

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin II (Direktor: Prof. Dr. med. habil. B. Osten) und dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (Direktor: Prof. Dr. J. Haerting) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg



Untersuchungen zur Qualität von Diagnostik und Therapieentscheidung bei Patienten mit operablem Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

Dr. med.

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: **Gerd Meißner**
geb. am: **10.03.1957** in: **Wohlsdorf**

Gutachter:

1. Prof. Dr. Johannes Haerting, Halle
2. Prof. Dr. Heinz Neef, emerit., Halle
3. Prof. Dr. Uwe Eichfeld, Leipzig

Tag der Verteidigung: 21.02.2005

urn:nbn:de:gbv:3-000009776

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3A3Agbv%3A3-000009776>]

Referat:

Bei Patienten mit Bronchialkarzinom ist Langzeitüberleben nur auf Therapie-modalitäten, die die operative Therapie beinhalten, begründet. Nach den gültigen Empfehlungen richtet sich die Entscheidung über die Therapiemodalität nach dem histologischen Typ sowie nach dem Tumorstadium. Unter diesen Voraussetzungen ist es offensichtlich, dass die Qualität der Therapieentscheidung hinsichtlich des Einsatzes der Operation sowie die Qualität der klinischen Tumorstadiumsangabe in der klinischen Routine von erheblicher Relevanz sind.

Ziel dieser Arbeit ist es, zum einen die Qualität der Therapieentscheidung bei operablem Bronchialkarzinom zu analysieren und zum anderen die Qualität einer wesentlichen Grundlage der Therapieentscheidung, der Definition des klinischen Tumorstadiums ausgehend von den Patienten der HALLUCA- Studie, zu beurteilen.

54 % aller Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung das dokumentierte klinische Tumorstadium von einem operablen Bronchialkarzinom ausgehen ließ, wurden operiert. Von den Patienten, die nicht operiert wurden, wurde eine Begründung dafür in 44% d.F. schriftlich dokumentiert. Nach einer strukturierten Analyse der Krankenakten fehlt eine Begründung für die nicht durchgeführte Operation in 13% d.F. Diese Daten zeigen, dass nur eine differenzierte Analyse, die regionale und individuelle Aspekte berücksichtigt, valide Aussagen zur Qualität der Versorgung erbringt. Betrachtet man die Gruppe mit klinisch nicht korrekt beurteiltem Tumorstadium, so fällt ein Anteil von 26% zu hoch und 30% zu niedrig eingeschätztem klinischen Tumorstadium auf. Der Vergleich der Güteparameter der klinischen Stadienbeurteilung hinsichtlich T- und N-Deskriptor bei den operierten Patienten zeigt, dass in der klinischen Routine die T3-Situation nicht sehr sensitiv angegeben wird. Die Güte der klinischen Routineangaben zum Lymphknotenbefall entspricht hingegen den Daten der Literatur.

Durch diese Arbeit war es möglich, Aspekte der Qualität der medizinischen Versorgung von Patienten mit Bronchialkarzinom zu analysieren und spezifische Probleme darzustellen.

Meißner, Gerd: Untersuchungen zur Qualität von Diagnostik und Therapieentscheidung bei Patienten mit operablem Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. 67 S., 29 Tab., 2 Abb.; 2004. Halle/Saale, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Dissertation

Inhaltsverzeichnis	Seite
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	
<u>1 Einleitung.....</u>	1
1.1 <i>Einführung und Zielstellung</i>	1
1.2 <i>Charakteristik des Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms</i>	2
1.2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.2.2 Die Bedeutung des histologischen Typs für die Prognose der Erkrankung...3	
1.2.3 Die Bedeutung des Tumorstadiums für die Prognose der Erkrankung.....4	
1.2.4 Die Bedeutung der vollständigen Resektion für die Prognose.....7	
1.3 <i>Diagnostische Methoden zur Charakterisierung der Erkrankung</i>9	
1.3.1 Diagnostische Methoden zur Bestimmung der Histologie.....9	
1.3.2 Diagnostische Methoden zur Bestimmung des Tumorstadiums.....11	
1.3.3 Diagnostische Methoden zur Beurteilung der Operabilität.....21	
<u>2 Patienten und Methoden.....</u>	25
2.1 <i>Die HALLUCA-Studie</i>	25
2.2 <i>Patientencharakteristik</i>	26
2.2.1 Alle analysierten Patienten.....	26
2.2.2 Checkliste.....	28
2.2.3 Patientencharakteristik für den Vergleich cTNM mit pTNM.....	29
2.3 <i>Analysen</i>	31
2.3.1 Datengrundlage.....	31
2.3.2 Eigene Analysen.....	32
2.3.3 Datenmanagement und Statistik.....	33
2.3.4 Problem der Repräsentativität.....	34
<u>3 Ergebnisse.....</u>	35
3.1 <i>Patientencharakteristik der Operierten vs. der Nichtoperierten</i>	35
3.2 <i>Spezifische Analysen zur Operabilität</i>	38
3.2.1 Einrichtungsvergleich.....	38
3.2.2 Ergebnisse zu schriftlichen Begründungen für Inoperabilität.....	38
3.2.3 Ergebnisse Aktenrecherchen.....	41
3.3 <i>Vergleich von klinischem und pathologischem TNM</i>	42

3.3.1	Klinisches vs. pathologisches Tumorstadium.....	42
3.3.2	Angaben zur Güte der klinischen Angaben zum T-Deskriptor.....	44
3.3.3	Angaben zur Güte der klinischen Angaben zum N- Deskriptor.....	45
4	<u>Diskussion</u>	47
4.1	<i>Begründung für nicht durchgeführte Operation</i>	47
4.2	<i>Diskussion der Qualität der klinischen Stadienangaben</i>	50
4.3	<i>Fehlerbetrachtung</i>	52
5	<u>Zusammenfassung</u>	54
6	<u>Anhang</u>	55
6.1	<i>Literaturangaben</i>	55
6.2	<i>Checkliste (formal gekürzt)</i>	62
6.3	<i>Thesen</i>	63
6.4	<i>Lebenslauf</i>	65
6.5	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	66
6.6	<i>Danksagung</i>	67

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AP	alkalische Phosphatase
AZ	Allgemeinzustand
BGA	Blutgasanalyse
Ca	Karzinom
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
cTNM	klinisches TNM (Tumorstadium)
d.F.	der Fälle / aller Fälle
d.h.	das heißt
d. SW	des Sollwertes / bezogen auf den Sollwert
EF	Ejektionsfraktion
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde
HALLUCA	Hallische Lungenkarzinom- Studie
HRST	Herzrhythmusstörungen
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
kPa	Kilopascal
mgl.	möglich
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NSCLC	Non Small-Cell Lung Cancer = Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
NYHA	New York Heart Association
PET	Positronenemissionstomographie
PT	Primärtumor
pTNM	pathologisches TNM (Tumorstadium)
SCLC	Small-Cell Lung Cancer = Kleinzelliges Bronchialkarzinom
TLco	Transferfaktor der Lunge, gemessen mit CO
UICC	Union internationale centre le Cancer
vs.	versus
W	Watt
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Einführung und Zielstellung

Pulmonale Erkrankungen gehören in Mitteleuropa zu den großen Volkskrankheiten. Etwa 10% der Todesursachen sind auf Erkrankungen der Atmungsorgane zurückzuführen. Damit steht diese Krankheitsgruppe an 3. Stelle nach den kardiovaskulären und den malignen nichtpulmonalen Erkrankungen (31, 37).

Von den pulmonalen Erkrankungen hat insbesondere das Bronchialkarzinom neben der COPD große klinische und sozioökonomische Bedeutung. Es ist Hauptursache aller Krebstodesfälle bei Männern und zweithäufigste Ursache der Krebstodesfälle bei Frauen (70).

Die Prognose des Bronchialkarzinoms hat sich in den letzten Jahren nur unwesentlich geändert. Sie stieg in den letzten 25 Jahren nur um wenige Prozente an und liegt derzeit bei ca. 13% Langzeitüberleben, wobei dies fast ausschließlich nach Operation zu erwarten ist.

Der Anteil der Patienten in operablen Tumorstadien liegt bei Kleinzelligem Bronchialkarzinom zwischen 5 und 10%, die Fünfjahresüberlebensrate beträgt 60% (37, 65), bei Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom sind bei Diagnosestellung etwa 50% der Patienten in operablen Stadien, die Fünfjahresüberlebensrate liegt hier in Abhängigkeit vom Tumorstadium zwischen 15 und 67% (47).

Aus dem zuvor Gesagten lässt sich die Bedeutung einer adäquaten Ausbreitungsdiagnostik und insbesondere einer darauf aufbauenden, korrekten Indikationsstellung zur Operation ermessen. Im ersten Teil dieser Arbeit wurde, durch Vergleich des klinischen Tumorstadiums mit dem postoperativ ermittelten Tumorstadium, die Qualität der präoperativen, nichtinvasiven Stadiendiagnostik analysiert und mit den Angaben der Literatur verglichen. Im zweiten Teil dieser Analysen wurde die Qualität der Entscheidungsfindung hinsichtlich kurativer Operation untersucht, indem die Begründung für eine nicht erfolgte Operation bei operablem Bronchialkarzinom dargestellt wurde.

Diese Untersuchungen sind Bestandteil der Qualitätssicherungsmaßnahmen der Arbeitsgemeinschaft Thoraxtumoren am Tumorzentrum Halle.

1.2 Charakteristik des Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

1.2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Das Bronchialkarzinom steht an erster Stelle in der Krebstodesursachenstatistik weltweit. Die Inzidenz liegt bei etwa einer Million Fälle pro Jahr. Lungenkrebs ist bei Männern weltweit der häufigste bösartige Tumor, bei Frauen steht diese Erkrankung zur Zeit an zweiter Stelle der malignen Tumorerkrankungen, die Tendenz ist aber bei Frauen zunehmend, während die Inzidenz bei Männern etwa gleich bleibt. Bekannt ist weiterhin ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und (etwa 20 bis 30 Jahre später) dem Auftreten des Bronchialkarzinoms (38).

Die Prognose dieser Erkrankung liegt derzeit zwischen 10 und 13% Langzeitüberleben (75). Dies ist ausschließlich nach Operation erreichbar, wenngleich nur etwa 20 bis 30% aller operierten Patienten eine Langzeitüberlebenschance haben. Diese ist eng assoziiert mit einem niedrigen Tumorstadium und einer nichtkleinzelligen Histologie, worauf in späteren Kapiteln eingegangen wird.

Das Verhältnis zwischen dem Auftreten von Kleinzelligen und Nichtkleinzelligen Karzinomen liegt bei etwa 1 : 4. Der Anteil operabler Patienten liegt für Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome bei etwa 40% (38).

Die Hauptursache des Bronchialkarzinoms liegt im Zigarettenrauchen. Aus der Literatur ist bekannt, dass inhalatives Zigarettenrauchen in etwa 90% der Fälle ursächlich für das Entstehen des Bronchialkarzinoms verantwortlich ist (7, 63). Vor diesem Hintergrund ist die Assoziation zu berufsbedingten Karzinogenen wie Asbest und Uran (maximal 5% der Fälle) als eher selten einzuschätzen, wenngleich in unserer Region diese Verknüpfung einen besonderen historisch bedingten regionalen Aspekt hat. Weiterhin ist bekannt, dass Passivrauchen ebenfalls mit einer Steigerung des Risikos, an Bronchialkarzinom zu erkranken, verbunden ist (41). Ebenso ist in der Literatur ein Zusammenhang zwischen pulmonalen Narben (z.B. nach Tuberkulose) und Bronchialkarzinom sowie zwischen Bestrahlungsbelastung (z.B. nach Mammakarzinom) und Bronchialkarzinom beschrieben worden (15, 61).

Betrachtet man die Ätiologie der verschiedenen histologischen Typen, so ist an erster Stelle weiterhin das Zigarettenrauchen zu nennen. Die Schädigungslokali-

sation (zentrale Atemwege eher Plattenepithelkarzinom, periphere Atemwege bei kleinerer Partikelgröße eher Adenokarzinom) hat Einfluss auf den histologischen Typ.

Der Ausgangspunkt der Pathogenese liegt in der chronischen Schädigung des Bronchialepithels bzw. der Alveolen oder der anderen an der äußeren Atmung beteiligten Strukturen. Die Eindringtiefe und Schädigungslokalisation ist abhängig von der Molekülgröße der schädigenden Substanz und der Tiefe der Inhalation. Aus diesem Grund spielt das Zigarettenrauchen auch eine wesentliche Rolle bei Kopf-Hals-Tumoren. Durch die chronische Entzündung kommt es zu Zelldysplasien, später zu Metaplasien, die zu einem invasiven Bronchialkarzinom führen können (61). Ein invasives Bronchialkarzinom ist definiert beim Überschreiten der Basalmembran durch atypische Zellverbände (61). Die chronische Bronchitis mit verminderter Clearancefunktion stellt einen weiteren Kofaktor dar, wenngleich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Beginn der chronischen Bronchitis und Auftreten eines Karzinoms nicht nachweisbar ist (61).

1.2.2 Die Bedeutung des histologischen Typs für die Prognose der Erkrankung

Nach der WHO sind vier häufige histologische Typen von Bronchialkarzinomen definiert worden. Diese lassen sich in Kleinzellige Bronchialkarzinome und Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome einteilen. Zu den Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen gehören Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und Großzellige Karzinome. Andere Histologien stellen Raritäten dar (71). Heterogene Histologien treten bei Bronchialkarzinomen in etwa 60% der operierten Fälle auf. Hierbei kann es sich sowohl um Mischformen zwischen Kleinzelligen und Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen handeln als auch um Histologie- Heterogenitäten innerhalb der Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (58). Während die Unterscheidung zwischen Kleinzelligem und Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom erhebliche prognostische Bedeutung besitzt, hat die Differenzierung der Histologie innerhalb der Gruppe der Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome kaum prognostische Relevanz (5, 17).

Das Kleinzellige Bronchialkarzinom ist tumorbiologisch charakterisiert durch eine geringere Tumorverdopplungszeit, hohe Mitoserate, frühzeitige Generalisation und damit verbundenen geringeren Überlebenszeit von unter zwölf Monaten, unbehandelt unter drei Monaten (3, 69). Demgegenüber ist die Gruppe der Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome charakterisiert durch eine deutlich längere Tumorverdopplungszeit, durch die Tendenz, lange lokal verdrängend bzw. lokal infiltrierend zu wachsen und später als SCLC zu metastasieren. Innerhalb der Gruppe der Nichtkleinzelligen Karzinome sind die tumorbiologischen und prognostischen Besonderheiten der einzelnen Histologien eher von untergeordneter klinischer Bedeutung (2, 64).

Plattenepithelkarzinome sind eher zentral im Bronchialsystem wachsende Tumoren, sie wachsen häufiger verdrängend und metastasieren im Vergleich zu den Adenokarzinomen etwas später (34). Adenokarzinome wachsen eher infiltrierend und neigen frühzeitiger als Plattenepithelkarzinome zur Metastasierung (48).

Aufgrund des besonderen Ansatzes dieser Arbeit, der Beurteilung der Qualität der präoperativen Diagnostik, konnten nur Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom betrachtet werden, weshalb die Besonderheiten der Diagnostik und Therapie Kleinzelliger Bronchialkarzinome im Rahmen dieser Arbeit nicht explizit dargestellt werden.

1.2.3 Die Bedeutung des Tumorstadiums für die Prognose der Erkrankung

Das Tumorstadium beschreibt die Ausdehnung einer malignen Erkrankung hinsichtlich der Parameter Primärtumor (T), regionale Lymphknotenmetastasierung (N) sowie Fernmetastasierung (M). Dazu wird eine TNM-Formel nach den klinischen oder pathologischen Untersuchungsbefunden angegeben, welche einem entsprechenden Tumorstadium zugeordnet werden kann.

