

Diagnostik des Lungenkarzinoms

A. Tufman, H. Leuchte, W. von Wulffen, J. Behr, R.M. Huber, C. Neurohr, U.G. Müller-Lisse, K. Scheidhauer, H. Winter

Leitsätze

Die Prognose des Patienten und das therapeutische Konzept hängen beim Lungenkarzinom wesentlich vom histologischen Typ und von der Tumorausdehnung ab. Primäres Ziel der Diagnostik des Lungenkarzinoms ist es daher, beide Komponenten exakt und effizient zu bestimmen.

Eine potenziell kurative Operation ist beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom je nach Patientenauswahl und Stadium in ca. 15–30 % durchführbar. Aufgabe der Diagnostik des Lungenkarzinoms ist es daher, operable Patienten effizient zu identifizieren und alle Patienten der bestmöglichen Therapie zuzuführen.

Die Wahl der diagnostischen Methoden für das Lungenkarzinom hängt ab vom erwarteten Tumortyp (i. e. kleinzelliges oder nichtkleinzelliges Lungenkarzinom), von der Größe und der Lokalisation des Primärtumors, vom Vorhandensein von Metastasen und vom klinischen Gesamtzustand des Patienten. Die Wahl der diagnostischen Maßnahmen orientiert sich prinzipiell an den therapeutischen Optionen und sollte interdisziplinär abgestimmt werden.

Beweisend für ein Lungenkarzinom sind stets nur positive histologische oder zytologische Befunde.

Solitäre Lungenrundherde, die eine gewisse Größe überschritten haben, bedürfen einer definitiven Abklärung, sofern sich bei Nachweis eines Tumors therapeutische Konsequenzen ergeben (zu Details siehe Abschnitt „Peripherer solitärer Lungenrundherd“).

Durch die neue Verfügbarkeit von „targeted“ Therapieoptionen ist es erforderlich, die Tumorklassifikation exakt durchzuführen (NSCLC ist nicht ausrei-

chend!) und zumindest die der Adenokarzinome durch Subtypisierung und die Mutationsanalyse zu verfeinern, damit für den individuellen Patienten die optimale Therapie gewählt werden kann.

Neben der Diagnostik zur Klärung von Art und Ausdehnung des Tumors muss auch die Komorbidität des Patienten in Hinblick auf das gewählte Therapiekonzept adäquat erfasst werden. Im Fall eines operativen Verfahrens umfasst dies insbesondere die Sicherstellung der allgemeinen, kardiovaskulären und pulmonalen funktionellen Operabilität.

Literatur [23, 46, 60, 61, 80]

Basisdiagnostik bei Verdacht auf Lungenkarzinom

Der klinische Verdacht auf ein Lungenkarzinom gründet sich zumeist auf einer pathologischen Röntgenthorax- oder CT-Thoraxuntersuchung und/oder auf lokalen oder systemischen Symptomen, die vom Tumor hervorgerufen werden. Etwa 90 %

Tabelle 1. Häufigkeit von Initialsymptomen bei Patienten mit Lungenkarzinom [82].

Symptom bzw. klinisches Zeichen	Häufigkeit
Husten	8–75 %
Gewichtsverlust	0–68 %
Luftnot	3–60 %
Brustschmerzen	20–49 %
Hämoptyse	6–35 %
Knochenschmerzen	6–25 %
Trommelschlägelfinger (Clubbing)	0–20 %
Fieber	0–20 %
Schwächegefühl	0–10 %

der Lungenkarzinompatienten weisen bei Diagnosestellung klinische Symptome auf, die direkt oder indirekt auf den Tumor zurückzuführen sind (Tabelle 1).

Die Basisdiagnostik umfasst dementsprechend Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen sowie bildgebende Verfahren und Untersuchungen aus histologischem und zytologischem Material des Tumors.

Basisdiagnostik des Lungenkarzinoms [82]:

Anamnese, klinische Untersuchung
Laboruntersuchungen
Röntgen Thorax (p. a. und seitlich)
Spiral-CT Thorax (inkl. Oberbauchregion bis inkl. Nebennieren)
Bronchoskopie
Sonografie Abdomen

Anamnese

Risikofaktoren

Zu berücksichtigen sind eine familiäre Karzinombelastung, berufliche Schadstoffexposition (wichtig

auch für die Anerkennung als Berufskrankheit!), wie z. B. Asbest, Arsenverbindungen, Chrom, Nickel etc. (siehe hierzu Kapitel „Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung“), sowie persönliche Risikofaktoren (insbesondere inhalatives Zigarettenrauchen, Malignom in der Eigenanamnese).

Symptome

Die bei Erstvorstellung eines Patienten mit Lungenkarzinom genannten Symptome (Tabelle 1) sind mit abnehmender Häufigkeit Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Gewichtsverlust, supraklavikuläre Lymphknotenschwellungen, Hämoptysen, Knochenschmerzen, Heiserkeit und Schluckbeschwerden. Die Ausprägung und die Dauer der Symptome sind hierbei von prognostischer Bedeutung.

Vorerkrankungen

Die Wahl des Therapieverfahrens wird durch die Komorbidität des Patienten wesentlich beeinflusst. So können Organinsuffizienzen – Herz, Lunge, Leber, Niere, Knochenmark – sowohl die operati-

Tabelle 2. Standardisierte Erfassung von Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit [82].

