle insgesamt.....	45
2.2	Durchführung der Mediastinoskopie.....	45
2.2.1	Indikation zur Mediastinoskopie	45
2.2.2	Zeitpunkt der Mediastinoskopie.....	45
2.2.3	Zuordnung zur konventionellen oder videoassistierten Mediastinoskopie.....	45
2.2.4	Durchführung der konventionellen Mediastinoskopie.....	46
2.2.5	Durchführung der videoassistierten Mediastinoskopie	46
2.2.6	Pathologische Untersuchung	46
2.3	Durchführung der systematischen Lymphadenektomie	46
2.4	Durchführung der Computertomographie	46
2.5	Dokumentation	47
2.6	Datenerfassung	49
2.7	Berechnung von Untersuchungs- und Resektionsraten	50
2.8	Berechnung von Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV, accuracy und Prävalenz	50
2.8.1	Berechnung bei der Mediastinoskopie	50
2.8.2	Berechnung bei der Computertomographie	51
2.9	Statistische Methoden	52
3	Ergebnisse	54
3.1	Gruppe 1: Mediastinoskopien gesamt.....	55
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	55
3.1.2	Art der Mediastinoskopie.....	55
3.1.3	Operateure	55

3.1.4	Indikationen.....	56
3.1.5	Ergebnisse der diagnostischen Mediastinoskopien.....	57
3.1.6	Komplikationen.....	57
3.1.6.1	Rekurrensparese	58
3.1.6.2	Blutungskomplikationen	58
3.1.6.3	Andere Komplikationen.....	59
3.2	Gruppe 2: Mediastinoskopien bei Patienten mit Lungenkarzinom	59
3.2.1	Qualität der Gewebeproben	62
3.2.2	Übersicht der Befunde	65
3.2.2.1	Computertomographie vor der Mediastinoskopie.....	65
3.2.2.2	Ergebnisse des mediastinoskopischen Stagings (mN)	66
3.2.2.3	Pathologisches Lymphknotenstaging (pN).....	66
3.2.3	Aussagekraft der Mediastinoskopien	67
3.2.3.1	Aussagekraft insgesamt.....	67
3.2.3.2	Aussagekraft der konventionellen Mediastinoskopien	69
3.2.3.3	Aussagekraft der videoassistierten Mediastinoskopien.....	70
3.2.3.4	Aussagekraft im Vergleich	72
3.2.3.5	Aussagekraft unter Berücksichtigung nicht erreichbarer Lymphknoten	73
3.2.3.6	Mediastinoskopien bei radiologischem N0- oder N1-Befund.....	74
3.2.3.7	Mediastinoskopie bei radiologischem N2 oder N3-Befund.....	77
3.2.4	Aussagekraft der Computertomographie	80
4	Diskussion.....	81
4.1	Komplikationsrate	81
4.2	Qualität der Gewebeproben	82
4.3	Aussagekraft der Mediastinoskopie	84
4.4	Aussagekraft der Mediastinoskopie in Abhängigkeit vom CT-Befund.....	85
4.5	Konsequenzen für die Indikationsstellung	86
4.6	Möglicher Einsatz alternativer Stagingmethoden	88
4.6.1	Alternative Stagingmethoden bei radiologischem N0/1-Befund	88
4.6.2	Alternative Stagingmethoden bei radiologischem N2/3-Befund	89
4.7	Fazit	90
4.8	Kritische Betrachtung	91

5	Zusammenfassung	93
6	Abkürzungsverzeichnis.....	95
7	Literaturverzeichnis.....	96
8	Anhang	110

1 Einleitung

Die Mediastinoskopie ist ein invasiver intrathorakaler Eingriff zur Diagnostik von pathologischen Veränderungen im Mediastinum. Sie wurde 1959 erstmals von dem schwedischen Thoraxchirurgen Eric Carlens beschrieben (Carlens 1959). Carlens hatte die Methode entwickelt, um Kenntnis über die mediastinale Tumorausbreitung bei Patienten mit Lungenkarzinom zu erlangen. Man hatte festgestellt, dass bei 30-45% der wegen eines Lungenkarzinoms thorakotomierten Patienten ein inoperabler Tumor vorlag. Ziel war es, eine unnötige Belastung der Patienten durch eine nichtkurative Operation zu verhindern. Die Mediastinoskopie fand weite Verbreitung und ist heute ein thoraxchirurgischer Standardeingriff.

Neben der Ausbreitungsdiagnostik beim Lungenkarzinom eignet sich die Methode zur histopathologischen Diagnosestellung unklarer mediastinaler Raumforderungen jeglicher Genese. Hierzu gehören Lymphome, Sarkoidose und mediastinale Lymphknotenmetastasen unterschiedlicher Primärtumoren.

Durch die Weiterentwicklung der Technik vergrößerte sich das Indikationsspektrum über die diagnostische Anwendung hinaus. Die Mediastinoskopie dient heute auch zur therapeutischen Exzision von Mediastinalzysten sowie zur radikalen Lymphadenektomie beim Lungenkarzinom (Witte 2006).

Die wichtigsten Aspekte des Stagings beim Lungenkarzinom, das die Hauptindikation der Mediastinoskopie darstellt, werden im Folgenden in Kapitel 1.1 zusammengefasst. Kapitel 1.2 dient der Erläuterung einiger Grundsätze bei der Beurteilung diagnostischer Verfahren. Kapitel 1.3 behandelt die verschiedenen mediastinoskopischen Techniken und ihre Bedeutung beim Staging, in Kapitel 1.4 werden alternative Stagingverfahren vorgestellt. Kapitel 1.5 formuliert die Zielsetzung der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie.

1.1 Staging des Lungenkarzinoms

1.1.1 Epidemiologie und Pathologie des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom ist weltweit sowohl die häufigste Krebsart als auch die häufigste krebsassoziierte Todesursache (Parkin 2005). Auch in einer hoch entwickelten Industrienation wie Deutschland kann über die Hälfte der betroffenen Patienten keiner primär kurativen Therapie zugeführt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Lungenkrebs beträgt weltweit 10 %, in Deutschland 15% bei Männern bzw. 18% bei Frauen (Robert-Koch-Institut 2008, Travis 2004).

Die Prognose des Lungenkarzinoms hängt von verschiedenen Faktoren ab. Neben der histologischen Differenzierung des Karzinoms und in letzter Zeit entdeckten molekularbiologischen Faktoren ist die Tumorausbreitung der entscheidende Faktor.

Die international gültige Klassifikation der WHO der pathologischen Typen des Lungenkarzinoms unterscheidet 10 Typen mit zahlreichen Subtypen (Travis 2004, Drings 2003).

Im klinischen Alltag ist insbesondere die Differenzierung kleinzelliger (small cell lung carcinoma, SCLC) und nichtkleinzelliger (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) Lungentumoren von Bedeutung, da sie sich bezüglich der Metastasierungshäufigkeit, des Wachstumsverhaltens, der Prognose und der Therapie unterscheiden. Aufgrund der hohen Malignität und Tendenz zu hämatogener Metastasierung weisen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom bei Erstdiagnose in ca. 60-65% der Fälle bereits eine Fernmetastasierung auf. Die Einteilung des SCLC erfolgt daher häufig vereinfacht in limited und extensive disease. Limited disease wird definiert als ein auf einen Hemithorax, das Mediastinum oder die supraklavikulären Lymphknoten beschränkter Tumor, während alle Fälle mit Fernmetastasen unter extensive disease subsummiert werden. Die mittlere Überlebensdauer der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom beträgt bei limited disease 16-24 Monate, bei extensive disease 6-12 Monate (Seidenfeld 2006).

Die Angaben zur Häufigkeit der verschiedenen histologischen Subtypen schwanken stark in Abhängigkeit vom Untersuchungsgut. Geschlecht, Tabak und andere Noxen sowie eine genetische Prädisposition beeinflussen die Häufigkeit des Auftretens verschiedener Subtypen. Im allgemeinen treten kleinzellige Lungenkarzinome in ca. 15-20% der Fälle auf, die restlichen 80-85% ergeben sich aus den verschiedenen

Untergruppen des nichtkleinzelligen Karzinoms, wobei zahlenmäßig am bedeutendsten das Plattenepithelkarzinom mit 30-40% aller Karzinome ist, gefolgt vom Adenokarzinom (25-30%), dem großzelligen Karzinom (10%) und dem adeno-squamösen Karzinom (1-2%) (Thomas 2000).

1.1.2 Das TNM-Staging-System für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom

Die Ermittlung des Tumorstadiums ist wichtig, um für den einzelnen Patienten eine Prognose zu erheben und die richtige Therapieentscheidung zu treffen. Darüber hinaus besitzt sie aber auch Bedeutung für die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden, da nur ein genaues Staging die Auswertung und den Vergleich von Therapieergebnissen ermöglicht.

Um die Dokumentation von Tumorstadien zu vereinheitlichen, wurde seit den 1940er Jahren das TNM-Stagingsystem maligner Tumoren entwickelt.

Grundlage des TNM-Systems beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ist die auf anatomischen Kriterien basierende Festlegung der lokalen Tumorausdehnung (T), des mediastinalen bzw. peribronchialen Lymphknotenstatus (N) sowie die Bewertung im Hinblick auf Fernmetastasen (M).

Grundsätzlich wird zwischen dem pathologischen (pTNM) und dem klinischen (cTNM) Tumorstadium unterschieden. Das pathologische Tumorstadium ist nur anzuwenden bei Patienten, bei denen eine Resektion des Primärtumors und potentieller Metastasenherde (wie z.B. mediastinaler Lymphknoten) mit akkurater Beurteilung durch den Chirurgen und den Pathologen erfolgte. Im Gegensatz dazu stützt sich das klinische Tumorstadium auf alle diagnostischen Maßnahmen, die vor einer Therapie durchgeführt werden. Diese Maßnahmen können von einfachen bildgebenden Verfahren (z.B. Röntgen-Thorax) bis hin zu Operationen (z.B. Mediastinoskopie) reichen. Der pathologische Befund nach einer chemotherapeutischen Vorbehandlung wird mit dem Zusatz „y“ beschrieben (Detterbeck 2009).

Die Stadieneinteilung des TNM-Systems basiert auf einer retrospektiven Analyse der Überlebensraten einer großen Anzahl von Patienten in allen Tumorstadien. Da diese Daten der stetigen Weiterentwicklung der diagnostischen und therapeutischen Methoden unterliegen, ist eine regelmäßige Revision notwendig. Wichtige Institutionen bei der Sammlung und Auswertung der Daten und der Entwicklung von Kriterien zur Stadieneinteilung sind die IASLC (International Association for the Study of Lung

Cancer), die UICC (Union internationale contre le cancer) und das AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Die derzeit gültige Fassung der TNM-Klassifikation für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom wurde 1997 veröffentlicht (Mountain 1997). Für Anfang 2010 wird das Inkrafttreten der von der IASLC entwickelten 7. Fassung der TNM-Klassifikation maligner Tumoren erwartet, die auch einige Änderungen hinsichtlich des Lungenkarzinoms beinhaltet (Goldstraw 2007, UICC 2009, AJCC 2009).

Bei Nichtvorliegen von Fernmetastasen ist ein Befall mediastinaler Lymphknoten der wichtigste prognostische und therapieentscheidende Faktor bei Patienten mit NSCLC, da er den Übergang von einem lokalen Tumorgeschehen in ein generalisiertes Leiden markiert.

1.1.3 Einteilung der mediastinalen Lymphknoten nach Naruke

Die Lungen besitzen ein gut entwickeltes, für die Abwehrleistung wichtiges System von Lymphgefäßen und Lymphknotenstationen. Über hiläre und mediastinale Lymphknoten, die in Verbindung mit den zervikalen Lymphknotenstationen stehen, erreicht die Lymphe den Ductus thoracicus bzw. Ductus lymphaticus dexter und schließlich das venöse Blutsystem.

Der japanische Wissenschaftler Tsuguo Naruke und seine Arbeitsgruppe entwickelten in den 1970er Jahren anhand von Lungenresektaten von Patienten mit Lungenkarzinom unter Berücksichtigung des vorgefundenen Lymphknotenbefalls ein Schema zur anatomischen Klassifikation der mediastinalen und pulmonalen Lymphknoten (Naruke 1978). Das von Mountain 1997 veröffentlichte leicht modifizierte Narukeschema stellt die Grundlage der N-Klassifikation des international gültigen Stagingssystems dar. Die Zuordnung befallener Lymphknoten zu den verschiedenen Gruppen (N1, N2, N3) beruht auf der genauen Analyse vorhandener Daten zur Prognose der verschiedenen Stadien (Mountain 1997).

Grundsätzlich wird ein ipsilateraler mediastinaler Lymphknotenbefall innerhalb der Pleura visceralis als N1 klassifiziert (Stationen 10-14). Ein Befall von ipsilateralen Lymphknoten innerhalb der Pleura mediastinalis wird als N2 bezeichnet (Stationen 1-9). Ein Befall von kontralateralen Lymphknoten oder von supraclaviculären bzw. Skalenus-Lymphknoten entspricht N3.

<i>Station</i>	<i>Bezeichnung</i>	<i>Begrenzung</i>
Station 1	oberste mediastinale Lymphknoten	kranial der linken V. brachiocephalica entlang des oberen Drittels der intrathorakalen Trachea
Station 2	obere paratracheale Lymphknoten	kranial einer tangential zum Oberrand des Aortenbogens gedachten Linie
Station 3	prätracheale Lymphknoten (Naruke)	anterior der intrathorakalen Trachea
Station 3a	prävasculäre Lymphknoten	anteriore Seite der V. cava superior und V. brachiocephalica
Station 3p	retrotracheale Lymphknoten	posterior der intrathorakalen Trachea
Station 4	untere paratracheale (Mountain) oder tracheobronchiale (Naruke) Lymphknoten	im rechten bzw. linken Tracheobronchialwinkel, kaudal einer tangential zum Oberrand des Aortenbogens gedachten Linie, innerhalb der Pleura mediastinalis
Station 5	subaortale Lymphknoten	im aortopulmonalen Fenster innerhalb der pleuralen Grenzen des Mediastinums
Station 6	paraaortale Lymphknoten	anterior und lateral der Aorta ascendens
Station 7	subkarinale Lymphknoten	direkt kaudal der Bifurkation der Trachea
Station 8	paraösophageale Lymphknoten	entlang des Ösophagus kaudal der Station 7
Station 9	Ligamentum pulmonale	im Ligamentum pulmonale liegend, einschließlich der Lymphknoten im Bereich der unteren Pulmonalvene
Station 10	hiläre Lymphknoten	entlang des Hauptbronchus bzw. Bronchus intermedius außerhalb der Pleura mediastinalis
Station 11	interlobäre Lymphknoten	zwischen den Lappenbronchien liegend
Station 12	lobäre Lymphknoten	einem distalen Lappenbronchus zugeordnet
Station 13	segmentale Lymphknoten	einem Segmentbronchus zugeordnet
Station 14	subsegmentale Lymphknoten	einem Subsegmentbronchus zugeordnet

Tabelle 1.1

Klassifizierung mediastinaler, hilärer und pulmonaler Lymphknoten nach Naruke (Naruke 1978), modifiziert nach Mountain (Mountain 1997)

1.1.4 Aktuell gültige TNM-Klassifikation

Die aktuell gültige Version der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (Mountain 1997) basiert auf der Analyse der Überlebensdaten einer Kohorte von 4351 Patienten, die zwischen 1975 und 1988 am Anderson Cancer Center der University of Texas behandelt wurden, und von 968 Patienten, die zwischen 1977 und 1982 im Rahmen der National Cancer Institute Cooperative Lung Cancer Study Group behandelt wurden:

Stadium	Kriterien
T0	Tumor bildgebend und bronchoskopisch nicht nachweisbar (z.B. bei positiver Sputumzytologie oder Fernmetastasen)
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung, ohne Infiltration der Pleura visceralis und ohne bronchoskopischen Tumornachweis im Hauptbronchus
T2	Einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Tumor >3 cm in der größten Ausdehnung, Invasion des Hauptbronchus ≥ 2 cm von der Karina entfernt, Infiltration der Pleura visceralis, bis zum Hilus reichende obstruktive Pneumonie/Atelektase, die jedoch nicht die ganze Lunge betrifft
T3	Einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Infiltration der Thoraxwand, des Zwerchfells, der Pleura mediastinalis, des Perikards, eines Hauptbronchus <2 cm von der Karina entfernt, obstruktive Pneumonie/Atelektase der gesamten Lunge.
T4	Einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava superior, Aorta und supraaortale Äste, zentrale Pulmonalarterien), Trachea, Ösophagus, Wirbelsäule, Karina; Vorliegen eines malignen Pleura- oder Perikardergusses oder von Satellitenherden im gleichen Lungenlappen.
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasierung in ipsilaterale intrapulmonale, peribronchiale und/oder hiläre Lymphknoten (Stationen 10-14)
N2	Einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Metastasierung in ipsilaterale mediastinale und/oder subkarinale Lymphknoten (Stationen 1-9 ipsilateral)
N3	Einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Metastasierung in kontralaterale mediastinale oder hiläre Lymphknoten, Metastasierung in ipsilaterale oder kontralaterale Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten
M0	kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen

Tabelle 1.2:

Aktuell gültige TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (nach Mountain 1997)

Vier verschiedene Tumorstadien mit Untergruppen wurden, in Abhängigkeit von der Prognose, auf dem Boden der TNM-Klassifikation entwickelt (5-Jahresüberlebensraten bei klinischem Staging).

<i>Stadium</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>5-Jahres- Überlebensrate in %</i>
IA	T1	N0	M0	61
IB	T2	N0	M0	38
IIA	T1	N1	M0	34
IIB	T2	N1	M0	24
	T3	N0	M0	22
IIIA	T3	N1	M0	9
	T1-3	N2	M0	13
IIIB	T4	N0-3	M0	7
	T1-4	N3	M0	3
IV	T1-4	N0-3	M1	1

Tabelle 1.3:

Tumorstadien der aktuellen TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (nach Mountain 1997)

1.1.5 Vorgeschlagene siebente Version der TNM-Klassifikation

Die von der IASLC entwickelte 7. Version der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms basiert auf der Analyse der Daten von 67725 Patienten, die in mehr als 19 Ländern zwischen 1990 und 2000 behandelt wurden. Die neue Klassifikation wird offiziell im Oktober 2009 (AJCC) bzw. Dezember 2009 (UICC) publiziert und tritt im Januar 2010 in Kraft (Goldstraw 2007, Detterbeck 2009, AJCC 2009, UICC 2009).

<i>Stadium</i>	<i>Kriterium</i>
T0	Tumor bildgebend und bronchoskopisch nicht nachweisbar (z.B. bei positiver Sputumzytologie oder Fernmetastasen)
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤3 cm in der größten Ausdehnung, ohne Infiltration der Pleura visceralis und ohne bronchoskopischen Tumornachweis im Hauptbronchus
	T1a Tumor ≤2 cm in der größten Ausdehnung
	T1b Tumor >2 cm in der größten Ausdehnung
T2	einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Tumor >3 cm aber < 7 cm in der größten Ausdehnung, Invasion des Hauptbronchus ≥ 2 cm von der Karina entfernt, Infiltration der Pleura visceralis, bis zum Hilus reichende obstruktive Pneumonie/Atelektase, die jedoch nicht die ganze Lunge betrifft
	T2a Tumor ≤5 cm in der größten Ausdehnung
	T2b Tumor >5 cm in der größten Ausdehnung
T3	einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Tumor > 7 cm in der größten Ausdehnung , Infiltration der Thoraxwand, des Zwerchfells, des Nervus phrenicus , der Pleura mediastinalis, des Perikards, eines Hauptbronchus <2 cm von der Karina entfernt, obstruktive Pneumonie/Atelektase der gesamten Lunge, Satellitenherde im gleichen Lungenlappen.
T4	einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava superior, Aorta und supraaortale Äste, zentrale Pulmonalarterien), Trachea, Nervus laryngeus recurrens , Ösophagus, Wirbelsäule, Karina; Vorliegen von Satellitenherden in einem anderen Lungenlappen der ipsilateralen Lunge.
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasierung in ipsilaterale intrapulmonale, peribronchiale und/oder hiläre Lymphknoten (Stationen 10-14)
N2	Einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Metastasierung in ipsilaterale mediastinale und/oder subkarinale Lymphknoten (Stationen 1-9 ipsilateral)
N3	Einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Metastasierung in kontralaterale mediastinale oder hiläre Lymphknoten, Metastasierung in ipsilaterale oder kontralaterale Skalenus- oder supraclaviculäre Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	M1a einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Maligner Pleuraerguss, maligner Perikarderguss, Metastasen in der kontralateralen Lunge
	M1b Vorliegen von Fernmetastasen

Tabelle 1.4:

7. Version der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (nach Goldstraw 2007, Detterbeck 2009). Die Änderungen sind fett gedruckt. Der N-Deskriptor wurde nicht verändert.

Grund für die vorgenommenen Änderungen ist die Tatsache, dass sich die Prognose bei Patienten mit N0 hinsichtlich der Tumorgröße signifikant unterscheidet. Zudem gibt es signifikante Unterschiede, je nachdem ob Satellitenherde im selben oder in einem anderen Lungenlappen bestehen, was zu einer unterschiedlichen Zuordnung dieser

Faktoren führte. Ein maligner Pleura- oder Perikarderguss führt zu einer geringeren Lebenserwartung als ein T4-Tumor, weshalb die Zuordnung zum M-Stadium erfolgte (Goldstraw 2007).

Die Stadieneinteilung ändert sich wie folgt:

<i>Stadium</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
IA	T1a-1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a-2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T1a-3	N2	M0
	T4	N0-1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	T1a-4	N3	M0
IV	T1-4	N0-3	M1

Tabelle 1.5.:

Tumorstadien nach der 7. Version der TNM-Klassifikation (nach Goldstraw 2007, Detterbeck 2009).

1.1.6 Mediastinale Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Das Metastasierungsmuster pulmonaler Tumoren ist im Einzelfall nicht vorhersehbar, da sich die Lymphabflusswege interindividuell stark unterscheiden. Segmentale und subpleurale Lymphwege können direkt in mediastinale Lymphknoten drainieren, was zu einer mediastinalen Metastasierung trotz tumorfreier pulmonaler und hilärer Lymphknoten führen kann (so genannte Skip-Metastasen). Dies konnte in einer post mortem-Studie an 260 Individuen in 22% für die rechte und 25% für die linke Lunge nachgewiesen werden (Riquet 1989).

Die Lymphe fließt zum Teil auch direkt in kontralaterale mediastinale Lymphknoten ab, was signifikant häufiger auf der linken als auf der rechten Seite vorkommt (Hata 1990).

Insbesondere Tumoren im linken Unterlappen neigen zu einer Metastasierung in rechtsseitige paratracheale Lymphknoten (Lardinois 2006, Dienemann 1998).

Grundsätzlich metastasieren Tumoren im rechten Oberlappen häufig in rechts tracheobronchiale Lymphknoten (Station 4 rechts), Tumoren im linken Oberlappen häufig in die Stationen 5 und 6. Bei Tumoren in den Unterlappen und im Mittellappen liegt in vielen Fällen eine Metastasierung in die Station 7 vor (Zhong 2008).

1.1.7 Bedeutung und Technik der intraoperativen systematischen Lymphknotendissektion

Das pathologische Tumorstadium (pTNM) des Lungenkarzinoms beruht auf der systematischen Entnahme von Lymphknoten im Rahmen der Tumorresektion und ihrer histopathologischen Aufarbeitung. Nur eine möglichst vollständige Erfassung aller erreichbaren Lymphknotenstationen anlässlich der Entfernung des Primärtumors schafft die Grundlage für eine präzise Stadienzuordnung.

Man unterscheidet die systematische radikale Lymphadenektomie mit kompletter Entfernung aller erreichbaren Lymphknotenstationen sowie des umgebenden Fettgewebes von der Entnahme nur einzelner Lymphknoten des betreffenden Kompartiments. Um das Ausmaß der Lymphknotendissektion zu vereinheitlichen, erarbeitete die Europäische Gesellschaft für Thoraxchirurgie (ESTS) Leitlinien für das intraoperative Staging, die bei rechtsseitigen Tumoren die en bloc-Resektion der Stationen 2 rechts, 4 rechts, 7, 8 und 9 sowie die Entfernung sichtbarer Lymphknoten der Stationen 3a und 3p empfehlen. Bei linksseitigen Tumoren sollten die Stationen 4 links, 5, 6 und nach Möglichkeit 2 links und 7 komplett entfernt werden (Lardinois 2006). Neben der Bedeutung für die Stadienermittlung vermuten manche Autoren auch einen therapeutischen Effekt einer radikalen Lymphknotendissektion (Hata 1990, Passlick 2002, Ou 2008). Nachgewiesen werden konnte eine Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten im Stadium I in Abhängigkeit von der Anzahl der entnommenen Lymphknoten (Doddoli 2005, Ludwig 2005, Ou 2008). Aus methodischen Gründen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass es sich dabei um keinen therapeutischen Effekt, sondern lediglich um eine genauere Stadienermittlung handelt ("Will-Rogers-Phänomen"): Der Nachweis einer Lymphknoteninfiltration führt zur Zuordnung des Patienten zu einem höheren Stadium. Die so erfolgte Verschiebung hat statistisch

gesehen eine Verbesserung der Prognose in allen Stadien zur Folge. Auf die Prognose des einzelnen Patienten hat dies jedoch keinen Einfluss (Dienemann 1998).

