

5. Diskussion

Neben der Tumorausdehnung stellt der Lymphknotenstatus den wichtigsten prognostischen Faktor beim Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom dar, der entscheidenden Einfluss auf die Therapieplanung hat. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen insgesamt trotz Weiterentwicklung chirurgischer Resektionstechniken nur bei 20% [20]. Um einen optimalen Behandlungsmodus für den einzelnen Patienten auswählen zu können, ist die exakte Festlegung des Tumorstadiums erforderlich. Hier kommt der präoperativen bildgebenden Diagnostik eine wichtige Rolle bei der Selektion von resektablen Tumoren zu.

Die Computertomographie ist ein etabliertes Verfahren, das im Rahmen des Tumorstaging für das Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom breitflächig eingesetzt wird. Die Methode kann zwar alle mediastinalen Strukturen darstellen, die Treffsicherheit bei der Beurteilung des mediastinalen Lymphknotenbefalls ist jedoch limitiert. Zwei große Metaanalysen ermittelten übereinstimmend eine Sensitivität bzw. Spezifität von 57% bzw. 82% [79, 95]. Als Beurteilungskriterium wird hauptsächlich die Lymphknotengröße herangezogen. In der Literatur liegen die Grenzwerte zwischen 0,5 und 2,0 cm [18], überwiegend werden jedoch 1,0 oder 1,1 cm angegeben [88]. Die unterschiedlichen Angaben zur kritischen Größe sind vermutlich methodisch bedingt [97]. Je nachdem, ob die Schnittebene des Lymphknotens in der Längs- oder Querachse liegt, variieren die Durchmesser stark und damit auch der Anteil des metastatischen Befalls bei einer bestimmten Größe. Erstrebenswert ist eine Grenzgröße mit hoher Sensitivität und ebenso akzeptabler Spezifität. Je tiefer dieser Wert angesetzt wird, desto höher die Sensitivität, desto niedriger aber auch die Spezifität. Vergrößerte Lymphknoten sind jedoch häufig nur reaktiv verändert, umgekehrt können Lymphknoten unter 1,0 cm Mikrometastasen beherbergen [20, 79].

Auf der Suche nach einer alternativen zuverlässigeren Bildgebung bietet sich unter anderem die Endosonographie, bei der ein rotierender Schallkopf über ein Endoskop in die Speiseröhre eingeführt werden kann, mit höherer Auflösung und zusätzlichen Bewertungskriterien an. Da diese Methode sich bereits beim Staging des Ösophaguskarzinoms bewährt hat [43, 26, 87], scheint sie auch für die Beurteilung der dem Ösophagus direkt anliegenden mediastinalen Lymphknoten bei Vorliegen eines Bronchialkarzinoms ein hilfreiches Instrument zu sein. Erste Studien zum mediastinalen Lymphknotenstaging erzielten ermutigende Resultate.

5.1 Lymphknotengröße als Beurteilungskriterium für den Lymphknotenbefall

Die Lymphknotengröße als Bewertungskriterium für das N-Staging hat sich bisher als unzuverlässig erwiesen. Insbesondere reaktiv vergrößerte Lymphknoten treten gehäuft bei postobstruktiven Pneumonien auf und führen zu einem „overstaging“.

In der vorliegenden Studie waren insgesamt nur 8,2% Lymphknoten metastatisch befallen. Bis zu einer Größe von 1,0 cm lag dieser Anteil bei 6,5%. Zwischen 1,1 und 2,0 cm waren 9,3% bzw. oberhalb von 2,0 cm nur 11,3% befallen. Diese Ergebnisse bleiben hinter denen anderer Veröffentlichungen zurück, was vermutlich auf das unterschiedliche Ausmaß der Lymphknotendissektion zurückzuführen ist. In der vorliegenden Studie wurden 12,8 Lymphknoten pro Patient entnommen. Werden überwiegend makroskopisch verdächtige Lymphknoten entfernt, steigt zwangsläufig der Anteil infiltrierter Lymphknoten. In der folgenden Tabelle sind Ergebnisse aus Studien zu Zusammenhängen zwischen Lymphknotengröße und Tumorbefall bei Bronchialkarzinom [97, 79] bzw. zum Lymphknotenstaging durch Computertomographie [60] und Endosonographie [43] aufgeführt.