ECOG-/WHO-Performance-status (PS)	Grad	Karnofsky	Index (%)
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	90 80
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig	2	unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	70 60
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50 % bettlägerig	3	ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	50 40
100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie moribund	30 20 10

ven als auch die chemo- und radiotherapeutischen Optionen erheblich einschränken.

Lebensqualität und Krankheitseinstellung

Die bisherige Lebensqualität des Patienten und die Einstellung zu seiner Krankheit müssen bei allen Therapieentscheidungen berücksichtigt werden, weil sie den Erfolg des gewählten Therapieansatzes wesentlich beeinflussen. Eine Dokumentation in geeigneter Form sollte erfolgen. Es ist sinnvoll, die aktuelle klinische Situation des Patienten mithilfe standardisierter Beurteilungssysteme (ECOG oder Karnofsky) zu erfassen (Tabelle 2).

Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasst den somatischen Status unter besonderer Berücksichtigung der Thoraxorgane sowie der Lymphknotenstationen supraclavikulär, zervikal und axillär. Besonders zu achten ist auf Hinweise für das Vorliegen eines Pleuraergusses, einer Atelektase, einer Pneumonie, einer Einflusstauung, einer Rekurrensparese, einer Phrenikusparese, eines Horner-Syndroms, einer respiratorischen Insuffizienz oder einer Herzinsuffizienz.

Hinweise für paraneoplastische Syndrome

Bereits bei der Erstuntersuchung sollten auch Hinweise auf eine Paraneoplasie erfasst werden (siehe hierzu Kapitel „Paraneoplastische Syndrome“). Zu denken ist an neuromuskuläre Erkrankungen (z. B. Lambert-Eaton-Syndrom, periphere Polyneuropathie u. a.), ossäre Veränderungen (hypertrophe Osteoarthropathie), Hautmanifestation (Dermatomyositis, Acanthosis nigricans, Erythema gyratum repens u. a.), endokrinologische Erkrankungen (z. B. Cushing-Syndrom, Syndrom der inadäquaten Adiuretinsekretion (SIADH), Hyperkalzämie u. a.), angiologische Befunde (z. B. Venenthrombosen oder oberflächliche Thrombophlebitiden) sowie Kachexie und Anämie. Eine Übersicht paraneoplastischer Syndrome bei Lungenkarzinom zeigt Tabelle 3.

Basis-Laboruntersuchung

Zur Basisdiagnostik gehören die Bestimmung der Elektrolyte einschließlich Natrium (Hyponatriä-

mie?), Kalzium (Hyperkalzämie?), Leber- und Nierenwerte sowie Blutgerinnung und Blutbild einschließlich Thrombozyten. Die hämostaseologischen Befunde dienen auch zur Vorbereitung der invasiven Diagnostik. LDH und AP können Hinweise auf einen erhöhten Zellumsatz bzw. Knochenmetastasen geben. Die Tumormarker – CYFRA 21-1, CEA, NSE und ProGRP – dienen als Ausgangspunkt für die Verlaufsbeurteilung und insbesondere zur Erfassung der Therapieeffizienz (siehe hierzu Kapitel „Immunologische Diagnostik und Tumormarker“). Tumormarker können nur in Ausnahmefällen zur Diagnosestellung mit herangezogen werden, insbesondere dann, wenn eine zytologische oder histologische Diagnose mit vertretbarem Aufwand und Risiko nicht gestellt werden kann. In der Regel erfolgt die Bestimmung der Tumormarker erst nach einer zytologischen oder histologischen Sicherung des Karzinoms. Ausnahmsweise, wenn ein zytologischer oder histologischer Tumornachweis nicht gelingt und aufgrund der Bildgebung ein dringender Tumorverdacht besteht, können Tumormarker zur weiteren Erhärtung der Diagnose herangezogen werden.

Empfehlungen: Initiale Evaluation [82]:

- Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom soll eine sorgfältige klinische Evaluation inkl. Anamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A).
- Ein Patient mit Lungenkarzinom und einem paraneoplastischen Syndrom soll aufgrund der Symptome nicht von einem potenziell kurativen Therapieansatz ausgeschlossen werden (Empfehlungsgrad A).

Bildgebende Verfahren

Thoraxröntgenaufnahmen

Die Röntgenthoraxaufnahme in 2 Ebenen stellt nach wie vor die Grundlage der bildgebenden Diagnostik dar. Als technische Neuerung hat sich die digitale Direktradiografie mit Festkörperdetektoren gegenüber alternativen Verfahren (z. B. Speicherfoliensystemen oder Selen-Trommeldetektoren) als qualitativ überlegen und dosissparend im klinischen

Alltag etabliert. Trotz dieser technischen Verbesserungen bleibt festzuhalten, dass ein normaler Röntgenbefund einen zentralen Lungen- und vor allem einen Mediastinaltumor nicht ausschließt. Problematisch bleiben weiterhin Tumoren bei parakardialer, retrokardialer oder zwerchfellnaher Lokalisa-

tion. Dennoch ist die Röntgenthoraxaufnahme in 2 Ebenen fester Bestandteil der Diagnostik und kann in vielen Fällen den Tumorverdacht erhärten oder einen Ausgangspunkt für weitere bildgebende Diagnostik liefern.

Tabelle 3. Paraneoplastische Syndrome bei Lungenkarzinom [82].

Endokrine Syndrome	Hämatologische Syndrome
Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH)	chronische Anämie
Cushing-Syndrom	Leukozytose mit Eosinophilie
Hyperkalzämie	leukämoide Reaktion
Hyperkalzitoniämie	Erythrozytose
Gynäkomastie	Thrombozytose, Thrombopenie
Hypoglykämie	mikroangioplastische hämolytische Anämie
Hyperthyreoidismus	autoimmunhämolytische Anämie
	Koagulopathie
	Thrombophlebitis
Neurologische Syndrome	Dermatologische Syndrome
Subakute sensorische Neuropathie	Erythema gyratum repens
Mononeuritis multiplex	Erythema multiforme
Intestinale Pseudoobstruktion	Tylosis
Lambert-Eaton-myasthenisches-Syndrom (LEMS)	Erythroderma
Myasthenia gravis	Sweet-Syndrom
Enzephalomyelitis	Acanthosis nigricans
Nekrotisierende Myelopathie	nekrolytisches migrierendes Erythem
Tumorassoziierte Retinopathie	exfoliative Dermatitis
Guillain-Barré-Syndrom	Pruritus und Urtikaria
Limbische Enzephalopathie	
Opsoklonus-Myoklonus	
Subakute Myelopathie	
Skelettale Syndrome	Renale Syndrome
Hypertrophe Osteoarthropathie (Marie-Bamberger-Syndrom)	Glomerulonephritis
Trommelschlägelfinger	nephrotisches Syndrom
Metabolische Syndrome	Kollagenose – vaskulitische Syndrome
Laktatazidose	Dermatomyositis
Hypourikämie	Polymyositis
	Vaskulitis
	systemischer Lupus erythematodes (LE)

Thoraxsonografie

Die transthorakale Sonografie erfolgt mittels (3,5- bis) 5-MHz-Konvexsonde, 7,5-(10-)MHz-Linear-schallsonde oder 3,5- bis 5-MHz-Sektorschallsonde. Empfehlenswerte Zusatzeinrichtungen sind eine Farbduplexeinrichtung (CFM-Doppler, Power-Mode) und harmonic imaging sowie eine Einrichtung für sonografiegesteuerte Eingriffe (typischerweise 5 MHz). Die Thoraxsonografie dient in erster Linie der Abklärung thoraxwandnaher Prozesse bzw. der Lokalisation und Quantifizierung von Ergüssen. Sie besitzt bei der Abklärung einer lokalen Thoraxwandinfiltration einen hohen prädiktiven Wert. Die Limitationen ergeben sich durch Schallauslöschung an knöchernen und lufthaltigen Strukturen sowie durch die begrenzte Eindringtiefe und Auflösung.

Mithilfe der transthorakalen Sonografie lässt sich die Thoraxwand mit Haut-, Unterhautgewebe, Interkostalmuskulatur sowie Interkostalgefäßen und knöchernen Strukturen darstellen. Darüber hinaus können Lymphknoten supraklavikulär, zervikal und axillär lokalisiert und vermessen werden. Transjugulär lassen sich Teile des oberen Mediastinums mit Aortenbogen und supraaortalen Ästen sowie Arteria und Vena subclavia darstellen. Sie erlaubt außerdem eine Beurteilung der Pleura parietalis, des Pleuraspalts, der Pleura visceralis sowie subpleuraler Lungenbläschen. Mittels Ultraschall lassen sich überdies Morphologie und Funktion von Herz und Zwerchfell feststellen.

Die Domäne der transthorakalen Sonografie ist die Diagnostik von liquiden, soliden, verkalkten, abgekapselten oder infiltrativen Raumforderungen der Thoraxwand sowie die Darstellung von entzündlichen, verkalkten oder neoplastischen Veränderungen der Pleura parietalis oder visceralis, einschließlich des Nachweises und der quantitativen wie qualitativen Beurteilung von Pleuraergüssen (echofrei, echoreich, frei auslaufend oder septiert). Darüber hinaus kann die transthorakale Sonografie differenzialdiagnostische Hinweise bei radiologisch nachgewiesenen peripheren Rundherden liefern, z. B. Nachweis von Atelektasen, pneumonischen Infiltraten, Abszessen oder Tumoren sowie durch die Gewinnung von zytologischen oder histologischen Präparaten mittels sonografiegesteuerter Punktion. Interventionelle Verfahren mittels transthorakaler Sonografie umfassen die diagnostische und thera-

peutische Punktion von Pleura- und Perikardergüssen sowie die Feinnadelpunktion von Tumoren der Thoraxwand, der Pleura und der Lungenperipherie mittels Punktionschallsonde.

Die Vorteile der Thoraxsonografie liegen insbesondere in ihrer universellen Einsetzbarkeit als „bedside“-Technik, in ihrer Vielseitigkeit und Nichtinvasivität, insbesondere in der Ergänzung anderer bildgebender Verfahren. Aufgrund fehlender großangelegter Studien erreicht der Einsatz der transthorakalen Sonografie zur Primärdiagnostik des Lungenkarzinoms nur den Evidenzgrad III und den Empfehlungsgrad D.

Thorax-Computertomografie (Thorax-CT)

Nach der Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen stellt die Thorax-CT gegenwärtig die wichtigste radiologische Methode zur weiteren bildgebenden Abklärung pulmonaler und mediastinaler Raumforderungen dar. Form, Lage und Größe pulmonaler und mediastinaler Raumforderungen sowie deren Lagebeziehung zu Bronchien, Blutgefäßen, Pleura visceralis, Pleura mediastinalis und Pleura parietalis, zu den Lappenspalten, zur Lungenspitze, zum Zwerchfell und zu zwerchfellnahen Organen sowie zum Skelett können ebenso überlagerungsfrei dargestellt werden wie Lymphknoten und perikardiale Umschlagfalten im Mediastinum und in den Lungenhili.

Durch intravenöse Injektion iodhaltiger Röntgenkontrastmittel wird die Unterscheidung von Blutgefäßen einschließlich des Herzens und anderen anatomischen Strukturen im Thorax deutlich erleichtert.

Insbesondere seit Einführung der CT-Durchleuchtung (synonym: CT-Fluoroskopie) ist die CT hervorragend geeignet, perkutane transthorakale Punktionen für diagnostische und therapeutische Zwecke zu steuern.

Als technische Neuerung in der CT entwickelt sich die seit 1998 verfügbare Mehrzeilen-CT (synonym: Mehrschicht-CT, Multislice-CT, Multidetektor-CT, Multidetektor-row CT, MSCT, MDCT) stetig weiter. Dabei ermöglichen primäre, axiale Schichtrekonstruktionen im Sub-Millimeter-Bereich sekundäre Bildreformatierungen in jeder beliebigen Ebene einerseits sowie virtuell dreidimensionale Darstellungen thorakaler Strukturen, wie z. B. bei der virtuellen Bronchoskopie, andererseits. Außer-

dem erleichtern Bilddaten mit gleichbleibend hoher Auflösung in allen 3 Raumrichtungen rechnerunterstützte Auswertungen, zum Beispiel die Messung von Tumorvolumina. Durch große Detektorbreite (bei aktuellen 64-Zeilen-CTs bis ca. 4 cm) einerseits und kurze Rotationszeiten von Röntgenröhre und Detektoren (bei aktuellen CTs bis unter 0,5 s) andererseits kann die Untersuchungsdauer bei der Thorax-CT – in Abhängigkeit von Körpergröße des Patienten und CT-Tischvorschub pro Röhrenrotation (Pitch) – auf deutlich unter 10 Sekunden verkürzt werden. Damit ist es möglich, auch sehr kurzatmige Patienten ohne Atmungsartefakt mittels Thorax-CT zu untersuchen. Die individuelle Röntgenstrahlendosis für den einzelnen Patienten kann inzwischen bei gleicher Bildqualität deutlich verringert werden, und zwar mithilfe moderner, verbesserter technischer Verfahren für die Dosisverteilung während der CT-Aufnahme (Dosismodulation; die genaue Arbeitsweise ist herstellerabhängig, bei allen Verfahren wird jedoch die Röntgenstrahlendosis an die individuelle Körperbeschaffenheit des einzelnen Patienten angepasst) und für die Bildrekonstruktion aus den aufgezeichneten Bilddatensätzen (iterative Bildrekonstruktion; die genaue Arbeitsweise ist herstellerabhängig, bei allen Verfahren werden jedoch Annahmen über die Verteilung der physikalischen Dichteunterschiede im untersuchten Gewebe zur Grundlage mathematischer Modelle für die Grauwertverteilung zwischen benachbarten Bildpunkten gemacht; dadurch kann das Bildrauschen im Rohdatensatz im Nachhinein mathematisch verringert werden oder, umgekehrt angewendet, ein durch Dosisreduktion bei der CT-Aufnahme erhöhtes Bildrauschen nachträglich in gewissem Maße mathematisch wieder ausgeglichen werden).

Mit der Niedrigdosis-CT (synonym: Low-dose-CT, Niedrigdosis-Spiral-CT, low-dose helical CT) der Lunge steht seit 1999 ein zunehmend genutztes Werkzeug zur Beurteilung des Lungenparenchyms und der luftgefüllten Alveolarräume der Lunge sowie der Bronchien zur Verfügung. Durch Verringerung des Röhrenstroms kann die Dosisexposition bei der Thorax-CT auf bis zu ein Zehntel des Standardwertes eines CT-Untersuchungsgerätes verringert werden, ohne dass wesentliche anatomische Information über die Lunge verloren geht. Zu beachten ist allerdings, dass bei solch niedrigen Dosiswerten eine differenzierte Beurteilung medi-

astinaler Strukturen meistens nicht mehr möglich ist. Da die Niedrigdosis-CT nur auf die differenzierte Darstellung von Lungenparenchym und luftgefüllten Räumen abzielt, wird sie im Allgemeinen nativ, d. h. ohne intravenöse Injektion von Röntgenkontrastmittel, durchgeführt. Die Niedrigdosis-CT ist in verschiedenen wissenschaftlichen Studien zum Screening auf Lungentumoren eingesetzt worden. Bei bereits bestehendem Verdacht auf ein Lungen- oder Bronchialkarzinom oder zum Staging bei bekanntem Malignom sollte bis auf Weiteres aufgrund der Einschränkungen der Niedrigdosis-CT jedoch die Standarddosis-CT mit i. v. KM-Gabe bevorzugt werden.

Bei der High-Resolution-CT (HR-CT oder HRCT) der Lunge handelt es sich ursprünglich um ein Verfahren zur räumlich hoch auflösenden Darstellung des Lungenparenchyms. Dabei werden an verschiedenen Stellen des Thorax jeweils auf 0,5–1,5 mm Schichtbreite kollimierte Einzelschichtbilder aufgezeichnet. Sinn und Zweck der HRCT ist die überlagerungsfreie und von Partialvolumeneffekten weitgehend unbeeinträchtigte Darstellung des Lungenparenchyms. Da die HRCT – je nach Vorgehensweise bei der Untersuchung – in den meisten Fällen so angefertigt wird, dass nur alle 10–20 mm entlang der Körperlängsachse eine jeweils auf 0,5–1,5 mm Schichtbreite kollimierte Aufnahme erstellt wird, in einzelnen Fällen sogar insgesamt nur 3 einzelne Schichten, z. B. auf Höhe der Trachealkarina sowie jeweils 50 mm darüber und darunter, eignet sich die HRCT im ursprünglichen Sinne nicht für die Abklärung von Tumorerkrankungen der Lunge. Aufgrund der unvollständigen Abbildung des Lungenparenchyms wäre nämlich zu erwarten, dass die HRCT kleine Raumforderungen der Lunge unter Umständen gar nicht erfasst und die tatsächliche Ausdehnung großer Raumforderungen falsch einschätzen könnte. Infolge der unvollständigen Abtastung des Thorax bei der ursprünglichen HRCT ist die mit der Untersuchung verbundene Dosisexposition deutlich geringer als bei vollständiger Abtastung des Thorax.

Moderne 16-, 40- und 64-Zeilen-Mehrzeilen-CT-Untersuchungsgeräte bieten Standardkollimationen von unter 1 mm (meistens 0,625 mm) an. Damit sind primäre Bildrekonstruktionen mit Schichtbreiten unter 1 mm auch in der axialen (transversalen oder horizontalen) Ebene möglich, die wenigstens theoretisch die räumliche Auflösung der ursprüngli-

chen HRCT erreichen. Auch wenn HRCT-artige CT-Darstellungen der Lunge heute auf der Grundlage von Mehrzeilen-CT-Aufnahmen in verschiedenen Bildebenen möglich sind, sollte der Begriff „HRCT“ im strengen Sinne auf die ursprüngliche, inkrementale Lungendarstellung mit besonders eng kollimierten Einzelschichtaufnahmen beschränkt bleiben.

Positronenemissionstomografie mit Computertomografie (PET/CT)

CT-Untersuchungen des Thorax (oder des gesamten Körpers) bei Verdacht auf oder zum Staging von Lungen- und Bronchialkarzinomen dienen auch als Verfahren zur morphologischen Korrelation von Bildaufnahmen aus der Positronenemissionstomografie (PET). Gegenwärtig sind neue PET-Untersuchungsgeräte für den klinischen Einsatz fast ausschließlich mit CT-Untersuchungsgeräten zu gemeinsamen PET/CT-Untersuchungsgeräten zusammengefasst. Dabei kann eine diagnostische CT in gleicher Sitzung mit einer 18F-FDG-PET aufgenommen und beurteilt werden. Technische Unterschiede mit möglichem Einfluss auf die Bildqualität der CT ergeben sich nur insofern, als die CT-Aufnahmen bei der PET/CT in Atemmittellage, also ohne Atemanhalt, angefertigt werden. Während dies vorteilhaft für die Bildfusion mit den PET-Aufnahmen ist, welche aufgrund der deutlich langsameren Datenaufnahme nur ohne Atemanhalt aufgezeichnet werden können, wirkt es sich auf die diagnostische Darstellung insbesondere des Lungenparenchyms eher nachteilig aus. Zusätzlich zu den logistischen Vorteilen der gemeinsamen PET/CT-Untersuchung können die so erhobenen, synoptischen Befunde neben der Morphologie und Größenbeurteilung auch Faktoren wie Tumorstoffwechsel und -vitalität einbeziehen – was insbesondere bei Fragen zum Therapieansprechen eine deutlich verbesserte diagnostische Genauigkeit gewährleisten kann. Eine PET/CT kann sowohl eine Reduktion vitalen Tumorgewebes innerhalb einer Raumforderung bei neoadjuvanter Behandlung darstellen und der OP- oder Bestrahlungsplanung zugänglich machen, als auch ein Ansprechen einer palliativen Chemotherapie früher als die CT nachweisen.

Literatur [2, 14, 18, 21, 22, 28, 30, 33, 47, 54, 58, 67, 68, 71, 78, 82]

Die integrierte funktionelle und anatomische Bildgebung mit PET/CT hat den Diagnosealgorithmus bei Patienten mit potenziell operablem Lungenkarzinom verändert. Aufgrund des Nachweises bislang unbekannter Fernmetastasen können überflüssige, in kurativer Zielsetzung durchgeführte Operationen vermieden werden, aufgrund des genaueren Lymphknotenstagings kann die Zahl von Mediastinoskopien vermindert werden. Die Wirtschaftlichkeit der PET/CT-Diagnostik wurde kürzlich vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgestellt und das Verfahren in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen. Als zweckmäßig und wirtschaftlich erachtet wurde insbesondere der Einsatz der PET/CT zur Bestimmung des initialen Tumorstadiums des Lungenkarzinoms, zum Nachweis eines Rezidivs und zur Charakterisierung solitärer Lungenrundherde. In der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom nimmt daher die PET/CT in der Diagnostik, präoperativen Abklärung und Nachsorge zumindest des NSCLC eine zentrale Rolle ein.

Thorax-Magnetresonanztomografie (Thorax-MRT)

Die Magnetresonanztomografie (MRT, synonym: Kernspintomografie) kann – neben der Sonografie (synonym: Ultraschalluntersuchung) – als einziges radiologisches Verfahren Bilder des menschlichen Körpers ohne Verwendung ionisierender Strahlen erzeugen. Die Voraussetzungen dafür sind Gewebe bzw. Organe, die eine ausreichend hohe Dichte an Atomkernen mit ungeraden Protonen- und/oder Neutronenzahlen aufweisen. In der Praxis werden die magnetischen Momente von Wasserstoffkernen zur Bildgebung genutzt. Nach Ausrichtung der Kerne in einem starken äußeren Magnetfeld und zusätzlichem Einstrahlen von Energie in Form von elektromagnetischen Hochfrequenzwellen werden die aus dem Gewebe als elektromagnetische Hochfrequenzwellen zurückkehrenden Kernspinrelaxationen (Magnetresonanz, MR, T1-Spin-Gitter- und T2-Spin-Spin-Relaxation) aufgenommen und nach verschiedenen Gewichtungen ausgelesen (z. B. T1- und T2-Gewichtung).

Die Gewebestruktur und die Lagebeziehung der Lunge stellen die MR-Bildgebung aber vor erhebliche Schwierigkeiten, die sich auf drei hauptsächlich Probleme zurückführen lassen:

1. Der Hauptbestandteil der Lungen ist Luft. Die Anzahl der zum MR-Signal beitragenden Atomkerne ist daher so gering, dass Luft in der MRT kein Signal gibt. Die geringe Menge an signalgebendem Gewebe führt zu einem niedrigen Signal-zu-Rausch-Verhältnis im MR-Bild.
2. Die vielen Grenzflächen zwischen Luft in den Alveolarräumen bzw. in den luftleitenden Strukturen und dem Lungen- und Bronchialparenchym führen zu lokalen Inhomogenitäten im Magnetfeld mit signifikanten, die Bildgebung erheblich störenden Suszeptibilitätsartefakten. Die Folgen sind unscharfe Abbildung der Lungenstrukturen und schlechte Bildqualität.
3. Die Bildqualität wird zudem durch die physiologischen Bewegungen im Thorax beeinträchtigt, im Einzelnen durch Atmung, Herz- und Gefäßpulsationen, aber auch durch mehr oder weniger willkürliche Bewegungen des Patienten. Durch technische Fortschritte konnten in den letzten Jahren gerade diese Einschränkungen der MRT verringert werden (z. B. Atemanhaltetechniken, respiratorisches Gating, größere Anzahl an Akquisitionen, neue MR-Aufnahmespulen mit der Möglichkeit der parallelen Bildgebung, Fettsättigung und EKG-Triggerung).

Für einen sinnvollen diagnostischen Einsatz der MRT ist es wichtig, dass der Anwender die Vor- und Nachteile des Verfahrens kennt, gerade auch im Hinblick auf die mittlerweile als Standardmethode anerkannte Computertomografie (CT, siehe oben). Eine Steigerung der Spezifität muss sich aus einer verbesserten morphologischen Information und Gewebecharakterisierung ergeben, eine Steigerung der Sensitivität aus einer verbesserten räumlichen Auflösung. Dies alles dient letztlich einem exakteren Staging des Lungentumors gemäß dem TNM-System.

Literatur [1, 8, 9, 19, 23, 26, 27, 34, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 51, 55, 56, 57, 60, 64, 65, 69, 70, 72, 76, 79, 82]

Sputumzytologie

Die Sputumzytologie stellt eine nichtinvasive diagnostische Methode dar, die das Vorliegen eines malignen Tumors sichern kann. Bei Patienten mit zentraler Raumforderung, mit oder ohne Hämoptysen, kann die Sputumzytologie eine sinnvolle pri-

märdiagnostische Maßnahme darstellen, insbesondere wenn ein Programm zur Gewinnung, Weiterverarbeitung und Interpretation der Sputumproben etabliert ist (Evidenzklasse IIb, Grad der Empfehlung B). Existieren die genannten Voraussetzungen, so stellt die Sputumzytologie auch bei peripheren Lungenläsionen ein potenziell erfolgversprechendes diagnostisches Verfahren zum Nachweis eines Lungenkarzinoms dar, allerdings müssen bei negativem Befund weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden (Evidenzklasse IIb, Grad der Empfehlung B). Liegt ein definitiver Tumornachweis in einer Sputumprobe vor, so müssen zunächst Tumoren im HNO-Bereich sowie im Gastrointestinaltrakt differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Aufgrund der höheren Irrtumswahrscheinlichkeit hinsichtlich der Tumorklassifikation eines Lungenkarzinoms mittels Zytologie im Vergleich zur Histologie und der daraus resultierenden, relevanten therapeutischen Konsequenzen sollte in der Regel jedoch eine histologische Diagnosesicherung in jedem Fall angestrebt werden. Die Sputumzytologie bleibt im Wesentlichen den Patienten mit hohem Komorbiditätsindex vorbehalten.

Bronchoskopie

Primär wird in der Regel die flexible Bronchoskopie eingesetzt. Sie kann unter Lokalanästhesie und leichter Sedierung sicher und gefahrlos durchgeführt werden, wobei die bestehenden Leitlinien zur Bronchoskopie eingehalten werden müssen.

Indikationen

Das Indikationsspektrum der Bronchoskopie umfasst unklare Rundherde, rezidivierende oder therapieresistente Pneumonien, unklare Heiserkeit, auch ohne pathologischen Röntgenthoraxbefund, Hämoptysen, klinische Tumorhinweise und Primärtumorsuche bei extrapulmonalen Metastasen auch ohne pathologischen Röntgenthoraxbefund.

Diagnostisches Vorgehen

Die zur Bronchoskopie vorgelegte bildgebende Diagnostik sollte nicht älter als maximal 3 Wochen sein. Bei radiologischem Tumorverdacht kann in ca. 50% der Fälle bronchoskopisch ein Tumor erfasst werden. Bei endobronchial nicht sichtbaren

Tumoren erleichtert eine Thorax-CT die Lokalisationsbestimmung. Alternativ oder ergänzend kann auch eine bronchoskopische Navigationstechnik zum Einsatz kommen. Für endobronchial sichtbare Tumoren oder Schleimhautalterationen ist die Zangenbiopsie der Goldstandard. 3–5 Biopsien sind bei sichtbaren Tumoren ausreichend. Durch Biopsien aus Randbereichen kann vermieden werden, dass nur nekrotische Tumoranteile erfasst werden. Mittels der transbronchialen Nadelaspiration können zytologische Präparate aus tiefer liegenden Tumoranteilen gewonnen werden, besonders bei endobronchial nicht sichtbaren oder pelottierenden Tumoren oder Lymphknoten. Eine Bronchiallavage zur zytologischen Aufarbeitung sollte sich anschließen. Als zusätzliche zytologische Methode mit niedriger Komplikationsrate und hoher diagnostischer Ausbeute kann der Bürstenabstrich eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere für Tumoren, bei denen ein hohes Blutungsrisiko besteht.

Endoskopisch nicht sichtbare Prozesse haben generell eine geringere biopsische Ausbeute. Für die transbronchialen Zangenbiopsien wird deshalb eine Anzahl von mindestens 5 (bis zu 10) Biopsien empfohlen. Die diagnostische Sicherheit der endobronchialen Zangenbiopsie beträgt, ebenso wie die des Bürstenabstrichs, bei sichtbaren Läsionen ca. 95 %, für die Bronchiallavage beträgt sie ca. 75 %. Bei peripheren Tumoren hängt die Trefferquote von deren Größe und Lokalisation ab. Für periphere Tumoren mit einem Durchmesser > 4 cm beträgt die Trefferquote 81 %, < 4 cm Durchmesser nur 58 %. Ungünstigere Ergebnisse ergeben sich bei kleineren Tumoren: So beträgt die Trefferquote bei peripheren Rundherden unter 2 cm Durchmesser nur noch ca. 33 %, über 2 cm Durchmesser 62 %. Die diagnostische Genauigkeit lässt sich durch Einsatz einer navigierten Bronchoskopie oder einer CT-gestützten Punktion verbessern. Die Ergebnisse von Bürstenabstrich und Lavage bei peripheren Lungenkarzinomen variieren stark: So ergeben sich diagnostisch weiterführende Befunde mittels Bürstenabstrich in 25–65 % und mittels Lavage in 40–65 % der Fälle. Die Kombination der verschiedenen Techniken erhöht die Wahrscheinlichkeit, mit der eine gesicherte Diagnose bronchoskopisch gestellt werden kann.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Bronchoskopie bei Patienten mit zentraler Tumorlokalisation das sensitivste Verfahren zur Sicherung der Tumordiag-

nose ist (Evidenzklasse IIb, Grad der Empfehlung B). Allerdings müssen bei klinischem bzw. radiologischem Tumorverdacht und negativem oder unspezifischem Ergebnis der Bronchoskopie weitere diagnostische Maßnahmen zur Abklärung des Befundes erfolgen (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung B). Bei Patienten mit einem kleinen peripheren Rundherd (i. e. < 2 cm) ist die Sensitivität der Bronchoskopie ohne zusätzliche Hilfsmittel wie EBUS oder elektromagnetische Navigation gering, weshalb ein unspezifisches Ergebnis der Bronchoskopie weitere Untersuchungen zum Ausschluss bzw. Nachweis eines Malignoms erforderlich macht (Evidenzklasse IIa, Grad der Empfehlung A).

Ergänzung der bronchoskopischen Verfahren

Der endobronchiale Ultraschall (EBUS) bietet die Möglichkeit einer direkten Lokalisation von hilären und mediastinalen Lymphknoten sowie von submukös wachsenden Tumoren und erlaubt darüber hinaus eine ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion dieser Strukturen. Dieses diagnostische Verfahren ist deshalb zur Primärdiagnose endoluminal nicht sichtbarer Tumoren und insbesondere zur Ergänzung des mediastinalen Lymphknotenstaging geeignet (siehe dort). Daneben erlaubt die Autofluoreszenzdiagnostik oder die Fluoreszenzbronchoskopie unter Einsatz eines Photosensibilisators (z. B. 5-Aminolävulinsäure inhalativ) eine verbesserte Diagnostik von Dysplasien und Carcinomata in situ im Tracheobronchialtrakt. Technische Verbesserungen heutiger Videobronchoskope einerseits und die nicht abschließend geklärte therapeutische Konsequenz bei Nachweis einer Bronchialschleimhautdysplasie andererseits limitieren aber die klinische Bedeutung dieser Verfahren.

Komplikationen

Als Komplikationen der Bronchoskopie können Blutungen, Pneumothorax, Hypoxie, Bronchospasmus, Laryngospasmus sowie kardiale und kreislaufbedingte Komplikationen oder Fieber auftreten. Die kumulativen Mortalitäten der einzelnen Biopsietechniken und der flexiblen Bronchoskopie betragen < 0,1 %, Morbiditätsraten belaufen sich auf bis zu 7 % (insbesondere Pneumothorax und Blutung). Gelingt die histologische Tumordiagnose nicht, ist zu erwägen, ob eine zweite Bronchoskopie (ggf. unter stationären Bedingungen, ggf. auch als

starre Bronchoskopie für tiefer greifende Biopsien) erfolgversprechend ist. Die Entscheidung, ob eine zweite Bronchoskopie oder ein alternatives Diagnoseverfahren einzusetzen ist, kann nur im Einzelfall anhand der topografischen Lage des Tumors und den individuellen Gegebenheiten des jeweiligen Patienten getroffen werden.

Literatur [10, 31, 32, 49, 63, 73, 75]

Vorgehen bei anhaltend fehlender histologischer Klärung

Gelingt die histologische oder zytologische Sicherung des Tumorverdachts mit keiner der hier aufgeführten Untersuchungsmethoden, so sollte zunächst die funktionelle Operabilität des Patienten geklärt werden. Ist diese gegeben, so erfolgt die diagnostische Thorakoskopie. Bei funktionell inoperablen Patienten muss die Entscheidung über weitere diagnostische Maßnahmen von den möglichen therapeutischen Konsequenzen abhängig gemacht werden. Erscheint der Patient von seiner klinischen Gesamtsituation geeignet für eine Chemo- und/oder eine Radiotherapie, so werden zunächst die Staginguntersuchungen durchgeführt. Ergeben sich metastasenverdächtige Befunde, so kann die histologische Sicherung des Tumorverdachts durch eine gezielte Feinnadelpunktion oder Biopsie bzw. operative Entfernung der Metastase erfolgen.

Weitere diagnostische Maßnahmen bei (wiederholt) negativer Bronchoskopie und/oder sehr peripherem Sitz des Tumors richten sich nach der Lokalisation der verdächtigen Raumforderung. Es kommen folgende Untersuchungen in Betracht:

Pleurapunktion/Pleurabiopsie

Die Pleurapunktion und/oder Pleurabiopsie sind bei Pleuraergüssen oder pleuralen Raumforderungen indiziert. Die zytologische, bakteriologische und chemische (Eiweißgehalt, LDH, evtl. Tumormarker) Untersuchung des Ergusses gibt in vielen Fällen entscheidende diagnostische Hinweise. Besteht ein Pleuraerguss, so ist dessen Punktion auch als primärer Ansatz zur Diagnosesicherung eines Lungenkarzinoms indiziert (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung C). Die Pleurablindbiopsie hat zugunsten der Thorakoskopie an Bedeutung verloren.

Thorakoskopie

Die internistische Thorakoskopie und die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) ermöglichen die direkte Inspektion des Pleuraraumes und die gezielte Entnahme von Gewebeproben. Sie ist besonders effektiv bei Pleurakarzinose, beim Pleuramesotheliom und bei sehr peripher gelegenen pulmonalen Raumforderungen. Bei klinischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom und vorhandenem Pleuraerguss, jedoch negativem zytologischem Befund im Pleuraerguss ist die Thorakoskopie als nächster diagnostischer Schritt anzustreben (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung C).

Mediastinoskopie

Als diagnostische Maßnahme zur Diagnosesicherung eines Lungenkarzinoms kommt die Mediastinoskopie nur in Betracht, wenn die Thorax-CT und/oder die PET/CT eine Raumforderung und mediastinale Lymphknoten ergeben hat, die mit weniger invasiven Methoden nicht abgeklärt werden können, und wenn die histologische Sicherung für die Therapieplanung entscheidend ist (Indikation siehe entsprechenden Abschnitt).

Perkutane Feinnadelpunktion

Eine perkutane Punktion einer pulmonalen Raumforderung kann unter Durchleuchtung, sonografisch oder CT-gesteuert erfolgen. Indikationsstellung erfolgt in der Regel nur bei nicht oder nicht kurativ operablen Patienten, während bei kurativ operablen Patienten primär eine thorakoskopische Resektion anzustreben ist. Bei transthorakaler Punktion eines Lungenkarzinoms werden Impfmastasen im Stichkanal mit einer Häufigkeit bis zu 1 % berichtet. Bei mediastinalen Raumforderungen ist eine CT-gesteuerte Punktion zur Sicherung des Tumorverdachts erst dann indiziert, wenn Bronchoskopie und Mediastinoskopie negativ waren oder wenn diese Untersuchungen technisch oder aus Patientengründen nicht durchführbar sind. Alternativ zur CT-gesteuerten Punktion kommen auch ultraschallgesteuerte, transösophageale oder transbronchiale Punktionstechniken in Betracht, die jedoch in der Regel nicht zur Sicherung der primären Tumordiagnose, sondern zum Lymphknotenstaging eines Lungenkarzinoms eingesetzt werden (siehe entsprechenden Abschnitt). Bei transkutaner Biopsietechnik ist der Pneumothorax mit 10–30 % die häufigste Komplikation.