Die Deskriptoren der TNM-Formel beschreiben:

- mit dem Begriff „T“ den Grad der lokalen Tumorausdehnung,
- mit dem Buchstaben „N“ den Umfang des regionalen Lymphknotenbefalls,
- mit dem Buchstaben „M“ das Vorhandensein von Fernmetastasen (32)

(Tabelle 1).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (nach Mountain [47])

T-Deskriptor	
T X	- Primärtumor kann nicht beurteilt werden - positive Zytologie (Lavage, Sputum) ohne Tumornachweis mittels bildgebender Verfahren
T 0	- kein Anhalt für Primärtumor
T is	- Carcinoma in situ
T 1	PT - ≤ 3 cm - allseits von Lungengewebe bzw. Pleura visceralis umgeben - Hauptbronchus nicht befallen oder - nur auf Bronchialwand begrenzt
T 2	PT - ≥ 3 cm oder - Befall des Hauptbronchus, ABER ≥ 2 cm distal der Hauptcarina (Pneumonektomie mgl.) oder - Infiltration visceraler Pleura oder - poststenotische Atelektase, Dystelektase, aber nicht der gesamten Lunge
T 3	- Infiltration von: Brustwand, Zwerchfell, mediastinaler Pleura, parietales Perikard - Sulcus-superior-Tumor (Pancoast) - Hauptbronchusbefall dichter als 2 cm von Hauptcarina, ABER Hauptcarina selbst nicht befallen - Atelektase, Dystelektase der gesamten Lunge
T 4	- Infiltration von: Mediastinum, Herz, Große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Hauptcarina - Sekundärherd im gleichen Lappen - maligner Pleuraerguss
N-Deskriptor	
N x	- regionäre Lymphknoten nicht beurteilt
N 0	- keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N 1	- ipsilaterale Lymphknotenmetastasen peribronchial, intrapulmonal, oder hilär
N 2	- ipsilaterale Lymphknotenmetastasen mediastinal
N 3	- kontralaterale Lymphknotenmetastasen peribronchial, intrapulmonal, hilär oder mediastinal - ipsi- oder kontralateraler Befall der Scalenus-, bzw. supraclaviculären Lymphknoten
M-Deskriptor	
M x	Fernmetastasen nicht beurteilt
M 0	keine Fernmetastasen nachweisbar
M 1	Fernmetastasen nachweisbar Sekundärherd (e) im nicht primärtumortragenden Lappen

Für das Bronchialkarzinom wurde initial das Tumorstadium, neben prognostischen Aspekten, auch nach dem Grad der Operabilität eingeteilt. Die neuere, 1997 erstellte Stadieneinteilung, orientiert sich an prognostischen Daten, die aus einem großen Tumorregister gewonnen wurden (47). Sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen hat sich das Tumorstadium als wichtigster prognostischer Parameter neben dem histologischen Typ dargestellt (1, 9, 43, 47, 68). So haben Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im klinischen Stadium Ia eine 61prozentige 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, während Patienten im Stadium IIa nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 34% haben. Daten zur stadienabhängigen Prognoseeinschätzung (nach Mountain [47]) sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen bzw. pathologischen Stadium bei NSCLC (nach Mountain [47], 1997 modifiziert)

Stadium (cTNM)	5-Jahres- Überlebensrate	Stadium (pTNM)	5-Jahres- Überlebensrate	Differenz (p – c)
cIa	61%	pIA	67%	6%
cIb	38%	pIB	57%	19%
cIIa	34%	pIIA	55%	21%
cIIb	24%	pIIB	39%	15%
cIIIa	13%	pIIIA	23%	10%
cIIIb	5%			

Neben der Bedeutung für die Prognose hat das Tumorstadium, und insbesondere das TNM, auch einen wesentlichen Einfluss auf die Therapieentscheidung bei Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I und II gelten als durch Operation kurativ therapierbar, wenngleich nur eine etwa 60prozentige Heilungschance besteht. Patienten im Stadium IIIa sollten bei kurativem Therapieansatz neben der chirurgischen Therapie eine perioperative Radiotherapie oder Chemotherapie erhalten. Patienten im Stadium IIIb und IV sind vom onkologischen Standpunkt her als inoperabel einzuschätzen (72, 74), wenngleich in Einzelfällen nach primärer Operation von positiven Resultaten berichtet wird.

Verschiedene Autoren (9, 37, 40, 43, 62, 67, 68) belegen, dass auch beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom das Stadium einen prognostischen Einfluss darstellt, so dass in aktuellen Empfehlungen auch für diese Tumorklassifikation die Stadieneinteilung nach UICC favorisiert wird.

Die Qualität des klinischen Tumorstadiums hat also einen erheblichen Einfluss auf die Art der Therapieentscheidung und damit auf die Prognose von Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. Da das klinische Tumorstadium anhand von klinischen Daten und Befunden und nicht anhand eines chirurgisch gewonnenen Operationspräparates ermittelt wird, ist das klinische Tumorstadium mit einer gewissen diagnostischen Unsicherheit verbunden. Diese diagnostische Unsicherheit betrifft sowohl den Ausbreitungsgrad des Primärtumors (T-Deskriptor), als auch den Grad der Lymphknotenmetastasierung (N-Deskriptor) bzw. die Detektion von Fernmetastasen (M-Deskriptor).

Die Problematik hinsichtlich des Ausbreitungsgrades des Primärtumors betrifft im Wesentlichen die Beurteilung der Infiltration benachbarter, lebenswichtiger Organe. In diesem Zusammenhang hat es sich gezeigt, dass die Lokisationsauflösung der Computertomographie der Auflösung der MRT unterlegen sein kann (51, 73).

Bezüglich der Einschätzung des regionalen, d. h. des mediastinalen Lymphknotenbefalles besteht das Problem der Beurteilung von nicht vergrößerten und vergrößerten Lymphknoten hinsichtlich der Infiltration durch Metastasen. In diesem Zusammenhang hat sich die Beurteilung des schmalsten Lymphknotendurchmessers als für die klinische Praxis realistisches Untersuchungsverfahren durchgesetzt. Derzeit gilt ein Lymphknoten im Mediastinum bei Patienten mit Bronchialkarzinom, wenn der schmalste Durchmesser desselben 1,2 cm überschreitet, als befallen. Unterschreitet ein vergrößerter Lymphknoten diesen Wert, gilt er als tumorfrei (25, 26, 42, 45). Diese Definitionen haben ein verständliches tumorbiologisches und prognostisches Manko. Die Tumordinfiltration ist nicht unmittelbar an eine Vergrößerung der entsprechenden Lymphknotenstruktur gebunden. Lymphknoten, die tumorbefallen sind, werden erst mit der Zunahme des Tumorbefalles vergrößert. Andererseits können vergrößerte Lymphknoten bei Patienten, die an einem Bronchialkarzinom erkrankt sind, durch unspezifische Entzündung vergrößert sein. Die Qualität der Detektion von Fernmetastasen ist, von der Güte der klinischen und anamnestischen Angaben, sowie von der Sensitivität und Spezifität des eingesetzten Untersuchungsverfahrens abhängig. Da

die Beurteilung der Qualität des Metastasennachweises nicht im Zentrum dieser Arbeit steht, wird an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen.

1.2.4 Die Bedeutung der vollständigen Resektion für die Prognose

Die Operation hat bei Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, wenn sie als vollständige Tumorresektion durchgeführt wurde, die beste Prognose. Dies ist dadurch begründet, dass durch eine relativ wenig zeitaufwendige, therapeutische Maßnahme alle klinisch sichtbaren Tumormanifestationen entfernt werden können. Die Vorteile der R0-Resektion liegen zum einen in der vollständigen Beseitigung aller Tumormanifestationen, zum anderen in der kurzen Zeitdauer der Therapie, d.h. durch die Therapiezeit besteht kein zeitbedingt erhöhtes Risiko für eine Metastasierung während der Therapie.

Dies widerspiegelt die Gegenüberstellung der Überlebensdaten nach Operation mit denen nach kurativer Strahlentherapie, die eine sehr gute lokale Kontrolle gewährleistet (Tabelle 3 und 4). Die Nachteile dieser Therapie liegen in dem ausschließlich lokalen Bezug, das heißt, okkulte systemische Metastasen oder ruhende Zellen außerhalb des OP-Gebietes werden durch diese Therapieform nicht erfasst. Das zeigt sich im stadienabhängigen Überleben von Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, was ganz offensichtlich abhängig ist von dem Ausmaß der systemischen Metastasierung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Das stadienabhängige 1-Jahres-Überleben nach R0-Resektion liegt, in Abhängigkeit vom pTNM, zwischen 94 und 63 % (76).

Diese These wird von den Daten zur Häufigkeit der Fernmetastasierung unterstützt. Der Anteil an prognostisch relevanten Fernmetastasen liegt, in Abhängigkeit vom pathologischen Tumorstadium nach R0-Resektion, zwischen 17 % (76) und 58 % (44). Vergleicht man diese Daten mit Daten zur Tumorresektion anderer Entitäten bzw. mit prognostischen Daten nach Strahlentherapie oder Chemotherapie bei Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, so ist auffällig, dass die Operation bei dieser Patientengruppe die effektivste Therapie darstellt, wenn-gleich die Effektivität dieser Therapieart noch unbefriedigend ist.

Tabelle 3: 5-Jahres-Überleben nach OP (Mountain, [47])

Stadium (cTNM)	5-Jahres-Überlebensrate
cIa	61%
cIb	38%
cIIa	34%
cIIb	24%
cIIIa	13%
cIIIb	5%

Tabelle 4: Überleben nach Strahlentherapie

Autor	Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
Jeremic et al 1997 (35)	I	30%
Jeremic et al 1999 (36)	II	25%
Cox et al 1991 (13)	II	14,3%

Aus diesem Grund werden zur Zeit prospektive randomisierte Studien zur Effektivität neoadjuvanter Radio- Chemotherapie durchgeführt bzw. ausgewertet.

1.3 Diagnostische Methoden zur Charakterisierung der Erkrankung

1.3.1 Diagnostische Methoden zur Bestimmung der Histologie

Aus der Bedeutung des histologischen Typs für die Prognose und Therapieentscheidung von Patienten mit Bronchialkarzinom erschließt sich die Bedeutung einer adäquaten Diagnostik zur Bestimmung der Histologie. Diese Diagnostik, die Typendiagnostik, gliedert sich in zwei Teilbereiche. Der erste Teil der Typendiagnostik ist gekennzeichnet von der Materialgewinnung, der zweite Teil beschreibt die feingewebliche Untersuchung des gewonnenen Materials.

Die typische Methode zur Gewinnung von Tumormaterial ist die flexible Bronchoskopie in Lokalanästhesie mit Probenentnahme über eine Zangenbiopsie. Diese Methode ist besonders gut geeignet, um Gewebe von zentral im Bronchialsystem wachsenden Tumoren zu gewinnen. Typische Komplikation ist die endobronchiale Blutung, die in den meisten Fällen ohne thoraxchirurgische Intervention zu beherrschen ist. Ist während der Bronchoskopie kein endobronchialer Tumor sichtbar, kann durch periphere Biopsie unter Röntgen- Durchleuchtung bzw. durch Herausspülen von Zellen Tumormaterial gewonnen werden. Führt die Bronchoskopie nicht zur histologischen Klärung, kommen andere diagnostische Verfahren wie z. B. die perthorakale Punktion zum Einsatz. Seltener sind zur histologischen Diagnosesicherung chirurgische Verfahren wie z. B. die Mediastinoskopie bzw. explorative Operationen notwendig. Daten zur Sensitivität der bronchoskopischen Verfahren hinsichtlich der Histologiegewinnung sind aus der Literatur nicht bekannt. Die Spezifität dieses Untersuchungsverfahrens ist aufgrund fehlender Hinweise auf falsch positive Befunde mit 100% zu beurteilen (38, 73).

Die feingewebliche Untersuchung des gewonnenen Materials kann, in Abhängigkeit von Art und Umfang der Proben, mit zwei verschiedenen Untersuchungsverfahren analysiert werden. In der zytologischen Untersuchung werden einzelne Zellverbände auf typische Malignitätskriterien der einzelnen Zellen untersucht. Mit diesem Untersuchungsverfahren kann zwischen Kleinzelligem und Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom unterschieden sowie die Abgrenzung zu malignen Lymphomen durchgeführt werden. Durch die histopathologische Analyse von gewonnenen Zellverbänden können weitere und sicherere Aussagen zum histolo-

gischen Typ gemacht werden. Auch sind an diesen Gewebsverbänden immunhistochemische Untersuchungsverfahren durchführbar. Wenngleich die histopathologische Untersuchung von Gewebsverbänden einen deutlichen Zuwachs an Informationen erbringt, ist eine suffiziente zytologische Untersuchung, in deren Ergebnis zwischen Kleinzelligem und Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom klar getrennt werden kann, für die Abschätzung der Prognose sowie für die Therapieentscheidung völlig ausreichend. Ein Verzicht auf die histologische Klärung kann nur in den Ausnahmefällen akzeptabel sein, in denen ein besonders schlechter Allgemeinzustand jegliche onkologische Therapie unmöglich macht. Unter Umständen wird auf die histologische Sicherung vor der Einleitung einer Therapie verzichtet, nämlich, wenn die geringe Ausdehnung des suspekten Tumors eine Operation mit kurativen Ansatz als beste therapeutische Option gleichzeitig die histologische Sicherung erreicht (73).

1.3.2 Diagnostische Methoden zur Bestimmung des Tumorstadiums

1.3.2.1 Die Problematik des klinischen Stadiums

Aus dem im Kapitel 1.1 dargelegten Daten ist die Bedeutung einer adäquaten Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Bronchialkarzinom für die weitere Betreuung der Patienten, für die Beurteilung der Prognose sowie für die Art der Therapie ersichtlich.

Art und Umfang der diagnostischen Untersuchungen richtet sich bei Patienten mit Bronchialkarzinom in erheblichem Maß nach der therapeutischen Relevanz. Patienten, die potentiell kurativ behandelt werden können, werden, um ihnen einen unnötigen thoraxchirurgischen Eingriff zu ersparen sowie um die Risiken desselben abschätzen zu können, intensiver diagnostiziert als Patienten, bei denen die therapeutischen Optionen z.B. infolge schlechten Allgemeinzustands bzw. Fernmetastasierung eingeschränkt sind.

Die Untersuchungen, die zum klinischen, dem cTNM, führen, gehen von makroskopisch sichtbaren Veränderungen aus. Das pathologische, pTNM, wird aufgrund einer histopathologischen Aufarbeitung eines Resektionspräparates

erstellt. Demzufolge stellt das pTNM hinsichtlich des Grades der lokalen Ausbreitung das sicherste diagnostische Verfahren dar (65).

Der Vorteil der klinischen Untersuchungsverfahren liegt in ihrer geringen Invasivität. Der Nachteil besteht zum einen in der Problematik der Bildauflösung (die Differenzierung zwischen enger Assoziation und Infiltration ist häufig durch klinische Untersuchungsverfahren nicht möglich), zum anderen in der Problematik der Trennung unspezifischer pulmonaler Veränderungen (wie Pneumonie oder Sarkoidose) von den spezifisch tumorassoziierten. Diese Problematik ist bedingt durch die Tatsache, dass der Tumorbefall einer Struktur, z.B. eines Lymphknotens, zur Vergrößerung derselben führt, befallene Strukturen (z.B. Lymphknoten) aber noch klein sein können (wenn sich wenige Tumorzellen in ihnen befinden). Andererseits können auch tumortypische morphologische Veränderungen ohne Tumorbefall (z.B. Lymphknotenschwellung durch chronische Entzündung) auftreten.

Besonderheiten der Patienten mit Bronchialkarzinom, wie z.B. hohes Alter, Multimorbidität sowie die Problematik der Lokalisation (chirurgische Resektionsverfahren sind mit Verlust an Lungenparenchym verbunden sowie kardiovaskulär kompromittierend) bedingen, dass das klinische TNM und nicht das pathologische für die Routinediagnostik das Standardverfahren darstellt. Aus diesem Grund sind Qualitätsanalysen der Untersuchungsverfahren, die zum klinischen TNM führen, von erheblicher Bedeutung.

1.3.2.2 Überblick über mögliche Untersuchungsverfahren

Zum jetzigen Zeitpunkt ist für die intrathorakale Routinestadiendiagnostik die Computertomographie des Thorax mit Kontrastmittel (mit Beurteilung der Nebennierenregion) Goldstandard der Routine (5, 17). Auf die Computertomographie wird in dem nachfolgenden Kapitel näher eingegangen.

Da die Computertomographie zur Beurteilung des Primärtumors ein sehr weit verbreitetes, sensitives Untersuchungsverfahren darstellt, werden weitergehende diagnostische Verfahren für diese Fragestellung eher selten angewandt.

Einen weiteren Informationsgewinn kann die Magnet-Resonanz-Tomographie erbringen, wenn die Fragestellung der Infiltration benachbarter Organe durch den

Tumor besteht (5, 17). Unter Umständen kann eine Thorakoskopie für die Beurteilung der Pleurainfiltration durch den Primärtumor notwendig sein.

Bei der Beurteilung des Mediastinums steht die Fragestellung des Lymphknotenbefalls entsprechend der verschiedenen Stationen des Lymphabflusses im Vordergrund der weitergehenden Untersuchungsverfahren. Hierbei hat die Stadieneinteilung nach Naruke (49) eine besondere prognostische Bedeutung, auf die in den vorhergehenden Kapiteln eingegangen worden ist.

Als erweitertes Untersuchungsverfahren, das im Rahmen der Routineuntersuchung des vorderen Mediastinums in Frage kommt, ist die Mediastinoskopie zu nennen, die klinische Untersuchungsverfahren mit histopathologischen Analysen verbindet und für ausgewählte Fragestellungen einen hohen Grad an Genauigkeit besitzt (56, 57). Durch dieses Untersuchungsverfahren ist eine histologische Untersuchung vieler mediastinaler Lymphknotenstationen und damit unter Umständen eine genauere Stadienbeurteilung möglich. Die Mediastinoskopie hat im Vergleich zur Tumorresektion mit Lymphknotenresektion eine Spezifität von 100% bei einer Sensitivität zwischen 72 und 87% (16, 27, 30). Die geringere Sensitivität ist begründet durch Lymphknotenstationen, die mediastinoskopisch schlecht erreichbar sind, aber durch die offene Operation zugänglich werden (Station 5, 6, 8, 9 und 3p).