Diskutiert wird die Ermittlung von "Wächter"-Lymphknoten, ähnlich wie auch beim Mammakarzinom und malignen Melanom. Als Wächter-Lymphknoten (sentinel lymph node) bezeichnet man den Lymphknoten, der als erster die einen Primärtumor verlassende Lymphflüssigkeit empfängt. Durch die Injektion eines lymphgängigen Kontrastmittels kann dieser Lymphknoten ermittelt, entnommen und eine mögliche Metastasierung nachgewiesen werden. Damit könnten gezielt befallene Lymphknoten entfernt und das Ausmaß der Lymphadenektomie reduziert werden (Muraoka 2007). Die oben beschriebenen Besonderheiten des pulmonalen Lymphabflusses, die Schwierigkeiten bei der intrapulmonalen zeitgerechten Applikation des Kontrastmittels sowie der stark herabgesetzte Lymphfluss gerade in metastasierten Lymphknoten sprechen jedoch gegen die Durchführung dieser Methode beim Lungenkarzinom (Schirren 2006).

1.1.8 Überblick über therapeutische Optionen beim Lungenkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Die Auswahl der Therapie des Lungenkarzinoms hängt neben dem pathologischen Typ und der Konstitution des Patienten hauptsächlich vom Tumorstadium ab.

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom setzt sich die Therapie im Stadium limited disease aus einer platinbasierten zytostatischen Polychemotherapie, einer lokoregionären Radiatio sowie, bei Erreichen einer Vollremission, einer adjuvanten Ganzschädelbestrahlung zusammen. Bei ausgewählten Patienten mit geringer Tumorausdehnung (klinisches Stadium I) kann eine Resektion des Tumors in Verbindung mit adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie und gegebenenfalls Radiatio erfolgen. Im metastasierten Stadium (extensive disease) ist eine signifikante Lebensverlängerung durch eine platinbasierte zytostatische Polychemotherapie zu erreichen. Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt jedoch trotz Therapie unter 5% (Thomas 2002, Felip 2007).

Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im lokal begrenzten Tumorstadium (T1-3N0-1M0) ist grundsätzlich die komplette Resektion des Tumors die Therapie der Wahl. Jedoch tritt auch bei kompletter Resektion im Durchschnitt bei fast der Hälfte der

Patienten ein Tumorrezidiv auf (Stadium IA 33%, IB 43%, IIA 45%, IIB 61%). Die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie in diesen Fällen wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht. Aktuell wird die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie bei Patienten unter 75 Jahren und mit gutem postoperativen Zustand für die Stadien IIA (T1N1M0) bis IIIA (T3N0-1M0) als gesichert angesehen. Im Stadium Ib (T2N0M0) ist die Datenlage unsicher. Für das Stadium IA (T1N0M0) besteht keine Indikation zur postoperativen Chemotherapie (Laack 2008).

Besondere Schwierigkeiten bei der Auswahl der besten Therapie bereitet das Stadium III, in dem sich bei Diagnosestellung ca. 30% der Patienten mit nichtkleinzelligen Karzinomen befinden. Gerade für diese sehr heterogene Gruppe ist ein akkurates Staging mediastinaler Lymphknotenmetastasen sowohl vor Therapiebeginn als auch nach Durchführung einer Induktionschemotherapie von großer Bedeutung.

Nach derzeitiger Studienlage trägt die Einführung multimodaler Therapiekonzepte (Induktionschemotherapie, kombiniert mit Radiatio und/oder operativer Tumorresektion) zu einer Verbesserung der Prognose, vor allem bei Patienten im Stadium IIIA, Untergruppe T1-3N2M0, bei. Mehrere Studien wiesen für diese Patienten eine signifikante Erhöhung der Lebenserwartung nach, wenn nach der Induktionschemotherapie die Lymphknoten tumorfrei waren („Downstaging“). Eine komplette Tumorresektion gelang hierdurch bei durchschnittlich 57% der Patienten mit zuvor nachgewiesener N2-Tumoraussaat (De Leyn 2007, Robinson 2007). Die nach einer Induktionschemotherapie durchgeführten Untersuchungen mediastinaler Lymphknoten bezeichnet man als Restaging.

Wird eine Metastasierung in ipsilaterale Lymphknoten erst intraoperativ entdeckt („incidental N2“) und ist die Entfernung der betroffenen Lymphknoten technisch durchführbar, erfolgt die Tumorresektion mit systematischer Lymphadenektomie und nachfolgender adjuvanter Chemotherapie (Jett 2007).

Tumoren im klinischen Stadium IIB gelten grundsätzlich als nicht kurativ resektabel. Die Therapie erfolgt mit kombinierter oder sequentieller Chemoradiotherapie, die bessere Ergebnisse zeigt als eine Radiatio allein. Eine nachfolgende operative Tumorresektion kann in ausgewählten Fällen bei gutem Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie möglich sein (Robinson 2007).

Im Stadium IV stehen die Symptomlinderung sowie eine Lebensverlängerung durch Chemotherapie und Radiatio und unterstützende Maßnahmen (best supportive care),

immer in patientenorientiertem Abwägen zwischen Nutzen und Schaden, im Vordergrund.

1.2 Beurteilung diagnostischer Verfahren: allgemeine Grundsätze

Zur Beurteilung der Aussagekraft diagnostischer Verfahren dienen die Größen Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit (accuracy), Falsch-Negativ-Rate (FN-Rate) und Falsch-Positiv-Rate (FP-Rate) sowie positiver Vorhersagewert (PPV, positive predictive value) und negativer Vorhersagewert (NPV, negative predictive value).

Grundlage bildet die so genannte Vierfeldertafel (Tab. 1.6).

	<i>Merkmal liegt vor</i>	<i>Merkmal liegt nicht vor</i>
<i>Testergebnis positiv</i>	a	b
<i>Testergebnis negativ</i>	c	d

Tabelle 1.6:

Vierfeldertafel zur Evaluation diagnostischer Tests

Hierbei gilt:

a = richtig positiv

b = falsch positiv

c = falsch negativ

d = richtig negativ

Die Beurteilung eines Testergebnisses als „richtig“ setzt das Vorhandensein eines Vergleichsstandards voraus. Im Falle des Lymphknotenstagings beim Lungenkarzinom ist dies die pathologische Beurteilung der Lymphknoten nach standardisierter Resektion durch den Chirurgen.

Die oben genannten Größen lassen sich wie folgt berechnen:

Sensitivität =	$a / a+c$
Spezifität =	$d / d+b$
Genauigkeit =	$a+b / a+b+c+d$
FN-Rate =	$c / c+d$
FP-Rate =	$b / a+b$
PPV =	$a / a+b = 1 - \text{FP-Rate}$
NPV =	$d / c+d = 1 - \text{FN-Rate}$

Die Werte können in Teilen von 1 oder in Prozent angegeben werden.

Die Größen Sensitivität und Spezifität eignen sich für den Vergleich verschiedener diagnostischer Methoden untereinander, vorausgesetzt allerdings, die Patienten, die mit dem Test untersucht werden, sind dieselben. Da häufig bestimmte Voraussetzungen des Patienten gerade zur Anwendung einer bestimmten diagnostischen Methode führen, ist die Vergleichbarkeit selten gegeben.

Eine wichtige Einflussgröße auf die Werte NPV, PPV, FN-Rate und FP-Rate ist, neben der Qualität des Tests, die Prävalenz des untersuchten Merkmals. Die Prävalenz bezeichnet alle Fälle, in denen ein Merkmal vorliegt.

$$\text{Prävalenz} = a+c / a+b+c+d$$

Mit zunehmender Prävalenz erhöht sich, bei gleichbleibender Qualität des Tests, die Falsch-Negativ-Rate, der NPV sinkt, gleichzeitig sinkt die Falsch-Positiv-Rate und der PPV steigt (Tab. 1.7).

In Metaanalysen werden Studien mit ungewöhnlichen Prävalenzen daher normalerweise nicht mit einbezogen (Gdeedo 1997, Detterbeck 2007).

<i>Prävalenz</i> ↑	<i>Prävalenz</i> ↓
FN-Rate ↑	FP-Rate ↓
NPV ↓	NPV ↑
FP-Rate ↓	FP-Rate ↑
PPV ↑	PPV ↓

Tabelle 1.7:

Abhängigkeit der Größen FN-Rate, NPV, FP-Rate und PPV von der Prävalenz eines Merkmals.

1.3 Mediastinoskopie

1.3.1 Zervikale Mediastinoskopie

1.3.1.1 Grundsätze

Bei der zervikalen Mediastinoskopie wird das vordere obere Mediastinum eröffnet. Der Zugang erfolgt über eine kleine Inzision im Bereich des Jugulums, über den das Mediastinoskop prätracheal eingeführt wird.

Der Eingriff wird immer in Intubationsnarkose durchgeführt. Er kann sowohl direkt vor einer geplanten Thorakotomie erfolgen (Schnellschnittverfahren), als auch in einem zeitlichen Abstand von mehreren Tagen. In den USA wird die Mediastinoskopie häufig ambulant durchgeführt, während sie in Europa meist einen Grund für die stationäre Aufnahme darstellt (Detterbeck 2007).

Für die Operation wird der Patient auf dem Rücken mit maximal rekliniertem Kopf gelagert. Dies erleichtert den Eingriff, insbesondere die Exploration der Subkarinalregion. Spezielle Kontraindikationen für die Mediastinoskopie sind eine große Struma, fehlende Rekliniierbarkeit des Kopfes durch starre Halswirbelsäule, ein Zustand nach Tracheotomie sowie ein Aneurysma im Bereich des Aortenbogens.

Erreicht werden mit der zervikalen Mediastinoskopie die beidseits paratrachealen und tracheobronchialen (Station 2 und 4) sowie die prätrachealen (Station 1 und 3) und die subkarinalen (Station 7) Lymphknoten. Bei günstigen Voraussetzungen können mit Hilfe des Linder-Dahan-Mediastinoskops bei der videoassistierten Mediastinoskopie zusätzlich die paraösophagealen Lymphknoten (Station 8) untersucht werden.

Nicht zugänglich sind dagegen die subaortalen und paraaortalen Lymphknoten (Station 5 und 6) sowie die Lymphknoten im Ligamentum pulmonale (Station 9).

1.3.1.2 Konventionelle zervikale Mediastinoskopie - Operationstechnik

Das konventionelle Mediastinoskop ist ein starres zylindrisches Spekulum mit einer distalen Beleuchtung. Verschiedene Modelle sind kommerziell erhältlich.

Nach einer etwa 3 bis 4 cm breiten Inzision in der Fossa jugularis wird die Trachealvorderwand dargestellt. Eine kleinere Struma kann in der Regel nach kranial verschoben werden. Die unmittelbar vor der Trachea liegende tiefe Halsfaszie wird gespalten und unterhalb dieser Faszie entlang der Trachea retroaortal mit dem Finger ein Raum geschaffen, in den man das Mediastinoskop einsetzen kann. Unter direkter Sicht wird mit einem stumpfen Saugstab weiter präpariert, wobei die Trachea als Leitschiene benutzt wird. Die Region prätracheal, subkarinal sowie paratracheal und tracheobronchial beidseits wird dargestellt. Mit Hilfe von Biopsiezangen werden Proben aus Lymphknoten oder Tumor entnommen. Ist man im Zweifel, ob es sich um einen Lymphknoten oder ein Blutgefäß handelt, muss die entsprechende Struktur mit einer Punktionskanüle vorpunktiert werden.

Bei Abschluss der Mediastinoskopie sollte weitgehend Blutrockenheit bestehen. Der Verschluss erfolgt in den meisten Kliniken mit resorbierbarem Nahtmaterial. Eine Redondrainage kann für 24 Stunden gelegt werden. Eine postoperative Überwachung der Kreislaufparameter ist für 4 bis 6 Stunden erforderlich. Eine Röntgen-Thoraxaufnahme ist nur bei auffälligem klinischen Verlauf oder Verdacht auf intraoperative Verletzung der Pleura notwendig (Maassen 1975, Leschber intern).

1.3.1.3 Videoassistierte Mediastinoskopie

Die videoassistierte Mediastinoskopie wurde erstmals 1993 von Toni Lerut öffentlich vorgestellt (De Leyn 2005). Ab 1989 entwickelte er gemeinsam mit der Firma Karl Storz (Tuttlingen, Deutschland) das erste Modell eines Video-Mediastinoskops. Das Lerut-Videomediastinoskop ähnelt einem herkömmlichen Mediastinoskop, in das eine Stablinsenoptik integriert ist, die das Operationsgebiet erfasst.

Die zuerst vorgestellte Operationstechnik zeigte noch keine großen Unterschiede zur herkömmlichen Methode (einhändiges Arbeiten). Der große Vorteil gegenüber dem konventionellen Mediastinoskop besteht in der besseren Sicht durch die eingebrachte Vergrößerungsoptik und die Verfolgung der Operation auf dem Bildschirm. Hierdurch wird die Sicherheit der Operation erhöht und die Ausbildung des assistierenden Chirurgen ermöglicht.

Die Technik des beidhändigen Arbeitens wurde erstmals 2002 von Hürtgen et al. beschrieben. Sie benutzten das seit 1992 von Albert Linder und Marcel Dahan gemeinsam mit der Firma Richard Wolf (Knittlingen, Deutschland) auf der Basis eines Spreizlaryngoskops entwickelte Modell eines Videomediastinoskops (Hürtgen 2002).

Im Gegensatz zu einem herkömmlichen Mediastinoskop besteht das Linder-Dahan-Videomediastinoskop aus zwei Halbröhren, die schnabelartig aufgespreizt werden können. Hierdurch entsteht ein vergrößertes Operationsfeld, das Platz zum bimanuellen Operieren bietet. Da der Operateur beim bimanuellen Operieren das Mediastinoskop nicht selbst in Position halten kann, ist eine Halterung für das Mediastinoskop vorgesehen, die sich auf dem Brustkorb des Patienten abstützt. Zumeist erfolgt jedoch die Positionierung des Gerätes durch den Assistenten.

Lymphknoten lassen sich hiermit viel genauer von umliegenden Strukturen wie Gefäßen abgrenzen und akkurater dissezieren, gefährdete Strukturen wie der N. laryngeus recurrens lassen sich besser visuell darstellen, was die Weiterentwicklung der Technik zur videoassistierten mediastinoskopischen Lymphadenektomie (VAMLA) ermöglichte.

Erste Erfahrungen mit elektrophysiologischem Neuromonitoring zur genaueren Differenzierung des N. laryngeus recurrens erlauben eine noch höhere Operationssicherheit (Leschber 2003).

Witte et al. schlugen 2006 den Begriff videoassistierte mediastinoskopische Chirurgie (VAMS, video-assisted mediastinoscopic surgery) vor, um als Parallele zur Entwicklung der VATS (video-assisted thoracoscopic surgery) die Entwicklung der Mediastinoskopie von einer diagnostischen Methode zu einer viel weiter einsetzbaren chirurgischen Methode zu kennzeichnen (Witte 2006).

Seit einigen Jahren setzt sich die videoassistierte Mediastinoskopie gegenüber der konventionellen Mediastinoskopie immer mehr durch. In der Literatur berichteten neben den deutschen Arbeitsgruppen von Hürtgen, Witte und Leschber auch französische (Venissac 2003), schweizerische (Lardinois 2003), spanische (Rami-Porta 2002) und polnische (Kudzdal 2007) Gruppen von der Benutzung des Linder-Dahan-Videomediastinoskops.

Die Verwendung des Lerut-Videomediastinoskop wurde von niederländischen (De Leyn 2005), britischen (Karthik 2005) und japanischen (Kimura 2003) Gruppen dokumentiert.

1.3.1.4 Videoassistierte mediastinoskopische Lymphadenektomie (VAMLA)

Der Begriff VAMLA wurde erstmals von Hürtgen et al. verwendet, die die Technik der videoassistierten Mediastinoskopie benutzten, um eine radikale Lymphadenektomie aller erreichbaren Lymphknoten durchzuführen (Hürtgen 2002). Leschber et al. und Witte et al. veröffentlichten weitere Erfahrungen mit der Methode (Leschber 2003, Witte 2007).

Das prätracheale, subkarinale, rechts paratracheale und rechts tracheobronchiale Kompartiment werden dabei en bloc reseziert; linksseitig erfolgt (wegen der Nähe des N. laryngeus recurrens) die Dissektion der einzelnen Lymphknoten des tracheobronchialen und paratrachealen Kompartiments.

Damit wird eine der offenen Lymphadenektomie vergleichbare Radikalität erreicht.

1.3.1.5 Mediastinoskopischer Ultraschall (MUS)

Hürtgen et al. stellten 2004 die Methode des mediastinoskopischen Ultraschalls vor. Dabei wird eine Ultraschallsonde durch das Linder-Dahan-Mediastinoskop geschoben. Damit wird die Untersuchung der großen prätracheal gelegenen Gefäße möglich, die nicht mittels endoösophagealer Sonographie dargestellt werden können. Als Indikation nannten die Autoren die mediastinale Ausbreitungsdiagnostik bei T4-Tumoren. Dies könnte insbesondere im Hinblick auf die Revision der T-Kriterien beim Staging des Lungenkarzinoms eine Bedeutung haben (siehe 1.1.5). In einer Studie an 12 Patienten konnte in drei Fällen mittels MUS eine computertomographisch verdächtige Tumorerkrankung ausgeschlossen werden. Die Patienten wurden erfolgreich R0-reseziert (Hürtgen 2004).

1.3.1.6 Komplikationen

Potentiell lebensbedrohliche Blutungen können auftreten bei einer intraoperativen Verletzung des Truncus brachiocephalicus, der die Trachea ventral kreuzt. Der Operateur muss daher eine Thoraxeröffnung und Versorgung der Verletzung fachgerecht durchführen können. Daneben sind venöse Blutungen aus der Vena azygos im rechten Tracheobronchialwinkel möglich. Verletzungen anderer Gefäße (Aorta, Pulmonalarterien, Bronchialarterien) sind selten.

Verletzungsgefährdet sind des Weiteren der Nervus laryngeus recurrens links paratracheal, die Trachea und der Ösophagus in der Subkarinalregion. Selten kommt

es durch Druck auf den N. vagus zur Bradykardie. Ein Pneumothorax durch Eröffnung der Pleura tritt extrem selten auf.

Die Komplikationsrate der konventionellen Mediastinoskopie wird in Übersichtsarbeiten mit 1,5 bis 2% und die Mortalität mit 0,4 bis 0,8% angegeben (Yasufuku 2007, Detterbeck 2007). Hammoud et al. berichteten in der größten Studie zur konventionellen Mediastinoskopie mit 2137 Patienten von nur 12 Komplikationen (0,56%) und vier Todesfällen (0,18%), wovon nur einer direkt durch die Operation verursacht wurde (Verletzung der Aorta). 7 der 12 Komplikationen betrafen Arrhythmien und Hypotension, dreimal traten Blutungen auf, einmal eine Ösophagusperforation und einmal ein Pneumothorax (Hammoud 1999).

Luke et al. untersuchten 1000 Patienten und dokumentierten 23 Komplikationen (2,3%), wovon drei eine Thorakotomie notwendig machten: zweimal Blutungen und eine Verletzung der Trachea. Andere Komplikationen waren Infektion, Pneumothorax und Arrhythmien (Luke 1986).

Gdeedo et al. berichteten bei 100 Patienten von nur einer Komplikation (Bronchospasmus), Leschber et al. bei 165 Patienten von 5 Komplikationen (jeweils Rekurrensparesen) (Gdeedo 1997, Leschber 2000).

<i>Studie</i>	<i>Komplikationsrate</i>
Hammoud 1999	0,56%
Luke 1986	2,30%
Gdeedo 1997	1,00%
Leschber 2000	3,00%

Tabelle 1.8

Komplikationsraten der konventionellen Mediastinoskopie

Angaben zu Komplikationen bei videoassistierten Mediastinoskopien finden sich in fünf Studien. In der Untersuchung von Venissac et al. betrug die Komplikationsrate 0,83% (2 von 240 Fällen), davon ein Mantelpneumothorax und eine Blutung aus dem Truncus brachiocephalicus, welche eine Sternotomie erforderlich machte (Venissac 2003).

Lardinois et al. dokumentierten eine Komplikationsrate von 3,7% (8 von 219), davon drei mal linksseitige Rekurrensparese, drei Fälle von Gefäßverletzungen, ein Fall einer Ösophagusverletzung und eine Wundinfektion (Lardinois 2003).

Hürtgen et al. führten 46 VAMLA durch und dokumentierten als einzige Komplikation eine linksseitige Rekurrensparese (Hürtgen 2002).

Leschber et al. verzeichneten bei 25 durchgeführten VAMLA in 3 Fällen Blutungen von mehr als 100 ml, die keine weiteren Maßnahmen erforderten (Leschber 2003).

Witte et al. führten insgesamt 226 videoassistierte Mediastinoskopien durch, davon waren 144 (63,7%) VAMLA. Sie berichten von 9 Komplikationen (entsprechend einer Komplikationsrate von 3,98%), davon fünf Rekurrensparesen (davon vier links und eine rechts), zwei Blutungen aus der V. azygos, die mediastinoskopisch zu stillen waren, eine Mediastinitis sowie eine arterielle Blutung, die im Rahmen einer gleichzeitig durchgeführten erweiterten Mediastinoskopie auftrat (Witte 2006).

<i>Studie</i>	<i>Komplikationsrate</i>
Venissac 2003	0,83%
Lardinois 2003	3,70%
Hürtgen 2002 (100% VAMLA)	2,20%
Leschber 2003 (100% VAMLA)	12%
Witte 2006 (63,7% VAMLA)	3,98%

Tabelle 1.9:

Komplikationsraten der videoassistierten Mediastinoskopie.

1.3.2 Erweiterte mediastinoskopische Verfahren

1.3.2.1 Anteriore Mediastinotomie und erweiterte Mediastinoskopie

Wie oben beschrieben, ermöglicht eine zervikale Mediastinoskopie keinen Zugang zu den Lymphknotenstationen 5 und 6. Dies ist insbesondere bei Tumoren im linken Oberlappen von Bedeutung.

Die klassische Methode, um diese Region zu erreichen, ist die 1966 von Chamberlain entwickelte anteriore Mediastinotomie, die über eine Inzision im zweiten Intercostalraum links parasternal einen Zugang zu den Lymphknoten des aortopulmonalen Fensters schafft. Die Operation wird in Allgemeinanästhesie und normalerweise unter stationären Bedingungen durchgeführt. Ein Mediastinoskop wird dabei nicht verwendet (Detterbeck 2007).

Ginsberg beschrieb 1987 mit der erweiterten Mediastinoskopie (extended mediastinocopy) erstmals eine Methode, die in einer Sitzung sowohl eine zervikale Mediastinoskopie als auch eine Untersuchung der Lymphknotenstationen 5 und 6 ermöglicht. Hierbei wird, nach Durchführung einer zervikalen Mediastinoskopie, der linksparaaortale Raum palpirt und das Mediastinoskop dorsal vom Truncus brachiocephalicus eingeführt, um Proben der Stationen 5 und 6 zu entnehmen bzw. eine direkte Mediastinalinfiltration zu evaluieren (Ginsberg 1987).

Daten zur Aussagekraft dieser Methoden sind nur in beschränktem Umfang vorhanden, da zum Teil keine Biopsien, sondern nur eine visuelle Inspektion erfolgten. Die Anzahl der dokumentierten Fälle ist gering.

Die vorhandenen Studien zeigen, dass die Kombination aus zervikaler Mediastinoskopie und erweiterter Mediastinoskopie zu einer Sensitivität von 69-76 % bei Tumoren im linken Lungenoberlappen führt. Die Kombination aus zervikaler Mediastinoskopie und anteriorer Mediastinostomie führte zu einer Sensitivität von 87% (Detterbeck 2007, Yasufuku 2007, Call 2008).

1.3.2.2 TEMLA

Die transzervikale erweiterte mediastinoskopische Lymphadenektomie (TEMLA) wurde 2005 von Kudzdal et al. erstmalig beschrieben. Es handelt sich um eine Operationsmethode, die eine komplette Lymphadenektomie aller mediastinalen Kompartimente ermöglicht. Über eine 5 bis 6 cm lange Inzision im Bereich des Jugulums und nach offener Präparation der großen mediastinalen Gefäße werden mit Hilfe des Linder-Dahan-Videomediastinoskops und eines Video-Thorakoskops sowohl die prätrachealen (Station 1), die retrovaskulären (Station 3), die paratrachealen und tracheobronchialen (Station 2 und 4 beidseits), die subkarinalen und paraösophagealen (Station 7 und 8) als auch die subaortalen und paraaortalen (Station 5 und 6) Lymphknoten entnommen (Kudzdal 2005).

Dieselbe Arbeitsgruppe veröffentlichte 2007 eine randomisierte prospektive Studie mit 41 Patienten, die TEMLA mit der videoassistierten Mediastinoskopie verglich. Die Anzahl falsch negativer Befunde war bei den videoassistierten Mediastinoskopien signifikant höher (fünf Fälle) als bei den Patienten, die mit TEMLA untersucht wurden (kein Fall). Die Sensitivität der TEMLA betrug 100%. Komplikationen wurden in der TEMLA-Gruppe in 8 Fällen beobachtet, davon viermal Pleuraerguss ohne Notwendigkeit der Punktion sowie ein Hämatothorax, eine Rekurrensparese, einmal

respiratorische Insuffizienz mit notwendiger Nachbeatmung und einmal Perforation eines Duodenalulkus. Bei den Patienten, die mit der videoassistierten Mediastinoskopie untersucht wurden, traten nur in zwei Fällen Komplikationen auf. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl war der Unterschied bei der Komplikationsrate nicht statistisch signifikant (Kudzdal 2007).

Veröffentlichungen zu TEMPLA erfolgten bisher nur von der oben beschriebenen Arbeitsgruppe.

Kritisch gesehen werden muss die hohe Invasivität der Methode und die komplizierte Operationstechnik, die eine Routineanwendung zum mediastinalen Staging nicht erwarten lassen. Im Hinblick auf eine mögliche prognostische Relevanz einer kompletten Lymphadenektomie handelt es sich aber um eine viel versprechende Methode.