	Vogel	McCloud	Kondo	Prenzel
Patientenzahl	83	143	70	256
entnommene LK/Patient	2	3,1	5	11
befallene LK <1,0 cm	25%	13%	9,4%	8%
befallene LK 1,0-1,5 cm	24,6%		63%	25%
befallene LK 1,0-1,9,0	53,3%	25%		
befallene LK 1,5-2,0 cm			100%	40%
befallene LK >2,0 cm	64,3%	62%		

Tabelle Nr. 21: Anteil befallener Lymphknoten bezogen auf die Lymphknotengröße [79, 97, 60, 43]

LK= Lymphknoten

Der o. g. Zusammenhang ist am deutlichsten in der Größenkategorie unter 1,0 cm zu erkennen. Hier ist der Anteil befallener Lymphknoten umgekehrt proportional zu der Zahl entnommener Lymphknoten. Bei einem Durchmesser >1,5 cm nähern sich die Ergebnisse wieder an. Die Resultate von Kondo et al. für diese Größenkategorie sind nicht repräsentativ, da insgesamt nur 5 Lymphknoten mit einem Durchmesser von mehr als 1,5 cm histologisch untersucht wurden.

Die histologische Lymphknotenaufarbeitung sollte ebenfalls diskutiert werden. In der eigenen Analyse wurden entnommene Lymphknoten nach Stufenschnitten und mittels HE-Färbung,

einer in dieser Klinik üblichen Methode, beurteilt. Insbesondere zur Darstellung von Mikrometastasen sind jedoch immunhistochemische Verfahren besser geeignet. So konnten Passlick et al. [72] bei Patienten, die zuvor unter Anwendung von HE-Färbung und Stufenschnitten als N0 eingestuft worden waren, in 15% der Fälle Mikrometastasierungen unter Einsatz immunhistochemischer Methoden nachweisen. Hierbei wurden monoklonale Antikörper (Ber-Ep4) gegen zwei Glykoproteine auf der Oberfläche und im Zytoplasma epithelialer Zellen eingesetzt. Daher ist der „reale“ Anteil metastatisch befallener Lymphknoten im vorliegenden Patientengut vermutlich höher anzusetzen.

5.2 Häufigkeitsverteilung des metastatischen Lymphknotenbefalls in den einzelnen Stationen

Die Prognose nach R0-Resektion bei Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wird hauptsächlich durch das Vorhandensein lymphogener Metastasen bestimmt. Aus der Tumorlokalisation kann wegen des gehäuften Auftretens von „skip-Metastasen“ nicht auf das Verteilungsmuster von Lymphknotenmetastasen geschlossen werden. Daher wird die vollständige ipsilaterale Lymphknotendissektion von vielen Autoren als Voraussetzung für eine kurative Therapie und ein exaktes Staging angesehen [84]. Die Prognose verschlechtert sich mit zunehmender Anzahl tumorbefallener mediastinaler Stationen, insbesondere bei Durchbruch der Tumorzellen durch die Lymphknotenkapsel [11, 65, 75]. Bei N1-Patienten liegt die Lebenserwartung bei hilärem Lymphknotenbefall deutlich niedriger als bei alleinigem intrapulmonalen Befall [18].

Lymphknoten unserer Studie waren besonders häufig in den Regionen 5, 7 bzw. 10 mit 10%, 12% bzw. 12% befallen. Ähnliche Verteilungen ergaben sich auch in den Veröffentlichungen von **Lee** et al. [48] mit einer Untersuchung zur Beurteilung mediastinaler Lymphknoten durch die Endosonographie beim Bronchialkarzinom. Hier lagen Lymphknotenmetastasen in den Stationen 5, 7 und 10 in 19%, 6% und 14% der Fälle vor.

Die gehäuften Metastasen in den o.g. Stationen lassen sich teilweise durch anatomische Studien zur Lymphdrainage der Lunge erklären. In der subkarinalen Region finden sich Lymphgefäßverbindungen, die in beide Richtungen kreuzen, hierbei überwiegen die von links nach rechts ziehenden mediastinalen Lymphgefäße [31]. **Junker** et al. [38] fanden in einer prospektiven Studie bei 40 obduzierten Patienten mit Bronchialkarzinom unabhängig von der Lappenlokalisation des Primärtumors bis zu 92 % subkarinale Lymphknotenmetastasen. Die Lymphgefäße des linken Unterlappens können über die

subkarinalen Lymphkanäle hinüber zu den rechts paratrachealen Lymphknoten in bis zu 30 % der Fälle drainieren [32].

