

Diagnostik und Staging beim Lungenkarzinom

Anamnese, Bildgebung, Histologie, Stadieneinteilung

Das Lungenkarzinom hat als häufigster zum Tode führender maligner Tumor in der westlichen Welt eine erhebliche Bedeutung. Aufgrund des initial oligo- oder sogar asymptomatischen Verlaufs wird es häufig erst in fortgeschrittenen Stadien detektiert. Nicht selten führen Zufallsbefunde wie der «Routine-Röntgen-Thorax» vor anderen Interventionen zur Verdachtsdiagnose. Manchmal geben erst die Symptome von Metastasen Anlass für die Diagnostik.

DAVID HEIGENER



David Heigener

Beim Lungenkarzinom stellt bereits die Gewinnung einer aussagekräftigen Gewebeprobe die erste Herausforderung dar, gefolgt von der Aufgabe durch ein rationales Staging eine Unter- oder Übertherapie zu vermeiden.

Aktualisierung des TNM-Systems

Im letzten Jahr wurde das TNM-System für das Lungenkarzinom grundlegend aktualisiert (1). Dies sind die wesentlichen Änderungen:

- ▲ Der maligne Pleuraerguss wird als M1a (nicht mehr als T4) klassifiziert.
- ▲ Pulmonale Filiae und Pleuraerguss werden als M1a, andere Fernmetastasen als M1b klassifiziert.
- ▲ Tumoren ab 7 cm Durchmesser werden zu T3 statt zu T2 gerechnet.
- ▲ Metastasen im gleichen Lungenlappen («Satelliten») werden zu T3 statt zu T4 gerechnet.
- ▲ Ipsilaterale Lungenmetastasen werden zu T4 statt zu M1 gerechnet.

Insgesamt bilden diese Änderungen die Ausbreitung der Krankheit besser ab als das alte TNM-System und ermöglichen eine bessere Stratifizierung bezüglich Therapie und Prognose.

Anamnese und klinische Untersuchung

Das Lungenkarzinom ist eine meist durch exogene Noxen verursachte Erkrankung. Daher ist neben der Nikotinanamnese auch eine detaillierte Berufsanamnese, insbesondere in Hinblick auf eine mögliche Asbestbelastung, unabdingbar. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass diese lange zurückliegen kann und nicht immer offensichtlich war. Auch eine Belastung

mit Radon, zum Beispiel durch Arbeit im Uranbergbau, muss eruiert werden.

Die zentral zu erfragenden Symptome beim Lungenkarzinom sind Atemnot, Husten und Schmerzen. Thoraxschmerzen sind nach ihrer Art in *diffus, wandernd als Ausdruck einer pleuralen Reizung oder exakt lokalisierbare und auf Druck auslösbare Schmerzen* zu differenzieren. Letztere sind häufig Ausdruck eines Einwachsens des Tumors in die Fascia endothoracica und damit eines höheren Tumorstadiums (T3).

Bei der klinischen Untersuchung können bereits die Weichen für weitere Staginguntersuchungen gestellt werden. Zeigt sich beispielsweise bereits eine supra-klavikuläre oder gar zervikale Lymphadenopathie, kann nach bioptischer Sicherung der Malignität von Inoperabilität ausgegangen werden, weitere Untersuchungen bezüglich der Operabilität (z.B. Funktionsuntersuchungen) sind dann unnötig.

Neurologische Defizite können Hinweis auf eine bereits eingetretene zentralnervöse Metastasierung sein, auch finden sich bei Inspektion des Integuments nicht selten Hautmetastasen.

Bildgebende Verfahren

Röntgen des Thorax in 2 Ebenen

Meist ist die Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen der erste Schritt bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom. Hier ist aber zu berücksichtigen, dass eine unauffällige Aufnahme nicht immer bedeutet, dass kein Lungenkarzinom vorhanden ist: Bei Herden < 2 cm im Durchmesser werden bis zu 50% der Befunde nicht erkannt (2). Aufgrund der relativ niedrigen Strahlenbelastung eignet sich die Methode auch zur engmaschigen Verlaufskontrolle, zum Bei-

spiel vor jedem neuen Chemotherapiezyklus.

Computertomografie des Thorax (TCT)

Die TCT bietet eine sehr gute Darstellung des Lungenparenchyms und erlaubt eine Grössenbeurteilung der mediastinalen Lymphknoten. Wird der Oberbauch (bis zur Oberkante des Beckenknochens) mit abgebildet, werden bereits wichtige Orte der Metastasierung (Leber, Nebennieren) gezeigt. Die TCT ist überall rasch verfügbar, die Strahlenbelastung ist jedoch recht hoch. Zudem sind Sensitivität und Spezifität in der Detektion von mediastinalen Lymphknotenmetastasen nur mässig.

