

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. MED. L. S. MAIER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Diagnostische Wertigkeit der endobronchialen
Ultraschall-gesteuerten transbronchialen Nadelaspiration
im klinischen Alltag**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anina Frederike Kunzendorf

2015

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. MED. L. S. MAIER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Diagnostische Wertigkeit der endobronchialen
Ultraschall-gesteuerten transbronchialen Nadelaspiration
im klinischen Alltag**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anina Frederike Kunzendorf

2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Schulz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Oktober 2015

„Meiner Familie“

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Mediastinale und hiläre Lymphadenopathien und ihre Bedeutung	7
1.2 Bildgebende Verfahren: Röntgen-Thorax und Computertomographie	8
1.3 Bildgebende Verfahren: Positronen-Emissions-Tomographie	10
1.4 Mediastinoskopie und Thorakotomie	12
1.5 Konventionelle Transbronchiale Nadelaspiration und perkutane Nadelaspiration .	13
1.6 Endoösophageale Ultraschall-gesteuerte Feinnadelaspiration	13
1.7 Endobronchiale Ultraschall-gesteuerte Transbronchiale Nadelaspiration	14
1.8 Zielsetzung	16
2 Methode	18
2.1 Datenerfassung	18
2.2 EBUS-TBNA	19
2.3 Untersuchungsablauf	21
2.4 Klassifikation der zytologischen Untersuchungen	21
2.5 Statistik	22
3 Ergebnisse	24
3.1 Indikationen für die EBUS-TBNA-Untersuchungen	24
3.2 Durchführung der EBUS-TBNA	25
3.3 Punktierte Lymphknoten	25
3.4 Zytologische Ergebnisse	26
3.4.1 Nichtrepräsentatives Material	27
3.4.2 Maligne Zytologie	27
3.4.3 Benigne Zytologie	28

3.5 Sensitivität und Spezifität	30
3.5.1 Sensitivität und Spezifität mit Wertung der 13 nicht auswertbaren Patienten als falsch negativ	30
3.5.2 Sensitivität und Spezifität unter Ausschluss der 13 nicht auswertbaren Patienten	31
3.6 Patienten mit Bronchialkarzinom	33
3.7 Zusammenhang zwischen Malignität und Lymphknotengröße	35
4 Diskussion	37
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	37
4.2 Viele benigne EBUS-TBNA-Ergebnisse und daraus resultierende Konsequenzen	38
4.3 Sensitivität und Spezifität vor dem Hintergrund schon veröffentlichter Studien	39
4.4 Inadäquates Material	42
4.5 Nutzung einer On-site-Zytologie im Rahmen der EBUS-TBNA	43
4.6 Korrelation zwischen Lymphknotengröße und Malignität	44
4.7 Vollnarkose versus Sedierung	45
4.8 Einschränkungen	48
5 Zusammenfassung	49
6 Literaturverzeichnis	54
7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	66
7.1 Abbildungsverzeichnis	66
7.2 Tabellenverzeichnis	67
8 Anhang	68
8.1 Veröffentlichung	68
8.2 Curriculum vitae	68
8.3 Danksagung	69
8.4 Erklärung	69

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
BC	Bronchialkarzinom
CT	Computertomografie
EBUS-TBNA	Endobronchiale Ultraschall-gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration
EUS-FNA	Transösophageale Ultraschall-gesteuerte Feinnadelaspiration
18F-FDG	18F-Fluordesoxyglucose
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomografie
NSCLC	Non-small-cell lung carcinoma/Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
PAP-Klassifikation	Klassifikation nach Papanicolaou
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNA	Perkutane Nadelaspiration
PPV	Positiver prädiktiver Wert
SCLC	Small-cell lung carcinoma/Kleinzelliges Lungenkarzinom
S/L-Ratio	Short axis-to-long axis-Ratio/Länge zu kurze Achse-Verhältnis
Tab.	Tabelle
TBB	transbronchiale Biopsie
TBNA	Transbronchiale Nadelaspiration

1 Einleitung

1.1 Mediastinale und hiläre Lymphadenopathien und ihre Bedeutung

Mediastinale und hiläre Lymphadenopathien können durch maligne oder granulomatöse Erkrankungen wie Sarkoidose, Tuberkulose, Silikose und Granulomatose mit Polyangiitis hervorgerufen werden oder auf infektiösen Ursachen, beispielsweise in Form von Mykosen oder der Mononukleose beruhen (1-10). Auch der Lupus erythematodes kommt als Differentialdiagnose in Betracht (11, 12). Entdeckt werden vergrößerte Lymphknoten (LK) einerseits im Rahmen der Diagnostik pulmonaler Symptome wie Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen oder Hämoptysen. Andererseits stellen sich mediastinale und hiläre Lymphadenopathien häufig auch als Zufallsbefunde dar, beispielsweise auf Routine-Röntgen-Thoraxuntersuchungen bei der stationären Aufnahme von Patienten oder im Rahmen der Tumornachsorge. Eine Studie von William B. Hall et al. beschäftigte sich mit der Prävalenz von Zufallsbefunden in Computertomografie (CT)-Angiografien, die bei Patienten mit Verdacht auf eine Lungenembolie durchgeführt wurden (13). Eingeschlossen wurden in dieser Studie alle Patienten, die sich in einem festgelegten Zeitraum in der Notaufnahme eines Krankenhauses der Maximalversorgung vorstellten und eine CT-Angiografie zum Ausschluss bzw. Diagnose einer Lungenembolie erhielten. In dieser Studie zeigten sich bei 589 CT-Angiografien neben 55 (9%) tatsächlichen Lungenembolien bei weiteren 51 Patienten (9%) bisher unbekannte Lymphadenopathien (13). Gemeinsam ist den Zufallsbefunden als auch den durch gezielte Untersuchungen diagnostizierten LK-Vergrößerungen (Einteilung der LK-Lokalisation Abb. 1), dass weiterer Abklärungsbedarf besteht.

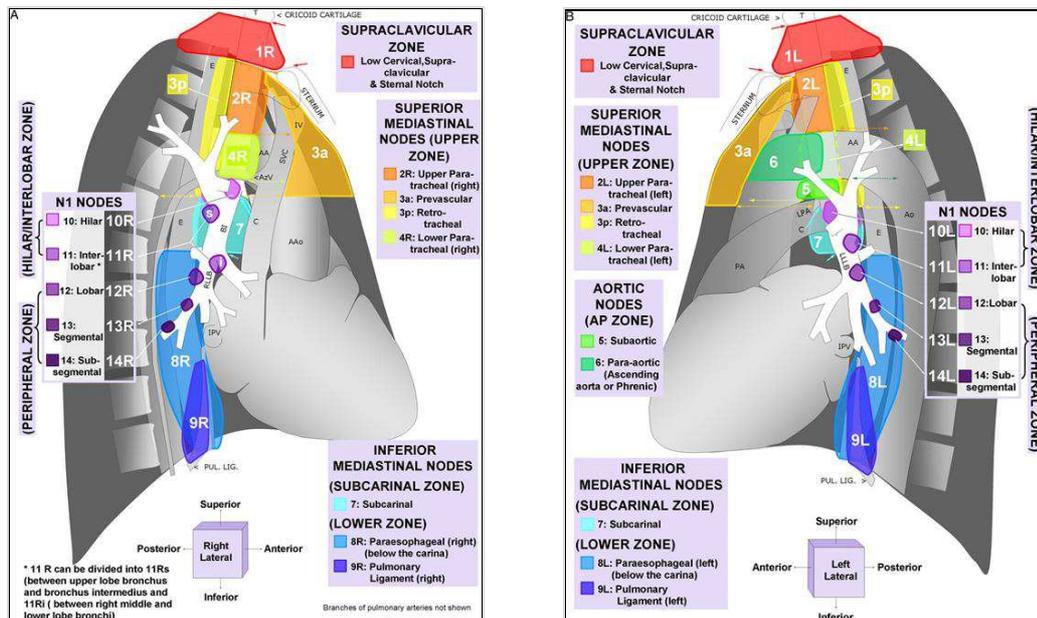


Abb. 1: Einteilung der LK-Lokalisation nach der International Association for the Study of Lung Cancer (14)

In erster Linie gilt die weitere Abklärung dem Ausschluss maligner Erkrankungen wie Lymphomen, Bronchialkarzinomen (BC) und Metastasen anderer Tumore. Zwar ist nur etwas weniger als die Hälfte aller mediastinalen Raumforderungen maligne, jedoch gilt es genau diese zu erkennen, um sie adäquat behandeln zu können (15-19). Hierfür stehen verschiedene bildgebende und interventionelle Verfahren mit unterschiedlich guter Aussagekraft und Invasivität zur Verfügung, die nachfolgend kurz vorgestellt werden sollen.

1.2 Bildgebende Verfahren: Röntgen-Thorax und Computertomographie

LK-Vergrößerungen im Bereich des Mediastinums oder des Lungenhilus werden häufig zuerst auf Röntgen-Thorax-Aufnahmen oder in der CT diagnostiziert (Abb. 2 und 3).



Abb. 2: Mediastinale und hiläre Lymphadenopathie im Röntgen-Thorax (20)



Abb. 3: Mediastinale Lymphadenopathie in der CT (21)

Im klinischen Alltag wird bei auffälligen Röntgenbefunden meist eine CT zur weiteren Abklärung vergrößerter LK herangezogen. Im Vergleich zur Röntgenuntersuchung bietet die CT die Möglichkeit, die Zahl der vergrößerten LK sowie ihre Größe und Beziehungen zu benachbarten Strukturen besser beurteilen zu können (22). Hieraus können sich Hinweise auf mögliche Ursachen der Lymphknotenvergrößerung ergeben. Im Allgemeinen werden in der CT-Beurteilung Lymphknoten mit einer Größe von mehr als 1cm in der kurzen Achse als auffällig bzw. malignitätsverdächtig beurteilt (23-25). Auch die Form der LK kann einen Hinweis auf die Dignität der LK geben. So werden rund geformte LK (short axis-to-long axis ratio (S/L-Ratio) $>0,5$) oder LK mit aufgehobener LK-Grundstruktur eher

als malignitätsverdächtig gewertet als ovale (S/L-Ratio $<0,5$) (26, 27). Darüber hinaus können eine periphere oder gemischte Vaskularisation im Vergleich zu einer hilären Vaskularisation Zeichen einer malignen Genese der LK-Vergrößerung sein (27). Zentrale Einschmelzungen und Infiltration von Nachbarorganen können auf maligne Veränderungen hinweisen, sind jedoch auch bei LK-Vergrößerungen infektiöser Genese möglich (27, 28).

Auch im Staging mediastinaler LK im Rahmen eines BC ist die CT meist das initiale Untersuchungsverfahren der Wahl (29). Allerdings ist die Aussagekraft dieser hierbei auch beschränkt. Mittels CT können zwar über Größe und Form der LK Rückschlüsse auf ihre Dignität (siehe oben) gezogen werden, jedoch ist damit keine verlässliche Aussage möglich. So kann sich beispielsweise ein LK vergrößert darstellen, ohne maligne verändert zu sein (29). Dies ist unter anderem reaktiv im Rahmen von Entzündungen oder Infektionen möglich (4). Umgekehrt besteht die Möglichkeit, dass ein LK nicht vergrößert ist obwohl sich in ihm Mikrometastasen befinden (29). Herth et al. konnten in einer Studie zeigen, dass 18% der untersuchten BC-Patienten mit nach CT-Kriterien unauffälligen LK in einem operativen Staging des Mediastinums Metastasen aufwiesen (29). Gleichzeitig besitzt die CT eine falsch-positiv-Rate von 40% (30). Hieraus resultiert die Notwendigkeit einer weiterführenden Diagnostik.

1.3 Bildgebende Verfahren: Positronen-Emissions-Tomographie

Ergänzend zur CT-Untersuchung kann zur weiteren Abklärung vergrößerter LK eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erfolgen. Bei der PET wird dem zu Untersuchenden ein Radiopharmakon (Tracer) verabreicht. Dieses entspricht einer radioaktiv markierten Substanz, die im Körper verstoffwechselt wird. Mittels Detektoren kann der Ort und das Maß der Anreicherung dieser Substanz aufgezeichnet werden (31). In der Diagnostik des BC wird hierzu meist 2-F-18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (F-18-FDG) verwendet (32). Da transformierte Zellen einen Hypermetabolismus des eingesetzten Tracers aufweisen, werden maligne Läsionen als Mehranreicherung sichtbar gemacht und

identifiziert (31, 33). Üblicherweise PET-positive Tumoren können so sowohl in vergrößerten als auch in CT-morphologisch unauffälligen LK nachgewiesen werden (Abb. 4 und 5), was die Sensitivität der Methode steigert.

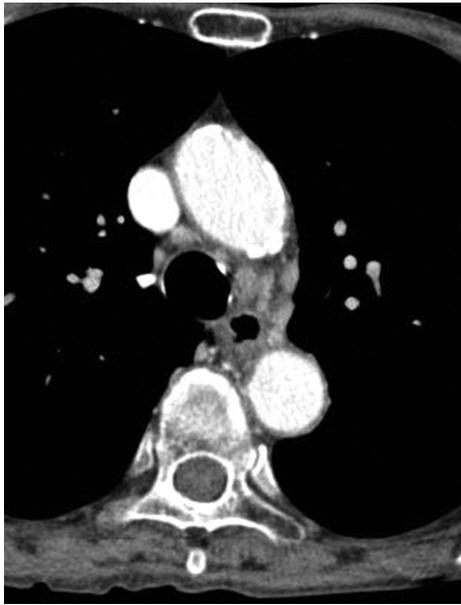


Abb. 4: Axiale Kontrastmittel-CT mit multiplen kleinen mediastinalen LK bei Patient mit BC im linken Unterlappen (nicht abgebildet) (34)

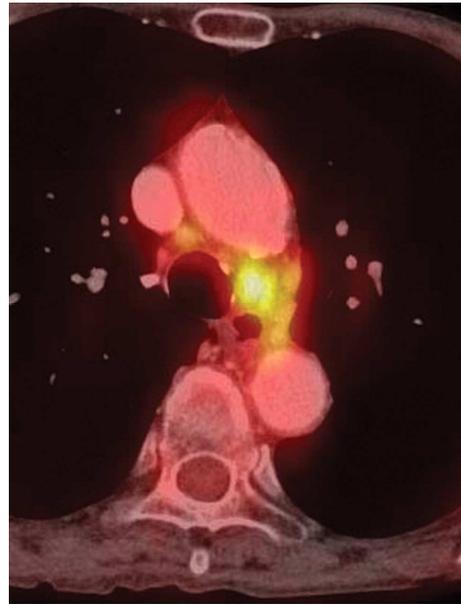


Abb. 5: Anreicherung in der PET in links paratrachealen und rechts paratrachealen LK aufgrund maligner Beteiligung (34)

Dies wurde z.B. in einer prospektiven Studie von Shim et al. gezeigt, in welcher sich im Staging von Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) eine Sensitivität von 70% vs. 85% und eine Spezifität von 69% vs. 84% in der LK-Beurteilung im Vergleich zwischen CT und PET/CT ergab (35). Die PET verglichen mit der CT lässt somit eine differenziertere Beurteilung von LK zu, jedoch bestehen auch hier Limitationen. Wenngleich maligne Gewebe im FDG-PET im Allgemeinen stärker anreichern als benigne, fand sich in einer prospektiven Studie von Kubota et al. ein fließender Übergang in der Stärke der Anreicherung von benignen zu malignen Geweben (36, 37). Daraus resultiert eine Überlappungszone, in deren Bereich keine sichere Aussage über die Dignität von LK gemacht werden kann. Falsch positive Ergebnisse können z.B. bei Infektionen, aber auch selteneren Erkrankungen, wie der Histoplasmose auftreten, wodurch die Spezifität der Methode verringert wird (36-41). Gut differenzierte Tumoren, wie

Bronchoalveoläre Karzinome, neuroendokrine Tumoren und Karzinoide können hingegen aufgrund einer nur gering gesteigerten FDG-Anreicherung mit falsch negativen Ergebnissen einhergehen (39, 42–44). Damit wird deutlich, dass auch die PET kein sicheres Verfahren zur Beurteilung der Dignität vergrößerter LK ist und somit eine Gewebeprobe oft unerlässlich ist. Eine Ausnahme bildet hierbei z.B. das klinische Stadium Ia des BC, bei welchem nach aktuellen Leitlinien bei negativer PET hinsichtlich mediastinaler (nicht vergrößerter) LK und Fernmetastasen eine Operation des Primärtumors ohne vorherige feingewebliche Bestätigung des negativen Befundes empfohlen wird (45).