Hiläre Lymphknoten stellen wichtige Drainagestationen für das tiefe und das oberflächliche pulmonale Lymphsystem dar, überwiegend von hier aus richtet sich der Lymphstrom in Richtung Mediastinum. Die Wahrscheinlichkeit, metastatisch befallene Lymphknoten vorzufinden, ist hier erhöht.

5.3 Darstellbarkeit von Lymphknoten einzelner Stationen durch Computertomographie und Endosonographie

Die Darstellbarkeit einzelner Lymphknoten durch Computertomographie oder Endosonographie wird vorwiegend durch anatomische Gegebenheiten innerhalb des Mediastinums bestimmt. Für die Computertomographie sind es hauptsächlich Überlagerungseffekte und Bewegungen anatomischer Strukturen wie Aortenbogen, linker Vorhof und linke Pulmonalarterie, die eine Beurteilung umliegender Strukturen erschweren [18, 47, 104]. Hierdurch soll sich besonders die Darstellung der links paratrachealen und paraösophagealen Region und des aortopulmonalen Fensters schwierig gestalten [43].

In der vorliegenden Studie konnte die Computertomographie mit 28,8% der entnommenen Lymphknoten mehr als die Endosonographie mit 24,7% darstellen. Besonders gut einsehbar waren für die Computertomographie hierbei die Stationen 10 und 3 mit 45,8% bzw. 43,0%. Vergleichswerte waren für die Computertomographie in der Literatur nicht verfügbar.

Einzelne mediastinale Lymphknoten wurden in der eigenen Analyse durch die Computertomographie am genauesten in den Stationen 2, 4 und 7 mit einer Treffsicherheit von 35%, 30% und 34% bewertet. Diese Resultate liegen insgesamt weit unter denen von **McLoud** et al. [60], die in einer Studie zum N-Staging durch die Computertomographie die höchste Treffsicherheit für die Regionen 2, 4, 5, bzw. 7 mit 82%, 79%, 83% bzw. 84% erzielten, hier wurden jedoch nur 3,1 Lymphknoten pro Patient entnommen.

Die Station 10 ist insbesondere bei Vorliegen zentraler Tumoren schwierig beurteilbar. **Izbicki** et al. [35] erreichten in einer in einer prospektiven Studie zum mediastinalen N-Staging durch die Computertomographie mit 108 Patienten mit 61% im Hilusbereich eine geringere Treffsicherheit als im Mediastinum mit 83%. Insgesamt wurden 5,6 Lymphknoten pro Patient entfernt und histologisch untersucht. Das Patientenkollektiv wies einen hohen Anteil zentraler Plattenepithelkarzinome auf, was gehäuft Atelektasen, obstruktive Pneumonien mit reaktiven Lymphknotenvergrößerungen und damit erschwerte Bedingungen

für die Bewertung der Hilusregion verursachte. Auch die vorliegende Studie erzielte mit der Computertomographie für die Station 10 nur eine Treffsicherheit von 8% trotz niedrigem Anteil zentraler Tumoren von 29%.

Die Schwachpunkte der Endosonographie liegen in der limitierten Eindringtiefe und starker Schallreflexion durch lufthaltige Strukturen. Deshalb ist es unmöglich, intrapulmonale oder die rechts paratrachealen Lymphknoten zu beurteilen. Die in der Literatur als "blinder Winkel" bezeichnete Region rechts paratracheal ergibt sich aus der linksseitigen Position des Ösophagus zur Trachea in dieser Höhe [43, 48]. Auch in der Region 3a (prätracheal) lassen sich nur sehr große Lymphknoten nachweisen, da diese sich für den Schallkopf hinter der Trachea befinden. Wegen der begrenzten Eindringtiefe der Schallwellen von maximal 6 cm ist eine Beurteilung der Station 6 (präaortale Region) nicht möglich [104, 43, 48]. Für die Endosonographie sind problemlos einsehbar die Stationen 3p (retrotracheal), 5 (aortopulmonales Fenster) und 7 (subkarinal). Ebenso verhält es sich mit den weiter kaudal gelegenen paraösophagealen Regionen 8 und 9. Lymphknoten dieser Stationen liegen in unmittelbarer Nähe zum Ösophagus und werden nicht durch schallreflektierende Strukturen verdeckt. Hiläre Lymphknoten lassen sich in noch ausreichendem Maß darstellen. In der vorliegenden Studie wurden einzelne Lymphknoten von der Endosonographie am genauesten in den Regionen 5, 7 bzw. 10 mit einer Treffsicherheit von 57%, 57% bzw. 55% beurteilt, was auf die gute Darstellbarkeit der Lymphknoten in diesen Stationen zurückzuführen ist. In den Stationen 3 und 6 konnten keine Lymphknoten nachgewiesen werden.