Ein neues innovatives diagnostisches Verfahren zur Beurteilung des hinteren Mediastinums stellt die Endosonographie dar. Bei diesem Untersuchungsverfahren wird ein Schallkopf über den Ösophagus hinter das Mediastinum platziert und damit eine hohe Ortsauflösung im Mediastinum erreicht. Wird dieses Verfahren mit Punktionstechniken verbunden, kann man auch zu histologisch gesichertem Ausbreitungsgrad im Mediastinum kommen. Daten zur Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens liegen bisher in der Literatur nicht vor (6, 24, 28, 39).

Diagnostische Untersuchungen zum Nachweis bzw. zum Ausschluss einer möglichen Fernmetastasierung werden in der Routinediagnostik nur bei Symptomatik bzw. in ausgewählten Fällen bei kurativen Ansatz (präoperativ bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom und unter Umständen auch bei Adenokarzinom) durchgeführt (5, 17).

Routinemäßig beurteilte Fernmetastasierungslokalisationen sind die Leber, Nebennieren und die Lunge, da diese Organe bei der Computertomographie des Thorax mitbeurteilt werden. Zur weiteren Beurteilung der Leber wird in der Routinestadiendiagnostik die Sonographie eingesetzt, die im Vergleich zur Computertomographie gleiche oder bessere diagnostische Genauigkeit besitzt. Bei unklaren lokalisierten Veränderungen im Bereich der Leber ist die ultraschallgestützte Punktion und histologische Aufarbeitung das Mittel der Wahl (5).

Klinische Hinweise auf das Vorliegen von Hirnmetastasen gibt die klinische Untersuchung mit dem Vorliegen von Wesensveränderungen bzw. von Verlangsamung.

Bei entsprechender Symptomatik führt die Computertomographie des Schädels zum Nachweis bzw. Ausschluss der Hirnmetastasierung. Das diagnostisch weiterführende Untersuchungsverfahren stellt die MRT des Schädels dar, die bei höherer diagnostischer Genauigkeit aber im palliativen Therapieansatz keinen diagnostischen Gewinn erbringt (78).

Knochenmetastasen sind in den meisten Fällen mit Knochenschmerzen, einer Hyperkalzämie und/oder erhöhter AP verbunden. Das verfügbare Screeningverfahren ist die Knochenszintigraphie, die aber in der Studienregion nicht routinemäßig angewandt wird. Bei Knochenschmerzen wird die entsprechende Region konventionell geröntgt bzw. mittels Computertomographie untersucht. Mit diesen Untersuchungsverfahren lassen sich tumorspezifische Veränderungen von anderen pathologischen Zuständen und Erkrankungen differenzieren (22, 50).

Ein neues innovatives, wenngleich auch kostenintensives diagnostisches Verfahren insbesondere für die Beurteilung der Metastasierung, aber auch für die Beurteilung des Lymphknotenbefalls im Mediastinum, stellt die Positronenemissionstomographie (PET) dar. Es handelt sich hierbei um eine nuklearmedizinische Untersuchung, die die Stoffwechselaktivität verschiedener Organe und Gewebe beurteilen kann und in Verbindung mit der Computertomographie mit hoher Genauigkeit tumorbefallene Strukturen von nicht befallenen Strukturen differenzieren kann. Grenzen der PET liegen in der Lokalisationsauflösung sowie in der fehlenden Differenzierung zwischen entzündlich bedingter erhöhter Stoffwechselaktivität und tumorbedingter Stoffwechselaktivitätserhöhung (20, 77). Für das Screening auf asymptomatische Metastasen hat sich die PET-Untersuchung als wenig invasives, wenig zeitaufwendiges und sehr sensitives Verfahren

herausgestellt. Der Einsatz in der Routinediagnostik wird derzeit durch mangelnde Verfügbarkeit infolge der hohen Kosten verhindert.

1.3.2.3 Wertigkeit der Computertomographie für die Stadiendiagnostik des Bronchialkarzinoms

Die diagnostische Wertigkeit der thorakalen Computertomographie hat den wesentlichsten Einfluss auf die Qualität der Ausbreitungsdiagnostik. Aus den Ausführungen zu Beginn dieses Kapitels ist auch ersichtlich, dass Informationen zur Sensitivität und Spezifität dieses Untersuchungsverfahrens (Definitionen von Sensitivität und Spezifität unter Material und Methoden) unerlässlich für eine umfassende Beurteilung der Qualität der Diagnostik sind.

Aus der Literatur sind Untersuchungen zur Genauigkeit der Computertomographie bei Bronchialkarzinom getrennt nach T, N und M bekannt, auf die im Folgenden eingegangen wird.

A Wertigkeit der Computertomographie zur Beurteilung des Primärtumors

Hinsichtlich der Ausbreitung des Primärtumors kann man für die Computertomographie mit der derzeit gültigen Verfahrensweise (CT der 3. Generation, 0,8 cm Schichtdicke, mit und ohne Kontrastmittel) von einer Sensitivität zwischen 58 und 83% bei einer Spezifität zwischen 71 und 90% (26, 55) ausgehen, wenn als „Standardverfahren“ die offene Resektion mit Lymphknotenausräumung und die anschließende histologische Beurteilung gewählt wird. Die Spezifität wird begrenzt durch die fehlende Möglichkeit zur Differenzierung zwischen anderen lokalisierten weichteildichten Strukturen wie z. B. Tuberkulose, Lungenembolie oder Pneumonie. Die Sensitivität wird beeinträchtigt durch die eingeschränkte Lokalisationsauflösung, d.h. der Problematik der Unterscheidung zwischen enger Assoziation zu einer benachbarten Struktur und der Infiltration derselben.

Für die klinische Routinebeurteilung des Primärtumors hat sich die Genauigkeit der Computertomographie aber als ausreichend zur Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung herausgestellt, so dass die weiterführenden diagnostischen Verfahren wie MRT zur Beurteilung des Primärtumors nur in sehr ausgewählten Fällen zur Anwendung kommen müssen. Die Sensitivität der Computertomographie liegt hinsichtlich Beurteilung des Primärtumors im Vergleich zur Operation

bei etwa 83% bei einer Spezifität zwischen 71 und 90% (26, 55). Die MRT erreicht für die Fragestellung der Wirbelkörper- oder Thoraxwandinfiltration eine Sensitivität zwischen 85 und 100% und ist demzufolge bei diesen Fragestellungen von höherer diagnostischer Genauigkeit als die Computertomographie (51). Für die anderen Fragestellungen (Größen- und Lokalisationsbeurteilung des Tumors, Infiltration des Mediastinums oder auch Lymphknotenstatus) erreicht die MRT keinen Diagnosevorteil (51). Auch die Positronenemissionstomographie hat in der Literatur keinen deutlichen diagnostischen Vorteil im Vergleich zur Computertomographie gebracht, weil die Lokalisationsauflösung der PET im Vergleich zur CT deutlich schlechter ist (20, 77).

B Wertigkeit der Computertomographie zur Beurteilung des Lymphknotenstatus

Im Gegensatz zu dem zuvor Gesagten hinsichtlich der Wertigkeit der Computertomographie für die Beurteilung des Primärtumors stellt die Beurteilung des Befalls der mediastinalen Lymphknoten derzeit ein beachtenswertes diagnostisches Problem dar, das auch therapeutische Relevanz hat (4, 59, 60).

Dies ist dadurch bedingt, dass der Befallsgrad der verschiedenen mediastinalen Lymphknotenstationen einen ganz erheblichen Einfluss auf die Operabilität, den kurativen Ansatz sowie die Prognose hat (18, 20, 42). Die Grenze der technischen Operabilität ist im Regelfall erreicht, wenn Lymphknotenstationen der Gegenseite befallen sind. Auch in operablen Tumorstadien (z.B. IIIa), in denen Operabilität gewährleistet ist, ist die Prognose der Erkrankung abhängig davon, ob mediastinale oder hiliäre Lymphknoten befallen sind.

Daten einer französischen Arbeitsgruppe belegen, dass neben der Anzahl der befallenen mediastinalen Lymphknotenstationen auch das Ausmaß des Lymphknotenbefalls einen wesentlichen prognostischen Einfluss hat. In dieser Arbeit differiert das 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Ausmaß des mediastinalen Lymphknotenbefalls im Tumorstadium IIIa zwischen sieben Prozent (bei im CT nachweisbarem mediastinalem Lymphknotenbefall) und 29 Prozent (nur im Operationspräparat nachweisbarem mediastinalem Lymphknotenbefall) (4, 16).

Ein weiteres Problem besteht darin, dass nicht jeder im CT als vergrößert dargestellte Lymphknoten bei Patienten mit Bronchialkarzinom tumorbefallen ist und auch nicht jeder tumorbefallene Lymphknoten (schon) vergrößert sein muss. Auch die tumorbefallenen, nicht vergrößerten Lymphknoten haben, wenngleich in

geringeren Umfang, einen (negativen) prognostischen Einfluss und können die Therapieentscheidung maßgeblich verändern (16). Unspezifische Lymphknotenvergrößerungen treten insbesondere bei COPD, Sarkoidose oder poststenotischer Pneumonie auf.

Die obengenannte Problematik führt zu der Diskussion der feingeweblichen Sicherung sowohl von vergrößerten als auch von nicht vergrößerten Lymphknoten des Mediastinums. Das derzeit gängige diagnostische Verfahren für die feingewebliche Sicherung stellt die Mediastinoskopie dar. Neuere, innovative diagnostische Verfahren sind der endoskopische Ultraschall bzw. andere endoskopische Punktionstechniken.

Bei klinischer Relevanz ist in der Routinediagnostik die Mediastinoskopie das weiterführende diagnostische Verfahren zur Beurteilung des oberen und mittleren Mediastinums hinsichtlich Lymphknotenbefall (insbesondere der Stationen 2-5). Wenngleich dieses Verfahren Grenzen hinsichtlich der Sensitivität hat sowie mit Nebenwirkungen assoziiert sein kann, stellt es das gebräuchliche diagnostische Verfahren zur weiteren Exploration des Mediastinums dar, da mit der Mediastinoskopie die im CT nachgewiesenen vergrößerten bzw. nicht vergrößerten Lymphknoten unter Umständen erreicht, entnommen und danach histologisch aufgearbeitet werden können. Die Grenzen der Mediastinoskopie liegen in der Reichweite der Untersuchung im Mediastinum, d.h. nur die Lymphknoten, die im oberen mittleren Mediastinum gelegen sind bzw. von dort aus erreichbar sind, können exploriert werden. Dies sind im Einzelnen die paratrachealen, tracheo-bronchialen sowie die subcarinalen Lymphknoten. Insbesondere die Lymphknoten im unteren Mediastinum und auch die im hinteren sind für die Mediastinoskopie in der Regel nicht erreichbar und damit nicht histologisch zu beurteilen. Domäne dieser Lymphknotenstationen stellt das neue, wenig invasive Verfahren des endoskopischen Ultraschalls mit der Möglichkeit der Feinnadelpunktion dar. Wie bei jeder Feinnadelpunktion tumoröser Strukturen ist auch beim endoskopischen Ultraschall die negative Aussage, d.h. der fehlende Nachweis des Tumorbefalls nicht beweisend.

Vergleichende Studien haben gezeigt, dass der diagnostische Gewinn der feingeweblichen Exploration des Mediastinums bei nach CT-Kriterien N0- bzw. N2-negativ gestagtem Tumor vor der Resektion ausgesprochen gering ist (10, 14, 26). Daly et al. zeigten an 501 CT-N2-negativen Patienten (davon 37 falsch negativ)

einen diagnostischen Gewinn durch Mediastinoskopie in einem Fall. Die anderen 36 Fälle pN2 wurden erst durch die Thorakotomie und Lymphknotenresektion und nicht durch die Mediastinoskopie diagnostiziert (14). Eine andere Arbeit zeigt bei mediastinal negativem CT an 123 Patienten Resektionsraten von 95%. Auch hier werden mediastinoskopisch nur 50% der befallenen N2-Lymphknoten (5 von 10 positiven Lymphknoten bei 80 CT-negativen Fällen) diagnostiziert (26). Das relevante Risiko der Mediastinoskopie ist die Arrosionsblutung aus den großen intrathorakalen Gefäßen. Sie wird in weniger als 0,3% d.F. beschrieben. Andere seltene Komplikationen sind Laceration anderer mediastinaler Strukturen, Pneumothorax und Wundinfektion (30, 52).

Die PET-Untersuchung, das neue innovative Untersuchungsverfahren in der Onkologie, kann auch für die Exploration des Mediastinums einen Beitrag leisten. Insbesondere eine negative Untersuchung ist mit einem sehr hohen negativen Vorhersagewert assoziiert. Es gibt jedoch auch falsch positive Befunde. Diese sind insbesondere durch koinzident auftretende Sarkoidose bzw. durch entzündlich veränderte Lymphknoten verursacht. Untersuchungen, die die Wertigkeit der PET-Untersuchung mit der der Computertomographie verglichen, konnten nachweisen, dass die PET etwa 20% spezifischer und sensitiver als die Computertomographie für die Beurteilung des Mediastinums ist (11). Zum jetzigen Zeitpunkt kann jedoch dieses diagnostische Verfahren nicht als für die Routine verfügbar bezeichnet werden und wird auch in den Empfehlungen nicht explizit gefordert.

In der Routineexploration des Mediastinums wurde in der Arbeitsgruppe Thorax-tumoren nur die Computertomographie mit Kontrastmittel gefordert. Die Mediastinoskopie, die in Zentren routinemäßig zur Anwendung kommt, hat sich in dieser Region, auch vor dem Hintergrund des relativ geringen diagnostischen Gewinns sowie der schweren Komplikationen, nicht als diagnostisches Verfahren durchgesetzt, was in den regionalen Empfehlungen der Arbeitsgruppe Thorax-tumoren seinen Ausdruck gefunden hat.

C Wertigkeit der Beurteilung der Fernmetastasierung

Das Auftreten von Fernmetastasen verschlechtert die Prognose von Patienten mit Bronchialkarzinom nach Mountain von 34 auf 19% 1-Jahres-Überleben. In dieser Patientengruppe ist ausschließlich palliative Therapie möglich (50).

Bei etwa 50% aller Patienten mit Bronchialkarzinom ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Fernmetastasierung nachweisbar. Dies zeigt die besondere Bedeutung des Metastasennachweises für diese Patienten. Die Hauptmetastasenlokalisationen sind Hirn, Lunge, Leber, Knochen und Nebennieren.

Während Hirn- und Knochenmetastasen durch die klinische Symptomatik auffallen, sind Metastasen in den übrigen Lokalisationen eher asymptomatisch (5). Die Routineuntersuchungen zur Metastasenlokalisation umfassen die Darstellung der Lunge, der Leber und der Nebennieren, da Studien belegen, dass die Untersuchung des Gehirns und Skelettsapparates des asymptomatischen Patienten zu keiner signifikanten Änderung der Therapieentscheidung geführt hat (5, 71).

Auf die diagnostische Wertigkeit der Computertomographie hinsichtlich der Detektion von pulmonalen Metastasen wird an dieser Stelle nicht erneut eingegangen, da sich diese Daten aus den Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität hinsichtlich des Primärtumors ablesen lassen.

Lebermetastasen werden mittels der Oberbauchsonographie bzw. der entsprechenden CT mit Kontrastmittel dargestellt. Die Spezifität der Sonographie ist höher als die der Computertomographie einzuschätzen, die Sensitivität ist gleich oder geringer. Ultraschallgestützte Biopsie ist das Mittel der Wahl zum histologischen Nachweis / Ausschluss der Malignität bei unklaren fokalen Veränderungen (5).

Nebennierenvergrößerungen sind asymptomatisch und werden durch die thorakale CT mit erfasst. Weniger als 50% aller bei Bronchialkarzinom diagnostizierten Nebennierenvergrößerungen sind maligne (5, 21). Isolierte Nebennierenmetastasen ohne Befall des Mediastinums (pN2-3) oder andere Metastasierungslökalisationen sind außerordentlich selten. Das diagnostische Verfahren der Wahl ist die CT-gestützte Biopsie bzw. die offene Extirpation (21). Die MRT kann Nebennierenvergrößerungen infolge des besseren Auflösungsverhaltens früher diagnostizieren, Rückschlüsse auf die Dignität sind aber unsicher (53, 66).

Hirnmetastasen sind bei Patienten mit NSCLC assoziiert mit neurologischer Symptomatik oder anderen Hinweisen auf Generalisation der Erkrankung (19). Das derzeitige Routineuntersuchungsverfahren ist die Computertomographie mit Kontrastmittel (73). Wenngleich die MRT des Schädels höhere diagnostische Genauigkeit erbringt, hat sie bisher jedoch keine prognostische Relevanz im palliativen Ansatz (5). Im potentiell kurativen Ansatz ist die MRT der CT infolge der besseren Auflösung vorzuziehen (33).

Knochenmetastasen sind meist mit Knochenschmerzen, Hyperkalzämie und/ oder erhöhter AP bzw. mit einer pathologischen Fraktur verbunden. Das entsprechende Screeningverfahren ist die Knochenszintigraphie. Die differenzierte lokale Beurteilung gelingt durch die entsprechende Röntgenuntersuchung und Computertomographie („Knochenfenster“). Knochenmetastasen sind schlecht therapeutisch zu beeinflussen und haben eine ungünstige Prognose (22, 50).