1.4 Mediastinoskopie und Thorakotomie

Die verlässlichste Aussage über die Ursachen einer LK-Vergrößerung und den Ausschluss einer malignen Veränderung lässt die Gewinnung und Untersuchung von Gewebe zu. Als Goldstandard für das Staging von LK beim BC gilt die Mediastinoskopie mit LK-Biopsie und histologischer Beurteilung (30, 45-48). Ihre Sensitivität beträgt 90-95% (29). Mit der Mediastinoskopie können jedoch nur die LK-Stationen 2R, 2L, 4R, 4L und 7 nach Mountain (siehe unten) biopsiert werden, das hintere und untere Mediastinum hingegen ist schlecht evaluierbar ebenso wie hiläre LK-Vergrößerungen (49). Die Mediastinoskopie ist zudem ein invasives Verfahren, das einer Vollnarkose bedarf und Operationsrisiken wie Blutungen, Infektionen, Pneumothoraces, Verletzungen der Trachea und des Ösophagus sowie Rekurrensverletzungen birgt (47, 50–52). Das Komplikationsrisiko liegt dabei bei 0,2 % bis 4% (47, 52, 53). Das Risiko einer explorativen Thorakotomie ist noch höher mit Komplikationsraten von bis zu 10% (54, 55). Bei beiden Verfahren besteht eine hohe Diagnosewahrscheinlichkeit, andererseits stellen sie aufgrund ihrer Invasivität und des relativ hohen Komplikationsrisikos auch eine größere Belastung für den Patienten dar (52–56).

1.5 Konventionelle transbronchiale Nadelaspiration und perkutane Nadelaspiration

Weniger invasiv sind dagegen Punktionsverfahren, wie beispielsweise die transbronchiale Nadelaspiration (TBNA). Bei diesem Verfahren wird die Lage der vergrößerten LK in der zuvor durchgeführten CT nachvollzogen und die LK im Rahmen einer Bronchoskopie „blind“ punktiert. Folglich sind die Punktionsergebnisse dieser Methode aufgrund der fehlenden bildgebenden Kontrolle während der Punktion in ihrer diagnostischen Aussagekraft sehr variabel (46, 57, 58). Unter Sicht können LK hingegen mit Hilfe der CT-gesteuerten perkutanen Nadelaspiration punktiert werden. Dies ist im Bereich des oberen Mediastinums und begrenzt im Bereich des aortopulmonalen Fensters möglich (59). Der Patient ist hierbei jedoch einer Strahlenbelastung durch Röntgenstrahlen ausgesetzt und es besteht als relevante Komplikation eine Rate an Pneumothoraces zwischen 10 und 60% (57, 59).

1.6 Endoösophageale Ultraschall-gesteuerte Feinnadelaspiration

Eine Möglichkeit der Punktion unter Sichtkontrolle ohne Strahlenbelastung brachte die Entwicklung der transösophagealen Ultraschall-gesteuerten Feinnadelaspiration (EUS-FNA). Diese wurde ursprünglich zum Staging gastrointestinaler Tumore entwickelt, erwies sich jedoch bald auch im Staging von BC und in der Diagnostik der Sarkoidose als hilfreich (60, 61-63). Die EUS-FNA erfolgt mit Hilfe eines durch eine Ultraschallsonde ergänzten Endoskops. Mit diesem wird meist bis in den Magen vorgespiegelt. Danach wird das Instrument langsam zurückgezogen und eine detaillierte sonografische Bildgebung des Mediastinums kann erfolgen. Bei Darstellung suspekter Strukturen können diese unter Ultraschallsicht über einen zusätzlichen Arbeitskanal punktiert und zytologisch aufgearbeitet werden (60). Im Staging des Mediastinums von Patienten mit BC und vergrößerten LK liegt die Sensitivität der EUS-FNA zwischen 72 und 100 (durchschnittlich 90 %) und die Spezifität zwischen 88 und 100% (durchschnittlich 99%) (60). Erreichbar sind vor allem LK der Stationen 4L, 5, 6, 7, 8 und 9, schlecht punktierbar

sind hingegen vor allem LK im aortopulmonalen Fenster und an den Stationen 2, 4R und 10R (50, 60, 64, 65).

1.7 Endobronchiale Ultraschall-gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration

Die Endobronchiale Ultraschall-gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration (EBUS-TBNA), eine Weiterentwicklung der EUS-FNA, erfolgt im Rahmen einer Bronchoskopie. An der Spitze eines Bronchoskops befindet sich eine integrierte Ultraschallsonde, mit deren Hilfe peritracheale und peribronchiale Strukturen dargestellt werden können (Abb. 6).

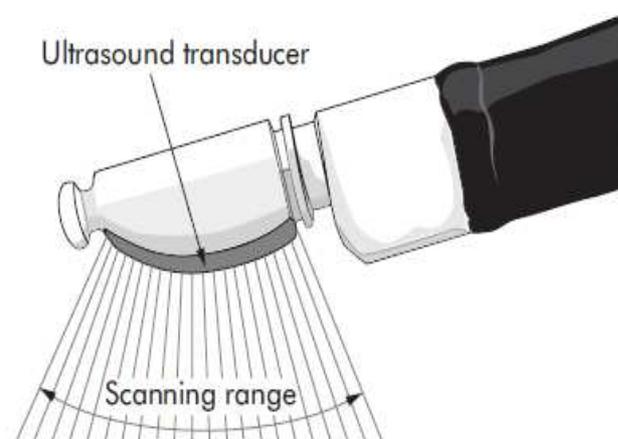


Abb. 6: Schemazeichnung der Ultraschallsonde des EBUS-Bronchoskops (49)

Durch einen zusätzlichen Arbeitskanal wird eine Punktionsnadel eingeführt. Mit dieser Nadel kann unter Ultraschallsicht die Zielstruktur punktiert, Zellen aspiriert und ein zytologisches Präparat angefertigt werden (Abb. 7 und 8).



Abb. 7: Endobronchiales Ultraschallbild einer LK-Punktion (49)

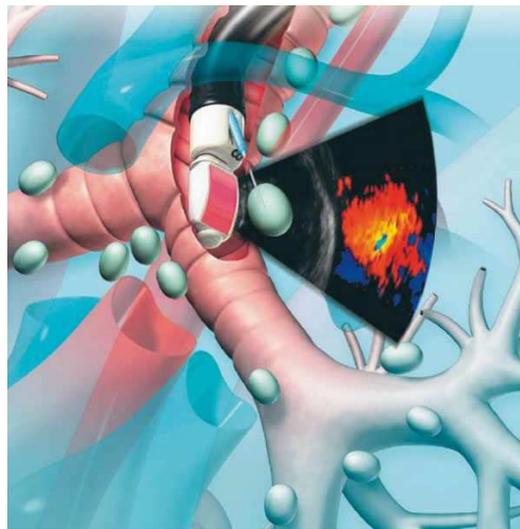


Abb. 8: Schematische Darstellung einer LK-Punktion mittels EBUS-TBNA (66)

Das mittels Feinnadelaspiration gewonnene zytologische Präparat ermöglicht eine Beurteilung der Zellmorphologie und damit eine Identifizierung einzelner entarteter Zellen. Im Gegensatz zu einem histologischen Präparat ist jedoch eine Begutachtung der Gewearchitektur hiermit nicht möglich. Als Goldstandard für Therapieentscheidungen gilt bei negativem Zytologieergebnis daher weiterhin eine Histologie des fraglichen Gewebes, deren Gewinnung allerdings einen methodisch größeren Aufwand bedeutet, da das Material mittels Zangen-, Saug-, Schlingen- und Stanzbiopsien oder operativ gesichert

werden muss. (67). Da positive Zytologiebefunde in der Regel jedoch richtig sind, ist zunächst die Durchführung einer EBUS-TBNA sinnvoll.

Mittels EBUS-TBNA werden in der Regel die LK-Stationen 2, 4, 7, 10, 11 und 12 erreicht, zudem können zentral gelegene parenchymale Raumforderungen beurteilt werden. Eine Überlegenheit der EBUS-TBNA gegenüber der EUS-FNA zeigt sich vor allem im Bereich der LK-Stationen 2R, 4R und 10R (50, 64, 68). Selbst LK mit einer Größe von nur 5-10 mm können unter Zuhilfenahme der EBUS-TBNA punktiert werden.

In zahlreichen Studien hat sich gezeigt, dass es sich bei der EBUS-TBNA um eine komplikationsarme Methode mit hoher Sensitivität (82% bis 98,7%) und einer Spezifität von 100% in der Diagnosefindung sowohl maligner als auch benignen (granulomatöser) Erkrankungen mediastinaler LK handelt (29, 30, 46, 49, 57, 60, 64, 68-73).

Die Bedeutung der EBUS-TBNA liegt zusammenfassend in einer gleichzeitig geringen Invasivität und hohen Sensitivität und Spezifität bei der Beurteilung mediastinaler oder hilärer Lymphadenopathien und Raumforderungen anderer Genese. Sie stellt ein Verfahren zur gleichzeitigen Inspektion der Atemwege, strahlenfreien Darstellung lungenassoziierter Strukturen und deren Biopsierung in einem einzigen Untersuchungsgang dar (29, 30, 74). Aufgrund der geringen Invasivität ist eine Narkose nicht zwingend erforderlich, sodass die Belastung des Patienten relativ gering gehalten werden kann.

1.8 Zielsetzung

Das Verfahren der EBUS-TBNA wurde im März 2007 auch am Uniklinikum Regensburg eingeführt. Studien zur EBUS-TBNA haben bislang vor allem ausgesuchte Patienten mit bekanntem oder Verdacht auf ein Bronchialkarzinom untersucht. Nur wenige Arbeiten beschäftigten sich mit den Ergebnissen, die nach Einführung der EBUS-TBNA im klinischen Alltag außerhalb von klinischen Studien gewonnen wurden (30, 70, 77-79). In dieser Studie sollen die EBUS-TBNA-Ergebnisse, die im klinischen Alltag bei einem konsekutiven Patientenkollektiv gewonnen wurden, retrospektiv betrachtet und bezüglich ihrer diagnostischen Genauigkeit ausgewertet werden. Weitere Fragestellungen sind, ob

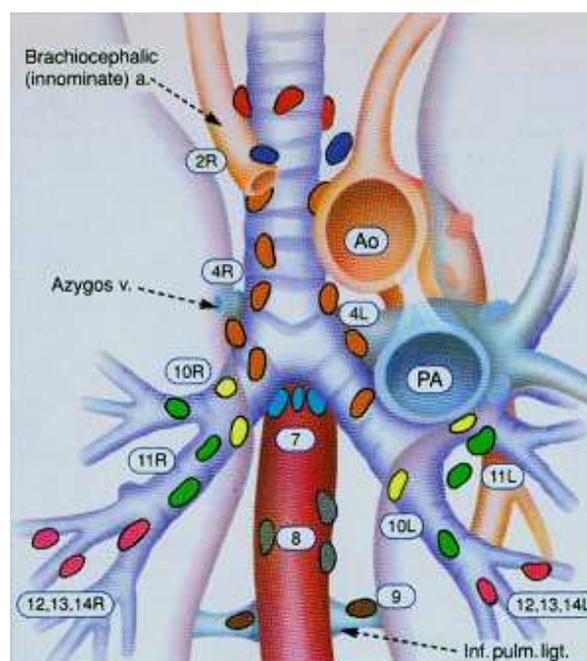
sich Unterschiede in der Genauigkeit der Untersuchung abhängig von der Untersuchungsindikation finden sowie ob die Sensitivität bzw. Spezifität der EBUS-TBNA nach Einführung der Methode mit steigender Zahl an Untersuchungen zunimmt.

2 Methode

Die Methode der EBUS-TBNA wurde im März 2007 in der Abteilung für Pneumologie des Uniklinikums Regensburg eingeführt. Für die Arbeit wurden die Ergebnisse der ersten 100 Patienten, die sich einer EBUS-TBNA-Untersuchung am Uniklinikum unterzogen, retrospektiv ausgewertet. In die Auswertung wurden alle konsekutiven Untersuchungen einbezogen.

2.1 Datenerfassung

Zur Erhebung der Daten wurden die Akten der mittels EBUS-TBNA untersuchten Patienten ausgewertet. Erfasst wurden das Alter, das Geschlecht, die Untersuchungsindikation, der Zeitpunkt der Untersuchung, die Lokalisation und die Größe der punktierten LK, die zytologischen Ergebnisse der Punktionen sowie Komplikationen. Die Einteilung der LK-Lokalisation erfolgte nach der Mountain-Klassifikation (80) (Abb. 9).



Mountain CF & Dresler CM 1997

Abb. 9: LK-Stationen nach Mountain(80)

Um die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung beurteilen zu können, wurden die Ergebnisse der LK-Punktionen mit der LK-Histologie nachfolgender Operationen oder Mediastinoskopien, die als Goldstandard verwendet wurden, verglichen. Den Lokalisationsangaben des Chirurgen und/oder Pathologen wurde jeweils eine Station entsprechend der Mountain-Klassifikation zugeordnet. Ergab die EBUS-TBNA einen malignen Befund so konnte auf einen Goldstandard verzichtet werden, da das Ergebnis als richtig angesehen wurde. Zeigte sich in der Punktion repräsentatives Material mit benigner Zytologie musste der Goldstandard herangezogen werden. Wenn weder eine Operation noch eine Mediastinoskopie erfolgte, richteten wir uns nach dem weiteren Krankheitsverlauf der Patienten. Da klinische Verlaufsuntersuchungen einen histologischen Goldstandard nicht ersetzen können, wurde nach Möglichkeit eine Bildgebung mit einem größtmöglichen Abstand zur EBUS-TBNA-Untersuchung herangezogen. Dabei gingen wir davon aus, dass eine fehlende Größenzunahme der biopsierten LK und eine ausbleibende Symptomverschlechterung bei Patienten ohne bildgebende Verlaufskontrollen nach einem möglichst langen Intervall eine maligne Veränderung der LK zum Zeitpunkt der EBUS-TBNA ausschlossen. Auskunft darüber gaben Arztbriefe von Wiedervorstellungen in unserer Klinik, direkte Gespräche mit den Patienten oder nach Einverständniserklärung der Patienten der Kontakt zu deren Hausärzten bzw. niedergelassenen Pneumologen. Außerdem wurde, um die Risiken dieser Methode einschätzen zu können, Art und Ausmaß von Komplikationen der EBUS-TBNA nach Aktenlage erfasst.

Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt.

2.2 EBUS-TBNA

Die EBUS-TBNA wurde mit einem flexiblen Bronchoskop, an dessen Spitze eine konvexe Ultraschallsonde integriert ist, durchgeführt (BF-UC160F, Fa. Olympus) (Abb. 10).



Abb. 10: EBUS-Bronchoskop BF-UC160F (81)

Das verwendete Bronchoskop besitzt eine Länge von 600 mm und kann aufwärts um 120° , abwärts um 90° geneigt werden, der Sichtbereich umfasst 80° . Die Ultraschallsonde an der Spitze des Bronchoskops ist so ausgerichtet, dass die umgebenden Strukturen parallel zur Einführungsrichtung des Bronchoskops dargestellt werden können. Der Ultraschall arbeitet mit einer Frequenz von 7,5 MHz und umfasst eine Tiefendarstellung von 3-50 mm. Der äußere Durchmesser des Bronchoskops beträgt 6,2 mm, der innere Durchmesser des Arbeitskanals 2,0 mm. Durch diesen Arbeitskanal kann eine Nadel mit einer Größe von maximal 22G eingeführt werden und sowohl über die Optik als auch über das Ultraschallbild visualisiert werden (82) (Abb. 11)

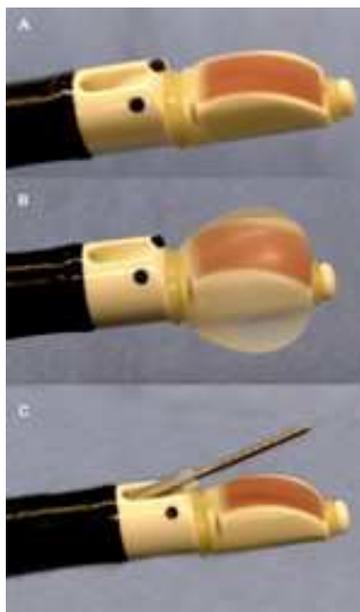


Abb. 11: Bronchoskopspitze mit Ultraschallsonde (a), aufgeblasenem Ballon (b) und ausgefahrener Nadel (c) (83)

An der Spitze des Bronchoskops befindet sich des Weiteren ein mit physiologischer Kochsalzlösung befüllbarer Ballon. Dieser soll helfen, die Sonde während der Punktion in Berührung mit der Bronchialwand zu halten bzw. den Kontakt zur Wand herzustellen. Darüber hinaus verfügt die Ultraschallsonde über einen Doppler-Modus, mit welchem Gefäße identifiziert werden können, um eine Fehlpunktion großer Gefäße zu vermeiden.

2.3 Untersuchungsablauf

Die EBUS-TBNA wurde nach einer konventionellen Bronchoskopie von zwei erfahrenen Bronchoskopen durchgeföhrt, die zuvor ein eintägiges Training in der Handhabung der EBUS-TBNA absolviert hatten. Nach bronchoskopischer Beurteilung der Schleimhaut von Trachea und Bronchien wurden erreichbare LK systematisch dargestellt, vergrößerte LK mittels EBUS identifiziert, ausgemessen, im Zweifel mittels Doppler gegen größere Gefäße abgegrenzt und unter direkter EBUS-Sicht punktiert. Punktiert wurden vergrößerte, PET positive LK oder LK mit zentraler Bedeutung im Staging eines bekannten oder vermuteten BC. LK wurden dann als vergrößert angesehen, wenn sie im kleineren Durchmesser 1 cm überschritten. Allerdings wurden, wenn es die Situation erforderte, auch LK unter 1 cm punktiert. Dabei wurde der LK mit der Punktionsnadel unter Aspiration durchfächert, um möglichst repräsentatives Material zu erhalten. Aufgrund der retrospektiven Auswertung wurden zum einen nicht alle LK ausgemessen und zum anderen war die Anzahl der Punktionen pro LK nicht standardisiert. Das gewonnene Material wurde auf Glasobjektträgern ausgestrichen, an der Luft getrocknet und bis auf wenige Ausnahmen, die am Pathologischen Institut der Universitätsklinik Regensburg beurteilt wurden, an ein spezialisiertes zytologisches Labor (Dr. Topalidis, Hannover) geschickt. Die EBUS-TBNA erfolgte in Narkose über eine Larynxmaske.

2.4 Klassifikation der zytologischen Ergebnisse

Bei der Beurteilung der zytologischen Ausstrichpräparate galt die Anwesenheit von Lymphozyten im Ausstrich als adäquates Material, das Fehlen von Lymphozyten als

inadäquates Material, das nicht beurteilt werden konnte. Zur Beurteilung der zytologischen Dignität wurde die, vor allem zur Beurteilung gynäkologischer Abstriche häufig genutzte, Klassifikation nach Papanicolaou (PAP-Klassifikation) herangezogen, in der das Zellbild von PAP I (regelrechtes Zellbild) bis PAP V (eindeutig maligne Zellen) eingeteilt wird (Tab. 1) (84)

Tab. 1: Klassifikation nach Papanicolaou (84)

Gruppe	Zellbild
I	Regelrechtes Zellbild
II	Normales Zellbild mit entzündlichen und veränderten, geschädigten Zellen
III	Unklares, schwer beurteilbares Zellbild mit stark entzündlichen, verkleinerten oder geschädigten Zellen
III D	Leichte bis mittelgradige Dysplasie
IV a	Pathologische Zellen (schwere Dysplasie, zelluläre Atypie) Verdacht auf Karzinom (Carcinoma in situ)
IV b	Verdacht auf Mikrokarzinom; fraglich beginnende Invasion
V	Eindeutig maligne Tumorzellen Hochgradiger Verdacht auf invasives Karzinom

Bei der Beurteilung der LK-Zytologie in dieser Studie wurden die PAP-Klassen I bis III als benigne, die PAP-Klassen IV und V als maligne gewertet. Fanden sich im Ausstrichpräparat nicht-verkäsende epitheloidzellige Granulome, wurde dies bei passender Klinik bzw. bei Ausschluss alternativer Diagnosen einer Sarkoidose zugeordnet.

2.5 Statistik

Patientencharakteristika sowie Zahl und Größe punktierter LK wurden, falls geeignet, als Mittelwert, Standardabweichung und Spanne angegeben. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert wurden durch Vergleich der zytologischen Ergebnisse mit dem Goldstandard berechnet. Als Goldstandard wurden nachfolgende Operationen oder

Mediastinoskopien herangezogen. Falls keine Operation oder Mediastinoskopie erfolgte, richteten wir uns nach dem weiteren Krankheitsverlauf der Patienten, nach Möglichkeit unter Einschluss einer Verlaufs-CT-Untersuchung (s.o.). Nichtrepräsentatives Material und eine benigne Zytologie wurden als „negativ“, eine maligne Zytologie und nicht-verkäsende Granulome mit entsprechender Klinik jeweils als „positiv“ (=„diagnostisch“) gewertet. Für die Berechnung von Sensitivität und Spezifität wurden 13 Patienten, bei denen eine Verifizierung der zytologischen Ergebnisse weder anhand einer Histologie noch aus der Verlaufsbeurteilung möglich war, als falsch negativ gewertet. In einer zusätzlichen Analyse wurden diese Patienten ausgeschlossen, um den Effekt auf Parameter, wie die Sensitivität, die Spezifität, den negativen Vorhersagewert (NPV) und den positiven Vorhersagewert (PPV) darzustellen. Zum Vergleich der LK-Größe wurde zuerst die Normalverteilung getestet und danach der t-Test angewandt. Für nichtparametrische Vergleiche wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Ein p-Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Als Statistik-Programm wurde SPSS (Version 18.0; IBM corporation, New York, NY, USA) verwendet.

3 Ergebnisse

Unter den 100 in die Studie einbezogenen Patienten waren 29 Frauen und 71 Männer. Die Altersspanne lag zwischen 18 und 80 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 58 ± 14 Jahren. Die Untersuchungen fanden in einem Zeitraum zwischen März 2007 und März 2008 statt. Symptome, die zu einer weiterführenden Diagnostik mittels Bildgebung und nachfolgend EBUS-TBNA führten, waren Dyspnoe (38%), (fiebrhafter) Infekt (12%), Husten (10%), Gewichtsverlust (8%), neurologische Symptome (7%), Hämoptysen (5%), thorakale Schmerzen (5%), Heiserkeit (5%), LK-Schwellungen (5%) oder gastrointestinale Symptome (4%). Eine weitere Patientengruppe stellten Patienten dar, die im Rahmen eines Tumorstagings bzw. der Tumornachsorge untersucht wurden (19%) oder Patienten mit Zufallsbefunden (9%).

3.1 Indikationen für die EBUS-TBNA-Untersuchungen

Die Indikationen zur Durchführung einer EBUS-TBNA basierten auf verdächtigen LK in thorakalen CTs ($n = 99$) oder zusätzlichen PET-CTs ($n = 48$) mit Ausnahme einer 20-jährigen Frau mit Verdacht auf eine Sarkoidose, bei der die Lymphadenopathie auf einem konventionellen Röntgenbild zur Darstellung kam. Die Patienten wurden zur Auswertung der Daten in vier Gruppen eingeteilt (Tab. 2).

Tab. 2: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Indikationsgruppen

Gruppe	Beschreibung	Häufigkeit
A	Mediastinal und hiläre Lymphadenopathie allein	37
B	Mediastinale und hiläre Lymphadenopathie plus pulmonale Raumforderung	44
C	Lymphadenopathie bei extrapulmonalem Tumor	13
D	Bronchialkarzinom- Staging	6

3.2 Durchführung der EBUS-TBNA

Alle Patienten wurden unter Allgemeinanästhesie mit einer Larynxmaske als Zugangsweg untersucht. Die Untersuchungsdauer wurde nicht festgehalten. Es wurden keine Komplikationen berichtet.

3.3 Punktierte Lymphknoten

Punktiert wurden bei den 100 Patienten insgesamt 218 LK. Die Größe der LK in der kurzen Achse reichte von 2,9 bis 23,0 mm und betrug durchschnittlich $12,2 \pm 4,2$ mm. Zwei Drittel der LK wiesen eine Größe von 10,0 mm und größer auf (Abb. 12). Es fand sich kein signifikanter Größenunterschied der LK zwischen den verschiedenen Indikationsgruppen.

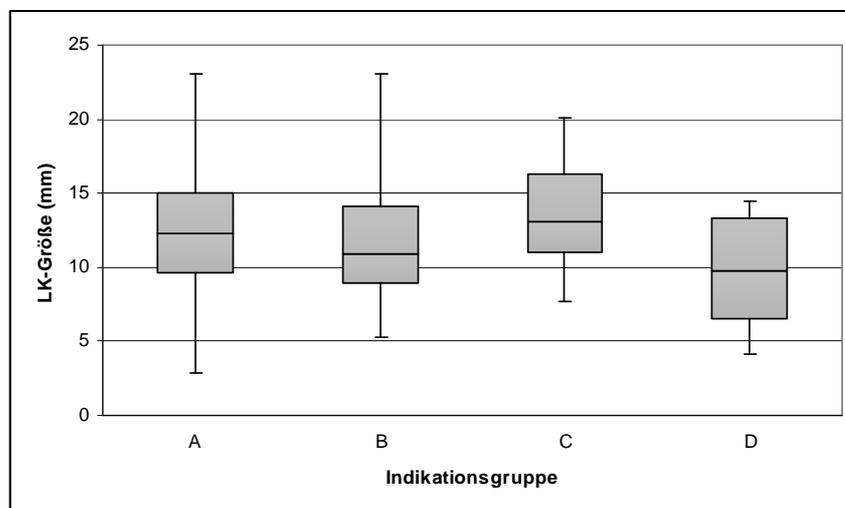


Abb. 12: Box plots der LK-Größen bezogen auf die verschiedenen Indikationsgruppen

In einer Sitzung wurden zwischen ein und sechs LK, im Mittel 2,17 LK, punktiert. Bei einem Drittel der Patienten erfolgte die Punktion von drei oder mehr LK (Abb. 13).

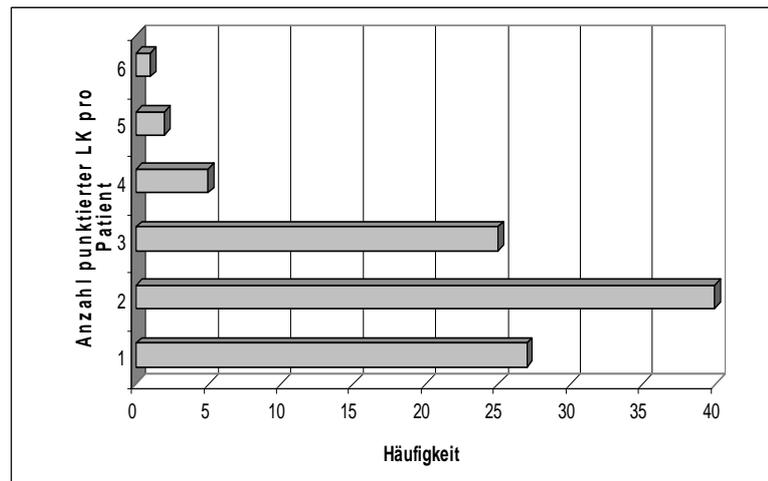


Abb. 13: Anzahl punktierter LK pro Sitzung

Die Lokalisation der punktierten LK wurde nach der Mountain-Klassifikation eingeteilt und ausgewertet. Folgende Abbildung zeigt, mit welcher Häufigkeit die einzelnen LK-Stationen Ziel der Untersuchung waren (Abb. 14).

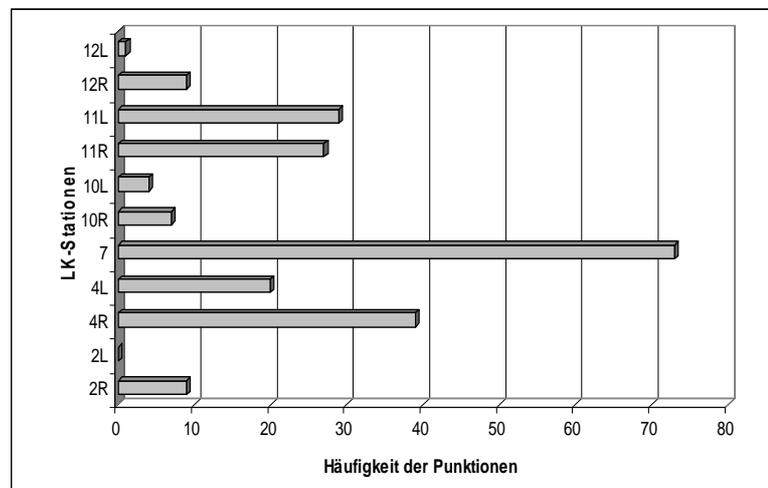


Abb. 14: Häufigkeit der punktierten LK-Stationen nach Mountain

3.4 Zytologische Ergebnisse

Die mittels EBUS-TBNA gewonnene Zytologie wurde nach der PAP-Klassifikation beurteilt. Bei der Punktion der insgesamt 218 LK erhielten wir folgende zytologische Ergebnisse (Tab. 3):

Tab. 3: Zytologische Ergebnisse der LK-Punktionen

Diagnose	Anzahl der LK	Anzahl der Patient
Maligne (PAP IV+V)	41	23
Benigne (PAP I-III)	161	71
Sarkoidose	7	4
Inadäquates Material	9	2
Σ	218	100

3.4.1 Nicht repräsentatives Material

Bei 9 LK-Punktionen konnte durch die EBUS-TBNA lediglich inadäquates Material gewonnen werden. Dies hatte bei zwei Patienten zur Folge, dass keinerlei repräsentatives Material zur Beurteilung des LK-Status zur Verfügung stand. Somit war in diesen Fällen mittels EBUS-TBNA keine Aussage über die Dignität der Ziel-LK möglich bzw. bei den zwei Patienten ohne jegliches adäquates Material unmöglich eine Diagnose zu stellen. Bei Letzteren ergaben weitere Untersuchungen im Verlauf bei einem Patienten eine Sarkoidose (Diagnosestellung durch transbronchiale Lungen-Biopsie) und bei dem zweiten Patienten eine benigne Histologie (Abb. 15). Die Größe der LK ohne repräsentatives Material lag zwischen 6,5 und 22,0 mm mit einer durchschnittlichen Größe von 11,67 mm, eine Häufung einer bestimmten LK-Station zeigte sich nicht (dreimal LK-Station 7, jeweils zweimal LK-Station 11L und 11R, jeweils einmal LK-Station 2L und 2R).

3.4.2 Maligne Zytologie

Mittels EBUS-TBNA erfolgte in 41 LK ein Malignitätsnachweis. Betroffen waren 23 Patienten (Tab. 3). Der Nachweis maligner Zellen in der EBUS-TBNA führte bei 13 der 23 Patienten zur Diagnose eines zuvor unbekanntes BC (8x NSCLC, 4x Small-cell lung carcinoma (SCLC), 1xKombiniertes SCLC und Plattenepithelkarzinom) (Abb. 15). Bei einem Patienten mit bekanntem BC wurde eine kontralaterale (N3-) Metastasierung

nachgewiesen. Fünf LK stellten eine Metastase eines bekannten extrapulmonalen Tumors (Primärtumor: 1x Schilddrüsenkarzinom, 2x Rektumkarzinom, 1x Nierenzellkarzinom, 1x Prostatakarzinom) und drei eine Metastase eines zuvor unbekanntem extrapulmonalen Tumors (1x Pankreaskarzinom, 1x Nierenzellkarzinom, 1 papilläres Schilddrüsenkarzinom) dar. Ein LK ergab einen zuvor unbekanntem M. Hodgkin.

3.4.3 Benigne Zytologie

Bei 77 Patienten fanden sich in den LK-Punktionen keine malignen Zellen. Vier dieser Patienten zeigten in der Zytologie nicht-verkäsende epitheloidzellige Granulome, zwei lediglich nicht repräsentatives Material (s.o.) und 71 Patienten (161 LK) wiesen eine lymphatische Hyperplasie auf (gewöhnlich PAP II) (Abb. 15). Zur Bestätigung dieser unauffälligen Zytologien erfolgte bei 17 der 71 Patienten eine histologische Aufarbeitung im Rahmen einer Thorakotomie (12 Patienten) oder einer Mediastinoskopie (5 Patienten). Bei 16 Patienten konnte das benigne Zytologieergebnis histologisch bestätigt werden. In einem Fall wurde das benigne EBUS-TBNA-Ergebnis durch eine maligne Histologie widerlegt. Hierbei handelte es sich um einen Patienten mit einem bisher unbekanntem großzelligen B-Zell-Lymphom. Bei diesem Patienten gingen wir, auch wenn die histologische Diagnose aus einem anderen LK als dem punktierten LK erfolgte, von einem falsch negativen Ergebnis in der EBUS-TBNA aus. Somit fanden sich in dem Patientenkollektiv mit benigner EBUS-TBNA und folgender histologischer Aufarbeitung im Rahmen einer Thorakotomie oder Mediastinoskopie 16 richtig negative und ein falsch negatives Ergebnis. Als ebenfalls falsch negativ wurde ein Patient gewertet, bei dem sich im weiteren Verlauf mittels einer transbronchialen Biopsie die Diagnose einer Sarkoidose ergab.

41 Patienten wurden weder operiert noch mediastinoskopiert. In diesen Fällen wurde eine Verlaufskontrolle herangezogen, deren mittlerer Zeitabstand zur EBUS-TBNA-Untersuchung bei $22,3 \pm 7,0$ Monaten mit einem minimalen und maximalen Abstand von 8,3 bis 33,6 Monaten lag. Bei elf Patienten basierte die Verlaufskontrolle auf CT- (9x) oder PET-Befunden (2x), bei den übrigen 29 Patienten auf einer klinischen Beobachtung. In dieser Gruppe erwiesen sich alle benignen Ergebnisse als richtig negativ, da bei keinem

Patienten im weiteren Verlauf ein weiteres LK-Wachstum zu verzeichnen war bzw. eine maligne Erkrankung diagnostiziert wurde. Wie bereits oben beschrieben, zeigte sich bei einem Patienten mit benignem EBUS-TBNA-Ergebnis im Verlauf in einer transbronchialen Biopsie ein sarkoidosetypisches Bild.

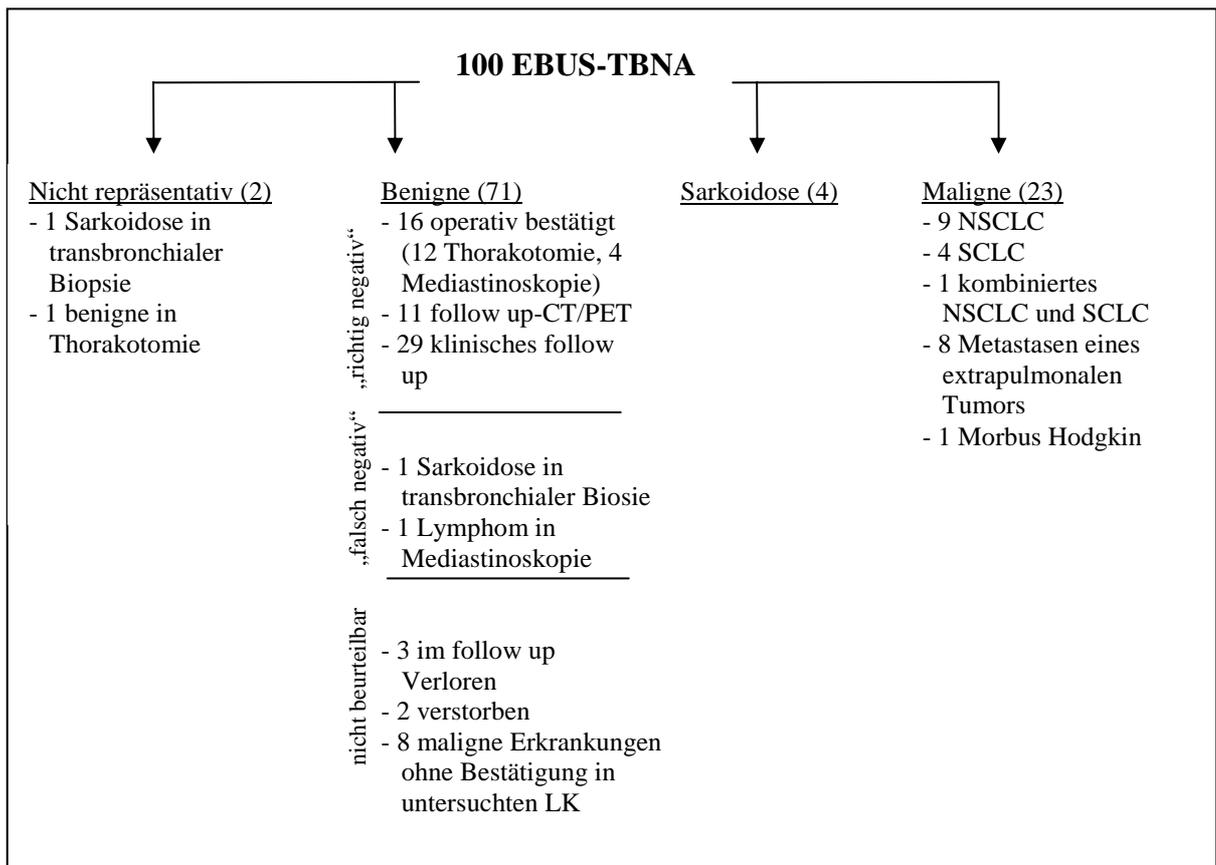


Abb. 15: Zytologieergebnisse der EBUS-TBNA und Enddiagnosen bzw. Ergebnisse der Verlaufskontrollen. Abkürzungen: EBUS-TBNA = Endobronchiale Ultraschall-gesteuerte Transbronchiale Nadelaspiration. CT = Computertomografie. PET = Positronen-Emissions-Tomografie, LK = Lymphknoten. NSCLC = non-small cell lung cancer. SCLC = small cell lung cancer

Bei 13 Patienten konnte aufgrund der Unmöglichkeit einer Verlaufsbeurteilung keine Aussage über die Richtigkeit des gewonnenen zytologischen Ergebnisses gemacht werden. Zu drei dieser Patienten ging im Verlauf der Kontakt verloren, zwei verstarben und acht Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung, ohne dass jedoch eine operative Beurteilung des LK-Status erfolgte. Diese Patienten wurden für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität als falsch negativ gewertet.

3.5 Sensitivität und Spezifität

3.5.1 Sensitivität und Spezifität mit Wertung der 13 nicht auswertbaren Patienten als falsch negativ

Für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität wurden die 13 Patienten, bei denen keine Verifizierung der zytologischen Ergebnisse möglich war, als falsch negativ gewertet. Nichtrepräsentatives Material und eine benigne Zytologie wurden als „negativ“, eine maligne Zytologie und nicht-verkäsende Granulome jeweils als „positiv“ gerechnet (Tab. 4). Histologisch bestätigte Diagnosen und Daten von Verlaufskontrollen dienten als Goldstandard.

Tab. 4: Vergleich der EBUS-TBNA-Ergebnisse

EBUS-TBNA	Goldstandard		Σ
	positiv	negativ	
Positiv	27	0	27
Negativ	17	56	73
Σ	44	56	100

Daraus berechnete sich eine Sensitivität von 61% mit einem NPV von 77%. Da alle positiven Zytologieergebnisse als „richtig positiv“ angenommen wurden, folgten eine Spezifität und ein PPV von jeweils 100%.

Auf die einzelnen Indikationsgruppen bezogen, ergab sich die höchste Sensitivität in den beiden Gruppen mit bekannter Malignomerkkrankung (Sensitivität 80% bzw. 100%) verglichen mit Gruppe A (38%) und Gruppe B (65%) (Tab. 5)

Tab. 5: Sensitivität und Spezifität der EBUS-TBNA bezogen auf die unterschiedlichen Indikationsgruppen

	Gruppe A Lymphadenopathie	Gruppe B Lymphadenopathie und pulmonale Raumforderung	Gruppe C Lymphadenopathie bei extrapulmonalem Tumor	Gruppe D BC-Staging
Sensitivität (%)	38	65	80	100
Spezifität (%)	100	100	100	100
NPV (%)	75	77	60	100
PPV (%)	100	100	100	100

Bei der Berechnung der Sensitivität und Spezifität der ersten und der zweiten Hälfte der Patienten zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Sensitivität und des NPV (Tab. 6).

Tab. 6: Sensitivität und Spezifität bezogen auf die ersten und zweiten 50 Patienten

Patienten	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	NPV (%)	PPV(%)
1-50	54	100	70	100
51-100	70	100	83	100

3.5.2 Sensitivität und Spezifität unter Ausschluss der 13 nicht auswertbaren Patienten

Nimmt man die 13 Patienten, bei denen keine Verifizierung der zytologischen Ergebnisse möglich war, aus der Auswertung, ergaben sich abweichende Werte (Tab. 7).

**Tab. 7: Vergleich der EBUS-TBNA-Ergebnisse
(ausgenommen 13 nicht auswertbare Patienten)**

Maligne Prozesse und Sarkoidose	Goldstandard		Σ
	Positiv	Negativ	
EBUS-TBNA			
Positiv	27	0	27
Negativ	4	56	60
Σ	31	56	87

Hieraus ergab sich eine Sensitivität von 87% sowie ein NPV von 93%. Die Spezifität und der PPV blieben aufgrund der Annahme, dass eine positive Zytologie einem „richtig positiven“ Ergebnis entspricht, bei jeweils 100%.

Bezogen auf die einzelnen Indikationsgruppen ergab sich dann eine Sensitivität in Gruppe A von 71%, in Gruppe B von 87% und in Gruppe C und D jeweils von 100%. Somit zeigte sich erneut in den beiden Gruppen mit bekannten Malignomerkrankungen die höchste Sensitivität.

Bei der Auswertung der Sensitivität und Spezifität der ersten 50 und der zweiten 50 Patienten konnte ebenfalls eine Verbesserung der Sensitivität des NPV gezeigt werden (Tab. 8).

**Tab. 8: Sensitivität und Spezifität bezogen auf die ersten und zweiten
50 Patienten (ausgenommen 13 nicht auswertbare Patienten)**

Patienten	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	NPV (%)	PPV (%)
1-50	81	100	90	100
51-100	87	100	93	100

3.6 Patienten mit Bronchialkarzinom

Zur Beurteilung der EBUS-TBNA-Ergebnisse in Bezug auf das Staging von Patienten mit BC wurden alle Patienten mit bekanntem oder neu diagnostiziertem BC aus den vier verschiedenen Indikationsgruppen nochmals zusammengefasst und gesondert ausgewertet. Dabei handelte es sich um 29 Patienten, 13 Frauen und 16 Männer, im Alter von 63 ± 11 Jahren (46 bis 79 Jahre), bei denen insgesamt 56 LK untersucht wurden. Diese LK hatten eine Größe zwischen 4,8 und 23,0 mm mit einem Durchschnitt von $12,3 \pm 4,8$ mm. Folgende LK-Stationen wurden punktiert (Abb. 16)

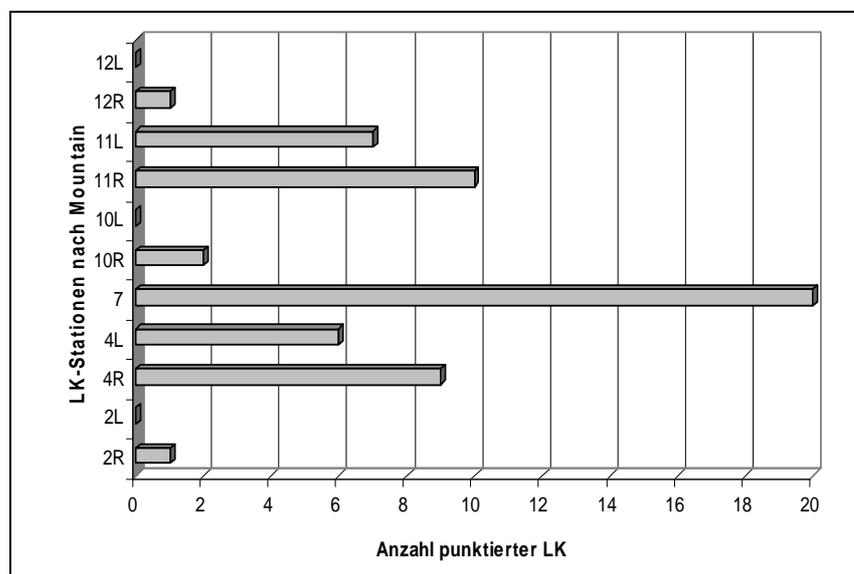


Abb. 16: Punktierte LK-Stationen von Patienten mit BC

Von den 56 LK ergaben 24 in der EBUS-TBNA eine maligne Beteiligung, 31 zeigten lediglich eine benigne Lymphadenopathie, und eine Punktion erbrachte kein adäquates Material. Die 24 malignen Ergebnisse verteilten sich auf 14 Patienten, von denen einer ein bekanntes BC hatte und bei 13 Patienten der Verdacht auf ein BC bestand (Abb. 17). Somit konnte bei 13 Patienten mittels EBUS-TBNA die Diagnose eines BC gestellt werden. Es ergab sich bei den 14 Patienten neunmal die Diagnose eines NSCLC, viermal eines SCLC und einmal eines kombinierten NSCLC und SCLC. Sechs der neun Patienten mit NSCLC

wurden aufgrund des LK-Status als inoperabel eingestuft, zwei hatten bereits bekannte extrapulmonale Metastasen.

Bei weiteren 15 der 29 Patienten erfolgte die EBUS-TBNA ebenfalls zum Staging eines entweder bekannten oder noch nicht anderweitig gesicherten BCs. Die Punktionen ergaben hierbei keine maligne Beteiligung der LK. Dies konnte bei zehn Patienten operativ bestätigt werden, bei fünf Patienten war aus schon oben beschriebenen Gründen eine Beurteilung grundsätzlich nicht möglich (s. Kapitel 3.4.3, Seite 29) (Tab. 9 und 10).

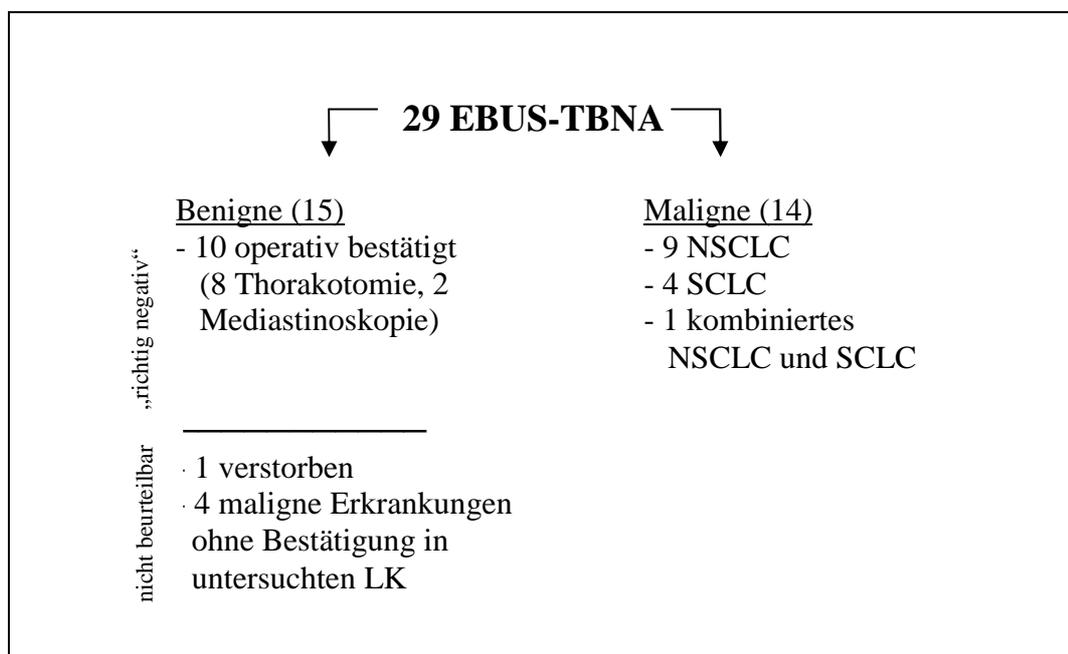


Abb. 17: Zytologieergebnisse der EBUS-TBNA bei Patienten im BC-Staging. Abkürzungen: EBUS- TBNA = Endobronchiale Ultraschall-gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration. NSCLC = non-small- cell lung cancer. SCLC = small cell lung cancer

**Tab. 9: EBUS-TBNA-Ergebnisse im BC-Staging
(mit Wertung der 5 nicht beurteilbaren Patienten
als „falsch negativ“)**

EBUS-TBNA	Goldstandard		Σ
	positiv	negativ	
positiv	14	0	14
negativ	5	10	15
Σ	19	10	29

**Tab. 10: EBUS-TBNA-Ergebnisse im BC-Staging
(ausgeschlossen 5 nicht beurteilbare Patienten)**

EBUS-TBNA	Goldstandard		Σ
	positiv	negativ	
positiv	14	0	14
negativ	0	10	10
Σ	14	10	24

Die Sensitivität bzw. der NPV bei Patienten mit bekanntem oder neu diagnostiziertem BC betrug somit 74% bzw. 67% bei Wertung der 5 nicht beurteilbaren Patienten als „falsch negativ“ und jeweils 100% bei Ausschluss dieser Patienten aus der Berechnung. Die Spezifität lag in beiden Gruppen bei 100%.

3.7 Zusammenhang zwischen Malignität und Lymphknotengröße

Im Größenvergleich von LK mit maligner und benigner Zytologie zeigten sich folgende Ergebnisse: Die mittlere Größe der malignen LK lag bei $14,3 \pm 4,1$ mm (7,9 bis 23 mm), die der benignen bei $11,4 \pm 4,1$ mm (2,9 bis 23 mm) und die mit sarkoidosetypischen Befunden bei $16,0 \pm 2,2$ mm (13,8 bis 19,5 mm) (Abb. 17). Der Größenunterschied zwischen malignen und benignen LK war statistisch signifikant ($p=0,001$). Bei Annahme eines Grenzwerts von 10 mm im kürzeren Durchmesser lagen 16% der malignen LK unter diesem Wert. Die Größe dieser LK betrug durchschnittlich 8,9 mm. Bei gleichem Grenzwert fanden sich gleichzeitig 61% der benignen LK und 100% der LK mit sarkoidosetypischen Veränderungen oberhalb dieser Grenze (Abb. 18).

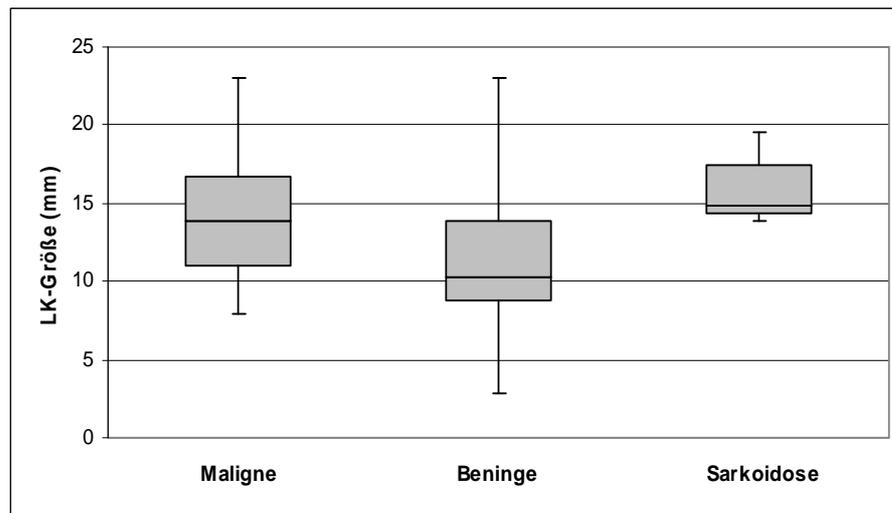


Abb. 18: Boxplots der LK-Größe in mm bezogen auf die zytologischen Ergebnisse.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Punktiert wurden im Patientenkollektiv der ersten 100 mit EBUS-TBNA untersuchten Patienten insgesamt 218 LK. Indikationen für die EBUS-TBNA waren Lymphadenopathien unklarer Genese mit (44%) oder ohne (37%) zusätzliche pulmonale Raumforderungen, Lymphadenopathien bei bekanntem extrapulmonalen Tumor (13%) oder bei bekanntem BC (6%). Nur 19% der Patienten hatten somit ein bekanntes Malignom.

Bei 73% der Patienten erbrachte die EBUS-TBNA ein negatives, d.h. nicht zu einer Diagnose führendes Ergebnis. Hierunter fand sich bei 71 Patienten normales lymphatisches Gewebe und bei 2 Patienten nicht repräsentatives Material. Lediglich in 27% der Fälle konnte mittels EBUS-TBNA eine Diagnose gestellt werden. Diagnostiziert wurden 23 mal eine Malignomerkrankung und 4 mal eine Sarkoidose.

Sensitivität und NPV betragen 61% bzw. 76% und waren in Gruppe A (Lymphadenopathie ohne pulmonale Raumforderung) mit 38% bzw. 75% am niedrigsten, gefolgt von Gruppe B (Lymphadenopathie mit pulmonaler Raumforderung) mit 65% bzw. 77%. Bei Patienten mit bekannter Malignomerkrankung lagen die Sensitivität und der NPV mit 81% bzw. 80% deutlich höher. Mit zunehmender Zahl an durchgeführten Untersuchungen stieg die diagnostische Genauigkeit. So betrug bei der ersten Hälfte der Patienten die Sensitivität 54% mit einem NPV von 70% und bei der zweiten Hälfte der Patienten 70% bzw. 83%. Die Spezifität lag immer bei 100%.

Die Größe der punktierten LK reichte von 2,9 mm bis 23,0 mm mit einer durchschnittlichen Größe von $12,2 \pm 4,2$ mm. Während die mittlere Größe der LK mit benigner Zytologie bei $11,4 \pm 4,1$ mm (2,9 bis 23,0 mm) lag, waren die maligne betroffenen LK mit einer durchschnittlichen Größe von $14,3 \pm 4,1$ mm (7,9 bis 23,0 mm) signifikant größer.

4.2 Viele benigne EBUS-TBNA-Ergebnisse und daraus resultierende Konsequenzen

In der Auswertung zeigte sich eine mit 73% hohe Zahl an negativen, d.h. nicht zu einer Diagnose führenden Punktionsergebnissen. Diese Zahl war verglichen mit anderen Studien, in denen die EBUS-TBNA in 63-82% zu einer definitiven Diagnose führte, relativ hoch (16, 77). In einer Studie von Herth et al. mit 502 Patienten und Punktion von 572 LK konnte mittels EBUS-TBNA eine Diagnose sogar in 94% der Punktionen gestellt werden (49). Obwohl es sich hierbei um ein scheinbar unselektioniertes Patientengut handelte, ergab sich bei 98% der Patienten jedoch die Diagnose eines Malignoms und die mittlere LK-Größe der untersuchten LK betrug 16,0 mm. In unserer Studie hingegen fand sich eine maligne Erkrankung lediglich bei 37% der Patienten, sodass die Wahrscheinlichkeit eines zur Diagnose führenden Punktionsergebnisses gleichsinnig geringer war. Zudem muss aufgrund der geringen Zahl an Studien, die über Ergebnisse der EBUS-TBNA im klinischen Alltag berichten, ein möglicher Publikationsbias bei Vergleich unserer Daten mit anderen Studien in Betracht gezogen werden (77-79).

Bei Erhalt eines negativen EBUS-TBNA-Ergebnisses (mit Nachweis von lymphatischem Gewebe) mussten grundsätzlich drei mögliche Situationen in Betracht gezogen werden: 1. der LK war tatsächlich frei von malignen Zellen („richtig negatives“ Ergebnis); 2. im LK war Tumorgewebe vorhanden, dieses wurde jedoch durch die EBUS-TBNA nicht erfasst („falsch negatives“ Ergebnis); 3. in dem Punktionsmaterial befanden sich maligne Zellen, welche durch den Zytologen aber nicht identifiziert wurden („falsch negatives“ Ergebnis). Die letzten beiden Möglichkeiten sind im Klinikalltag nicht zu unterscheiden. Gewöhnlich werden falsch negative Befunde einem Probenfehler (Möglichkeit Nr. 2) im Rahmen der EBUS-TBNA zugeschrieben (29). Diese Annahme lässt sich durch eine hohe Reproduzierbarkeit in der Beurteilung von EBUS-TBNA-Proben bei erfahrenen Zytologen rechtfertigen (85). Da das Material aus unseren EBUS-TBNA-Untersuchungen durch erfahrene Zytologen beurteilt wurde, ist eine Fehldiagnose diesbezüglich unwahrscheinlich.

Die hohe Zahl an negativen (d.h. nicht zu einer Diagnose führenden) Ergebnissen bedeutete, dass die EBUS-TBNA in unserer Studie bei 73% der Patienten zu einer sicheren Beurteilung suspekter LK nicht ausreichte und dass je nach klinischer Einschätzung der

Relevanz eine weitere, invasivere Abklärung oder Verlaufsuntersuchungen erfolgen mussten. Dabei stehen sich eine fehlende bzw. gegebenenfalls verfehlte Diagnose mit der möglichen Konsequenz einer Prognoseverschlechterung sowie die Morbidität durch invasive Methoden, Kosten durch Kontrolluntersuchungen und mögliche Folgen durch Strahlenbelastung durch Kontroll-CTs gegenüber.

4.3 Sensitivität und Spezifität vor dem Hintergrund schon veröffentlichter Studien

Im Vergleich mit Ergebnissen bisher veröffentlichter Studien, die eine Sensitivität der EBUS-TBNA von 85 bis 99% beschrieben, lag die Sensitivität der EBUS-TBNA in unserer Studie mit 61% deutlich unterhalb dieser Werte (29, 30, 46, 49, 57, 64, 69- 71, 73, 75-77, 86). Ursächlich hierfür waren vermutlich unterschiedliche Faktoren. Die bisherigen Studien hatten meist einen prospektiven Charakter. Die Ergebnisse unserer Studie hingegen wurden retrospektiv aus dem klinischen Alltag gewonnen, sodass kein festgelegtes Studiendesign bestand und wichtige Einflussgrößen, wie zum Beispiel die Zahl der Aspirationen pro LK, weder standardisiert noch systematisch erfasst wurden (60). Die Annahme, dass ein prospektives bzw. retrospektives Studiendesign alleine zu einer Beeinflussung der Sensitivität führt, scheint jedoch bei Betrachtung retrospektiver Studien zur EBUS-TBNA nicht gegeben. In zwei retrospektiven Studien wurden Sensitivitäten von 92% und 99% berichtet (30, 70). In letzterer wurde im Unterschied zu unserer Studie eine on-site-Zytologie herangezogen, was möglicherweise die Zahl der Punktionen und damit die Sensitivität beeinflusste (s. Kapitel 4.5) Zudem muss erneut ein Publikationsbias in Erwägung gezogen werden.

Die Prävalenz einer Malignomerkkrankung betrug in unserem Patientenkollektiv lediglich 37%. In bisher veröffentlichten Studien zur Sensitivität der EBUS-TBNA lag diese bei bis zu 98% (49). Inwiefern die Prävalenz einer Erkrankung die Sensitivität einer Methode beeinflusst, wurde in der Literatur bisher nicht einheitlich bewertet (87-91). In einer Metaanalyse von Holty et al. zur TBNA in Bezug auf das Staging bei Patienten mit BC zeigte sich jedoch, dass bei einer mittleren Prävalenz mediastinaler Metastasen von 34% die Sensitivität bei 36% lag, bei einer mittleren Prävalenz von 81% hingegen bei 82% (92).

Neben der höheren Prävalenz an malignen LK muss jedoch auch ein Untersucherbias mit eventuell sorgfältigerer Durchführung der EBUS-TBNA (z.B. höhere Passagezahl pro LK) bei Patienten mit bekannter oder verdächtiger Tumorerkrankung in Betracht gezogen werden. Für prospektive Studien mit gut ausgewähltem Patientenkollektiv und festgelegtem chirurgischem Goldstandard, wie in einer Studie von Herth et al. zum BC-Staging, scheint dies jedoch nicht zuzutreffen (69). In dieser Studie ergab sich bei Patienten mit BC und radiologisch sowie positronenemissionstomografisch unauffälligem Mediastinum eine Sensitivität von 89%, obwohl nur 10 von 97 der Patienten mit NSCLC mediastinale Metastasen aufwiesen, was einer Prävalenz von etwa 10% entspricht. In dieser Studie konnte zudem auf eindruckliche Weise der Einfluss der Prävalenz einer malignen Erkrankung auf die Sensitivität dargestellt werden. Angenommen, es wäre nur ein zusätzlicher LK falsch negativ gewesen, so wäre die Sensitivität bereits auf 82% gesunken.

Die Abhängigkeit der Sensitivität von der Prävalenz einer Erkrankung spiegelt sich auch in der diagnostischen Genauigkeit bei getrennter Auswertung der unterschiedlichen Indikationsgruppen unserer Studie wieder. Hier fand sich die höchste Sensitivität mit 81% in den beiden Gruppen mit bekannter Malignomerkrankung verglichen mit einer Sensitivität in Gruppe A (Lymphadenopathie ohne pulmonale Raumforderung) von 38% und in Gruppe B (Lymphadenopathie mit pulmonaler Raumforderung) von 65%.

In prospektiven Studien an Patienten mit Verdacht auf BC erfolgt gewöhnlich eine operative histologische Bestätigung der Punktionsergebnisse bzw. die Identifizierung „falsch negativer“ Ergebnisse, sodass keine Verlaufskontrollen erfolgen müssen. Hierdurch ist die Rate an nicht nachverfolgbaren Patienten in der Regel deutlich geringer als beispielsweise in unserer Studie, in der bei 13 Patienten keine abschließende Beurteilung möglich war. Dies führte zusätzlich zu einer deutlichen Abnahme der Sensitivität.

Im Gegensatz zu bisher veröffentlichten klinischen Studien, in denen die Punktionen in erster Linie durch Untersucher ausgeführt wurden, die schon über eine längere Erfahrung mit der Technik der EBUS-TBNA verfügten, handelte es sich in unserer Studie um zwei zwar erfahrene Bronchoskopeure, die vor Einführung der EBUS-TBNA an unserem Universitätsklinikum jedoch lediglich ein eintägiges Training in der Handhabung der EBUS-TBNA absolviert hatten. Betrachtet man den Anstieg der Sensitivität von 54 auf

70% und des NPV von 70 auf 83% bei Vergleich der ersten und zweiten 50 untersuchten Patienten, zeigt sich eine steile Lernkurve. Dies deckt sich mit Berichten von Kemp und Steinfort et al. (77, 86). Kemp et al. werteten jeweils die ersten 100 EBUS-TBNA-Untersuchungen eines Untersuchers in fünf Zentren aus. Es ergab sich eine gepoolte Sensitivität von 67,4% mit einer breiten Variabilität in der Lernkurve zwischen den Untersuchern und einer stetigen Verbesserung der Durchführung der EBUS-TBNA über 100 Untersuchungen bei drei von fünf Untersuchern. Die individuellen Sensitivitätswerte lagen bei 66,7%, 70,7%, 61,2%, 80,3% und 59,7% (86). Damit lag unsere Sensitivität zwar hier ebenfalls im unteren Bereich, jedoch muss mit in Betracht gezogen werden, dass die gleiche Zahl an EBUS-TBNA-Untersuchungen an unserer Klinik nicht nur von einem, sondern von zwei Untersuchern durchgeführt wurden. Dies ist auch vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass Steinfort et al. eine Verbesserung der Ausführung der EBUS-TBNA nach 20 und sogar 50 Untersuchungen zeigen konnten (77). Groth et al. kamen hingegen zu der Feststellung, dass bereits nach 10 Untersuchungen die Sensitivität der EBUS-TBNA bei 96,2% (93). Insgesamt könnte somit die relativ niedrige Zahl an Untersuchungen, die in unserer Studie ausgewertet wurden, zu der niedrigen Sensitivität beigetragen haben. Zudem wurden in unserer Studie, wenn es die Situation erforderte, auch LK punktiert, die definitionsgemäß nicht als vergrößert galten und deren Punktion folglich mit einer höheren technischen Anforderung für den Untersucher einherging.

Die Spezifität ergab in unserer Studie 100%. Hierzu muss jedoch angemerkt werden, dass wir in unserem Studiendesign jedes für eine Erkrankung positive Ergebnis als richtig positiv werteten. Wir gingen davon aus, dass jeder Malignitätsnachweis einer Tumorerkrankung bzw. jeder Nachweis nichtverkäsender Granulome bei entsprechenden klinischen Symptomen einer Sarkoidose entsprechen musste. Vorstellbar wären jedoch auch falsch-positive Befunde infolge Kontamination der Punktionszytologie mit malignen Zellen bei maligner Bronchialwandbeteiligung. In der Bronchialwand befindliche maligne Zellen könnten bei der Punktion in den LK verschleppt und dort aspiriert werden, wodurch eine falsch-positive Zytologie entstehen könnte (79, 94, 95). Daher sollte im BC-Staging N3 vor N2 und N1 (N=LK-Station gemäß der Mountain-Klassifikation) punktiert werden, um eine nicht der Realität entsprechende Verschlechterung des Tumorstadiums zu vermeiden, auch wenn dies insgesamt wohl ein seltenes Ereignis ist. Eine weitere mögliche

Ursache wäre ein falsch positives Ergebnis aufgrund einer Rückentwicklung eines Malignoms durch Effekte des Immunsystems (96-98).

Nimmt man die 13 nicht auswertbaren Patienten aus der Wertung, wie es bei Hwangbo et al. und Rintoul et al. gemacht wurde, so ergibt sich eine Sensitivität von 87% und ein NPV von 93% (75, 76). Damit reihen sich unsere Werte in die Ergebnisse bisher veröffentlichter Studien mit einer Sensitivität von 85 bis 95,7% ein (29, 30, 46, 49, 57, 64, 69-71, 73, 75-77, 86). Nur bei Hwangbo et al. und Rintoul et al. hatte es ebenfalls Patienten gegeben, die nicht beurteilt werden konnten, in den anderen Studien war eine abschließende Beurteilung bei allen Patienten möglich.

4.4 Inadäquates Material

Die Untersuchung von insgesamt 218 LK mittels EBUS-TBNA erbrachte in unserer Studie in 96% der Punktionen adäquates Material, also Material, in dem Lymphozyten nachweisbar waren und das somit als repräsentativ gewertet werden konnte. Vergleichbare Werte fanden sich mit 94 bis 100% adäquatem Material auch in anderen Studien (29, 49, 69, 77). Sowohl in unserer Studie (inadäquates Material: 1x von LK-Station 2R, 1x 4R, 3x 7, 2x 11L, 2x 11R) als auch in einer Studie von Herth et al. ergaben sich keine Hinweise darauf, dass einzelne LK-Stationen von inadäquater Materialgewinnung häufiger betroffen waren als andere (49).

In Bezug auf die Größe der nicht getroffenen LK fand sich eine Spanne von 6,5 bis 22,0 mm im kleineren Durchmesser (durchschnittliche Größe $11,7 \pm 4,6$ mm). Damit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen geringer Größe der LK als mögliche Ursache der Fehlpunktionen. Vermutlich ist das inadäquate Material (bei einer Größe der nicht getroffenen LKs bis zu 22,0 mm) eher auf eine fehlerhafte Einschätzung der Zielstrukturen als LK zurückzuführen als auf eine Fehlpunktion.

4.5 Nutzung einer on-site Zytologie im Rahmen der EBUS-TBNA

In unserer Studie wurde bei 4% der Punktionen nicht repräsentatives Material gewonnen, das heißt entweder wurde der suspekte Ziel-LK nicht getroffen oder es wurde eine fehlerhaft als LK eingeschätzte Struktur punktiert. Damit war in entsprechenden Fällen mittels EBUS-TBNA keine Aussage über die Dignität des abklärungsbedürftigen LK möglich. Um dies zu vermeiden, wäre möglicherweise der Einsatz einer zytologischen Beurteilung vor Ort (on-site Zytologie) hilfreich gewesen (79, 99). Bei der on-site zytologischen Untersuchung handelt es sich um ein zytomorphologisches Schnellverfahren zur sofortigen (parallel zur Bronchoskopie laufenden) Beurteilung der Qualität und Menge des Punktionsmaterials (100). Hiermit könnte inadäquates Material noch während der Sitzung identifiziert und die Punktion gegebenenfalls wiederholt werden. In einer Studie von Vincent et al. wurde unter Nutzung einer on-site Zytologie eine Sensitivität der EBUS-TBNA von 98,7% erreicht (30). Möglicherweise beeinflusst eine on-site Zytologie im Rahmen der EBUS-TBNA die Zahl der Punktionen und damit die Sensitivität (30). Bei Verdacht auf ein BC und benigner on-site Zytologie werden mutmaßlich weitere Punktionen durchgeführt, die sonst nicht erfolgt wären und die dann möglicherweise in einer erneuten Punktion einen Malignitätsnachweis erbringen. Dadurch wäre denkbar, dass es zu einer Verbesserung der Sensitivität kommt. Allerdings gibt es bisher keine Studien, die eine on-site und off-site Zytologie bei EBUS-TBNA vergleichend untersuchen. In einer Studie, die TBNAs mit und ohne on-site Zytologie verglich, zeigte sich keine Verbesserung der Genauigkeit der TBNA durch Nutzung der on-site Zytologie. Auch die Dauer der Untersuchung unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Da bei Nutzung der on-site Zytologie insgesamt weniger Proben zur Beurteilung gewonnen wurden, kam es zu keinen Mehrkosten (101). Letztendlich sind für eine abschließende Beurteilung über den Nutzen einer on-site Zytologie im Rahmen der EBUS-TBNA weitere Studien notwendig.

Bei den 23 Patienten mit malignen Zytologieergebnissen wurden insgesamt 47 LK punktiert. Punktiert wurden zwischen ein und vier LK, im Mittel 2,04 LK (8x 1 LK, 7x 2 LK, 7x 3 LK, 1x 4 LK). Bei 19 Patienten hätte die Punktion eines LK und bei zwei Patienten die Punktion zweier LK ausgereicht, um eine Diagnose zu stellen. Lediglich bei zwei der Patienten waren drei Punktionen nötig, da zwei der drei Punktionen ein negatives

Ergebnis erbrachten. Folglich könnte man also annehmen, dass bei 23 der betroffenen Patienten 18 Punktionen für die Diagnose einer malignen Erkrankung unnötig gewesen sind. Diese hätten mutmaßlich vermieden werden können, hätte der Untersucher eine direkte Rückmeldung über das zytologische Ergebnis erhalten. Somit könnte möglicherweise die Etablierung einer on-site zytologischen Untersuchung in diesem Zusammenhang die Zahl der Punktionen reduzieren und damit die Untersuchungszeit verkürzen.

Beim Staging des NSCLC, das 85% aller BC ausmacht, bildet das Ergebnis des LK-Stagings bei fehlenden Fernmetastasen und resektablem Primärtumor den bestimmenden Faktor für Resektabilität des Tumors und Prognose des Patienten. Findet sich eine ipsilaterale mediastinale oder subcarinale (N2) bzw. kontralaterale mediastinale oder hiläre (N3) LK-Beteiligung, gilt dies zumeist als Kontraindikation für einen kurativen chirurgischen Eingriff (74). Bei einem unserer Patienten mit bekanntem BC ergab sich im LK-Staging sowohl ipsilateral als auch subcarinal sowie kontralateral eine LK-Beteiligung. In diesem Fall hätte zur Klärung des Therapieregimes lediglich der Nachweis der N3-Metastasierung gereicht, die anderen beiden LK-Stationen hätten folglich nicht punktiert werden müssen. Um dies festzustellen, wäre jedoch eine on-site Zytologie notwendig gewesen.

4.6 Korrelation zwischen Lymphknotengröße und Malignität

Mit den Ergebnissen unserer Studie konnten wir die positive Beziehung zwischen Größe und Malignität von LK bestätigen. LK mit Nachweis maligner Zellen waren mit durchschnittlich $14,3 \pm 4,1$ mm größer als benigne LK mit einer mittleren Größe von $11,4 \pm 4,1$ mm. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0.001$). Gleichzeitig bestätigte sich, dass es keinen klaren Grenzwert zur Unterscheidung zwischen fehlender und vorhandener maligner LK-Beteiligung gab. Während benigne LK zwischen 2,9 und 23,0 mm groß waren, hatten maligne LK eine Größe von 7,9 bis 23,0 mm. Mit dem klinisch häufig verwendeten Grenzwert von 10,0 mm ergab sich bei uns, dass 16% der malignen LK unter diesem und 61% der benignen LK über diesem Wert lagen. Ähnlich verhielt es

sich in einer Studie von Prenzel et al. Zwar waren maligne LK dort ebenfalls durchschnittlich größer als benigne (10,7 versus 7,1 mm), gleichzeitig befanden sich aber auch dort 44% der malignen LK unterhalb bzw. 79% der benignen LK oberhalb des genannten Grenzwertes (23). Damit erweist sich die LK-Größe als wenig verlässlicher Parameter für die Beurteilung der Dignität von LK. Daher sollte bei bekanntem oder bei Verdacht auf ein BC eine systematische Untersuchung mittels EBUS-TBNA auch kleiner und PET-negativer LK in Erwägung gezogen werden, da der Metastasierungsgrad entscheidenden Einfluss auf das Therapieregime des BC hat (69). Die Tatsache, dass 61% der benigne LK in unserer Studie (was dem klinischen Alltag entspricht) über dem Grenzwert von 10,0 mm lagen, ist am ehesten auf einen Selektionsfehler zurückzuführen, da in unserer Studie in erster Linie vergrößerte oder anderweitig verdächtige LK punktiert wurden.

4.7 Vollnarkose versus Sedierung

Die EBUS-TBNA-Untersuchungen in unserer Studie wurden in Allgemeinanästhesie vorgenommen. Grund hierfür war zum einen die von uns angenommene höhere Patientenzufriedenheit mit der Untersuchung und zum anderen die mit bis zu sechs LK pro Patient hohe Zahl an Punktionen. Grundsätzlich kann die EBUS-TBNA sowohl in Allgemeinanästhesie als auch mittels lokaler Betäubung und Sedierung durchgeführt werden. Wichtig ist, dass das Verfahren auf der einen Seite für den Patienten möglichst schonend ist und auf der anderen Seite der Untersucher möglichst gute Arbeitsbedingungen vorfindet. Die Befürchtung eine Sedierung mit lokaler Anästhesie allein könnte die Patientenzufriedenheit vermindern, scheint nicht gerechtfertigt zu sein. In einer Studie von Steinfurt et al. wurden insgesamt 41 Patienten mit Hilfe eines Fragebogens über ihre Erfahrungen hinsichtlich einer zwischen zwei und vier Stunden zurückliegenden EBUS-TBNA-Untersuchung befragt. Die Zufriedenheit der Patienten mit der Untersuchung wurde an deren Bereitwilligkeit die Untersuchung wenn nötig zu wiederholen, gemessen. 98% der Patienten gaben an, eine EBUS-TBNA, wenn erforderlich, erneut durchführen zu lassen, 2% würden dies vielleicht zulassen. Von Patienten berichtete Beschwerden waren in erster Linie Husten, vor allem während der Passage der Stimmbänder, und seltener Dyspnoe oder

Schmerzen in Brust oder Rachen, 24% gaben keinerlei Symptome an. Knapp 60% der Patienten konnten sich an Nichts erinnern, der Rest gab Erinnerungen unterschiedlichen Ausmaßes an (102). Auch wenn es sich hierbei um eine Studie mit lediglich 41 Patienten handelte, weist diese darauf hin, dass eine EBUS-TBNA-Untersuchung unter Sedierung vermutlich keine größere Belastung für den Patienten darstellt als unter Allgemeinanästhesie. Aspekte, die für die Durchführung einer EBUS-TBNA lediglich unter Sedierung sprechen, sind, dass eine Allgemeinanästhesie und damit deren Risiken umgangen, die Untersuchung häufiger ambulant durchgeführt und somit die Kosten reduziert werden können. Aber auch die Untersuchung in Allgemeinanästhesie bringt Vorteile mit sich. So sind die Atemwege gesichert, Husten und Patientenbewegungen werden minimiert und es können bei schwierigen Punktionsverhältnissen Beatmungspausen eingelegt werden, um bessere Arbeitsbedingungen zu ermöglichen. Die Annahme, dass unter Allgemeinanästhesie genauere Punktionsergebnisse erzielt werden als unter Sedierung allein, konnten Douadi et al. widerlegen. Sie zeigten, dass Punktionen in Allgemeinanästhesie mit Larynxmaske mit 89% und unter Sedierung mit 86% einen etwa gleich hohen Anteil an adäquatem Material erbrachten (103). Weitere Studien, die den Einsatz von Allgemeinanästhesie und Sedierung vergleichend untersuchen, müssen noch erfolgen, um ein abschließendes Urteil bilden zu können.

4.8 Einschränkungen

Einschränkungen unserer Studie ergaben sich unter anderem aus der mit 100 Patienten niedrigen Fallzahl und dem retrospektiven Studiendesign. Dies führte dazu, dass wichtige Faktoren, die das Ergebnis der EBUS-TBNA bekanntermaßen beeinflussen können, weder standardisiert noch systematisch festgehalten wurden. Zu den Einflussgrößen der EBUS-TBNA zählen, wie auch bei der alleinigen TBNA, der Nachweis vergrößerter LK im CT, die Größe und Lokalisation der zu punktierenden LK, die Zahl der Aspirationen pro LK, die Art der verwendeten Punktionsnadel, die Verfügbarkeit einer on-site-Zytologie und die Erfahrung des Untersuchers (30, 60, 74). Des Weiteren wurden die Untersuchungen in unserer Klinik hauptsächlich in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Douadi et al. konnten zwar, wie oben bereits beschrieben, zeigen, dass die Art der Sedierung nur einen geringen

Einfluss auf die Treffergenauigkeit der LK-Punktion hat, jedoch handelt es sich hierbei um eine einzige Studie, die einer Bestätigung durch weitere Studien bedarf (103).

Ein großes Problem stellte auch das Fehlen histologischer Bestätigungen der mittels EBUS-TBNA gewonnenen Zytologien dar. Viele Patienten mit benignen Punktionsergebnissen wurden keiner Operation oder Mediastinoskopie unterzogen sondern lediglich klinisch beobachtet. In diesen Fällen (76% der Patienten) mussten auch wir in unserer Studie auf Verlaufskontrollen zurückgreifen, auch wenn diese Verlaufsbeurteilung eine histologische Ergebnissicherung nicht adäquat ersetzen kann. Andererseits betrug die mittlere Beobachtungsdauer in unserer Studie annähernd zwei Jahre, sodass eine übersehene maligne Erkrankung als unwahrscheinlich anzusehen war.

Bei benignen Zytologieergebnissen ergaben sich bei fehlender histologischer Sicherung und daraus resultierender Notwendigkeit einer Verlaufsbeurteilung mitunter Schwierigkeiten. Dies war zum Beispiel der Fall, wenn Patienten sich weder erneut zur Verlaufskontrolle in unserem Haus vorstellten noch telefonisch oder brieflich erreichbar waren sowie bei Versterben eines Patienten im Verlauf ohne weitere Abklärung (z.B. Obduktion). Auch Patienten, die sich nach Diagnosestellung einer Chemotherapie unterzogen, ohne dass zuvor eine histologische Aufarbeitung mediastinaler und hilärer LK erfolgte (da der Tumor an anderer Lokalisation gesichert wurde und z.B. bereits Fernmetastasen vorlagen), konnten nicht beurteilt werden. In diesen Fällen war keine Verlaufsbeurteilung möglich, da der als benigne beurteilte LK einerseits tatsächlich frei von malignen Zellen gewesen sein konnte, andererseits aber gleichzeitig nicht auszuschließen war, dass dieser LK doch maligne Zellen enthielt, die im Rahmen der EBUS-TBNA nicht adäquat gesammelt wurden (Probenfehler). Ähnlich verhielt es sich bei Patienten mit benigner LK-Zytologie und bekanntem Tumorleiden, deren LK ebenfalls keiner histologischen Beurteilung zugeführt wurden. In dieser Patientengruppe konnte ein LK-Wachstum im Verlauf entweder auf einem falsch negativen Punktionsergebnis oder auf einem späteren Befall des zuvor tatsächlich benignen LK beruhen. Eine Größenkonstanz der LK im Verlauf ohne weitere therapeutische Maßnahmen hingegen bestätigte in Abhängigkeit vom zu Grunde liegenden Tumor und dem Zeitraum der Verlaufskontrolle das benigne Ergebnis.

Zusammenfassend zeigte sich in unserer Studie ein häufiges medizinisches Problem: es ergaben sich viele negative Ergebnisse, ohne dass ein einfach durchzuführender Goldstandard zur weiteren Beurteilung zur Verfügung steht. Die Notwendigkeit einer Bestätigung des negativen, nicht pathologischen Ergebnisses steht dann einer möglichen Morbidität durch invasive Untersuchungen oder Strahlenexposition im Rahmen von Verlaufs-CT-Untersuchungen gegenüber. Wünschenswert für die Zukunft wäre die Entwicklung eines Algorithmus, der die klinische Wahrscheinlichkeit einer malignen Erkrankung, CT- und PET-Untersuchungen, die EBUS-TBNA sowie chirurgische Optionen bei Patienten mit mediastinaler oder hilärer Lymphadenopathie in der täglichen Routine miteinbezieht.

5 Zusammenfassung

Hintergrund

Die EBUS-TBNA ist eine weit verbreitete, komplikationsarme und minimalinvasive Methode zur Materialgewinnung aus hilär und mediastinal gelegenen LK sowie zentralen thorakalen Raumforderungen, die zur Abklärung mediastinaler und hilärer Lymphadenopathien und raumfordernder Prozesse eingesetzt werden kann (1–12). Bisherige Studien zeigten eine hohe Sensitivität und Spezifität (29, 30, 46, 49, 57, 60, 64, 68-71). Das Ziel unserer Studie war die diagnostische Genauigkeit der EBUS-TBNA nach Einführung dieser Methode am Universitätsklinikum Regensburg an einem unselektionierten, konsekutiven Patientengut zu ermitteln.

Methode

Ausgewertet wurden die ersten konsekutiven 100 Patienten, die in unserer Abteilung mittels EBUS-TBNA untersucht wurden. Alter und Geschlecht der Patienten, Untersuchungsindikationen, Zeitpunkt der Untersuchung, Lokalisation, Größe und zytologisches Ergebnis der punktierten LK sowie Komplikationen wurden retrospektiv erfasst. Die Berechnung von Sensitivität, Spezifität und negativem Vorhersagewert erfolgte auf Grundlage histologischer Bestätigungen der Punktionsergebnisse (Mediastinoskopien, Thorakotomien) oder anhand von Verlaufsuntersuchungen (CT, klinische Beurteilung).

Ergebnisse

Zwischen März 2007 und März 2008 wurden bei 100 Patienten insgesamt 218 LK (im Mittel 2,17 LK pro Patient) mittels EBUS-TBNA punktiert. Die mittlere Größe der LK betrug $12,2 \pm 4,2$ mm. LK mit Nachweis maligner Zellen waren signifikant größer ($14,3 \pm 4,1$ mm) als benigne LK ($11,4 \pm 4,1$ mm) ($p=0.001$). Indikationen für die EBUS-TBNA waren Lymphadenopathien unklarer Genese mit (44%) oder ohne (37%) zusätzlichen pulmonalen Raumforderungen, Lymphadenopathien bei bekanntem extrapul-

monalen Tumor (13%) oder bei bekanntem BC (6%). Nur 19% der Patienten hatten somit ein bekanntes Malignom. Bei 73% der Patienten erbrachte die EBUS-TBNA kein zu einer Diagnose führendes Ergebnis (71x normales lymphatisches Gewebe, 2x nichtrepräsentatives Material). Nur in 27% der Fälle konnte mittels EBUS-TBNA eine Diagnose gestellt werden (23x Malignom, 4x Sarkoidose).

Die negative LK-Zytologie konnte bei 17 Patienten mittels operativer Histologie (12x Thorakotomie, 5x Mediastinoskopie) und bei 54 Patienten anhand von Verlaufsuntersuchungen (mit 9x CT, 2x PET) bestätigt werden. In zwei Fällen musste das EBUS-TBNA-Ergebnis als falsch negativ gewertet werden (1x Mediastinoskopie: großzelliges B-Zell-Lymphom, 1x transbronchiale Biopsie: Sarkoidose). Bei 13 Patienten war keine Festlegung des endgültigen Resultats der LK-Punktion möglich (2 verstorben, 3 keine Nachverfolgung möglich, 8 mit Malignomerkkrankung ohne operative Beurteilung des LK-Status).

Die Sensitivität und der negative prädiktive Wert betragen 61% bzw. 77%, die Spezifität 100%. Die niedrigste Sensitivität und der niedrigste negative Vorhersagewert zeigten sich bei Patienten mit alleiniger Lymphadenopathie mit 38% und 75%, gefolgt von 65% und 77% bei Patienten mit Lymphadenopathie bei vorliegender pulmonaler Raumforderung. Bei Patienten mit bekanntem Malignom (Gruppe C und D) lagen die Sensitivität und der negative prädiktive Wert mit 81% und 80% deutlich höher. Die diagnostische Genauigkeit stieg mit zunehmender Zahl an Untersuchungen. Bei Auswertung der ersten 50 Patienten lag die Sensitivität bzw. der negative prädiktive Wert bei 54% bzw. 70% und stieg bei den zweiten 50 Patienten auf 70% bzw. 83%.

Mit den erhobenen Daten konnte erneut eine positive Beziehung zwischen LK-Größe und Malignität gezeigt werden. Gleichzeitig bestätigte sich, dass man keinen klaren Grenzwert zur Unterscheidung zwischen maligner und benigner Lymphadenopathie festlegen kann.

Diskussion

In der Auswertung der ersten 100 EBUS-TBNA-Untersuchungen am Universitätsklinikum Regensburg zeigte sich eine mit 73% hohe Zahl an negativen, d.h. nicht zu einer Diagnose

führenden Ergebnisse. Verglichen mit anderen Studien, in denen eine definitive Diagnose mittels EBUS-TBNA in 63-94% gestellt werden konnte, war diese Zahl relativ hoch (16, 49, 77). Ursächlich hierfür war am ehesten die sehr unterschiedliche Prävalenz von Malignomerkrankungen (und damit die Wahrscheinlichkeit ein positives Punktionsergebnis zu erhalten) im untersuchten Patientenkollektiv. In einer repräsentativen Studie von Herth et al., in welcher 572 LK mittels EBUS-TBNA untersucht wurden und sich eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität von 94% und 100% zeigte, lag die Prävalenz von Malignomerkrankungen bei 98%, während diese in unserer Studie nur 37% betrug (49). Zudem muss aufgrund der geringen Zahl an Studien, die über Ergebnisse der EBUS-TBNA im klinischen Alltag berichteten, ein möglicher Publikationsbias bei Vergleich unserer Daten mit anderen Studien in Betracht gezogen werden (77-79). Unabhängig davon bedeutete die hohe Zahl an negativen Ergebnissen, dass die EBUS-TBNA in unserer Studie bei 73% der Patienten zur sicheren Beurteilung suspekter LK nicht ausreichte und dass, je nach klinischer Einschätzung der Relevanz, eine weitere invasive Abklärung oder Verlaufsuntersuchungen erfolgen mussten.

Im Vergleich mit bisher veröffentlichten Studien zur EBUS-TBNA, in denen die Sensitivität der EBUS-TBNA zwischen 85 und 98% beschrieben wurde, lag diese in unserer Studie mit 61,4% deutlich unterhalb der dargelegten Werte (29, 30, 46, 49, 57, 64, 69-71, 73, 75-77, 86). Dies war unabhängig davon, ob es sich um eine prospektive oder retrospektive Studie handelte (30, 70). Wie bereits oben dargestellt wurde, betrug die Prävalenz einer Malignomerkrankung in unserem Patientenkollektiv lediglich 37% während diese in bisher publizierten Studien zum Teil bei bis zu 98% lag (49). Inwiefern die Prävalenz einer Erkrankung die Sensitivität einer Methode beeinflusst, wurde in der Literatur bisher nicht einheitlich bewertet (88-91). Jedoch zeigte sich auch in unserer Studie, dass sich die höchste Sensitivität in den beiden Gruppen mit bekannter Malignomerkrankung ergab. Neben der höheren Prävalenz an malignen LK muss jedoch auch ein Untersucherbias mit eventuell sorgfältigerer Durchführung der EBUS-TBNA (z.B. häufigere Passage der LK) bei Patienten mit bekannter oder verdächtiger Tumorerkrankung in Betracht gezogen werden.

In prospektiven Studien an Patienten mit Verdacht auf ein BC erfolgt gewöhnlich eine operative histologische Bestätigung der Punktionsergebnisse, was die Notwendigkeit

längerer Verlaufskontrollen reduziert, und die Rate an nicht nachverfolgbaren Patienten ist in der Regel deutlich geringer. In unserer Studie konnte bei 13 Patienten keine abschließende Beurteilung erfolgen, was zu einer deutlichen Abnahme der Sensitivität führte. Ebenfalls zur verhältnismäßig niedrigen Sensitivität unserer Studie könnte beigetragen haben, dass die Untersuchungen zwar von erfahrenen Bronchoskopen durchgeföhrt wurden, diese jedoch vor Einführung der EBUS-TBNA lediglich ein eintägiges Training in der Handhabung der EBUS-TBNA absolviert hatten. Dies spiegelt sich in einer Zunahme der Sensitivität zwischen den ersten 50 Untersuchungen (Sensitivität 54%) und den zweiten 50 Untersuchungen (Sensitivität 70%) wieder. Zudem handelte es sich um ein verhältnismäßig kleines Patientenkollektiv.

Insgesamt konnte im Rahmen der EBUS-TBNA in 96% der Punktionen adäquates Material gewonnen werden. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich mit 94 bis 100% auch in anderen Studien (29, 49, 69, 77). Eine Möglichkeit inadäquates Material noch während der Untersuchung zu identifizieren, wäre die Nutzung einer on-site Zytologie (79, 99). Bisher gibt es noch keine Studien, die eine on-site- und off-site Zytologie bei der EBUS-TBNA vergleichend untersuchen. Denkbar wäre dabei jedoch, dass es zu einer Verbesserung der Sensitivität durch zusätzliche Punktion nach benignen Zytologieergebnissen (vor allem bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine maligne LK-Beteiligung) kommt. Im Falle eines positiven Resultats könnte dies zur Verkürzung von Untersuchungszeiten führen.

Einschränkungen unserer Studie ergaben sich aus der mit 100 Patienten niedrigen Fallzahl und dem retrospektiven Studiendesign. Des Weiteren wurden die Untersuchungen hauptsächlich in Allgemeinanästhesie durchgeföhrt, was mutmaßlich zu einer Verbesserung der Sensitivität führte. Ein großes Problem stellte das Fehlen histologischer Bestätigungen der Punktionsergebnisse dar. Diese konnten nur inadäquat durch Verlaufsuntersuchungen ersetzt werden, auch wenn der mittlere Beobachtungszeitraum in unserer Studie zwei Jahre betrug. Bei 13 der 100 Patienten war keine abschließende Beurteilung möglich, was zu einer deutlichen Abnahme der Sensitivität in unserer Studie führte.

Zusammenfassend zeigte sich in unserer Studie ein häufiges medizinisches Problem: es ergaben sich viele negative Ergebnisse, ohne dass ein einfach durchzuföhrender

Goldstandard zur weiteren Beurteilung zur Verfügung steht. Die Notwendigkeit einer Bestätigung des negativen, nicht pathologischen Ergebnisses steht dann einer möglichen Morbidität durch invasive Untersuchungen oder Strahlenexposition im Rahmen von Verlaufs-CT-Untersuchungen gegenüber. Wünschenswert für die Zukunft wäre die Entwicklung eines stufenweisen Algorithmus, der die klinische Wahrscheinlichkeit einer malignen Erkrankung, Resultate von CT- und PET-Untersuchungen, die EBUS-TBNA sowie chirurgische Verfahren bei Patienten mit mediastinaler oder hilärer Lymphadenopathie unklarer Genese einbezieht.

6 Literaturverzeichnis

1. Annema, JT, van Meerbeeck, JP, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. 2010 *JAMA*; 304:2245-2252.
2. Pedersen, BH, Vilmann, P, Folke, K et al. Endoscopic ultrasonography and real-time guided fine-needle aspiration biopsy of solid lesions of the mediastinum suspected of malignancy. 1996 *Chest*;110:539–544.
3. Varela-Lema, L, Fernández-Villar, A, Ruano-Ravina, A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. 2009 *Eur. Respir. J.*;33:1156-1164.
4. Venissac, N, Alifano, M, Mouroux, J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. 2003 *Ann. Thorac. Surg.*;76:208–212.
5. Quint, LE. Imaging of anterior mediastinal masses. *Cancer Imaging* 2007;7 Spec No A.;56-62.
6. Oki, M, Saka, H, Kitagawa, C et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. 2007 *Respirology*;12:863-868.
7. Wong, M, Yasufuku, K, Nakajima, T et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. 2007 *Eur. Respir. J.*;29:1182-1186.
8. Eloubeidi, MA, Cerfolio, RJ, Chen, VK et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. 2005 *Ann. Thorac. Surg.*;79:263-268.

-
9. George, TM, Cash, JM, Farver, C et al. Mediastinal mass and hilar adenopathy: rare thoracic manifestations of Wegener's granulomatosis. 1997 *Arthritis Rheum.*; 40:1992-1997.
 10. Miyake, H, Matsumoto, A, Komatsu, E et al. Infectious mononucleosis with pulmonary consolidation. 1996 *J Thorac Imaging*;11:158–160.
 11. Xia, J, Chen, X, Xu, F et al. A case report of systemic lupus erythematosus combined with Castleman's disease and literature review. 2010 *Rheumatology international*;32:2189-2193.
 12. Kojima, M, Motoori, T, Asano, S et al. Histological diversity of reactive and atypical proliferative lymph node lesions in systemic lupus erythematosus patients. 2007 *Pathol. Res. Pract.*;203:423-431.
 13. Hall, WB, Truitt, SG, Scheunemann, LP et al. The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. 2009 *Arch. Intern. Med.*;169:1961-1965.
 14. Lababede, O, Meziane, M, Rice, T. Seventh edition of the cancer staging manual and stage grouping of lung cancer: quick reference chart and diagrams. 2011 *Chest*;139:183-189.
 15. Nayak, A, Sugrue, C, Koenig, S et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirate (EBUS-TBNA):A proposal for on-site adequacy criteria. 2012 *Diagn Cytopathol.*;40:128-137.
 16. Tian, Q, Chen, L, Wang, H et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of undiagnosed mediastinal lymphadenopathy. 2010 *Chin. Med. J.*;123:2211–2214.
 17. Eckardt, J, Olsen, KE, Licht, PB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of undiagnosed chest tumors. 2010 *World J Surg*;34:1823-1827.

-
18. Kennedy, MP, Jimenez, CA, Bruzzi, JF et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. 2008 *Thorax*;63:360-365.
 19. Steinfort, DP, Conron, M, Tsui, A et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the evaluation of suspected lymphoma. 2010 *J Thorac Oncol*;5:804–809.
 20. Koyama, T, Ueda, H, Togashi, K et al. Radiologic Manifestations of Sarcoidosis in Various Organs. 2004 *Radiographics*;24:87-104.
 21. http://www.mevis-research.de/~hhj/Lunge/imaMed/tm_niedrml_nhl.JPG, zuletzt aufgerufen am 8.9.2013
 22. Schaefer-Prokop, C, Prokop, M. New imaging techniques in the treatment guidelines for lung cancer. 2002 *Eur Respir J Suppl*;35:71s-83s.
 23. Prenzel, KL, Mönig, SP, Sinning, JM et al. Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer. 2003 *Chest*;123:463–467.
 24. Heitzman, ER. The role of computed tomography in the diagnosis and management of lung cancer. An overview. 1986 *Chest*;89:237S-241S.
 25. Glazer, GM, Gross, BH, Quint, LE et al. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. 1985 *AJR Am J Roentgenol*;144:261–265.
 26. Shimoyama, K, Murata, K, Takahashi, M et al. Pulmonary hilar lymph node metastases from lung cancer: evaluation based on morphology at thin-section, incremental, dynamic CT. 1997 *Radiology*;203:187–195.

-
27. Claviez, A, Laws, HJ, Niehues, T et al. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Lymphknotenvergrößerung, Überarbeitete Fassung 05/2012, AWMF-Register-Nr. 025-020.
 28. American Thoracic Society. Medical section of the American Lung Association. Clinical staging of primary lung cancer. 1983 *Am. Rev. Respir. Dis.*;127:659–664.
 29. Herth, FJF, Ernst, A, Eberhardt, R et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. 2006 *Eur. Respir. J.*;28:910-914.
 30. Vincent, BD, El-Bayoumi, E, Hoffman et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial lymph node aspiration. 2008 *Ann. Thorac. Surg.*;85:224-230.
 31. Kapoor, V, McCook, BM, Torok, FS. An introduction to PET-CT imaging. 2004 *Radiographics*;24:523-543.
 32. Ambrosini, V, Nicolini, S, Caroli, P et al. PET/CT imaging in different types of lung cancer: An overview. 2011 *Eur. J. Radiol.*;81:988-1001.
 33. Saif, MW, Tzannou, I, Makrilia, N et al. Role and cost effectiveness of PET/CT in management of patients with cancer. 2010 *Yale J Biol Med*;83:53–65.
 34. Kligerman, S, Digumarthy, S. Staging of non-small cell lung cancer using integrated PET/CT. 2009 *AJR Am J Roentgenol*;193:1203-1211.
 35. Shim, SS, Lee, KS, Kim, B et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. 2005 *Radiology*;236:1011-1019.

-
36. Kubota, K, Matsuzawa, T, Fujiwara, T et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. 1990 *J. Nucl. Med*;31:1927–1932.
 37. Strauss, LG, Conti, PS. The applications of PET in clinical oncology. 1991 *J. Nucl. Med.*;32:623-648; discussion 649-650.
 38. Quint, LE, Francis, IR, Wahl, RL et al. Preoperative staging of non-small-cell carcinoma of the lung: imaging methods. 1995 *AJR Am J Roentgenol*;164:1349–1359.
 39. Lowe, VJ, Fletcher, JW, Gobar, L et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. 1998 *J. Clin. Oncol.*;16:1075–1084.
 40. Ataergin, S, Arslan, N, Ozet, A et al. Abnormal 18F-FDG Uptake Detected with Positron Emission Tomography in a Patient with Breast Cancer: A Case of Sarcoidosis and Review of the Literature. 2009 *Case Report Med*;2009:785047.
 41. Rosenbaum, SJ, Lind, T, Antoch, G et al. False-positive FDG PET uptake--the role of PET/CT. 2006 *Eur Radiol*;16:1054-1065.
 42. Higashi, K, Ueda, Y, Seki, H et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. 1998 *J. Nucl. Med.*;39:1016–1020.
 43. Hicks, RJ. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy. 2010 *Cancer Imaging*;10(1A):S83-S91.
 44. Erasmus, JJ, McAdams, HP, Patz, et al. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. 1998 *AJR Am J Roentgenol*;170:1369–1373.
 45. Goeckenjan, G, Sitter, H, Thomas, M et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Interdisciplinary guideline of the German Respiratory

-
- Society and the German Cancer Society--abridged version. 2011 *Pneumologie*;65:39-59.
46. Yasufuku, K, Nakajima, T, Motoori, K et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. 2006 *Chest*;130:710-718.
47. Shrager, JB. Mediastinoscopy: still the gold standard. 2010 *Ann. Thorac. Surg.*; 89:S2084-S2089.
48. Sivrikoz, CM, Ak, I, Simsek, FS et al. Is Mediastinoscopy Still the Gold Standard to Evaluate Mediastinal Lymph Nodes in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma? 2011 *Thorac Cardiovasc Surg*;60:116-121.
49. Herth, FJF, Eberhardt, R, Vilmann et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. 2006 *Thorax*;61:795-798.
50. Herth, FJF, Lunn, W, Eberhardt et al. Transbronchial versus transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. 2005 *Am J Respir Crit Care Med.*;171:1164-1167.
51. Paleru, C, Dănilă, O, Bolca, C et al. Complications of mediastinoscopy. 2009 *Pneumologia*;58:39-40,42.
52. Louie, BE, Kapur, S, Farivar, AS, et al. Safety and utility of mediastinoscopy in non-small cell lung cancer in a complex mediastinum. 2011 *Ann Thorac Surg*;92:278-283.
53. Cho, JH, Kim, J, Kim, K et al. A Comparative Analysis of Video-Assisted Mediastinoscopy and Conventional Mediastinoscopy. 2011 *Ann Thorac Surg*;92:1007-1011.

-
54. Loscertales, J, Jimenez-Merchan, R, Arenas-Linares et al. The use of videoassisted thoracic surgery in lung cancer: evaluation of resectability in 296 patients and 71 pulmonary exeresis with radical lymphadenectomy. 1997 *Eur J Cardiothorac Surg*;12:892–897.
 55. Sebastián-Quetglás, F, Molins, L, Baldó, X et al. Clinical value of video-assisted thoracoscopy for preoperative staging of non-small cell lung cancer. A prospective study of 105 patients. 2003 *Lung Cancer*;42:297–301.
 56. Toloza, EM, Harpole, L, Detterbeck, F et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. 2003 *Chest*;123(1 Suppl):157S-166S.
 57. Yasufuku, K, Chiyo, M, Sekine, Y et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. 2004 *Chest*;126:122-128.
 58. Tremblay, A, Stather, DR, Maceachern, P et al. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. 2009 *Chest*;136:340-346.
 59. Zwischenberger, JB, Savage, C, Alpard, SK et al. Mediastinal transthoracic needle and core lymph node biopsy: should it replace mediastinoscopy? 2002 *Chest*;121:1165–1170.
 60. Herth, FJF, Rabe, KF, Gasparini, S et al. Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. 2006 *Eur Respir J*;28:1264-1275.
 61. Silvestri, GA, Hoffman, BJ, Bhutani, MS et al. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. 1996 *Ann Thorac Surg*;61:1441-1445.

-
62. Fritscher-Ravens, A, Soehendra, N, Schirrow, Let al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. 2000 *Chest*;117:339–345.
63. Mishra, G, Sahai, AV, Penman, ID et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration: an accurate and simple diagnostic modality for sarcoidosis. 1999 *Endoscopy*;31:377-382.
64. Rintoul, RC, Skwarski, KM, Murchison, JT et al. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. 2005 *Eur Respir J*;25:416-421.
65. Serna, DL, Aryan, HE, Chang, KJ et al. An early comparison between endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and mediastinoscopy for diagnosis of mediastinal malignancy. 1998 *Am Surg*;64:1014–1018.
66. <http://www.olympusaustralia.com.au/Resources/Website/Product/Detail/img697p453.jpg>, zuletzt aufgerufen am 7.2.2015
67. Stratakos, G, Porfyridis, I, Papas, V et al. Exclusive diagnostic contribution of the histology specimens obtained by 19-gauge transbronchial aspiration needle in suspected malignant intrathoracic lymphadenopathy. 2008 *Chest*;133:131-136.
68. Vilmann, P, Krasnik, M, Larsen, SS et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. 2005 *Endoscopy*;37:833-839.
69. Herth, FJF, Eberhardt, R, Krasnik, M et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. 2008 *Chest*;133:887-891.

-
70. Nakajima, T, Yasufuku, K, Iyoda, A et al. The evaluation of lymph node metastasis by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: crucial for selection of surgical candidates with metastatic lung tumors. 2007 *J Thorac Cardiovasc Surg*;134:1485-1490.
 71. Yasufuku, K, Chiyo, M, Koh, E et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. 2005 *Lung Cancer*;50:347-354.
 72. Garwood, S, Judson, MA, Silvestri, G et al. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. 2007 *Chest*;132:1298-1304.
 73. Yasufuku, K, Nakajima, T, Fujiwara, T et al. Role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the management of lung cancer. 2008 *Gen Thorac Cardiovasc Surg*;56:268-276.
 74. Cameron, SEH, Andrade, RS, Pambuccian, SE. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the art review. 2010 *Cytopathology*; 21:6-26.
 75. Hwangbo, B, Kim, SK, Lee, H et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. 2009 *Chest*;135:1280-1287.
 76. Rintoul, RC, Tournoy, KG, El Daly et al. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes-an international multi-centre experience. 2009 *J Thorac Oncol*;4:44-48.
 77. Steinfort, DP, Hew, MJ, Irving, LB. Bronchoscopic evaluation of the mediastinum using endobronchial ultrasound - A description of the first 216 cases performed at an Australian tertiary hospital. 2011 *Intern Med J*;41:815-824.

-
78. Jacob-Ampuero, M, Haas, AR, Ciocca, V et al. Cytologic accuracy of samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration at Thomas Jefferson University Hospital. *Acta Cytol.*; 52:687-690.
79. Alsharif, M, Andrade, RS, Groth, SS et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine-needle aspiration: the University of Minnesota experience, with emphasis on usefulness, adequacy assessment, and diagnostic difficulties. 2008 *Am J Clin Pathol*;130:434-443.
80. Mountain, CF, Dresler, CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging.1997 *Chest*;111:1718–1723.
81. http://www.olympusamerica.com/msg_section/images/prod_assets/top_product_heads/1018_header.jpg, zuletzt aufgerufen am 8.9.2013.
82. http://www.olympusamerica.com/presspass/press_pass_cut/documents/BF_UC160F_OL8_E.pdfzuletzt aufgerufen am 7.2.2015
83. http://respiratory.publishingtechnology.com/docserver/fulltext/images/procats_6_2/180fig3thumb.jpeg, zuletzt aufgerufen am 8.9.2013.
84. Pschyrembel. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Buch-Ausgabe: de Gruyter; 2002. S.1830.
85. Skov, BG, Baandrup, U, Jakobsen, GK et al. Cytopathologic diagnoses of fine-needle aspirations from endoscopic ultrasound of the mediastinum: reproducibility of the diagnoses and representativeness of aspirates from lymph nodes. 2007 *Cancer*;111:234-241.
86. Kemp, SV, El Batrawy, SH, Harrison, RN et al. Learning curves for endobronchial ultrasound using cusum analysis. 2010 *Thora*;65:534-538.

-
87. Whiting, P, Rutjes, AWS, Reitsma, JB et al. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. 2004 *Ann Intern Med*;140:189–202.
88. Brenner, H, Gefeller, O. Variation of sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence. 1997 *Stat Med*;16:981–991.
89. Li, J, Fine, JP. Assessing the dependence of sensitivity and specificity on prevalence in meta-analysis. 2011 *Biostatistics*;12:710-722.
90. Bender, R, Lange, S, Freitag, G et al. Letter to the editor: Variation of sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence by H. Brenner and O. Gefeller, *Statistics in Medicine*, 16, 981-991 (1997). 1998 *Stat Med*;17:946–948.
91. Brenner, H, Gefeller, O, Authors' reply: Variation of sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence by H. Brenner and O. Gefeller, *Statistics in Medicine*, 16, 981-991 (1997). 1998 *Stat Med*;17:947-948.
92. Holty, JC, Kuschner, WG, Gould, MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. 2005 *Thorax*;60:949-955.
93. Groth, SS, Whitson, BA, D'Cunha, J et al. Endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes: a single institution's early learning curve. 2008 *Ann Thorac Surg*;86:1104-1109.
94. Harrow, EM, Abi-Saleh, W, Blum, J et al. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. 2000 *Am J Respir Crit Care Med*;161:601–607.

-
95. Cropp, AJ, DiMarco, AF, Lankerani, M. False-positive transbronchial needle aspiration in bronchogenic carcinoma. 1984 *Chest*;85:696–697.
96. Smyth, MJ, Kershaw, MH. Immunology. The adjuvant effects of antibodies. 2011 *Science*;333:944-945.
97. Yaguchi, T, Sumimoto, H, Kudo-Saito, C et al. The mechanisms of cancer immunoescape and development of overcoming strategies. 2011 *Int J Hematol*;93:294-300.
98. Nishikawa, H, Sakaguchi, S. Regulatory T cells in tumor immunity. 2010 *Int J Cancer*;127:759-767.
99. Nakajima, T, Yasufuku, K. How I do it-optimal methodology for multidirectional analysis of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples. 2011 *J Thorac Oncol*;6:203-206.
100. Wohlschläger, J, Darwiche, K, Ting, S et al. [Rapid on-site evaluation (ROSE) in cytological diagnostics of pulmonary and mediastinal diseases]. 2012 *Pathologe*; 33:308-315.
101. Baram, D, Garcia, RB, Richman, PS. Impact of rapid on-site cytologic evaluation during transbronchial needle aspiration. 2005 *Chest*;128:869-875.
102. Steinfors, DP, Irving, LB. Patient satisfaction during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed under conscious sedation. 2010 *Respir Care*;55:702–706.
103. Douadi, Y, Bentayeb, H, Malinowski, S et al. [Anaesthesia for bronchial echoendoscopy: experience with the laryngeal mask]. 2010 *Rev Mal Respir*;27:37-41.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 *Abbildungsverzeichnis:*

	Seite
Abbildung 1: Einteilung der LK-Lokalisation nach der International Association for the Study of Lung Cancer.....	8
Abbildung 2: Mediastinale und hiläre Lymphadenopathie im Röntgen-Thorax.....	9
Abbildung 3: Mediastinale Lymphadenopathie in der CT.....	9
Abbildung 4: Axiale Kontrastmittel-CT mit multiplen kleinen mediastinalen LK bei Patient mit BC im linken Unterlappen.....	11
Abbildung 5: Anreicherung in der PET in links paratrachealen und rechts paratrachealen LK aufgrund maligner Beteiligung.....	11
Abbildung 6: Schemazeichnung der Ultraschallsonde des EBUS-Bronchoskops.....	14
Abbildung 7: Endobronchiales Ultraschallbild einer LK-Punktion.....	15
Abbildung 8: Schematische Darstellung einer LK-Punktion mittels EBUS-TBNA.....	15
Abbildung 9: LK-Stationen nach Mountain.....	18
Abbildung 10: EBUS-Bronchoskop BF-UC160F.....	20
Abbildung 11: Bronchoskopspitze mit Ultraschallsonde, aufgeblasenem Ballon und ausgefahrener Nadel.....	20
Abbildung 12: Box plots der LK-Größen bezogen auf die verschiedenen Indikationsgruppen.....	25
Abbildung 13: Anzahl punktierter LK pro Sitzung.....	26
Abbildung 14: Häufigkeit der punktierten LK-Stationen nach Mountain.....	26
Abbildung 15: Zytologieergebnisse der EBUS-TBNA und Enddiagnosen bzw. Ergebnisse der Verlaufskontrollen.....	29
Abbildung 16: Punktierte LK-Stationen im BC-Staging.....	33
Abbildung 17: Zytologieergebnisse der EBUS-TBNA bei Patienten im BC-Staging.....	34
Abbildung 18: LK-Größe in mm bezogen auf die zytologischen Ergebnisse.....	36

7.2 Tabellenverzeichnis:

	Seite
Tabelle 1: Klassifikation nach Papanicolaou.....	22
Tabelle 2: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Indikationsgruppen.....	24
Tabelle 3: Zytologische Ergebnisse der LK-Punktionen.....	27
Tabelle 4: Vergleich der EBUS-TBNA-Ergebnisse mit denen des Goldstandards.....	30
Tabelle 5: Sensitivität und Spezifität der EBUS-TBNA bezogen auf auf die unterschiedlichen Indikationsgruppen.....	31
Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität bezogen auf die ersten und zweiten 50 Patienten.....	31
Tabelle 7: Vergleich der EBUS-TBNA-Ergebnisse mit denen des Goldstandards (ausgenommen 13 nicht auswertbare Patienten).....	32
Tabelle 8: Sensitivität und Spezifität bezogen die ersten und zweiten 50 Patienten (ausgenommen 13 nicht auswertbare Patienten).....	32
Tabelle 9: EBUS-TBNA-Ergebnisse im BC-Staging (mit Wertung der 5 nicht beurteilbaren Patienten als „falsch negativ“).....	34
Tabelle 10: EBUS-TBNA-Ergebnisse im BC-Staging (ausgeschlossen 5 nicht beurteilbare Patienten).....	35

8 Anhang

8.1. Veröffentlichung

Lange, TJ, **Kunzendorf, F**, Pfeifer, M, Arzt, M, Schulz, C. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in routine care – plenty of benign results and follow-up tests. 2012 *Int J Clin Pract.*;66:438-445.

8.2. Curriculum vitae

Name: Anina Frederike Kunzendorf
Geburtsdatum: 15.01.1985
Geburtsort: Stuttgart
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Schulische Ausbildung: 09/1991 – 07/2004 Freie Waldorfschule Uhlandshöhe
in Stuttgart
Schulabschluss: 07/2004 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
Studium: 10/2004 – 11/2010 Studium der Humanmedizin an der
Universität Regensburg
Hochschulabschluss: 08/2006 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Berufliche Tätigkeit: 03/2011-08/2011 Assistenzärztin in der Klinik für Innere
Medizin, Kardiologie, Nephrologie und internistische
Intensivmedizin, Klinikum Ludwigsburg
09/2011- 06/2014 Assistenzärztin in der Klinik für Innere
Medizin, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln
07/2014-06/2015 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin,
Heilig-Geist-Krankenhaus, Köln
Seit 08/2015 Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik I und II,
Klinikum Konstanz

8.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen ganz herzlich danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. G. Riegger und seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. L. S. Maier für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Regensburg.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C. Schulz für die freundliche Überlassung dieses Themas und seinen konstruktiven Anmerkungen, die ich sehr schätze und die zur Verwirklichung dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

Ganz besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. T. Lange für seine hervorragende, unkomplizierte und zuverlässige Begleitung und Betreuung während der gesamten Zeit meiner Dissertation sowie seine Unterstützung und seine vielen Anregungen bei der Klärung von schwierigen Sachverhalten.

Mein größter Dank gilt abschließend meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Anna-Elisabeth und Gerald Kunzendorf, die jederzeit für mich da sind und mir das Medizinstudium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben.

8.4 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte

Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.