Ähnliche Ergebnisse wurden durch **Lee** et al. [48] erzielt. Diese untersuchten in einer prospektiven Studie die Güte der Beurteilung einzelner Lymphknoten durch die Endosonographie. Während die Nachweisrate für die Stationen 5, 7, 9 bzw. 10 bei 60%, 58%, 53% bzw. 53% lag, konnten die Regionen 1, 2, und 4 nicht eingesehen werden. Insgesamt wurden 47% der entnommenen Lymphknoten dargestellt, hiervon 65% aller befallenen bzw. 44% aller benignen Lymphknoten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. **Gress** sowie **Laudanski** et al. bewerteten die subkarinale (7), aortopulmonale (5) und paraösophageale (8) Region am genauesten [27, 107].

Einen Unsicherheitsfaktor bei der präoperativen Diagnostik oder intraoperativen Beurteilung stellen mögliche Verschiebungen bei der Zuordnung von Lymphknoten an den Grenzen zwischen den Stationen 4 und 10 bzw. 5 und 6 dar [89]. Aus diesem Grund muss mit

Abweichungen für die Treffsicherheit von Computertomographie oder Endosonographie bei oben genannten Stationen gerechnet werden.

5.4 Treffsicherheit von Computertomographie und Endosonographie bei der Beurteilung einzelner Lymphknoten

Die Untersuchung der Beurteilungsqualität für die einzelnen Lymphknoten hat zwar weniger klinische Bedeutung, ist jedoch hilfreich für die Interpretation der Resultate des N-Stagings. Wie eingangs beschrieben, variiert die Treffsicherheit der bildgebenden Methoden zwischen den zu untersuchenden Region [35, 2].

Kondo et al. [43] in entnahmen in einer Studie zur Beurteilung einzelner mediastinaler Lymphknoten von 70 Patienten mit Bronchialkarzinom durch die Endosonographie 5 Lymphknoten pro Patient. Durch die Endosonographie konnten 482 Lymphknoten nachgewiesen werden, hiervon wurden 75 als befallen eingestuft. Diese Zuordnungen waren bis auf das rechte obere Mediastinum korrekt. Die Lymphknotenbeurteilung erfolgte mit einer Sensitivität von 53,6%, Spezifität von 97,5% und einer Treffsicherheit von 91,6%. Die Autoren führen diese Ergebnisse auf den Verzicht der Lymphknotengröße als Bewertungskriterium zurück.

Lee et al. [48] erzielten in einer prospektiven Studie zur Beurteilung einzelner Lymphknoten durch die Endosonographie mit 85% die höchste Sensitivität. Sowohl Spezifität als auch Treffsicherheit betragen 57%. Dargestellte Lymphknoten wurden intraoperativ markiert und anschließend im Wasserbad erneut untersucht. Insgesamt wurden 10,3 Lymphknoten pro Patient entnommen, hiervon waren 13,4% tumorinfiltriert. Die Nachweisrate für befallene Lymphknoten lag mit 65% signifikant über der für normale Lymphknoten mit 44%. In den Stationen 5 und 7 konnte mit 88% und 100% der größte Anteil befallener Lymphknoten nachgewiesen werden.

Laudanski et al.[107] ermittelten in einer der wenigen vergleichenden Studien bei der Beurteilung einzelner Lymphknoten für die Endosonographie bzw. Computertomographie eine Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit von 78,8%, 89,9% und 87,7% bzw. 63,6%, 84,0% und 79,9%. Auch hier wurden bei Vorliegen von Pneumonie oder Atelektase gehäuft reaktiv vergrößerte Lymphknoten beobachtet.

Die Computertomographie beurteilte einzelne Lymphknoten innerhalb der vorliegenden Studie mit einer Sensitivität von 69,6%, Spezifität von 22,8% und einer Treffsicherheit 28,3%. Deutlich bessere Ergebnisse erzielte die Endosonographie mit einer Sensitivität von

77,3%, Spezifität von 57,8% und einer Treffsicherheit von 60,3%. Die erniedrigte Spezifität der Computertomographie wird durch den hohen Anteil falsch positiver Bewertungen bei niedrigem Anteil tumorbefallener Lymphknoten, selbst bei einem Durchmesser von >1 cm, verursacht. Die Anwendung zusätzlicher Kriterien und das höhere Auflösungsvermögen der Endosonographie ermöglichte eine genauere Differenzierung zwischen reaktiv vergrößerten und metastatisch befallenen Lymphknoten.