1.3.3 Bedeutung der Mediastinoskopie beim klinischen Staging des Lungenkarzinoms

Die zervikale Mediastinoskopie als weit verbreitete, seit Jahren etablierte Operationsmethode mit geringer Komplikationsrate gilt als der Goldstandard des Lymphknotenstagings beim Lungenkarzinom (De Leyn 2007, Detterbeck 2007).

Grundsätzlicher Vorteil der Mediastinoskopie gegenüber bildgebenden Verfahren ist die Möglichkeit der histopathologischen Untersuchung der Lymphknoten, die methodisch bedingte falsch positive Befunde ausschließt und zu einer Spezifität und einem PPV von jeweils 100% führt. Daneben bietet sie die Möglichkeit einer direkten Kontrolle der lokalen Tumorausdehnung und -infiltration bei zentralen Tumoren.

Verschiedene Faktoren können die Aussagekraft der Mediastinoskopie negativ beeinflussen. Dazu zählt die Tatsache, dass aus anatomischen Gründen nicht alle für das Staging wichtigen Lymphknotenstationen untersucht werden können. Mit einer Anzahl falsch negativer Ergebnisse muss deshalb grundsätzlich gerechnet werden.

Neben diesen methodenimmanenten Grenzen führen aber noch weitere Faktoren zu einer Einschränkung der Aussagekraft: Die Menge des entnommenen Materials sowie der untersuchten Lymphknoten schwankt in Abhängigkeit vom Untersucher. Hierbei spielt der Ausbildungsgrad wie auch die Erfahrung eine große Rolle (Leschber 2000, Smulders 2005).

Die zuletzt genannten Punkte können durch die Einführung der Videotechnik positiv beeinflusst werden, da diese eine bessere Visualisierung der Strukturen, beidhändiges Arbeiten und dadurch einen höheren Anwenderkomfort sowie eine bessere Ausbildung ermöglicht. Verschiedene Autoren setzen sich daher für die Einführung der videoassistierten Mediastinoskopie als Standardmethode ein (Witte 2006, Martin-Ucar 2004, Lardinois 2003).

Als weitere Nachteile der Mediastinoskopie werden ihre relativ hohe Invasivität, die mit der Allgemeinanästhesie verbundenen Risiken sowie die verhältnismäßig hohen Kosten angesehen. Die Einsatzfähigkeit alternativer diagnostischer Verfahren beim mediastinalen Staging ist daher Objekt zahlreicher Untersuchungen.

1.3.4 Aussagekraft der Mediastinoskopie

In die Metaanalyse von Toloza et al. zur konventionellen Mediastinoskopie wurden 14 zwischen 1983 und 1999 durchgeführte Studien mit insgesamt 5687 Patienten aufgenommen (Toloza 2003). In die Metaanalyse von Detterbeck et al. fließen die Ergebnisse von 19 zwischen 1983 und 2003 durchgeführten Studien ein, wovon drei Studien mit videoassistierter Technik durchgeführt wurden (Detterbeck 2007).

<i>Studie</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Prävalenz</i>
Toloza 2003	81% (67-92%)	100%	100%	91% (80-97%)	37% (29-54%)
Detterbeck 2007	78% (40-97%)	100%	100%	89% (80-97%)	39% (15-71%)

Tabelle 1.10:

Aussagekraft von Mediastinoskopien in den Metaanalysen von Toloza et al. (2003) und Detterbeck et al. (2007). Angegeben ist der Mittelwert der beteiligten Studien, in Klammern die Minimal- und Maximalwerte.

Betrachtet man nur Studien, in denen Patienten mit radiologisch unauffälligem Mediastinum untersucht wurden, fällt eine geringere Sensitivität auf.

<i>Studie</i>	<i>Pat.</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Prävalenz</i>
Choi 2003	291	44%	100%	100%	91%	15%
Gürses 2002	67	40%	100%	100%	93%	15%

Tabelle 1.11:

Aussagekraft von Mediastinoskopien in zwei Studien, in die nur Patienten mit radiologisch unauffälligen Lymphknoten aufgenommen worden, zitiert nach Detterbeck 2007. Pat.= Patientenzahl

Die Anzahl der dokumentierten Videomediastinoskopien ist noch gering, sie lassen jedoch gegenüber der konventionellen Mediastinoskopie eine Verbesserung der Aussagekraft erkennen.

<i>Studie</i>	<i>Pat.</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Prävalenz</i>
Witte 2006	186	97%	100%	100%	98,4%	33,8%
Kimura 2003	125	84,4%	100%	100%	91,9%	36%
Venissac 2003	192	97,3%	100%	100%	93,6%	63,2%
Rami-Porta 2002	137	86%	100%	100%	90%	k.A.
Lardinois 2003	219	87%	100%	100%	93,7%	35,9%

Tabelle 1.12:

Aussagekraft von videoassistierten Mediastinoskopien. In der Studie von Witte et al. (2006) wurden 63,7% der Mediastinoskopien als VAMLA durchgeführt. Pat.= Patientenzahl

1.4 Alternative Stagingverfahren

1.4.1 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren haben grundsätzlich den Vorteil einer nur geringen Belastung des Patienten. Nachteilig ist die fehlende histopathologische Gewebsuntersuchung.

1.4.1.1 Computertomographie

Die Computertomographie des Thorax (CT) ist heute die Basisuntersuchung für Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom, da es sich um eine weit verbreitete, quasi überall zugängliche Methode handelt, die für die Differenzierung der T-, N- und M-Faktoren von großem Nutzen ist. Für die Diagnostik des Lungenkarzinoms ist die Kontrastmittelgabe bei fehlender Kontraindikation obligat.

Die CT erlaubt eine präzise Messung der Tumorgröße sowie den Nachweis auch geringer Ergussmengen und dient der Evaluation einer Tumorerfiltration der Pleura, der Thoraxwand, des Zwerchfells und mediastinaler Strukturen.

Eine Metastasierung mediastinaler Lymphknoten (N-Deskriptor) wird in der CT im Wesentlichen aufgrund der Größe der Lymphknoten beurteilt. Dabei gibt es keine Grenze, die es erlaubt, einen Lymphknoten eindeutig als benigne oder maligne zu klassifizieren. Benigne Lymphknoten können in Folge von Entzündungen vergrößert sein, während bei mikroskopischer Metastasierung die Lymphknoten radiologisch unauffällig sind. Am besten etabliert ist eine Größe von > 1 cm im Querdurchmesser als Malignitätskriterium, da damit die höchste Genauigkeit sowohl bezüglich Sensitivität als auch Spezifität erreicht werden (Silvestri 2007).

In die Metaanalyse von Toloza et al. fließen die Ergebnisse von 20 Studien zur Evaluation der CT beim mediastinalen Lymphknotenstaging mit insgesamt 3438 Patienten ein (Toloza 2003).

<i>Studie</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Prävalenz</i>
Toloza 2003	57%	82%	56%	83%	28%
	(49-66%)	(77-86%)	(26-84%)	(63-93%)	(18-50%)

Tabelle 1.13:

Aussagekraft der Computertomographie beim mediastinalen Staging in der Metaanalyse von Toloza et al., 2003. Angegeben ist der Mittelwert der beteiligten Studien, in Klammern die Minimal- und Maximalwerte

Hier werden die diagnostischen Grenzen der CT offensichtlich: Ein PPV von 56 % entspricht einer Rate falsch positiver Befunde von 44%, das bedeutet, dass 44% aller nach CT-Kriterien metastasenverdächtigen Lymphknoten gutartig sind. Korrelierend dazu entspricht eine NPV von 83% einer Rate falsch negativer Befunde von 17%, was bedeutet, dass 17% aller nach CT-Kriterien normalen Lymphknoten metastatisch befallen sind.

Andere Untersuchungen ergaben, dass bei 5-15% der in der CT als T1N0 eingestuften Patienten nach chirurgischem Lymphknotensampling dennoch ein Tumorbefall mediastinaler Lymphknoten festgestellt wird (Dickgreber 2008).

Diese Tatsachen zeigen, dass die CT-Thorax allein ein nur unzureichendes Verfahren zum mediastinalen Lymphknotenstaging darstellt. Ihr großer Nutzen liegt nicht in der Prädiktion mediastinaler Lymphknotenmetastasierung, sondern vor allem in einer anatomischen Analyse, die eine Entscheidung über weitere diagnostische Maßnahmen ermöglicht. Allgemein anerkannt ist daher die Notwendigkeit weiterer diagnostischer Maßnahmen, wenn die Diagnose einer Lymphknotenmetastasierung eine Konsequenz für die Therapie hat (Silvestri 2007, De Leyn 2007, Diederich 2006).

1.4.1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Untersuchungen zur MRT bezüglich des mediastinalen Stagings beim Lungenkarzinom bestätigen eine der Computertomographie ähnliche Aussagekraft (Silvestri 2007).

In bestimmten Situationen ist die MRT der CT allerdings überlegen: eine Tumorerkrankung von Mediastinum, Thoraxwand, Zwerchfell oder Wirbelkörpern kann

mit der MRT aufgrund des höheren Weichteilkontrastes besser erkannt werden (Bittner 1998). Auch für cerebrale Metastasen und Meningeosis carcinomatosa hat die MRT eine höhere Sensitivität als die CT (Laurent 1988).

Die MRT wird jedoch nicht als erstes Schnittbildverfahren in der Routinediagnostik des Lungenkarzinoms eingesetzt. Gründe hierfür sind die schlechtere Verfügbarkeit, die deutlich höheren Kosten, die erheblich längeren Untersuchungszeiten und bestimmte Kontraindikationen wie z.B. Herzschrittmacher (Silvestri 2007, De Leyn 2007, Diederich 2006).

Allgemein anerkannt ist, dass die MRT wie auch die CT aufgrund ihrer unzureichenden Aussagekraft keine Alternative zur Mediastinoskopie darstellt (Silvestri 2007).

1.4.1.3 FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) und FDG-PET/CT

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein auf der biologischen Aktivität von Zellen basierendes nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren, das seit den 1990er Jahren zum Staging des Lungenkarzinoms eingesetzt wird. Aufgrund ihrer relativ hohen Kosten und eingeschränkten Verfügbarkeit kommt die FDG-PET in Deutschland nicht routinemäßig zum Einsatz (Diederich 2006).

Lungenkarzinomzellen weisen eine erhöhte zelluläre Glukoseaufnahme und Glykolyse auf. Um dies bildgebend zu nutzen, wird radioaktiv markierte Glukose (18-F-fluoro-2-deoxy-D-Glukose = FDG) eingesetzt, welche denselben Stoffwechselmechanismen unterliegt wie Glukose. FDG wird von der Hexokinase zu 18-F-FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Da in den Tumorzellen jedoch eine geringere Dephosphorylierung durch die Glukose-6-Phosphatase stattfindet, kommt es in ihnen zur Kumulation von 18-F-FDG-6-Phosphat, dessen Konzentration mit einer PET-Kamera gemessen werden kann. Es werden also nicht anatomische Strukturen, sondern metabolische Aktivitäten dargestellt.

Die FDG-PET gilt derzeit als das sensitivste nicht invasive Verfahren zur Detektion von Tumormanifestationen in den verschiedenen Organen mit Ausnahme des Gehirns. Da es sich um eine Ganzkörperuntersuchung handelt, beschränkt sich ihre Bedeutung nicht auf das mediastinale Staging, sondern sie dient zugleich der Detektion von Fernmetastasen. Für das Lungenkarzinom konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der PET in bis zu 8% der Fälle mit als resezierbar angesehenem Tumor eine durch die

konventionellen Methoden nicht entdeckte Fernmetastasierung diagnostiziert wurde (Silvestri 2007).

Eine große Anzahl von Studien widmete sich seit den 1990er Jahren der Evaluation der PET als Stagingverfahren mediastinaler Lymphknoten. Toloza et al. führten eine Metaanalyse von 18 Studien (1991 bis 2001) mit insgesamt 1045 Patienten durch (Toloza 2003). Silvestri et al. nahmen in ihre Metaanalyse 44 Studien auf, die zwischen 1994 und 2006 insgesamt 2864 Patienten untersuchten (Silvestri 2007).

<i>Studie</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Prävalenz</i>
Toloza 2003	84%	89%	79%	93%	32%
	(78-89%)	(83-93%)	(40-100%)	(75-100%)	(5-56%)
Silvestri 2007	74%	85%	k.A.	k.A.	28%
	(69-79%)	(82-88%)			(5-100%)

Tabelle 1.14:

Aussagekraft der FDG-Positronenemissionstomographie beim mediastinalen Staging in den Metaanalysen von Toloza 2003 und Silvestri 2007. Angegeben ist der Mittelwert der beteiligten Studien, in Klammern die Minimal- und Maximalwerte. k.A. = keine Angaben

Interessant ist, dass die Ergebnisse sich von 2003 zu 2007 verschlechtert haben. Ursache hierfür dürfte die weitere Verbreitung der Methode auch an nicht hochspezialisierten Zentren sein.

Falsch positive Befunde treten bei der PET auf, wenn entzündliche Prozesse vorliegen, da diese ebenfalls einen erhöhten Glukosestoffwechsel aufweisen. Diese Tatsache schränkt die Aussagekraft der PET für das mediastinale Staging ein. Sowohl Tuberkulose und Retentionspneumonie als auch chronisch-entzündliche Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis führen zu einer erniedrigten Spezifität. Unter anderem führt dies zu einer deutlich eingeschränkten Einsatzfähigkeit der PET in Ländern, in denen die Tuberkulose endemisch verbreitet ist (Konishi 2003, Kim YK 2007).

Diabetes mellitus Typ II ist mit einer erniedrigten Sensitivität der PET verbunden, da erhöhte Serumglukosewerte zu einer erniedrigten 18-F-FDG-Aufnahme durch die Tumorzellen führen (Al Sarraf 2007). Auch hoch differenzierte niedrig-maligne Tumoren, wie zum Beispiel Karzinoid-Tumoren, führen wegen der relativ geringen Stoffwechselaktivität zu vermehrt falsch negativen Befunden (Daniels 2007).

Gould et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass sich Sensitivität und Spezifität der PET in Abhängigkeit vom Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten in der CT insofern verändern, dass die Sensitivität der PET bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten auf bis zu 100% steigt, jedoch die Spezifität auf 78% sinkt. Das bedeutet, dass bei knapp einem Viertel der Patienten ein falsch positiver Befund erhoben wird, was eine histopathologische Verifizierung positiver Befunde notwendig macht (Gould 2003).

Nachteilig ist bei der FDG-PET zudem die unzureichende Auflösung, so dass erst Läsionen in einer Größenordnung von 7-10 mm erkannt werden. Im Mediastinum führt das dazu, dass zwar Lymphknotenstationen differenziert werden, aber nicht einzelne Lymphknoten detektiert werden können, was zielgerichtete weitere Maßnahmen erschwert.

In den letzten Jahren sind vermehrt integrierte PET/CT-Geräte auf den Markt gekommen, deren Vorteil darin besteht, dass Areale mit erhöhter metabolischer Aktivität durch die identische Position des Patienten präzise anatomisch zugeordnet werden können. Es zeigte sich, dass die integrierte Kombination aus CT und PET gegenüber sowohl CT als auch PET hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität Vorteile hat (Freudenberg 2007, Kim ES 2007). Die neueren Studien beziehen sich daher meist auf diese Methode (Lardinois 2003, Weder 2003, Antoch 2003, De Leyn 2006).

Tournoy et al. veröffentlichten eine prospektive Studie zur Genauigkeit der PET-CT beim mediastinalen Staging, sie schlussfolgern, dass auch mit der PET-CT der histopathologische Gewebefund nicht ersetzt werden kann, da sowohl Sensitivität als auch Spezifität (84% bzw. 85%) nicht ausreichend seien (Tournoy 2007).

Diese Untersuchungen spiegeln sich auch in den Leitlinien des American College of Chest Physicians (ACCP) wider, die ein invasives Staging mediastinaler Lymphknoten bei allen potentiell operablen Patienten, unabhängig vom PET-Befund, empfehlen, ausgenommen Patienten mit peripherem Tumor, normalen Lymphknoten in der CT und negativem PET-Befund (Detterbeck 2007).

Die Richtlinien der European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) schränken diese Empfehlungen jedoch noch weiter ein: eine histopathologische Abklärung sollte unabhängig von den bildgebenden Befunden immer erfolgen, wenn es sich um ein bronchioloalveoläres Karzinom handelt bzw. in den Fällen, in denen der Primärtumor eine nur geringe metabolische Aktivität im PET zeigt (De Leyn 2007).

Während also allgemein akzeptiert ist, dass in den oben genannten Fällen das Staging mittels PET-CT nicht ausreichend akkurat ist und eine histopathologische Verifizierung des Lymphknotenstatus notwendig ist, bezieht sich die aktuelle Diskussion vor allem auf die Art der Gewebsentnahme.

1.4.2 Minimalinvasive Verfahren

Minimalinvasive Verfahren haben zwei wesentliche Vorteile:

a) Gegenüber der Mediastinoskopie die geringere Invasivität. Eine Intubationsnarkose ist nicht notwendig, die Untersuchung wird in Analgosedierung und ambulant durchgeführt.

b) Gegenüber den bildgebenden Verfahren die Möglichkeit der Probenentnahme, die zu einer Spezifität und einem PPV von nahezu 100% führen.

Zum Staging des Lungenkarzinoms bieten sich zwei minimalinvasive Verfahren an: EUS-FNA und EBUS-FNA.

1.4.2.1 EUS-FNA

Der Einsatz endosonographischer Methoden ist aus Kardiologie und Gastroenterologie bekannt. Seit über 20 Jahren wird die transösophageale ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration (endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA) beim Lymphknotenstaging des Ösophaguskarzinoms eingesetzt. Seit Mitte der 1990er Jahre wird sie auch zum Staging des Lungenkarzinoms verwendet (Günther 2008).

Mit dieser Methode kann insbesondere das hintere obere und das untere Mediastinum mit den Lymphknotenstationen 4 links, 5, 6, 7, 8 und 9 untersucht und gegebenenfalls punktiert werden. Besonders bei linksseitigen Tumoren kommt der EUS-FNA deshalb eine Bedeutung zu. Die prätrachealen und rechts paratrachealen Lymphknoten sind allerdings nicht erreichbar. Ein Vorteil der EUS-FNA ist die Möglichkeit, Nebennierenvergrößerungen durch Punktion histologisch abzuklären (Herth, Rabe 2006, Boddter 2009).

Es handelt sich insgesamt um eine komplikationsarme Methode. In sechs Studien mit insgesamt 369 Patienten trat nur eine Komplikation auf (Detterbeck 2007). Neben Fieber wird über selbstlimitierende Blutungen berichtet, in einem publizierten Fall trat nach Punktion eines großen nekrotischen Lymphknotens eine Mediastinitis auf (Aerts 2008).

In den letzten Jahren häufen sich Veröffentlichungen zahlreicher Arbeitsgruppen zu dieser minimalinvasiven Methode. Manche Autoren setzen sich ausdrücklich dafür ein, EUS-FNA als neuen „Goldstandard“ für das mediastinale Staging zu etablieren (Larsen 2004).

Die Metaanalysen der vorhandenen Studien zur EUS-FNA zeigen, dass die Methode eine hohe Sensitivität und Spezifität hat (Detterbeck 2007, Toloza 2003, Micames 2007). In einer Vergleichsstudie zwischen PET, CT und EUS-FNA konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der EUS-FNA in etwa der der PET entspricht bei deutlich besserer Spezifität (Fritscher-Ravens 2003).

Einschränkend muss man jedoch berücksichtigen, dass in die meisten Studien überwiegend Patienten mit vergrößerten Lymphknoten in Stationen, die für EUS-FNA erreichbar sind, aufgenommen wurden. Die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen liegt mit 61-69% deutlich höher als in den Studien für die Mediastinoskopie. Bei radiologisch unauffälligen Lymphknoten sinkt die Sensitivität der Methode (vgl. Tabelle 1.17). Der Anstieg des NPV bei dieser Untergruppe ist durch die niedrigere Prävalenz zu erklären (siehe 1.2).

<i>Studie</i>	<i>Pat.</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Prävalenz</i>
Detterbeck 2007	1003	84% (45-100%)	99,5% (88-100%)	99,3% (93-100%)	81% (30-100%)	61% (33-85%)
Toloza 2003	215	88% (87-100%)	91% (88-100%)	98% (96-100%)	77% (68-100%)	69% (63-79%)
Micames 2007	1201	83% (78-87%)	97% (96-98%)	98% (97-99%)	78% (73-83%)	61% (33-85%)

Tabelle 1.15:

Aussagekraft der EUS-FNA beim mediastinalen Staging in den Metaanalysen von Detterbeck et al. 2007, Toloza et al. 2003 und Micames et al. 2007. Angegeben ist der Mittelwert der beteiligten Studien, in Klammern die Minimal- und Maximalwerte. Pat. = Patientenzahl

<i>Studie</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Prävalenz</i>
Detterbeck 2007	87%	98%	98%	78%	68%
Micames 2007	90%	97%	99%	78%	73%

Tabelle 1.16:

Aussagekraft der EUS-FNA beim mediastinalen Staging bei Studien mit computertomographisch nachweisbaren Lymphknotenvergrößerungen in den Metaanalysen von Detterbeck et al. 2007 und Micames et al. 2007.

<i>Studie</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Prävalenz</i>
Detterbeck 2007	66%	100%	100%	86%	36%
Micames 2007	58%	98%	94%	81%	35%

Tabelle 1.17:

Aussagekraft der EUS-FNA beim mediastinalen Staging bei Studien mit computertomographisch unauffälligen Lymphknoten in den Metaanalysen von Detterbeck et al. 2007 und Micames et al. 2007.

EUS-FNA als Alternative zur Mediastinoskopie

Verschiedene Studien mit unterschiedlichen Ansätzen vergleichen die EUS-FNA mit der Mediastinoskopie.

Larsen et al. veröffentlichten eine (allerdings nicht randomisierte) Vergleichsstudie von EUS-FNA und Mediastinoskopie und kamen zu dem Ergebnis, dass die EUS-FNA der Mediastinoskopie in der Untersuchung der beidseits paratrachealen/tracheobronchialen und der subkarinalen Lymphknoten weit überlegen ist (Larsen 2005). Betrachtet man jedoch die in ihrer Studie ermittelte Sensitivität der Mediastinoskopie (33% für die Stationen 2 und 4, 7% für die Station 7), muss die Aussage der Autoren relativiert werden, da die Gesamtstudienlage zur Mediastinoskopie deutlich bessere Ergebnisse zeigt.

Witte et al. verglichen in ihrer Studie EUS-FNA mit radikaler Lymphadenektomie (entweder durch VAMLA oder im Rahmen der Tumorresektion) und kamen zum gegenteiligen Ergebnis: während die EUS-FNA sich als sehr nützlich zum Staging der mediastinoskopisch nicht erreichbaren Lymphknotenstationen 5 und 6 erwies, betrug die Gesamt-Sensitivität der EUS-FNA nur 72,6% (NPV 74,7%). Die Autoren stellten fest, dass durch eine Unterlassung der Mediastinoskopie in 13,3% eine mediastinale

Lymphknotenbeteiligung übersehen worden wäre. Zusammenfassend schlussfolgern sie, dass es sich bei der EUS-FNA um eine zur Mediastinoskopie komplementäre nützliche Untersuchung handelt (Witte 2008). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine prospektive Multicenterstudie, die zeigen konnte, dass die Kombination von EUS-FNA und Mediastinoskopie in 36% eine N2/3-Situation nachwies gegenüber 20% bei alleiniger Mediastinoskopie (Annema 2005).

Tournoy et al. führten eine Studie mit 40 Patienten durch, bei der die Patienten randomisiert zwei Gruppen zugeordnet wurden: Patienten der Gruppe 1 wurden nur mediastinoskopiert, bei den Patienten der Gruppe 2 wurde zunächst eine EUS-FNA und, bei negativem Ergebnis, zur Kontrolle eine Mediastinoskopie durchgeführt. Die Autoren wiesen nach, dass die Einführung der EUS-FNA bei einem Vorgehen wie in Gruppe 2 eine Mediastinoskopie in 2/3 der Fälle vermeidbar macht (Tournoy 2008). Allerdings kann nicht geschlussfolgert werden, dass diese Zahlen für alle Tumorstadien gelten, da bei fast allen der eingeschlossenen Patienten ein radiologischer N2 oder N3-Befund vorlag (Detterbeck 2008).

Eine kürzlich publizierte Kostenanalyse zeigte anhand von Daten aus den USA einen deutlichen Vorteil der EUS-FNA gegenüber der Mediastinoskopie (Harewood 2009). Da die Mediastinoskopie in Deutschland zumeist mit einem Krankenhausaufenthalt verbunden ist, ist ein noch größerer Unterschied anzunehmen.

Diese Studien sprechen für die Einführung der EUS-FNA bei ausgewählten Patienten vor Durchführung einer Mediastinoskopie. In den Leitlinien der ACCP wird EUS-FNA als eine Alternative zur Mediastinoskopie empfohlen, wenn es darum geht, eine radiologisch nachweisbare mediastinale Tumordinfiltration zu bestätigen. Ein negatives Ergebnis sollte durch eine Mediastinoskopie kontrolliert werden. Dies ist begründet durch den relativ niedrigen NPV bei CT-morphologisch vergrößerten Lymphknoten (Detterbeck 2007).