Positronenemissionstomografie (PET)

Die PET nutzt die Eigenschaften von protonenemittierenden Isotopen. Am häufigsten wird ^{18}F -Fluorodeoxyglukose verwendet. Da maligne Zellen über einen sehr aktiven Stoffwechsel verfügen, kann sich dieser sogenannte Tracer in diesem hoch stoffwechselaktiven Gewebe anreichern (3). Diese Anreicherung kann mit Scannern detektiert werden. Wird das PET- mit dem CT-Verfahren kombiniert (integriertes PET), erhält man eine signifikant bessere Ortsauflösung. Lardinois et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass das integrierte PET in 88% der Fälle akkurat bezüglich des Stagings war, verglichen mit 58% beim CT. In 16% der Fälle zeigte das PET Fernmetastasierungen, die im CT alleine nicht sichtbar waren (4). In einer Studie von Fischer et al. aus dem Jahr 2009 wurde konventionelles Staging (inklusive CT mit Kontrastmittel) mit konventionellem Staging plus PET-CT als präoperatives Staging verglichen. Primärer Endpunkt war die Rate an «vergeblichen» Thorakotomien (engl.: futile thoracotomies). Diese war im Arm ohne PET signifikant höher (52 vs. 35%). Zwei wesentliche Punkte bedürfen bei der Interpretation der Daten zusätzlicher Beachtung:

- ▲ Als «vergebliche Thorakotomien» wurde auch das postoperative N2-Stadium gewertet: Dies ist eine unzulässige Verallgemeinerung.
- ▲ Das Überleben war in beiden Armen gleich. Ein bemerkenswertes Phänomen, auch wenn die Überlebensrate nicht primärer Endpunkt der Studie war (5).

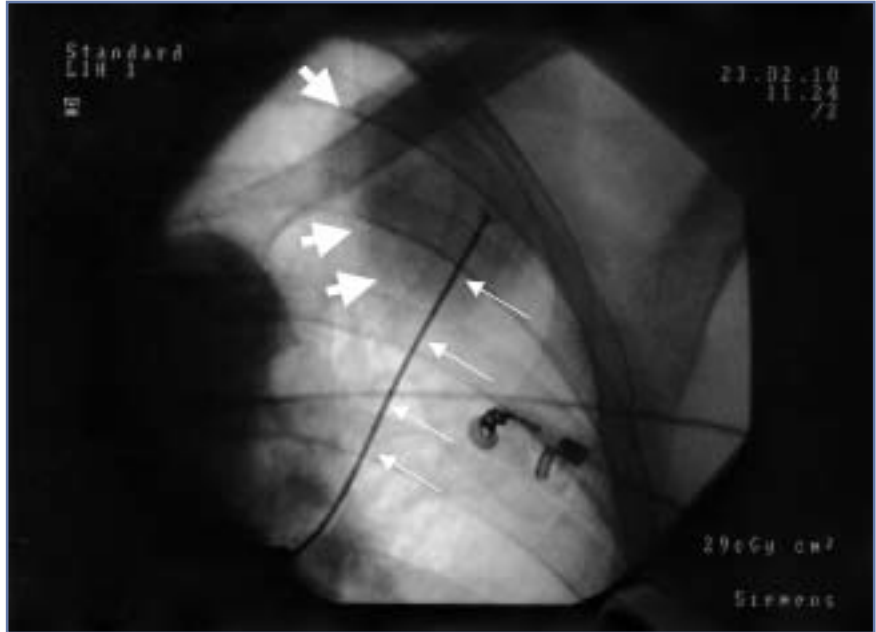


Abbildung 1: Transbronchiale Lungenbiopsie: Die Zange (dünne Pfeile) befindet sich in Herddeckung mit der Raumforderung (dicke Pfeile).

Unabhängig von diesen Daten wird das PET-Verfahren mit Sicherheit in Zukunft eine zentrale Rolle einnehmen. In den neuen S3-Leitlinien ist es integraler Bestandteil des präoperativen Stagings. Die alleinige Anwendung der CT ist in Regionen mit fehlender Verfügbarkeit der PET jedoch sicher kein Fehler, zumal gerade die mediastinale Lymphknotenbeteiligung beim Lungenkarzinom als Kontraindikation zur Operation umstritten ist (6). Die Nachteile der PET liegen zurzeit in ihrer limitierten Verfügbarkeit sowie der Tatsache, dass – zumindest in Deutschland – die Kosten nur nach vorheriger Beantragung durch die Krankenkassen übernommen werden.