Auch bei lungengesunden Patienten treten Lymphknoten in den einzelnen Stationen in unterschiedlicher Anzahl und Größe auf. **Kiyono** et al. [44] führten an 40 Verstorbenen ohne pulmonale Erkrankungen ein Studie zu Anzahl und Größe mediastinaler Lymphknoten durch. Hierbei wurde ermittelt, dass Lymphknoten in der oberen paratrachealen Region kleiner waren, als in der tiefen paratrachealen oder subcarinalen Region. Bei 25% der Patienten waren normale Lymphknoten der subcarinalen Region größer als 10 mm im Durchmesser. Auch **Wiersema** et al. [104] wiesen in einer eine prospektiven Studie zur Beurteilung mediastinaler Lymphknoten durch die Endosonographie bei 79 Patienten ohne Bronchialkarzinom vergrößerte Lymphknoten im subkarinalen und tracheobronchialen Bereich nach. Das gehäufte Auftreten größerer Lymphknoten in bestimmten Regionen kann damit vermehrt falsch positive Bewertungen verursachen.

In der folgenden Tabelle wurde der Anteil von Lymphknoten unterschiedlicher Größe bei Patienten ohne Bronchialkarzinom aufgelistet.

	Wiersema	Kiyono	Glazer
Patienten	99	40	56
LK pro Person	3,6	30,6	10,4
LK bis 5 mm	69%	87%	79%
LK 6-10 mm	29%	12%	20%
LK > 10 mm	2%	1%	1%

Tabelle Nr. 22: Prävalenz mediastinaler Lymphknoten bei Patienten ohne Bronchialkarzinom durch Endosonographie [104], Autopsie [44] und Computertomographie [22] ermittelt

Glazer [22] fand ähnliche Verteilungen wie **Wiersema** [104], in beiden Studien traten subkarinal größere Lymphknoten als in den anderen Regionen auf. Beide ermittelten eine erhöhte Lymphknotenanzahl bei älteren Patienten. Im Vergleich mit Kiyono [44] und Glazer [22] stellte Wiersema [104] nur eine geringe Anzahl mediastinaler Lymphknoten dar, was als Hinweis auf begrenzte Möglichkeiten der Endosonographie bei der Beurteilung thorakaler maligner Prozesse interpretiert werden kann.

5.5 Treffsicherheit von Endosonographie und Computertomographie bei der Bestimmung des N-Stadiums

In der Literatur gibt es bisher wenige vergleichende Studien, die sich mit der Güte des N-Stagings durch Endosonographie und Computertomographie befassen. In allen Veröffentlichungen konnte die Endosonographie exaktere Staging-Ergebnisse erzielen als die Computertomographie. Der niedrigere Anteil falsch positiver Bewertungen durch die Endosonographie ist auf die Zuhilfenahme zusätzlicher Bewertungskriterien wie Echogenität, Randbegrenzung, zentrales Echomuster und Form zurückzuführen. **Catalano** et al. [6] erzielten in einer Studie zum N-Staging beim Ösophaguskarzinom bei 100% der befallenen Lymphknoten richtig positive Beurteilungen, wenn alle nachfolgend angeführten sonographischen Muster zeitgleich auftraten. Lymphknoten wurden als befallen eingestuft bei Auftreten von einem Durchmesser > 1,0 cm, runder Form, scharf markierten Grenzen und einem zentral homogen, echoarmen Binnenecho. Der sensitivste Parameter war hierbei das zentrale Echomuster, gefolgt von der Randbegrenzung und der Lymphknotenform. Bei alleiniger Nutzung des Größenkriteriums wurde nur eine Sensitivität von 20% erreicht. Insgesamt konnten 132 Lymphknoten bei 66 von 100 Patienten durch die Endosonographie nachgewiesen werden.

Nachfolgend sind Veröffentlichungen zum Lymphknotenstaging des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms durch die Endosonographie aufgeführt. Ein Vergleich der Resultate war nur teilweise möglich bei fehlenden Angaben zur Lymphknotenentnahme oder unterschiedlichen Fragestellungen.