Ein bedenkenswerter Diskussionspunkt ist die Verfügbarkeit der Methode. Die EUS-FNA wurde von Gastroenterologen entwickelt; sie erfordert Erfahrungen nicht nur in der Ösophagogastroskopie, sondern auch in der Endosonographie, die bei Pulmologen/Thoraxchirurgen selten vorhanden sind. Zusätzlich gehört eine endosonographische Ausrüstung in pulmologischen Zentren nicht zum Standard. Es bleibt somit offen, ob sich die Methode in der Grundversorgung von Patienten weiter durchsetzen wird.

1.4.2.2 EBUS-FNA

Die endobronchiale ultraschallgestützte Feinnadelaspiration (EBUS-FNA) ist eine Weiterentwicklung der transbronchialen Nadelaspiration (TBNA), die schon seit 1949 zur Diagnostik pulmonaler Tumoren und mediastinaler Lymphknoten eingesetzt wird. Während die TBNA eine Blindpunktion ist, bei der sich der Untersucher lediglich an anatomischen Strukturen orientieren kann, ermöglicht der endobronchiale Ultraschall eine visuelle Beurteilung mediastinaler Lymphknoten und eine gezielte Punktion. EBUS kann unter Analgosedierung durchgeführt werden. Mit einer Ultraschallfrequenz von 20 MHz wird eine Eindringtiefe von 4-5 cm erreicht.

1990 erfolgte die Erstbeschreibung der endobronchialen Ultraschallanwendung. Zunächst wurde EBUS mittels radiärer Minisonden entwickelt. Die Minisonden können durch den Arbeitskanal eines Standardbronchoskops in die peripheren Atemwege eingeführt werden. Der radiäre EBUS wird vor allem zur Beurteilung der Ausdehnung bzw. Infiltration von Läsionen im Bereich der Tracheobronchialwand eingesetzt (Eberhardt 2008).

2003 wurden die ersten Erfahrungen mit endobronchial-ultraschallgestützten Feinnadelaspirationen (EBUS-FNA) zur Diagnostik mediastinaler Raumforderungen veröffentlicht (Herth 2003, Krasnik 2003). In den ersten Jahren wurde der Lymphknoten zwar endosonographisch dargestellt, dann jedoch „blind“ punktiert, da die Ultraschallsonde während der Punktion aus dem Bronchoskop entfernt werden musste. 2006 wurde von Herth eine Methode vorgestellt, mit der man die Punktion unter sonographischer Sicht durchführen kann (Herth, Eberhardt 2006). Hierfür ist ein spezielles Bronchoskop mit Ultraschallsonde (Seitblickoptik) und einem Arbeitskanal für die Punktionsnadel erforderlich.

Mit Hilfe der EBUS-FNA können die Lymphknotenstationen 3 (prätracheal), 2/4 rechts und links, 7 (subkarinale Lymphknoten) und 10 (hiläre Lymphknoten) punktiert werden. Wesentlicher Vorteil der EBUS-FNA gegenüber der Mediastinoskopie ist die geringere Invasivität bei ähnlichem Spektrum erreichbarer Lymphknoten. Gegenüber der EUS-FNA ist vorteilhaft, dass dem Patienten in vielen Fällen eine zusätzliche Untersuchung erspart bleibt, da die EBUS-FNA in der gleichen Sitzung wie die ohnehin erforderliche diagnostische Bronchoskopie erfolgen kann.

Die Literatur zur EBUS-FNA ist wegen der erst kürzlich entwickelten Technik noch sehr begrenzt, jedoch ist eine zunehmende Bedeutung der Methode abzusehen. Die in die

Metaanalyse von Detterbeck et al. eingeflossenen acht Studien mit insgesamt 918 Patienten zeigen eine der Mediastinoskopie ebenbürtige Sensitivität. Die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen lag mit durchschnittlich 68% sehr hoch (Detterbeck 2007). Keine der Studien hat bisher schwerer Komplikationen dokumentiert.

<i>Studie</i>	<i>Pat.</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Prävalenz</i>
Detterbeck	918	90%	100%	100%	80%	68%
2007		(79-95%)			(67-99%)	(17-82%)

Tabelle 1.18:

Aussagekraft der EBUS-FNA beim mediastinalen Staging in der Metaanalyse von Detterbeck et al. (2007). Angegeben ist der Mittelwert der beteiligten Studien, in Klammern die Minimal- und Maximalwerte.

Pat. = Patientenzahl

Herth et al. veröffentlichten eine Studie, in der die Aussagekraft der EBUS-FNA bei Patienten mit mediastinalen Lymphknoten < 1 cm untersucht wird (Herth, Ernst 2006). Sie fanden, bei einer Prävalenz für Lymphknotenmetastasen von 21%, eine hohe Sensitivität (92,3%) und niedrige FN-Rate (3,7%). Ähnlich gute Ergebnisse erbrachte ihre Studie von 2008 (Herth 2008), bei der EBUS-FNA bei Patienten mit sowohl in der CT als auch in der PET unauffälligem Mediastinum eingesetzt wurde (bei einer Prävalenz von 6% betrug die Sensitivität 89% und der NPV 98,9%). Bisher sind dies die einzigen Studien, die die Sensitivität der EBUS-FNA bei radiologisch unauffälligem Mediastinum untersuchten.

2009 publizierte diese Arbeitsgruppe eine Studie, die die Verwendbarkeit der Methode zur Analyse radiologisch vergrößerter hilärer Lymphknoten (Stationen 10 und 11) demonstrierte. Die Sensitivität betrug 91%, der PPV 96% (Ernst 2009).

Diese exzellenten Ergebnisse spiegeln die Treffsicherheit der Methode unter idealen Bedingungen an einem spezialisierten Zentrum wider. Inwieweit sie sich in der allgemeinen Praxis bestätigen, muss weiter erforscht werden. Die Untersuchungsmethode erfordert langjährige Erfahrung, da die Technik schwierig zu erlernen ist. Umfassende Kenntnisse der komplexen Anatomie des Mediastinums und möglicher Bewegungsartefakte, z.B. durch Atembewegungen, sind notwendig (Eberhardt 2008). Weitere Faktoren, die die Treffsicherheit der EBUS-FNA

beeinflussen, sind die Größe der Lymphknoten, die Anzahl der Punktate, der Durchmesser der verwendeten Nadeln sowie die Verfügbarkeit einer sofortigen zytologischen Untersuchung des gewonnenen Materials eine Rolle (Herth, Rabe 2006).

EBUS-FNA im Vergleich zur Mediastinoskopie

Der direkte Vergleich zwischen EBUS-FNA und Mediastinoskopie erfolgte erstmals 2008 durch eine prospektive Cross-over-Studie, die Vorteile der EBUS-FNA gegenüber der Mediastinoskopie gezeigt hat (Ernst 2008). Die Sensitivität und der NPV für die EBUS-FNA betragen in dieser Studie 87 bzw. 78%, für die Mediastinoskopie 68 bzw. 59%. Es ist kritisch anzumerken, dass die in dieser Studie verzeichneten Ergebnisse der Mediastinoskopie nicht den langjährigen Ergebnissen entsprechen (durchschnittliche Sensitivität 78%, NPV 89%, vgl. Detterbeck 2007).

Die Autoren legen dar, dass die Trefferquote gerade bei den subkarinalen Lymphknoten zugunsten der EBUS-FNA differierte, was für eine unzureichende Probenentnahme in diesem Bereich bei der Mediastinoskopie spricht. Die Mediastinoskopie wurde in konventioneller Technik durchgeführt. Einmal mehr zeigt sich hier, dass eine Standardisierung der mediastinoskopischen Technik notwendig ist, um eine Vergleichbarkeit mit den anderen Methoden herzustellen. Anzumerken ist außerdem, dass in dieser Studie die EBUS-FNA zum Teil in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde, was einen der Vorteile der minimalinvasiven Methode ausschaltet. In die Studie wurden zudem nur Patienten aufgenommen, die in der CT eine Vergrößerung der durch EBUS-FNA erreichbaren Lymphknoten (Station 2, 4 und 7) zeigten.

Die Kosten der EBUS-FNA sind, ähnlich wie die der EUS-FNA, geringer als die der Mediastinoskopie. Eine vergleichende Untersuchung liegt hierzu bisher nur aus den USA vor (Harewood 2009). Derzeit dürften die hohen Anschaffungskosten für Ultraschallbronchoskope jedoch die Verbreitung der Methode limitieren.

Es ist festzuhalten, dass die EBUS-FNA eine potentiell, aber keinesfalls nachgewiesen bessere Alternative zur Mediastinoskopie beim Staging des Mediastinums darstellt. Weitere vergleichende Untersuchungen und eine Verbreitung der Methode auch in Krankenhäuser der Grundversorgung sind abzuwarten. Ebenso wie für die EUS-FNA empfehlen die aktuellen Leitlinien auch für die EBUS-FNA eine weitere Abklärung mittels Mediastinoskopie bei negativem Untersuchungsbefund (Detterbeck 2007).

1.4.2.3 Kombination EUS-FNA und EBUS-FNA

In verschiedenen Studien wurden in letzter Zeit EUS-FNA und EBUS-FNA kombiniert, um auf diese Weise das gesamte Mediastinum endosonographisch zu untersuchen und operative Stagingprozeduren zu umgehen.

Vilman et al. erreichten in ihrer Untersuchung an 33 Patienten eine Genauigkeit von 100%, wobei die negativen Befunde bei 4 von 11 Patienten nicht histologisch verifiziert wurden (Vilman 2005).

Wallace et al. berichten in ihrer Studie von einer Sensitivität von 93% und einem NPV von 97% bei der Verwendung der Kombination beider Methoden (Wallace 2008). Einschränkung ist hier darauf hinzuweisen, dass in 57 von 99 Patienten (58%) mit negativem Resultat der minimalinvasiven Punktion keine operative Verifikation erfolgte, wie in den Leitlinien der ACCP gefordert. Zudem bestand bei 47% der in die Studie eingeschlossenen 138 Patienten kein pulmonaler Primärtumor, die radiologischen Befunde werden nicht differenziert dargestellt, so dass anzunehmen ist, dass es sich um ausgewählte Patienten mit großen mediastinalen Raumforderungen handelte. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf eine durchschnittliche Patientenpopulation mit Lungenkarzinom ist somit nicht gegeben (Galletta 2008, Annema 2008).

Da sich EUS-FNA und EBUS-FNA gegenseitig ergänzen, was die Erreichbarkeit der verschiedenen Lymphknotenstationen betrifft, ist die Kombination beider Methoden trotzdem ein viel versprechender Ansatz und könnte bei idealen Bedingungen eine minimalinvasive Alternative zur Mediastinoskopie darstellen.

Bezüglich der Kosten kommen Harewood et al. unter Berücksichtigung der Sensitivität zu dem Ergebnis, dass bei radiologisch vergrößerten Lymphknoten eine initiale Kombination aus EUS-FNA und EBUS-FNA die kostengünstigste Variante sowohl gegenüber der Mediastinoskopie als auch gegenüber EUS-FNA und EBUS-FNA einzeln darstellt (Harewood 2009).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die langjährige Erfahrung mit der Mediastinoskopie, ihre niedrige Komplikationsrate und hohe Spezifität haben zu ihrer weiten Verbreitung geführt. Neuentwickelte Methoden wie die PET haben die Mediastinoskopie nicht verdrängen können, sie gilt auch

weiterhin als der Goldstandard des mediastinalen Stagings (Detterbeck 2007, De Leyn 2007).

Mehrere Faktoren sind jedoch im Vergleich mit den alternativen Methoden kritisch zu betrachten. Hierzu zählen die Invasivität, die anatomischen Grenzen, die relativ hohe Falsch-Negativ-Rate, die fehlende Standardisierung und die Kosten der Methode. Der Einsatz der Mediastinoskopie ist deshalb in den letzten Jahren einer kontroversen Diskussion unterworfen (Rusch 2005, Wigle 2008). Die Weiterentwicklung der Mediastinoskopie zu einem videoassistierten Operationsverfahren ist dabei bisher wenig berücksichtigt worden. Auch aktuelle Untersuchungen ziehen zum Vergleich nicht die Videomediastinoskopie, sondern das konventionelle Verfahren heran (Ernst 2008). Wenn die Mediastinoskopie ihrer Stellung als Vergleichsstandard für weniger invasive Stagingmethoden gerecht werden soll, ist eine Standardisierung der Mediastinoskopie notwendig (Leschber 2008). Hierfür bietet die videoassistierte Mediastinoskopie wichtige Vorteile, da sie die Ausbildung erleichtert und durch den größeren Anwenderkomfort die Operationssicherheit erhöht. Der Einfluss der individuellen Erfahrung des Operateurs auf die Qualität der Gewebeproben könnte damit reduziert werden.

Die bisher ermittelten Daten zur Videomediastinoskopie sprechen für eine Verbesserung der Aussagekraft bei gleichbleibend niedriger Komplikationsrate. Ein Vergleich mit der konventionellen Methode ist aber bisher nur unter Vorbehalt möglich, da sich in den Studien neben der verwendeten Technik auch die Prävalenz mediastinaler Lymphknotenmetastasen und die Indikationsstellung unterschied.

Die vorliegende Arbeit hat zur Zielsetzung, einen Beitrag zur Evaluation der videoassistierten Mediastinoskopie zu leisten, indem die Methode direkt mit der konventionellen Technik verglichen wird.

Hierfür wurden Daten aller zwischen Juni 2003 und Dezember 2005 an der thoraxchirurgischen Klinik der Evangelischen Lungenklinik Berlin, ELK (frühere Fachklinik für Lungenheilkunde und Thoraxchirurgie, FLT) durchgeführten konventionellen und videoassistierten Mediastinoskopien analysiert.

Schwerpunkt der Auswertung ist der Vergleich der entnommenen Gewebsmenge, der untersuchten Lymphknotenstationen, der Komplikationsraten und der diagnostischen Aussagekraft in Abhängigkeit von der verwendeten Technik.

Daneben dient die Arbeit der internen Qualitätskontrolle am ELK.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienart

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Auswertung von Daten, die während der Behandlung von Patienten an der Evangelischen Lungenklinik Berlin, ELK (frühere Fachklinik für Lungenheilkunde und Thoraxchirurgie Berlin, FLT) gesammelt wurden.

2.1.1 Beobachteter Zeitraum, Fälle insgesamt

Ausgewertet wurden alle an der ELK im Zeitraum zwischen dem 1.6.2003 und dem 31.12.2005 durchgeführten konventionellen und videoassistierten Mediastinoskopien.

2.2 Durchführung der Mediastinoskopie

2.2.1 Indikation zur Mediastinoskopie

Stagingmediastinoskopien wurden im Beobachtungszeitraum grundsätzlich vor jeder geplanten Thorakotomie bei potentiell resezierbaren Lungenkarzinomen durchgeführt. Daneben erfolgten Mediastinoskopien zu diagnostischen Zwecken bei unklaren mediastinalen Raumforderungen und bisher nicht gesicherten Lungenkarzinomen.

2.2.2 Zeitpunkt der Mediastinoskopie

Die Mediastinoskopie wurde als eigenständiger Eingriff zeitlich getrennt von einer eventuellen Thorakotomie durchgeführt.

2.2.3 Zuordnung zur konventionellen oder videoassistierten Mediastinoskopie

Die Zuordnung entweder zur konventionellen oder zur videoassistierten Mediastinoskopie erfolgte aus logistischen Gründen. Da nur ein Videomediastinoskop vorhanden war, wurde das konventionelle Gerät verwendet, wenn das Videomediastinoskop nicht zur Verfügung stand.

2.2.4 Durchführung der konventionellen Mediastinoskopie

Für die konventionelle Mediastinoskopie wurde ein Mediastinoskop der Firma Richard Wolff, Knittlingen benutzt. Die Operation erfolgte wie unter 1.3.1.2 beschrieben. Ein Assistent war dabei nicht anwesend.

2.2.5 Durchführung der videoassistierten Mediastinoskopie

Für die videoassistierte Mediastinoskopie wurde das Linder-Dahan-Mediastinoskop der Firma Richard Wolf, Knittlingen, verwendet (siehe 1.3.1.3) Das Gerät wurde von einem Assistenten platziert, der die Operation auf dem Bildschirm mit verfolgte. Dadurch wurde ein beidhändiges Arbeiten ermöglicht, wobei Saugstab, Bipolarschere und Clip-Applikatoren zur Verfügung standen.

2.2.6 Pathologische Untersuchung

Das entnommene Gewebe wurde in der Regel nicht per Schnellschnitt untersucht, in allen Fällen aber pathologisch aufgearbeitet.

2.3 Durchführung der systematischen Lymphadenektomie

Die systematische Lymphadenektomie wurde bei jeder Tumorsektion mit kurativer Intention durchgeführt. Das erreichbare Lymphknotengewebe wurde dabei en bloc reseziert, entsprechend den in den internationalen Empfehlungen angegebenen Lymphknotenstationen (siehe 1.1.7).

2.4 Durchführung der Computertomographie

Während des Beobachtungszeitraums wurde das Gerät Volume Zoom (4-Zeiler) der Firma Siemens eingesetzt. Als Kontrastmittel wurden 60 ml Imeron 300 intravenös injiziert.

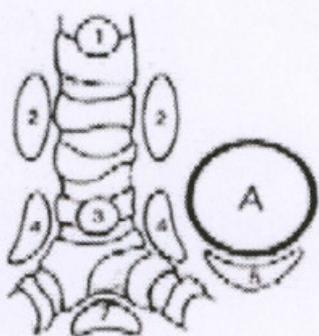
2.5 Dokumentation

Im Anschluss an die Mediastinoskopie wurde durch den Operateur nach einem vorgefertigten Schema (Abb. 2.1) die Anzahl der analysierten Lymphknoten pro Lymphknotenstation nach Naruke, die Indikation, die Technik (konventionelle oder videoassistierte Mediastinoskopie, Biopsie oder Resektion) sowie eventuelle intraoperative Komplikationen dokumentiert. Dieses Schema wurde einheitlich während des gesamten Beobachtungszeitraums verwendet. Alle übrigen Informationen wurden in üblicher Weise in der Krankenakte des Patienten dokumentiert.

Mediastinoskopie - Bericht
 FLT - Thoraxchirurgische Klinik - Stand 01.10.2005
 Chefärztin Dr. med. G. Leschber

Name:	<input type="text"/>	Operateur:	
Gebdat:	<input type="text"/>	Datum:	04.07.2006
Aufnr.:	<input type="text"/>		
Station:	207A		
FB:	THOR		

Diagnose:

rechts				links		
Station	Zahl	Technik		Station	Zahl	Technik
2			2			
4			4			
7			7			
andere			andere			
andere			andere			
andere			andere			

Lymphknoten-Stationen nach Naruke

LK-Zahl: na=nicht auffindbar nu=nicht untersucht -Technik: B=Biopsie R= Resektion

Indikation:	<input type="radio"/> Diagnostisch	<input type="radio"/> Staging	<input type="radio"/> Re-Media
Technik:	<input type="radio"/> Konventionell	<input type="radio"/> Video-Media	<input type="radio"/> VAMLA
Histologie:	<input type="radio"/> im Hause	<input type="radio"/> auswärts	
Intraoperative Komplikationen:			
Besonderheiten:	<input type="radio"/> Vernarbung	<input type="radio"/> Blutung (> 100 ml)	<input type="radio"/> Hämostyptikum
	<input type="radio"/> Material auf Tbc	<input type="radio"/> Sonstiges:	
Postoperative Überwachung:	<input type="radio"/> Standard (RR, Puls, Sättigung, Rö-Thorax p.a. am OP-Tag, Schmerztherapie mit Tramal und Novaminsulfon je 3x20° b. Bed.		
	<input type="radio"/> zusätzlich:		
Unterschrift:			

Abbildung 2.1

Für die Dokumentation von Mediastinoskopien an der ELK (früherer Name FLT) verwendetes Schema.

2.6 Datenerfassung

Bei der retrospektiven Datenerfassung wurden die Krankenakten der betreffenden Patienten gesichtet und von der Autorin nach einem selbst erstellten Schema untersucht.

Erhoben wurden folgende Daten:

- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Mediastinoskopie
- Indikation für die Mediastinoskopie
- Bei Tumoren: Tumorlokalisierung, radiologisches Lymphknotenstaging, Lokalisation vergrößerter Lymphknoten im CT (nach präoperativem CT-Befund)
- Datum und Art der Mediastinoskopie (konventionelle oder videoassistierte Mediastinoskopie)
- Name des Operateurs
- eventuelle Bemerkungen des Operateurs
- Anzahl der bei der Mediastinoskopie entnommenen Lymphknoten je Lymphknotenstation nach Naruke
- Untersuchungstechnik: Biopsie oder Resektion
- histologisches Ergebnis des in der Mediastinoskopie entnommenen Gewebes
- Datum und Art einer der Mediastinoskopie folgenden Operation
- Anzahl der bei der Operation entnommenen Lymphknoten je Lymphknotenstation nach Naruke
- histologisches Ergebnis des bei der Operation entnommenen Gewebes
- pTNM - Stadium
- Komplikationen der Mediastinoskopie
- Entlassungsdiagnose

Die erhobenen Daten wurden in einer Microsoft-Excel-Tabelle (Version 2003) gespeichert und ausgewertet.

2.7 Berechnung von Untersuchungs- und Resektionsraten

Um Unterschiede bezüglich der Qualität der Lymphknotenuntersuchung zu ermitteln, wurden Untersuchungs- und Resektionsraten je Lymphknotenstation berechnet.

Dabei wurden folgende Definitionen verwendet:

Untersuchungsrate einer Lymphknotenstation: prozentualer Anteil der Mediastinoskopien, bei denen Gewebe von Lymphknoten aus dieser Station entweder durch Biopsie oder komplette Resektion gewonnen wurde.

Resektionsrate einer Lymphknotenstation: prozentualer Anteil der Mediastinoskopien, bei denen Lymphknoten aus dieser Lymphknotenstation komplett reseziert wurden.

Die Informationen hierzu wurden dem vom Chirurgen postoperativ ausgefüllten Schema entnommen.

2.8 Berechnung von Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV, accuracy und Prävalenz

Für die Berechnung wurden die unter 1.2 angegebenen Formeln verwendet.

2.8.1 Berechnung bei der Mediastinoskopie

Um die richtig positiven, richtig negativen und falsch negativen Befunde der von uns durchgeführten Mediastinoskopien zu ermitteln, wurde folgendermaßen vorgegangen:

Bei den Patienten, bei denen nach der Mediastinoskopie keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie erfolgte, wurde ein mediastinoskopisch nachgewiesener N2- oder N3-Befund als *richtig positiv* bezeichnet.

Mediastinoskopisch erhobene N0-Befunde ohne nachfolgende Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie wurden bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

Bei den Patienten, bei denen nach der Mediastinoskopie eine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie erfolgte, wurden die Ergebnisse der Mediastinoskopie mit denen der systematischen Lymphadenektomie verglichen.

Übereinstimmende Befunde wurden als *richtig positiv* oder *richtig negativ* bezeichnet.

Dabei wurde ein mediastinoskopisch nachgewiesener N0-Befund sowohl bei pN0 als auch bei pN1 als Übereinstimmung (*richtig negativ*) gewertet.

Nicht übereinstimmende Befunde wurden als *falsch negativ* bezeichnet.

Dieses Vorgehen wurde gewählt, da nur so die Berechnung von Sensitivität und accuracy sinnvoll ist:

Im Fall des Staging des Lungenkarzinoms hängt die Durchführung des Vergleichsstandards (systematische Lymphadenektomie) vom Ergebnis der Mediastinoskopie ab. Betrachtet man nur die Fälle, in denen der Vergleichsstandard erfolgte, führt dies zu einer Beeinflussung der Ergebnisse, die unter Umständen die korrekte Berechnung von Sensitivität und accuracy verhindert. Erfolgt beispielsweise eine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie nur in Fällen, bei denen mediastinoskopisch ein N0-Befund vorliegt, können auch nur N0-Befunde mit dem Vergleichsstandard verglichen werden. Die Anzahl *richtig positiver* Befunde liegt dann bei 0.

Eine detaillierte Auswertung von Studien mit ähnlicher Fragestellung zeigt, dass diese Sichtweise auch von den meisten anderen Autoren vertreten wird (Goldstraw 1983, Luke 1986, Dillemans 1994, Aaby 1995, Gdeedo 1997, Hammoud 1999, Toloza 2003), so dass ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien möglich ist.

Manche Studien (Gdeedo 1997) schließen bei der Berechnung *falsch negativer* Befunde diejenigen Befunde aus, die die Lymphknotenstationen 5 und 6 betreffen, da diese aus methodischen Gründen nicht von der Mediastinoskopie erreicht werden können. Dies spiegelt die Heterogenität der Berechnungsweisen in der Literatur wider. Gegen ein solches Vorgehen ist einzuwenden, dass auch methodisch bedingte Schwächen eines diagnostischen Tests in die Beurteilung der qualitativen Merkmale einfließen müssen, wenn eine Vergleichbarkeit zwischen mehreren Testmethoden gegeben sein soll.

2.8.2 Berechnung bei der Computertomographie

Bei der Berechnung der Aussagekraft der Computertomographie muss ebenfalls die Art der Vergleichsmethode in Betracht gezogen werden. Da in unserer Studie bei einem relativ hohen Anteil der Patienten trotz eines negativen mediastinoskopischen Ergebnisses keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie erfolgte, stellt sich folgende Frage: Ist, bei radiologisch nachgewiesener Lymphknotenvergrößerung und negativem mediastinoskopischem Ergebnis, der radiologische Befund als *falsch positiv* zu werten, auch dann, wenn keine Thorakotomie stattgefunden hat? Aufgrund der relativ hohen Falsch-Negativ-Rate der Mediastinoskopie muss diese Frage mit nein beantwortet werden.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Arten, die Aussagekraft der CT zu berechnen. Aaby et al. beziehen beispielsweise ihre CT-Befunde allein auf eine mediastinoskopische Kontrolle. Sie berechnen so eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 84% (Aaby 1995). In der Metaanalyse von Toloza et al. wurden ihre Befunde allerdings umgerechnet, indem die Sensitivität und Spezifität der Mediastinoskopie mit einbezogen wurde (Toloza 2003). Toloza et al. führen somit eine Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 91% für die Daten von Aaby zur Computertomographie an.

