

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. B. Osten)

in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik des Diakoniekrankenhauses, Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Chefarzt: Dr. med. R. Heine)

## **Untersuchungen zum Wert der Sputumzytologie bei Lungentumoren**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Bettina Irene Hessel

geboren am 24.07.1971 in Freiberg/Sachsen

Betreuer: Prof. Dr. med. B. Osten

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. B. Osten
2. PD Dr. med. M. John
3. PD Dr. med. J. Schreiber

Eröffnungsdatum: 07.02.2006

Verteidigungsdatum: 30.08.2006

**urn:nbn:de:gbv:3-000010689**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010689>]

## Referat und bibliografische Angaben

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, Möglichkeiten und Grenzen der Sputumzytologie in enger Einbindung in die klinische Routine bei der Diagnostik des Bronchialkarzinoms zu untersuchen. In die Studie wurden 79 Patienten (58 Männer und 21 Frauen) im Alter von 17 bis 88 Jahren eingeschlossen und die klinischen Daten wie Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten und Symptome erfasst. Von diesen Patienten hatten 58 eine maligne und 21 eine benigne Lungenerkrankung.

Die Gewinnung der Sputumproben erfolgte nach Kochsalzinhalationen der Patienten an 2 Tagen. Das Material wurde nach der Ausstrichmethode aufgearbeitet sowie die Präparate nach der Giemsa-Färbung mittels Lichtmikroskop auf Tumorzellen untersucht. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Sputumzytologie und der zytologischen sowie histologischen Befunde der invasiven Untersuchungsverfahren. Die Resultate der Sputumzytologie wiesen eine niedrige Sensitivität, aber eine hohe Spezifität der in dieser Arbeit gewählten Methode aus. Die niedrige Rate falsch positiver Diagnosen konnte durch die Prüfung der Präparate mittels eines weiteren Untersuchers erreicht werden. Die Hauptursache der falsch negativen Diagnosen lag an der zu geringen Anzahl an Untersuchungstagen. Einen Zusammenhang zwischen der Rate an falsch negativen Diagnosen und Tumortyp sowie Tumorlokalisation konnte nicht bestätigt werden. Eine nähere Differenzierung der Bronchialkarzinome gelang durch diese Methodik in ausreichendem Maße. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass die Sputumzytologie als alleiniges diagnostisches Verfahren nicht besteht, aber in Kombination mit anderen Methoden bei der Diagnostik von Bronchialkarzinomen einen ergänzenden Beitrag leisten kann.

Hessel, Bettina: Untersuchungen zum Wert der Sputumzytologie bei Lungentumoren

Halle; Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Dissertation, 78 Seiten, 2005

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Tradition und Zukunft der Sputumzytologie	1
1.2 Epidemiologie und Altersverteilung des Bronchialkarzinoms	2
1.3 Ätiologie des Bronchialkarzinoms	3
1.4 Klinik und Diagnostik	3
1.5 Makropathologie des Bronchialkarzinoms	4
1.6 Histopathologie des Bronchialkarzinoms	5
1.7 Zytologie des Respirationstraktes	6
1.8 Pathogenese des Bronchialkarzinoms	8
1.9 Allgemeine Malignitätskriterien von Tumorzellen	9
1.10 Zytopathologie des Bronchialkarzinoms	11
1.10.1 Zytologische Einteilung des Bronchialkarzinoms	11
1.10.2 Zytologische Kriterien des Bronchialkarzinoms	11
1.11 Fragestellung	14
2 Patienten, Material und Methode	15
2.1 Patientengut	15
2.2 Auswertung der Sputumuntersuchung	15
2.3 Auswertung der Ergebnisse der invasiven Verfahren	17
2.4 Erstellung der Patientengruppen	17
2.5 Durchführung der Untersuchungen	17
2.5.1 Allgemeiner Ablauf	17
2.5.2 Sputumuntersuchung	18
2.5.3 Bronchoskopische Untersuchung	20
2.5.4 Operative Verfahren	21
2.6. Reagenzien, Geräte und Hilfsmittel der Sputum- und bronchoskopischen Untersuchungen	21
2.7 Statistik	22

3	Ergebnisse	23
3.1	Auswertbarkeit der Untersuchungstage aller 124 Patienten	23
3.2	Epidemiologische Aspekte	24
3.2.1	Rauchgewohnheiten sowie die Geschlechts- verteilung aller Patientengruppen	24
3.2.2	Vergleich der Karzinom-Gruppe mit der Nicht-Karzinom-Gruppe nach der Altersstruktur	25
3.2.3	Vergleich der Bronchialkarzinom-Gruppe mit der Nicht-Karzinom-Gruppe nach Alter	26
3.3	Vergleich der Nicht-Karzinom-Gruppe und der Karzinom-Gruppe nach klinischen Merkmalen	27
3.4	Ergebnisse der Nicht-Karzinom-Gruppe	28
3.4.1	Vergleich der Sputumzytologie mit den invasiven Verfahren	28
3.5	Ergebnisse der Karzinom-Gruppe	30
3.5.1	Die Gruppe der Bronchialkarzinome	30
3.5.2	Ergebnisse der Sputumzytologie der malignen Zweit- tumoren und Tumorrezidive im Vergleich mit den invasiven Verfahren	34
3.6	Die Sputumzytologie in Abhängigkeit von der Anzahl der auswertbaren Untersuchungstage	35
3.7	Spezifität und Sensitivität der Sputumuntersuchung	36
3.8	Bildanhang	37
4	Diskussion	47
4.1	Methodische Probleme	47
4.1.1	Studiendesign	47
4.1.2	Ergebnisse der Sputumzytologie in Abhängigkeit von der Anzahl der auswertbaren Untersuchungstage	48
4.1.3	Probengewinnung, -aufarbeitung, Färbung	49
4.1.4	Einstufung und zytologische Einteilung der Ergebnisse	50
4.2	Epidemiologische Aspekte	51
4.2.1	Geschlechtsverteilung und Rauchgewohnheiten	51

4.2.2	Diskussion der Altersstruktur	52
4.2.3	Die Häufigkeit der klinischen Merkmale	52
4.3	Falsch positive Diagnosen	53
4.4	Diskussion der Karzinom-Gruppe	55
4.4.1	Häufigkeiten des histologischen Typs und Lokalisation der Bronchialkarzinome	55
4.4.2	Vergleich der Sputumzytologieergebnisse mit dem durch die invasiven Verfahren verifizierten histologischen Typ sowie dem Ort des Tumorgeschehens	55
4.4.3	Falsch negative Diagnosen	57
4.4.4	Diskussion über die Ergebnisse zytologischer Typisierungen im Vergleich zum histologischen Typ	59
4.4.5	Sputumzytologieergebnisse der Gruppe der malignen Zweitumoren und Tumorrezidive	60
4.5	Sensitivität und Spezifität	61
4.6	Diskussion des Bildanhangs	62
4.7	Schlussfolgerungen	64
5	Zusammenfassung	67
6	Literaturverzeichnis	69
7	Thesen	77

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
Ca	Carcinom
DD	Differenzialdiagnose
DNS	Desoxyribonukleinsäure
n	Fälle/ Patienten
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
Pat.	Patient
PET	Positronenemissionstomographie
SCLC	Small Cell Lung Cancer
TNM	Tumor Nodulus Metastasen
WHO	World Health Organisation
x	Vergrößerungsmaß

# 1 Einleitung

## 1.1 Tradition und Zukunft der Sputumzytologie

Die Idee, Zellen des Respirationstraktes zu untersuchen, geht auf die Mitte des 19. Jahrhunderts zurück. 1845 beschrieb Donné als erster das Vorkommen von Epithelzellen im Auswurf, dabei geht er in seiner Monografie auf normale und entzündlich veränderte Zellen des Respirationstraktes ein. Makroskopisch sichtbare Tumorpartikel beschrieb Hampeln 1876. Einige Jahre später wies er Tumorzellen ungefärbt im Sputum nach. Die ermittelte Diagnose konnte durch eine Autopsie gesichert werden. 1918 veröffentlichte Hampeln eine Arbeit, bei der er bei 13 von 25 Bronchialkarzinompatienten Tumorzellen nachweisen konnte. Dudgeon und Wrigley stellten 1935 Ergebnisse der Sputumzytologie zur Erkennung von Lungenkarzinomen dar [107]. Die von Papanicolaou 1946 publizierte Arbeit über den diagnostischen Wert exfolierender Tumorzellen beschrieb die noch heute gültigen Vor- und Nachteile der Sputumzytologie. Der Autor wertete das Untersuchungsverfahren als einfache und billige Methode, das anderen diagnostischen Verfahren nicht im Wege steht. Jedoch kann der Tumor dadurch nicht lokalisiert und dessen Invasivität sowie Differenzierungsgrad nicht geklärt werden [70].

Mit der Einführung des flexiblen Fiberbronchoskopes durch Ikeda 1968 konnten nun auch Tumore in den Segmentbronchien lokalisiert und biopsiert werden dort, wo das starre Bronchoskopieverfahren an seine Grenzen stieß [33]. Dass die Sputumzytologie trotz der Entwicklung und Verfeinerung dieser invasiven Untersuchungsmethode von klinischem Interesses blieb, zeigte die von Böcking 1992 veröffentlichte ausführliche Zusammenstellung der Sputumzytologieergebnisse von 60 Autoren in einem Zeitraum von 1935 bis 1992. Dabei schwankten die Sensitivitäten zwischen 33,3 und 98,1 %, im Mittel 64,5 % [8].

Die Sputumzytologie als zuverlässiges Screeningverfahren einzusetzen, liegt im Interesse einiger Untersucher. Das Hauptaugenmerk besteht darin, dieses Verfahren mit anderen diagnostischen Methoden zu ergänzen.

Eine Möglichkeit zur Erkennung okkultter Bronchialkarzinome im Stadium I, röntgenologisch erst sichtbar mit einer Größe von  $> 1\text{cm}$ , ist das konventionelle Röntgen des Thorax mit der Sputumzytologie zu verbinden. Die Mortalitätsrate kann jedoch so nicht gesenkt werden [17, 21, 57].

Weitere zusätzliche Verfahren wie die DNS-Bildzytometrie und Autofluoreszenzbronchoskopie in Kombination mit der Sputumzytologie angewandt, steigern insgesamt die Sensitivität und Spezifität [7, 40, 46, 55]. Zusätzlich wird die Sputumzytologie als Untersuchungsmethode für Hochrisikopatienten wie starke Raucher, Patienten mit positiver Familienanamnese eines Bronchialkarzinoms und solchen mit chronischen Lungenerkrankungen sowie Patienten, die kanzero- und urbanogenen Noxen ausgesetzt sind, diskutiert [34, 73]. Als eine weitere zusätzliche und ergänzende Methode zur Sputumuntersuchung wird derzeit die Spiralcomputertomografie in weiteren Studien erforscht [17, 93]. Neben diesen wichtigen und probaten Verfahren zur Früherkennung des Bronchialkarzinoms sollte jedoch ebenso bei der Routinediagnostik die Möglichkeit der Sputumzytologie genutzt werden. Und zwar in solchen Fällen, wo invasive Methoden wie die Bronchoskopie ein erhöhtes Komplikationsrisiko für Patienten mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen darstellen. Aufgrund der in verschiedenen Studien erreichten höheren Sensitivitäten werden vor allem die zytologischen Sputumuntersuchungen primär bei zentralen Bronchialkarzinomen und bei peripheren pulmonalen Tumoren eher wegen niedriger Erfolgsquoten ergänzend empfohlen [80].

In den folgenden Kapiteln werden die Grundlagen der Sputumzytologie erläutert sowie die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit ausgewertet und diskutiert.

Das Ziel der Untersuchungen war es, die Aussagefähigkeit der Sputumzytologie als einfache diagnostische Methode zu prüfen. Dieses Verfahren wurde in den klinischen Alltag integriert und damit in die Routinediagnostik eingebunden.

## **1.2 Epidemiologie und Altersverteilung des Bronchialkarzinoms**

Jährlich erkranken weltweit ungefähr 1,3 Millionen Menschen an bösartigen Neubildungen der Lungen und Bronchien [44]. Momentan führt eine Erkrankung an einem malignen Lungentumor zu einem Verlust an Lebenserwartung von 12–13 Jahren [1]. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 55.–70. Lebensjahr, wobei 70 % der Patienten nach dem 60. Lebensjahr an einem Bronchialkarzinom erkranken. Die Häufigkeiten dieser Erkrankung liegen bei den unter 40-jährige Patienten zwischen 1–5 % [59, 68].

### **1.3 Ätiologie des Bronchialkarzinoms**

Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes 2001 wurde für das Bronchialkarzinom eine seit Jahren rückläufige Zahl an Neuerkrankungen bei den Männern, jedoch bei den Frauen durch aggressive Veränderungen der Rauchgewohnheiten eine steigende Inzidenzrate beobachtet [82]. Das inhalative Rauchen wird mit 85 % als die Hauptursache des Bronchialkarzinoms beschrieben [29]. Der Anstieg der jährlichen Neuerkrankungsziffern ist proportional der Zunahme des Zigarettenkonsums. Bei höherem Zigarettenkonsum kommt es zu einem exponentiellen Anstieg [105]. Weitere diskutierte Ursachen sind eine genetische Disposition und berufliche Noxen (8 %). Dazu gehören Asbest, Uran und Radon. Es werden auch Virusinfektionen, sogenannte Narbenkarzinome und urbanogene Faktoren als Auslöser dieser Tumorerkrankung angeschuldigt [29, 60].

### **1.4 Klinik und Diagnostik**

Ein spezifisches frühes Krankheitssymptom gibt es für das Bronchialkarzinom nicht. Vielmehr handelt es sich um allgemeine Beschwerden, die vom Patienten angegeben werden. Dazu gehören Husten, Auswurf, Hämoptysen, Leistungsschwäche und Nachtschweiß [43].

Vorausgegangen sind oft ein chronischer Nikotinabusus und/oder eine chronische obstruktive Lungenerkrankung. Zum Diagnosezeitpunkt haben 90 % der Patienten derartige Symptome. Der maligne Lungentumor ist dann bereits häufig (50 %) fortgeschritten und metastasiert [98].

Wie bei jeder Diagnostik beginnt dieselbe mit der Anamnese, wobei auf klinische Symptome und Prädispositionen, wie Zigarettenkonsum und weitere Noxen, besonders eingegangen wird. Weiterhin werden neben den bildgebenden Verfahren zusätzliche Untersuchungsmethoden angewandt.

Primär erfolgt nach dem konventionellen Röntgen-Thorax eine Bronchoskopie mit Beurteilung des Bronchialsystems. Dabei werden Tumorproben zur zytologischen und/oder histologischen Untersuchung gewonnen. Falls dadurch kein Nachweis eines Karzinoms gelingt, besteht die Möglichkeit der computertomografisch oder ultraschallgestützten transthorakalen Tumorbiopsie. Die zuletzt genannten Verfah-

ren und chirurgische Methoden wie die Mediastinoskopie, Thorakoskopie und/oder Thorakotomie stellen die komplexeren Risiken zur Tumordiagnostik für den Patienten dar.

Eine zunehmende Bedeutung im Staging des Bronchialkarzinoms, zur Abschätzung eines kurativen chirurgischen Eingriffes und zur Kontrolle einer Radio- und/oder Chemotherapie gewinnt die Positronenemissionstomografie (PET) als nicht invasives Verfahren. Diskutiert wird ein höherer prognostischer Wert und eine bessere Sensitivität zur Suche von mediastinalen Lymphknotenmetastasen als er bei üblichen konventionellen Untersuchungen wie der Computertomografie und Mediastinoskopie erreicht werden kann [10, 89].

## **1.5 Makropathologie des Bronchialkarzinoms**

Als Bronchialkarzinom werden maligne Lungentumore bezeichnet, die sich entweder von den Oberflächenepithelien der Bronchial- oder Bronchiolenwand herleiten oder vom bronchialen APUD-System ausgehen [76]. Zum APUD-System (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) gehören Zellen, die der Neuralleiste entstammen und Polypeptidhormone bilden können [9].

Makroskopisch unterscheidet man das hilusnahe, periphere und diffus wachsende Bronchialkarzinom.

Das hilusnahe oder zentrale Bronchialkarzinom geht mit einer 70–80 % Wahrscheinlichkeit von einem Haupt- oder Lappenbronchus aus. Frühzeitig gebildete Lymphknotenmetastasen können mit dem Primärtumor zu einem Konglomerat verschmelzen. Pathomorphologisch sichtbar ist zunächst eine weißliche Verdickung der Bronchialwand mit Einengung oder Verschluss des Bronchiallumens. Lokalisiert sind diese Tumore vor allem in den Lungenoberlappen und häufiger im Bereich des rechten Hemithorax.

In 20–30 % der Fälle handelt es sich um periphere Bronchialkarzinome, die oft als Rundherde imponieren. Der Tumor besitzt hier keine erkennbare Verbindung zum Bronchialsystem und lässt sich bronchoskopisch nicht identifizieren. Die lymphogene Metastasierung erfolgt spät. Als Sonderform greift der Pancoast-Tumor von der Pleurakuppel auf die Thoraxwand über und infiltrierte benachbarte Nervengeflechte.

Das mit 3 % selten vorkommende diffus wachsende Bronchialkarzinom, auch als bronchoalveoläres Karzinom oder Alveolarzellkarzinom bezeichnet, entspricht bildmorphologisch einer Pneumonie. Die Tumorzellen kleiden die Alveolarwände aus und verkleinern damit die Gasaustauschfläche [30, 63].

## 1.6 Histopathologie des Bronchialkarzinoms

Die von der WHO 1999 aufgeführte internationale histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms ist im Folgenden aufgeführt [101]:

- |                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| 1. Plattenepithelkarzinom             | 5. Großzelliges Karzinom                |
| 2. Kleinzelliges Karzinom             | a großzelliges neuroendokrines Karzinom |
| kombiniertes kleinzelliges Karzinom   | b klarzelliges Karzinom                 |
| 3. Adenokarzinom                      | c basaloides Karzinom                   |
| a azinäres Karzinom                   | d lymphoepitheliales Karzinom           |
| b papilläres Karzinom                 | 6. Pleomorphes sarkomatoides Karzinom   |
| c bronchoalveoläres Karzinom          | 7. Karzinoidtumoren                     |
| d solides Karzinom mit Schleimbildung | a typisch                               |
| e andere                              | b atypisch                              |
| 4. Adenosquamöses Karzinom            | 8. Bronchialdrüsenkarzinom              |
|                                       | a adenozytisches Karzinom               |
|                                       | b mukoepidermoides Karzinom             |
|                                       | 9. Andere Karzinome                     |

Zu den differenzierten Karzinomen gehören das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom mit deren Varianten sowie das kombinierte adenosquamöse Karzinom. Als undifferenziert werden das kleinzellige und das großzellige Karzinom mit ihren jeweiligen Unterformen bezeichnet [63].

Der häufigste histologische Tumortyp ist mit 35 % das Plattenepithelkarzinom, es folgen das kleinzellige Bronchialkarzinom mit 15–25 % und das Adenokarzinom mit 12–23 %. Weniger häufig sind das großzellige Karzinom mit 5–19 % und das kombinierte adenosquamöses Karzinom [60]. Nach klinischen Gesichtspunkten, die über eine Behandlung und Prognose des Bronchialkarzinoms entscheiden, wird eine histopathologische Einteilung in nichtkleinzellige Karzinome, dazu gehören das Plattenepithel-, Adeno- sowie das großzellige Karzinom, und in das kleinzellige Karzinom vorgenommen [44]. Ein die Diagnostik und Therapie erschwerender Fak-

tor ist die Existenz von gemischtzelligen Karzinomen. Dabei handelt es sich um Kombinationen kleinzelliger Karzinome mit undifferenzierten großzelligen, plattenepithelialen- und/oder differenzierten drüsigen Anteilen [76].

## **1.7 Zytologie des Respirationstraktes**

Zur Beurteilung zytologischer Untersuchungen bedarf es des Wissens um die ortseigenen Zellen des Respirationstraktes, entzündliche und reaktive Veränderungen, Metaplasien und Dysplasien. Zudem wird in diesem Kapitel das Vorhandensein von Alveolarmakrophagen im Sputumpräparat als Kriterium für Sputum mit guter Qualität gesondert betrachtet.

### Ortseigene Zellen

Zum Respirationstrakt zählen die Zellen des Plattenepithels der oberen Luftwege aus Mundhöhle, unterem Pharynx, Ösophagus, anteriorem Kehlkopfabschnitt und von Anteilen der oberen posterioren Larynxwand. Im Sputum wird es reichlich vorgefunden, bei bronchoskopisch gewonnenem Material naturgemäß seltener, höchstens bei Verschleppung durch das Instrument [50]. Es lassen sich oberflächlich reife Zellen, Zellen der Intermediärzone und Basalzellen unterscheiden. Weiterhin können im Sputumpräparat Zellen des Zylinderepithels der Nasenschleimhaut, des oberen Pharynx und der untere Kehlkopfwand vorgefunden werden. Dieses Zylinderepithel, welches ebenfalls Basalzellen und Intermediärzellen enthält, kleidet die Abschnitte der Luftwege unterhalb der Stimmbänder bis zu den Bronchioli terminales aus. Des weiteren finden sich Flimmerzellen und Becherzellen. Diese sind durch eine regelhafte Autolyse gekennzeichnet und somit weniger im Sputum als im bronchoskopisch gewonnen Material zu finden. Ebenfalls mehr im Bronchialsekret und weniger im Sputum findet man das häufig in flächigen Verbänden liegende kubisch respiratorische Epithel aus den Bronchioli terminales.

### Sputumqualität

Äußerst wichtig für die Exfoliationszytologie ist der Nachweis von Alveolarmakrophagen als ortseigene Zellen des Respirationstraktes im Sputum. Diese Alveolarmakrophagen sind Blutmonozyten, die nach Verlassen der Kapillaren aus den Alveolarsepten durch das Alveolarepithel ins Alveolarlumen gelangen und dann über den Bronchialschleim abgehustet werden [87]. Durch Phagozytose werden im Zytoplasma dieser Zellen Kohlepigment, Staubpartikel, Zelltrümmer und Hämosiderin gespeichert. Im Sputum liegen sie häufig in Straßen oder reihenförmigen Ansammlungen vor [50]. Das Vorhandensein von Alveolarmakrophagen im Sputumpräparat gilt als Hauptkriterium für eine gute Qualität und damit einer objektiven Auswertbarkeit der Sputums [42, 56, 61].

### Reaktive Zellveränderungen und Entzündungen

Im Sputum findet man bei Entzündungen der Atemwege mehr oder weniger starke Beimengungen von segmentkernigen Leukozyten und Lymphozyten, Plasmazellen und histiozytären Elementen. Weiterhin sind typisch Zelldetritus, degenerativ und reaktiv veränderte ortseigene Zellen, Fettsäurekristalle und Metaplasien unterschiedlichen Grades. Besonders bei chronischen Entzündungen des Bronchialsystems sind häufig Metaplasien zu finden [50]. Das sind reaktiv veränderte kleine Epithelzellen mit pyknotischen oder hyperchromatischen Kernen, deren Herkunft jedoch noch nachvollziehbar ist. Ebenso verhält es sich bei Dysplasien. Die Kerne sind jedoch unterschiedlich anaplastisch verändert. Sie können vergrößert, polymorph oder grobschollig hyperchromatisch sein. Das Zytoplasma ist weitgehend normal [22]. Vor allem Metaplasien und Dysplasien des Bronchialepithels sind oft die Ursache von falsch positiven Diagnosen in der Sputumzytologie [19, 38, 77, 86]. Spezifische Erkrankungen wie die Tuberkulose und Sarkoidose lassen sich in der Exfoliationszytologie nur im Zusammenhang mit klinischen Kriterien werten. Der Beweis für die Tuberkulose ist immer der positive Bakterienbefund, für die Sarkoidose die Synopsis aller klinischen Daten [50].