	Patientenzahl	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
Schüder [87]	32	75%	71%	72%
Laudanski [107]	92	70%	81%	77%
Gress [27]	45	86%	83%	84%
Fritscher Ravens[20]	33	94%	71%	82%
Hawes [29]	17	57%	80%	71%

Tabelle Nr. 23: Ergebnisse des mediastinalen Lymphknotenstagings durch die Endosonographie bei Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

Eine Besonderheit bietet das Patientenkollektiv der Studie **Schüder** et al. [87] mit einem hohen Anteil an Bergleuten (37%), die anthrakosilikotische Veränderungen im Bereich der Lymphknoten mit verändertem sonographischen Erscheinungsbild aufwiesen. **Laudanski** et al. [107] entnahmen 8,6 Lymphknoten pro Patient, hiervon waren 22% befallen. Hier wurde signifikant eine deutlich höhere Sensitivität für die Endosonographie als für die

Computertomographie nachgewiesen. Wurden beide Methoden kombiniert, erhöhte sich die Sensitivität der Computertomographie bzw. die Spezifität der Endosonographie. **Gress et al.** [27] erzielten mit 84% eine deutlich höhere Treffsicherheit durch die Endosonographie als durch die Computertomographie mit 49%. **Fritscher-Ravens et al.** [20] verglichen in einer prospektiven Studie Endosonographie, Computertomographie und PET beim mediastinalen Lymphknotenstaging. Hier lag die Sensitivität der Endosonographie mit 94% deutlich über der der Computertomographie mit 57%, was auf das höhere Auflösungsvermögen der Endosonographie zurückgeführt wurde. **Hawes et al.** [29] untersuchten in einer prospektiven Studie, ob ein N2-Stadium durch die Endosonographie richtig bestimmt wurde oder nicht. Ovale Lymphknoten waren in allen Fällen benigne, auch bei deutlicher Vergrößerung. Interne Kalzifikation und zentral echoreiche Areale konnten als sicherer Indikator für Tumorfreiheit des Lymphknotens genutzt werden. Falsch negative Bewertungen traten vor allem bei kleinen Lymphknoten mit Mikrometastasen auf. Angaben zur Zahl entnommener Lymphknoten fehlen.

In der vorliegenden Studie erfolgte das N-Staging durch Endosonographie mit einer Sensitivität von 55,0%, eine Spezifität von 38,2% und eine Treffsicherheit von 43,6%. Damit bleiben die Ergebnisse hinter denen anderer Veröffentlichungen zurück.

Ähnliches trifft für die Ergebnisse der Computertomographie dieser Studie zu. In der folgenden Tabelle wurden Veröffentlichungen zum N-Staging durch die Computertomographie mit jeweiliger Anzahl der untersuchten Patienten sowie kritischer Lymphknotengröße und Resultate der Lymphknotenbeurteilung des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms aufgeführt.

Autor	Patienten	LK Grenzgröße	Sensitivität	Spezifität	P+	P-	Treffsicherheit
Baron [2]	94	1,5 cm	74,4%	98,2%	96,7%	84,4%	88,3%
Vestring [96]	60	>1,0 cm	73,7%	85,4%	70,0%	87,5%	81,6%
Laurent [47]	120	>1,0 cm	79%	82%	70%	87%	81%
Glazer [22]	49	1,0 cm	95,2%	64,3%	66,6%	94,7%	77,6%
Staples [89]	151	>1,0 cm	79%	65%	57%	84%	72%
Webb [101]	155		52%	69%			65%
McLoud [60]	143	>1,0 cm	64%	62%	44%	79%	64%
McKenna [59]	102	1,0 cm	60%	60%	32%	84%	61%
Pietermann [78]	102		75%	66%	50%	85%	69%
Gupta [9]	77		68%	61%			63%
Weng [100]	50	>1,0 cm	73%	77%	61%	86%	76%

Tabelle Nr. 24: Ergebnisse des mediastinalen Lymphknotenstagings mittels Computertomographie verschiedener Autoren beim Bronchialkarzinom (P+ = positiver prädiktiver Wert, P- = negativer prädiktiver Wert)

Insgesamt liegen die Ergebnisse dieser Veröffentlichungen weit über denen der vorliegenden Studie. Die Computertomographie legte hier das N-Stadium mit einer Sensitivität von 73,7%, Spezifität von 8,3% und einer Treffsicherheit von 30,9% fest. Da zwischen den Studien sowohl Unterschiede in der Zusammensetzung der Patientenkollektive als auch im Ausmaß der Lymphknotenentnahme bestehen, ist ein vollständiger Vergleich nicht immer möglich. Nachfolgend werden jedoch die Auswirkungen bestimmter Faktoren auf das Lymphknotenstaging untersucht.