Andere Studien beziehen jeweils die Ergebnisse der Computertomographie auf die Mediastinoskopie und die systematische Lymphadenektomie. Ein positiver mediastinoskopischer Befund gilt dabei immer als Beweis einer Metastasierung, ein negativer jedoch nur, wenn die Thorakotomie dies bestätigt (Gdeedo 1997, Jolly 1991). Im Allgemeinen wird in den Arbeiten nicht zwischen N2- und N3-Befunden unterschieden, wenn es um die Aussagekraft der CT geht. Auch wird ein radiologischer N0-Befund bei pathologischem N1-Befund als *richtig negativ* angesehen (Goldstraw 1983, Ratto 1990, Jolly 1991, Cybulsky 1992, Aaby 1995, Gdeedo 1997, De Langen 2006).

Um die *richtig positiven*, *falsch positiven*, *richtig negativen* und *falsch negativen* Befunde der Computertomographie zu ermitteln, wurde deshalb folgendermaßen vorgegangen:

richtig positiv: radiologischer N2- oder N3-Befund, mediastinoskopischer und/oder pathologischer N2- oder N3-Befund

richtig negativ: radiologischer N0- oder N1-Befund, pathologischer N0- oder N1-Befund

falsch positiv: radiologischer N2- oder N3-Befund, pathologischer N0- oder N1-Befund

falsch negativ: radiologischer N0- oder N1-Befund, mediastinoskopischer und/oder pathologischer N2- oder N3-Befund.

2.9 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS, Version 12 sowie mit der Statistikprogrammiersprache R, Version 2.8.1 (Copyright 2008 The R Foundation for Statistical Computing).

Nicht normal verteilte Daten werden als Median (25%- und 75%-Perzentilen) angegeben.

Die Untersuchung auf statistische Signifikanz der ermittelten Unterschiede bei der Anzahl der untersuchten Lymphknoten erfolgte mit dem U-Test nach Mann und Whitney (Softwareprogramm SPSS, Version 12).

Die berechneten Unterschiede bei den Komplikationsraten, Untersuchungs- und Resektionsraten sowie bei der Aussagekraft der Ergebnisse der konventionellen und videoassistierten Mediastinoskopien wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson (Programm SPSS, Version 12) auf statistische Signifikanz untersucht.

Die Unterschiede bei den Sensitivitäten wurden zusätzlich mit dem Test zweier Sensitivitäten (Zhou, Obuchowski, McClish: "Statistical Methods in Diagnostic Medicine", John Wiley & Sons, New York, 2002) mit der Statistikprogrammiersprache R, Version 2.8.1 (Copyright 2008 The R Foundation for Statistical Computing) untersucht.

Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

Um die Daten auszuwerten, wurden zwei Gruppen erstellt (Abb. 3.1):

Gruppe 1 Mediastinoskopien insgesamt 366 Fälle			
Staging bei bekanntem Lungenkarzinom: 205 Fälle	Staging bei Verdacht auf Lungenkarzinom 97 Fälle	Diagnostisch bei unklarer mediastinaler Raum- forderung 60 Fälle	Staging bei anderen Tumoren 4 Fälle
Gruppe 2 Mediastinoskopien bei Lungenkarzinom 287 Fälle			

Abb. 3.1

Schema zur Aufteilung in Gruppe 1 und Gruppe 2:

Gruppe 1: alle mediastinoskopierten Patienten

Gruppe 2: diejenigen Patienten aus Gruppe 1, bei denen bei Entlassung die Diagnose Lungenkarzinom feststand.

Gruppe 1 (366 Patienten): Gesamtzahl der Mediastinoskopien. Anhand dieser Gruppe wurden die Indikationen, die zur Durchführung einer Mediastinoskopie führten, die Ergebnisse der diagnostischen Mediastinoskopien, die Verteilung auf die verschiedenen Operateure sowie die Komplikationen untersucht.

Gruppe 2 (287 Patienten): Anteil der Mediastinoskopien bei Patienten mit Lungenkarzinom. Für diese Gruppe wurden die Qualität der Gewebeproben sowie die Aussagefähigkeit der Mediastinoskopien hinsichtlich des Tumorstagings analysiert. Dabei wurde die Mediastinoskopie mit der Computertomographie und dem Ergebnis der systematischen Lymphadenektomie bei der Tumorresektion verglichen.

Die in Gruppe 2 untersuchten 287 Patienten wurden definiert als Patienten mit der Entlassungsdiagnose Lungenkarzinom. Die Diagnose wurde dabei auf unterschiedliche Art gestellt: durch Bronchoskopie, CT-gestützte Punktion, Mediastinoskopie oder Tumorresektion. Alle 287 Mediastinoskopien wurden zum Staging bei potentiell operablem Lungenkarzinom durchgeführt. Bei 205 der 287 Patienten stand bereits vor der Mediastinoskopie die Diagnose Lungenkarzinom fest. 82 der 287 Patienten erhielten eine Mediastinoskopie, ohne dass der Tumor zuvor histologisch gesichert wurde.

3.1 Gruppe 1: Mediastinoskopien gesamt

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Beobachtungszeitraum wurden 377 Mediastinoskopien durchgeführt. In 11 Fällen waren die Daten unvollständig, so dass 366 Fälle für die Studie verwertet wurden.

Unter den 366 Patienten in die Auswertung aufgenommenen Patienten waren 252 Männer (68,9%) und 114 Frauen (31,1%). Damit ergibt sich ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2,2 : 1.

Die Patienten waren im Durchschnitt 62,2 Jahre alt, der jüngste 22, der älteste 84 Jahre alt.

3.1.2 Art der Mediastinoskopie

In 234 von 366 Fällen (63,9%) wurde die Mediastinoskopie als Video-Mediastinoskopie und in 132 Fällen (36,1%) als konventionelle Mediastinoskopie durchgeführt.

3.1.3 Operateure

Tabelle 3.1. zeigt die Verteilung der Mediastinoskopien auf die verschiedenen Operateure.

<i>Operateur</i>	<i>Anzahl Video-MS</i>	<i>Anzahl konv. MS</i>
A	7	0
B	96	73
C	71	20
D	6	0
E	48	18
F	3	0
G	0	17
H	0	2
unbekannt	3	2
Summe	234	132

Tabelle 3.1:

Verteilung der Mediastinoskopien auf die Operateure A bis H.

Video-MS = videoassistierte Mediastinoskopie, konv. MS = konventionelle Mediastinoskopie

Die Operateure A, D und F befanden sich während des Beobachtungszeitraumes in der Facharztausbildung. Videoassistierte Mediastinoskopien wurden in 7% von Weiterbildungsassistenten durchgeführt, konventionelle Mediastinoskopien in 0%.

Auf die Operateure B, C und E, die 89% der Mediastinoskopien durchführten, fielen 92% der videoassistierten und 84% der konventionellen Mediastinoskopien.

Operateure G und H (jeweils Fachärzte mit langjähriger Erfahrung mit konventionellen Mediastinoskopien) waren nur in den ersten Monaten des Beobachtungszeitraums vertreten und nahmen an der Einführung der Videotechnik nicht aktiv teil.

3.1.4 Indikationen

In 205 Fällen erfolgte die Mediastinoskopie zum Staging bei bereits diagnostiziertem Lungenkarzinom.

In 97 Fällen wurde die Mediastinoskopie bei unklarer intrathorakaler Raumforderung unter dem Verdacht auf ein Lungenkarzinom durchgeführt.

In 60 Fällen handelte es sich um diagnostische Mediastinoskopien bei unklarer mediastinaler Raumforderung.

In weiteren vier Fällen wurden Mediastinoskopien zum präoperativen Staging von anderen intrathorakalen Tumoren (drei mal Pleuramesotheliom, einmal Karzinoid-Tumor) durchgeführt.

3.1.5 Ergebnisse der diagnostischen Mediastinoskopien

60 der 366 Mediastinoskopien wurden bei unklarer mediastinaler Raumforderung durchgeführt.

Tabelle 3.2 zeigt die dabei gestellten Diagnosen.

<i>histologisches Ergebnis</i>	<i>gesamt</i>	<i>Video-MS</i>	<i>konv. MS</i>
malignes Lymphom	5	2	3
Metastasen anderer Karzinome	10	7	3
Ösophaguskarzinom	2	2	
CUP	1		1
Mammakarzinom	2	2	
Nierenzellkarzinom	4	2	2
Prostatakarzinom	1	1	
Sarkoidose	31	19	12
Tuberkulose	1		1
unspezifischer Befund	13	7	6
Gesamt	60	35	25

Tabelle 3.2

Durch die Mediastinoskopie gestellte Diagnosen bei Patienten mit unklarer mediastinaler Raumforderung. Video-MS = videoassistierte Mediastinoskopie, konv. MS = konventionelle Mediastinoskopie

3.1.6 Komplikationen

Insgesamt traten in 17 von 366 (4,6%) Fällen Komplikationen auf, die im Entlassungsbrief erwähnt wurden. Die Komplikationsrate betrug bei der videoassistierten Mediastinoskopie 4,3% und bei der konventionellen Mediastinoskopie 5,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 3.3).

	<i>gesamt</i>		<i>Video-MS</i>		<i>konv. MS</i>	
	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>
Komplikationen gesamt	17	4,6%	10	4,3%	7	5,3%
Rekurrensparese	9	2,5%	5	2,1%	4	3,0%
Blutung	5	1,4%	2	0,9%	3	2,3%
andere	3	0,8%	3	1,3%	0	0,0%

Tabelle 3.3

Komplikationsraten bei Mediastinoskopien. Video-MS = videoassistierte Mediastinoskopie, konv. MS = konventionelle Mediastinoskopie

3.1.6.1 Rekurrensparese

In insgesamt 9 von 366 Fällen trat postoperativ eine Rekurrensparese auf, die im Entlassungsbrief erwähnt wurde (definiert als zum Zeitpunkt der Entlassung bestehende Heiserkeit).

In 7 der 9 Fälle erfolgte eine Laryngoskopie, die jeweils eine linksseitige Stimmbandlähmung ergab.

Die Rekurrensparese trat bei der Videomediastinoskopie in 5 von 234 Fällen auf (2,1%) und bei der konventionellen Mediastinoskopie in 4 von 132 Fällen (3%).

In 5 der 9 Fälle mit postoperativer Rekurrensparese wurden Lymphknoten der Station 2 reseziert, in 3 Fällen biopsiert.

3.1.6.2 Blutungskomplikationen

Intraoperative Blutungen von mehr als 100 ml traten in vier Fällen auf.

Dabei wurde zweimal die Vena azygos im rechten Tracheobronchialwinkel verletzt, wobei es in einem Fall zu einem postoperativ dokumentierten Hämoglobinabfall von 8,4 auf 6,6 mmol/l kam. In einem Fall wurde die Verletzung einer Bronchialarterie beschrieben. Die Blutungen konnten jeweils intraoperativ durch Setzen eines Clips oder Kompression gestillt werden.

Um postoperative Blutungskomplikationen zu diagnostizieren, wurde in jedem Fall am Tag nach der Mediastinoskopie ein Röntgen-Thorax angefertigt. Hierbei zeigte sich in einem Fall eine deutliche Verbreiterung des Mediastinums, die eine Re-Mediastinoskopie zur Blutstillung notwendig machte.

Eine Thorakotomie oder Sternotomie zur Behandlung von mediastinoskopisch verursachten Verletzungen war in keinem Fall notwendig.

3.1.6.3 Andere Komplikationen

Andere beobachtete Komplikationen waren eine Verletzung des linken Hauptbronchus sowie eine Verletzung der Pleura mediastinalis. Beide Komplikationen traten bei einer videoassistierten Mediastinoskopie auf und konnten intraoperativ durch Setzen eines Clips behandelt werden.

Als weitere Komplikation trat in einem Fall (Videomediastinoskopie) postoperativ eine Pleuropneumonie mit Ergussbildung auf.

3.2 Gruppe 2: Mediastinoskopien bei Patienten mit Lungenkarzinom

287 der 366 Mediastinoskopien erfolgten bei Patienten mit histologisch gesichertem Lungenkarzinom als Entlassungsdiagnose. Davon waren 205 Patienten bereits vor der Mediastinoskopie diagnostiziert worden (in den meisten Fällen durch bronchoskopische Probenentnahme), bei 41 Patienten erfolgte die Diagnose durch die Mediastinoskopie, bei 36 Patienten durch die Tumorsektion (entweder durch Thorakotomie oder videoassistierte Thorakoskopie) und bei fünf Patienten durch andere diagnostische Maßnahmen, die nach der Mediastinoskopie durchgeführt wurden (Bronchoskopie, CT-gestützte Punktion oder Entnahme zervikaler Lymphknoten).

<i>Art der Diagnosestellung</i>	<i>Patientenzahl</i>
Lungenkarzinom vor MS diagnostiziert	205
Lungenkarzinom durch MS diagnostiziert	41
Lungenkarzinom bei Tumorsektion diagnostiziert	36
Diagnosestellung nach MS durch andere Verfahren	5
Summe	287

Tabelle 3.4

Art der Diagnosestellung bei Patienten mit Lungenkarzinom. MS = Mediastinoskopie

Tabelle 3.5 zeigt die histologischen Subtypen der Tumoren der 287 Patienten mit Lungenkarzinom vor der Mediastinoskopie, nach der Mediastinoskopie und nach der Tumorresektion.

<i>Histologie</i>	<i>vor MS</i>	<i>nach MS</i>	<i>nach OP</i>
Plattenepithelkarzinom	92	92	96
Adenokarzinom	55	70	77
NSCLC ohne Differenzierung	52	66	72
großzelliges Karzinom			18
adenosquamöses Karzinom			3
sarkomatoides Karzinom			2
SCLC	6	18	19
V.a. Lungenkarzinom	82	41	
Summe	287	287	287

Tabelle 3.5

Histologische Subtypen bei 287 Patienten mit Lungenkarzinom vor der Mediastinoskopie, nach der Mediastinoskopie und nach der Tumorresektion. MS = Mediastinoskopie, OP = Tumorresektion durch Thorakotomie oder videoassistierte Thorakoskopie.

Unter den 287 Patienten waren 210 Männer (73,2%) und 77 Frauen (26,8%). Damit ergibt sich ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2,7 : 1.

Die Patienten waren im Durchschnitt 63,5 Jahre alt, der jüngste 32, der älteste 84 Jahre alt.

Von den 287 Mediastinoskopien beim Lungenkarzinom wurden 185 (64,5%) als Video-Mediastinoskopien und 102 (35,5%) als konventionelle Mediastinoskopien durchgeführt. Nach erfolgter Mediastinoskopie wurde bei 179 der 287 Patienten eine kurative Tumorresektion mit systematischer Lymphadenektomie durchgeführt.

Bei weiteren 20 Patienten erfolgte eine Tumorresektion nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie.

6 Patienten wurden explorativ thorakotomiert.

Abbildung 3.2 gibt einen Überblick über die operativen Maßnahmen bei Patienten mit Lungenkarzinom.

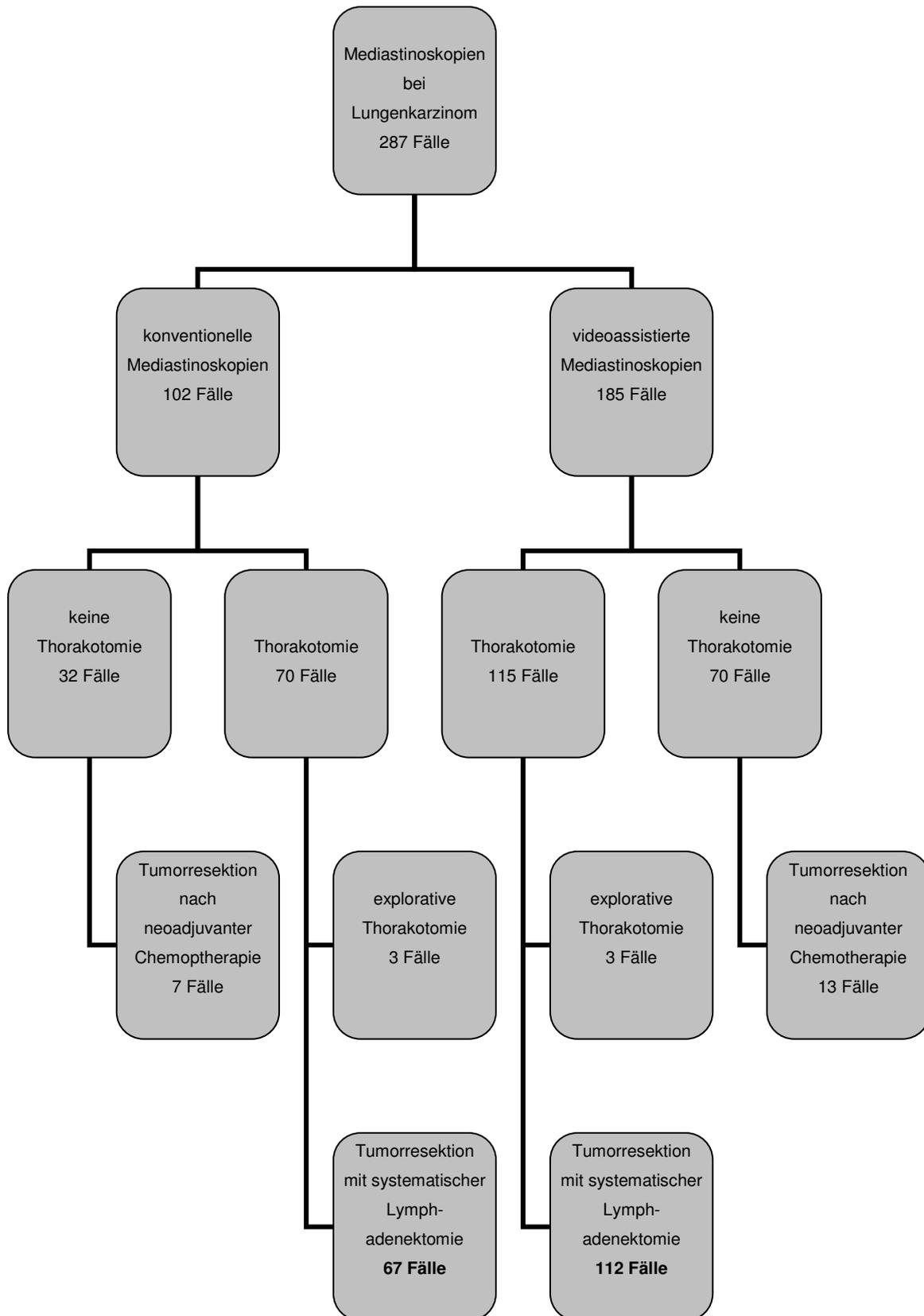


Abbildung 3.2: Flussschema der operativen Maßnahmen bei Patienten mit Lungenkarzinom.

3.2.1 Qualität der Gewebeproben

Tabelle 3.6. sowie Abbildung 3.3 zeigen die anhand des vom Operateur postoperativ ausgefüllten Schemas ermittelten Werte für die Anzahl der untersuchten Lymphknoten. Es ergibt sich eine statistisch signifikant höhere Anzahl untersuchter Lymphknoten bei den videoassistierten Mediastinoskopien im Vergleich zu den konventionellen Mediastinoskopien ($p = 0,018$).

<i>Art der Mediastinoskopie</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Median</i>	<i>25%-Perz.</i>	<i>75%-Perz.</i>
Mediastinoskopien gesamt	1	25	7	5	9
Video-Mediastinoskopien	1	25	7	5	10
Konv. Mediastinoskopien	1	13	6	4	8

Tabelle 3.6

Minimum, Maximum, Median sowie 25%- und 75%-Perzentilen der Anzahl der untersuchten Lymphknoten. 25%-Perz. = 25%-Perzentile, 75%-Perz. = 75%-Perzentile

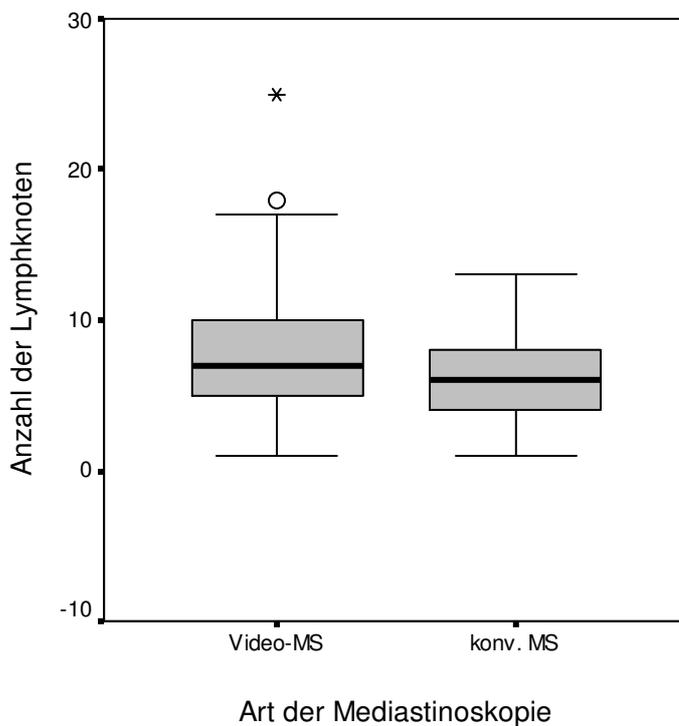


Abb. 3.3

Anzahl der untersuchten Lymphknoten bei videoassistierten im Vergleich zu konventionellen Mediastinoskopien.

Um Unterschiede bezüglich der Qualität der Lymphknotenuntersuchung zu ermitteln, wurden Untersuchungs- und Resektionsraten je nach Lymphknotenstation berechnet. Die Untersuchungsraten der videoassistierten Mediastinoskopien im Vergleich zu den konventionellen Mediastinoskopien unterschieden sich nur bei Station 2 rechts signifikant ($p= 0,021$) (Tabelle 3.7, Abbildung 3.4).

Art der Mediastinoskopie	Station				
	2 links	2 rechts	4 links	4 rechts	7
Video-Mediastinoskopien	61,1%	90,8%	90,3%	90,3%	95,1%
konventionelle Mediastinoskopien	61,8%	81,4%	87,3%	93,1%	95,1%
Mediastinoskopien gesamt	61,3%	87,5%	89,2%	91,3%	95,1%
p-Wert	0,909	0,021	0,431	0,41	0,989

Tabelle 3.7

Untersuchungsraten je Lymphknotenstation bei Patienten mit Lungenkarzinom. Zur Berechnung von Untersuchungsraten siehe Kap. 2.7.

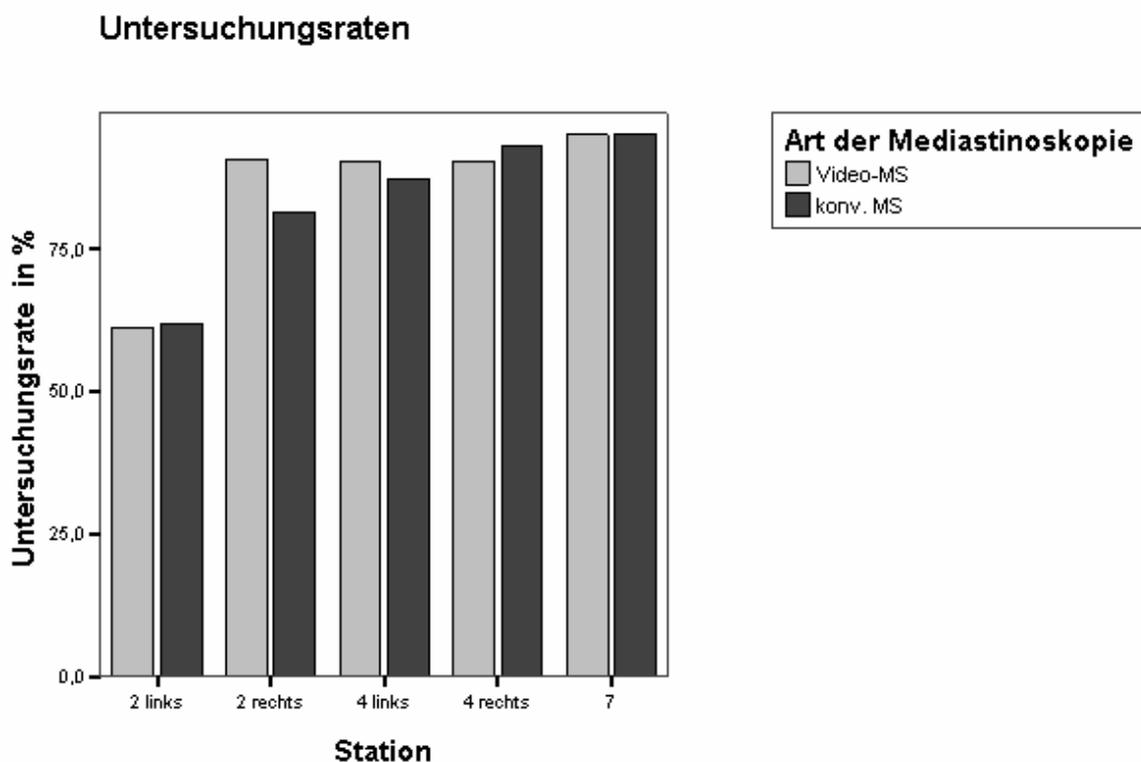


Abb. 3.4

Untersuchungsraten bei videoassistierten und konventionellen Mediastinoskopien.