## 1.8 Pathogenese des Bronchialkarzinoms

Die Sputumzytologie zur Diagnostik von malignen Lungentumoren basiert auf dem Nachweis von oberflächlich abgeschilferten Krebszellen im Sputum.

Die Pathogenese der Karzinomzellen erfolgt über die Induktion von Zellveränderungen im Bereich von Präneoplasien durch chronisch einwirkende Noxen aus einer indifferenten, nicht determinierten Zelle des Bronchialepithels. Aus dieser Zelle können die histologischen Typen des Bronchialkarzinoms über drei Möglichkeiten entstehen: Über Becherzellhyperplasien kann sich auf direktem Weg das Adenokarzinom und über Tumorlets, das sind nur mikroskopisch erfassbare Mikrokarzinoide, die sich von den Zellen des APUD-Systems herleiten, das kleinzellige Karzinom entwickeln. Die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen und großzelligen Karzinomen wird über die Entwicklung einer Metaplasie aus einer Basalzellhyperplasie diskutiert. Diese Metaplasie ist Vorstufe von Dysplasien Grad I–III und dem Carcinoma in situ. Aus diesen Präkanzerosen können sich ebenfalls die unterschiedlichen histologischen Bronchialkarzinomtypen zu invasiven Karzinomen entwickeln [30, 61, 66]. Die Sputumzytologie nutzt dabei die Eigenschaft der Karzinomzellen, die im Tumorverband durch eine erhöhte negative Oberflächenladung abstoßenden Kräften unterliegen, sich gegenseitig voneinander aus diesem Zellkomplex zu lösen [76].

Diese Tumorzellen müssen Anschluss zum Bronchialsystem gefunden haben und werden mit dem Bronchialschleim über den Oropharynx abgehustet. Die Tendenz zu exfolieren, ist bei den verschiedenen histologischen Typen unterschiedlich. Dabei ist die Exfoliationstendenz beim Plattenepithelkarzinom und kleinzelligen Karzinom hoch [90]. Diskutiert wird eine relativ gute Widerstandsfähigkeit der Plattenepithelkarzinomzellen, die eher einer kontinuierlichen Abschilferung unterliegen. Kleinzellige Karzinome wechseln dagegen stark in ihrer Exfoliationsneigung mit der Abstoßung von spärliche Einzelzellen oder größeren Tumorzellverbänden. Bei Adenokarzinomen speziell den Alveolarzellkarzinomen geht man von einer zeitweisen Exfoliation aus. Die niedrige Ausbeute an Tumorzellen im Sputum soll vor allem an der vornehmlich peripheren pulmonalen Lage dieser Tumoren liegen. Erfahrene Zytologen empfehlen deshalb für diesen Karzinomtyp mehrmalige Sputumuntersuchungen [19, 27]. Nach Rink [77] sollten die unterschiedlichen Tumorklokalisationen, das Plattenepithelkarzinom ist hauptsächlich zentral gelegen, das

Adenokarzinom im wesentlich peripher, bei der Diskussion um die Exfoliationstendenzen in Betracht gezogen werden.

Zur Beurteilung von Karzinomzellen in zytologischen Präparaten orientiert man sich an festgelegten allgemeingültigen Malignitätskriterien. Diese wurden von Fischhaller [19] ausführlich dargestellt und sind im Folgendem als kurze Stichpunkte aufgeführt.

## **1.9 Allgemeine Malignitätskriterien von Tumorzellen**

Zur Erstellung einer zytologischen Diagnose werden Kern- und Plasma-veränderungen, das Gesamtbild der malignen Zellen sowie Tumorkriterien im Zellverband beurteilt.

### **Kernveränderungen:**

Kernhypertrophie, unproportionierte Riesenkerne, Größenunterschiede bei Mehrkernigkeit

Kernform: Entrundung und Wachstumsdeformierung, bizarre Formen durch atypische Mitosen

Chromatingehalt und Chromatinverteilung: Hyperchromasie (DNS-Vermehrung), homogene Struktur (feinnetziges Chromatin vor allem bei unreifen Zellen), Kernrandverdichtungen (Chromatinansammlungen an der Stelle des größeren Stoffaustausches), irreguläre Lagerung, Klumpung, Polychromasie

Kernkörperchen: Vermehrung, Vergrößerung, Deformierung, unterschiedliche Anfärbbarkeit, bei unreifen Tumoren – extreme Vermehrung kleiner Nukleolen, bei differenzierten Tumoren – zunehmende Größe bei abnehmender Zahl

Vermehrung von Mitosen und pathologischen Mitosefiguren: weniger in der Exfoliationszytologie nachweisbar

Degenerationserscheinungen: Degenerationsvakuolen, hydropische Blähung, Pyknose, Schrumpfung, Karyorrhesis, „Verdämmern“

### **Plasmaveränderungen:**

Erhöhte Basophilie, mangelhafte Organisation, Plasmarandverdichtungen, Entmischung, schmaler Zytoplasmasaum, unregelmäßige Reifung, leichte Lädierbarkeit,

kernständige Vakuolen, mangelnde, fehlgeleitete oder pathologische Differenzierung (zum Beispiel Verhornung), Formveränderungen

### **Beurteilung des Gesamtbildes der malignen Zellen:**

Hypertrophie der Tumorzelle: nicht obligat; wichtig ist die Kernhypertrophie!

Riesenzellbildung und Formveränderungen der Gesamtzelle: Riesenzellen allein nicht tumorbeweisend, bei mehrkernigen Riesenzellen Kernpolymorphie diagnostisch wichtig! Vorkommen von Kaulquappen-, Zigarren-, Stern- und Fischzellen

Kern-Plasma-Relation: Verschiebung zugunsten der Kerne bis zur Nacktkernigkeit (sicheres Kriterium)

Reifungsdissoziation und Dislokation der Kerne: Vorkommen unreifer Kerne in ausgereiftem Plasma

Abweichungen im Verhalten gegenüber der Umgebung: Symplasma durch leichte Lädierbarkeit; Kannibalismus, d.h. Phagozytose einer Tumorzelle durch eine andere Tumorzelle

### **Tumorkriterien des Zellverbandes:**

Kernreichtum bei räumlicher Zelllagerung, nuclear crowding (Überlappung der Zellkerne), nuclear moulding (mosaikartiges Bild durch rasches Wachstum und Ineinanderschieben der Zellen), undeutliche Zellgrenzen im Verband (weniger bei primären Lungentumoren), mangelnde Kohärenz (durch Abnahme der Plasmafunktionen vor allem bei unreifen Tumoren)

## 1.10 Zytopathologie des Bronchialkarzinoms

### 1.10.1 Zytologische Einteilung des Bronchialkarzinoms

Zum Vergleich mit der histologischen Differenzierung orientieren sich Zytopathologen [50, 107] an der Einteilung nach

Obiditsch–Mayer:

1. Plattenepithelkarzinom  
verhornend (Nachweis von Hornperlen)  
nicht verhornend (mit Interzellularbrücken)
2. undifferenziertes, solides Karzinom, evt. mit dem Zusatz "polymorphzellig"  
(großzellig)
3. kleinzelliges Karzinom (oat-cell carcinoma)
4. Adenokarzinom (eventuell mit Verschleimung)
5. Alveolarzellkarzinom, Lungenadenomatose.

Dieser Einteilung liegen auch die Befunderhebung und Auswertung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu Grunde.

### 1.10.2 Zytologische Kriterien des Bronchialkarzinoms

Im folgenden Kapitel sind zu den fünf häufigsten histologischen Typen des Bronchialkarzinoms die wichtigsten zytologischen Merkmale [11, 50, 107], die zur Diagnosefindung ausschlaggebend sind, aufgeführt.

#### Das Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom ist der häufigste Tumor des Respirationstraktes mit einer guten Exfoliationsrate. Man unterscheidet Tumorzellen vom Basal-, Intermediär- und Oberflächentyp und zwischen Tumorzellen mit guter, mäßiger und schlechter Differenzierung.

Basalzelltyp: rundlich-ovale Zellform, unscharf begrenzt

Kern: hyperchromatisch, Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns verschoben, normale Form, Einkerbungen der Kernmembran und Invaginationen

Nukleolen: vermehrt, vergrößert

Chromatin: grobschollige Struktur, leistenartige Verdichtungen

Zytoplasma: basophil, eventuell: perinukleärer Hof, selten Verhornungszeichen

Intermediärzelltyp: größer, polygonale Form

Kern und Nukleolen: ähnlich wie beim Basalzelltyp, außerdem perlschnurartige Verdichtung der Kernmembran, bizarre Verformung der Nukleolen, pyknotischer Kern, Verhornungstendenz des Zytoplasmas

Oberflächenzelltyp: polygonale Form

Kern: klein, pyknotisch, hyperchromatisch

Zytoplasma: gefältelt

Besonderheit: Die Verhornung des Zytoplasmas stellt sich in der Giemsa-Färbung grau-blau bis preußisch-blau dar.

Typische Formen: Kaulquappen-, Schlangen-, Zigarren-, Vogelaugenzellen und Zellen, die Fibrozyten ähnlich sind. (tadpole-, snake-, cigar like cells, bird eye cells, fiber cells). Letztere kommen auch beim undifferenziertes Karzinom vor. Die Ursachen dieser unterschiedlichen Formen der Tumorzellen liegen im Kannibalismus, der Autophagozytose, gestörten Keratinisierungsvorgängen und abnormen Mitosen.

Das nichtverhornende Plattenepithelkarzinom weist ein Zellbild mit Tumorzellverbänden und Gruppen auf, die relativ gleichförmig, groß und polygonal sind und eher dem Intermediärtyp entsprechen. Deutlich fällt die Prädominanz der Kerne und Interzellularbrücken auf. Im Vergleich dazu ist das gut differenzierte verhornende Plattenepithelkarzinom durch zellulären Formenreichtum gekennzeichnet.

### **Das undifferenzierte großzellige Karzinom**

Dieses Karzinom lässt sich zytologisch weniger gut differenzieren und histologisch nicht vereinheitlichen. Differenzialdiagnostisch ist es von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen zu trennen.

Kern: Mehrkernigkeit, Anisokaryose, Nacktkernigkeit, Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns verschoben

Nukleolen: bizarr verformt, vergrößert

Chromatin: unscharf, unregelmäßig

Zytoplasma: weit, basophil, unscharf begrenzt

Zellverband: polymorphe Zellen mit Anisozytose, Vorkommen von Fibrozyten ähnlichen Zellen

### **Das undifferenzierte kleinzellige Karzinom**

Typische Merkmale des undifferenzierten kleinzelligen Karzinoms sind eine hohe Proliferationsrate, Exfoliationstendenz und Wachstumsrate.

Kern: Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns zu 80–90 % verschoben bis hin zur Nacktkernigkeit, Durchmesser 5–18 Mikrometer, nie größer als 20 Mikrometer

Zellformen: oat-cell Typ: „Haferkornform“, klein, nacktkernig – DD Lymphozyten: Kern mit Einkerbung „Delle“ bläulicheres Zytoplasma  
ellipsoider Typ: Zytoplasma transparenter bis farblos, vakuolisiert, moulding Effekt, Rosettenformationen, gleichförmige zelluläre Struktur  
polygonalen Typ: in Rosetten- und Mosaikformationen vorliegend

Nukleolen: sehr selten

Chromatin: fein retikulär bis homogen, smearing

Zytoplasma: sehr schmaler Saum, basophil

Zellverband: moulding (Ineinanderschachteln), rosettenartig, straßenartig

### **Das Adenokarzinom**

Das Adenokarzinom geht von den gemischten Drüsen des Bronchialsystems mit histologisch tubulären und glandulären Strukturen aus. Dieser Tumortyp liegt häufig in papillomatösen Formationen mit oder ohne Schleimbildung vor.

Kern: exzentrische Lagerung, Kern-Plasma-Relation kaum verändert, rundlich bis oval, ellipsoid, selten gelappt, nierenförmig, Anisokaryose, Mehrkernigkeit, Hyperchromasie

Nukleolen: bizarr verformt, vergrößert, vermehrt

Chromatin: granuloretikulär, glatt

Zytoplasma: basophil, wolkig, getüpfelt, Sekretvakuolen in der Regel kernständig liegend, bei Metastase differenzialdiagnostisch eher kleinere Sekretvakuolen

Zellverband: traubenartig, rosettenähnlich, azinusartig

DD: schaumig degenerierte Histozyten, Bronchialepithel, Becherzellularmetaplasie

### **Das Alveolarzellkarzinom**

Typisch im Gegensatz zum Adenokarzinom ist das Fehlen einer Geschwulststroma. Die Tumorzellen breiten sich tapetenartig in den Alveolarsepten aus und wuchern in das Lumen der Alveolen. Die Schleimbildung ist extrem hoch. Das Karzinom kann bis zu den großen Bronchien vordringen. Differenzialdiagnostisch ist eine Abgrenzung vom Adenokarzinom und von Metastasen zytologisch schwierig und lässt nur eine Verdachtsdiagnose zu.

Kern: vergrößert, hyperchromatisch, mäßig Anisokaryose, Mehrkernigkeit

Nukleolen: vergrößert

Chromatin: mehr oder weniger regelmäßig

Zytoplasma: glatt, körnig, oder fein vakuolisiert

Zellverband: papillomatös, rosettenähnlich, kugelig, Zellen: kubisch, zylindrisch

### **1.11 Fragestellung**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Möglichkeiten und Grenzen der Sputumzytologie in der klinischen Routinediagnostik des Bronchialkarzinoms zu untersuchen.

Dabei werden allgemeine Grundlagen der Zytodiagnostik, Materialgewinnung und -verarbeitung erläutert. Die Ergebnisse der Sputumuntersuchungen werden im einzelnen erfasst und mit denen der histologischen Befunde verglichen. Die Resultate falsch negativer und falsch positiver Diagnosen der Sputumzytologie werden ausgewertet und deren Ursachen aufgezeigt.

## **2 Patienten, Material und Methode**

### **2.1 Patientengut**

Es wurden insgesamt 124 Patienten im Zeitraum von Januar bis Juni 1998 untersucht, die bei Verdacht auf Vorliegen eines Lungentumors in das Diakoniekrankenhaus Halle eingewiesen wurden. Aus den Krankenakten der untersuchten Patienten wurden Angaben zum Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten, klinischen Symptomen sowie röntgenologische Befunde entnommen.

In die Studie wurden 79 Patienten im Alter zwischen 17 und 88 Jahren eingeschlossen. Voraussetzung war eine durch klinische und/oder röntgenologische Untersuchungsverfahren gestellte Verdachtsdiagnose eines Lungentumors. Die Patienten willigten sowohl in die Sputumuntersuchung als auch in die Bronchoskopie und/oder in weiterführende invasive diagnostische Verfahren ein. Ein weiteres wichtiges Kriterium war das Vorliegen mindestens einer Sputumprobe mit ausreichender Qualität.

45 Patienten mussten aufgrund einer unvollständiger Aktenlage sowie einer Ablehnung und Unzumutbarkeit beider Untersuchungsmethoden ausgeschlossen werden. Lagen an beiden Untersuchungstagen Sputumproben mit unzureichender beziehungsweise schlechter Qualität vor, wurden diese Fälle ebenfalls nicht in die Auswertungen einbezogen. Ein Hauptkriterium für den Ausschluss aus der Studie war das Fehlen eines klärenden Ergebnisses der invasiven Verfahren.

### **2.2 Auswertung der Sputumuntersuchung**

Angestrebt wurden zytologische Sputumuntersuchungen von 2 Tagen. Die Sputumabgabe erfolgte vor dem Eingriff am Bronchoskopietag und am darauf folgenden Tag. Dies wurde als prä- und postbronchoskopische Untersuchung definiert. In der nachfolgenden Tabelle 1 ist die Bewertung der Zellbefunde zusammenfassend in Anlehnung an Zimmer 1972 aufgeführt [107].

Tabelle 1: Einstufung der Ergebnisse

Wert	Befund
0	Keine Untersuchung durchgeführt
1	Schlechte Qualität bzw. nicht auswertbares Material
2	Kein maligner Zellbefund
3	Zellen mit Zeichen der Malignität und verdächtige atypischen Zellen, nicht sicher positiv
4	Tumorzellen sind nachgewiesen, sicher positiv

1. Als schlechte Qualität oder unzureichend wird das Material bezeichnet, welches nicht aus den tiefen Atemwegen stammt und keine oder wenige Zellen enthält. Eine Diagnose ist nicht möglich und eine Kontrolluntersuchung anzuraten. Fehlen Alveolarmakrophagen, so spricht dieses für das Vorliegen unzureichenden Materials [42].
2. Der Zellbefund zeigte keine Hinweise auf Malignität.
3. Es ist keine sichere Tumordiagnose möglich. Vorhanden sind atypische, tumorverdächtige Zellen oder Zellverbände, die sich nicht eindeutig zuordnen lassen. Eine Kontrolluntersuchung ist zwingend erforderlich.
4. Es sind sowohl Zellverbände, also auch einzelne Zellen eindeutig als Tumorzellen zu klassifizieren. Diese Diagnose kann sicher gestellt werden.

Die Ergebnisse der Sputumuntersuchungen an 2 Tagen wurden nach dem eindeutigeren Ergebnis zusammengefasst. Dies erleichterte den Vergleich zu den invasiven Verfahren. Ließen sich im Sputumpräparat maligne Zellen nachweisen, wurde eine zytologische Einteilung nach Obiditsch – Mayer, wie in Kapitel 1.10.1 der Einleitung beschrieben, angestrebt. Die Untersuchungen zur Sputumzytologie (Probenaufbereitung, Mikroskopie, Auswertung) erfolgten durch die Autorin dieser Arbeit ohne Kenntnis bereits vorhandener Resultate. Die Kontrolle der Untersuchungsergebnisse wurde durch einen erfahrenen Zytologen (Herrn Dr. Heine) vorgenommen.

## **2.3 Auswertung der Ergebnisse der invasiven Verfahren**

Alle Patienten wurden entsprechend dem Prozedere der Diagnosesicherung mindestens einem der nachfolgenden invasiven Verfahren zugeführt:

1. Bronchoskopie mit zytologischen und/ oder histologischen Proben
2. Operation (Thorakoskopie, Thorakotomie, Mediastinoskopie) mit Probeentnahme zur Histologie

Die Ergebnisse wurden weitgehend nach den in Tabelle 1 aufgeführten Wertigkeiten verschlüsselt. Die histologischen Untersuchungen aller Präparate erfolgten im Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die zur zytologischen Untersuchung angefertigten Präparate der Bronchoskopien wurden von einer medizinisch technischen Assistentin im zytologischen Labor des Diakonienkrankenhauses Halle vorgemustert und von Herrn Dr. Heine abschließend bewertet. Die histologische Untersuchung, wenn sie zu einer Diagnose führte, galt als das höherwertige Ergebnis. Nach der Diagnosestellung erfolgte zur Auswertung der Resultate die Einteilung der Patientengruppen.

## **2.4 Erstellung der Patientengruppen**

Von insgesamt 79 Patienten wurden 21 Fälle der Nicht-Karzinom-Gruppe zugeordnet. Hierbei handelte es sich entsprechend um nicht maligne Erkrankungen.

Die zweiten Gruppe, Karzinom-Gruppe, mit 58 Patienten beinhaltete alle malignen Zellbefunde. Darunter waren 52 Fälle mit primären Bronchialkarzinomen und 6 Fälle mit malignen Zweittumoren und Tumorrezidiven.

## **2.5 Durchführung der Untersuchungen**

### **2.5.1 Allgemeiner Ablauf**

Bei allen Patienten wurde die krankheitsspezifische Anamnese erhoben. Besonders wurden die Rauchgewohnheiten und Symptome erfasst. Unabhängig von der Studie erfolgte die klinische Untersuchung und Indikationsstellung zur weiteren

Diagnostik regelhaft durch die betreuenden Ärzte der Klinik. Die Patienten wurden im Rahmen des Stagings einer konventionellen Röntgenuntersuchung und/oder Computertomografie des Thorax zugeführt.

## **2.5.2 Sputumuntersuchung**

### **1. Aufklärung**

Es erfolgte eine Aufklärung des Patienten über das anstehende Untersuchungsverfahren und über die Besonderheiten der Sputumzytologie und deren komplikationsfreies Risikoprofil. Der Patient wurde darüber informiert, dass die Untersuchung wissenschaftlichen Zwecken dient und ihm kein Diagnose- oder Behandlungsvorteil daraus entsteht. Voraussetzung war die Freiwilligkeit und zur Kenntnisnahme, dass die Nichtteilnahme an der Sputumuntersuchung zu keinem anderweitigen Behandlungsnachteil führt. Dem Patienten stand es frei, jederzeit die Sputumabgabe abzulehnen sowie die Resultate einzusehen.

### **2. Probengewinnung**

Der Patient wurde wie folgt eingewiesen: Ein Nüchternheitsgebot galt ab 22.00 Uhr des vorherigen Tages. Als Material wurde frühmorgendliches Sputum gewonnen. Zuerst sollte der Patient den Mund gründlich mit Leitungswasser ausspülen, dann mit 3 %iger Kochsalzlösung (20 ml) mittels Ultraschallvernebler 20 Minuten inhalieren. Die Abgabe des Expectorates erfolgte in einer Petrischale. Die Proben wurden mit Namen und Datum gekennzeichnet, unmittelbar in das zytologische Labor gebracht und sofort verarbeitet.

### **3. Probenaufbereitung und Materialselektion**

Das Sputum wurde nach Aussehen, Farbe und Viskosität beurteilt. Mit einer ausgeglühten Öse erfolgte die Selektion repräsentativen Materials in der Petrischale über einem dunklen Untergrund. Bevorzugt wählten wir vor allem opakglasige Partikel mit weißer, gelber und blutiger Tingierung für die Untersuchung aus. Das Material wurde von mehreren Stellen mittels einer Öse auf einem Objektträger aufgetragen und mit Hilfe eines zweiten Objektträgers ausgestrichen. Für einen Patienten erfolgte die Anfertigung von mindestens 2 und bis zu 10 Ausstrichpräparaten. Diese wurden mit dem Namen des Patienten sowie dem Untersuchungsdatum beschriftet und anschließend bei Raumtemperatur luftgetrocknet.

### **4. Färbung**

Zur Anwendung kam die für Sputumpräparate im zytologischen Labor übliche Giemsa-Färbung. Diese eignet sich aufgrund der kurzen Präparationsdauer für die Schnelldiagnostik und liefert eine gute Darstellbarkeit von Kernstrukturen und des Zytoplasmas. Gelegentlich wirken sich eine ungenügende Transparenz der Präparate, hohe Milieuempfindlichkeit und bei Trockenfixierung zytologische Veränderungen sowie Chromatinverklumpungen auf die Beurteilung des Zellbildes ungünstig aus. Die Giemsa-Färbung zeigt das Chromatin der Zellkerne rotviolett, Zytoplasma und Nukleolen blau. Verhornende Zellen erscheinen leuchtend hellblau, die Zilien des Zylinderepithels purpurrot. Zur Färbung wurde eine 10 %ige Giemsa-Gebrauchslösung angefertigt. Die Fixierung der luftgetrockneten Präparate erfolgte mit 70 %iger Methanollösung. Nach Abspülung mit Aqua inieciabilia wurden die Objektträger auf einer Färbekbank mit 10 %iger Giemsa-Gebrauchslösung für 10 Minuten gefärbt, anschließend nochmals mit Aqua inieciabilia abgespült und luftgetrocknet.