Basierend auf den derzeit geltenden Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sowie der British Thoracic Society wird in dieser Region als präoperative Metastasendiagnostik die thorakale Computertomographie des Thorax mit Darstellung des oberen Abdomens (Leber und Nebennieren), die Oberbauchsonographie sowie in ausgewählten Fällen die CT bzw. MRT des Schädels angewandt.

Neben den Untersuchungen zu Tumorstadium und histologischem Typ haben in diesem Zusammenhang insbesondere die Untersuchungen zur lokalen und funktionellen Operabilität besondere Bedeutung für diese Patientengruppe, um keinem Patienten den kurativen Behandlungsansatz vorzuenthalten (8).

1.3.3 Diagnostische Methoden zur Beurteilung der Operabilität

1.3.3.1 Einleitung

Vor dem Hintergrund der schlechten Prognose dieses Tumors hat die Beurteilung der Operabilität und der damit verbundene kurative Therapieansatz eine besondere Bedeutung für die Patienten mit Bronchialkarzinom. Die Problematik ist gekennzeichnet durch die Lokalisation, d.h. durch die Problematik der Entfernung von Lungengewebe zum Erreichen der Radikalität auf der einen Seite sowie der notwendigen Radikalität der tumorresezierenden Operation auf der anderen Seite. Infolge der engen Lagebeziehung stellt die präoperative Beurteilung der kardio-pulmonalen Leistungsfähigkeit des Patienten eine weitere Ebene der Operabilitätsbeurteilung dar.

Entsprechend des zuvor Gesagten erfolgt in der klinischen Routinediagnostik initial die Beurteilung des Tumors hinsichtlich der Resektabilität, d.h. in Bezug auf die Prognose des Patienten (Operation als kurativer Therapieansatz), und danach, bei lokaler Resektabilität, die Beurteilung der funktionellen Operabilität.

1.3.3.2 Die Beurteilung der Operabilität des Tumors

Die Beurteilung der Operabilität erfolgt bei Patienten mit Bronchialkarzinom auf verschiedenen Ebenen. Die erste Ebene betrifft die Ausbreitung des Tumors in Beziehung zu den lebenswichtigen Organen, die unter Umständen nicht reseziert werden können. Die zweite Ebene stellt die prognostische Relevanz der tumorresezierenden Operation dar (73).

Aufgrund des Fortschrittes auf dem Gebiet der Thoraxchirurgie sowie der Anästhesiologie hat sich die Bedeutung der lokalen Inoperabilität deutlich geändert. Während bis vor 15 Jahren eine Infiltration des Tumors in die Pleura, das Zwerchfell, das Pericard bzw. in die großen Atemwege eine Kontraindikation für die kurative Resektion darstellte, ist mit den heutigen thoraxchirurgischen Verfahrenstechniken eine Tumorresektion auch bei Infiltration größerer intrathorakaler Strukturen möglich. Aus diesem Grund ist eine differenzierte Beurteilung der Kontraindikationen für eine Tumorresektion bei Patienten mit Bronchialkarzinom unabdingbar. Dabei ist der Algorithmus, das heißt der stufenweise Ausschluss verschiedener Kontraindikationen bei diesen Patienten notwendig.

Die nachfolgende Tabelle zeigt nach Angaben der British Thoracic Society einen Überblick über verschiedene Komorbiditäten und relative bzw. absolute Kontraindikationen für einen thoraxchirurgischen Eingriff bei Patienten mit Bronchialkarzinom (8).

Tabelle 5: Komorbiditäten und Kontraindikationen für eine Tumorresektion (nach British Thoracic Society [8])

Zustand	Bemerkung
allgemein	
Alter über 70 Jahre	keine Kontraindikation
Alter über achtzig Jahre	nur Kontraindikation für Pneumonektomie
pulmonal	
FEV1 < 1,5 l bei geplanter Lobektomie	nur nach Ermittlung einer suffizienten prognostischen postoperativen FEV1
FEV1 < 2,0 l bei geplanter Pneumonektomie	
errechnete postoperative FEV1 > 40% d.SW	keine Kontraindikation
errechnete postoperative TLco > 40% d.SW	
p O ₂ ohne O ₂ > 90%	
Sauerstoffaufnahme < 15 ml/kg min	höheres Risiko, weitere Diagnostik nötig
kardiovaskulär	
Myokardinfarkt < 6 Wochen	relative Kontraindikation
Dekompensierte Herzinsuffizienz	absolute Kontraindikation
Angina Pectoris Gravis	absolute Kontraindikation
höhergradige HRST	absolute Kontraindikation

1.3.3.3 Die Beurteilung der funktionellen Operabilität

Zur Beurteilung der funktionellen Operabilität des Patienten ist es notwendig, die zu erwartende pulmonale Funktion nach der Operation sowie die cardiale Leistungsfähigkeit, die infolge der Lungenoperation vermindert ist, präoperativ einzuschätzen. Dies erfolgt sowohl auf der Grundlage von präoperativen Erfahrungswerten, als auch nach quantitativen präoperativen Analysen, die die postoperative pulmonale Leistungsfähigkeit abschätzen können. Weiterhin ist es notwendig, den Einfluss anderer Komorbiditäten auf die postoperative Leistungs-

fähigkeit zu beurteilen. Während der Einfluss pulmonaler sowie kardialer Komorbidität gut definiert ist, ist das Abschätzen des perioperativen Risikos bei anderen chronischen Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen nicht quantifiziert. An dieser Stelle besteht, bei den typischerweise älteren Patienten, eine gewisse diagnostische Unsicherheit.

Der mögliche Algorithmus zur Abschätzung der pulmonalen funktionellen Operabilität richtet sich nach der präoperativen bzw. der abschätzbaren postoperativen FEV1. Bei einer FEV1 von über 2,5 l besteht hinsichtlich der Lungenfunktion uneingeschränkte Operabilität. Bei einer FEV1 von über 1,5 l besteht Operabilität für eine Lobektomie. Liegt die FEV1 darunter, unterschreitet jedoch nicht 0,8 Liter, sollte die Operabilität durch weiterführende diagnostische Maßnahmen (prognostische FEV1 bezogen auf den geplanten Eingriff, maximale Sauerstoffaufnahme, pulmonalarterielle Druckmessung) sowie in Absprache mit einem thoraxchirurgischen Zentrum geklärt werden. Nach den Empfehlungen der British Thoracic Society ist eine Abschätzung der pulmonal bedingten Inoperabilität ohne eine Qualifizierung der Lungenfunktion nicht adäquat (8). Ein anderer globaler Test für die pulmonale Leistungsfähigkeit ist die arterielle Blutgasanalyse. Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie besagen, dass ein Sauerstoffpartialdruck von 6,7 kPa sowie ein Kohlendioxidpartialdruck von 6,7 kPa ein adäquates Risiko für einen thoraxchirurgischen Eingriff bei Patienten mit Bronchialkarzinom repräsentieren (72, 74).

Hinsichtlich der kardialen Risikofaktoren wird ein akuter Myokardinfarkt in einem Zeitraum von sechs Wochen vor dem thoraxchirurgischen Eingriff als Kontraindikation angesehen. KHK-Patienten, selbst wenn sie mit einem Bypass versorgt wurden, haben kein erhöhtes Risiko bei einem thoraxchirurgischen Eingriff. Patienten mit Herzinsuffizienz sollten durch eine Spirometrie oder Spiroergometrie evaluiert werden. Eine maximale Sauerstoffaufnahme von 80 Prozent des Sollwertes sowie eine maximale Belastbarkeit von mindestens 80 Watt ist mit einem vertretbarem Risiko für einen thoraxchirurgischen Eingriff verbunden. Auch an dieser Stelle besagen die Leitlinien, dass die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit quantifiziert werden sollte.

Die Spirometrie bzw. die Spiroergometrie stellen auch hinsichtlich anderer Komorbidität die entsprechenden Belastungsuntersuchungen dar. Andere akute

Erkrankungen, wie z.B. Niereninsuffizienz, sollten präoperativ rekompensiert werden und sind demzufolge keine absolute Kontraindikation für eine Operation.

Aus dem zuvor Dargelegten wird offensichtlich, dass der Ausschluss von Patienten mit Bronchialkarzinom von einem potentiell kurativen thorax-chirurgischen Eingriff nur auf Grundlage quantifizierter Daten erfolgen sollte. Selbst die Ablehnung des Patienten, den entsprechenden Eingriff durchführen zu lassen, ist nach der Datenlage nur bedingt zu akzeptieren. Die Angaben der British Thoracic Society besagen, dass Patienten bis zu einem Alter von über 80 Jahren durchaus mit einem vertretbarem Risiko und mit gutem postoperativen Erfolg operiert werden können (8).

2 Patienten und Methoden

2.1 Die HALLUCA-Studie

Die Grundlage der hier bearbeiteten Fragestellung, insbesondere die rekrutierte Patientenpopulation, erschließt sich aus der HALLUCA-Studie, einer regionalen Qualitätssicherungsstudie zur Beurteilung der Versorgungssituation von Patienten mit Bronchialkarzinom im südlichen Sachsen-Anhalt. Diese Studie, die am Tumorzentrum Halle durchgeführt und durch die Kooperation mit allen Bronchialkarzinom-betreuenden Einrichtungen der Region realisiert wurde, umfasst einen Rekrutierungszeitraum von 1. April 1996 bis 30. September 1999 und eine Nachbeobachtungszeit bis 30. September 2000. Ziel der HALLUCA-Studie war es, die Qualität der onkologischen Versorgung von Patienten mit Bronchialkarzinom während des gesamten Verlaufes der Erkrankung abzubilden und Methoden des Qualitätsmanagements zu inaugrieren. An dieser versorgungs-epidemiologischen Studie nahmen insgesamt 27 klinische Einrichtungen der Region, die niedergelassenen Pneumologen, Onkologen und Strahlentherapeuten sowie Hausärzte teil.

Es wurden im genannten Zeitraum alle inzidenten Fälle mit Bronchialkarzinom der Wohnregion „Südliches Sachsen – Anhalt“ erfasst und unabhängig vom Verlauf der Erkrankung mindestens ein Jahr nachbeobachtet.

Da eine differenzierte Analyse der Population der operablen Patienten im Rahmen der Gesamtstudie nicht so effizient bearbeitet werden konnte, die genannte Fragestellung aber sowohl für die Prognose als auch unter Qualitätssicherungsaspekten Relevanz hat, wurde als weitergehende Untersuchung diese Analyse durchgeführt. Dazu wurden die Daten der HALLUCA-Studie, die die Patienten in operablem klinischen Tumorstadium (erster Studienteil) bzw. alle R0-resezierten Patienten mit NSCLC (zweiter Studienteil) betrafen, verdichtet sowie eigene Untersuchungen anhand einer Checkliste durchgeführt und qualitativ neue Variablen zur Begründung der nicht durchgeführten Operation erhoben.

2.2 Patientencharakteristik

2.2.1 Alle analysierten Patienten

Die Grundlage der untersuchten Patientenpopulation bildeten die in der HALLUCA-Studie rekrutierten Patienten. Insgesamt wurden in 3½ Jahren Rekrutierung 1696 Patienten behandelt. Die Verteilung der histologischen Typen ist aus Tabelle 6 ersichtlich. Für die Analysen hinsichtlich der durchgeführten Operation wurden nur die Patienten mit nichtoperativ gesichertem Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom ausgewählt.

Tabelle 6: Histologischer Typ aller HALLUCA Patienten

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Kleinzelliges Karzinom	375	22,1	23,5
Nichtkleinzelliges Karzinom	1220	71,9	76,5
Gültig	1595	94,0	100,0
sonstige u. fehlende	101	6,0	
Gesamt	1696	100,0	

Es wurden nur die Patienten mit NSCLC, bei denen ein klinisches Tumorstadium I bis IIIa prätherapeutisch schriftlich dokumentiert war, ausgewählt (338 Fälle, das entspricht 27,7%). Damit wurde sichergestellt, dass nur die Patienten betrachtet wurden, von denen bekannt war, dass sie an einem Bronchialkarzinom in operablem klinischen Tumorstadium erkrankt waren.

Die nachfolgende Tabelle demonstriert die Verteilung der klinischen Tumorstadien aller in diese Untersuchung einbezogenen Patienten. Auffällig ist hierbei, dass nahezu 60% aller Patienten eine sehr lokalisierte Erkrankung hatten.

Tabelle 7: Alle Patienten, bei denen ein operables klinisches Tumorstadium prätherapeutisch vorlag

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Ia	59	15,4	15,4
Ib	99	25,8	41,3
IIa	10	2,6	43,9
IIb	60	15,7	59,5
IIIa	155	40,5	100,0
Gesamt	383	100,0	

(Gesamtpopulation für die Beurteilung der Qualität der Therapieentscheidung)

Die folgende Tabelle beschreibt die Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten. Auffällig ist, dass die Frauen im Mittel zwei Jahre älter sind als die Männer und dass die Geschlechtsverteilung im Gegensatz zu anderen Daten einen höheren Anteil an Männern (85%) zeigt.

Tabelle 8: Alter und Geschlecht der untersuchten Patienten

	männlich	weiblich	Gesamt
n	326	57	383
%	85,1	14,9	100,0
Median	65,8	68,1	66,0
25. Perzentil	60,2	56,7	60,1
75. Perzentil	71,3	74,8	71,9

In Tabelle 9 ist eine Übersicht über die Art der Therapie festgehalten.

Die multimodalen Therapien sind, wenn sie die Operation beinhalteten, zur Operation gezählt worden, da im ersten Teil dieser Untersuchung die Qualität der Therapieentscheidung untersucht wird. Sequentielle bzw. simultane Radiochemotherapie wurde nur in Einzelfällen durchgeführt und ist der Chemotherapie (sequentiell) bzw. der Radiotherapie (simultan) zugeordnet.

Tabelle 9: Art der Therapie

	Häufigkeit	Prozent
Operation	206	53,8
Chemotherapie	47	12,3
Radiatio	88	23,0
best supportive care	42	11,0
Gesamt	383	100,0

(Nur Patienten, bei denen ein klinisches Tumorstadium I – IIIa zur Therapieentscheidung schriftlich dokumentiert war.)

177 Patienten, d.h. 46,2% aller Patienten mit operablem Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, wurden keiner chirurgischen Therapie zugeführt.

Von diesen 177 Patienten konnten 159 (90%) hinsichtlich der Begründung für die Inoperabilität analysiert werden. In den anderen Fällen war eine Akteneinsicht nicht möglich.

2.2.2 Checkliste

Entsprechend den im Theoriekapitel dargelegten Empfehlungen zur präoperativen Beurteilung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (73) sowie der British Thoracic Society (8) wurde eine Checkliste erstellt, die mögliche Kontraindikationen bzw. häufige Begründungen für einen thoraxchirurgischen Eingriff analysierte. Die Kategorien sind im Folgenden dargestellt:

1. Pulmonal bedingte Inoperabilität

- FEV1 in l; in %
- BGA: pO₂, pCO₂
- TL in ml/min; in %
- sonstige lungenfunktionsbedingte Begründungen

2. Kardial bedingte Inoperabilität

- max. Belastungsstufe bei Ergometrie in W
- Angabe zur Herzinsuffizienz: NYHA; EF in %
- andere cardiale Vorerkrankungen

3. Sonstige Erkrankungen, die Inoperabilität bedingen

4. Angaben zur Ablehnung durch den Patienten

- Ablehnung mündlich, vom Arzt dokumentiert;
- Ablehnung schriftlich, durch den Patienten
- Keine Angaben

5. Schriftlich dokumentierte Begründung der Inoperabilität

- liegt vor,
- liegt nicht vor,
- welche.

Bei allen Patienten, von denen in der HALLUCA-Studienzentrale bekannt war, dass sie zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung an einem NSCLC in operablem klinischen Tumorstadium erkrankt waren, wurden die Akten anhand der Checkliste strukturierten Analysen unterzogen. Die erhobenen Daten wurden zum einen zur Verdichtung der HALLUCA- Datenbank genutzt, andererseits wurde eine eigene Datenbank mit neuen Variablen erstellt, die mit der HALLUCA- Datenbank zusammengeführt wurde.

2.2.3 Patientencharakteristik für den Vergleich cTNM mit pTNM

Nachfolgend wird die Patientengruppe, anhand der die Güte der klinischen Untersuchungen zum Tumorstadium beurteilt werden soll, kurz dargestellt. Es handelt sich bei dieser Patientengruppe um die Patienten, die unmittelbar nach klinischer Stadiendiagnostik kurativ operiert wurden. Bei diesen Erkrankten wurde durch die vollständige Tumoresektion sowie die radikale Lymphknotenentfernung eine histologische Beurteilung der Größe und Invasivität des Primärtumors sowie das Ausmaß des Lymphknotenbefalls möglich.

Es wurde von allen Patienten, die R0 reseziert wurden, in den Akten bzw. Vorbefunden nach Befunden gesucht, die das Erstellen eines cTNM ermöglichen (Thorax-CT-Befund). Damit entsprechen diese Patienten nicht genau den operierten Patienten, die im Kapitel 2.2.1 als operiert, respektive R0 reseziert, beschrieben sind (in 8 Fällen nacherhobene Befunde). R1- bzw. R2-resezierte Patienten wurden aus dieser Analyse aus methodischen Gründen ausgeschlossen.

Bei neoadjuvanter Therapie oder anderer Zeitverzögerung zwischen cTNM-Angabe und Operation von mehr als 28 Tagen, wurde der entsprechende Patient

nicht aufgenommen, um eine zeit- oder therapiebedingte Änderung des Tumorausbreitungsgrades auszuschließen.

Diese beiden Prämissen bedingen unterschiedliche Gesamtzahlen zwischen beiden Teiluntersuchungen.

Tabelle 10: Art der Operation

	Häufigkeit	Prozent
Lobektomie und Bilobektomie	154	72,0
Pneumonektomie und erweiterte	50	23,4
atypische Resektionen	10	4,7
Gesamt	214	100,0

(206 Patienten mit dokumentiertem cTNM, 8 Patienten mit nacherhobenen Daten)

Die folgende Tabelle zeigt den Überblick über das pathologische Tumorstadium der in der obigen Tabelle dargestellten Patientengruppe.

Tabelle 11: Pathologisches Tumorstadium

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Ia	23	10,7	15,0
Ib	45	21,0	29,4
IIa	7	3,3	4,6
IIb	32	15,0	20,9
IIIa	38	17,8	24,8
IIIb	4	1,9	2,6
IV	4	1,9	2,6
Gültig	153	71,5	100,0
Fehlend	61	28,5	
Gesamt	214	100,0	

In 72% aller R0-resezierten Fälle lag ein pathologisches TNM vor. Leider konnte auch nach wiederholter Recherche bei 61 Patienten ein pathologisches Tumorstadium aus den Akten nicht erfasst werden, so dass diese Patienten von den

weiteren spezifischen Analysen ausgeschlossen wurden. Die Ursachen für die fehlende pTNM- Angabe liegen:

- in nicht in der Studienregion operierten Patienten,
- in nur anamnestischen Angaben („Z.n. Operation“) bzw.
- in nicht verfügbaren/ einsehbaren Akten und
- in fehlenden Angaben in den Akten.

Tabelle 12: Klinisches Tumorstadium der operierten Fälle

	Häufigkeit	Prozent
Ia	42	19,6
Ib	64	29,9
IIa	8	3,7
IIb	32	15,0
IIIa	68	31,8
	214	100,0

(aus der Routinedokumentation erfasste Daten sowie nacherhobene Befunde)

2.3 Analysen

2.3.1 Datengrundlage

Die Basis dieser Arbeit ist, wie schon im einleitenden Kapitel ausgeführt, die HALLUCA-Studie. Während der laufenden Studie wurden, nach Abschluss der Patientenrekrutierung, die ungefilterten Daten der Patienten, bei denen ein Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert wurde sowie ein klinisches Tumorstadium bis IIIa vorlag, weiteren Analysen unterzogen. Damit war es möglich, die Qualität der Datenbank des Tumorregisters (respektive HALLUCA-Studie) zu erhöhen und die genannten Fragestellungen (Qualität des klinischen Tumorstadiums, Begründung für nicht durchgeführte Operation im operablem klinischen Tumorstadium) zu beantworten. Die Folge davon war, dass sich die Datengrundlage von Beginn der Analysen bis zum Abschluss änderte. Beispielsweise änderte sich die Gesamtzahl aller Patienten, von denen bekannt war, dass sie eine Operation hatten, nachdem die entsprechende Akteneinsicht in der

diagnostizierenden Einrichtung sowie in den drei möglichen operierenden Einrichtungen erfolgt war.

Aus organisatorischen Gründen (Erreichbarkeit, fehlende Möglichkeit der Akteneinsicht vor Ort usw.) konnte nicht in allen diagnostizierenden Einrichtungen, aus denen Patienten mit operablem klinischen Tumorstadium nicht operiert worden sind, eine Akteneinsicht erfolgen. 10% der 177 analysierten Fälle zur Inoperabilität (18 Fälle) konnten somit nicht in diese Analyse aufgenommen werden.

2.3.2 Eigene Analysen

In den analysierbaren Fällen, in denen ein operables klinisches Tumorstadium vorlag und die nicht operiert worden sind, wurden die Gründe für eine nicht durchgeführte Operation eingehend analysiert. Zunächst wurde eine Begründung für die nicht erfolgte Operation in den entsprechenden Entlassungsarztbriefen nach Abschluss der Diagnostik gesucht. Danach erfolgte eine eingehende Aktenanalyse nach einer Checkliste, die in Anlehnung an die Empfehlungen zur präoperativen Diagnostik bei Patienten mit Bronchialkarzinom der British Thoracic Society sowie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie erstellt worden ist. Es wurde sowohl nach qualitativen Begründungen für eine Inoperabilität als auch nach entsprechenden quantitativen Angaben gesucht (Checkliste siehe Kapitel 2.2.2). Die erhaltenen Daten wurden in Kategorien zusammengefasst. Dabei wurde beachtet, dass erkennbare schwere Komorbidität als akzeptierte Begründung für das Nichtvorstellen in einer thoraxchirurgischen Einrichtung akzeptiert wurde. Die erhaltenen zusätzlichen Daten, die über den Variablensatz des Tumorzentrums hinausgehen, wurden in einer separaten Datenbank erfasst, mit den HALLUCA-Daten zusammengeführt und analog den anderen Daten mittels des Statistik-Softwarepaketes SPSS 11 ausgewertet.

Für den Vergleich des cTNM mit dem pTNM wurden die Daten des klinischen Tumorstadiums mit den Daten des pathologischen Tumorstadiums in einer Aktenanalyse verglichen. Es wurden für diese Analysen nur die Fälle verwendet, bei denen unmittelbar im Anschluss an die Diagnostik bzw. an das das Tumorstadium bestimmende CT eine Operation mit kurativem Ansatz erfolgt war (siehe auch das Kapitel 2.2.3). Damit konnte eine Änderung des klinischen Tumorstadiums durch Tumorwachstum oder durch präoperative therapeutische Maßnahmen minimiert werden. In den Fällen, in denen die stadiendefinierenden

Untersuchungen in den Krankenakten vorlagen, ein cTNM jedoch nicht schriftlich dokumentiert war, wurde vor Kenntnis des pathologischen TNM eine cTNM Formel erstellt. Dies bedingt, dass die Gesamtzahl aller Patienten, die dem Vergleich des cTNM mit dem pTNM zugeführt worden sind, nicht der Gesamtzahl der entsprechenden Patienten der ersten Teiluntersuchung entsprechen.

2.3.3 Datenmanagement und Statistik

Das Datenmanagement sowie die Plausibilitätsprüfungen und die Datenverdichtung erfolgte auf der Grundlage einer Datenbank des klinischen Tumorregisters, die in eine SPSS-Datenbank überführt und durch eigene Variablen, die nach spezifischen Recherchen erstellt wurden, ergänzt wurde.

Zur Darstellung einfacher Zusammenhänge erfolgten Häufigkeitsanalysen. Als weitere statistische Maßzahlen wurden der Median und das 25. bzw. 75. Perzentil angegeben.

Weiterhin erfolgte die Darstellung in Kreuztabellen. Das statistische Testen erfolgte mit dem U-Test nach Mann und Whitney (Rangsummentest), da es sich um ungepaarte Stichproben mit kleinem Stichprobenumfang und keine Normalverteilung handelte.

Zur Beschreibung der Güte der klinischen Tumorstadienangaben erfolgte die Angabe der Sensitivität und Spezifität sowie der Genauigkeit. Dies ist dem Problem geschuldet, dass eine Diagnosestellung nach Fletcher (23), immer ein „... unvollkommener Prozess...“ ist, der „...eher eine Wahrscheinlichkeitsaussage als eine Gewissheit“ darstellt.

Für die Praxis ist dies offensichtlich in dem Zusammenhang zwischen einem vergrößerten Lymphknoten und dem Lymphknotenbefall durch Metastasen: Lymphknotenmetastasen eines Tumors bedingen das „Wachstum“ eines Lymphknotens. Andererseits gibt es Krankheiten oder Zustände, die mit Lymphknotenvergrößerungen einhergehen und nicht durch Metastasen bedingt sind. Die Lymphknotenschwellungen, die nicht tumorbedingt sind, erreichen nicht das Ausmaß, das Lymphknotenschwellungen bei fortgeschrittener Metastasierung erreichen. Andererseits können auch Lymphknoten, die noch nicht vergrößert sind, schon durch einzelne Metastasenzellen infiltriert sein. Aus diesem Grund ist verständlich, dass der CT-morphologische Aspekt einer Lymphknotenschwellung

eine gewisse Unsicherheit in der Diagnosestellung bedingt: je größer ein Lymphknoten ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass dieser mit Lymphknotenmetastasen infiltriert ist. Damit ist verständlich, dass die Spezifität der Untersuchung mit der Zielgröße zunimmt. Das heißt, je größer der Lymphknoten ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass er tumorbefallen ist. Mit anderen Worten bedeutet das, dass die Spezifität der klinischen Untersuchung mit der Steigerung der Zielgröße „mindesten Lymphknotendurchmesser“ zunehmend ist. Dies bedingt aus naheliegenden Gründen eine Abnahme der Sensitivität (metastasenbefallene kleinere Lymphknoten werden nicht als pathologisch beurteilt). Die klinischen Daten zur Wertigkeit der CT-morphologischen Diagnosesicherung im Mediastinum sind im Kapitel 1.2.2.3 dargelegt.

Die statistischen Maßzahlen „Sensitivität“ und „Spezifität“ eines Tests werden im Vergleich zum „Goldstandard“ beschrieben, um der „Wirklichkeit“ möglichst nahe zu kommen. In unseren Untersuchungen ist der Goldstandard die chirurgische Entnahme der entsprechenden verdächtigen Struktur sowie die fein-gewebliche Analyse nach der R0-Resektion. Hierbei ist zu sagen, dass insbesondere hinsichtlich der kontralateralen mediastinalen Lymphknoten-metastasierung sowie der Fernmetastasierung operationstechnisch bedingt nur eine unvollständige Exploration gegeben ist. Auch die histologische Aufarbeitung kann, aufgrund der Anzahl der angefertigten Schnitte, nur ein näherungsweise sicheres Bild ergeben. Ungeachtet dessen ist durch diese Untersuchung der Wert der röntgenmorphologischen Diagnosesicherung, insbesondere im Vergleich zur Literatur, gut darstellbar.

2.3.4 Problem der Repräsentativität

Methodisch ist anzumerken, dass hinsichtlich der Güte der klinischen Stadienangaben nur Patienten im potentiell operablen Tumorstadium evaluiert wurden und insbesondere die Genauigkeit der kontralateralen Metastasierung nicht sicher evaluiert werden konnte. Andererseits ist zu betonen, dass die Methodik (CT-morphologische Diagnosesicherung) auch für die kontralaterale Lymphknotenmetastasierung sowie wichtige Fernmetastasierungsorte in der

Routine zutrifft und somit eine auch für andere Tumorstadien repräsentative Stichprobe analysiert wurde.

Die Sensitivität (Empfindlichkeit) eines Tests wird definiert als der Anteil der Erkrankten, bei denen der Test auf diese Erkrankung positiv ist. Bezogen auf die CT-morphologische Diagnostik des Lymphknotenbefalls des Mediastinums ist die Sensitivität der Anteil aller Patienten, bei denen CT-morphologisch ein vergrößerter Lymphknoten beschrieben wird, an allen Patienten mit Tumorbefall der entsprechenden Lymphknotenstation. Da nur die Patienten für den Vergleich von cTNM mit pTNM ausgewählt worden sind, bei denen CT-morphologisch ein Verdacht auf ein operables Tumorstadium vorlag, konnten wir Patienten, bei denen das CT einen falsch positiven N1- oder N2- Befund ergab, sicher beurteilen. Aufgrund operationstechnisch bedingt eingeschränkter Radikalität hinsichtlich kontralateraler Lymphknotenmetastasierung besteht jedoch hinsichtlich eines falschen N3-Befundes eine gewisse Restunsicherheit.

Es ist anzumerken, dass in Einzelfällen die Operation bei klinisch unsicheren Befunden sowohl als diagnostisches als auch als therapeutisches Verfahren angewandt wird und insofern die in der Routine erfassten Werte vermutlich falsch zu schlecht beurteilt werden.

Weiterhin ist die ausgewählte Patientenpopulation dahingehend nicht repräsentativ für alle Patienten, die an Bronchialkarzinom erkranken, da die angewandten Routineuntersuchungen nicht für alle Fragestellungen die gleiche diagnostische Qualität haben (z. B. ist die diagnostische Wertigkeit der Computertomographie hinsichtlich der Detektion von Hirnmetastasen als geringer im Vergleich zu MRT-Untersuchung einzuschätzen). Weiterhin hat der Umfang der Diagnostik, z.B. beim asymptomatischen Patienten, einen Einfluss auf die Häufigkeit der Diagnosestellung einer Metastasierung.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik der Operierten vs. der Nichtoperierten

Der Vergleich der Patientencharakteristiken der Operierten mit den Nichtoperierten soll Indizien für einen möglichen systematischen Einfluss auf die Therapieentscheidung (z.B. verschiedene Komorbidität, Leistungsfähigkeit etc.) aufzeigen.

Tabelle 13: Geschlecht

	männlich		weiblich		Gesamt
	n	%	n	%	n
Nicht Operierte	151	85,3	26	14,7	177
Operierte	175	85,0	31	15,0	206
Gesamt	326	85,1	57	14,9	383

Tabelle 14: Alter

	Nicht Operierte	Operierte	Gesamt
n	177	206	383
Median	70,00*	62,46*	66,01
25. Perzentil	64,17	56,45	60,10
75. Perzentil	74,34	68,24	71,89

* signifikant $p < 0,05$ (Mann & Whitney)

Der Altersmedian der operierten Patienten ist mit 62 Jahren um 8 Jahre und damit signifikant niedriger als das Alter der nichtoperierten Patienten.

Tabelle 15: Präoperative Histologie

	Nicht Operierte		Operierte		Gesamt
	n	%	n	%	n
Plattenepithel Ca.	110	62,1	104	50,5	214
Adeno Ca.	18	10,2	47	22,8	65
sonstige	49	27,7	43	20,9	92
keine Angaben	0		12	5,8	12

Die präoperativ bekannte Histologie hat keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung.

Tabelle 16: Klinischer Leistungszustand nach ECOG

	Nicht Operierte		Operierte		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
0	26	14,7	76	36,9	102	26,6
1	48	27,1	40	19,4	88	23,0
2	28	15,8	16	7,8	44	11,5
3	11	6,2	3	1,5	14	3,7
4	1	0,6	0	0	1	0,3
fehlend	63	35,6	71	34,5	134	35,0
Gesamt	177	100,0	206	100,0	383	100,0

Die Daten zum klinischen Leistungszustand sind zu unvollständig, um Aussagen zum Einfluss des Leistungszustandes daraus ablesen zu können.

Tabelle 17: Stadienabhängige Operationsraten

klin. Tumorstadium	Operierte		Gesamt
	n	%	n
Ia	42	71,2%	59
Ib	62	62,6%	99
IIa	8	80,0%	10
IIb	30	50,0%	60
IIIa	64	41,3%	155
Gesamt	206	53,8%	383

Die Operationsrate ist, bis auf die 10 Patienten im Stadium IIb, umgekehrt proportional zum klinischen Tumorstadium. Dieser Zusammenhang widerspiegelt zum einen die Größe des notwendigen operativen Eingriffs, der in den fortgeschrittenen Stadien eine höhere Belastung darstellt, zeigt aber zum anderen die fehlende Aggressivität der Therapie im Stadium IIIa, in dem das Überleben nach alleiniger Operation unbefriedigend ist.

Selbst im sehr lokalisierten Tumorstadium ist die OP-Rate nur 71% bzw. 62%.

3.2 Spezifische Analysen zur Inoperabilität

3.2.1 Einrichtungsvergleich

Die folgenden Analysen zeigen Daten zu möglichen Ursachen für eine nicht durchgeführte Operation.

Tabelle 18: Operationsraten nach der diagnostizierenden Einrichtung

	Operierte		Gesamt
	n	%	n
ER I	30	75,0	40
ER II	36	36,0	100
ER III	3	50,0	6
ER IV	60	65,2	92
ER V	12	66,7	18
ER VI	18	50,0	36
sonstige Einrichtungen	47	51,1	90
gesamt	206	53,7	382

ER = Einrichtung

Der Anteil der operierten Patienten schwankt zwischen 36% und 75%. Auffällig ist, dass zum Beispiel die beiden Einrichtungen, in denen sowohl eine pneumologische als auch eine thoraxchirurgische Abteilung existiert, OP-Raten von etwa 66% haben und interne Fallkonferenzen durchführen. (Die Einrichtungen wurden, nach Rücksprache mit der HALLUCA-Studienleitung, anonymisiert dargestellt.)

3.2.2 Ergebnisse zu schriftlichen Begründungen für Inoperabilität

Die nachfolgenden Tabellen und Abbildungen stellen die Ergebnisse zu den Analysen für eine in der medizinischen Dokumentation vorliegenden schriftlichen Begründung dar. Hinsichtlich der Methodik sei auf das Kapitel 2.3 verwiesen. Insgesamt konnten eingehende Analysen zur Begründung der Inoperabilität in 159 Akten der 177 nicht operierten Patienten (89,8%) durchgeführt werden.

Tabelle 19: Schriftlich dokumentierter Grund für die Inoperabilität

	n	%	Gültige %
Anhand messbarer Parameter entspr. d. Empfehlungen	17	10,7	24,3
Aufgrund des schlechten AZ	36	22,6	51,4
Aufgrund der Tumorausdehnung	5	3,1	7,1
Aus sonstigen Gründen	8	5,0	11,4
Ablehnung durch den Patienten	4	2,5	5,7
Gültige	70	44,0	100
Keine dokumentierte Begründung	73	45,9	
Nicht auswertbar	16	10,1	
Gesamt	159	100,0	

Aus der o.g. Tabelle wird ersichtlich, dass aus den Routinearztbriefen beispielsweise in mindestens 45,9% d.F. keine Begründung für eine nicht durchgeführte Operation zu erkennen ist. Dies stellt meines Erachtens einen erheblichen Informationsverlust dar.

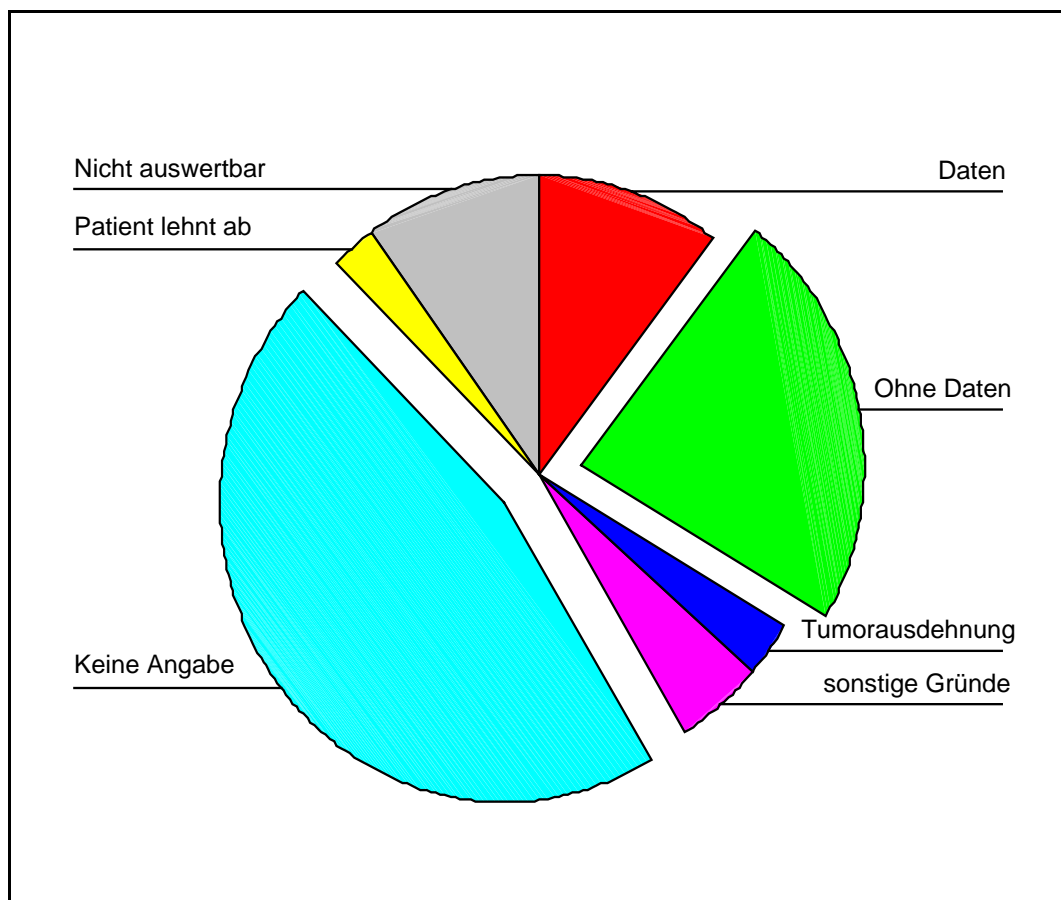


Abbildung 1: Grund für Inoperabilität

Weiterhin fällt der große Anteil mit der Begründung „schlechter AZ“ auf, der nicht weiter quantifiziert wurde. Der Anteil an Patienten, bei denen objektive Parameter zur Dokumentation der Therapieentscheidung genutzt wurden, ist mit 10% aller Fälle sehr gering. Sicher kann unter Umständen für die Routineversorgung hier die Expertise der spezialisierten Einrichtung akzeptabel sein, um dem hochgradig eingeschränkten Patienten weitere Untersuchungen zu ersparen. Für eine mögliche Qualitätssicherung ist eine Quantifizierung der Komorbidität bzw. eine qualitative Begründung jedoch unbedingt notwendig.

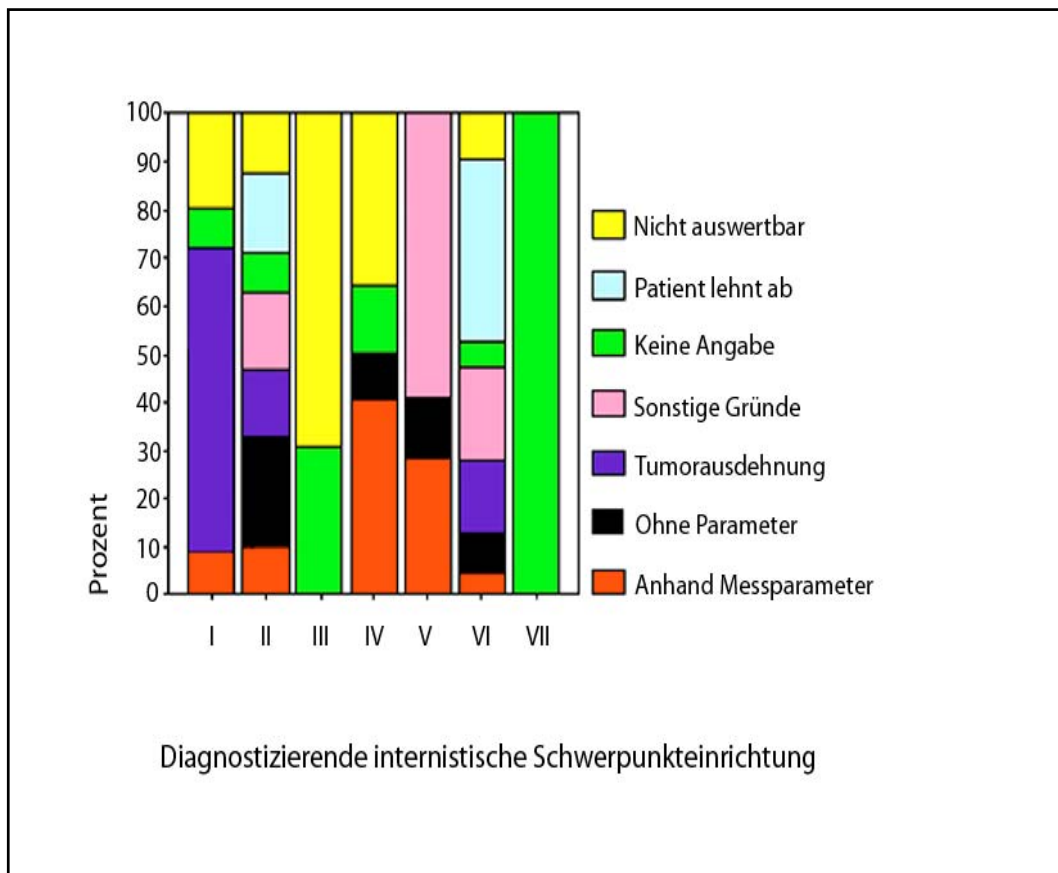


Abbildung 2: Begründungen für die Inoperabilität in den verschiedenen Einrichtungen

Diese Abbildung zeigt exemplarisch einen möglichen Ansatz, der zur Qualitätssicherung genutzt werden könnte. Eine Interpretation dieser Daten ist im Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit in anonymisierter Form als durchaus akzeptabel und erforderlich anzusehen.

3.2.3 Ergebnisse Aktenrecherchen

Im Nachfolgenden wird dargelegt, inwieweit bei den Patienten, die die Operation nicht abgelehnt hatten, in den auswertbaren Akten Angaben zur Komorbidität vorlagen, die als Begründung für Inoperabilität gelten könnten. Demzufolge beziehen wir uns hier auf die auswertbaren Patienten, von denen keine Ablehnung bekannt war (n = 139 siehe Tabelle 19).

Tabelle 20: Begründung aus Befunden

Begründung aus der Aktenanalyse	n	%
Schwere kardiale Vorerkrankungen	55	39,6
davon mit Quantifizierung*	11	7,9
Schwere pulmonale Vorerkrankungen	39	28,1
davon mit Quantifizierung	27	19,4
Schwere sonstige Erkrankungen	27	19,4
Keine erkennbare Begründung oder Nebenerkrankung	18	13
	139	

* NYHA oder EF, # u.A. Karnofsky-Index oder ECOG

Schwere kardiale, pulmonale bzw. andere Komorbidität ist in 87% d.F. nachweisbar und wird in 27% d.F. schriftlich quantifiziert.

Damit ist erkennbar, dass nicht dokumentierte Komorbidität als Ursache für den hohen Anteil an nicht operierten Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in operablem klinischen Tumorstadium anzusehen ist.

3.3 Vergleich von klinischem und pathologischem TNM

3.3.1 Klinisches vs. pathologisches Tumorstadium

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Analysen zur Genauigkeit des klinischen Tumorstadiums. Die methodischen Aspekte wurden im Kapitel 2 dargestellt. Die erste Tabelle beschreibt die Häufigkeiten und den prozentualen Anteil der Patienten mit den einzelnen pathologischen Tumorstadien bezogen auf die Patienten in den einzelnen klinischen. Als Beispiel kann man beschreiben, dass von den 49 Patienten im klinischen Tumorstadium IIIa 13 Patienten (26%) postoperativ das Tumorstadium IIb und damit keinen Mediastinalbefall hatten.

Tabelle 21: Häufigkeit der Übereinstimmung von klinischem Tumorstadium mit dem pathologischen

			Pathologisches Tumorstadium						Ges.	
			Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb		IV
Klinisches Tumorstadium	Ia	n %	14 45,2%	6 19,4%	3 9,7%	4 12,9%	3 9,7%	1 3,2%	31 100%	
	Ib	n %	5 10,9%	23 50,0%		7 15,2%	8 17,4%	1 2,2%	2 4,3%	46 100%
	IIa	n %			3 60,0%	1 20,0%			1 20,0%	5 100%
	IIb	n %	2 9,1%	7 31,8%		7 31,8%	6 27,3%			22 100%
	IIIa	n %	2 4,1%	9 18,4%	1 2,0%	13 26,5%	21 42,9%	2 4,1%	1 2,0%	49 100%
Gesamt	n %	23 15,0%	45 29,4%	7 4,6%	32 20,9%	38 24,8%	4 2,6%	4 2,6%	153 100%	

Aus dieser Tabelle ist abzulesen, dass nur in 68 von 153 Fällen das klinische Tumorstadium durch das pathologische Tumorstadium bestätigt wurde. In vier Fällen wurde intraoperativ eine Metastasierung diagnostiziert. Nach den vorliegenden Daten wäre bei den acht Fällen (5% d.F.), bei denen postoperativ ein Tumorstadium IIIb oder IV vorlag, durch ein genaueres präoperatives Tumorstadium ein größerer thoraxchirurgischer Eingriff primär zu vermeiden gewesen. Geht man von den neueren Daten zur neoadjuvanten Chemotherapie im Stadium IIIa aus, erhöht sich der Anteil an Patienten, bei denen ein ungenaueres klinisches Tumorstadium primär therapieentscheidend ist, auf 16%.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über den Anteil an klinisch zu hoch bzw. zu niedrig eingeschätzten Patienten.

Tabelle 22: Genauigkeit des klinischen Tumorstadiums

	n	%
Richtig	68	44,4
Klinisch zu hoch eingeschätzt	39	25,5
Klinisch zu niedrig eingeschätzt	46	30,1

Wenngleich hier nur Patienten betrachtet wurden, die auch operiert wurden, stellt der Anteil an Patienten mit zu hohem klinischen Tumorstadium ein Risiko für einen Therapievorbehalt dar.

Tabelle 23: Sensitivität und Spezifität der einzelnen klinischen Tumorstadiumsangaben

	Sensitivität	Spezifität
Stadium Ia	60,8 %	86,9 %
Stadium Ib	51,1 %	78,7 %
Stadium IIa	42,9 % *	98,6 % *
Stadium IIb	21,9 %	87,6 %
Stadium IIIa	55,3 %	75,7 %

* unter Vorbehalt, da gesamt n = 5

Insgesamt ist zu konstatieren, dass bei eher geringen Unterschieden die Angaben zum klinischen Tumorstadium Ia die besten Werte der Sensitivität und Spezifität besitzen. Am unspezifischsten sind die Angaben zum klinischen Tumorstadium IIIa, wo eine sehr spezifische Stadienanalyse infolge multimodaler Therapie-konzepte eine hohe Relevanz hat.

3.3.2 Die Güte der klinischen Angaben zum T- Deskriptor

Die nachfolgenden Tabellen analysieren die Angaben der klinischen Routinediagnostik in Bezug auf die Größe und Invasivität des Primärtumors im Vergleich zu den postoperativen Ergebnissen nach vollständiger Tumorresektion.

Tabelle 24: Häufigkeit der Übereinstimmung der klinischen Angaben zur Größe des Primärtumors im Vergleich zu den postoperativen

			Pathologischer T-Wert				Gesamt
			1	2	3	4	
Klinischer T-Wert	1	%	65,4	25,9	8,6		100
	2	%	10,6	68,9	17,1	3,5	100
	3	%	3,0	46,4	50,6		100
Gesamt		%	24,4	53,9	19,7	2,1	100

n = 153

Die Güte der klinischen Angaben zur Größe des Primärtumors liegt deutlich über 60%, wenn es sich um T1- und T2-Angaben handelt. Bei der Beurteilung des weiter fortgeschrittenen Primärtumors ist die klinische Angabe nur noch in 50% d.F. übereinstimmend mit der pathologischen.

Tabelle 25: Genauigkeit der klinischen Angaben zum Primärtumor

	%
Richtig	64,8
Klinisch zu hoch eingeschätzt	13,5
Klinisch zu niedrig eingeschätzt	21,8

Insgesamt ist nur in 13% d.F. die Größe des Primärtumors zu hoch eingeschätzt worden. Der Anteil an klinisch richtigen Daten ist höher hinsichtlich des klinischen Tumorstadiums.

Tabelle 26: Sensitivität und Spezifität der klinischen Angaben zum Primärtumor

	Sensitivität	Spezifität
T1	72,3 %	87,7 %
T2	74,0 %	59,6 %
T3	36,8 %	91,0 %

n = 153

Entsprechend des zuvor Gesagten zur klinischen Einschätzung ist die Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der klinischen T1-Angabe sehr hoch, während insbesondere die Sensitivität der T3-Angabe gering ist.

3.3.3 Die Güte der klinischen Angaben zum N- Deskriptor

Die nachfolgenden Tabellen analysieren die Angaben der klinischen Routinediagnostik in Bezug auf das Ausmaß des regionalen Lymphknotenbefalls im Vergleich zu den postoperativen Ergebnissen nach vollständiger Tumoresektion.

Tabelle 27: Häufigkeit der Übereinstimmung der klinischen Angaben zum Lymphknotenbefall im Vergleich zum postoperativen Befund

			Pathologischer N-Wert				Gesamt
			0	1	2	3	
Klinischer N-Wert	0	%	71,2	14,0	14,7	0,2	100
	1	%	26,3	43,6	29,0		100
	2	%	31,7	15,2	44,5	3,6	100
Gesamt		%	53,6	20,8	23,4	2,1	100

n = 153

Die Gegenüberstellung der Daten zum klinischen N-Status im Vergleich zum pathologischen zeigt, dass die N0-Situation bei 71% klinisch richtig beurteilt wurde, während der klinische Verdacht des hilären bzw. mediastinalen Lymphknotenbefalls nur in 44% d.F. pathologisch bestätigt wurde. Wenn die N-

Situation als N0 beschrieben wird, ist ein kontralateraler Lymphknotenbefall in dieser Population nur zu 2% wahrscheinlich.

Tabelle 28: Genauigkeit der klinischen Angaben zum Lymphknotenbefall

	%
Richtig	58,9
Klinisch zu hoch eingeschätzt	19,8
Klinisch zu niedrig eingeschätzt	21,4

Tabelle 29: Sensitivität und Spezifität der klinischen Angaben zum Lymphknotenbefall

	Sensitivität	Spezifität
N0	71,8 %	66,3 %
N1	35,0 %	88,2 %
N2	55,6 %	78,9 %

n = 153

Wenngleich die N1- und N2- Angaben als sehr spezifisch einzuschätzen ist, sind die Daten zur Sensitivität eher gering.

Damit ist zu sagen, dass die geringe Güte der klinischen Beurteilung der N-Situation und insbesondere der makromorphologische Verdacht auf den Befall hilärer oder mediastinaler Lymphknoten als limitierend für die Güte des klinischen Tumorstadiums anzusehen ist.

4 Diskussion

4.1 Begründung für nicht durchgeführte Operation

Epidemiologische Vergleichsdaten zum Anteil an Patienten in potentiell operablem klinischen Tumorstadium bei NSCLC, die nicht operiert worden sind, liegen nur aus zwei englischen Arbeitsgruppen vor. Epidemiologische Daten zum Anteil der Operation bei allen Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom wurden von der Arbeitsgruppe aus Yorkshire im Jahre 2002 im British Journal of Cancer publiziert und geben über alle Patienten mit Bronchialkarzinom eine Operationsrate von 12,7% an (46). Wenn man von 27,8 Prozent an Patienten mit *operablem* Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (bezogen auf alle Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom) ausgeht, ist die Operationsrate unserer Region mit etwa 17 Prozent vergleichbar mit den Angaben in der Literatur. Im Vergleich zu den Daten der Literatur ist auffällig, dass in der Literatur der Anteil an Patienten, die in nicht spezialisierten Einrichtungen diagnostiziert wurden, in der Literatur „Null“ ist, d.h., dass die Fälle in nichtspezialisierten Häusern nicht erfasst sind. Daten zur Komorbidität bzw. zum klinischen Leistungszustand sind aus dieser Quelle ebenfalls nicht erkennbar (46).

Die Daten zur Art der Therapie von Patienten mit Bronchialkarzinom aus Schottland gehen von einer Gesamtresektionsrate (unabhängig von der Histologie) von 10,7% an allen Patienten mit Bronchialkarzinom aus. Da man in epidemiologischen Studien davon ausgehen kann, dass die Charakteristik der inzidenten Bronchialkarzinomerkrankung nicht regional unterschiedlich ist, ist der Vergleich der Gesamtresektionsrate möglich. Unsere Daten liegen mit 12,6% (214 von 1696) aller Bronchialkarzinompatienten etwas über den Daten der Literatur (29). Vergleicht man nur die Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, so liegt die Operationsrate in der genannten Arbeit bei 19,8%, in unserer Population bei 17,5%. Diese Unterschiede sind durch den Anteil an operierten Patienten, bei denen präoperativ die Histologie noch nicht vorlag, begründet.

Andere Daten, die aus thoraxchirurgischen Einrichtungen publiziert worden sind, sind mit unseren epidemiologischen Daten nicht vergleichbar (Operationsrate bei van Rens 94 – 100% im klinischen Tumorstadium I und II [76]).

Insgesamt ist zu konstatieren, dass vergleichbare Daten zur Qualität der Therapieentscheidung bisher in der Literatur eher selten sind. Dies liegt zum einen an dem

relativ jungen Forschungsgebiet der Versorgungsepidemiologie, zum anderen an dem bisher häufig fehlenden klinischen Bezug epidemiologischer Register.

Der Vergleich der Patientencharakteristik der operierten und nichtoperierten Patienten belegt, dass insbesondere die älteren Patienten seltener operiert werden, was durch eine entsprechende Komorbidität begründet ist und sich auch in den Empfehlungen der British Thoracic Society widerspiegelt (8). Vor diesem Hintergrund ist der Altersmedian von 70 Jahren der nichtoperierten Patienten keinesfalls als zu niedrig anzusehen.

Betrachtet man unsere weitergehenden Analysen zur Begründung für eine nicht durchgeführte Operation, so ist zu konstatieren, dass ein Defizit in der quantitativen Begründung für eine nicht durchgeführte Operation insbesondere in der Routinedokumentation (z.B. Arztbrief) besteht.

Nach eingehender Analyse der Akten ist jedoch davon auszugehen, dass dies im wesentlichen ein Kommunikationsdefizit respektive ein Dokumentationsdefizit darstellt.

Des Weiteren erscheint es legitim, durch die Expertise in hochspezialisierten Einrichtungen Patienten überflüssige, belastende Untersuchungen zur Quantifizierung der Komorbidität wie z.B. eine Ergometrie zu ersparen, wenn die Leistungsfähigkeit klinisch quantifizierbar ist. Inwieweit alle diagnostizierenden Einrichtungen den Leistungszustand der Patienten gleicherart beurteilen, ist offen. Die einrichtungsbezogenen Resektionsraten lassen, bei allen bekannten Limitationen, an dieser Stelle Unterschiede in der Aggressivität der Therapieentscheidung vermuten. Ob sich diese Unterschiede in Unterschieden im Überleben widerspiegeln, war nicht Ziel dieser Arbeit.

Sicher spielt auch der Patientenwunsch hinsichtlich der Operation eine erhebliche Rolle, wenngleich dies nur in Einzelfällen dokumentiert ist. Vorbehalte vor einem thoraxchirurgischen Eingriff sind insbesondere bei den älteren Patienten nachvollziehbar. Inwieweit der „Patientenwunsch“ auch die Einstellung des betreuenden Arztes widerspiegelt, kann durch diese Untersuchung nicht geklärt werden.

Einrichtungsspezifische Besonderheiten der Patientencharakteristik nehmen zu dem zuvor Gesagten eine weitere Rolle ein. Hierbei ist jedoch keinesfalls von therapeutischem Nihilismus bzw. Aktionismus auszugehen. Vielmehr bedingen auch strukturelle Gegebenheiten und Hochspezialisierungen, z.B. hinsichtlich Chemotherapie, Patientenströme, die durch diese Analysen nicht erfasst werden können.

Wenngleich diese Diskussion der erfolgten Analysen eine hohe Qualität der medizinischen Versorgung in unserer Region nachweist, zeigt dies, dass ein unkritisches Qualitätsmanagement leicht Defizite adressieren kann, die bei eingehender Betrachtung der individuellen Fälle einer entsprechenden Prüfung nicht standhalten kann. Inwieweit die fehlende Dokumentation in Arztbriefen ein echtes Versorgungsdefizit darstellt, ist zu diskutieren. Die Empfehlungen der Fachgesellschaften gehen nicht auf die Qualität und den Umfang der Dokumentation ein (5, 72, 73, 74). Wünschenswert ist es, eine einheitliche Struktur eines onkologischen Arztbriefes zu entwickeln, um einerseits eine übersichtliche und vollständige Informationsquelle zu generieren und andererseits ein valides Instrument der Qualitätssicherung zu erhalten.

In Schlussfolgerung dieser Analysen kann nur ein regionales, durch gemeinsame Diskussion gestütztes Qualitätsmanagement Defizite darstellen und in den folgenden Schritten überwinden. Im Gegensatz zu anderen Qualitätsmanagementprogrammen innerhalb und außerhalb der Onkologie stellt die Problematik der Patienten mit Bronchialkarzinom aufgrund der Lokalisation, der demographischen Besonderheiten sowie der Komorbidität der Patienten eine Besonderheit dar.

4.2 Diskussion der Qualität der klinischen Stadienangaben

Betrachtet man die Daten zur Übereinstimmung des cTNM mit dem pTNM, so ist eine Übereinstimmung von nur 44% enttäuschend. Weiterhin fällt auf, dass in unseren Daten die präoperative Kenntnis des histopathologischen Stadiums in 16% aller Fälle zu einer Änderung des therapeutischen Ablaufs hätte führen können. Daten aus der Literatur, die auf ähnlichen diagnostischen Grundlagen basieren, belegen eine mögliche Änderung des therapeutischen Ablaufes bei präoperativer Kenntnis des histologischen Tumorstadiums in bis zu 22% d.F. (57). Der Anteil an klinisch korrekt gestagten Patienten wird aber in einer vergleichbaren Arbeit mit 47,7% angegeben (12) und entspricht damit den hier vorgelegten Daten.

Neben der therapeutischen Relevanz hinsichtlich der Beurteilung der Operabilität hat die klinische Stadienangabe bei lokalisierter Tumorerkrankung heutzutage erhebliche Bedeutung im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte im operablen klinischen Tumorstadium (59, 60).

Die klinischen Angaben zum T-Deskriptor sind in 44% d.F. korrekt. Bei der Betrachtung der Angaben zum Primärtumor fällt insbesondere auf, dass durch die genutzten diagnostischen Verfahren insbesondere die T3-Situation unspezifisch angegeben wurde. Im Vergleich mit den Daten der Literatur ist auffällig, dass unsere Daten sowohl hinsichtlich Sensitivität als auch hinsichtlich Spezifität der Angaben zum T-Deskriptor niedriger als die Literaturdaten (bezogen auf CT) ausfallen (26, 57). Betrachtet man die Daten der MRT-Untersuchung als Vergleichsdaten für die Diskrimination zwischen T2 und T3, wird die Differenz noch deutlicher (MRT- Sensitivität über 85%) (51).

Bei der Beurteilung der Qualität der Angaben zur N-Situation fällt der hohe negative prädiktive Wert für N0 auf. In 71% d.F. wird N0 richtig eingeschätzt. Die beobachtete Wahrscheinlichkeit für fortgeschrittenen Lymphknotenbefall lag bei unserem Kollektiv, bei klinischer N0-Angabe, bei 2%. Diese Daten reproduzieren die Ergebnisse von Cetinkaya et al, die im Journal of the Cardio Thoracic Surgery 2002 veröffentlicht wurden (12).

Wenngleich die Daten zu Sensitivität und Spezifität der N-Angabe relativ gering erscheinen, sind die Daten mit den Angaben aus der Literatur (bezogen auf

computertomographiegestütztes Mediastinalstaging) durchaus vergleichbar: Die Sensitivität und Spezifität wird in der Literatur für hilären Lymphknotenbefall mit 21 – 73% und 92 – 22%, für mediastinalen Lymphknotenbefall mit 53 – 90% und 86 – 54% angegeben (26, 27, 54, 56, 70). Die große Variabilität innerhalb dieser Angaben liegen in den unterschiedlichen Definitionen für einen Lymphknotenbefall begründet: Gilt ein Lymphknoten als befallen, wenn er gerade darstellbar ist, werden hochsensitiv Lymphknotenmetastasen detektiert, es werden aber auch viele falsch positive Befunde erhoben, und damit ist das Untersuchungsverfahren unspezifisch. Vergrößert man den „Grenzdurchmesser“, wird die Spezifität zu- und die Sensitivität abnehmen. Die derzeit gültigen Parameter, die auf einen Befall schließen lassen (kleinster Durchmesser größer als 1,2 cm, bei den entsprechenden technischen Voraussetzungen), repräsentieren momentan die größte durch CT-Untersuchungen mögliche diagnostische Sicherheit (siehe auch Kapitel 1.2.2).

Letztendlich kann, vor dem Hintergrund des im Einleitungskapitel Dargelegten, nur eine feingewebliche Sicherung des Ausbreitungsgrades eine qualitative Verbesserung der Diagnostik des Mediastinums erbringen. Im untersuchten Studienzeitraum war eine extensive diagnostische Exploration des Mediastinums aus dem Grund nicht notwendig, da sich außerhalb klinischer Studien bei einer Differenzierung zwischen N0, N1 bzw. N2 keine therapeutische Konsequenz ergab. Die Problematik der Diagnostik der klinischen N3-Situation konnte aufgrund der Patientenauswahl nicht bearbeitet werden. Mit zunehmender Relevanz multimodaler Therapiekonzepte in früheren Tumorstadien wird jedoch die Beurteilung des Mediastinums auch therapeutisch relevant. An dieser Stelle werden die neuen diagnostischen Verfahren wie ultraschallgeleitete Punktionen bzw. die PET einen größeren Stellenwert erhalten und vermutlich auch die Mediastinoskopie neu bewertet werden (11, 18, 53, 66).

4.3 Fehlerbetrachtung

Aufgrund des Ansatzes dieser Untersuchung, der möglichst vollständigen Darstellung der Betreuungssituation einer Region, ergeben sich verschiedenen Defizite:

Die Vollständigkeit des Datensatzes ist in dem Anteil an Daten, die nicht zwingend für die weitere Betreuung notwendig erscheinen (z.B. Klinischer Leistungszustand) nicht gegeben. Insbesondere das Problem eines Dokumentationsdefizites ließ sich in der HALLUCA-Studie kaum vermeiden. Insbesondere für die Analysen zur Qualität der Therapieentscheidungen spielt diese Problematik eine wesentliche Rolle. Dies wurde zum Teil durch eigene Aktivitäten korrigiert: Hinsichtlich der medizinisch-onkologischen Basisdaten wurden Befunde und Verlaufsdaten, die für diese Fragestellungen notwendig waren und die nicht in der Studie dokumentiert waren (Thorax-CT-Befund, Verlaufsdaten zur Therapie etc.), nacherhoben. Dadurch resultierten unterschiedliche Grundgesamtheiten hinsichtlich der verschiedenen Fragestellungen. Dies ist meines Erachtens legitim und notwendig, da die erste Fragestellung die stadienabhängige Therapieentscheidung betraf und damit nur die Patienten betrachtet wurden, von denen sicher war, dass zur Therapieentscheidung das operable Tumorstadium auch bekannt war. In der zweiten Teilfragestellung ging es um die Qualität der klinischen Befunde und damit war es sinnvoll, einerseits klinische Befunde nachzuerheben, andererseits Patienten, bei denen sich das Tumorstadium nach der Diagnostik hat ändern können (z.B. neoadjuvante Therapie), auszuschließen.

Der Untersuchungsteil zur Qualität der Therapieentscheidung gegen eine thoraxchirurgische Intervention erscheint, bezogen auf die Versorgungssituation bei Patienten mit Bronchialkarzinom, methodisch anfechtbar und wenig systematisch, da nur ein geringer Anteil an allen erfassten Patienten analysiert wurde und die Qualität der „Positiventscheidung“ für eine Operation nicht hinsichtlich der Qualität der Therapieentscheidung betrachtet wurde. Diese Einschränkung ist zum Teil als Defizit zu akzeptieren, da in Anbetracht der zumeist individuellen Entscheidungen (aufgrund einer Vielzahl von Aspekten) eine Erfassung eines Grundes für die nichtdurchgeführte Operation kaum möglich war. Dazu kommt ein erhebliches Dokumentationsdefizit für diese Begründungen sowohl in den

Arztbriefen als auch in den Akten. Ungeachtet der möglichen Einzelfallbegründung können durch diese Analysen mögliche Defizite tendenziell dargestellt werden.

Weitere Defizite liegen in der fehlenden Kontrolle der Art und Qualität der thorakalen postoperativen Befundung. Dies ist jedoch meines Erachtens in Anbetracht der globalen Fragestellung nach der Qualität der Versorgung in der Region sowie der Methodik der histopathologischen Aufarbeitung von Operationspräparaten unerheblich.

5 Zusammenfassung

Die Ziele dieser Arbeit, die Darstellung der Qualität der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik im Rahmen der Routinediagnostik unserer Region sowie die Analyse der Qualität der Therapieentscheidung bei Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in operablem klinischen Tumorstadium, konnten realisiert werden. Es wurden Erfolge und Defizite aufgezeigt sowie methodische Probleme und Perspektiven dargelegt.

Der versorgungsepidemiologische Ansatz dieser Untersuchung ermöglichte die Darstellung des Grades der Umsetzung wissenschaftlicher Ergebnisse in die Routine und kann die Grundlage für eine Qualitätsdiskussion sein (Qualität der T- und N-Angaben), bedingt aber auch eine sehr eingeschränkte Vergleichbarkeit mit den Daten der Literatur (Operationsraten).

Eine offene Diskussion dieser Ergebnisse im Rahmen der regionalen Qualitätssicherung kann zum einen innerregionale Unterschiede transparent machen (Tabelle 18), zum anderen regionale diagnostische Defizite, wenn sie therapeutische Relevanz erlangen (N2-Situation), adressieren.

Inwieweit die Darstellung der entsprechenden Problematik vor dem Hintergrund der durch den versorgungsepidemiologischen Ansatz bedingten Limitationen bei den einzelnen Entscheidungsträgern der Region (auch im Vergleich zu der Datenqualität von kontrollierten klinischen Studien) Akzeptanz findet, ist offen.

Eine epidemiologische Vergleichsanalyse nach Diskussion dieser Ergebnisse und Anpassung des diagnostischen und therapeutischen Regimes erscheint sinnvoll.

6 Anhang

6.1 Literaturangaben

- 1 Abrams J, Doyle LA, Aisner J: Staging, prognostic features and special considerations in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 15 (1988) 261-267
- 2 Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M et al: Survival determinants in extensive stage non-small-cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9 (1991) 1618 -1626
- 3 Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M et al: Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: An analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 8 (1990) 1563-1574
- 4 Andre F, Grunenwald D, Pignon JP et al: Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: Evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2981-2989
- 5 ASCO Special Article: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small- cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15 (1997) 2996 - 3018
- 6 Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ: A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc*, 45 (1997) 474-479
- 7 Boyle P, Maisonneuve P: Lung cancer and tobacco smoking. *Lung cancer* 12 (1995) 167-181
- 8 British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic surgeons of Great Britain and Ireland working Party: Guideline on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 56 (2001) 89 - 108
- 9 Buccheri G, Ferrigno D: Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer. *Chest* 117 (2000) 1247 – 1255
- 10 Bülzebruck H, Bopp R, Drings P, Bauer E, Krysa S, Probst G, van Kaick G, Müller KM, Vogt-Moykopf I: New aspects in the staging of lung cancer. Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 70 (1992) 1102 - 1110
- 11 Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N, Rigo P, Bartsch P: Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent non-small-cell lung cancer. *Eur Resp J* 14 (1999) 1376 - 1380

- 12 Cetinkaya E, Turna A, Yildiz P, Dodurgali R, Bedirhan MA, Gürses A, Yilmaz V: Comparison of clinical and surgical-pathologic staging of the patients with non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 22 (2002) 1000–1005
- 13 Cox JD, Pajak TF, Herskovic A, Urtasun R, Podolsky WJ, Seydel HG: Five-year survival after hyperfractionated radiation therapy for non-small-cell carcinoma of the lung (NSCCL): results of RTOG protocol 81-08. *Am J Clin Oncol* 14 (1991) 280-284
- 14 Daly BDT, Mueller JD, Faling LJ, Diehl JT, Bankoff MS, Karp DD, Rand WM: N2 lung cancer: outcome in patients with false negative computed tomographic scans of the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105 (1993) 904 - 911
- 15 Delbrück H: Lungenkrebs: Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige. Kohlhammer (1993), Stuttgart, 276 S
- 16 Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M: 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* 8 (1994) 37 - 42
- 17 Dt. Krebsgesellschaft (Hrsg.): Qualitätssicherung in der Onkologie – Interdisziplinäre Leitlinien 1999: Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. München, Bern, Wien, New York (1999) 59 - 66
- 18 Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL: Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s – Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 213 (1999) 530 - 536
- 19 Earnest F, Ryu JH, Miller GM, Luetmer PH, Forstrom LA, Burnett OL, Rowland CM, Swensen SJ, Midthun DE: Suspected non-small cell lung cancer: Incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection - pilot study. *Radiology* 211 (1999) 137 - 145
- 20 Erasmus JJ, Mc AdamsHP, Patz EF: Non-small cell lung cancer: FDG-PET imaging. *J Thorac Imag* 14 (1999) 247 - 256
- 21 Ettinghausen SE, Burt ME: Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 9 (1991) 1462 - 1466
- 22 Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC: Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 4 (1986) 702 - 709
- 23 Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH: *Klinische Epidemiologie*. Ullstein Medical, Wiesbaden, 1999, S. 58

- 24 Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, Sriram PV, Meyer A, Hauber HP, Pforte A: Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 117 (2000) 339-345
- 25 Gallardo JFM, Naranjo FB, Cansino MT, Rodriguez-Panadero F: Validity of enlarged mediastinal nodes as markers of involvement by non-small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 146 (1992) 1210 - 1212
- 26 Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E: Comparison of imaging TNM and pathological TNM in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 12 (1997) 224 – 227
- 27 Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E: Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 10 (1997) 1547 - 1551
- 28 Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I: Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 27 (1995) 171-177
- 29 Gregor A, Thomson CS, Brewster DH, Stroner PL, Davidson J, Fergusson RJ, Milroy R on behalf of the Scottish Cancer Trials Lung Group and the Scottish Cancer Therapy Network: Management and survival of patients with lung cancer in Scotland diagnosed in 1995: results of a national population based study. *Thorax* 56 (2001) 212–217
- 30 Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, Patterson GA: The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118 (1999) 894 - 899
- 31 Häußinger K, Huber RM: Bronchialkarzinom (Lungenkrebs). *Pneumologie* 50 (1996) 599-603
- 32 Hermanek P (Hrsg.): TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 4.Aufl., 2. Rev., Springer , Berlin-Heidelberg-New York-Tokio, 1992
- 33 Hooper RG, Tenholder MF, Underwood GH, Beechler CR, Spratling L: Computed tomographic scanning of the brain in initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 85 (1984) 774-776
- 34 Hubert S: Ergebnisse der Strahlentherapie des inoperablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Köln, 1998

- 35 Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic LJ, Milisavljevic S: Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 (1997) 521-525
- 36 Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S: Hyperfractionated radiotherapy for clinical stage II non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 51 (1999) 141-145
- 37 Karrer K, Shields TW, Denck H, Hrabar B, Vogt-Moykopf I, Salzer GM: The importance of surgical and multi modality treatment for small cell bronchial carcinoma. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 97 (1989) 168-176
- 38 Konietzko N, Fabel H: Lungenkrankheiten in Deutschland. *Pneumologie* 50 (1996) 574-577
- 39 Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, Dohi K: Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. *Chest* 115 (1999) 1500-1506
- 40 Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G: A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small-cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 106 (1994) 320-323
- 41 Law MR, Hackshaw AK: Environmental tobacco smoke. *British Medical Bulletin* 52 (1996) 22-34
- 42 Lewis JW, Pearlberg JL, Beute GH, Alpern MB, Kvale PA, Gross BH, Magilligan DJ: Can computed tomography of the chest stage lung cancer? Yes and No. *Ann Thorac Surg* 49 (1990) 591 - 596
- 43 Manegold C, Bülzebruck H, Drings P, Vogt-Moykopf: Prognostische Faktoren beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom. *Onkologie* 12 (1998) 240-245
- 44 Martini N, Flehinger BJ: The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 67 (1987) 1037-1049
- 45 McLoud TC, Bourgooin PM, Greenberg RW, Kosiuk JK, Templeton PA, Shepard JA, Moore EH, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC: Bronchogenic carcinoma: Analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 182 (1992) 319 - 323
- 46 Melling PP, Hatfield AC, Muers MF, Peake MD, Storer CJ, Round CE, Haward RA and Crawford SM: Lung cancer referral patterns in the former Yorkshire region of the UK. *Brit J Cancer* 86 (2002) 36 – 42

- 47 Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111/6 (1997) 1710-1717
- 48 Müller KM, Fisseler-Eckhoff A: Pathologie der Lungentumoren. Postgraduiertenseminar Bronchialkarzinom. Lungenklinik Heckeshorn (1999) 5-36
- 49 Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S: Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76 (1978) 832 - 839
- 50 O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, Groshen S, Trust A, Fiore JJ, Kelsen DP, Heelan RT, Golbey RB: Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 4 (1986) 1604 - 1616
- 51 Padovani B, Mouroux J, Seksik L, Chanalet S, Sedat J, Rotomondo C, Richelme H, Serres JJ: Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology* 187 (1993) 33 - 38
- 52 Pearson FG, DeLaure NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD: Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83 (1982) 1 - 11
- 53 Porte HL, Ernst OJ, Delebecq T, Metois D, Lemaitre LG, Wurtz AJ: Is computed tomography guided biopsy still necessary for the diagnosis of adrenal masses in patients with resectable non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 15 (1999) 597 - 601
- 54 Primack SL, Lee KS, Logan PM, Miller RR, Muller NL: Bronchogenic carcinoma: utility of CT in the evaluation of patients with suspected lesions. *Radiology* 193 (1994) 795 - 800
- 55 Ratto GB, Piacenza G, Frola C, Musante F, Serrano J, Giua R, Salio M, Jacovoni P, Rovida S: Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. *Ann Thorac Surg* 51 (1991) 182 - 188
- 56 Ratto GB, Frola C, Cantoni S, Motta G: Improving clinical efficacy of computed tomographic scan in the preoperative assessment of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99 (1990) 416 - 425
- 57 Roberts JR, Blum MG, Arildsen R, Drinkwater DC, Christian KR, Powers TA, Merrill W: Prospective comparison of radiologic thoracoscopic and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 68 (1999) 1154 - 1158

- 58 Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, MC Gavran MH, Spjut HJ, Yesner R: Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 16 (1985) 569-574
- 59 Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazabal A: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330 (1994) 153 - 158
- 60 Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chansen M, McGavran M, Atkinson EN, Hong W: A randomised trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small-cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 86 (1994) 673 - 680
- 61 Rüdiger HW, Nowack D: Bronchialkarzinom. Rolle von Anlage und Umwelt. *Internist* 35 (1994) 700-709
- 62 Salzer GM, Präuer H, Müller L, Huber H, Frommhold H: Langzeitergebnisse nach multimodaler Therapie des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Einschluss der Chirurgie. *Langenbecks Arch Chir* (1991) 544-548
- 63 Samet JM: The epidemiology of lung cancer. *Chest* 103 (1993) 20 -29
- 64 Sause W, Scott C, Byhardt R: Recursive partitioning analysis of 1,592 patients on four RTOG studies in non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12 (1993) 336
- 65 Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K: Kompendium Internistische Onkologie. Bd. 2, 3. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg, 1999
- 66 Schwartz LH, Ginsberg MS, Burt ME, Brown KT, Getrajdman GI, Panicek DM: MRI as alternative to CT-guided biopsy of adrenal masses in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 65 (1998) 193 - 197
- 67 Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, Evans WK, Johansen E: Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101 (1991) 385-393
- 68 Shepherd FA, Ginsberg RJ, Haddad R, Feld R et al. for the University of Toronto Lung Oncology Group: Importance of clinical staging in limited small-cell lung cancer: a valuable system to separate prognostic subgroups. *J Clin Oncol* 8 (1993) 1592-1597
- 69 Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH et al: Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: An analysis of 1,521 patients. *J Clin Oncol* 7 (1989) 344-354

- 70 Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik 1968 bis 1995, Wiesbaden, 1997
- 71 The World Health Organization. Histological typing of lung tumors. *Am J Clin Pathol* 77 (1982) 123-136
- 72 Thomas M, Baumann M, Deppermann M et al: Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 56 (2002) 113 - 131
- 73 Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schönfeld N, Ukena D, Stamatis G: Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 54 (2000) 361–371
- 74 Thomas M: Therapie des Bronchialkarzinoms. Interdisziplinär und mit Expertise. *Pneumologie* 56 (2002) 90
- 75 Travis WD, Travis LB, Devesa SS: Lung cancer. *Cancer* 75 (1995) 191-202
- 76 van Rens MTM, de la Riviere AB, Elbers HRJ, van den Bosch JMM: Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II and IIIa. *Chest* 117 (2000) 374 - 379
- 77 Wunderbaldinger P, Bankier AA, Strasser G, Hoffmann U, Schäfer-Prokop C, Herold CJ: Staging des Bronchialkarzinoms. *Radiologe* 7 (1999) 525 - 537
- 78 Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, Tominaga K: Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 115 (1999) 714-719

6.2 Checkliste (formal gekürzt)

Patientendokumentationsbogen Inoperabilität bei NSCLC bis zum Stadium IIIa

Patientendaten

Name, Vorname geb..... Diagn.
TNM T N M Histologie
Leistungszustand (ECOG oder Karnofsky)

Checkliste

Es ist jeder Parameter auszufüllen. Bei fehlenden Angaben bitte entsprechend kennzeichnen.

1. Pulmonal bedingte Inoperabilität

FEV1 in l in % BGA: pO₂ pCO₂
T_L in ml/min in %
sonstige Lungenfunktionsbedingte Begründungen
.....

2. Kardial bedingte Inoperabilität

max. Belastungsstufe bei Ergometrie in W
Angabe zur Herzinsuffizienz: NYHA EF %
andere cardiale Vorerkrankungen.....

3. Sonstige Erkrankungen, die Inoperabilität bedingen

.....

4. Angaben zur Ablehnung durch den Patienten

Ablehnung mündlich, vom Arzt dokumentiert
Ablehnung schriftlich, durch den Patienten Keine Angaben

5. Schriftlich dokumentierte Begründung der Inoperabilität

liegt vor liegt nicht vor welche
.....

Dokumentation abgeschlossen

6.3 Thesen

1. Bronchialkarzinome sind Hauptursache aller Krebstodesfälle bei Männern und zweithäufigste Ursache der Krebstodesfälle bei Frauen.
2. Neben der Typendiagnostik ist insbesondere die Stadiendiagnostik grundlegende Voraussetzung für eine prognostisch orientierte Therapieentscheidung.
3. Während die histomorphologische Diagnosesicherung etabliert ist, werden die Untersuchungen zur Ausbreitungsdiagnostik ständig neuer Bewertung unterzogen.
4. Die makromorphologische Ausbreitungsdiagnostik hat gegenüber der histomorphologischen Limitationen, da von makroskopischen Merkmalen auf den histologischen Befallsgrad geschlossen werden muss.
5. Die Operation des Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms stellt, sowohl als alleinige Therapieoption, als auch im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte, die Therapie mit den besten Heilungschancen dar.
6. Ein Ziel dieser Untersuchung war die Beurteilung der Qualität der klinischen Routine-Stadiendiagnostik am Beispiel der vollständig resezierten Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom durch Vergleich des klinisch ermittelten TNM mit dem chirurgisch-pathologisch ermittelten TNM anhand einer Subgruppe der HALLUCA-Studie.
7. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung der Qualität der Therapieentscheidung bei Patienten mit Bronchialkarzinom in operablem klinischen Tumorstadium anhand der Patienten mit operablem klinischen Tumorstadium, die nicht operiert worden sind.
8. Das klinische Tumorstadium wird in der Region der HALLUCA-Studie in 44% der operierten Fälle korrekt vorhergesagt. In 16% der Fälle hätte, nach heutigem Wissensstand, eine präoperativ histomorphologische Diagnosesicherung das Therapieregime geändert. Wenngleich diese Daten eher unbefriedigend erscheinen, entsprechen sie der Qualität der Daten der Literatur.
9. Die HALLUCA-Daten zur Sensitivität und Spezifität der klinischen Untersuchungen entsprechen hinsichtlich des regionalen Lymphknotenbefalls den Daten der Literatur, stellen aber vor dem Hintergrund multimodaler Therapiekonzepte ein Manko dar. Ein fortgeschrittenes Wachstum des Primärtumors (T3) wird nur in 50% d.F. richtig beurteilt.

10. Die Entscheidung gegen eine Operation bei Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im operablem Tumorstadium ist aus den Arztbriefen in 46% d.F. nicht nachvollziehbar. Aus den weitergehenden Aktenanalysen ist auffällig, dass quantifizierte Daten nur in einem Drittel der Fälle vorliegen und in 13% der Fälle eine Begründung nicht erkennbar ist.
11. Einrichtungsbezogen, sicher auch zuweisungsbedingt, schwankt die Rate an operierten Patienten mit NSCLC zwischen 50% und 75%. Dies ist im Vergleich mit anderen bevölkerungsbezogenen Daten vergleichbar.
12. Untersuchungen zur Qualität der medizinischen Betreuung bei Krebspatienten sind nur durch individuelle Datenanalysen unter Berücksichtigung krebspezifischer Besonderheiten sinnvoll.
13. Die HALLUCA-Studie hat erwiesen, dass die Qualität der Routinediagnostik sowie der Therapieentscheidung in der Region „Südliches Sachsen-Anhalt“, bezogen auf die ausgewählten Parameter, den gültigen Empfehlungen des Bundesministeriums für Gesundheit bzw. den Daten der Literatur entspricht.

6.4 Lebenslauf

Name: Dipl. Med. Gerd Meißner

Geburtsdatum: 10.03.1957

Geburtsort: Wohlsdorf

Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung:

1963-1971 Oberschule Wohlsdorf

1971-1975 Erweiterte Oberschule Bernburg

Juli 1975 Reifeprüfung (Abitur)

1975 – 1977 Grundwehrdienst

Studium:

1977-1982 Studium der Medizin

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

1982 - 1983 Pflichtassistent im Krankenhaus Köthen

Facharztausbildung:

1983 - 1988 Assistenzarzt für Chirurgie im Krankenhaus
Köthen (ChA Horn, ab 1987 ChA Loitsch)

seit 1988 Facharzt für Chirurgie

1992 Oberarzt der Chirurgischen Klinik

1998 1. Oberarzt der Chirurgischen Klinik, Leiter der
Endoskopieabteilung

Seit 1.9.2002 Chefarzt der Klinik für Chirurgie Carl-v.-Basedow
Klinikum Merseburg-Querfurt, Bereich Querfurt

6.5 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen erstellt habe.

Außerdem erkläre ich, dass ich zu keinem Zeitpunkt diese Arbeit oder eine Arbeit zu einem anderen Thema an einer Medizinischen Fakultät zur Promotion eingereicht habe.

Halle, den 15.04.2004

6.6 Danksagung

Als erstes möchte ich Herrn Prof. Dr. med. B. Osten für die Ermöglichung der Promotion sowie die wissenschaftliche Beratung an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg danken.

Für die fachliche Unterstützung im Rahmen der HALLUCA-Studie möchte ich mich insbesondere bei Herrn Prof. Dr. H. Neef, ehemals Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Leiter der HALLUCA-Studie sowie bei Herrn Prof. Dr. J. Haerting aus dem Institut für medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, stellvertretender Studienleiter, bedanken.

Weiterhin danke ich Herrn Chefarzt Dr. med. W. Schütte sowie Herrn OA Dr. T. Blankenburg aus dem Städtischen Klinikum Martha-Maria Halle-Dörlau für die wissenschaftliche Unterstützung sowie die wertvollen Anregungen und die gute Zusammenarbeit.