Hingegen zeigten sich statistisch signifikant höhere Resektionsraten bei den videoassistierten Mediastinoskopien im Vergleich zu den konventionellen Mediastinoskopien ($p < 0,001$) (Tabelle 3.8, Abbildung 3.5):

Art der Mediastinoskopie	Station				
	2 links	2 rechts	4 links	4 rechts	7
Video-Mediastinoskopien	35,7%	55,1%	56,8%	51,4%	46,5%
konventionelle Mediastinoskopien	16,7%	24,5%	15,7%	14,7%	8,8%
Mediastinoskopien gesamt	28,9%	44,3%	42,2%	38,3%	33,1%
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabelle 3.8:

Resektionsraten je Lymphknotenstation bei Patienten mit Lungenkarzinom. Zur Berechnung von Resektionsraten siehe Kap. 2.7.

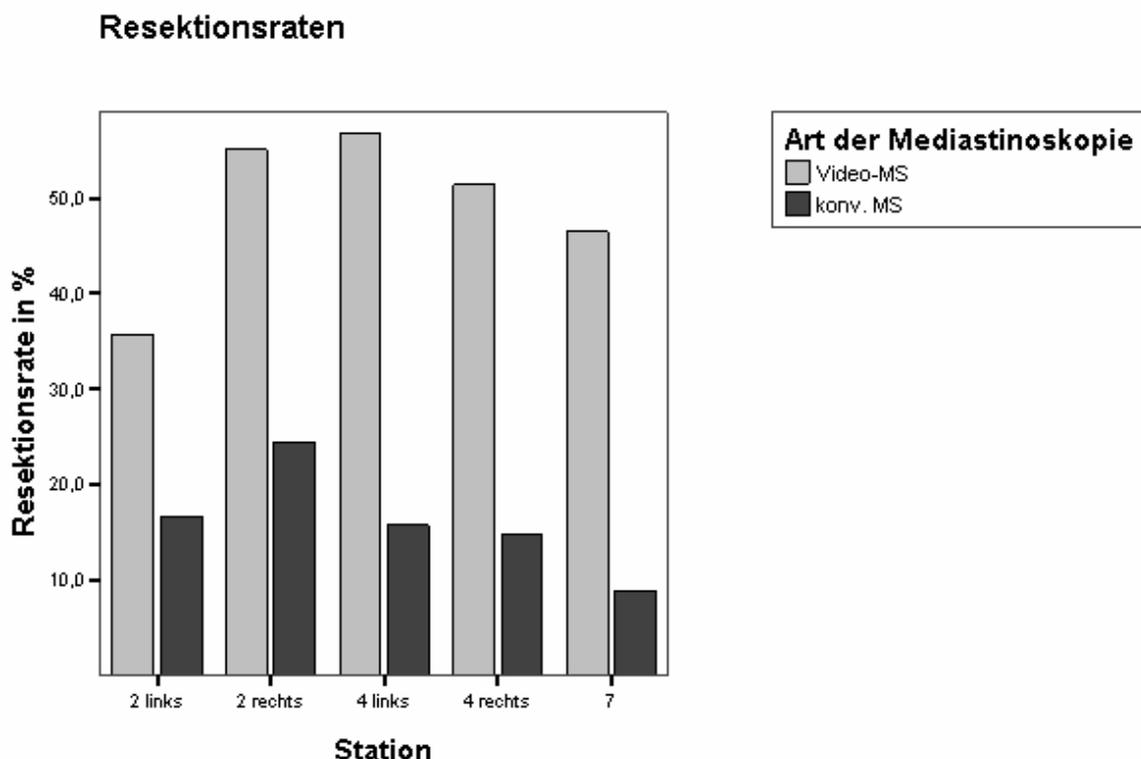


Abb. 3.5

Resektionsraten bei videoassistierten und konventionellen Mediastinoskopien

3.2.2 Übersicht der Befunde

3.2.2.1 Computertomographie vor der Mediastinoskopie

Alle Patienten mit Lungenkarzinom erhielten vor der Mediastinoskopie eine Computertomographie des Thorax.

Die Tumorlokalisierung sowie der radiologische Lymphknotenstatus wurden anhand des schriftlichen Befundes der Computertomographie ermittelt.

<i>Lokalisation</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>davon zentral</i>
Rechter Oberlappen	103	35,9	29
Mittellappen	15	5,2	8
Rechter Unterlappen	36	12,5	10
Linker Oberlappen	87	30,3	29
Linker Unterlappen	40	13,9	15
rechts zentral	1	0,35	1
links zentral	2	0,7	2
maligner Erguss rechts	1	0,35	
rein mediastinal	2	0,7	2
Summe	287	100	96

Tabelle 3.9

Lokalisation des Primärtumors bei 287 Patienten mit Lungenkarzinom.

<i>cN-Stadium</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>
N0	107
N1	33
N2	96
N3	46
nicht verwendbar	5
Summe	287

Tabelle 3.10

Radiologisches Lymphknotenstaging (entsprechend dem Befund der Computertomographie). Fünf Befunde konnten aufgrund fehlender Informationen nicht verwendet werden.

3.2.2.2 Ergebnisse des mediastinoskopischen Stagings (mN)

Insgesamt wurde bei 80 der 287 (27,9%) Mediastinoskopien bei Patienten mit Lungenkarzinom ein mediastinaler Lymphknotenbefall nachgewiesen (mN2 oder mN3). Bei den Videomediastinoskopien waren es 55 von 185 (29,7%), bei den konventionellen Mediastinoskopien 25 von 102 (24,5%).

<i>Art der Mediastinoskopie</i>	<i>mN0</i>	<i>mN2</i>	<i>mN3</i>	<i>Summe</i>
Video-Mediastinoskopie	130	41	14	185
konventionelle Mediastinoskopie	77	14	11	102
Mediastinoskopien gesamt	207	55	25	287

Tabelle 3.11

Mediastinoskopisches Lymphknotenstaging bei Patienten 287 mit Lungenkarzinom, mN = mediastinoskopisches Lymphknotenstaging.

3.2.2.3 Pathologisches Lymphknotenstaging (pN)

Bei 179 Patienten wurde nach erfolgter Mediastinoskopie eine kurative Tumorresektion mittels Thorakotomie durchgeführt. Dabei wurde in jedem Fall eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt.

<i>pN-Stadium</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>
pN0	102
pN1	39
pN2	38
pN3	0
gesamt	179

Tabelle 3.12

Pathologisches Lymphknotenstaging bei 179 Patienten mit Lungenkarzinom, bei denen nach der Mediastinoskopie eine kurative Tumorresektion durchgeführt wurde.

20 weitere Patienten erhielten nach der Mediastinoskopie eine neoadjuvante Chemotherapie und danach eine kurative Tumorresektion. Die Ergebnisse dieser 20 Patienten wurden nicht in die Analyse einbezogen.

<i>ypN-Stadium</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>
ypN0	3
ypN1	5
ypN2	12
ypN3	0
gesamt	20

Tabelle 3.13

Pathologisches Tumorstaging bei 20 Patienten, bei denen nach der Mediastinoskopie zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie und nachfolgend eine kurative Tumorresektion durchgeführt wurde.

3.2.3 Aussagekraft der Mediastinoskopien

3.2.3.1 Aussagekraft insgesamt

Von den 287 Patienten mit Lungenkarzinom konnten in 179 Fällen die Ergebnisse der Mediastinoskopie (mediastinoskopisches Staging, mN) mit den Ergebnissen der systematischen Lymphadenektomie im Rahmen der Thorakotomie (pathologisches Staging, pN) verglichen werden.

Hierbei ergab sich in 149 Fällen (83,2%) eine Übereinstimmung. In 108 Fällen wurde keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie durchgeführt. Hiervon war in 72 Fällen mediastinoskopisch eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen worden.

Die Tabellen 3.14 bis 3.16 zeigen die Resultate der Datenanalyse für die Aussagekraft der Gesamtzahl der Mediastinoskopien.

	<i>keine SL</i>	<i>pN0/1</i>	<i>pN2</i>	<i>gesamt</i>
mN0	36	141	30	207
mN2	47		8	55
mN3	25			25
Summe	108	141	38	287

Tabelle 3.14

Vergleich des mediastinoskopischen (mN) und pathologischen (pN) Stagings bei Patienten mit Lungenkarzinom (**Mediastinoskopien insgesamt**). Keine SL = nach der Mediastinoskopie erfolgte keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie, mN = mediastinoskopisches Staging, pN = pathologisches Staging.

	<i>Anzahl</i>
richtig positiv	80
richtig negativ	141
falsch positiv	0
falsch negativ	30

Tabelle 3.15

Anzahl richtig und falsch positiver und negativer Befunde der Mediastinoskopien bei Patienten mit Lungenkarzinom. Zur Berechnung siehe 2.8.1

<i>Aussagekraft MS insgesamt</i>	<i>%</i>
Sensitivität	72,7%
Negativer Vorhersagewert (NPV)	82,5%
Falsch-Negativ-Rate	17,5%
Genauigkeit (accuracy)	88,0%
Prävalenz	43,8%

Tabelle 3.16

Aussagekraft der Mediastinoskopie beim mediastinalen Lymphknotenstaging von Patienten mit Lungenkarzinom.

3.2.3.2 Aussagekraft der konventionellen Mediastinoskopien

In 67 Fällen konnten die Ergebnisse der konventionellen Mediastinoskopie mit denen der systematischen Lymphadenektomie verglichen werden. Hierbei ergab sich in 56 Fällen (83,6%) eine Übereinstimmung. In 35 Fällen wurde nach der Mediastinoskopie keine Tumorresektion mit systematischer Lymphadenektomie durchgeführt. Hiervon war in 22 Fällen mediastinoskopisch eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen worden.

Die Tabellen 3.17 bis 3.19 zeigen die Resultate der Datenanalyse für die Aussagekraft der konventionellen Mediastinoskopien.

	<i>keine SL</i>	<i>pN0/1</i>	<i>pN2</i>	<i>gesamt</i>
mN0	13	53	11	77
mN2	11		3	14
mN3	11			11
Summe	35	53	14	102

Tabelle 3.17

Vergleich des mediastinoskopischen (mN) und pathologischen (pN) Stagings bei Patienten mit Lungenkarzinom (**konventionelle Mediastinoskopien**). Keine SL = nach der Mediastinoskopie erfolgte keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie, mN = mediastinoskopisches Staging, pN = pathologisches Staging.

	<i>Anzahl</i>
richtig positiv	25
richtig negativ	53
falsch positiv	0
falsch negativ	11

Tabelle 3.18

Anzahl richtig und falsch positiver und negativer Befunde der konventionellen Mediastinoskopien bei Patienten mit Lungenkarzinom. Zur Berechnung siehe 2.8.1

<i>Aussagekraft konventionelle MS</i>	<i>%</i>
Sensitivität	69,4%
Negativer Vorhersagewert (NPV)	82,8%
Falsch-Negativ-Rate	17,2%
Genauigkeit (accuracy)	87,6%
Prävalenz	40,4%

Tabelle 3.19

Aussagekraft der konventionellen Mediastinoskopie beim mediastinalen Lymphknotenstaging von Patienten mit Lungenkarzinom. MS = Mediastinoskopie

3.2.3.3 Aussagekraft der videoassistierten Mediastinoskopien

In 112 Fällen konnten die Ergebnisse der Videomediastinoskopie mit denen der systematischen Lymphadenektomie verglichen werden. Hierbei ergab sich in 93 Fällen (83%) eine Übereinstimmung. In 73 Fällen wurde nach der Mediastinoskopie keine Tumorresektion mit systematischer Lymphadenektomie durchgeführt. Hiervon war in 50 Fällen mediastinoskopisch eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen worden. Die Tabellen 3.20 bis 3.22 zeigen die Resultate der Datenanalyse für die Aussagekraft der videoassistierten Mediastinoskopien.

	<i>keine SL</i>	<i>pN0/1</i>	<i>pN2</i>	<i>gesamt</i>
mN0	23	88	19	130
mN2	36		5	41
mN3	14			14
Summe	73	88	24	185

Tabelle 3.20

Vergleich des mediastinoskopischen (mN) und pathologischen (pN) Stagings bei Patienten mit Lungenkarzinom (**videoassistierte Mediastinoskopien**). Keine SL = nach der Mediastinoskopie erfolgte keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie. mN = mediastinoskopisches Staging, pN = pathologisches Staging.

	<i>Anzahl</i>
richtig positiv	55
richtig negativ	88
falsch positiv	0
falsch negativ	19

Tabelle 3.21

Anzahl richtig und falsch positiver und negativer Befunde der videoassistierten Mediastinoskopien bei Patienten mit Lungenkarzinom. Zur Berechnung siehe 2.8.1

<i>Aussagekraft Video-MS</i>	<i>%</i>
Sensitivität	74,3%
Negativer Vorhersagewert (NPV)	82,2%
Falsch-Negativ-Rate	17,8%
Genauigkeit (accuracy)	88,3%
Prävalenz	45,7%

Tabelle 3.22

Aussagekraft der videoassistierten Mediastinoskopien beim mediastinalen Lymphknotenstaging von Patienten mit Lungenkarzinom. MS = Mediastinoskopie

3.2.3.4 Aussagekraft im Vergleich

Tabelle 3.23 zeigt die Ergebnisse der Mediastinoskopien im Vergleich. Bei einem p-Wert von 0,632 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen konventionellen und videoassistierten Mediastinoskopien vor.

	<i>gesamt</i>		<i>konv. MS</i>		<i>Video-MS</i>	
	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>
richtig positiv	80	31,9%	25	28,1%	55	34,0%
richtig negativ	141	56,2%	53	59,6%	88	54,3%
falsch positiv	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
falsch negativ	30	12,0%	11	12,4%	19	11,7%

Tabelle 3.23

Richtig und falsch positive und negative Befunde für die Gesamtzahl der Mediastinoskopien sowie für konventionelle und videoassistierte Mediastinoskopien. (konv. MS = konventionelle Mediastinoskopie; Video-MS = videoassistierte Mediastinoskopie)

Tabelle 3.24 zeigt die berechneten Werte zur Aussagekraft für die Gesamtzahl der Mediastinoskopien sowie für konventionelle und videoassistierte Mediastinoskopien im Vergleich. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (p-Wert für die Sensitivität = 0,302).

	<i>gesamt</i>	<i>konv. MS</i>	<i>Video-MS</i>
Sensitivität	72,7%	69,4%	74,3%
Negativer Vorhersagewert (NPV)	82,5%	82,8%	82,2%
Falsch-Negativ-Rate	17,5%	17,2%	17,8%
Genauigkeit (accuracy)	88,0%	87,6%	88,3%
Prävalenz	43,8%	40,4%	45,7%

Tabelle 3.24

Aussagekraft der Mediastinoskopien beim mediastinalen Lymphknotenstaging von Patienten mit Lungenkarzinom im Vergleich.

(Video-MS = videoassistierte Mediastinoskopie; konv. MS = konventionelle Mediastinoskopie)

3.2.3.5 Aussagekraft unter Berücksichtigung nicht erreichbarer Lymphknoten

Insgesamt wurden in 30 Fällen falsch negative Befunde erhoben.

Dabei waren in 6 Fällen (20%) nur die Lymphknotenstationen 5 und 6 befallen, die methodisch bedingt durch die Mediastinoskopie nicht erreicht werden können. Unter Berücksichtigung dieser 6 Fälle würde die Anzahl falsch negativer Befunde auf insgesamt 24 Fälle sinken und die Sensitivität insgesamt auf 76,9% steigen.

Da es sich in allen 6 Fällen um Video-Mediastinoskopien handelte, vergrößern sich die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der konventionellen und videoassistierten Mediastinoskopien. Bei einem p-Wert von 0,413 sind diese Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant.

Die Tabellen 3.25 und 3.26 zeigen die korrigierten Ergebnisse im Vergleich. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

	<i>gesamt</i>		<i>konv. MS</i>		<i>Video-MS</i>	
	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>
richtig positiv	80	31,9%	25	28,1%	55	34,0%
richtig negativ	147	58,6%	53	59,6%	94	58,0%
falsch positiv	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
falsch negativ	24	9,6%	11	12,4%	13	8,0%

Tabelle 3.25

Richtig und falsch positive und negative Befunde für die Gesamtzahl der Mediastinoskopien sowie für konventionelle und videoassistierte Mediastinoskopien nach Korrektur der falsch negativen Befunde. Die statistische Analyse ergibt bei einem p-Wert von 0,413 keine signifikanten Unterschiede.

(konv. MS = konventionelle Mediastinoskopie, Video-MS = videoassistierte Mediastinoskopie)

	<i>gesamt</i>	<i>konv. MS</i>	<i>Video-MS</i>
Sensitivität	76,9%	69,4%	80,1%
Negativer Vorhersagewert (NPV)	85,5%	82,8%	87,1%
Falsch-Negativ-Rate	14,5%	17,2%	12,9%
Genauigkeit (accuracy)	90,2%	87,6%	91,7%

Tabelle 3.26

Aussagekraft der Mediastinoskopien unter Berücksichtigung der methodisch bedingten falsch negativen Fälle. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (p-Wert für die Sensitivität = 0,115) (Video-MS = videoassistierte Mediastinoskopie, konv. MS = konventionelle Mediastinoskopie)

3.2.3.6 Mediastinoskopien bei radiologischem N0- oder N1-Befund

Bei 282 der 287 Patienten mit Lungenkarzinom konnte der CT-Befund mit der Mediastinoskopie verglichen werden (siehe 3.2.2.1).

140 der 282 Patienten hatten radiologisch unauffällige mediastinale Lymphknoten (cN0 oder cN1). Tabelle 3.27 zeigt den mediastinoskopischen Lymphknotenstatus (mN) und den Lymphknotenstatus nach systematischer Lymphadenektomie (pN) dieser Patienten.

	<i>keine SL</i>	<i>pN0/1</i>	<i>pN2</i>	<i>gesamt</i>
mN0	19	98	13	130
mN2	9			9
mN3	1			1
Summe	29	98	13	140

Tabelle 3.27

Vergleich des mediastinoskopischen (mN) und pathologischen (pN) Stagings bei Patienten mit Lungenkarzinom und radiologisch unauffälligen mediastinalen Lymphknoten (cN0/1) (**konventionelle und videoassistierte Mediastinoskopien**). Keine SL = nach der Mediastinoskopie erfolgte keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie, mN = mediastinoskopisches Staging, pN = pathologisches Staging.

Von den 140 Mediastinoskopien bei Patienten mit radiologischem N0/1-Befund wurden 50 (35,7%) als konventionelle und 90 (64,3%) als videoassistierte Mediastinoskopien durchgeführt. Tabelle 3.28 und 3.29 zeigen die entsprechenden Werte je nach Art der Mediastinoskopie.

	<i>keine SL</i>	<i>pN0/1</i>	<i>pN2</i>	<i>gesamt</i>
mN0	6	36	5	47
mN2	3			3
mN3				
Summe	9	36	5	50

Tabelle 3.28

Vergleich des mediastinoskopischen (mN) und pathologischen (pN) Stagings bei Patienten mit Lungenkarzinom und radiologisch unauffälligen mediastinalen Lymphknoten (cN0/1) (**konventionelle Mediastinoskopien**). Keine SL = nach der Mediastinoskopie erfolgte keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie, mN = mediastinoskopisches Staging, pN = pathologisches Staging.

	<i>keine SL</i>	<i>pN0/1</i>	<i>pN2</i>	<i>gesamt</i>
mN0	13	62	8	83
mN2	6			6
mN3	1			1
Summe	20	62	8	90

Tabelle 3.29

Vergleich des mediastinoskopischen (mN) und pathologischen (pN) Stagings bei Patienten mit Lungenkarzinom und radiologisch unauffälligen mediastinalen Lymphknoten (cN0/1) (**videoassistierte Mediastinoskopien**). Keine SL = nach der Mediastinoskopie erfolgte keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie, mN = mediastinoskopisches Staging, pN = pathologisches Staging.

Für Mediastinoskopien bei Patienten mit radiologisch unauffälligem Mediastinum ergeben sich die in Tabelle 3.30 und 3.31 angegebenen Werte. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

	<i>gesamt</i>		<i>konv. MS</i>		<i>Video-MS</i>	
	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>
richtig positiv	10	8,3%	3	6,8%	7	9,1%
richtig negativ	98	81,0%	36	81,8%	62	80,5%
falsch positiv	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
falsch negativ	13	10,7%	5	11,4%	8	10,4%

Tabelle 3.30

Richtig und falsch positive und negative Befunde der Mediastinoskopien bei Patienten mit Lungenkarzinom und radiologisch unauffälligen mediastinalen Lymphknoten (cN0/1). Die statistische Analyse ergibt bei einem p-Wert von 0,902 keine signifikanten Unterschiede.

(konv. MS = konventionelle Mediastinoskopie; Video-MS = videoassistierte Mediastinoskopie)

<i>Mediastinoskopien bei cN0/1</i>	<i>gesamt</i>	<i>konv. MS</i>	<i>Video-MS</i>
Sensitivität	43,5%	37,5%	46,7%
Negativer Vorhersagewert (NPV)	88,3%	87,8%	88,6%
Falsch-Negativ-Rate	11,7%	12,2%	11,4%
Genauigkeit (accuracy)	89,3%	88,6%	89,6%
Prävalenz	19,0%	18,2%	19,5%

Tabelle 3.31

Aussagekraft der Mediastinoskopien beim mediastinalen Lymphknotenstaging von Patienten mit Lungenkarzinom und radiologisch unauffälligen mediastinalen Lymphknoten (cN0/1) im Vergleich. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (p-Wert für die Sensitivität = 0,345)

(cN0/1 = radiologischer N0- oder N1-Befund, konv. MS = konventionelle Mediastinoskopie, Video-MS = videoassistierte Mediastinoskopie)

3.2.3.7 Mediastinoskopie bei radiologischem N2 oder N3-Befund

142 der 282 Patienten, bei denen der CT-Befund vorlag, hatten computertomographisch vergrößerte mediastinale Lymphknoten (cN2 oder cN3). Tabelle 3.32 zeigt den mediastinoskopischen Lymphknotenstatus (mN) und den Lymphknotenstatus nach systematischer Lymphadenektomie (pN) dieser Patienten.

	<i>keine SL</i>	<i>pN0/1</i>	<i>pN2</i>	<i>gesamt</i>
mN0	17	40	17	74
mN2/3	60		8	68
Summe	77	40	25	142

Tabelle 3.32

Vergleich des mediastinoskopischen (mN) und pathologischen (pN) Stagings bei Patienten mit Lungenkarzinom und radiologisch vergrößerten mediastinalen Lymphknoten (cN2/3) (**konventionelle und videoassistierte Mediastinoskopien**). Keine SL = nach der Mediastinoskopie erfolgte keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie, mN = mediastinoskopisches Staging, pN = pathologisches Staging.

Von den 142 Mediastinoskopien bei Patienten mit radiologischem N2- oder N3-Befund wurden 51 (35,9%) als konventionelle und 91 (64,1%) als videoassistierte Mediastinoskopien durchgeführt. Tabellen 3.33 und 3.34 zeigen die entsprechenden Werte für die konventionelle und videoassistierte Mediastinoskopie.

	<i>keine SL</i>	<i>pN0/1</i>	<i>pN2</i>	<i>gesamt</i>
mN0	6	17	6	29
mN2/3	19		3	22
Summe	25	17	9	51

Tabelle 3.33

Vergleich des mediastinoskopischen (mN) und pathologischen (pN) Stagings bei Patienten mit Lungenkarzinom und radiologisch vergrößerten mediastinalen Lymphknoten (cN2/3) (**konventionelle Mediastinoskopien**). Keine SL = nach der Mediastinoskopie erfolgte keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie, mN = mediastinoskopisches Staging, pN = pathologisches Staging.

	<i>keine SL</i>	<i>pN0/1</i>	<i>pN2</i>	<i>gesamt</i>
mN0	11	23	11	45
mN2/3	41		5	46
Summe	52	23	16	91

Tabelle 3.34

Vergleich des mediastinoskopischen (mN) und pathologischen (pN) Stagings bei Patienten mit Lungenkarzinom und radiologisch vergrößerten mediastinalen Lymphknoten (cN2/3) (**videoassistierte Mediastinoskopien**). Keine SL = nach der Mediastinoskopie erfolgte keine Thorakotomie mit systematischer Lymphadenektomie. mN = mediastinoskopisches Staging, pN = pathologisches Staging.

Für Mediastinoskopien bei Patienten mit radiologischem cN2 oder cN3-Befund ergeben sich die in Tabelle 3.35 und 3.36 angegebenen Werte. Bei einem p-Wert von 0,568 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

	<i>gesamt</i>		<i>konv.MS</i>		<i>Video-MS</i>	
	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>
richtig positiv	68	54,4%	22	48,9%	46	57,5%
richtig negativ	40	32,0%	17	37,8%	23	28,8%
falsch positiv	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
falsch negativ	17	13,6%	6	13,3%	11	13,8%

Tabelle 3.35

Richtig und falsch positive und negative Befunde der Mediastinoskopien bei Patienten mit Lungenkarzinom und radiologisch vergrößerten mediastinalen Lymphknoten (cN2/3).

Die statistische Analyse ergibt bei einem p-Wert von 0,568 keine signifikanten Unterschiede.

(konv. MS = konventionelle Mediastinoskopie; Video-MS = videoassistierte Mediastinoskopie)

<i>Mediastinoskopien bei cN2/3</i>	<i>gesamt</i>	<i>konv. MS</i>	<i>Video-MS</i>
Sensitivität	80,0%	78,6%	80,7%
Negativer Vorhersagewert (NPV)	70,2%	73,9%	67,6%
Falsch-Negativ-Rate	29,8%	26,1%	32,4%
Genauigkeit (accuracy)	86,4%	86,7%	86,25%
Prävalenz	68,0%	62,2%	71,25%

Tabelle 3.36

Aussagekraft der Mediastinoskopien beim mediastinalen Lymphknotenstaging von Patienten mit Lungenkarzinom und radiologisch vergrößerten mediastinalen Lymphknoten (cN2/3) im Vergleich. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (p-Wert für die Sensitivität = 0,410).

(cN2/3 = radiologischer N2- oder N3-Befund, konv. MS = konventionelle Mediastinoskopie, Video-MS = videoassistierte Mediastinoskopie)

3.2.4 Aussagekraft der Computertomographie

Wird die unter 2.8.2 dargelegte Methode der Berechnung verwendet, ergeben sich für die Computertomographie folgende Werte:

	<i>path. Befund +</i>	<i>path. Befund -</i>
CT+	85	40
CT-	23	98

Tabelle 3.37

Vierfeldertafel für die Computertomographie. CT + = computertomographischer N2/3-Befund, CT - = computertomographischer N0/1-Befund; path. Befund + = mediastinoskopischer oder pathologischer N2/3-Befund; path. Befund - = pathologischer N0/1-Befund. Zur Berechnung siehe 2.8.2

	<i>Anzahl</i>
richtig positiv	85
richtig negativ	98
falsch positiv	40
falsch negativ	23

Tabelle 3.38

Anzahl richtig und falsch positiver und negativer Befunde der Computertomographie beim mediastinalen Lymphknotenstaging von Patienten mit Lungenkarzinom.

<i>Aussagekraft</i>	<i>%</i>
Sensitivität	79
Spezifität	71
NPV	81
PPV	68
FN-Rate	19
FP-Rate	32
Genauigkeit	74

Tabelle 3.39

Aussagekraft der Computertomographie beim mediastinalen Lymphknotenstaging bei Patienten mit Lungenkarzinom. Zur Berechnung siehe 2.8.2

4 Diskussion

Die Mediastinoskopie ist an der ELK sowohl für die Diagnostik unklarer mediastinaler Raumforderungen als auch beim Staging des Lungenkarzinoms ein fest etabliertes Verfahren. Im Beobachtungszeitraum wurde für fast zwei Drittel der Untersuchungen das aufspreizbare Linder-Dahan-Mediastinoskop in Verbindung mit Videotechnik verwendet. Videoassistierte Mediastinoskopien wurden in 7% der Fälle von Ausbildungsassistenten durchgeführt, konventionelle Mediastinoskopien nur von Fachärzten.

4.1 Komplikationsrate

Die Komplikationsrate betrug im Beobachtungszeitraum insgesamt 4,6%. Dabei lag die Komplikationsrate der konventionellen Mediastinoskopie mit 5,3% über der der Videomediastinoskopie mit 4,3%.

Die von uns ermittelten Zahlen divergieren bei den konventionellen Mediastinoskopien von in Übersichtsarbeiten angegebenen Werten (Yasufuku 2007, Detterbeck 2007), bei den Videomediastinoskopien haben andere Autoren ähnliche Komplikationsraten dokumentiert (siehe 1.3.1.6).

Da die Berechnung von Komplikationsraten von den dafür angelegten Kriterien abhängt, sind verschiedene Studien nicht immer vergleichbar. Das in unserer Auswertung herangezogene Kriterium (Erwähnung einer Komplikation im Entlassungsbrief) ist ein „weiches“ Kriterium, da es abhängig ist vom Autor der Epikrise. Für einen aussagekräftigen Vergleich der Komplikationsraten beider Verfahren wäre eine prospektive Erhebung der hierfür bestimmten Daten notwendig.

Witte et al. vermuten einen Zusammenhang zwischen höherer Radikalität und Komplikationsrate (Witte 2006). Da das Auftreten von intraoperativen Komplikationen das weitere Vorgehen beeinflusst, lässt sich ein solcher Zusammenhang anhand von Resektionsraten schwer nachweisen.

In mehr als der Hälfte der Komplikationen handelte es sich um Rekurrensparesen, die meist (8 von 9 Fällen) in Folge einer Lymphknotenresektion oder -biopsie der Station 2 links auftraten. Auf das Risiko, den N. recurrens laryngeus linksseitig bei der Resektion von Lymphknoten zu verletzen, wurde unter 1.3.1.6 bereits hingewiesen. Die von

Leschber et al. erwähnte Möglichkeit des intraoperativen Neuromonitorings könnte hier zu einer höheren Operationssicherheit beitragen (Leschber 2003).

Die von uns beobachteten Blutungskomplikationen konnten jeweils mediastinoskopisch gestillt werden. Auch eine größere postoperative Blutung mit radiologisch sichtbarer Mediastinalverbreiterung konnte, ebenso wie die intraoperativ aufgetretene Verletzung der Pleura mediastinalis und des Hauptbronchus, videomediastinoskopisch behandelt werden.

Die Videomediastinoskopie hat neben der niedrigeren Komplikationsrate den Vorteil, dass Komplikationen intraoperativ besser behandelbar sind. Eine Thorakotomie oder Sternotomie zur Therapie mediastinoskopisch verursachter Verletzungen war in keinem Fall notwendig.

Todesfälle in Folge der Mediastinoskopie traten nicht auf.

Mit zunehmender Operationserfahrung dürfte es zu einer Verringerung der Komplikationen kommen, wie die Zahlen von Witte et al. wahrscheinlich machen. Sie beobachteten bei der Auswertung der Komplikationsrate bei 226 videoassistierten Mediastinoskopien eine Verringerung von 5,3% in der ersten Hälfte auf 2,6% in der zweiten Hälfte der Untersuchungen (Witte 2006).

4.2 Qualität der Gewebeproben

Idealerweise sollten im Rahmen einer Staging-Mediastinoskopie Biospien aus den Stationen 2 rechts und links, 4 rechts und links sowie 7 entnommen werden. In der Routine genügt laut den Leitlinien der European Society of Thoracic Surgery (ESTS) auch die Biopsie eines ipsilateralen, eines kontralateralen sowie eines subkarinalen Lymphknotens (De Leyn 2007).

In den von uns dokumentierten Fällen wurden sowohl mit der konventionellen als auch mit der videoassistierten Methode für die Stationen 2 rechts, 4 beidseits und 7 hohe Untersuchungsraten bis 95% erreicht. Die Station 2 links wurde weniger häufig untersucht, was die vom Operateur berücksichtigte Gefährdung des Nervus laryngeus recurrens widerspiegelt.

Der größere Anwenderkomfort der videoassistierten Methode, die ein beidhändiges Arbeiten ermöglicht, eine bessere Visualisierung der Strukturen aufweist und dadurch zu einer höheren Operationssicherheit führt, resultiert in einer signifikant höheren

Anzahl untersuchter Lymphknoten sowie in einer signifikant höheren Resektionsrate von Lymphknoten im Vergleich zur konventionellen Methode. In ca. 50% der videoassistierten Mediastinoskopien wurden ganze Lymphknoten aus den Stationen 2 rechts, 4 rechts, 4 links und 7 reseziert. Bei Station 2 links war die Resektionsrate niedriger. Grund hierfür ist die Nähe des Nervus laryngeus recurrens, die ein vorsichtigeres Vorgehen notwendig macht. Bei den konventionellen Mediastinoskopien wurden im Mittel nur in ca. 16% ganze Lymphknoten reseziert.

Die Resektionsrate von Lymphknoten eignet sich, um die durch die videoassistierte Mediastinoskopie erreichte methodische Verbesserung zu quantifizieren. Damit ist nachweisbar, dass die Einführung des Linder-Dahan-Mediastinoskops in Verbindung mit Videotechnik die Arbeitsweise der Operateure hin zu größerer Radikalität beeinflusst. Die hohe Resektionsrate spricht für eine hohe technische Qualität der in unserer Abteilung durchgeführten Mediastinoskopien.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, befallene mediastinale Lymphknoten nachzuweisen, in signifikanter Weise von der Menge des entnommenen Materials abhängt (Nelson 2009). Die signifikant höheren Resektionsraten bei der videoassistierten Mediastinoskopie in unserer Studie lassen auf eine größere Menge entnommenen Lymphknotenmaterials schließen, auch wenn von uns das Volumen nicht dokumentiert wurde.

Die Verwendung des Linder-Dahan-Mediastinoskops in Verbindung mit Videotechnik hat die Weiterentwicklung der Mediastinoskopie zur videoassistierten mediastinoskopischen Lymphadenektomie (VAMLA) ermöglicht. Berücksichtigt man den in mehreren Studien nachgewiesenen Anstieg der Überlebensdauer von Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium I in Abhängigkeit von der Anzahl entnommener Lymphknoten (siehe 1.1.7.), wird die mögliche therapeutische Bedeutung dieser Methode deutlich.

Die thorakoskopische Lobektomie als kurative Therapieoption bei peripheren Lungentumoren im Stadium I hat in den letzten Jahren größere Verbreitung gefunden. Die Vorteile dieser Methode (kürzerer Krankenhausaufenthalt, schnellere Rekonvaleszenz) sind vor allem bei älteren und multimorbiden Patienten von Bedeutung (Shaw 2008). Die VAMLA ermöglicht in diesen Fällen eine beidseitige Lymphadenektomie (abgesehen von den Stationen 5 und 6). Die Patienten können

somit ohne einen Nachteil bezüglich der Radikalität der mediastinalen Lymphadenektomie von der weniger invasiven Operationsmethode profitieren.

Wann eine videoassistierte Lymphknotenresektion als komplette VAMLA angesehen wird, ist letztendlich dem Urteil des Chirurgen überlassen. Allgemein gültige Richtlinien bestehen hierfür noch nicht, wären aber im Hinblick auf eine Standardisierung der Methode wünschenswert.

Eine 2009 publizierte Studie konnte zeigen, dass auch mit der konventionellen Mediastinoskopie ein radikaleres Vorgehen mit nahezu kompletter Resektion der Lymphknotenkompartimente möglich ist, wenn das Gerät durch den Assistenten positioniert wird und so ein beidhändiges Arbeiten möglich ist. Die Fallzahl in der Studie ist mit 30 Patienten gering. Ein beidhändiges Arbeiten mit dem konventionellen Mediastinoskop wurde bisher nur von dieser Arbeitsgruppe publiziert. Ähnliche Ergebnisse mit der konventionellen Mediastinoskopie dürften nur bei entsprechender Erfahrung und bei Inkaufnahme langer Operationszeiten zu erzielen sein (Bar 2009).

4.3 Aussagekraft der Mediastinoskopie

Die Analyse der Aussagekraft der an der ELK durchgeführten Staging-Mediastinoskopien zeigt für die Sensitivität und den NPV unterdurchschnittliche Werte (zum Vergleich siehe 1.3.4).

Die Ursache für die insgesamt niedrige Aussagekraft bleibt unklar, wenn man die technische Qualität der von uns durchgeführten Mediastinoskopie in Betracht zieht.

Die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen betrug 43,8% und lag damit etwas höher als die in der Metaanalyse von Toloza et al. ermittelte Prävalenz von 37% (Toloza 2003). Dies wirkt sich negativ auf die Falsch negativ-Rate und somit auf den NPV aus (siehe 1.2.) und könnte die Diskrepanz zum Teil erklären.

Eine mögliche Erklärung könnte zudem sein, dass in anderen Studien nicht nur zervikale Mediastinoskopien, sondern auch zusätzlich durchgeführte erweiterte Mediastinoskopien mit in die Berechnung einfließen (Jolly 1991, Dillemans 1994, Hammoud 1999). Diese Studien fließen jeweils in die Metaanalysen von Toloza et al. und Detterbeck et al. ein und könnten das Gesamtergebnis verzerrt haben (Toloza 2003, Detterbeck 2007).

Die Analyse der falsch negativen Befunde erbrachte, dass 20% aller falsch negativen Befunde Lymphknoten betrafen, die methodisch bedingt mit der Mediastinoskopie nicht zu erreichen waren. In diesen 20% wurde jeweils eine Video-Mediastinoskopie durchgeführt. Berücksichtigt man diese Fälle, verändern sich die Ergebnisse zugunsten der Videomediastinoskopie. Dies kann nicht zu einer Veränderung des Gesamtergebnisses führen, könnte aber ein Hinweis auf einen für eine retrospektive Analyse typischen systematischen Fehler sein: waren die radiologisch nachweisbaren Lymphknoten an mediastinoskopisch schlecht erreichbaren Lokalisationen, könnte dies die Auswahl der Untersuchungsmethode zugunsten der Videomediastinoskopie beeinflusst haben, da man sich von ihr bessere Ergebnisse erhoffte.

4.4 Aussagekraft der Mediastinoskopie in Abhängigkeit vom CT-Befund

Betrachtet man die Aussagekraft der Mediastinoskopie in Abhängigkeit vom CT-Befund, fällt eine deutliche Diskrepanz der Werte auf. Bei radiologischem N0/1-Befund besteht eine niedrige Sensitivität bei hohem NPV, bei radiologischem N2/3-Befund ist die Sensitivität deutlich höher, dagegen der NPV erniedrigt.

Da sich je nach radiologischem Befund die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen ändert, ist der Unterschied beim NPV leicht zu erklären, jedoch nicht bezüglich der Sensitivität, da diese unabhängig von der Prävalenz ist (siehe 1.2).

Eine ähnliche Beobachtung machen Detterbeck et al. in ihrer Metaanalyse zur Aussagekraft der Mediastinoskopie. Bei drei Studien, bei denen lediglich Patienten mit radiologisch unauffälligem Mediastinum einbezogen worden, zeigt sich eine ähnlich niedrige Sensitivität wie in unserer Studie, sie liegt zwischen 40 und 44 %. Detterbeck et al. kommentieren, dass eine Erklärung hierfür nicht auf der Hand liegt und schlussfolgern, dass Vorsicht geboten ist, wenn man Testergebnisse verschiedener Populationen miteinander vergleicht. Zudem ziehen sie die Konsequenz, dass die Mediastinoskopie trotz der niedrigen Sensitivität bei Patienten mit radiologisch unauffälligem Mediastinum eine geeignete Methode zum Ausschluss mediastinaler Lymphknotenmetastasen ist, da sie bei dieser Untergruppe von Patienten eine sehr niedrige Falsch negativ-Rate aufweist. Diese Konsequenz muss kritisch hinterfragt

werden, da die niedrige Falsch negativ-Rate durch die niedrige Prävalenz bedingt ist, die in den angeführten Studien jeweils nur 15 % betrug (Detterbeck 2007).

Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz der Sensitivität in Abhängigkeit vom CT-Befund könnte sein, dass der Anteil richtig positiver Befunde steigt, wenn bei der Mediastinoskopie gezielt Proben entnommen werden. Stellt sich beispielsweise ein Lymphknoten der Station 2 rechts vergrößert dar, wird dieser gezielt aufgesucht und biopsiert. Sind die Lymphknoten dagegen normal groß, steigt der Anteil falsch negativer Befunde.

Vergleicht man die Sensitivität der konventionellen und der Video-Mediastinoskopie bei Patienten mit radiologisch unauffälligem Mediastinum, fällt eine Verbesserung bei Verwendung der Videotechnik auf. Dies deutet darauf hin, dass durch die hohe Resektionsrate von Lymphknoten Metastasen auch dann gefunden werden, wenn sich die Lymphknoten äußerlich unauffällig darstellen. Dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

4.5 Konsequenzen für die Indikationsstellung

An der ELK wurden im Beobachtungszeitraum alle Patienten mit potentiell resezierbarem Lungenkarzinom mediastinoskopiert. Dies entspricht dem Vorgehen zahlreicher Studien zur Sensitivität der Mediastinoskopie (z.B. Gdeedo 1997, De Leyn 1997, Hammoud 1999, Ebner 1999). Ghosh et al. schlussfolgerten anhand einer systematischen Literaturanalyse, dass auch bei computertomographisch unauffälligen mediastinalen Lymphknoten eine Mediastinoskopie in jedem Fall indiziert ist. Die Anzahl von Patienten mit computertomographisch normal großen Lymphknoten, die mediastinoskopiert werden müssen, um eine nichtkurative Resektion zu verhindern (number needed to treat), berechneten sie mit 5 bis 15 (Ghosh 2006).

Manche Autoren halten eine solche breite Indikationsstellung jedoch für falsch. Dujon et al. dokumentierten unvorhergesehene pN2-Befunde in 11% von 1670 Patienten mit radiologisch unauffälligen mediastinalen Lymphknoten, wovon nur in 4,7% mediastinoskopisch erreichbare Lymphknoten betroffen waren. Ihrer Ansicht nach blieben Mediastinoskopien somit häufig ohne Konsequenzen. Sie plädieren deshalb dafür, die Mediastinoskopie nur bei selektierten Patienten durchzuführen (Dujon 2002).

Die von uns erhobenen Zahlen zeigen einen unvorhergesehenen N2- oder N3-Befund bei 23 von 140 Patienten (16,4%) mit computertomographisch unauffälligem

Mediastinum. Von den 23 Patienten wurden 10 (7,1%) durch die Mediastinoskopie entdeckt, 13 dagegen erst bei der systematischen Lymphadenektomie. Die Anzahl von Patienten mit radiologisch normal großen Lymphknoten, die mediastinoskopiert werden müssen, um eine unvorhergesehene Lymphknotenmetastasierung nachzuweisen (number needed to treat), beträgt $140/10 = 14$ Patienten und liegt damit im oberen Bereich des von Ghosh et al. berechneten Wertes (Ghosh 2006).

Eine Verringerung der Anzahl unnötiger Mediastinoskopien durch präoperative Selektion von Patienten mit besonders niedrigem Risiko einer Lymphknotenmetastasierung ist deshalb erstrebenswert, sollte aber nicht allein aufgrund des CT-Befundes erfolgen.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben Kriterien entwickelt, mit deren Hilfe eine Selektion aufgrund der klinischen Wahrscheinlichkeit mediastinaler Lymphknotenmetastasen ermöglicht wird.

Mehrere Autoren sind der Auffassung, dass bei Patienten mit peripheren Plattenepithelkarzinomen < 3 cm und radiologisch unauffälligen Lymphknoten die Mediastinoskopie unterlassen werden sollte (Dillemans 1994, Daniels 2001).

Jolly et al. ziehen neben Tumorgröße (> 2 cm), zentraler Lokalisation und Tumorhistologie (undifferenzierter Zelltyp) einen Gewichtsverlust von mehr als 4 kg als Auswahlkriterium hinzu. Liegen zwei oder mehr dieser Faktoren vor, sollte eine Mediastinoskopie auch bei radiologisch unauffälligem Mediastinum durchgeführt werden (Jolly 1991).

Kimura et al. koppelten den Einsatz der Mediastinoskopie an das Vorliegen eines der folgenden Kriterien: vergrößerte Lymphknoten in der Computertomographie (>1 cm im Querdurchmesser), Erhöhung eines der folgenden Tumormarker: CEA, CA 19-9, CA-125, NSE, Pro-GRP, CYFRA oder SCC, Tumorgröße (>2 cm bei Adenokarzinom, >3 cm bei Plattenepithelkarzinom oder großzelligem Karzinom). In ihrer Studie wurden 78 Patienten, die diese Merkmale nicht aufwiesen, ohne vorherige Mediastinoskopie thorakotomiert, wobei nur in zwei Fällen ein Lymphknotenbefall nachgewiesen wurde. Die Autoren schlussfolgern, dass mit Hilfe ihrer Kriterien eine Vorauswahl derjenigen Patienten getroffen werden kann, bei denen die Mediastinoskopie unnötig ist (Kimura 2003, Kimura 2007).

Solche Auswahlkriterien können einen Beitrag dazu leisten, eine möglichst geringe Anzahl von Patienten dem Risiko einer zusätzlichen Untersuchung, wie es die Mediastinoskopie darstellt, auszusetzen.

Neben dem Nachweis unvorhergesehener Lymphknotenmetastasen ist jedoch auch eine Kontrolle positiver radiologischer Befunde notwendig, um allen Patienten die optimale Therapie zu ermöglichen. Dies wird deutlich, wenn man die anhand unserer Daten berechnete Falsch-Positiv-Rate der CT von 32% betrachtet: bei 40 von 125 Patienten wurde die radiologisch nachgewiesene mediastinale Metastasierung bei der systematische Lymphadenektomie widerlegt.

Allerdings muss die Rolle der Mediastinoskopie hierbei kritisch beurteilt werden. Bei 74 von 142 Patienten mit radiologisch auffälligen mediastinalen Lymphknoten war der mediastinoskopische Befund negativ. Bei 17 dieser 74 Patienten entsprach jedoch der Befund der systematischen Lymphadenektomie dem radiologischen Befund. Man muss daraus schlussfolgern, dass die Mediastinoskopie durch ihre relativ hohe Falsch-Negativ-Rate nur eine unbefriedigende Kontrolle der CT-Befunde darstellt.

4.6 Möglicher Einsatz alternativer Stagingmethoden

Letztlich zeigen die Ergebnisse unserer Studie ein unbefriedigendes Ergebnis bezüglich der Aussagekraft der Mediastinoskopie beim Staging des Lungenkarzinoms. Dies gilt sowohl für die konventionelle als auch für die videoassistierte Methode. Es stellt sich die Frage, inwieweit die unter 1.4. angegebenen alternativen Stagingmethoden an der ELK komplementär oder alternativ zur Mediastinoskopie eingesetzt werden könnten.

Hierbei erscheint es sinnvoll, Patienten je nach computertomographischem Lymphknotenstatus unterschiedlich zu behandeln.

4.6.1 Alternative Stagingmethoden bei radiologischem N0/1-Befund

Der Einsatz der FDG-PET bei Patienten mit radiologisch unauffälligem Mediastinum könnte in Verbindung mit klinischen Kriterien (Tumorgröße, -lokalisierung und -histologie) die Selektion von Patienten, bei denen eine Mediastinoskopie unterlassen werden kann, ermöglichen.

Bei positivem PET-Befund könnte die Mediastinoskopie gezielt (und damit mit höherer Sensitivität) zum Einsatz kommen.

Ob durch den Einsatz der FDG-PET höhere Kosten entstehen, müsste analysiert werden. Möglich ist ein Ausgleich der Kosten durch die bei negativem Befund unterlassenen Mediastinoskopien.

Die Sensitivität der EUS-FNA beim Staging von radiologisch unauffälligen Lymphknoten ist in verschiedenen Metaanalysen höher als die von uns ermittelte Sensitivität der Mediastinoskopie (siehe 1.4.2.1). Da in den betreffenden Studien jedoch eine deutlich höhere Prävalenz metastasierter Lymphknoten vorlag, ist anzunehmen, dass gezielt (z.B. nach Tumorgröße und klinischen Kriterien) ausgewählte Patienten untersucht wurden. Eine generelle Empfehlung, die Mediastinoskopie bei radiologisch unauffälligen Lymphknoten durch die EUS-FNA zu ersetzen, kann deshalb nicht geschlussfolgert werden. Durch die Möglichkeit, mit der EUS-FNA Lymphknoten der Stationen 5 und 6 zu punktieren, ergibt sich jedoch eine zusätzliche Indikation bei Tumoren im linken Oberlappen, auch bei unauffälligen Lymphknoten.

Die EBUS-FNA hat in zwei Studien bei Patienten mit radiologisch unauffälligem Mediastinum und niedriger Prävalenz (6-21%) von Lymphknotenmetastasen sehr gute Ergebnisse gezeigt. Die Sensitivität lag bei 90%, der NPV bei 97-99% (Herth, Ernst 2006, Herth 2008). Die Diskrepanz zu den Ergebnissen der Mediastinoskopie bei dieser Patientengruppe ist erheblich. Dies zeigen sowohl unsere Ergebnisse als auch die in der Metaanalyse von Detterbeck et al. untersuchten Studien (Sensitivität zwischen 40 und 44%, NPV 91-93%) (Detterbeck 2007).

Ursache für die exzellenten Ergebnisse der EBUS-FNA dürfte, neben der großen Erfahrung der Untersucher in den veröffentlichten Studien, die Punktion tief gelegener Strukturen unter direkter sonographischer Sicht sein. Die Entwicklung des mediastinoskopischen Ultraschalls könnte hier zu einer Verbesserung auch der mediastinoskopischen Ergebnisse führen.

Sollten sich die Ergebnisse der EBUS-FNA in anderen Studien und in weniger spezialisierten Zentren bestätigen, wäre die EBUS-FNA als künftiger Standard bei dieser Patientengruppe anzusehen, da neben der höheren Aussagekraft mit der niedrigeren Invasivität sowie den niedrigeren Kosten zusätzliche Vorteile bestehen.

4.6.2 Alternative Stagingmethoden bei radiologischem N2/3-Befund

Die FDG-PET stellt wegen ihrer unzureichenden Spezifität bei radiologisch auffälligem Mediastinum keine Alternative zur Mediastinoskopie dar. Wie unter 1.4.1.3 bereits

erwähnt, empfehlen die Leitlinien bei computertomographisch auffälligen Lymphknoten auch bei negativer PET ein invasives Staging (Detterbeck 2007, De Leyn 2007).

Die Sensitivität der Mediastinoskopie bei radiologischem N2/3-Befund liegt nach unseren Daten mit 80% um etwa 10% niedriger als die für EUS-FNA und EBUS-FNA in der Literatur angegebenen Werte (vgl. 1.4.2.1 und 1.4.2.2). Beide Methoden stellen daher mögliche Alternativen zur Mediastinoskopie dar. In Anbetracht der geringeren Invasivität und des damit verbundenen Vorteils für die Patienten sollte die Möglichkeit einer Einführung dieser Methoden in den Stagingalgorithmus an der ELK geprüft werden.

Von Vorteil ist der primäre Einsatz der minimalinvasiven Stagingmethoden bei dieser Patientengruppe aus einem weiteren Grund: erfolgt der Nachweis eines Befalls mediastinaler Lymphknoten, ist eine Tumoresektion nur nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie indiziert. In diesem Falle könnte präoperativ zum Restaging eine Mediastinoskopie durchgeführt werden. Bei primärem Einsatz der Mediastinoskopie ist eine Re-Mediastinoskopie aufgrund von Verwachsungen nur erschwert möglich.

Bei negativem Befund der minimalinvasiven Methoden sollte, entsprechend den Leitlinien der ACCP (Detterbeck 2007), eine Mediastinoskopie erfolgen. Dies ist nicht nur sinnvoll im Hinblick auf die Lymphknotenmetastasierung, sondern auch auf eine bei fortgeschrittenen Tumoren häufiger anzutreffende direkte Tumordinfiltration des Mediastinums. Für einen Teil der Patienten würde daher die Implementierung minimalinvasiver Methoden in das Staging eine zusätzliche Untersuchung bedeuten. Die zusätzlichen Kosten könnten jedoch durch die Einsparung der Mediastinoskopie bei positivem Befund der EUS-FNA oder EBUS-FNA ausgeglichen werden.

Die EBUS-FNA wäre gegenüber der EUS-FNA vorteilhaft, da eine Bronchoskopie bei fast allen Patienten mit Lungenkarzinom ohnehin indiziert ist. Nachteil der EBUS-FNA ist die noch unzureichende Datenlage.

4.7 Fazit

Unsere Daten bestätigen die These, dass die Verwendung von Videotechnik und des Linder-Dahan-Mediastinoskops die Durchführung der Mediastinoskopie hin zu größerer Radikalität beeinflusst. Lymphknoten wurden mit der videoassistierten Mediastinoskopie

signifikant häufiger reseziert als mit der konventionellen Mediastinoskopie. Die Komplikationsrate stieg dadurch nicht an.

Die Durchführung des mediastinalen Stagings beim Lungenkarzinom unterliegt derzeit einer kontroversen Diskussion. Um über den Einsatz neuer Untersuchungsmethoden wie PET, EUS-FNA und EBUS-FNA zu entscheiden, müssen diese mit der herkömmlichen Methode verglichen werden. Damit die Mediastinoskopie auch weiterhin als Vergleichsmethode dienen kann, ist ihre Standardisierung notwendig. Unsere Ergebnisse bieten weitere Argumente dafür, die Videotechnik und das Linder-Dahan-Mediastinoskop als Standard bei der Mediastinoskopie zu etablieren.

Die Aussagekraft der Mediastinoskopie ist nach unseren Daten unbefriedigend. Als Konsequenz muss die Indikationsstellung für die Mediastinoskopie überdacht werden. Die Möglichkeit des komplementären Einsatzes alternativer Stagingmethoden sollte geprüft werden.

Bisher ist unklar, ob die Lymphknotenresektion bei Patienten mit Lungenkarzinom gegenüber der Punktion therapeutische Vorteile hat. Dies muss bei der Beurteilung der Mediastinoskopie berücksichtigt werden.

Insbesondere bei peripheren Tumoren, für die eine Resektion per videoassistierter Thorakoskopie in Frage kommt, könnte die zu Stagingzwecken durchgeführte videoassistierte Mediastinoskopie gleichzeitig der Lymphadenektomie dienen.

4.8 Kritische Betrachtung

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal ein direkter Vergleich zwischen der konventionellen und videoassistierten Mediastinoskopie durchgeführt. Nach der Interpretation der gewonnenen Daten soll an dieser Stelle eine kritische Betrachtung der Studie erfolgen.

Grundsätzlich können statistische Untersuchungen in der Chirurgie weniger Schlussfolgerungen für den Einzelfall bieten als in anderen medizinischen Bereichen. Dies hängt mit dem großen Einfluss des einzelnen Operateurs auf die Qualität einer Methode zusammen. Komplikationsraten beispielsweise lassen sich letztlich nicht unabhängig vom Operateur betrachten.

Zusätzlich muss bei der Interpretation beachtet werden, dass eine retrospektive Auswertung nicht die gleiche Aussagekraft haben kann wie eine prospektiv geplante

Studie. Letztlich ist eine Verzerrung (Bias) durch viele Faktoren im klinischen Alltag möglich, die beispielsweise die Auswahl der Methode, des Operateurs oder die Anzahl entnommener Lymphknoten beeinflussen.

Zum Teil mussten die Informationen dem Entlassungsbrief der Patienten entnommen werden. Die Daten zum radiologischen Befund entstammen dem schriftlichen Befund des Radiologen, der radiologische Lymphknotenstatus wurde dabei nicht immer entsprechend dem TNM-System dargestellt und musste zum Teil von der Autorin aufgrund des Textes ermittelt werden.

Hier ergeben sich Fehlerquellen durch unterschiedliche Dokumentation.

Hinsichtlich der Qualität der Gewebeproben wurden die Daten prospektiv nach einem einheitlichen Schema gesammelt, was die Aussagekraft in diesem Punkt erhöht.

Bei der Berechnung der statistischen Werte besteht in der Literatur eine unübersichtliche Vielfalt. Zum Teil werden selbst die Begriffe Sensitivität, NPV und Genauigkeit (accuracy) nicht einheitlich verwendet oder verwechselt. Zum Vergleich verschiedener Studien war daher in einigen Fällen die Analyse der Daten aus der Primärliteratur notwendig. Gerade bei einem Thema wie Tumorstaging mit unterschiedlichsten diagnostischen Methoden und verschiedenen nachzuweisenden Merkmalen ist eine Standardisierung der verwendeten Begriffe absolut notwendig, weshalb in Kapitel 1.2. darauf besonderen Wert gelegt wurde.

5 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit: Die Mediastinoskopie ist bis heute der Goldstandard für das mediastinale Staging des Lungenkarzinoms. Seit den 1990er Jahren erfolgte die Weiterentwicklung der Methode zur videoassistierten Mediastinoskopie. Die bisher erfolgten Untersuchungen geben Hinweise auf eine qualitative Verbesserung der Methode durch Einführung der Videotechnik und des Linder-Dahan-Mediastinoskops, die ein beidhändiges Arbeiten, eine bessere Visualisierung und Lehrbarkeit der Methode ermöglichen. Zum ersten Mal soll hier in einem direkten Vergleich geprüft werden, ob die videoassistierte Mediastinoskopie (Video-MS) gegenüber der konventionellen Mediastinoskopie (konv. MS) zu einer höheren Qualität der Gewebeproben, einer besseren Aussagekraft und einer niedrigeren Komplikationsrate führt.

Methoden: Alle zwischen Juni 2003 und Dezember 2005 an der Evangelischen Lungenklinik Berlin (frühere Fachklinik für Lungenheilkunde und Thoraxchirurgie Berlin) durchgeführten Mediastinoskopien wurden analysiert. Durch den Operateur wurde unmittelbar postoperativ nach einem einheitlichen Schema die Art der verwendeten Technik sowie die Anzahl und Lokalisation der untersuchten Lymphknoten dokumentiert. Für die retrospektive Auswertung der Daten wurden zwei Gruppen erstellt: Gruppe 1 (Gesamtzahl der Mediastinoskopien, n = 366) wurde hinsichtlich der Komplikationsraten untersucht. Für Gruppe 2 (Mediastinoskopien bei Lungenkarzinom, n = 287) erfolgte die Auswertung der entnommenen Gewebeproben und der Aussagekraft. Zur Analyse der Qualität der Gewebeproben wurden für jede Lymphknotenstation Untersuchungs- und Resektionsraten berechnet. Zur Berechnung der Aussagekraft der Mediastinoskopien erfolgte der Vergleich mit dem Ergebnis der systematischen Lymphadenektomie bei 179 thorakotomierten Patienten. Positive mediastinoskopische Befunde wurden auch bei nicht durchgeführter Thorakotomie als richtig gewertet. Zusätzlich erfolgte eine Analyse der Aussagekraft der Mediastinoskopien je nach computertomographischem Befund. Die Berechnungen erfolgten für die Mediastinoskopien insgesamt und für konventionelle Mediastinoskopien und videoassistierte Mediastinoskopien getrennt.

Ergebnisse: Von 366 Mediastinoskopien wurden 132 (36,1%) mit der konventionellen und 234 (63,9%) mit der videoassistierten Methode durchgeführt. Die Komplikationsrate

betrug insgesamt 4,6% (konv. MS: 5,3%, Video-MS: 4,3%), davon 9 Rezurrensparesen (konv. MS 4, Video-MS 5), 5 Blutungskomplikationen (konv. MS 3, Video-MS 2), jeweils eine Verletzung des Hauptbronchus und der Pleura (beides Video-MS, Behandlung intraoperativ erfolgt) sowie eine postoperative Pneumonie (Video-MS). Die Mortalität betrug 0%.

Im Median wurden 7 Lymphknoten pro Patient untersucht (konv. MS 6, Video-MS 7).

Lymphknoten aus den Lymphknotenstationen 2 links und rechts, 4 links und rechts und 7 wurden in 61,3%, 87,5%, 89,2%, 91,3% bzw. 95,1% untersucht und in 28,9%, 44,3%, 42,2%, 38,3% bzw. 33,1% komplett reseziert. Durch die Video-MS wurden gegenüber der konv. MS signifikant höhere Resektionsraten an allen Lymphknotenstationen erreicht, während die Untersuchungsraten sich nicht signifikant unterschieden.

Die Sensitivität, der NPV und die Prävalenz metastasierter Lymphknoten betragen bei der Mediastinoskopie insgesamt 72,7%, 82,5% bzw. 43,8%. Signifikante Unterschiede zwischen konv. MS und Video-MS waren nicht nachzuweisen. Die entsprechenden Werte bei computertomographischem N0/1-Befund (cN0/1) betragen 43,5%, 88,3% bzw. 19% und bei computertomographischem N2/3-Befund (cN2/3) 80%, 70,2% bzw. 68%.

Interpretation: Die vorliegenden Daten weisen eine Verbesserung der Qualität der Gewebeproben durch die Verwendung der videoassistierten Mediastinoskopie nach. Lymphknoten werden in signifikant höherem Anteil komplett reseziert. Die Komplikationsrate stieg dadurch nicht an. Dies spricht für die Etablierung der Video-MS als Standard bei der Mediastinoskopie. Insgesamt lagen Sensitivität und NPV für das Staging des Lungenkarzinoms bei der konv. MS und bei der Video-MS unter den für alternative Stagingmethoden (EUS-FNA, EBUS-FNA) in der Literatur angegebenen Werten, weshalb eine Implementierung dieser Methoden in den Stagingalgorithmus an der ELK geprüft werden sollte.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
AJCC	American Joint Committee on Cancer
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
EBUS-FNA	Endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration
ELK	Evangelische Lungenklinik Berlin
ESTS	European Society of Thoracic Surgeons
EUS-FNA	Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration
FDG	18-F-fluoro-2-deoxy-D-Glukose
FLT	Fachklinik für Lungenheilkunde und Thoraxchirurgie Berlin
FN-Rate	Falsch-Negativ-Rate
FP-Rate	Falsch-Positiv-Rate
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
k.A.	keine Angaben
konv. MS	konventionelle Mediastinoskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mediastinoskopie
NPV	Negative predictive value
NSCLC	Non-small cell lung carcinoma
Pat.	Patient
Perz.	Perzentile
PET	Positronenemissionstomographie
PPV	Positive predictive value
SCLC	Small cell lung carcinoma
TBNA	Transbronchiale Nadelaspiration
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAMLA	Videoassistierte mediastinoskopische Lymphadenektomie
VAMS	Video-assisted mediastinoscopic surgery
VATS	Video-assisted thoracoscopic surgery
Video-MS	Videoassistierte Mediastinoskopie
WHO	World Health Organisation

7 Literaturverzeichnis

- 1) Aaby C, Kristensen S, Nielsen SM: Mediastinal staging of non-small cell lung cancer: Computed Tomography and cervical mediastinoscopy. *ORL* 1995;57:279-285
- 2) Aerts J, Kloover J, Los J. EUS-FNA of enlarged necrotic lymph nodes may cause infectious mediastinitis. *J Thorac Oncol* 2008;3:1191-1193
- 3) AJCC 2009 (Accessed september 15, 2009 on <http://www.cancerstaging.org>)
- 4) Al-Sarraf N, Aziz R, Doddakula K, et al. Factors causing inaccurate staging of mediastinal nodal involvement in non-small cell lung cancer patients staged by positron emission tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:350-3
- 5) Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, et al: Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *JAMA* 2005;294:931-6
- 6) Annema JT, Tournoy KG, Rabe KF. Lung cancer staging with minimally invasive endoscopic techniques. *JAMA* 2008;299:2510
- 7) Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003;229:526–533.
- 8) Bar I, Papiashvilli M, Fink G, et al. Cervical mediastinoscopic lymphadenectomy for accurate staging in lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:357-361
- 9) Bittner RC, Felix R. Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state-of-the-art. *Europ Resp J* 1998;11:1392-1404

- 10) Bodtger U, Vilmann P, Clementsen P, et al. Clinical impact of endoscopic ultrasound fine needle aspiration of left adrenal masses in established or suspected lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:1485-9
- 11) Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M, et al. Extended cervical mediastinotomy in the staging of bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1081-1084
- 12) Carlens E. Mediastinoscopy: A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959;36:343-52
- 13) Cybulski IJ, Lanza LA, Ryan B, et al. Prognostic significance of computed tomography in resected N2 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992;54:533-7
- 14) Daniels JM, Rijna H, Postmus PE, et al. Mediastinoscopy as a standardised procedure for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2001;19:377-378
- 15) Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC, et al. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest* 2007;131:255-60.
- 16) De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:26-29
- 17) De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:706-712

- 18) De Leyn P, Lerut T. Videomediastinoscopy. MMCT 2005 (Accessed October 15, 2008, at <http://mmcts.ctsnetjournals.org/>)
- 19) De Leyn P, Stoobants S, Dewever W, et al. Prospective comparative study of integrated PET-CT with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy proven stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3333-9
- 20) De Leyn P, Lardinois D., Van Schil P, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1-8
- 21) Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):202S-220S.
- 22) Detterbeck F: A guide to staging in lung cancer, but potentially misleading without attention to the details. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:209
- 23) Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT: The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009;136: 260-271
- 24) Dickgreber NJ, Fischer S, Welte T. Präoperatives Staging bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. *Z Herz Thorax Gefäßchir* 2008;22:56-62
- 25) Diederich S. Staging des Bronchialkarzinoms mit bildgebenden Verfahren. *Radiologie up2date* 2006;1:13-28
- 26) Dienemann H, Hoffmann H., Koebe HG: Technik und Rationale der Lymphknotendissektion bei Bronchialkarzinom. *Chirurg* 1998; 69:412-417

- 27) Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, et al. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer: a study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:37-42
- 28) Doddoli C, Aragon A, Barlesi F. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:680-685
- 29) Drings P, Hasse J, Hermanek P, et al. Klassifikation maligner Tumoren - Lunge, Pleura, Mediastinum. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003:20-21.
- 30) Dujon A, Le Pimpec Barthes F, Saaba M, et al: Letter to the Editor: Routine mediastinoscopy and lymph node staging: 'much ado about nothing'? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:485–494
- 31) Eberhardt R, Becker HD, Herth FJF. Endobronchialer Ultraschall zur Diagnostik. *Chirurg* 2008;79:50-55
- 32) Ebner H, Marra A, Butturini E, et al. Clinical value of cervical mediastinoscopy in the staging of bronchial carcinoma. *Ann Ital Chir* 1999;70:873-9
- 33) Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, et al. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008;3:577-82.
- 34) Ernst A, Eberhard R, Krasnik M, et al. Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar lymph nodes for diagnosing and staging cancer. *J Thorac Oncol*;4:947-50.
- 35) Felip E. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007;18 (Suppl. 2): ii32-ii33

- 36) Freudenberg LS, Rosenbaum SJ, Beyer T, et al. PET versus PET/CT dual-modality imaging in evaluation of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45:639-44
- 37) Fritscher-Ravens A, Davidson BL, Hauber HP et al. Endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and computerized tomography for lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1261-1262
- 38) Galetta D, Serra M, Spaggiari L. Lung cancer staging with minimally invasive endoscopic techniques. *JAMA* 2008;299:2509-10
- 39) Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997;10:1547-1551
- 40) Ghosh S, Nanjiah P, Dunning J: Should all patients with non-small cell lung cancer who are surgical candidates have cervical mediastinoscopy preoperatively? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:20-24
- 41) Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, et al: Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:673-8
- 42) Goldstraw P, Kurzer M, Edwards D. Preoperative staging of lung cancer: accuracy of computed tomography versus mediastinoscopy. *Thorax* 1983;38:10-15
- 43) Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14. Erratum in: *J Thorac Oncol* 2007;2:985.

- 44) Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879–892
- 45) Günther E. Transösophagealer Ultraschall zur Diagnostik im Mediastinum. *Chirurg* 2008;79:56-60
- 46) Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:894-899
- 47) Harewood GC, Pascual J, Raimondo M, et al. Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009, doi: 10.1016/j.lungcan.2009.04.019 (Epub ahead of print)
- 48) Hata E, Hayakawa K, Miyamoto H, et al. Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. *Theor Surg* 1990;5:19-25
- 49) Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients. *Chest* 2003;123:604–607.
- 50) Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*. 2006;61:795-8.
- 51) Herth FJ, Rabe KF, Gasparini S, et al. Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. *Eur Respir J* 2006 ;28:1264-75.

- 52) Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J* 2006;28:910-4.
- 53) Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008;133:887-91
- 54) Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, et al. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) - technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:348-351
- 55) Hürtgen M, Metzler B, Friedel G, et al. Mediastinoscopic ultrasonography (MUS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:842-844
- 56) Jett JR, Schild SE, Keith RL, et al: American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):266S-276S.
- 57) Jolly PC, Hutchinson CH, Detterbeck F, et al: Routine computed tomographic scans, selective mediastinoscopy, and other factors in evaluation of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:266-71
- 58) Karthik S, Milton R, Papagiannopoulos K. Simultaneous double video mediastinoscopy and video mediastinotomy - a step forward. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:920-2.
- 59) Kim ES, Bosquée L. The importance of accurate lymph node staging in early and locally advanced non-small cell lung cancer: an update on available techniques. *J Thorac Onc* 2007;2:S59-67

- 60) Kim YK, Lee KS, Kim BT, et al. Mediastinal nodal staging of nonsmall cell lung cancer using integrated 18F-FDG PET/CT in a tuberculosis-endemic country: diagnostic efficacy in 674 patients. *Cancer* 2007;109:1068-77.
- 61) Kimura H, Iwai N, Ando S, et al. A prospective study of indications for mediastinoscopy in lung cancer with CT findings, tumor size, and tumor markers. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1734-9.
- 62) Kimura H, Yasufuku K, Ando S, et al. Indications for mediastinoscopy and comparison of lymph node dissections in candidates for lung cancer surgery. *Lung Cancer* 2007;56:349-355
- 63) Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, et al. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration* 2003;70:500-6.
- 64) Krasnik M; Vilmann P, Larsen SS, et al. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real-time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* 2003;58:1083-1086
- 65) Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy - the new operation technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:384-90
- 66) Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, et al. The transcervical extended mediastinal lymphadenectomy versus cervical mediastinoscopy in non-small cell lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:88-94
- 67) Laack E, Bokemeyer C, Hossfeld DK. Adjuvante Chemotherapie beim komplett resezierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinom. *Dtsch Arztebl* 2008;105:249-54

- 68) Lardinois D, Schallberger A, Betticher D, et al. Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1102-1106
- 69) Lardinois D, Weder W, Hany TF et al. Staging of non small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-2507.
- 70) Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al: ESTS-Guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer, *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:787-792
- 71) Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung Cancer* 2005;48:85-92.
- 72) Larsen SS, Vilmann P. Do we really need more proof before EUS-FNA is considered the gold standard for lymph node staging of the mediastinum? *Respiration* 2004;71:555-6.
- 73) Laurent F, Drouillard J, Dorcier F, et al.: Bronchogenic carcinoma staging: CT versus MR imaging, *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2:31-36
- 74) Leschber G, Holinka G, Freitag L, et al. Die Mediastinoskopie beim Staging des Bronchialkarzinoms - eine kritische Bewertung. *Pneumologie* 2000; 54:489-493
- 75) Leschber G, Holinka G, Lindner A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) - a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:192-195

- 76) Leschber G, Sperling D, Klemm W et al.: Does video-mediastinoscopy improve the results of conventional mediastinoscopy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:289-293
- 77) Ludwig MS, Goodman M, Miller DL, et al. Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;128:1545-1550
- 78) Luke WP, Pearson FG, Todd TRJ, et al. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:53-56
- 79) Maassen D, Greschuchna D. Die endoskopische und bioptische Untersuchung des Mediastinums. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 1975;3
- 80) Martin-Ucar AE, Chetty GK, Vaughan R, et al. A prospective audit evaluating the role of video-assisted cervical mediastinoscopy (VAM) as a training tool. *Europ J Cardiothorac Surg* 2004;26:393-5
- 81) Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007;131:539-48.
- 82) Mountain CF: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-17
- 83) Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-23
- 84) Muraoka M, Akamine S, Oka T, et al. Sentinel node sampling limits lymphadenectomy in stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:356-361

- 85) Naruke T, Suemasu K. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:832-9
- 86) Nelson E, Pape C, Jørgensen OD, et al. Mediastinal staging for lung cancer: the influence of biopsy volume. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009, doi:10.1016/j.ejcts.2009.05.058 (Epub ahead of print)
- 87) Ou SI, Zell JA. Prognostic significance of the number of lymph nodes removed at lobectomy in stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:880-886
- 88) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
- 89) Passlick B, Kubuschock B, Siemel W, et al. Mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: effectiveness in patients with or without nodal micrometastases – results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:520-526
- 90) Rami-Porta R, Mateu-Navarro M. Videomediastinoscopy. *J Bronchol* 2002;9:138-44
- 91) Ratto GB, Frola C, Cantoni S, et al: Improving clinical efficacy of computed tomographic scan in the preoperative assessment of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:416-25
- 92) Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:623-32

- 93) Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, et al. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132(3 Suppl):243S-265S.
- 94) Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Berlin, 2008
- 95) Rusch, VW. Mediastinoscopy: An endangered species? J Clin Oncol 2005;23:8283-8285
- 96) Schirren J, Bergmann T, Beqiri S. Lymphatic spread in resectable lung cancer: can we trust in a sentinel Lymph Node? Thorac Cardiovasc Surg 2006;54:373-380
- 97) Seidenfeld J, Samson DJ, Binnell C, et al. Management of small cell lung cancer. AHRQ Publication No. 06-E016, Jul 2006, accessed oct. 22, 2008 on <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/lungcansmall/lungcan.pdf>
- 98) Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. Ann Thorac Surg 2008;85:S705-9
- 99) Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132:178-201
- 100) Smulders SA, Smeenk FWJM, Maryska LG, et al. Surgical mediastinal staging in daily practice. Lung Cancer 2005;47:243-251
- 101) Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Pneumologie 2000;54:361-371

- 102) Thomas M, Baumann M., Deppermann M, et al. Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 2002;56: 113-131
- 103) Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive Staging of non-small cell Lung Cancer, *Chest* 2003;123:137S-146S.
- 104) Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F et al: Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123(1 suppl):157S-166S
- 105) Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, et al. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax* 2007;62:696-701.
- 106) Tournoy KG, De Ryck F, Vanwalleghem LR, et al. Endoscopic ultrasound reduces surgical mediastinal staging in lung cancer: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:531-5.
- 107) Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC 2004. (Accessed October 22, 2008 on <http://www.iarc.fr/en/Publications/PDFs-online/Cancer-Pathology-and-Genetics>)
- 108) UICC 2009 (Accessed september 15, 2009 on <http://www.uicc.org>)
- 109) Venissac N, Alfano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:208-12
- 110) Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005;37:833-839

- 111) Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008;299:540-546
- 112) Wigle DA. The Beginning of the end of mediastinoscopy? *J Thorac Oncol* 2008;3:561-562
- 113) Witte B, Wolf M, Huertgen M, et al. Video-assisted mediastinoscopic surgery: Clinical Feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1821-7
- 114) Witte B, Huertgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA). *J Thorac Oncol* 2007;2:367-369
- 115) Witte B, Neumeister W, Huertgen M. Does endoesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration replace mediastinoscopy in mediastinal staging of thoracic malignancies? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 Jun;33:1124-8.
- 116) Yasufuku K, Fujisawa T. Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: Invasive modalities. *Respirology* 2007;12:173-183
- 117) Zhong W, Yang X, Bai J, et al. Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2008;34:187-195

8 Anhang

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass diese Dissertation von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 20. Dezember 2009

Dorothea Sperling

Danksagung

Ohne die Hilfe und Ermutigung so vieler wäre diese Arbeit nicht begonnen und nicht beendet worden. Allen, die mit Ratschlägen, Gedanken und praktischer Unterstützung auf vielfältige Weise daran mitgewirkt haben, möchte ich von Herzen danken.

Namentlich bedanke ich mich an erster Stelle bei Frau Dr. Gunda Leschber, Chefärztin der Klinik für Thoraxchirurgie an der Evangelischen Lungenklinik Berlin, für die Anregung zu dieser Dissertation, die Vorbereitung und Bereitstellung des Datenmaterials und die freundliche Betreuung.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Oberarzt Dr. med. Johannes Merk, der die Arbeit kritisch durchgesehen und mit guten Ideen begleitet hat.

Meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jens-Carsten Rückert, Oberarzt an der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité Berlin, bin ich für die gute und beharrliche Betreuung ganz besonders zu Dank verpflichtet.

Berlin, im Advent 2009

Dorothea Sperling

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikation

Leschber G, Sperling D, Klemm W et al.: Does video-mediastinoscopy improve the results of conventional mediastinoscopy? Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:289-293