### **5. Auswertung**

Jedes Präparat wurde mit Hilfe eines Lichtmikroskops in 100facher Vergrößerung vorgemustert.

Darauf folgte eine differenzierte Betrachtung der zellulären Strukturen mit Immersionsöl unter 1000facher Vergrößerung. Die Objektträger wurden mit Hilfe des Kreuztisches mäanderförmig durchsucht.

Der Befund beinhaltet die morphologische Beschreibung der verschiedenen Zelltypen, suspekter Elemente und Tumorzellen.

Die Dokumentation der Ergebnisse erfolgte auf einem Laborschein für zytologische Untersuchungen.

### **2.5.3 Bronchoskopische Untersuchung**

Zur zytologischen und histologischen Probengewinnung im Rahmen der Routinediagnostik erfolgte eine flexible Bronchoskopie.

#### **1. Probengewinnung**

Der Patient inhalierte vor dem Eingriff zur Anästhesie der Atemwege eine 4 %ige Xylocainlösung mittels Ultraschallvernebler. Über ein flexibles Glasfiberbronchoskop wurde beim mit einem Benzodiazepin sedierten Patienten Einsicht in das Bronchialsystem gewonnen. Dabei erfolgten Entnahmen von pathologisch verändertem Gewebe zur zytologischen und histologischen Untersuchung. Zur Probengewinnung standen Zangen, Katheter, Bürsten und Nadeln zur Verfügung. Als weitere bronchoskopisch assistierte Verfahren wurden transbronchiale Punktionen von Lungenrundherden sowie von mediastinalen Lymphknoten unter Durchleuchtung durchgeführt. Für die zytologische Untersuchung wurde das Material auf entfettete Objektträger aufgetupft bzw. abgestrichen.

#### **2. Probenaufbereitung**

Die Abklatsch- bzw. Tupfpräparate wurden bei Zimmertemperatur luftgetrocknet und im zytologischen Labor mit Giemsa-Gebrauchslösung gefärbt.

Die Biopate wurden zur histologischen Beurteilung dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zugesandt und in Einbettungs- und Zellblock-Verfahren aufgearbeitet.

## **2.5.4 Operative Verfahren**

Als weitere invasive Verfahren wurden zur Diagnosesicherung Thorakotomien, Thorakoskopien und Mediastinoskopien durchgeführt. Diese erfolgten nach der Indikationsstellung, Aufklärung des Patienten und kardiopulmonaler Funktionsprüfung in Allgemeinanästhesie. Die Proben wurden ebenfalls dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg zugeschickt.

## **2.6 Reagenzien, Geräte, Hilfsmittel der Sputum- und bronchoskopischen Untersuchungen**

### **1. Reagenzien**

Giemsa-Stammlösung (Azur-Eosin-Methylenblau-Lösung), Firma MERCK

Aqua ad iniectabilia, Firma Baxter S.A.

Methanol, Firma MERCK (fertige 70 %ige Gebrauchslösung)

Immersionsöl, Firma MERCK

Natriumchloridlösung 3 %ig zur Inhalation für die provozierte Sputumgewinnung

Xylocain 4 %ig zur Inhalation vor der Bronchoskopie

### **2. Geräte**

Inhalationsgerät/Ultraschallvernebler: PARI BOY

Objektträger entfettet, 76x26 mm Mattrand geschnitten

Mikroskop: Axiskop 20, ZEISS Germany Nr. 451487

Glasfiberbronchoskop: PENTAX FB 18/19 TX

Nadel, Zange und Bürste: Firma OLYMPUS, Katheter: Firma RÜSCH

Kamera: PENTAX PSV 4000

### **3. Hilfsmittel**

Als Nachschlagewerke wurden die Atlanten von Lopes Cardozo [11] und Peter Leonhardt [50] genutzt.

## 2.7 Statistik

Die statistische Aufbereitung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS 11.0 für Windows.

Die Mittelwertvergleiche wurden hierbei mit dem t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ . Die Ergebnisse betreffs des Alters der Patienten wurden, sofern nicht extra bezeichnet, als Mittelwerte  $\pm$  SD (Standardabweichung = standard deviation) in Jahren angegeben.

Bei Verwendung der Darstellung Box- and Whiskers-Plot für die Abbildung 1 (betrifft den Vergleich der Altersverteilung aller Patientengruppen) geben die Whiskers, sofern nicht extra bezeichnet, die Maximalwerte wieder. Treten Werte auf, die mehr als das 1½-fache der Länge der Box (Hälftespielraum) von der Box entfernt sind, so werden diese Einzelwerte besonders gekennzeichnet. Die Whiskers werden dann nur bis zum nächstkleinsten/nächstgrößten Einzelwert ausgezogen. Die Darstellung der Box hält sich an die übliche Standardisierung. Die Box stellt den Interquartilbereich mit 50 % der Werte dar (Begrenzung durch das 25 %- und das 75 %-Quantil). Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder.

### **3 Ergebnisse**

In die Studie wurden 79 Patienten im Zeitraum von Januar bis Juni 1998 eingeschlossen. Die Nicht-Karzinom-Gruppe bestand aus 21 Patienten (26,6 %), bei denen keine maligne Grunderkrankung festgestellt werden konnte. Bei 58 Patienten (73,4 %) sicherten die Untersuchungen einen malignen Lungentumor. Diese Fälle umfasste die Karzinom-Gruppe, die zusätzlich in zwei Untergruppen unterteilt wurde. Erste Untergruppe beinhaltete 52 Patienten mit primär diagnostizierten Bronchialkarzinomen. Die zweite Untergruppe bestand aus 6 Patienten mit malignen Zweittumoren und Tumorrezidiven. Hier lagen drei Fälle eines Rezidives bei bekanntem Bronchialkarzinom nach Abschluss einer entsprechenden Therapie vor. Bei einem Patienten wurde die Tracheafistelung eines Ösophaguskarzinoms diagnostiziert. Bei den weiteren handelte es sich um die pulmonale Filialisierung eines Nierenzellkarzinoms sowie um eine Lungenbeteiligung bei Morbus Hodgkin. Insgesamt konnten durch die Sputumzytologie 917 Präparate für 79 Patienten ausgewertet werden. Es lagen zwischen 2 und 10 Präparate pro Sputumprobe vor. Bei jedem Patienten erfolgte die Durchführung einer flexiblen Bronchoskopie. Bei 11 Patienten war zur Diagnosesicherung ein operatives Verfahren indiziert. Hierbei handelte es sich um 10 Thorakotomien mit 6 Keilresektionen sowie 4 Lobektomien und um eine Thorakoskopie mit Biopsie der Pleura parietales.

#### **3.1 Auswertbarkeit der Untersuchungstage aller 124 Patienten**

Wie in Material und Methode unter 2.1. aufgeführt, wurden insgesamt 124 Patienten untersucht, von denen 45 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Um jedoch die Qualität der Entnahmetechnik zu überprüfen, erfolgt in diesem Abschnitt die Auswertung der Sputumproben aller Patienten hinsichtlich ausreichender Qualität. Bei 26 Patienten (21 %) von 124 Fällen konnten keine befriedigende Sputumproben gewonnen werden, oder die Patienten hatten trotz Provokation durch Kochsalzinhalationen keinen Auswurf. In 19 Fällen lagen entweder an einem Tag oder an zwei Tagen ein auswertbares Sputum vor, jedoch wurden diese Patienten wegen anderer Ausschlusskriterien wie in Kapitel 2.1 beschrieben nicht in die Studie einbezogen. Die Resultate sind in Tabelle 2 dargestellt.

Bezogen auf die insgesamt untersuchten 124 Fälle lagen bei 19 Patienten (15 %) nur eine und bei 79 der Fälle (64 %) zwei Sputumproben mit ausreichender Qualität vor.

Tabelle 2: Qualität der Sputumproben

Qualität der Sputumproben	Ausgeschlossene Fälle (n = 45)	Eingeschlossene Fälle (n = 79)	Summe (n = 124)
Unzureichender bzw. kein Auswurf von 2 Tagen (n)	26	0	26
Nur ein Tag auswertbar (n)	2	17	19
2 Tage auswertbar (n)	17	62	79

Die Resultate der Auswertbarkeit der Sputumproben der untersuchten 79 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, sind in Kapitel 3.6. gesondert aufgeführt.

## 3.2 Epidemiologische Aspekte

### 3.2.1 Rauchgewohnheiten sowie die Geschlechtsverteilung aller Patientengruppen

Die Patientengruppen umfassten insgesamt 58 Männer (73,4 %) und 21 Frauen (26,6 %). Die Analyse der Rauchgewohnheiten dieser Patienten zeigte einen Raucheranteil von 62,0 % (49 Patienten), der der Nichtraucher lag bei 38,0 % (30 Patienten).

Die Nicht-Karzinom-Gruppe (21 Fälle) bestand aus 15 Männern und 6 Frauen mit 11 Rauchern (52,4 %) und 10 Nichtrauchern (47,6 %). Die Karzinom-Gruppe (58 Fälle) setzte sich insgesamt aus 43 Männer und 15 Frauen zusammen, bei denen 38 Patienten Raucher (65,5 %) und 20 Nichtraucher (34,5 %) waren.

Bei 40 Männern und 12 Frauen wurde primär ein Bronchialkarzinom (52 Fälle) diagnostiziert, dies entsprach einem Verhältnis von 3,3 : 1 (männlich : weiblich).

Hier lag der Anteil der Raucher bei 71,2 % (37 Patienten) und der Nichtraucher bei 28,8 % (15 Patienten). Die geschlechtliche Verteilung der 37 rauchenden Patienten betrug somit 8,2 : 1 (männlich : weiblich).

Prozentual waren 89,2 % Männer (n = 33) und 10,8 % Frauen (n = 4) Raucher. Unter den insgesamt 15 Nichtrauchern war das Auftreten des Bronchialkarzinoms ungefähr gleich verteilt: 7 Männer (46,7 %) und 8 Frauen (53,3 %). Die Gruppe der malignen Zweitumoren umfasste 6 Patienten mit 3 Männern und 3 Frauen, von denen 5 Patienten Nichtraucher und 1 Patient Raucher waren.

Die unter dem Kapitel 3.5 erläuterten verifizierten häufig vorkommenden Tumortypen dieser Studie wurden in Bezug auf das Adenokarzinom näher mit der Geschlechtsverteilung und dem Rauchverhalten untersucht. Es litten mehr Männer als Frauen (m : w = 8 : 2) an diesem Tumortyp. Das Verhältnis zwischen Rauchern und Nichtrauchern lag bei 6 : 4.

### **3.2.2 Vergleich der Karzinom-Gruppe mit der Nicht-Karzinom-Gruppe nach der Altersstruktur**

Der Altersmittelwert aller 79 Patienten betrug  $64,6 \pm 13,6$  Jahre. In der Abbildung 1 ist die Altersverteilung beider Gruppen dargestellt. In der Nicht-Karzinom-Gruppe war der jüngste Patient 17 und der älteste 78 Jahre alt, der Altersmittelwert betrug  $53,8 \pm 17,8$  Jahre. Das Erkrankungsalter der Karzinom-Gruppe lag zwischen 41 und 88 Jahre mit einem Mittelwert von  $68,5 \pm 9,2$  Jahre. Die Altersverteilung aller 79 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ; nach t-Test für die Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben). Die Patienten mit einem malignen Lungentumor waren deutlich älter als die Patienten, die eine benigne Lungenerkrankung aufwiesen.

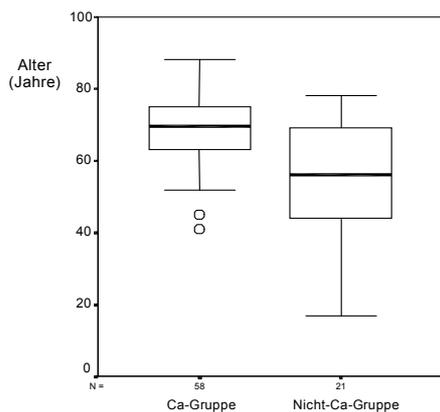


Abbildung 1: Altersverteilung der Patientengruppe Karzinom-Gruppe (Ca-Gruppe) versus Patientengruppe Nicht-Karzinom-Gruppe (Nicht-Ca-Gruppe)

### 3.2.3 Vergleich der Bronchialkarzinom-Gruppe mit der Nicht-Karzinom-Gruppe nach Alter

Zur genaueren Differenzierung wurde nachfolgend in der Tabelle 3 die Altersverteilung der 52 Patienten mit der Diagnose eines primären Bronchialkarzinoms mit denen der 21 Patienten, bei denen kein Karzinom vorlag, verglichen.

Tabelle 3: Erkrankungsalter

Alter in Jahren	< 55	55 – 65	66 – 75	> 75
Karzinom n = 52 100 %	3 5,8 %	15 28,8 %	24 46,2 %	10 19,2 %
Nicht-Karzinom n = 21 100 %	9 42,8 %	6 28,6 %	4 19,1 %	2 9,5 %

In der Nicht-Karzinom-Gruppe erkrankten vor allem Patienten unter dem 55. Lebensjahr, wogegen in der Gruppe der Bronchialkarzinome der Altersgipfel beim Auftreten der Erkrankung über dem 65. Lebensjahr lag.

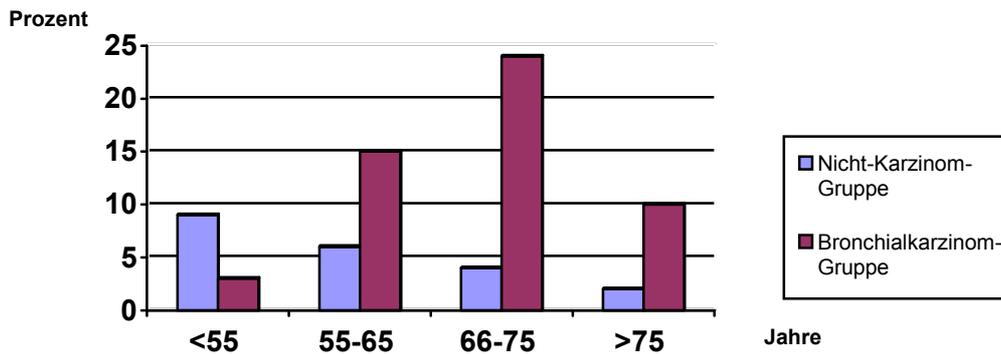


Abbildung 2: Diagramm der Altersverteilung

Die Abbildung 2 verdeutlicht in Bezug auf die Tabelle 3 die Altersverteilung in der Bronchialkarzinom- und der Nicht-Karzinom-Gruppe.

### 3.3 Vergleich der Nicht-Karzinom-Gruppe und der Karzinom-Gruppe nach klinischen Merkmalen

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt die Häufigkeiten der aufgetretenen Symptome aller Patienten der Gruppen Nicht-Karzinom versus Karzinom, die zur Verdachtsdiagnose eines Bronchialkarzinoms führten. Es sind gegebenenfalls mehrere Symptome für einen Patienten erfasst. In beiden Patientengruppen traten Auswurf, Dyspnoe und Husten am häufigsten auf. Symptome wie Inappetenz, Fieber und Lymphadenopathien kamen in beiden Gruppen jeweils nur ein- bis zweimal vor.

Tabelle 4: Klinische Merkmale

Symptom	Karzinom-Gruppe n = 58	Nicht-Karzinom-Gruppe n = 21
Husten	36 (62 %)	8 (38 %)
Auswurf	26 (45 %)	4 (19 %)
Dyspnoe	26 (45 %)	5 (24 %)
Gewichtsabnahme	14 (24 %)	3 (14 %)
Hämoptysen	8 (14 %)	1 (5 %)
Schmerz	8 (14 %)	3 (14 %)

Leistungsinsuffizienz	6 (10 %)	1 (5 %)
Heiserkeit	3 (5 %)	-
Nachtschweiß	3 (5 %)	1 (5 %)
Keine Symptome (Röntgenzufallsbefund)	5 (9 %)	8 (38 %)

### 3.4 Ergebnisse der Nicht-Karzinom-Gruppe

#### 3.4.1 Vergleich der Sputumzytologie mit den invasiven Verfahren

Durch die zytologische Sputumuntersuchung wurde bei 20 von 21 Patienten richtig erkannt, dass es sich um nicht-maligne Befund handelte. In einem Fall ergab die Untersuchung der Proben des ersten Abgabetages einen falsch positiven Befund. Die Zellen wurden als Plattenepithelkarzinom mit Verhornung gewertet. Der zweite Untersuchungstag ergab einen nicht malignen Zellbefund. Die zytologische Untersuchung der Katheterbiopsie war ohne Tumorzellnachweis. In der histologischen Aufbereitung der Zangenbiopsie handelte es sich um Plattenepithelmetaplasien, Dysplasien und atypische epitheliale Zellverbände. Endoskopisch wurde die Diagnose einer hämorrhagischen Bronchitis gestellt. Röntgenologisch ließ sich ein pneumonisches Infiltrat nachweisen, welches nach antibiotischer Therapie vollständig regredient war. Zehn der 21 Befunde waren zentral, also endoskopisch sichtbar, und 11 Fälle waren peripher lokalisiert. Unter den 21 Patienten mit nicht maligner Grunderkrankung litten 9 an unspezifischen Entzündungen wie Pneumonien oder Bronchitiden. Diese Diagnosen wurden anhand der klinischen Befunde gestellt und durch den Verlauf der Erkrankung bestätigt. Zweimal handelte es sich histologisch um eine Bronchitis. In einem Fall erfolgte im Tupfpräparat der perbronchialen Biopsie und im Sputumpräparat durch eine Ziehl-Neelsen-Färbung der Nachweis von Tuberkulosebakterien. Die histologische Untersuchung der eingesendeten Gewebeprobe ergab eine chronische Bronchitis, eine Plattenepithelmetaplasie und Dysplasie sowie eine Epitheloidzellgranulomatose vom Sarkoidosetyp. Bei zwei weiteren Fällen mit Verdacht auf eine Tuberkuloseerkrankung wurden Sputum und zytologische Präparate der Bronchoskopien ebenfalls auf Mykobakterien untersucht. Die Ergebnisse waren negativ. Davon war bei einem Patienten eine therapieresistente Tuberkulose bekannt, deren Behandlung daraufhin erfolgreich gelang.

Zur Klärung des zweiten Falles musste eine Thorakotomie mit atypischer Keilresektion durchgeführt werden. Das histologische Ergebnis ergab alte käsige tuberkulöse Herde und eine geringe Entzündungsreaktion des Gewebes. Die histologische Untersuchung der Bronchoskopiepräparate von 3 Patienten wies eine Epitheloidzellgranulomatose vom Sarkoidosetyp nach. Die Patienten wurden nach klinischen Aspekten im Sinne einer Sarkoidoseerkrankung behandelt. Ein Patient lehnte die Bronchoskopie zur Klärung eines peripher gelegenen pleuranahen Tumors ab. Die daraufhin durchgeführte Thorakoskopie erbrachte den histologischen Nachweis einer Pleurahyalinose. Bei 3 Patienten konnte nur durch die Gewebeentnahme mittels Operation eine Diagnose gesichert werden. Hierbei handelte es sich um Hamartome. Die histologische Diagnose einer Lungenfibrose gelang durch die Probenentnahme bei der Bronchoskopie eines Patienten. In einem Fall wurde kein pathologischer Befund erhoben. Hierbei konnte ein peripher gelegener Rundherd durch eine Bronchoskopie mit Katheterbiopsie und durch eine Feinnadelpunktion zytologisch nicht diagnostiziert werden. Röntgenologisch handelte es sich um einen Zufallsbefund vor einer geplanten Operation. Computertomografisch bestätigte sich ein parahiliär gelegenen linksseitigen Rundherd mit 1,2 cm Durchmesser. Der Patient war symptomfrei. Im Vergleich mit einer konventionellen Röntgen-Thorax Aufnahme von vor 10 Jahren stellte sich der Rundherd unverändert dar, so dass es sich offensichtlich um einen benignen Prozess handeln musste und sich daraus keine weiteren diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen ergaben.

Tabelle 5: Ergebnisse der Zytologie und der Histologie im Vergleich

Klinische Diagnose/ Befund	durch Zytologie der Bron- choskopie gesichert n = 1 Fall	durch Histologie der Bron- choskopie/Operation gesichert n = 12 Fälle
Pneumonie	-	-
Bronchitis	-	2
Tuberkulose	1	2
Sarkoidose	-	3
Hamartome	-	3
Pleurahyalinose	-	1
Lungenfibrose	-	1
Kein patholo- gischer Befund	-	-

Die zytologische Beurteilung der Bronchoskopiepräparate erfolgte bei 20 Patienten, zusätzlich wurden 7 Befunde histologisch aufgearbeitet. Eine operative Intervention zur Diagnosestellung war in 4 Fällen notwendig. Es handelte sich ausschließlich um peripher gelegene Befunde im Lungenparenchym.

### **3.5 Ergebnisse der Karzinom-Gruppe**

#### **3.5.1 Die Gruppe der Bronchialkarzinome**

##### **1. Häufigkeitsverteilung des histologischen Typs nach WHO 1999**

Von 52 primären Lungentumoren waren 39 Fälle (75,0 %) nichtkleinzellige (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) und 9 Fälle (17,3 %) kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) Bronchialkarzinome. Das adenoidzystische Karzinom war zweimal (3,9 %) vertreten. Einmal (1,9 %) wurde jeweils ein Karzinoidtumor sowie ein anaplastisch sarkomatoides Karzinom diagnostiziert. Unter den 39 nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen war das Plattenepithelkarzinom mit 18 Fällen (46,2 %) der häufigste Bronchialtumor. Das Adenokarzinom ließ sich zehnmal (25,6 %) verifizieren. Neunmal (23,1 %) konnten die nichtkleinzelligen Karzinome nicht näher typisiert werden. Zweimal (5,1 %) wurde das großzellige Karzinom diagnostiziert.

##### **2. Lokalisation der Bronchialkarzinome**

28 Fälle (53,8 %) betrafen den rechten und 24 Fälle (46,2 %) den linken Hemithorax. Von den 52 Bronchialkarzinomen wurden nach dem Kriterium der Sichtbarkeit bei der Bronchoskopie 23 als peripher (44,2 %) und 29 als zentral (55,8 %) eingestuft. Die Tabelle 6 stellt die verschiedenen histologischen Karzinomtypen in Beziehung zum Wachstumsort in der Lunge dar.

Tabelle 6: Lokalisation

Histologischer Typ des Bronchialkarzinoms	Lokalisation (n)		
	zentral	peripher	Summe
Plattenepithelkarzinom	11	7	18
Adenokarzinome	5	5	10
Kleinzelliges Karzinom	6	3	9
Nichtkleinzellige Karzinome, nicht typisiert	4	5	9
Großzelliges Karzinom	2	-	2
Adenoidzystisches Karzinom	1	1	2
Anaplastisch sarkomatoides Karzinom	-	1	1
Karzinoidtumor	-	1	1
Summe	29	23	52

### 3. Vergleich der Sputumzytologie mit der Lokalisation und dem histologischen Typ

Durch die Sputumzytologie wurden von 52 primären Bronchialkarzinomen 28 Fälle (53,8 %) als richtig positiv (maligne) erkannt. Bei 24 Fällen (46,2 %) fanden sich keine Malignom verdächtigen Zellen, diese sind somit als falsch negative Befunde einzuordnen.