Die Ausführlichkeit, mit der die Lymphknotendisektion in den einzelnen Veröffentlichungen erfolgte, beeinflusst die Ergebnisse des Lymphknotenstagings [53, 89]. In vielen frühen Studien beschränkte sich die Entnahme auf optisch oder palpatorisch verdächtige Lymphknoten. Einerseits wurden hierdurch teilweise Mikrometastasen in normal großen Lymphknoten übersehen. Andererseits ergaben sich bei der Lymphknotenbeurteilung falsch hohe Sensitivitätswerte [47, 53, 25], da die entnommenen, überwiegend vergrößerten Lymphknoten einen höheren Anteil von Metastasen aufwiesen.

McKenna et al. [59] verglichen in einer prospektiven Untersuchung mediastinale Tomographie, Computertomographie und Röntgen Thorax beim N-Staging. Sensitivitäts- und Spezifitätswerte liegen vergleichsweise niedrig, was auf die vollständige Lymphknotendisektion zurückzuführen ist. Ähnliche Ergebnisse erzielten **McLoud** et al. [60], **Webb** et al. [101] bzw. **Gupta** et al. [9] in einer prospektiven Studie zum N-Staging beim Bronchialkarzinom nach Entnahme von durchschnittlich 3,1; 4,1 bzw. 3,7 Lymphknotenstationen pro Patient. Wurden nur makroskopisch verdächtige Lymphknoten histologisch untersucht, erreichten die einzelnen Studien bessere Resultate [47, 89, 96].

Die in der vorliegenden Studie ermittelte Sensitivität der Computertomographie entspricht den Werten von Staples [89] und Laurent [47], während die Spezifität weit unter den Ergebnissen anderer Studien liegt. Dieses Ergebnis kann mit der relativ hohen Anzahl entnommener Lymphknoten (12,5 pro Patient) begründet werden, ist jedoch auch ein Ausdruck der Insuffizienz der Methode. Die Endosonographie erzielte innerhalb der vorliegenden Studie mit gleichen Voraussetzungen bessere Ergebnisse, was durch das höhere Auflösungsvermögen und zusätzliche Bewertungskriterien zu erklären ist.

Einige Autoren diskutieren die *Prävalenz mediastinaler Metastasen* als entscheidenden Faktor für die mediastinale Lymphknotenbewertung durch die Computertomographie. Sensitivität und positiver prädiktiver Wert korrelieren mit der Anzahl der richtig positiven Zuordnungen und deshalb auch mit dem Anteil befallener Lymphknoten. Die folgende Tabelle führt bereits o.g. Studien mit dem Anteil mediastinaler Metastasen und entsprechenden Stagingergebnissen auf.

Studie	befallene LK	Sensitivität	positiv prädiktiver Wert
Glazer [22]	43%	95%	67%
Baron [2]	41 %	74,4%	96,7%
Laurent [47]	35%	79%	70%
Vestring [96]	31,6%	73,7%	70,0%
McLoud [60]	31%	64%	44%
McKenna [59]	24%	60%	32%
Webb [101]	21%	52%	

Tabelle Nr. 25: Beziehung zwischen mediastinalem Lymphknotenbefall und Sensitivität bzw. positiv prädiktivem Wert

Die Ergebnisse dieser Untersuchung mit einer Prävalenz mediastinaler Metastasen von 29%, einer Sensitivität von 73,7% und einem positiven prädiktiven Wert von 29,8% für die Computertomographie entsprechen annähernd den Werten der aufgelisteten Studien. Es scheint also einen Zusammenhang zwischen mediastinaler Metastasierung und Ergebnissen der Lymphknotenbeurteilung zu geben.