Sonografie

Insbesondere bei Verdacht auf Pleurabeteiligung kommt der Sonografie zur Steuerung der Biopsie eine besondere Bedeutung zu. Auch kann man bei Befunden an der Brustwand die Infiltration der parietalen Pleura beurteilen (der Befund ist dann nicht atemverschieblich). In einer prospektiven Studie war der thorakale Ultraschall der CT in punkto Sensitivität überlegen (Sensitivität 89 vs. 42% und Spezifität 95 vs. 100%) (7).

Laborparameter

Laborchemische Veränderungen beim NSCLC sind unspezifisch; einen diagnos-

tisch brauchbaren Tumormarker gibt es bis jetzt nicht. Laut den Leitlinien des American College of Chest Physicians (ACCP) sind ein erniedrigter Hämokrit, eine Erhöhung der Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT), der alkalischen Phosphatase (AP) oder der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) prädiktiv für das Vorliegen einer Fernmetastasierung (8). Insgesamt sollte ein Differenzialblutbild mit Kreatinin, Elektrolyte, GGT, GPT, GOT, AP und Bilirubin vorliegen, um auch Begleiterkrankungen und Komorbiditäten zu erkennen (9). Aus unserer klinischen Praxis ist die Bestimmung der Laktatdehydrogenase als prognostischer Wert und des C-reaktiven Proteins zur Abgrenzung gegen ein infektiöses Geschehen zusätzlich sinnvoll. Hingegen ist die Ermittlung von Tumormarkern aus dem Serum weder zur Diagnostik noch im Verlauf von Bedeutung (10).

Endoskopische Verfahren

Flexible Bronchoskopie

Die flexible Bronchoskopie sollte bei jedem Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom durchgeführt werden. Bei zentral lokalisierten Tumoren sind diese häufig bronchoskopisch direkt sichtbar und für Zangenbiopsien zugänglich. Bei peripheren Tumoren kann man das entsprechende Lungensegment mit einer

flexiblen Zange oder Bürste intubieren und unter Durchleuchtung Proben aus dem verdächtigen Areal entnehmen (Abbildung 1). Dies gelingt in Abhängigkeit von der Grösse der Läsion (von 25% bei Tumoren < 2 cm im Durchmesser bis 80% für Tumoren > 4 cm im Durchmesser) (11). Bei extramuralen Tumoren, vor allem unter der Hauptcarina, kann eine flexible Nadelbiopsie durchgeführt werden. Falls eine Biopsie keinen Erfolg verspricht oder eine Kontraindikation besteht, kann auch eine gezielte Absaugung von Bronchialsekret oder eine bronchiale Lavage durchgeführt werden. Beide Verfahren erbringen jedoch meist nur geringe Zellzahlen, sodass Zusatzuntersuchungen (Immunzytochemie, Epidermal-Growth-Factor-Receptor-[EGFR]-Mutationen) häufig nicht möglich sind.

Starre Bronchoskopie

Die starre Bronchoskopie ist nicht nur das Verfahren der Wahl bei endobronchialen Interventionen (Stentimplantation, Laser), sondern bietet auch die Möglichkeit, grössere Gewebeproben mit der starren Zange oder der starren Nadel zu entnehmen. Die Untersuchung ist ausschliesslich in Vollnarkose möglich.

Endobronchialer Ultraschall (EBUS) und endoösophagealer Ultraschall (EUS)

Bronchoskope oder Gastroskope, die mit einem Ultraschallkopf ausgestattet sind, ermöglichen die Visualisierung extramural gelegener Tumoren und der meisten relevanten Lymphknotenstationen (12). Ausgenommen sind die paraortalen Lymphknoten, die aber auch mediastinoskopisch schwer zu erreichen sind. Somit sind diese Verfahren integrale Bestandteile des Stagings vor einer geplanten kurativen Therapie. In Kombination können sie die Mediastinoskopie ersetzen (13).

Perkutane Biopsie

Ist der Befund über endoskopische Verfahren nicht zu erreichen, wäre eine perkutane Biopsie unter sonografischer oder computertomografischer Kontrolle möglich. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass vor allem bei Patienten mit pulmonalen Komorbiditäten, insbesondere einem

Tabelle:
Kontraindikationen für eine CT-gestützte, transthorakale Punktion
(nach 14)

Kontraindikation	Kommentar
relativ	nicht kooperativer Patient , unkontrollierbarer Husten, Unfähigkeit des Patienten, flach zu liegen
	Emphysem, COPD, FEV1 < 1 l
	Z.n. Pneumonektomie
	Koagulopathie
	pulmonal-arterielle Hypertonie
	zu kleiner Herd (< 5 mm)
	V.a. Echinokokkose
absolut	V.a. arterio-venöse Fistel

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde

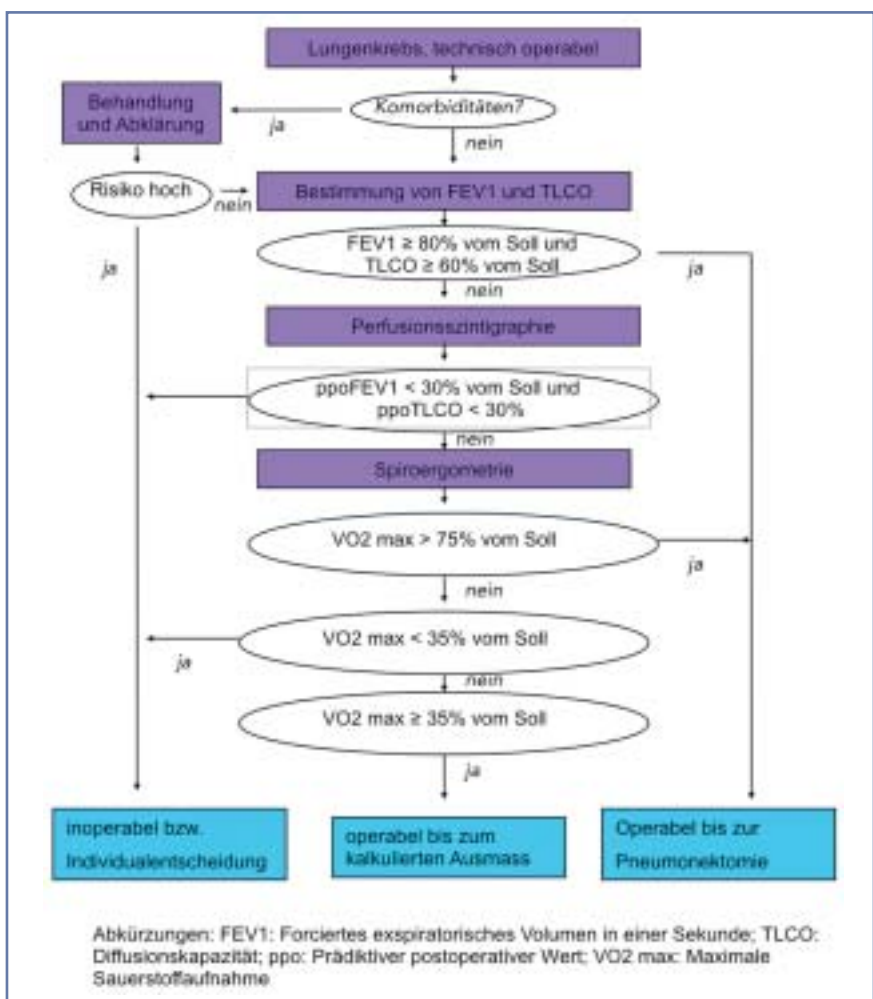


Abbildung 2: Algorithmus zur funktionellen Operabilität (Goekenjan, G. et al.).

Lungenemphysem, das Auftreten eines Pneumo- oder Hämatothorax potenziell lebensbedrohlich sein kann. Die relativen und absoluten Kontraindikationen sind in der Tabelle zusammengefasst (14).

Mutationen im Gen des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors (EGFR)

Wenn in einem Lungentumor aktivierende Mutationen im EGFR-Gen vorliegen, sprechen diese Tumoren sehr gut auf eine Therapie mit den Tyrosinkinase-

inhibitoren Gefitinib und Erlotinib an. Die Verträglichkeit ist besser als die einer Chemotherapie und das progressionsfreie Überleben ist länger (15). Die Mutationen kommen deutlich gehäuft bei Frauen, Patienten mit Adenokarzinomen und Nierauchern vor (16). Bei fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen sollte daher eine EGFR-Mutationsanalyse am Biopsat erfolgen, vor allem dann, wenn mindestens zwei der oben genannten klinischen und histologischen Kriterien vorliegen.

Feststellung der funktionellen Operabilität

Der Algorithmus zur präoperativen Diagnostik ist in *Abbildung 2* wiedergegeben, er entstammt der aktuellen, interdisziplinären S3-Leitlinie Lungenkarzinom (10). Nach Abklärung etwaiger Komorbiditäten kommt der Lungenfunktionsdiagnostik hier ein zentraler Stellenwert zu. Neben dem sogenannten FEV1 (forcierte Einsekundenkapazität) ist die Diffusionskapazität wichtig. Wenn diese Werte normal sind, kann der Patient bis zur Pneumonektomie operiert werden. Bei Einschränkungen einer der beiden Werte wird eine Perfusionszintigrafie durchgeführt. Nicht selten wird der vom Karzinom betroffene Anteil der Lunge nicht mehr perfundiert. Somit würde sich die Funktion nach Resektion nicht verschlechtern, was man nach der Formel für den prädiktiven postoperativen Wert (ppo) auch leicht errechnen kann (s. Kasten). Ist die Perfusion nicht so klar verteilt, kommt die Spiroergometrie zum Einsatz. Hier wird unter anderem die maximale

Sauerstoffaufnahme in ml pro Kilogramm Körpergewicht bestimmt. Liegt dieser Wert über 20 ml besteht uneingeschränkte Operabilität, bis zirka 15 ml kann eine Lappenresektion erwogen werden, unter 10 ml besteht Inoperabilität. In unserem Zentrum erhalten alle Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion präoperativ eine Spiroergometrie, sodass auf eine Perfusionszintigrafie meist verzichtet werden kann. ▲

Dr. med. David Heigener
Onkologische Abteilung
Krankenhaus Grosshansdorf
Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie
Wöhrendamm 80
D-22927 Großhansdorf
E-Mail: d.heigener@kh-grosshansdorf.de

Quellen:

1. Goldstraw, P. (Hrsg.): Staging Manual in thoracic oncology. International Association for the Study of Lung Cancer. Denver 2009.
2. Quenkel, G., Goei, R., van Engelshoven, J.: Miss rate of lung cancer on chest radiograph in clinical practise. *Chest* 1999; 115: 720–4.
3. Conti, P.S., Lilien, D.L. et al.: PET and [18F]-FDG in oncology: a clinical update. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 717–35.
4. Lardinois, D., Weder, W., Hany, T.F. et al.: Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Integra-

ppoFEV₁ = präoperativer FEV₁ x (1 - Anteil der Lungenperfusion des zu resezierenden Bereichs an der Gesamt-Lungenperfusion)
entspräche
ppoFEV₁ = präoperativer FEV₁ x (1-0)
entspräche
ppoFEV₁ = präoperativer FEV₁

ted Positron-Emission Tomography and Computed Tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500–07.

5. Fischer, B., Lassen, U., Mortensen, J. et al.: Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009; 361: 32–39.
6. Heigener, D., Diemel, KD., Reck, M. et al.: Diagnostics and staging procedures in non-small cell lung cancer – is less more? *Clin Resp Journal* 2008; 2 (2): 67–73.
7. Bandi, V., Lunn, W., Ernst, A. et al.: Ultrasound vs. CT in detecting chest wall invasion by tumor: a prospective study. *Chest Meeting Abstracts*. 2008; 133: 881–86.
8. Spiro, G., Gould, M. and Colice, G.: Initial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest* 2007; 132: 149–60.
9. American Thoracic Society/ European Respiratory Society: Pretreatment-Evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: 330–32.
10. Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M. et al.: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie. *Pneumologie* 2010; 64, Suppl. 2: S23–155.
11. Mullon, J., Olson, E., in: Heine Hansen (Hrsg.): Textbook of Lung cancer. Inform. Health care. London 2008: 75–96.
12. Vilmann, P., Puri, R.: The complete «medical» mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Mi-nerva Med* 2007; 98: 331–38.
13. Herth, F., Lunn, W., Eberhardt, J. et al.: Trans-bronchial versus transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171: 1164–67.
14. Houghton, S., Shaw, P., in: Albert, R., Spiro, S., Jett, J. (Hrsg.): *Clinical respiratory Medicine* 2004; Philadelphia: 165–68.
15. Mok, T., Wu, Y., Thongprasert, S. et al.: Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
16. Rosell, R., Moran, T., Queralt, C. et al.: Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958–967.