Aus der nachfolgenden Tabelle 7 geht hervor, dass 10 (43,5 %) von 23 der peripheren Bronchialkarzinome als richtig positiv befundet wurden. Dreizehn Fälle (56,5 %) konnten nicht durch die Sputumzytologie erkannt werden. Darunter waren hauptsächlich Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome vertreten.

Es ließen sich 18 (62,1 %) der 29 zentralen Bronchialkarzinome durch die Sputumzytologie als maligne diagnostizieren. Der Hauptanteil bildete mit insgesamt 11 Fällen das Plattenepithelkarzinom und mit 6 Fällen das kleinzellige Karzinom. Bei 11 Fällen (37,9 %) gelang kein Tumornachweis. Dabei sind 2 Befunde gesondert zu betrachten. In einem Fall wurde die Diagnose eines zentral gelegenen Bronchialtumors durch die Sputumzytologie als Plattenepithelkarzinom festgelegt. Dies wird immer in Zusammenhang mit klinischen Kriterien vollzogen. Hier zeigte die Zytologie des Tupfpräparates der Bronchoskopie eine suspekte Zelle, die histologische Untersuchung des Gewebes eine Plattenepithelmetaplasie mit Dysplasie. Endoskopisch handelte es sich um ein rechtsseitiges zentral lokalisiertes Bronchialkarzinom

des Oberlappens mit Einengung des Bronchus intermedius. Computertomografisch war ein komprimierender Tumor in diesem Bereich sichtbar. Der Patient gab anamnestisch eine stattgehabte Tuberkulose in den 50iger Jahren und einen seit 10 Wochen bestehenden Husten mit gelblich teilweise blutig tingiertem Auswurf sowie eine Belastungsdyspnoe an. Ein mikrobiologischer Nachweis einer Infektion mit Tuberkuloseerregern gelang nicht.

Bei einem zweiten Fall wurden in der zytologischen Sputumuntersuchung an einem Tag maligne Zellen festgestellt. Zytologisch handelte es sich in der Katheterbiopsie der Bronchoskopie um ein nichtkleinzelliges Karzinom ohne nähere Typisierung. Operativ wurde durch Probeentnahme der Pleura parietales eine herdförmige Pleurakarzinose und nach Keilresektion eine karnifizierende subpleurale Pneumonie histologisch gesichert. Bronchoskopisch stellten sich zentral rechts im Oberlappen Zeichen einer Bronchitis dar. In der konventionellen Röntgen-Aufnahme und in der Computertomografie des Thorax wurde ein intrapulmonales Infiltrat mit narbig fibrosierenden Residuen nachgewiesen. Der Patient klagte über starken Husten und Belastungsdyspnoe. Eine Antibiotikatherapie hatte zu keiner Regredienz des Infiltrates geführt. In Summation aller Befunde wurde die Diagnose als nichtkleinzelliges Karzinom aufgefasst.

Tabelle 7: Histologischer Typ und Lokalisation

Histologischer Typ des Bronchialkarzinoms	Summe (n)	Richtig positiv		Falsch negativ	
		zentral (n)	peripher (n)	zentral (n)	peripher (n)
Plattenepithelkarzinom	18	6	5	5	2
Adenokarzinom	10	2	1	3	4
Kleinzelliges Karzinom	9	5	1	1	2
Nichtkleinzelliges Karzinom nicht näher typisiert	9	3	3	1	2
Großzelliges Karzinom	2	2	-	-	-
Adenoidzystisches Karzinom	2	-	-	1	1
Karzinoidtumor	1	-	-	-	1
Anaplastisch sarkomatoides Karzinom	1	-	-	-	1
Summe	52	18	10	11	13

#### 4. Zytologische Differenzierung der Sputumzytologie im Vergleich zum histologischen Typ

Nach der Feststellung eines malignen Zellbefundes wurde in der zytologischen Sputumuntersuchung eine Differenzierung in nichtkleinzellige und kleinzellige Karzinome sowie deren zytologische Typisierung nach Obiditsch – Mayer [50, 107] in Beziehung zum histologischen Typ nach WHO 1999 angestrebt.

Dieser Vergleich erfolgt in Tabelle 8.

Tabelle 8: Zytologische Differenzierung

Histologischer Typ des Bronchialkarzinoms	Sputumzytologie Richtig positiv n = 28 als maligner Befund bezeichnet	Sputumzytologie Richtig positiv n = 26 zytologische Typisierung möglich
Kleinzelliges Karzinom (SCLC)	6	4
Nichtkleinzelliges Karzinom (NSCLC)		
<u>insgesamt:</u>	22	22
Plattenepithelkarzinom	11	7
Adenokarzinom	3	-
Nichtkleinzelliges Karzinom (nicht typisiert)	6	6
Großzelliges Karzinom	2	-

Es konnten von 28 Bronchialkarzinomen, die durch die zytologischen Sputumuntersuchungen als maligne erkannt wurden, insgesamt 26 Fälle, das sind 92,8 %, dem kleinzelligen (4 Fälle) und dem nichtkleinzelligen (22 Fälle) Tumortyp zugeordnet werden. Keine nähere Differenzierung zum histologischen Typ war bei den nichtkleinzelligen in 9 Fällen und bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen in 2 Fällen möglich.

#### 5. Vergleich der Sputumzytologie mit den ausschließlich operativ gesicherten Bronchialkarzinomen

Von 52 Bronchialkarzinomen konnten 7 Fälle nur durch eine Operation diagnostiziert werden. Diese Tumore waren peripher lokalisiert.

Es handelte sich um 2 Plattenepithelkarzinome, 2 Adenokarzinome, ein adenozytisches Karzinom, ein Karzinoidtumor und ein anaplastisch sarkomatoides Karzinom. In einem Fall eines Plattenepithelkarzinoms wurde auch durch die zytologische Sputumuntersuchung maligne Zellen erfasst.

### **3.5.2 Ergebnisse der Sputumzytologie der malignen Zweittumoren und Tumorrezidive im Vergleich mit den invasiven Verfahren**

Bei diesen 6 Fällen maligner Zweittumoren handelte es sich bei 3 Befunden um die Rezidive diagnostizierter und behandelter zentraler Bronchialkarzinome. Die Untersuchungen galten dem Ziel, im Rahmen des Restagings ein Rezidiv nachzuweisen, was durch die zytologische Untersuchung des Sputums und der Bronchoskopiepräparate jeweils gelang.

Die peripher gelegene Metastase eines bereits bekannten Nierenzellkarzinoms konnte durch eine Nadelbiopsie histologisch gesichert werden. In dem von uns untersuchtem Sputum zeigten sich dagegen keine malignen Zellen. In einem Fall von Morbus Hodgkin mit peripherer pulmonaler Manifestation zeigte der Sputumausstrich Zellen mit Hinweisen auf Malignität. Die Diagnose konnte durch die Sputumzytologie nicht eindeutig gesichert werden. Die Zytologie der Bronchoskopie ergab den Befund eines nichtkleinzelligen Karzinoms, die histologische Aufarbeitung des Materials ein Non-Hodgkin Lymphom. Die Unterlappenresektion ermöglichte den histologisch gesicherten Nachweis eines Morbus Hodgkin. Im Sputum des Patienten mit Tracheafistelung eines bekannten Ösophaguskarzinoms waren die Zellen eines Plattenepithelkarzinoms nachweisbar. Die Zytologie des Bronchoskopiepräparates zeigte Plattenepitheldysplasien. Histologisch erfolgte keine Sicherung der Diagnose. Insgesamt verzeichnete die Sputumzytologie ein falsch negatives und 5 richtig positive Ergebnisse in dieser Gruppe.

### 3.6 Die Sputumzytologie in Abhängigkeit von der Anzahl der auswertbaren Untersuchungstage

In der Tabelle 9 sind die prä- und postbronchoskopischen Sputumzytologieergebnisse bezogen auf die Auswertbarkeit der Proben aller 79 Patienten zusammengefasst. Es sind keine wesentlichen Unterschiede in der Anzahl der Patienten an beiden Tagen zu erkennen. Bei 5 Patienten konnte am 2. Tag keine Sputumuntersuchung durchgeführt werden.

Tabelle 9: Prä -und postbronchoskopisches Sputum

	Auswertbares Sputum (n)	Unzureichende Qualität (n)
1. Tag = präbronchoskopisch	69	10
2. Tag = postbronchoskopisch	71	4

In der Tabelle 10 sind die Fälle aller 79 Patienten, von denen eine Sputumprobe mit ausreichender Qualität nur an einem Tag oder an zwei Tagen vorlagen, mit den Ergebnissen der Sputumzytologie verglichen.

Die Sensitivität betrug am ersten Tag 42,0 % und am zweiten Untersuchungstag 61,0 %.

Tabelle 10: Auswertbare Untersuchungstage

Auswertbare Sputumproben	Richtig Positiv (n)	Richtig Negativ (n)	Falsch Positiv (n)	Falsch Negativ (n)
Nur 1 Tag n = 18	5	5	-	7
2 Tage n = 61	28	15	1	18
Summe	33	20	1	25

### 3.7 Spezifität und Sensitivität der Sputumuntersuchung

Insgesamt wurden 79 Patienten untersucht. In der Tabelle 11 sind die Ergebnisse in einer Übersicht dargestellt.

1. In 53 (67,1 %) von 79 Fällen wurde durch die Sputumuntersuchung eine richtige Diagnose (maligne und nicht maligne Erkrankung) gestellt.
2. Dabei handelte es sich bei 28 Fällen um richtig positive Diagnosen bei primären Bronchialkarzinomen und 5 richtig positive Diagnosen in der Gruppe der Zweittumore und Tumorrezidive.
3. In 20 Fällen der Nicht-Karzinom-Gruppe wurde kein maligner Befund erhoben.
4. Bei 25 von 58 Fällen ergab die Sputumzytologie keinen Malignitätsnachweis. Es handelte sich um 43,1 % falsch negative Diagnosen. Bei den primären Bronchialkarzinomen waren es 24 Fälle, bei den malignen Zweittumoren ein Fall.
5. Eine falsch positive Diagnose wurde gestellt. Das sind 1,3 % bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv.
6. Die statistische Auswertung der Ergebnisse der Sputumzytologie zeigte eine Sensitivität von 57,0 %.
7. Die Spezifität der Untersuchungsergebnisse betrug 95,0 %.
8. Der positive prädiktive Wert wurde mit 97,0 % ermittelt.
9. Der negative prädiktive Wert ergab 44,0 %.

Tabelle 11: Kreuztabelle

Sputumzytologie- ergebnisse	Diagnose		Summe der Patienten (n)
	Karzinom	Nicht-Karzinom (n)	
positiv	33	1	34
negativ	25	20	45
Summe der Patienten (n)	58	21	79

### 3.8 Bildanhang

Im Folgenden werden ausgewählte Zellbilder der in dieser Arbeit angefertigten Präparate der zytologischen Sputumuntersuchung vorgestellt.

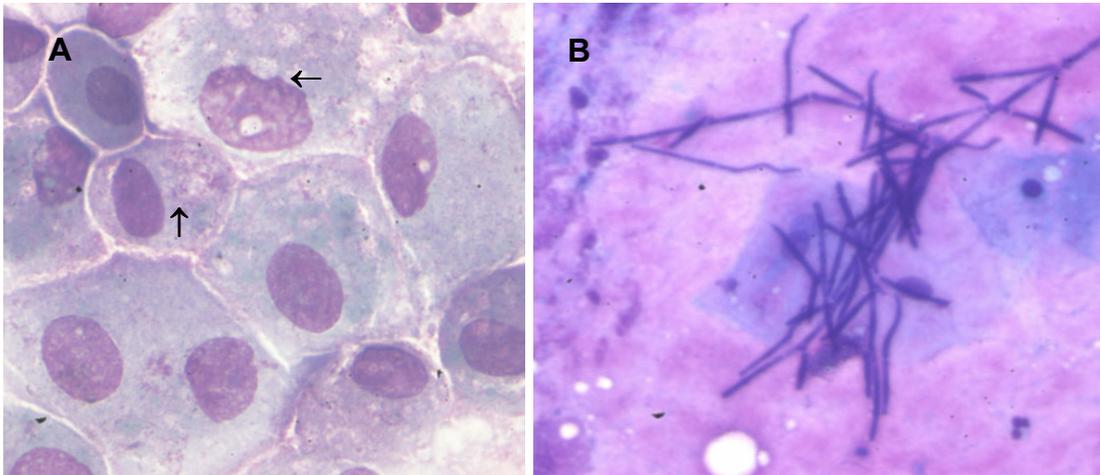


Bild 1 A und B

Bild 1 A zeigt einen Verband von Alveolarmakrophagen im Sputumausstrich. Man erkennt Zellen unterschiedlicher Größe mit granuliertem, körnigen und teilweise vakuolisiertem Zytoplasma (←). Das Zytoplasma enthält gespeicherte phagozytierte Partikel, z.B. Staubteilchen, Kohlepigmente und Zelltrümmer (↑). Die Kerne sind oft peripher gelagert. Die Zellen sind klar abgrenzbar. Normal sind runde, ovale oder bohnenförmige Kerne unterschiedlicher Größe und Doppelkernigkeit. Liegen Alveolarmakrophagen wie in diesem Bild gezeigt vor, spricht dies für eine gute Qualität des Sputums. Pat.: HK, Färbung: Giemsa, 1000x

Bild 1 B zeigt Plattenepithelzellen der oberen Luftwege überlagert von Pilzfäden. Die lineare Anordnung der stabförmigen Sprosspilzfäden ist charakteristisch für eine Candida spezie.

Pat.: FW, Färbung: Giemsa, 1000x

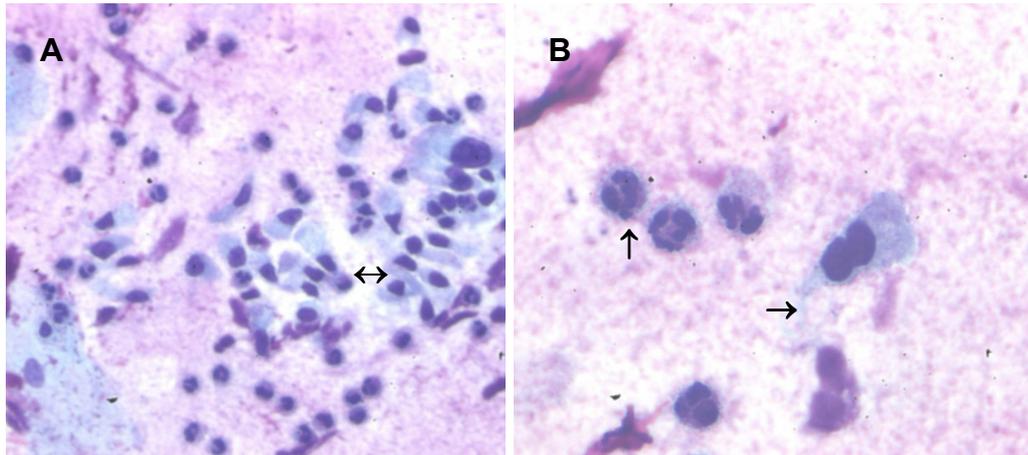


Bild 2 A und B

Bild 2 A: In diesem Präparat sind Flimmerepithelzellen im Sputumausstrich zu sehen. Sie unterliegen einer schnellen Autolyse und sind deshalb selten im Sputum zu finden. Man erkennt lang gestreckte, pyramidenartige Zellen, teilweise in Reihen liegend ( $\leftrightarrow$ ). Die Kerne ordnen sich in Richtung der Basalmembran an. Das Zytoplasma ist hellblau, das Chromatin regelmäßig. Am linken unteren Bildrand erkennt man eine Plattenepithelzelle (hellblau) der Mundschleimhaut.

Pat.: SH, Färbung: Giemsa, 400x

Bild 2 B: An der einzelnen doppelkernigen Flimmerzelle ist deutlich eine peitschenförmige Ausziehung des Zytoplasmas ( $\rightarrow$ ) sichtbar, mit dem die Zelle auf der Basalmembran aufsitzt, ( $\uparrow$ ) kennzeichnet Granulozyten, die autolytisch verändert sind.

Pat.: SH, Färbung: Giemsa, 1000x

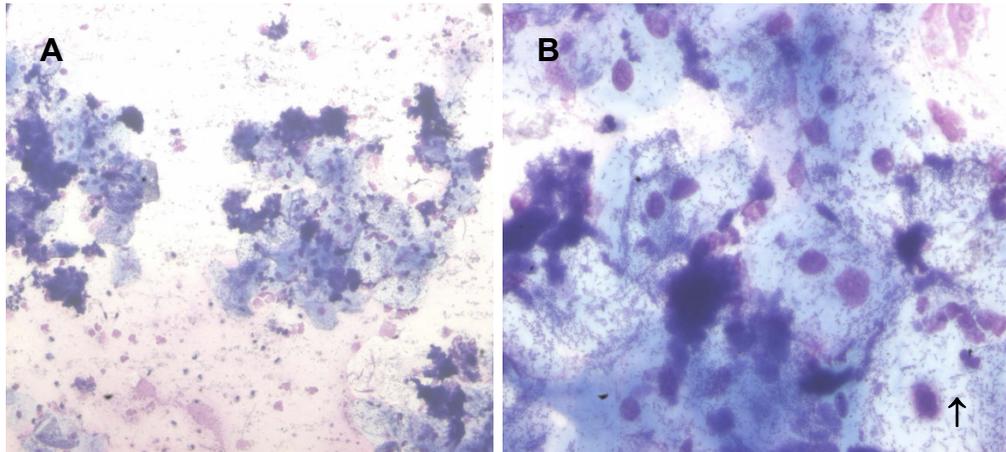


Bild 3 A und B

Die Bilder 3 A und B zeigen Präparate von Sputumausstrichen mit Plattenepithelzellen der oberen Luftwegen, wahrscheinlich der Mundschleimhaut. Man erkennt einen wässrigen Hintergrund mit reichlich amorpher Substanz.

Die oberflächlichen reifen Plattenepithelzellen haben kleine Kerne und ein weites, gefälteltes polygonales Zytoplasma. Es handelt sich um wertlose Saliva ohne Existenz von Alveolarmakrophagen. In Bild 3 B erkennt man zudem intrazellulär eine deutliche Besiedelung mit Bakterien (↑).

Pat.: EF, Färbung: Giemsa, 400x und 1000x

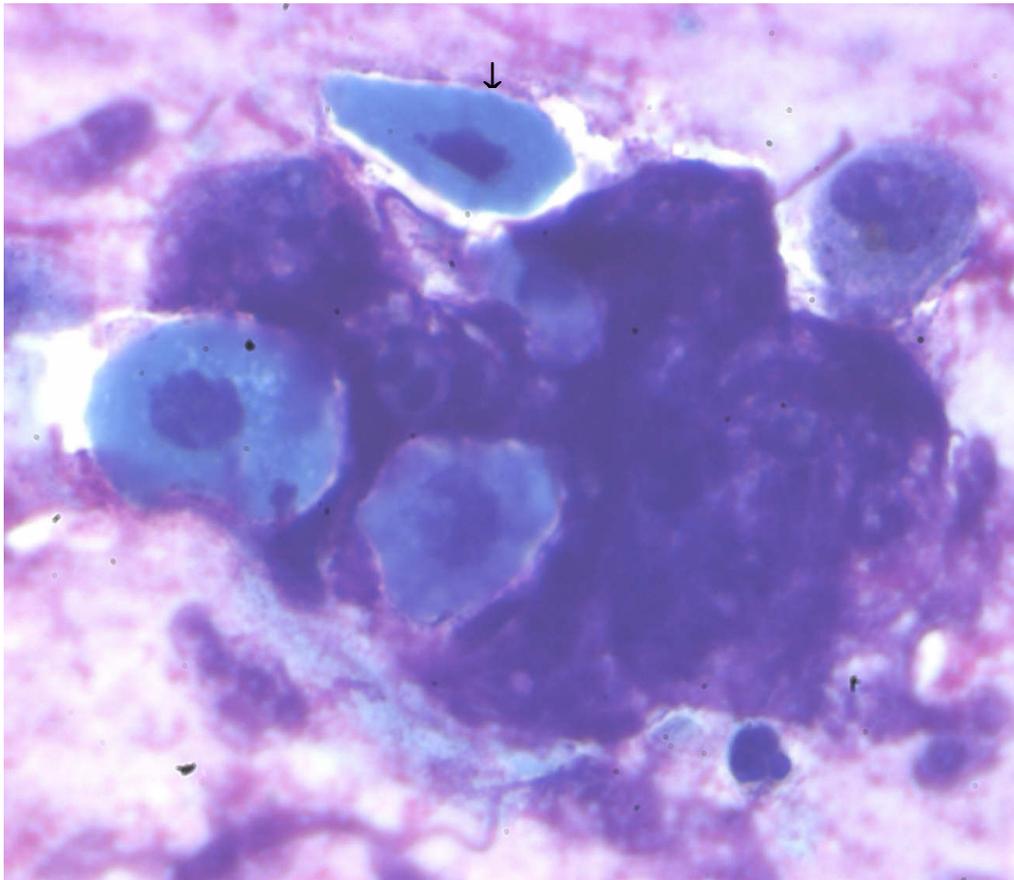


Bild 4

Bild 4 zeigt Zellen einer Plattenepitheldysplasie, die als Tumorzellen eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms fehl interpretiert wurden.

Dieser Fall einer falsch positiven Diagnose wird in Kapitel 3.4.1 dargestellt und in Kapitel 4.3 diskutiert.

Im Ausstrich sind Zellen mit verschiedener Größe und Form vor dunkelblauer amorpher Substanz zu sehen. Das Zytoplasma ist stahlblau wie bei verhornenden Zellen des Plattenepithelkarzinoms. Die Kerne stellen sich mit unterschiedlicher Größe und Form teilweise angedeutet eingekerbt und entrundet dar. Sie sind überwiegend pyknotisch. Es sind keine Nukleolen vorhanden. Die durch einen Pfeil (↓) gekennzeichnete Zelle sieht einer Kaulquappenzelle ähnlich.

Pat.: HV, Färbung: Giemsa, 1000x

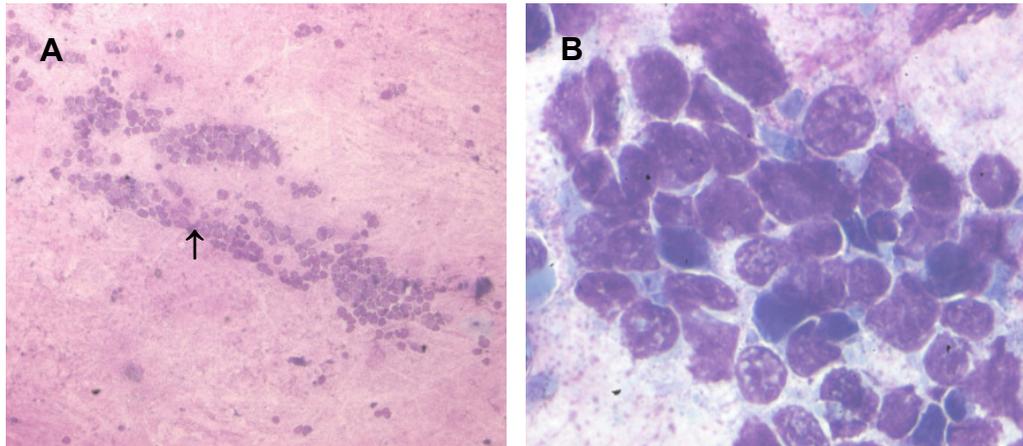


Bild 5 A und B

Bild 5 A zeigt Zellverbände eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Typischerweise liegen die Tumorzellen in straßenartigen Verbänden (↑) oder Zellhaufen vor. Deutlich erscheint ein mosaikartiges Muster der Zellverbände, das bezeichnend für diesen Karzinomtyp ist.

Pat.: KM, Färbung: Giemsa, 100x

In Bild 5 B ist ebenfalls ein Tumorzellverband eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms abgebildet. Es handelt sich überwiegend um nacktkernige Zellen. Die Kerne sind hyperchromatisch und von unterschiedlicher Größe und Form. Die Nukleolen fehlen. Das Chromatin ist teilweise retikulär, vakuolisiert und verschmiert. Ein schmaler basophiler Zytoplasmasaum ist nur bei einigen Zellen zu sehen.

Pat.: HM, Färbung: Giemsa, 1000x

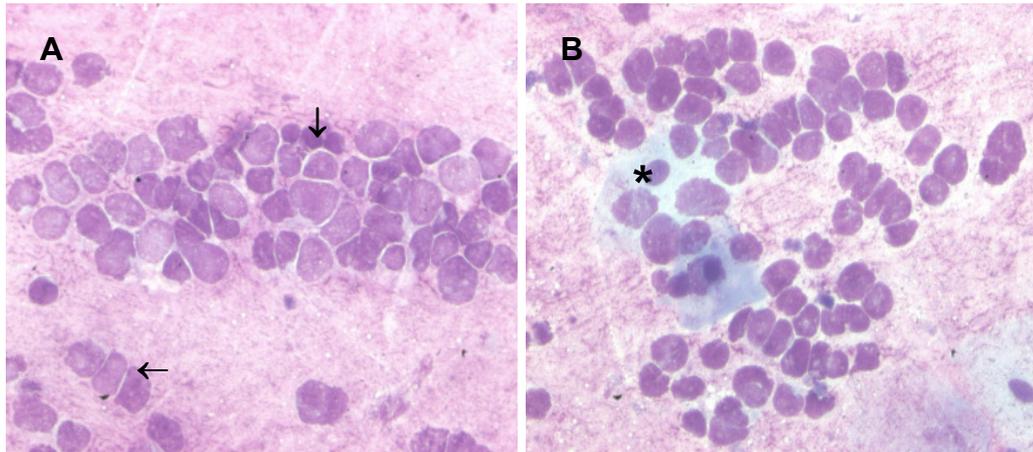


Bild 6 A und B

Bild 6 A zeigt einen großen Tumorzellverband eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit typischem moulding (Ineinanderschachteln). Das Chromatin ist teilweise sehr dicht und gleichmäßig sowie vakuolisiert. Ein schmaler Zytoplasmasaum ist noch bei einigen Zellen zu erkennen. Überwiegend besteht jedoch Nacktkernigkeit. Die Kerne weisen eine ausgeprägte

Polymorphie auf. Diese Tumorzellen (↓) sind den Lymphozyten ähnlich, aber größer als diese. Typisch für diesen Karzinomtyp ist auch das so genannte Geldrollenphänomen (←). Die Tumorzellen sind dicht hintereinander angeordnet.

In Bild 6 B sind ebenfalls Tumorzellverbände und einzeln liegende Tumorzellen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms zu erkennen. Zum Größenvergleich zu ortständigen Zellen des oropharyngealen Respirationstraktes dient eine Plattenepithelzelle (\*) der Mundschleimhaut: Der Kern ist oval, das Chromatin gleichmäßig verteilt. Das Zytoplasma ist hellblau und verdämmt.

Pat.: KM, Färbung: Giemsa, Bild 6 A: 400x, Bild 6 B: 1000x

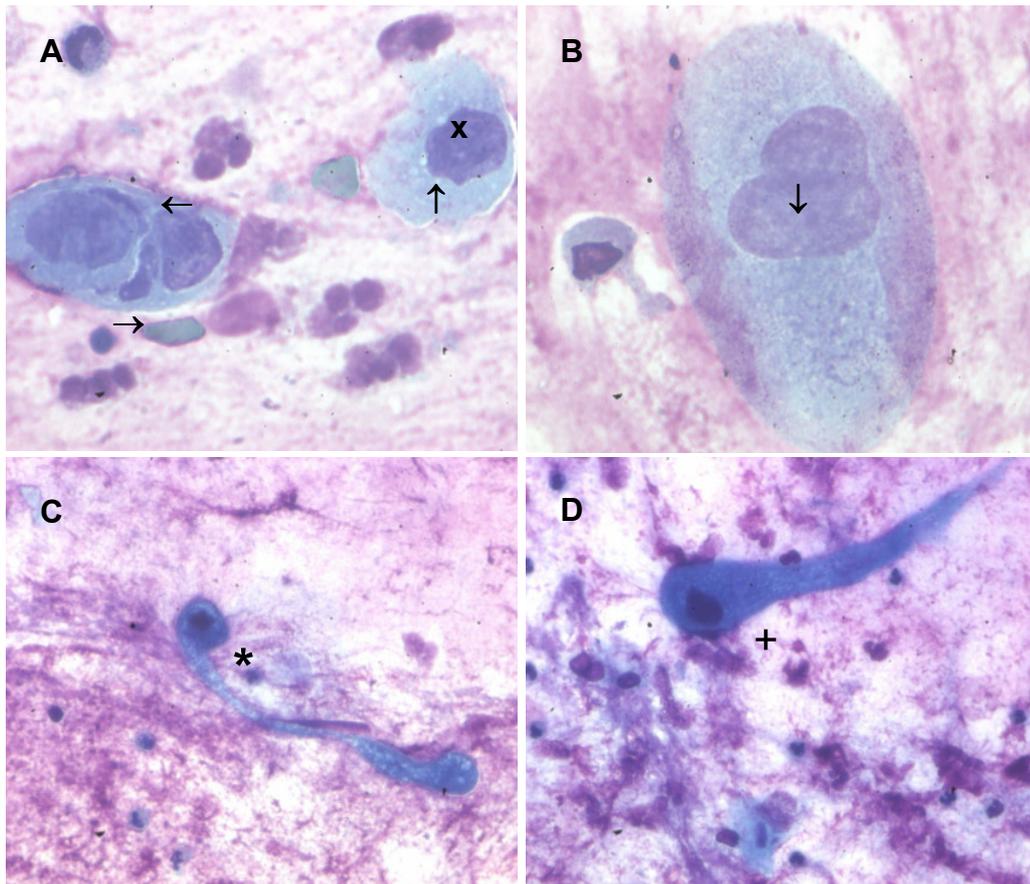


Bild 7 A, B, C und D

Diese Präparate zeigen Zellen eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms. In Bild 7 A ist eine einzelne Tumorzelle (x) mit unregelmäßig begrenztem hyperchromatischem Kern mit Ausstülpungen (↑) zu erkennen. Das Chromatin ist teilweise verdichtet. Das vakuolierte Zytoplasma hat eine hellblaue Farbe. Ein typisches Malignitätskriterium sieht man am linken Bildrand (←): die Zellphagozytose = Kannibalismus. Eine Tumorzelle „verschlingt“ eine andere Tumorzelle. (→) kennzeichnet eine Hornscholle. In Bild 7 B ist eine Tumorzelle mit zwei unterschiedlich großen Kernen abgebildet. Hier sind Nukleolen (↓) zu erkennen. Das Chromatin ist unregelmäßig teilweise aufgelockert. Die Bilder 7 C und D präsentieren typischerweise die Verhornungsmerkmale des Plattenepithelkarzinoms: Das Zytoplasma beider Tumorzellen ist stahlblau und vakuoliert. Die Kerne sind klein, pyknotisch und hyperchromatisch. In Bild C ist eine Schlangenzelle (\*), in Bild D eine Kaulquappenzelle (+) abgebildet. Pat.: BP, Färbung: Giemsa, Bild A und B: 1000x, Bild C und D: 400x

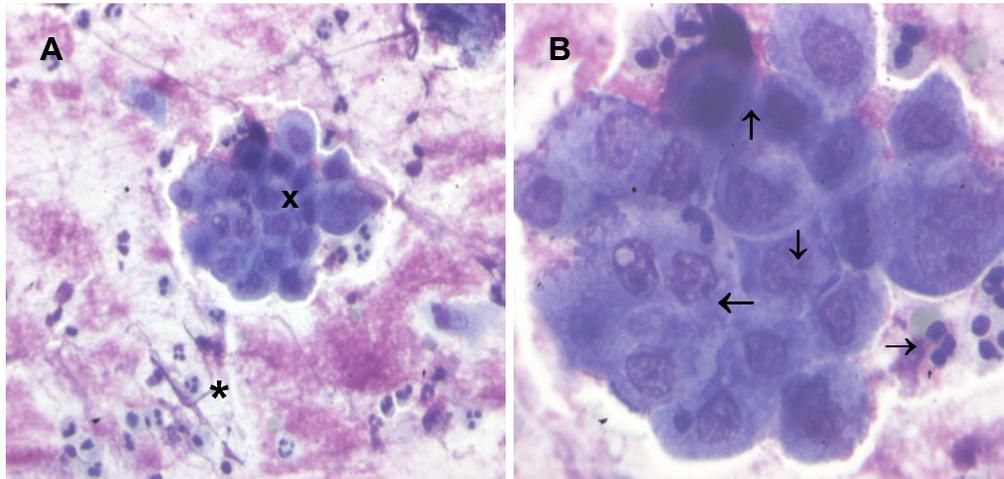


Bild 8 A und B

Die Bilder 8 A und B zeigen den Tumorzellverband eines Plattenepithelkarzinoms.

Bild 8 A: Um den Zellverband (x) ist durch die Giemsa-Färbung der Schleim violett dargestellt. Weiterhin sind Granulozyten und Lymphozyten zu finden (\*).

Bild 8 B: Die Zellgrenzen der Tumorzellen sind teilweise nicht zu trennen, so dass man eine Riesenzellstruktur (←) annehmen könnte (= Syncytium). Die relative Unschärfe am oberen Bildrand (↑) spricht für ein dreidimensionales Wachstum. Die Zellkerne der Tumorzellen sind unregelmäßig geformt, exzentrisch gelagert und besitzen 1–2 Nukleolen (↓). Die Kernmembran ist verdichtet. Das Chromatin ist hyperchromatisch und granulär. Mehrkernigkeit findet man am rechten Bildrand. Die Kern-Plasma-Relation ist zugunsten der Kerne verschoben. Das Zytoplasma der Tumorzellen ist schmutzigblau und schollig. Am linken Bildrand sieht man zum Größenvergleich zum Tumorzellverband einen Granulozyten (→).

Pat.: SD, Färbung: Giemsa, Bild 8 A: 400x, Bild 8 B: 1000x

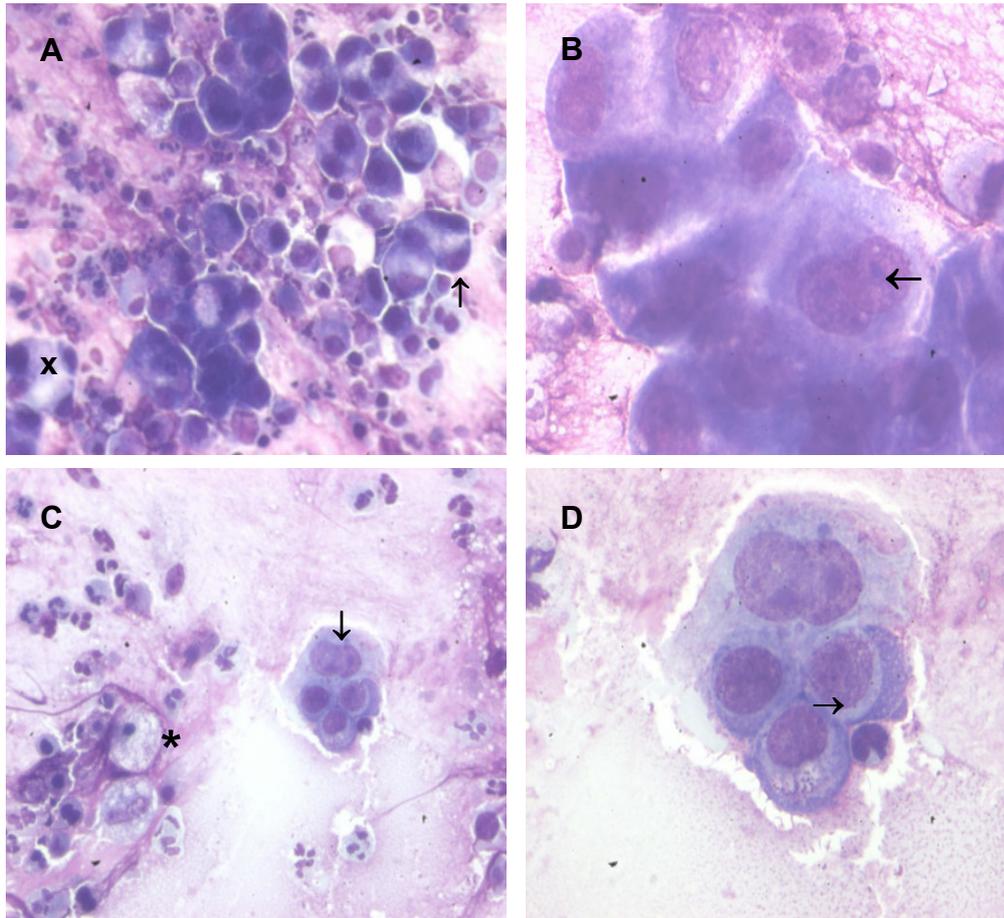


Bild 9 A,B,C und D

Bild 9 A zeigt Tumorzellverbände eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms, dass zytologisch nicht näher typisiert wurde.

Auffällig sind die Kerne mit unterschiedlicher Größe und Form, teilweise oval, nierenförmig und abgeflacht exzentrisch liegend (↑). Die Kern-Plasma-Relation ist zugunsten der Kerne verschoben. Das basophile Zytoplasma (x) ist weit und wolkig. Nukleolen sind nicht zu identifizieren. Die Tumorzellverbände liegen traubenförmig angeordnet. Bild 9 B zeigt einen anderen Tumorzellverband bei dem die Nukleolen (←) deutlich blau angefärbt sind. Das Zytoplasma ist graublau, teilweise vakuolisiert.

In Bild 9 C erkennt man einen Tumorzellverband (↓) in 400facher Vergrößerung. Links davon sieht man Alveolarmakrophagen (\*) mit schaumigem Zytoplasma und kleinen Kern. In Bild 9 D ist der Tumorzellverband in 1000facher Vergrößerung abgebildet. Die Zellgrenzen sind nicht deutlich abzugrenzen.

Die Nukleolen sind prominent, um die Kerne ist ein perinukleärer Hof (→) des Zytoplasmas zu erkennen. In Zusammenschau aller Präparate wurde durch die zytologische Sputumuntersuchung der Tumortyp eines nichtkleinzelligen Karzinoms ohne nähere Typisierung festgelegt, obwohl vor allem im Bild 9 A einige Kriterien für das Vorliegen eines Adenokarzinoms sprechen.

Pat.: BL, Färbung: Giemsa, Bild 9 A und Bild 9 C: 400x, Bild 9 B und Bild 9 D: 1000x

## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde der Wert der Sputumzytologie als diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms in enger Einbindung in die klinische Routinediagnostik untersucht. Dabei sollte vor allem die Frage beantwortet werden, welche diagnostische Sicherheit mit der vorgestellten Methode der Sputumzytologie zu erreichen war.

### **4.1 Methodische Probleme**

#### **4.1.1 Studiendesign**

Eines der Hauptkriterium für die Einbindung der Patienten in die Studie war das Vorhandensein von mindestens einer Sputumprobe mit ausreichender Qualität an 2 Untersuchungstagen, um einen Vergleich mit den invasiven Verfahren treffen zu können. Insgesamt konnten 21 % der 124 Patienten, das sind 26 Fälle, aus diesem Grund nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die Ursachen lagen einerseits in der ungenügenden Anleitung zur Sputumabgabe durch das Personal, mangelnder Kooperativität des Patienten und Unmöglichkeit der Expektion durch den Patienten aufgrund einer schlechten körperlichen Verfassung mit eingeschränkter Atemfunktion trotz vorbereitender Inhalation mit Kochsalzlösung.

Das Expektorat galt für die Sputumuntersuchungen als verwertbar und ausreichend, wenn es sich um solches aus den tieferen Atemwegen handelte. Hauptkriterium war das Vorhandensein von Alveolarmakrophagen. Bei weiteren 19 Fällen lagen eine bzw. zwei auswertbare Sputumproben vor, jedoch erfüllten diese Patienten nicht die in Kapitel 2.1 aufgeführten Einschlusskriterien.

Es konnten 79 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Die Einteilung der Patienten in die Karzinom- und Nicht-Karzinom-Gruppe wurde nach Beendigung der Untersuchungen zur statistischen Auswertung vorgenommen.

#### **4.1.2 Ergebnisse der Sputumzytologie in Abhängigkeit von der Anzahl der auswertbaren Untersuchungstage**

Das Konzept der Probenentnahme bestand darin, die erste Probe am Tag der bronchoskopischen Untersuchung vor dem Eingriff und am darauffolgenden Tag nach der Prozedur zu gewinnen, um einerseits eine schnelle Diagnose zu stellen und andererseits durch die Bronchoskopie und der damit verbundenen Irritation des Bronchialsystems sowie zusätzlichen vorbereitenden Inhalationen eine gute Qualität der Sputumproben zu erhalten. Die in der Tabelle 9 des Kapitels 3.6 dargestellten Ergebnisse zeigen jedoch keine Qualitätssteigerung in der Auswertbarkeit der Proben. Risse und Mitarbeiter stellten eher eine signifikant bessere Qualität von 8,5 % der präbronchoskopischen im Vergleich zu postbronchoskopischen Sputumproben fest [78].

Die Sensitivitätssteigerung der Sputumzytologie mit zunehmender Anzahl der Probenentnahme ist allgemein bekannt und wird mit 2–6 Tagen angegeben. Dabei liegen die Sensitivitäten der Studien am ersten Tag zwischen 18–59 % und steigen am 3. Tag auf höchstens 76 % [13, 78, 4, 39, 51, 74, 8, 86].

Oswald et al. konnten eine Sensitivitätssteigerung am 4. Untersuchungstag kumulativ auf 85 % erzielen [69]. Kawachi et al. erreichten ein Plateau am 4. und 5. Tag um die 50 % und eine hohe kumulative Rate bis 77,1% allerdings bis zum 6.Tag [39]. Eine Untersuchungsreihe von mehr als 3 Tagen scheint jedoch aufgrund der Datenlage nicht sinnvoll und eher kostenintensiv zu sein. Der Trend dieser Arbeit mit einer Steigerung der Sensitivität bei 2 Untersuchungstagen von 42,0 % auf 61,0 % ist abzusehen. Eine Verbesserung der Ergebnisse wäre sicherlich mit einem 3. Untersuchungstag zu erreichen gewesen und empfehlenswert.

Einige Autoren konnten zudem noch Sensitivitätssteigerungen von prä- und postbronchoskopischen Sputumuntersuchungen erzielen [12, 13, 36]. Diese liegen zwischen 18–72 % und wurden vor allem bei peripher lokalisierten Bronchialkarzinomen [12] und bei Adenokarzinomen [36] beobachtet.

### 4.1.3 Probengewinnung, -aufarbeitung, Färbung

Von grundsätzlicher Bedeutung für diese Arbeit war eine zeitnahe in den diagnostischen Ablauf integrierte Methode. Um die Ausbeute an Sputum guter Qualität zu erhöhen, erfolgte die Inhalation der Patienten mit 3 %iger Kochsalzlösung mittels Ultraschallvernebler an beiden Tagen. Diese Entscheidung beruhte auf einer Arbeit von Khajotia et al. 1991, bei der durch diese Methode eine Steigerung der Sensitivität von 53 % auf 84 % der Sputumuntersuchungen gezeigt werden konnte [41].

Agusti und Mitarbeiter konnten ebenfalls bei der Untersuchung peripherer Bronchialkarzinome mit Inhalation von 3 %iger Kochsalzlösung eine bessere Qualität und Ausbeute des Sputums erzielen [2]. Als Alternative kann die Inhalation mit einem Broncholytikum wie Bisolvon® oder einer höherprozentigen Kochsalzlösung (10 %ig) sich vorteilhaft auf das Ergebnis auswirken [20, 71].

Für die Probenaufbereitung und Färbung der Präparate wurde die für die Klinik etablierten und weniger aufwendigen Verfahren gewählt. Die in dieser Arbeit verwendete Ausstrichmethode ist unkompliziert und schnell. Sie bietet jedoch auch erfahrungsgemäß den Nachteil der subjektiven Materialselektion durch den Untersucher, der wenn er unerfahren ist leicht dazu neigt, dass gesamte Material zu verarbeiten. Die für eine Sputumprobe angefertigten Präparate eines Patienten können somit von erheblicher Menge sein.

Die von Saccomanno et al. gegebene Empfehlung auch blutiges Material zu verwenden, um eine höhere Ausbeute zu erzielen, deckt sich nicht mit unseren Erfahrungen [84]. Es bietet nicht die Garantie auf Tumorzellen im Ausstrich. Nachteilig für diese Methode ist die hohe Konzentration und Dichte von verschiedenen Zellen des Respirationstraktes, z.B. Entzündungszellen und Schleim. Diese und mögliche Blutzellen verursachen eine zusätzliche Verunreinigung der Präparate, welches die mäanderförmige Durchmusterung der Objektträger erschwert, zusätzlich Zeit kostet und vor allem Tumorzellen überdecken kann. Die Durchmusterung eines Präparates dauerte ca 20–30 Minuten, für jede Sputumprobe des Patienten wurden bis zu 10 Objektträger angefertigt.

Erkilic verglich in seiner Studie die Ausstrich- mit der Zellblockmethode. Er konnte eine deutlich niedrigere Sensitivität mit ersterer von 69,4 % versus 84,4 % erreichen. Jedoch empfahl er zur Steigerung der Sensitivität der Sputumzytologie beide Verfahren zu kombinieren. Dabei stellte er einen Vorteil der Ausstrichmethode her-

aus, die eine bessere Erkennbarkeit von Kern und Zytoplasma der Zellen bietet [18]. Die von einigen Autoren verwendete Ausstrichmethode [26, 70, 74, 77] gilt gegenüber anderen Aufbereitungsmethoden wie der Paraffineinbettungsmethode nach Kahlau, die ebenso von Zytologen [49] bevorzugt wird, oder der Saccomanno Methode als gleichwertig [84]. Für das Zellblockverfahren ist ein Mikrotom notwendig, welches nicht generell in einem klinischen zytologischen Labor vorhanden ist. Nachteilig ist weiterhin die durch die Schnittmethode artifiziell veränderten Zellen und Zellverbände [107]. Rizzo et al. konnten in einer Studie eine höhere Ausbeute an verdächtigen Zellen durch die Saccomanno Methode erreichen [81]. Eine alternative Aufbereitung bietet die Verwendung von Dithiothreitol®, die Zellen mit einem transparenten Hintergrund gut sichtbar macht, jedoch einen erheblichen Arbeitsaufwand fordert [96].

Die häufig durchgeführte und empfohlene Färbung für die Exfoliationszytologie ist die von Papanicolaou entwickelte Färbung. Dazu bedarf es aber eines hohen Zeitaufwandes. Weiterhin steht diese Färbung nicht in jedem klinischen Labor zur Verfügung. Die von uns gewählte schnellere und weniger aufwendige Giemsa-Färbung mit 20 Minuten Dauer ist für die Schnelldiagnostik wie allgemein bekannt besser geeignet. Die Giemsa-Färbung zu verwenden, war nicht nur wegen des Material- und Zeitfaktors Voraussetzung, sondern auch, da es sich um ein in dieser Klinik etabliertes Verfahren mit großer Routine und Erfahrung handelte. Diese Vorgehensweise wird im allgemeinen empfohlen [11, 26, 42, 50]. Diese Färbemethode ließ eine ausreichende Differenzierung von Kern und Zytoplasma zu und bot eine gute Abgrenzung zu anderen Bestandteilen des Respirationstraktes wie zum Beispiel von Pilzen. Bekannte Nachteile sind eine gewisse Milieuempfindlichkeit, ungenügende Transparenz und zytolytische Veränderungen und Verklumpungen durch die vorbereitende Trockenfixation der Präparate [107].

#### **4.1.4 Einstufung und zytologische Einteilung der Ergebnisse**

Die in Tabelle 1 des Kapitel 2.2 aufgezeigte vereinfachte Einstufung der Sputumergebnisse in Anlehnung an Zimmer [107] erwies sich als praktikabel. Nützlich bei dieser Wahl waren die Erfahrungen aus einer Vergleichsstudie von Holiday et al. zwischen mehreren Laboratorien und verschiedenen Untersuchern, die verdeutlicht,

dass ein zytologische Einteilung mit 6 Kategorien sich eher nachteilig auf die Ergebnisse auswirken kann [32]. Einige Autoren benutzen das für die Exfoliationszytologie übliche Schema nach Papanicolaou, welches in seinen 5 Kategorien, bezogen auf einen Tumortyp, den verschiedenen Zellformen und -veränderungen des Bronchialepithels und damit dem klinischen zytologischen Anspruch nicht gerecht werden kann [50]. Andere Untersucher gleichen dieses Schema ihren eigenen Ergebnissen an [102]. Zur zytologischen Einteilung der Bronchialkarzinome in dieser Arbeit wurde die nach Obiditsch-Mayer gewählt [50] (siehe Kapitel 1.10.1). Diese ist übersichtlich und an die histologische Einteilung der Bronchialkarzinome der WHO angepasst [63].

## **4.2 Epidemiologische Aspekte**

### **4.2.1 Geschlechtsverteilung und Rauchgewohnheiten**

Es wurden in dieser Arbeit insgesamt 58 Männer und 21 Frauen in die Studie eingeschlossen. Es handelte sich um eine zufällige Verteilung, da alle Patienten bei Verdacht auf einen Lungentumor untersucht wurden. Betrachtet man die Gruppe der 52 Patienten mit primären Bronchialkarzinomen, ergab sich ein Verhältnis von männlich zu weiblich von 3,3 : 1. Das entspricht in etwa der in der Literatur angegebenen Geschlechtsverteilung und damit einer höheren Häufigkeit des Auftretens der Bronchialkarzinoms bei Männern [31, 62, 51, 97].

Der höhere Anteil der Erkrankten in dieser Gruppe lag bei den Rauchern mit 71,2 % im Vergleich zu den Nichtrauchern mit 28,8 %. Dies widerspiegelt die ursächliche Rolle des Zigarettenkonsums bei der Entstehung des Bronchialkarzinoms. Diskutiert wird auch die steigende Zahl an Frauen, die aufgrund ihres veränderten Rauchverhaltens an einem Bronchialkarzinom erkranken [1]. Diese Untersuchungen konnten erwartungsgemäß diesen Trend nicht zeigen, der größte Teil an den rauchenden Patienten waren Männern (89,2 %).

Unter den Nichtrauchern ergaben sich keine Unterschiede in der Geschlechtsverteilung. Es können neben Zigarettenkonsum ebenso andere Faktoren wie zum Beispiel berufsbedingte Noxen (Asbest, Uran) eine Rolle bei der Entstehung des Bronchialkarzinoms spielen [29].

#### **4.2.2 Diskussion der Altersstruktur**

In der Altersgruppe der über 55-jährigen bis 75-jährigen erkrankte die größte Anzahl der Patienten an einem Bronchialkarzinom. Zu erwähnen ist hier ein Altersgipfel zwischen dem 66.–75. Lebensjahr. Dies deckt sich auch mit den Beobachtungen anderer Autoren [21, 25, 68, 39]. Eine Arbeit von Liang et al. zeigte ein mittleres Erkrankungsalter von 54 Jahren mit einem Gipfel zwischen dem 50.–59. Lebensjahr [51].

#### **4.2.3 Die Häufigkeit der klinischen Merkmale**

Aus Tabelle 4 des Kapitels 3.3 geht hervor, dass Symptome wie Husten, Auswurf und Dyspnoe in der Anamnese der erkrankten Patienten sowohl in der Karzinom- als auch in der Nicht-Karzinom-Gruppe gleichermaßen häufig vorkamen. Dabei handelt es sich um unspezifische Symptome, die nicht zwingend auf das Vorhandensein eines Bronchialkarzinoms hinweisen. Diese Symptome treten jedoch besonders bei zentral gelegenen malignen Lungentumoren auf, die häufig Irritationen des Bronchialsystems hervorrufen. Diskutiert wird, dass es sich dabei oft um kleinzellige Bronchialkarzinome handelt, die häufig zentral lokalisiert sind [106]. Eine Hauptschwierigkeit bei der frühen Diagnostik dieser Erkrankung sind das Fehlen spezifischer Symptome. Bereits bei der Hälfte aller diagnostizierten Patienten kann man zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen und damit eine fortgeschrittene Tumorerkrankung feststellen [72, 98]. So werden 65–80 % der Bronchialkarzinome erst ab Stadium III b diagnostiziert, wenn keine kurative Therapie mehr möglich ist [7]. Sekundäre Symptome, wie eine obere Einflusstauung und Thoraxschmerzen, sind bereits Ausdruck einer Tumormanifestation mit Metastasenentstehung [103]. Empfohlen wird eine weiterführende Diagnostik, wenn Beschwerden wie ein anhaltender Husten des Patienten über drei Wochen kombiniert mit oder ohne anderen Symptomen wie Leistungsinsuffizienz und Gewichtsabnahme und die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe (Raucher, chronische pulmonale obstruktive Erkrankungen) auftreten. Weiterhin sollte bei einer therapieresistenten Pneumonie ebenso an ein Bronchialkarzinom gedacht werden, da diese zu poststenotischen Entzündungen führen können [105].

### 4.3 Falsch positive Diagnosen

In dieser Arbeit wurde ein falsch positiver Befund erhoben. Das sind 1,3 %, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv. In diesem Fall wurden im Sputum Zellen gefunden, die Kriterien der Malignität aufwiesen und als Plattenepithelkarzinom mit Verhornung interpretiert wurden. Weitere Untersuchungsergebnisse sind im Kapitel 3.4.1 dargestellt. Unter der veranlassten antibiotischen Therapie bildeten sich die Befunde vollständig zurück, so dass anhand des klinischen Verlaufes ein maligner Prozess ausgeschlossen wurde. Als Ursache für die Fehlinterpretation des Zellbefundes kommt sicherlich der schwer entzündliche Prozess in Betracht, der zu reaktiven Zellveränderungen geführt hat. Eine zytologische Untersuchung ermöglicht nicht die Beurteilung des Verhaltens eines Prozesses zu seiner Umgebung, das liegt in der Natur dieses Untersuchungsverfahrens. Der vorliegende Fall zeigt, dass für die Interpretation eines zytologischen Befundes immer eine exakte Kenntnis der Klinik notwendig ist. Auch sollten bei solchen Fällen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um z. B. im Verlauf ein okkultes Karzinom auszuschließen.

Die Zahlen der falsch positiven Diagnosen, das bedeutet, in der zytologischen Sputumuntersuchung wurden Tumorzellen beschrieben ohne jeglichen Nachweis eines Tumors, reichen in der Literatur von 0 bis 24 % [38, 48, 69, 100, 102]. Als Ursachen werden immer wieder reaktive Veränderungen des Bronchialepithels durch chronische Entzündungen und obstruktive Lungenerkrankungen angeführt [24]. Es kommt zur Überbewertung intraepithelialer Läsionen, Plattenepithelmetaplasien, Zelltypen sowie des Carcinoma in situ [61, 86, 102]. In einer Arbeit von Saito et al. wurden in Sputumuntersuchungen Tumorzellen nachgewiesen, jedoch diagnostizierte man neben Bronchialkarzinomen auch Karzinome der Nasennebenhöhlen, der Schilddrüse, des Larynx und Mesopharynx [85]. Aus diesem Grund spielt generell die enge Zusammenarbeit des Zytologen mit dem Kliniker eine große Rolle. In zwei Fallbeschreibungen von Ritter et al. wurden durch die zytologischen Untersuchungen des Sputums und der Abstriche von Bürste und Bronchoalveolären Lavage (BAL) falsch positive Diagnosen eines Plattenepithelkarzinoms gestellt. Es handelte sich aber histologisch einerseits um eine Plattenepithelmetaplasie und im anderen Fall um ein Non-Hodgkin-Lymphom. Gleichzeitig unterstreicht der Autor die Fehlinterpretationen von Plattenepithelmetaplasien als Plattenepithelkarzinom und degenerative Lymphozyten als kleinzelliges Bronchialkarzinom [79]. Lawther et al. wie-

sen in einem Fallbericht auf eine falsche Diagnose eines Adenokarzinoms durch die Sputumzytologie hin. Im Resektionspräparat wurde aber ein Lungeninfarkt nachgewiesen [47]. Agusti et al. erwähnten in ihrer Arbeit einen falsch positiven Befund, bei dem es sich um einen pseudoinflammatorischen Tumor gehandelt hatte [2]. Weitere Ursachen falsch positiver Diagnosen, neben den vielen Reaktionsformen des Bronchialepithels, liegen in der mangelnden Erfahrung der Untersucher und in zytolytischen Veränderungen des Materials während der Probengewinnung und –verarbeitung [19]. Die zytolytischen Veränderungen wie Vakuolisierung, Nacktkernigkeit, Kernschwellungen und Vergrößerungen der Nukleolen werden einerseits durch die zelluläre Autolyse bedingt, denen die Zellen bis zur Aufbereitung unterliegen. Auf der anderen Seite spielen Fixations- und Präparationsartefakte eine Rolle bei Fehlinterpretationen der Zellen [107]. Eine Vermeidung oder Reduktion falscher Diagnosen kann durch die Einbindung eines zweiten Untersuchers, die Korrelation mit klinischen Gesichtspunkten und eine weiterführende Diagnostik erreicht werden.

Eine weitere Ursache falsch positiver Diagnosen sind das okkulte Karzinom und das Carcinoma in situ. Ersteres bietet Tumorzellen im Sputum, ist aber röntgenologisch und durch invasive Methoden nicht nachweisbar. Beim Carcinoma in situ handelt es sich um ein auf die Bronchialwand lokal beschränktes, nicht infiltrativ wachsendes Karzinom [66]. In einer Studie von Melamed et al. wurde unter 4000 männlichen Zigarettenrauchern in 7 Fällen Tumorzellen bei einem Carcinoma in situ sowie ein bereits beginnendes Tumorstadium nachgewiesen. Bei 9 Männern wurde ein Bronchialkarzinom ohne radiologischen Nachweis festgestellt. Die Diagnose des Karzinoms durch eine Bronchoskopie konnte erst innerhalb von 1–18 Monaten gestellt werden [58]. Nasiell et al. erwähnten in einer Studie ein Diagnoseintervall zwischen der positiven Sputumuntersuchung und der Feststellung durch radiologische, bronchoskopische und/oder histologische Untersuchungen von 2 Monaten bis 9 Jahren [67]. In einer Arbeit von Saccomanno et al. konnten bei 9 von 24 Fällen von Uranarbeitern über Jahre atypische Metaplasien des Bronchialepithels nachgewiesen werden, die später als Karzinome klinisch manifest wurden [83]. Aus diesem Grund sollten bei solchen Fällen eine weiterführende Diagnostik und Kontrollen erfolgen sowie mit neueren Verfahren, wie der quantitativen Zytometrie und Autofluoreszenzbronchoskopie, kombiniert werden [46].

## **4.4 Diskussion der Karzinom-Gruppe**

### **4.4.1 Häufigkeiten des histologischen Typs und Lokalisation der Bronchialkarzinome**

Die in dieser Studie trotz kleiner Fallzahl von insgesamt 52 primären Bronchialkarzinomen diagnostizierte hohe Anzahl von nichtkleinzelligen mit 75 % und das geringere Vorkommen von kleinzelligen Bronchialkarzinomen mit 17,3 % deckt sich mit den Angaben in der Literatur. Es werden die Häufigkeit der nichtkleinzelligen mit 75–80 % und der kleinzelligen Tumore mit 15–25 % angegeben [44, 63, 106].

Der häufigste histologische Typ der nichtkleinzelligen Karzinome war das Plattenepithelkarzinom mit 46,2 %, die hauptsächlich zentrale Lage im Bronchialsystem (11 von 18 Fällen) wurde ebenso wie die vornehmliche zentrale Lokalisation des kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit 6 von 9 Fällen in der Literatur bestätigt [76]. Das Adenokarzinom war in dieser Arbeit mit 25,6 % der zweithäufigste Tumor und lag gleichermaßen zentral und peripher. In einer Untersuchung von Tanaka et al. von 154 Patienten war das Adenokarzinom mit 75 Fällen der häufigste Tumor [95]. Diskutiert wird eine steigende Inzidenz dieses Tumortyps, welcher hauptsächlich Frauen betreffen soll, die nicht rauchen [62, 63, 76].

### **4.4.2 Vergleich der Sputumzytologieergebnisse mit dem durch die invasiven Verfahren verifizierten histologischen Typ sowie dem Ort des Tumorgeschehens**

Die in dieser Studie erreichte Zahl von 29 zentralen und 23 peripheren Bronchialkarzinomen entspricht nicht den in der Literatur angegebenen Daten. Möglicherweise lag es an der geringen Fallzahl. Allgemein wird die Häufigkeit der zentralen Bronchialkarzinome mit 70–80 % und der peripheren Bronchialkarzinomen mit 20–30 % beziffert [30]. Eine Ursache dafür ist das häufigste Vorkommen von Plattenepithelkarzinomen und des kleinzelligen Karzinoms mit vorwiegend zentraler Lokalisation. Beide Karzinomtypen entstehen besonders dort, wo die Konzentration von Noxen wie Nikotin im Bronchialsystem am höchsten ist [76].

Durch die zytologische Sputumuntersuchung gelang in dieser Arbeit der Nachweis

von malignen Zellen bei allen diagnostizierten Bronchialkarzinomen in 53,8 % der Fälle. Die höchste Zahl positiver Befunde lag bei den zentralen Bronchialkarzinomen mit  $n = 18$ , das sind 62,1 %. Kawachi et al. konnten in einer Studie mit 103 Patienten eine höhere Ausbeute von positiven Diagnosen, 84,9 % bei zentralen gegen 57,1 % bei peripheren Bronchialkarzinomen, erreichen. Es wurde aber die zentrale Lokalisationsgrenze oberhalb der Subsegmentbronchien festgelegt [39]. In dieser Studie wurde die bronchoskopische Sichtbarkeit der Tumoren als Kriterium angegeben. Einige Autoren stellten eine erhöhte Trefferquote an Tumorzellen in Bezug zur zentralen Lage der Bronchialkarzinome fest [69, 88]. Andere Studien wiederum zeigen in der erreichten Sensitivität der Sputumzytologie keine Abhängigkeit von der Tumorklassifikation [8, 16].

Erwartungsgemäß gelang in Bezug auf den histologischen Typ der Nachweis von Tumorzellen am häufigsten beim Plattenepithelkarzinom, dem nichtkleinzelligen Karzinom ohne nähere Typisierung und dem kleinzelligen Karzinom. Ähnlich Ergebnisse erzielten Arbeiten anderer Autoren [37, 102]. Die besseren Ergebnisse bei Plattenepithelkarzinomen und kleinzelligen Karzinomen liegen in der hohen Exfoliationstendenz dieser Tumortypen [90].

Liang et al. konnten in Untersuchungen von 161 Patienten eine höhere Ausbeute von Plattenepithelkarzinomen und kleinzelligen Karzinomen und eine geringere Trefferzahl von Adenokarzinomen nachweisen [51]. In diesen Untersuchungen konnten nur 3 von 10 Adenokarzinomen als maligne erkannt werden. Eine Erklärung dafür kann die spärliche und nur zeitweise Exfoliationstendenz dieser Tumortypen sein. Aus diesem Grund werden mehrere Untersuchungsreihen empfohlen [19]. Dass ein Tumornachweis auch bei peripheren Bronchialkarzinomen auch zu einem geringen Teil gelingen kann, zeigen die Ergebnisse. Es konnten in 43,5 % der peripher gelegenen Tumoren maligne Zellen gefunden werden. Wenn man die seltenen und auch durch die Sputumzytologie kaum nachweisbaren Karzinome wie das adenozytische, anaplastisch sarkomatoide Karzinom und der Karzinoidtumor aufgrund kleiner Fallzahlen ( $n = 3$ ) vernachlässigt, ergibt sich eine gleiche Anzahl von nicht diagnostizierten peripheren Bronchialkarzinomen. Ein tragende Rolle der Sputumzytologie bei der Diagnostik peripherer Bronchialkarzinome stellte Sing et al. in einer Studie heraus. Dabei konnte eine höhere Sensitivität der Sputumzytologie gegenüber der Bürste bei der Bronchoskopie erreicht werden [92].

Es ist allgemein bekannt, dass durch zytologische Sputumuntersuchungen auch

periphere Bronchialkarzinome erfasst werden können [38]. Untersuchungen von Agusti und Mitarbeitern zeigten eine Sensitivität bei peripheren Bronchialkarzinomen von 48 % [2]. Castella et al. konnten in einer Studie zur Untersuchung von postbronchoskopischen Sputumproben 25 % der peripheren Bronchialkarzinome nur durch diese Methode nachweisen [12].

#### **4.4.3 Falsch negative Diagnosen**

Die Rate der falsch negativen Resultate lag in dieser Arbeit bei 43,1 % in Bezug auf die 58 Patienten der Karzinom-Gruppe. Es handelte sich um 24 Patienten mit primären Bronchialkarzinom und um einen Fall aus der Gruppe der malignen Zweittumoren. Bei den primären Bronchialkarzinomen waren es 11 zentrale und 13 peripher gelegene Tumoren. Es wurden in jeweils 7 Fällen das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom sowie in jeweils 3 Fällen das nichtkleinzellige Karzinom ohne nähere Typisierung und das kleinzellige Karzinom nicht als maligne erkannt. Diese Ergebnisse könnten auf die Unabhängigkeit zwischen Lokalisation des Tumors sowie dem histologischen Tumortyp und der Trefferquote an Tumorzellen schließen lassen. Unter die falsch negativen Diagnosen zählen ebenfalls in zu vernachlässigender Anzahl die selten Tumoren, wie das adenozytische Karzinom, das anaplastisch sarkomatoide Karzinom und der Karzinoidtumor. Das adenozytische Karzinom zeichnet sich durch eine schlechte bzw. gänzlich fehlende Exfoliation aus. Endoskopisch ist es in der Regel durch eine Vorwölbung intakter Bronchialschleimhaut charakterisiert und kann nur durch eine tiefe Probeexzision oder Nadelbiopsie diagnostiziert werden. In der Gruppe der malignen Zweittumoren konnte durch die zytologische Sputumuntersuchung ein Fall nicht geklärt werden. Es handelte sich um die peripher gelegene Metastase eines Nierenzellkarzinoms, siehe Kapitel 4.3.5. Zu beachten ist die geringe Fallzahl der Studiengruppe, aufgrund dessen auf die Auswertung zwischen Tumorstadium (TNM) und Sputumzytologieergebnissen verzichtet wurde. Weiterhin sollte man beachten, dass von den 52 Fällen der Bronchialkarzinome 7 Tumore so peripher gelegen waren, dass nur durch eine Operation mit Probeentnahme die Diagnose gestellt werden konnte. Es war nur in einem Fall die Sputumzytologie in der Lage, den Tumortyp zu ermitteln. Für falsch negative Diagnosen gibt es weiterhin laut vieler Autoren mehrere Ursachen, die auch für die-

se Arbeit in Betracht kommen und mehr oder weniger zu beeinflussen waren:

1. Häufig genannt werden Stenosen, Kompressionen und Obstruktionen sowie Entzündungen des Bronchialsystems. Die pathologischen Zellen des eitrigen oder blutigen Sputums können die Tumorzellen im Präparat überdecken [42, 107].
2. Die vorwiegend periphere Lage eines Tumortyps oder die spärliche Exfoliationsneigung, wie die des Adenokarzinoms, kann die Diagnose erschweren [77].
3. Das Vorkommen von unzureichendem Material, welches nicht aus dem Bronchialsystem, sondern aus dem oberen Respirationstrakt stammt, kann die Ausbeute an verwertbaren Proben vermindern. Einige Autoren geben dabei die Rate von falsch negativen Diagnosen zwischen 9,7 bis zu 40,3 % an [15, 16, 23]. Bezugnehmend auf Tabelle 10 des Kapitels 3.6 waren es im Vergleich zu den richtig positiven Diagnosen ungefähr die gleiche Anzahl der Patienten, die nur an einem Tag und eine geringere Menge an Patienten die an 2 Tagen eine ausreichende Sputumqualität hatten.
4. Eine weitere Rolle spielt das vorwiegend intramuköse Wachstum von kleinzelligen und undifferenzierten Tumoren, so dass keine Tumorzellen abgehustet werden können. Ebenso bekannt ist die leichte Vulnerabilität von Karzinomzellen kleinzelliger Bronchialkarzinome, die auf dem Weg durch das Bronchialsystem stärker der Zytolyse unterliegen als andere Tumore. In Präparaten kann die vermehrte Nekroseneigung von Plattenepithelkarzinomen mit viel untergegangenen Zellmaterial die Tumorzellsuche erschweren [107].
5. Weiterhin können durch eine unsachgemäße technische Aufbereitung der Sputumproben eine Autolyse und Degeneration der Karzinomzellen entstehen [42].

Nach unseren Erfahrungen ist die in dieser Arbeit erreichte Prozentzahl von falsch negativen Diagnosen vor allem auf die nur an 2 Tagen durchgeführten Untersuchungen zurückzuführen sowie auf weitere methodische Probleme. Böcking et al. schließen durch eigene Arbeiten und in einer Vergleichsstudie anderer Autoren eine Abhängigkeit der Trefferquote vom Tumortyp, der Lokalisation und dem Tumorstadium aus und sehen eine Verbesserung der falsch negativen Raten in einer ausrei-

chenden Zahl an mindestens 3 Untersuchungstagen [8].

#### **4.4.4 Diskussion über die Ergebnisse zytologischer Typisierungen im Vergleich zum histologischen Typ**

Für die Entscheidung zur Therapieeinleitung ist die zytologische und histologische Untersuchung mit der Differenzierung in kleinzellige und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome notwendig. Diesen Anspruch erhebt natürlich auch die Sputumzytologie. In 92,8 % der Fälle war durch die zytologische Sputumuntersuchungen diese Differenzierung möglich. Eine wesentliche Ursache einer eingeschränkten Typengenauigkeit sind autolytische Zellveränderungen der Tumorzellen im Sputum. Ein Nachteil der Zytologie und vor allem der Sputumzytologie ist die beschränkte Beurteilung des Tumors, das heißt, es können durch beide Verfahren nur Zellen untersucht werden. Die Histologie dagegen ermöglicht die Beurteilung des umliegenden Gewebes. So entstehen Differenzen in der Typisierung bei Kombinationstumoren, die zum Beispiel aus kleinzelligen Anteilen und Zellen eines Plattenepithelkarzinoms bestehen [61]. Truong und Mitarbeiter fanden in einer Arbeit die größte Typengenauigkeit bei Sputumuntersuchungen beim Plattenepithelkarzinom (93 %) und kleinzelligen Karzinom (89 %) heraus. Weiterhin wurde einerseits das unterschiedliche Färbeverhalten des Zytoplasmas der einzelnen Tumoren und andererseits die histologische Heterogenität (bis zu 30 %) der Bronchialkarzinome sowie deren Schwierigkeiten in der Unterscheidung der Differenzierungsgrade herausgestellt [102]. Einige Zytologen konnten in Untersuchungen eine Übereinstimmung zwischen Sputumzytologie und Histologie von 80–84 % erreichen, dabei lag die höchste Rate bei den Plattenepithelkarzinomen und kleinzelligen Karzinomen vor den Adenokarzinomen [42, 69]. Im allgemeinen ist aufgrund der Heterogenität und Variationsbreite der Bronchialkarzinome zu einem Drittel der Fälle eine Subtypisierung der nichtkleinzelligen Karzinom durch Zytologie und Histologie nicht möglich. Um eine Optimierung in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms zu erreichen, wird eine Kombination aus zytologischen und histologischen Untersuchungsverfahren empfohlen [26, 98].

#### **4.4.5 Sputumzytologieergebnisse der Gruppe der malignen Zweittumoren und Tumorrezidive**

Die zum Restaging nach Behandlung eines Bronchialkarzinoms eingewiesenen Patienten wurden ebenfalls der zytologischen Sputumuntersuchung zugeführt. In allen 3 Fällen konnten maligne Zellen nachgewiesen werden. Die Sputumzytologie könnte in solchen Fällen als Zusatzuntersuchung, falls der Patient keiner invasiven Diagnostik zugeführt werden kann, zur Verfügung stehen.

Bei der Suche nach Metastasen eines Primärtumors kann die zytologische Untersuchung des Sputums nur eingeschränkt hilfreich sein, da nur 40–50 % der Lungenmetastasen Tumorzellen exfolieren. Am häufigsten exfolieren Metastasen vom Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, von Adenokarzinomen des Kolons und der Mamma sowie von Lymphomen und Leukämien [107]. Truong und Mitarbeiter konnten bei peripheren Bronchialkarzinomen und Metastasen eine höhere Sensitivität von 80 % bei der Bronchoskopie mit Probenentnahme mittels Bürste im Gegensatz zur Sputumzytologie von 60 % erreichen [102, 20]. Die transthorakale Feinnadelbiopsie ist dafür wohl das erfolgreichere Verfahren [14].

So sollte das negative Ergebnis der Suche nach Tumorzellen im Sputum einer peripher gelegenen pulmonalen Metastase eines Nierenzellkarzinoms sowie das nicht eindeutige Ergebnis der Sputumzytologie beim Fall des Morbus Hodgkin entsprechend gewertet werden. Im letzteren Fall konnte erst der operative Eingriff eine Diagnose sichern. Manoharan konnte 1984 bei 2 Fällen von pulmonalen Metastasen eines Non-Hodgkin-Lymphoms Lymphomzellen im Sputum nachweisen [52]. Es ist eine große Herausforderung und bedarf eines erfahrenen Zytologen, bei Non-Hodgkin- und Hodgkin-Erkrankungen mit primärer oder sekundärer pulmonaler Beteiligung Lymphomzellen von reaktiven Lymphozyten zytologisch zu unterscheiden [14]. Bei dem Patienten mit trachealer Fistel eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus war die Sputumzytologie hilfreich. Durch die Bronchoskopie konnte der Tumor eindeutig identifiziert werden. Die Tumorgenese war über einen längeren Zeitraum bekannt. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten und des vorliegenden Zellbefundes konnte auf eine erneute Bronchoskopie verzichtet werden.

## 4.5 Sensitivität und Spezifität

In der vorgelegten Arbeit konnten bei 79 Patienten mit der zytologischen Sputumuntersuchung von 2 Tagen eine Sensitivität von 57 % und eine Spezifität von 95 % erreicht werden. Der positive prädiktive Wert betrug 97 %, der negative prädiktive Wert lag bei 44,0 %. In der Literatur schwanken die Sensitivitätswerte erheblich zwischen 22 % und 85 % [2, 3, 8, 15, 16, 51, 74, 75, 88, 36, 37, 95]. Die Ursachen sind multifaktoriell und liegen an den unterschiedlichen studieneigenen Untersuchungsmethoden, den Präparationstechniken, verschiedenartigen Problemstellungen, am Patientengut und an den Erfahrungen der Zytologen. Erkilic et al. konnten z.B. mit der Ausstrichmethode eine Sensitivität von 69,4 % und mit der Zellblockmethode von 84,4 % sowie eine Spezifität von 99,5 % versus 100 % erreichen [18]. Murray et al. (5%) und Gledhill et al. (36%) untersuchten in ihren Studien mit erreichten Sensitivitäten von 5 % und 36 % entweder zu wenig Patienten mit Bronchialkarzinomen oder hatten nur eine geringe Anzahl von Proben zur Verfügung [24, 64].

Die ermittelte Sensitivität von 57 % liegt unterhalb der von einigen Autoren berechneten Mittelwerte aus vielen Studien von 64,5 % [8] und 66 % [80]. Die hohe Spezifität mit 95 % ähnelt der von beiden Autoren angegeben von 97,9 – 99 %. Dies und der erzielte positive prädiktive Wert von 97% sprechen für die Zuverlässigkeit dieser Methode, wenn Tumorzellen diagnostiziert wurden, der Patient an einem Bronchialkarzinom erkrankt war. Die falsch positive Rate lag bei nur 1,3 %.

Der die niedrige Sensitivität und den negativen prädiktiven Wert von 44% erheblich beeinflussende Faktor, die hohe Zahl an falsch negativen Diagnosen von 43,1 %, wird in Kapitel 4.3.3 kritisch bewertet. Zusätzlich spielen die geringe Fallzahl der Studie mit 79 Patienten und die nur an 2 Tagen durchgeführten Untersuchungen eine große Rolle an der mäßigen Ausbeute an malignen Befunden. Augusti et al. ermittelten in einer Studie über die zytologische Sputumuntersuchung von peripheren Bronchialkarzinomen ähnliche Ergebnisse [2].

## 4.6 Diskussion des Bildanhangs

Die Bilder 1 und 2 (jeweils A und B) demonstrieren Zellbilder, die man häufig bei zytologischen Sputumuntersuchungen findet. Die primäre Einordnung eines Präparates als wertvoll und auswertbar richtet sich nach dem Auffinden von Alveolarmakrophagen. Diese exfolieren mit oder ohne Phagozytose von den Alveolarwänden in die Alveolarräume. Durch die Phagozytose von endogenen und exogenen Partikeln erscheint das Zytoplasma in der Giemsa-Färbung oft schmutzig grau-blau. Typisch ist auch die straßenartige Lagerung der Zellen im Ausstrich. Das vakuolierte Zytoplasma ist Ausdruck einer Beladung mit Cholesterinpartikeln [107]. Flimmerzellen, als Bestandteil des Bronchusepithels, waren wie in den Abbildungen 2 A und B gezeigt, in den Präparaten eher selten zu finden. Das liegt daran, dass diese Zellen vorwiegend der Autolyse zum Opfer fallen [50]. Entzündungszellen wie Granulozyten und Monozyten treten eher häufig und in größeren Mengen auf und stellen vor allem bei der von uns verwendeten Ausstrichmethode ein erhebliches Problem dar, da sie das Zellbild zusätzlich zum Schleim überlagern. Die Lymphozyten hingegen sollten besonders Beachtung finden, um sie von Zellen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms zu unterscheiden. Pilzfäden (siehe Abbildung 1B) sind nicht nur im Sputum zu finden, welches aus dem oropharyngealen Bereich stammt, da *Candida* zur normalen Mundflora gehört, sondern auch bei Patienten mit chronischen Entzündungen mit langer Antibiotika- oder Kortikoidanamnese sowie bei immunsupprimierten Patienten. Die in den Bildern 1A, 3A und 3B sichtbaren Plattenepithelien stammen aus den oberen Atemwegen, am ehesten aus dem Mundbereich. Das Zytoplasma der oberflächigen Zellen der Mundschleimhaut ist im Vergleich mit den Epithelzellen der tieferen Atemwege in der Giemsa-Färbung hellblau bis leuchtendblau angefärbt und fast transparent. Die Kerne sind klein, rund oval und oft pyknotisch. Diese Zellen kommen im Sputum häufig vor, weil sie ebenso wie andere Zellen expektoriert werden. Weitere Zellen des Plattenepithels wie die der Intermediärzone oder die Basalzellen besitzen weniger Zytoplasma und liegen vor allem in Verbänden vor. In den Bildern 3 A und B sieht man typische Präparate von Sputumproben mit unzureichender Qualität. Der Hintergrund erscheint durch den Speichel des Patienten wässrig. Alveolarmakrophagen sind nicht zu finden.

Der Zellbefund der Abbildung 4 wurde als Plattenepithelkarzinom mit Verhornung interpretiert. Es handelt es sich um eine falsch positive Diagnose. Die weiteren Un-

tersuchungsergebnisse und Interpretationen sind in Kapitel 3.4.1 sowie 4.3 dargestellt. In der Giemsa-Färbung erscheint das Zytoplasma verhornender Tumorzellen als stahlblau. Diese abnormen Formen der Zellen, wie z.B. die einer Kaulquappenzelle ähnliche (mit einem Pfeil gekennzeichnet), kann ein Hauptkriterium für Malignität sein [11]. Die Zellkerne sind zum Teil pyknotisch und hyperchromatisch. Nukleolen sind nicht zu erkennen, diese stellen aber auch nur ein Malignitätskriterium dar, wenn sie abnorm verändert sind. Die Zellkerne sind von unterschiedlicher Größe. Der hier dokumentierte Befund lässt auch retrospektiv keinen Zweifel an der Malignität. Bei fehlendem Nachweis eines malignen Tumors handelt es sich aber offensichtlich als Folge der Entzündung um schwer dysplastisch veränderte Zellen. Die Bilder 5 A und B sowie 6 A und B zeigen typische Zellbilder von kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Das charakteristische der Tumorzellverbände ist die mosaikartige Lagerung der Zellen zueinander, das sogenannte moulding. Jedoch stellt das kein absolutes Malignitätskriterium dar [11]. Differentialdiagnostisch kommen auch Kernansammlungen von degeneriertem Zylinderepithel oder Basalzellen in betracht, es fehlen aber die Kernpolymorphie und das Ineinanderschachteln der Zellen. Ebenso typisch ist auch der Zytoplasmamangel, so dass man von Nacktkernigkeit spricht. In der Giemsa-Färbung sind die Kerne oft blassrot oder rosafarben, spricht pink-staining, angefärbt, wie es in den Bildern 5 A sowie 6 A und B zu sehen ist. In Bild 5 B ist das Chromatin der Zellkerne retikulär und teilweise vakuolisiert. Dies ist auf Chromatinverklumpungen zurückzuführen [107].

Repräsentanten des verhornenden reifen Plattenepithelkarzinoms sind in den Bildern 7 C und D zu erkennen. In der Giemsa-Färbung ist das Zytoplasma der Tumorzellen stahlblau, in der häufig verwendeten Papanicolaou-Färbung leuchtend orange. Dieser Tumortyp ist von Formenreichtum geprägt, Schlangenzellen und Kaulquappenzellen sind nur einige Beispiele. Die Kerne sind pyknotisch und strukturlos. Diese Einzelzellen exfolieren häufig von den oberflächigen Schichten des Tumors. Jedoch sollte differenzialdiagnostisch an Plattenepithelmetaplasien gedacht werden. Die Kerne sind nicht hyperchromatisch und in Form und Größe relativ gleich, siehe Bild 4. Der Kannibalismus zweier gleicher Tumorzellen, wie in Bild 7 A zu sehen, ist immer pathologisch und ein Malignitätskriterium. Nach dem Stadium der Adhäsion, folgt das Verschlingen der Tumorzelle durch eine andere bis zur kompletten Auflösung. Der Tumorzellverband der Bilder 8 A und B stammt möglicherweise aus den tieferen Schichten. Die Tumorzellen sind von basalzellartiger

oder polygonaler Form. Die Wände der Kerne sind hyperchromatisch, erscheinen auch perlschnurartig verdichtet. Nukleolen sind deutlich zu erkennen. Das Chromatinstmuster ist grobschollig. Die Zellgrenzen sind unscharf [11, 107].

Die in den Bildern 9 A bis D abgebildeten Tumorzellverbände wurden als nichtkleinzelliges Karzinom eingestuft. Die Zellen erfüllen die Kriterien der Malignität. Dass es sich zytologisch um ein Adenokarzinom handeln könnte, lässt sich aus Bild 9 A ableiten. Deutlich erkennt man die exzentrische Lage der Kerne mit ovaler bis nierenförmiger Form. Das Zytoplasma ist weit, basophil und wolkig. Die Zellverbände liegen azinusartig vor [50]. Die zytologische Untersuchung des bronchoskopisch gewonnenen Materials erbrachte den Nachweis von Tumorzellen eines nichtkleinzelligen Karzinoms, eine histologische Aufarbeitung des Materials wurde nicht durchgeführt.

#### **4.7 Schlussfolgerungen**

Die Sputumzytologie nimmt als diagnostisches Verfahren mit langer Tradition in der heutigen klinischen Routine keinen großen Stellenwert mehr ein. Mit der Einführung der Bronchoskopie und anderer Materialentnahmetechniken aus Lungenprozessen, wie die transthorakale Feinnadelbiopsie, gibt es schnellere und sensitivere Verfahren, die eine gezielte Biopsie vom Ort des Geschehens möglich machen [94, 39]. Die Bronchoskopie mit den unterschiedlichen Methoden der Probengewinnung (transbronchiale Feinnadelbiopsie, Bronchiallavage, Zangen- und Nadelbiopsie, Bürstenabstriche) und zytologischen und histologischen Untersuchungen liegt mit einer Sensitivität von 86–96 % noch hinter der von transthorakalen Feinnadelbiopsien, Thorakotomien und –skopien. Letztere besitzen jedoch ein höheres Risiko aufgrund der spezifischen Invasivität gegenüber der weniger als 0,1 %igen Mortalitätsrate bei Bronchoskopien [28, 75, 98, 103, 88, 45, 104].

Die Bronchoskopie stößt jedoch auch bei einigen Lungentumoren, die z.B. peripher gelegen sind, an ihre Grenzen. Obwohl diese peripheren Prozesse für die Sputumzytologie ebenfalls schwer zugänglich sind, kann im Einzelfall diese Untersuchungsmethode nach erfolgter Bronchoskopie ohne klärendem Ergebnis hilfreich sein. Einige Autoren konnten vor allem in der Kombination mit Bürstenabstrichen höhere Sensitivitäten erreichen [12, 53, 92]. Aus diesem Grund sollten diese Verfahren nicht konkurrierend, sondern, ausgehend von ihrer spezifischen Aussage-

kraft, gezielt und ergänzend und vor dem Hintergrund eingesetzt werden, einen sicheren Patientenkomfort zu garantieren sowie zu einer schnellen und zuverlässigen Diagnose zu gelangen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, Möglichkeiten und Grenzen der Sputumzytologie in der Routinediagnostik zu untersuchen.

Die verwendete Probenaufbereitung mit der Ausstrichmethode ist aufgrund des hohen Verunreinigungsgrades der Präparate, der einen großen Zeitaufwand zur Durchmusterung bedarf, nur mit Einschränkung zu empfehlen. Die Giemsa-Färbung, als schnelles und unkompliziertes Färbeverfahren, erwies sich günstig für einen effizienten Ablauf. Die Untersuchungen sollten an mindestens 3 Tagen erfolgen, um die Zahl der Sputumproben mit guter Qualität und die Trefferquote an exfoliierten Tumorzellen zu erhöhen. Eine weitere Möglichkeit zur Verminderung der Rate an falsch negativen und falsch positiven Diagnosen ist die Einbindung eines 2. Untersuchers und die Durchführung der Sputumzytologie in einem spezialisierten Labor beziehungsweise einer Fachklinik. Einige Autoren betonen immer wieder die für zytologische Untersuchung nötige Erfahrung und Routine sowie die direkte Einbindung des behandelnden Kliniklers [35, 69, 107, 24, 38]. Es hat sich aus unserer Sicht als günstig erwiesen, dass der klinisch tätige Zytologe auch gleichzeitig der behandelnde Arzt ist, der über eine detaillierte Kenntnis aller Befunde des Patienten verfügt.

Die sputumzytologischen Untersuchungen in dieser Studie ermöglichten eine ausreichende Differenzierung zwischen kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen. Dies ist für die Therapieeinleitung von entscheidender Bedeutung und kann bekanntlich von der Sputumzytologie mit großer Sicherheit gewährleistet werden.

Die in der Arbeit erreichte niedrige Sensitivität widerspiegelt ein entschiedenes Kriterium zum Nichteinsatz als alleiniges Verfahren in der klinische Routinediagnostik.

Jedoch kann die Sputumzytologie einen entscheidenden Beitrag als Alternativverfahren bei Patienten leisten, die einer invasiven Diagnostik bei Ablehnung des Eingriffes, wegen eines schlechten Allgemeinzustandes oder bei vorliegenden Kontraindikationen nicht zugeführt werden können [43]. Ebenso bietet sich diese Methode erfahrungsgemäß zum Restaging bei Verdacht auf ein Tumorrezidiv, aber nicht bei der Metastasensuche an.

Wenngleich es bereits Untersuchungen gibt, die nicht dafür sprechen, die Sputum-

zytologie alleinig als Screeningverfahren zur Früherkennung von Bronchialkarzinomen einzusetzen, kann diese Methode in Kombination mit der Autofluoreszenzbronchoskopie und der DNS-Zytometrie an Bedeutung gewinnen.

Jedoch sind wegen des hohen Arbeits- und Zeitaufwandes dem deutliche Grenzen gesetzt [5, 65, 54, 34, 40, 73]. Ebenso könnte die Sputumzytologie simultan mit diagnostischen Verfahren, wie dem konventionellem Röntgen-Thorax, der Spiralcomputertomografie und molekularen Tests, eingesetzt werden und damit ggf. als sinnvolle Strategie hinsichtlich der Früherkennung des Bronchialkarzinoms resultieren. Dabei sind sich die Autoren über die gezielte Untersuchung von Hochrisikogruppen, wie Patienten mit langjährigem Nikotinabusus, Kanzerogenität am Arbeitsplatz, chronischen Lungenerkrankungen, einem Alter über 65 Jahren und positiver Familienanamnese einig [6, 7, 34, 40, 91, 55, 93, 99, 46]. Nicht zu vernachlässigenden Faktoren, welche dazu beitragen, warum sich noch keines dieser Verfahren im Gesundheitswesen etabliert hat, sind die Kosten und die Feststellung, dass damit die Mortalitätsrate des Bronchialkarzinoms nicht gesenkt werden kann [21, 56, 57, 72].

## 5 Zusammenfassung

Der Wert der Sputumzytologie als alleiniges diagnostisches Verfahren wird aufgrund der von verschiedenen Autoren berichteten Sensitivitäten und Spezifitäten als nicht ausreichend eingeschätzt. Diese Resultate haben ihren Ursachen in unterschiedlichen Methoden und Beurteilungskriterien, die für die Auswertung und Interpretation von zytologischen Sputumuntersuchungen angewandt werden.

Ziel der Arbeit war es zu überprüfen, ob sich mit der angewandten Methode, Möglichkeiten und Grenzen der Sputumzytologie in die Routinediagnostik aufzeigen lassen.

In dieser Studie wurden über einen Zeitraum von Januar bis Juni 1998 124 Patienten, die unter dem Verdacht eines Lungentumors eingewiesen wurden, untersucht. Von denen wurden 45 Patienten wegen mangelnder Sputumqualität, unzureichender Aktenlage und fehlendem Einverständnis zur Sputumuntersuchung sowie den weiterführenden diagnostischen Verfahren von den Auswertungen ausgeschlossen. Es konnten 79 Patienten im Alter zwischen 17 und 88 Jahren in die Ergebnisinterpretationen einbezogen werden.

Die Patienten wurden in die klinische Routinediagnostik eingebunden und deren Sputumproben von 2 Tagen (prä- und postbronchoskopisch) untersucht. Die zytologische Beurteilung der Präparate erfolgte, nachdem das Material nach der Ausstrichmethode und mit der Giemsa-Färbung aufgearbeitet wurde. Die Ergebnisse der zytologischen Sputumuntersuchung wurden mit denen der invasiven Verfahren verglichen.

Mit der Methode dieser Arbeit resultierte eine Sensitivität von 57 % und eine Spezifität von 95 %. Der positiv prädiktive Wert lag bei 97 %, der negative Vorhersagewert bei 44 %.

Eine Karzinomtypisierung zwischen kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen konnte zu 92,8 % vorgenommen werden. Möglich ist ein Einsatz dieses Verfahrens bei zentralen und peripheren Bronchialkarzinomen.

Die Sensitivität der Auswertbarkeit der Sputumproben stieg bei 2 Untersuchungsstagen an. Zur Steigerung der Ausbeute an Tumorzellen wären Untersuchungen an 3 Tagen zu empfehlen. Einen diagnostischen Beitrag leisteten die Untersuchungen beim Restaging von Tumorpatienten, aber nicht bei der Metastasensuche.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen zwar eine hohe Spezifität dieser Methode, jedoch weisen sie auch darauf hin, dass in beträchtlichen Maße, wenn keine Tumorzellen in der zytologischen Sputumuntersuchung gefunden wurden, nicht auszuschließen ist, dass der Patient an einem Bronchialkarzinom erkrankt sein könnte. Grundsätzlich kann die Sputumzytologie zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms beitragen.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland. 3. erweiterte aktualisierte Aufl. Saarbrücken, 2002
- [2] Agusti C, Xaubet A, Monton C et al.: Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoscopically. *Respir Med* 95(10) (2001) 822-828
- [3] Alonso FA, Garcia RF, Mayoralas AS et al.: Usefulness of induced sputum cytology in the study of central masses in elderly patients. *Rev Clin Esp* 201(8) (2001) 444-447
- [4] Atay Z: Cytodiagnostik intrathorakaler Tumoren unter besonderer Berücksichtigung seltener Neoplasien. In: B. Schlegel (Hrsg.): *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*. J. F. Bergmann, München, 1972, S. 216-217
- [5] Baumgartner R, Huber RM, Schulz H et al.: Inhalation of 5-aminolevulinic acid: a new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 36 (1996) 169-174
- [6] Bechtel JJ, Petty TL, Saccomanno G: Five year survival and later outcome of patients with X-ray occult lung cancer detected by sputum cytology. *Lung Cancer* 30 (2000) 1-7
- [7] Böcking A: Sputumzytologie und DNA-Bildzytometrie zur Frühdiagnostik des Bronchialkarzinoms, 23.09.2003: [www.med.uni-duesseldorf.de/CytoPathologie/Sputum/1titel.htm](http://www.med.uni-duesseldorf.de/CytoPathologie/Sputum/1titel.htm)
- [8] Böcking A, Biesterfeld S, Chatelain R et al.: Diagnosis of bronchial carcinoma on sections of paraffin-embedded sputum. Sensitivity and specificity of an alternative to routine cytology. *Acta Cytol* 36(1) (1992) 37-47
- [9] Boss N: *Roche Lexikon Medizin*. 2., neu bearbeitete Auflage, Verlag Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1987
- [10] Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA et al.: Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol*. 22(16) (2004) 3248-3254
- [11] Cardozo PL: *Atlas of clinical cytology*. edition medizin, The Netherlands, 1973
- [12] Castella J, Heras Pdl, Puzo C: Cytology of postbronchoscopically collected sputum samples and its diagnostic value. *Respiration* 42 (1981) 116-121
- [13] Chopra SK, Genovesi MG, Simmons DH et al.: Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of the lung cancer. Comparison of pre- and post- bronchoscopy sputa, washings, brushings and biopsies. *Acta Cytol* 21 (1977) 524-527

- [14] Cibas ES, Ducatman BS: Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996
- [15] Clee MD, Sinclair DJM: Assessment of factors influencing the result of sputum cytology in bronchial carcinoma. *Thorax* 36 (1981) 143-146
- [16] Droese M, Bayer E, Präuer H: Sputum- und Bronchialsekretzytologie. *Dtsch. med. Wschr.* 103(6) (1978) 244-248
- [17] Ellis JRC, Gleeson FV: Review article: Lung cancer screening. *The British Journal of Radiology* 74 (2001) 478-485
- [18] Erkilic S, Ozsarac C, Küllü S: Sputum cytology for the diagnosis of lung cancer. Comparison of smear and modified cell block methods. *Acta Cytol* 47(6) (2003) 1023-1027
- [19] Fischnaller M: Praxis der Zytodiagnostik. In: H. Ganguin, F. Mlczoch, H. Seidel, P. Steinbrück and E. Uehlinger (Hrsg.): *Lungenkrankheiten Band I*. VEB Georg Thieme, Leipzig, 1978, S. 283-310
- [20] Fischnaller M, Schwarzenberg E, Wrbka E: Zytologisch- diagnostische Untersuchungsergebnisse nach Sputumprovokation mit Bisolvon. *Wiener Klinische Wochenschrift* 79(1) (1967) 1-3
- [21] Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB et al.: Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 67(4) (1991) 1155-1164
- [22] Freudenberg N: *Zytopathologie. Farbatlas und Kurzlehrbuch*. Schattauer, Stuttgart, New York, 1988
- [23] Ghataura SS, Young JA: Sputum cytology: an unsatisfactory test? *J Clin Pathol.* 56(1) (2003) 78-79
- [24] Gledhill A, Bates C, Henderson D et al.: Sputum cytology: a limited role. *J Clin Pathol.* 50 (1997) 566-568
- [25] Goldman S: Epidemiologie des Bronchialkarzinoms. In: *Gesellschaft für Geschwulstbekämpfung der DDR (Hrsg.): Archiv für Geschwulstforschung. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1984, S. 343-355*
- [26] Grunze H: Cytologische Geschwulstdiagnostik. In: H. Bartelheimer and H.-J. Maurer (Hrsg.): *Diagnostik der Geschwulstkrankheiten*. Georg Thieme, Stuttgart, 1962, S. 46-101
- [27] Grunze H: Tumoren der Thoraxorgane. In: H. Bartelheimer and H.-J. Maurer (Hrsg.): *Diagnostik der Geschwulstkrankheiten*. Georg Thieme, Stuttgart, 1962, S. 358-466
- [28] Grzybicki DM, Gross T, Geisinger KR et al.: Estimation of performance and sequential selection of diagnostic tests in patients with lung lesions suspicious for cancer. *Arch Pathol Lab Med* 126 (2002) 19-27

- [29] Häußinger KE, Kohlhäufel M: Ätiologie und Epidemiologie des Bronchialkarzinoms. In: A. Schalhorn (Hrsg.): Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. W. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York, 2000, S. 1-4
- [30] Hees H, Sinowatz F: Allgemeine und Spezielle Pathologie. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 1993
- [31] Herold G: Innere Medizin. Köln, 1999
- [32] Holiday DB, McLarty JW, Farley ML et al.: Sputum cytology within and across laboratories. A reliability study. *Acta Cytol* 39(2) (1995) 195-206
- [33] Ikeda S, Yanai N, Ishikawa S: Flexible Bronchofiberscope. *Keio Journal of Medicine* 17(1) (1968) 1-18
- [34] Inderbitzi R, Scherer T, Barandun J et al.: NSCLC-Screening: Pro. *Schweiz Med Forum* 28 (2003) 656-660
- [35] Jäger J: Voraussetzungen einer effektiven Zytodiagnostik. In: H. Ganguin, F. Mlczoch, H. Seidel, P. Steinbrück and E. Uehlinger (Hrsg.): Lungenkrankheiten Band I. VEB Georg Thieme, Leipzig, 1978, S. 280-283
- [36] Jay SJ, Wehr K, Nicholson DP et al.: Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary lung cytology. Comparison of techniques used in conjunction with flexible fiber optic bronchoscopy. *Acta Cytol* 24(4) (1980) 304-312
- [37] Johnston WW: Fine needle aspiration biopsy versus sputum and bronchial material in the diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 32(5) (1988) 641-646
- [38] Kahlau G: Exfoliativcytologie der Atemorgane. In: B. Schlegel (Hrsg.): Verhandlungen der Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. J. F. Bergmann, München, 1972, S. 204-211
- [39] Kawachi H, Shimokata K: Factors affecting the rate of positivity of sputum cytology in lung cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 15(2) (1985) 451-456
- [40] Kennedy TC, Miller Y, Prindiville S: Screening for lung cancer revisited and the role of sputum cytology and fluorescence bronchoscopy in a high-risk group. *Chest* 117 (2000) 72-79
- [41] Khajotia RR, Mohn A, Pokieser L et al.: Induced sputum and cytological diagnosis of lung cancer. *Lancet* 338 (1991) 976-977
- [42] Kleemann W: Bedeutung der Sputumzytologie für die Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In: Gesellschaft für Geschwulstbekämpfung der DDR (Hrsg.): Archiv für Geschwulstforschung. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1984, S. 505-509
- [43] Konietzko N: Erkrankungen der Lunge. de Gruyter, Berlin, New York, 1994

- [44] Laack E, Hossfeld DK: Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Deutsches Ärzteblatt* 97(7) (2000) A-373-384
- [45] Lachmann MF, Schofield K, Cellura K: Bronchoscopic diagnosis of malignancy in the lower airway. A cytologic review. *Acta Cytol* 39(6) (1995) 1148-1151
- [46] Lam S, Becker HD: Future diagnostic procedures. *Chest-Surg-Clin-N-Am* 6(2) (1996) 363-380
- [47] Lawther RE, Graham ANJ, McCluggage WG et al.: Pulmonary infarct cytologically mimicking adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 73 (2002) 1964-1965
- [48] Lennert K: Der Wert von Sputum- und Bronchialsekretuntersuchungen. *Thoraxchirurgie* 19 (1971) 274-277
- [49] Lennert K: Wertigkeit von Schnitt und Ausstrich. In: B. Schlegel (Hrsg.): *Verhandlungen der Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin*. J. F. Bergmann, München, 1972, S. 196-204
- [50] Leonhardt P: *Atlas der praktischen Zytodiagnostik bei Erkrankungen im Thoraxbereich*. Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1977
- [51] Liang XM: Accuracy of cytologic diagnosis and cytotyping of sputum in primary lung cancer: Analysis of 161 cases. *J Surg Oncol* 40 (1989) 107-111
- [52] Manoharan A: Sputum cytology in the diagnosis of pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Thorax* 39(5) (1984) 392-393
- [53] Marchisio U, Bugiani M, Castiglioni G et al.: Fiber bronchoscopy in the diagnosis of bronchopulmonary tumors. Evaluation of the diagnostic efficacy of a cyto-histologic protocol in an ambulatory center. *Minerva Med* 75(34) (1984) 1921-1927
- [54] Marek W, Khanavkar B, Muti A et al.: Neue diagnostische Verfahren zur Lungenkrebsfrüherkennung mittels semiautomatisierter Sputumzytometrie und Autofluoreszenzbronchoskopie. *Trauma und Berufskrankheit* 3(2) (2001) 94-98
- [55] Marek W, Kotschy-Lang N, Muti A et al.: Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer? Evaluation of quantitative semi-automated sputum cytometry on radon- and uranium-exposed workers. *Eur Respir J* 18 (2001) 942-950
- [56] Mehta AC, Marty JJ, Lee FYW: Sputum cytology. *CLINICS IN CHEST MEDICINE* 14(1) (1993) 69-85
- [57] Melamed RM, Flehinger BJ, Zaman MB: Impact of early detection on the clinical course of lung cancer. *Surgical Clinics of North America* 67(5) (1987) 909-924

- [58] Melamed RM, Zaman MB, Flehinger BJ et al.: Radiologically occult in situ and incipient invasive epidermoid lung cancer: detection by sputum cytology in a survey of asymptomatic cigarette smokers. *Am J Surg Pathol* 1 (1977) 5-16
- [59] Minna JD, Witt C: Lungentumoren. In: M. Dietel, J. Dudenhausen and N. Sutorp (Hrsg.): *Harrisons Innere Medizin* 1. Dt. Ausg. der 15. Aufl., ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, Leiben, 2003, S. 621-630
- [60] Morr H: Tumoren. In: H. Fabel (Hrsg.): *Pneumologie*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1989, S. 392-426
- [61] Müller KM, Brockmann M: Pathologisch-anatomische Diagnostik. In: R. Ferlinz (Hrsg.): *Diagnostik in der Pneumologie*. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1992, S. 187-208
- [62] Müller KM, Wiethage T, Junker K: Pathologie kleinzelliger Lungentumoren. *Onkologe* 4 (1998) 996-1004
- [63] Müller-Höcker J: Pathomorphologie und Molekulargenetik des Lungenkarzinoms. In: A. Schalhorn (Hrsg.): *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lungen und des Mediastinums*. W. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York, 2000, S. 30-41
- [64] Murray KL, Duvall E, Salter DM et al.: Efficacy and pattern of use of sputum cytology as a diagnostic test. *Cytopathology* 13 (2002) 350-354
- [65] Nakhosteen JA: Cost-effectiveness of a proposed feasibility study on the detection of early lung carcinoma in germany. *Cancer Supplement* 89(11) (2000) 2494-2496
- [66] Nakhosteen JA, Niederle N, Zavala DC: *Atlas und Lehrbuch der Bronchoskopie. Qualitätssicherung, Diagnostik und Therapie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York ( usw. ), 1989
- [67] Nasiell M, Sinner W, Tornvall G et al.: Clinically occult lung cancer with positive sputum cytology and primarily negative radiological findings. *Scand J Respir Dis* 58(3) (1977) 134-144
- [68] Neef H, Schütte W, Dunst J: Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge Bronchialkarzinom. In: *Schriftenreihe des Tumorzentrums an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg mit Diagnose-, Therapie- und Nachsorgeempfehlungen onkologischer Erkrankungen*. 4. überarbeitete Auflage, Universitätsdruckerei, 1999, S. 1
- [69] Oswald NC, Hinson KFW, Canti G et al.: The diagnosis of primary lung cancer with special reference to sputum cytology. *Thorax* 26(6) (1971) 623-631
- [70] Papanicolaou GN: Diagnostic value of exfoliated cells from cancerous tissues. *J. A. M. A.* 131(5) (1946) 372-378

- [71] Pedersen B, Brons MD, Holm K et al.: The value of provoked expectoration in obtaining sputum samples for cytologic investigation. *Acta Cytol* 29 (1985) 750-752
- [72] Petty TL: The early diagnosis of lung cancer. *Disease- A- Month* 47(6) (2001) 204-264
- [73] Petty TL: Sputum cytology for the detection of early lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 9 (2003) 309-312
- [74] Pilotti S, Rilke F, Gribandi G et al.: Sputum cytology for the diagnosis of carcinoma of the lung. *Acta Cytol* 26 (1982) 649-654
- [75] Rangdaeng S, Ya-In C, Settakorn J et al.: Cytological diagnosis of lung cancer in Chiang Mai, Thailand. Cyto-histological correlation and comparison of sensitivity of various methods. *Med Assoc Thai* 85(9) (2002) 953-961
- [76] Riede UN, Costabel U: Neoplastische Läsionen. In: U. Riede and H. Schaefer (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1993, S. 648-653
- [77] Rink H: *Der Lungenkrebs*. Schattauer, Stuttgart, 1965
- [78] Risse EK, Vooijs GP, van't Hof MA: The quality and diagnostic outcome of postbronchoscopic sputum. *Acta Cytol* 31(2) (1987) 166-169
- [79] Ritter JH, Wick MR, Reyes A et al.: False-positive interpretations of carcinoma in exfoliative respiratory cytology. Report of two cases and a review of underlying disorders. *Am- J- Clin- Pathol* 104(2) (1995) 133-140
- [80] Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC: Diagnosis of lung cancer. The guidelines. *Chest* 123 (2003) 129S-136S
- [81] Rizzo T, Schumann GB, Riding JM: Comparison of the pick- and- smear and Saccomanno methods for sputum cytologic analysis. *Acta Cytol* 34(6) (1990) 875-880
- [82] Robert-Koch-Institut, 15.07.2005: [www.rki.de/cln\\_006/nn\\_225668/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2001/16\\_01.html\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_006/nn_225668/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2001/16_01.html_nnn=true)
- [83] Saccomanno G, Saunders RP, Archer VE et al.: Cancer of the lung: the cytology of sputum prior to the development of carcinoma. *Acta Cytol* 9(6) (1965) 413-423
- [84] Saccomanno G, Saunders RP, Ellis H et al.: Concentration of carcinoma or atypical cells in sputum. *Acta Cytol* 7(5) (1963) 305-310
- [85] Saito H, Ono I, Ebihara S et al.: Cases of head and neck carcinoma detected by sputum cytology-lung cancer screening and head and neck cancer. *Gan-No-Rinsho* 31(13) (1985) 1665-1668

- [86] Schenck U: Stellenwert der Zytologie in der Diagnostik von Lungenerkrankungen. In: S. Daum (Hrsg.): Wertigkeit der einzelnen diagnostischen Methoden in der Pneumologie. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen, 1989, S. 134-145
- [87] Schiebler TH, Schmidt W: Anatomie. 4., erw. und völlig überarbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1987
- [88] Schreiber G, McCrory DC: Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 123 (2003) 115S-128S
- [89] Schrevens L, Lorent N, Doods C et al.: The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 9(6) (2004) 633-643
- [90] Schulz V, Zeidler D, Adolph J et al.: Bronchopulmonale Tumoren. In: R. Ferlinz (Hrsg.): Pneumologie in Praxis und Klinik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (u.a.), 1994, S. 641-711
- [91] Siegfried JM: Lung cancer screening in high-risk populations. *Clin Lung Cancer* 1(2) (1999) 100-106
- [92] Sing A, Freudenberg N, Kortsik C et al.: Comparison of the sensitivity of sputum and brush cytology in the diagnosis of lung carcinomas. *Acta Cytol* 41(2) (1997) 399-408
- [93] Sobue T, Moriyama N, Kaneko M et al.: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-lung cancer association project. *Journal of Clinical Oncology* 20(4) (2002) 911-920
- [94] Steffee CH, Segletes LA, Geisinger KR: Changing cytologic and histologic utilization patterns in the diagnosis of 515 primary lung malignancies. *Cancer* 81(2) (1997) 105-115
- [95] Tanaka T, Yamamoto M, Tamura T et al.: Cytologic and histologic correlation in primary lung cancer. A study of 154 cases with resectable tumors. *Acta Cytol* 29(1) (1985) 49-56
- [96] Tang CS, Tang CMC, Lau YY et al.: Sensitivity of sputum cytology after homogenization with Dithiothreitol in lung cancer detection. Two years of experience. *Acta Cytol* 39(6) (1995) 1137-1140
- [97] Thalhofer S, Dorow P, Matthys H: Bronchialtumoren. In: H. Matthys (Hrsg.): Klinische Pneumologie. 3., überarbeitete und aktualisierte Auflage, Springer Verlag, Berlin (u.a.), 2002, S. 269-303
- [98] Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R et al.: Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 54 (2000) 361-371

- [99] Tockman MS: Advances in sputum analysis for screening and early detection of lung cancer. *Cancer Control* 7(1) (2000) 19-24
- [100] Tockman MS, Mulshine JL: Sputum screening by quantitative microscopy: A new dawn for detection of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 72 (1997) 788-790
- [101] Travis WD, Colby TV, Corrin B: Histological typing of lung cancer and pleural tumours. 3. Aufl. Springer, Berlin, 1999
- [102] Truong LD, Underwood RD, Greenberg SD: Diagnosis and typing of lung carcinomas by cytopathologic methods. A review of 108 cases. *Acta Cytol* 29(3) (1985) 379-384
- [103] Ukena D, Schlimmer P, Sybrecht GW, 23.09.2003: [www.thieme.de/volltext/tim/tim-559.html](http://www.thieme.de/volltext/tim/tim-559.html)
- [104] von Bültzingslöwen F, Emslander HP, Gallenberger S et al.: Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In: A. Schalhorn (Hrsg.): Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. W. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York, 2000, S. 5-17
- [105] Wiesner B, Dürschmied H: Komplexe Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In: Gesellschaft für Geschwulstbekämpfung der DDR (Hrsg.): Archiv für Geschwulstforschung. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1984, S. 499-504
- [106] Wolf M: Kleinzellige Bronchialkarzinome. Klinische Präsentation, Diagnostik und prognostische Faktoren. *Onkologie* 4 (1998) 1005-1018
- [107] Zimmer S, Kühnert M: Sputumzytologie des Lungenkrebses. Theodor Steinkopff, Dresden, 1972

## 7 Thesen

1. Die Sputumzytologie hat aufgrund der in der Literatur berichteten unterschiedlichen Sensitivitäten und Spezifitäten als alleinige Methode nach der Einführung der Bronchoskopie und anderer invasiver Verfahren zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms an Bedeutung verloren.
2. Die Sputumuntersuchung auf Tumorzellen als einfaches und für den Patienten risikoloses diagnostisches Verfahren lässt sich in die allgemeinen Untersuchungsabläufe einbinden, bedarf jedoch eines hohen Zeitaufwandes zur Beurteilung der Präparate und einer großen Erfahrung des Untersuchers.
3. Die Ausstrichmethode eignet sich nur eingeschränkt, aufgrund des hohen Verunreinigungsgrad der Präparate und der subjektiven Auswahl des Materials durch den Untersucher, für die Aufbereitung der Sputumproben.
4. Zur Verbesserung der Ausbeute an Sputum mit guter Qualität wurden den Patienten Kochsalzinhalationen verordnet, nach Literaturangaben verbessert induziertes Sputum die Auswertbarkeit an Sputumproben.
5. Mit der in dieser Arbeit verwendeten Untersuchungsmethode konnte eine Sensitivität von 57 % der sputumzytologischen Untersuchungen bei insgesamt 79 Patienten erreicht werden.
6. Die Sensitivität der Auswertbarkeit der Sputumergebnisse zeigte eine Steigerung von 42 % auf 62 % mit 2 Untersuchungstagen. Für eine zuverlässigere Diagnosestellung sollten 3 Sputumproben mit guter Qualität vorliegen.
7. Die zytologische Einteilung der Befunde sollte übersichtlich sein und ungefähr 4 Kategorien umfassen. Dabei ist eine enge Korrelation zur histologischen Tumorklassifikation der Bronchialkarzinome nach der WHO nötig.

8. Die erreichte Spezifität von 95 % zeigte eine hohe Zuverlässigkeit der Untersuchungsmethode, d.h. wenn Tumorzellen diagnostiziert wurden, war der Patient an einem Bronchialkarzinom erkrankt.
9. Ein negatives Ergebnis oder ein suspekter Zellbefund zytologischer Sputumuntersuchungen mit pathologischem radiologischen und/oder klinischen Befund schließt ein Tumorgeschehen nicht aus und muss durch andere Untersuchungsmethoden überprüft werden.
10. Die Auswertung der Abhängigkeit des Gesamtergebnisses zu den Häufigkeiten von Lokalisation und Tumortyp war aufgrund der geringen Fallzahlen nur eingeschränkt möglich.
11. Die für die Therapieeinleitung erforderliche Differenzierung zwischen kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen konnte mit 92,8 % ausreichend durch die zytologischen Sputumuntersuchungen vorgenommen werden.
12. Die Sputumzytologie kann als konventionelle Methode mit anderen diagnostischen Verfahren ergänzend oder kombinierend eingesetzt werden, falls Kontraindikationen zu invasiven Verfahren bestehen, diese keine Diagnose stellen können oder der Patient einer Durchführung nicht zustimmt.
13. Die zytologischen Sputumuntersuchungen müssen in einer Fachklinik und/oder einem Speziallabor durchgeführt werden. Eine Einbeziehung der Anamnese, der klinischen Symptome und weiterer Untersuchungsergebnisse ist bei der Auswertung der Resultate obligat.
14. Die Sputumzytologie könnte bei Patienten, die sich den Prozeduren des Restagings bei Verdacht auf ein Tumorzidiv unterziehen müssen und bei denen Kontraindikationen für invasive Untersuchungsverfahren bestehen, hilfreich sein. Für eine Metastasensuche ist diese Methode nach Literaturangaben eher eingeschränkt einsetzbar.

## Lebenslauf

Name : Bettina Irene Hessel  
Geburtstag: 24. Juli 1971  
Geburtsort: Freiberg/ Sachsen  
Familienstand: ledig

### Schulbildung:

09/1978 – 08/1988 Polytechnische Oberschule Halle-Neustadt  
09/1988 – 08/1990 Erweiterte Oberschule Halle-Neustadt, Abitur 1990

### Ausbildung:

09/1990 – 08/1991 Einjähriges Vorpraktikum in der Klinik für  
Anästhesiologie und Intensivmedizin des Städtischen  
Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau GmbH,  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-  
Universität Halle-Wittenberg

10/1991 – 09/1997 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-  
Universität Halle-Wittenberg, Abschluss Staatsexamen

07/1998 - 12/1999 Ärztin im Praktikum im Diakoniekrankenhaus Halle,  
Medizinische Klinik, Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
Abschluss mit Vollapprobation

01/2000 Assistenzärztin der Klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin des Städtischen Krankenhauses  
Martha-Maria Halle-Dörlau GmbH, Akademisches  
Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-  
Wittenberg

Halle, den 13.12.2005

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Ich erkläre, dass ich zu keinem Zeitpunkt weder zu diesem noch zu einem anderen Thema eine Dissertation an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg oder an einer anderen Hochschule eingereicht habe.

Halle, den 13.12.2005

Bettina Hessel

## **Danksagung**

Für die Ermöglichung dieser Arbeit danke ich

Herrn Prof. Dr. med. B. Osten

(Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg).

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Dr. med. R. Heine

(Chefarzt der Medizinischen Klinik des Diakoniekrankenhauses Halle,  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg)

für die Überlassung des Themas, der Möglichkeit der Durchführung der Untersuchungen, zahlreicher fachlicher Hinweise und der kritischen Durchsicht des Manuskripts.

Für die stetige Hilfe und technische Unterstützung danke ich

Herrn Dr. med. K.–P. Litwinenko

(Oberarzt der Medizinischen Klinik des Diakoniekrankenhauses Halle,  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg)

und

Frau Gollmann

(Medizinische technische Assistentin der Medizinischen Klinik des  
Diakoniekrankenhauses Halle, Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg).

Herrn Dr. med. G. Huschak gilt meinen Dank für die statistische Analyse und für die Beratung.