Der Anteil mediastinaler Metastasen wird u.a. durch die Lage des Bronchialkarzinoms beeinflusst. Bei Patienten mit zentralen Tumoren lassen sich deutlich mehr mediastinale Lymphknotenmetastasen nachweisen als bei peripheren Tumoren. Patienten der vorliegenden Studie wiesen einen Anteil zentraler Tumoren von 16,4% auf mit 88% mediastinaler Metastasen. Im Gegensatz hierzu fanden sich bei Patienten mit peripheren Tumoren nur zu 23,9% befallene Lymphknoten im Mediastinum. Innerhalb der Studie von **Staples** et al. [89] traten zu 63% periphere Tumoren auf, 27% dieser Patienten wiesen mediastinale Lymphknotenmetastasen auf. Die verbliebenen Patienten mit zentralen Tumoren zeigten mit 54% einen deutlich erhöhten mediastinalen Lymphknotenbefall. Der Lymphknotenstatus von Patienten mit zentralen Tumoren wurde durch die Computertomographie mit einer Sensitivität von 87% beurteilt. Bei Patienten mit peripheren Tumoren dagegen wurden nur 54% erzielt. Die Spezifität war bei zentralen Tumoren jedoch erniedrigt. Ähnliche Zusammenhänge konnten **McLoud** et al. [60] nachweisen, in deren Studie 28% der Patienten zentrale Tumoren

aufwiesen. Die Spezifität beim N-Staging durch die Computertomographie lag bei zentralen Tumoren mit 52% unter der bei peripheren Tumoren mit 90%. Dieser Negativeffekt ist auf den erhöhten Anteil entzündlicher Begleiterkrankungen wie Atelektasen oder Pneumonien bei Patienten mit zentralen Tumoren zurückzuführen. Besonders für die Computertomographie, die sich auf das Kriterium der Grenzgröße stützt, wird die Lymphknotenbeurteilung bei zusätzlichen Veränderungen des pulmonalen Gewebes dieser Art erschwert.

Die Endosonographie kann trotz zusätzlicher Bewertungskriterien nicht alle darstellbaren Lymphknoten sicher beurteilen. Einerseits macht eine begleitende inflammatorische Reaktion teilweise erst auf mikrometastatisch befallene Lymphknoten aufmerksam, andererseits können reaktiv veränderte Lymphknoten durch eine echoarme Binnenstruktur und veränderte Grenzstrukturen tumorbefallenen Lymphknoten ähnlich werden [26]. Bei 12 Patienten der vorliegenden Studie (21,8%) fanden sich Begleiterkrankungen des pulmonalen Gewebes wie Pneumonie, Bronchitis oder Atelektase. Hierdurch wurde jedoch der Anteil falsch positiver Beurteilungen einzelner Lymphknoten für beide bildgebenden Verfahren nicht erhöht.

Schüder et al. [87] gaben Schwierigkeiten bei der Differenzierung zwischen anthrakosilikotisch veränderten und tumorbefallenen Lymphknoten an. Da sich unter den Studienteilnehmern viele Bergarbeiter befanden, wiesen 37% der Patienten eine Anthrakosilikose auf. Anthrakotische Lymphknoten bieten ein sonographisches Erscheinungsbild, das dem von metastatisch befallenen Lymphknoten ähnelt, hier häuften sich falsch positive Bewertungen.

Der von mehreren Autoren angegebene Einfluss der *Tumorhistologie* auf das N-Staging [18, 35, 89, 97] ließ sich für die Computertomographie in der vorliegenden Studie nachweisen. Im Falle eines Plattenepithelkarzinoms finden sich gehäuft inflammatorisch vergrößerte Lymphknoten. Da die Computertomographie sich hauptsächlich an der Lymphknotengröße orientiert, werden hier oft falsch positive Bewertungen abgegeben, was die Spezifität negativ beeinflusst. Während das N-Stadium beim Adenokarzinom in 40,9% der Fälle richtig beurteilt wurde, war dies beim Plattenepithelkarzinom nur zu 13,8% möglich, 75,8% der Bewertungen waren falsch positiv. Für die Endosonographie fand sich keine Abhängigkeit von der Tumorhistologie. Es traten nur minimale Ergebnisabweichungen zwischen den einzelnen Tumortypen auf.

Mikrometastasen in Lymphknoten normaler Größe treten nach Literaturangaben in 7% [102] bis 12%[79] der Fälle auf, diesem Faktor wird keine große Bedeutung für das N-Staging beigemessen. Im eigenen Patientengut liegt der Anteil bei 6,5% (11,5% Adenokarzinom bzw. 2,5 % Plattenepithelkarzinom). Berücksichtigt man jedoch die Studienergebnisse von Passlick et al. [73], die nach Anwendung immunhistochemischer Verfahren deutlich mehr Mikrometastasen nachweisen konnten, sollte diesem Punkt mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden.