



Lungenkarzinom: Bessere Perspektiven

Neue Verfahren erleichtern die Diagnose

B. Schmidt, J. Lichey, G. Leschber, J. Rückert, C. Witt

» DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

Lungenkrebs ist die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung beim Mann und die zweithäufigste bei der Frau. Insgesamt erkranken jedes Jahr 45 000 Menschen in Deutschland daran. Damit liegt das Lungenkarzinom in der Todesursachenstatistik an vierter Stelle. Die Erkrankten erwartet eine sehr ungünstige Prognose, es sei denn, sie erhalten eine frühzeitige Diagnose.

Mehr als ein Viertel der Krebstodesfälle beim Mann (26 %) und mehr als 10 % bei der Frau sind in Deutschland durch Lungenkrebs verursacht. Während die Zahl der erkrankten Männer langsam abnimmt, steigt die Zahl der Lungenkrebspatientinnen deutlich an. Diese Entwicklung spiegelt im Wesentlichen die Änderung des Rauchverhaltens in den vergangenen Jahrzehnten wieder.

Die Prognose für Lungenkrebspatienten ist außerordentlich ungünstig, nur 6 750 der Neuerkrankten werden statistisch die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung überleben bzw. mehr als 38 000 Patienten versterben innerhalb dieser ersten fünf Jahre.

Folgende Punkte tragen zu einer verbesserten Prognose bei:

→ Grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse über Entstehung, Entwick-

lung und Verlauf der Erkrankung in ihren unterschiedlichen Formen, die wir heute noch stark vereinfachend in nicht-kleinzellige und kleinzellige Lungenkarzinome unterteilen

- Verbesserung einer strukturierten Tumornachsorge und frühzeitiges Handeln im Falle eines Rezidivs in Fachabteilungen
- Verbesserung der Therapiestrategien und interdisziplinäre multimodale Konzepte, z.B. im Rahmen adjuvanter Protokolle
- Optimierung der diagnostischen Verfahren
- Verbesserte Kommunikation zwischen den beteiligten Strukturen
- Frühe Diagnosestellung

Die frühere Diagnosestellung ist der vielversprechendste Ansatz zur Verbesserung der Prognose des Lungenkarzinoms. Während die heute überwiegend gefun-

denen späten Tumorstadien eine schlechte Prognose haben (Stadium IIIB und IV: Fünf-Jahres-Überlebensrate 3–7 % bzw. < 1 %) überleben mehr als 50 % der Patienten mit Stadium I die ersten fünf Jahre. Außerdem ermöglicht die minimal-invasive anatomische Lungenresektion (VATS-Lobektomie) die leitliniengerechte Therapie in Schlüsseltechnik gerade bei Patienten im frühen Stadium.

Der Weg der Frühdiagnostik ist deshalb so vielversprechend weil alle beteiligten Strukturen, Hausärzte, Fachärzte, Spezialambulanzen, Versorgungskrankenhäuser und Universitätskliniken der Maximalversorgung zeitnah handeln können. Den Hausärzten kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu. Sie können durch eine verstärkte Sensibilisierung bezüglich des Erkennens von Risikopatienten und der klinischen Zeichen bereits deutlich früher die entscheidende Diagnose stellen.

In der Frühdiagnostik des Lungenkarzinoms sind zwei Stufen zu unterscheiden: Erstens die Abklärung bei tumorverdächtigen Symptomen und zweitens das Screening asymptomatischer Risikopopulationen.

Tumorverdächtige Symptome abklären

In einer umfangreichen Fall-Kontrollstudie wurden von Hamilton et al. die klinischen Zeichen, die einer Lungenkarzinom-Diagnose vorausgehen, analysiert. Dabei konnten auch positive Vorhersagewerte für die jeweiligen Symptome oder Befunde berechnet werden, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem positiven Befund die gesuchte Erkrankung (hier: das Lungenkarzinom) auch tatsächlich vorliegt. Diese statistischen Daten bieten eine Rationale für die ärztlichen Entscheidungsprozesse bezüglich weiterführender Diagnostik. Insgesamt zehn Symptome oder Untersuchungsbefunde fanden sich in einer multivariaten Analyse mit einem Lungenkarzinom assoziiert.

Der positive Vorhersagewert (positive predictive value = PPV) für alle einzelnen Symptome, Zeichen oder Untersuchungsbefunde die mit einem Lungenkarzinom assoziiert sind, liegt unter zwei Prozent, außer für Hämoptysen. Dies spiegelt die Häufigkeit pulmonaler Symptome wieder und illustriert die Schwierigkeit einer ärztlichen Entscheidung für oder gegen weiterführende Untersuchungen. Treten allerdings Hämoptysen zum zweiten mal auf oder finden sich weitere tumorassoziierte Symptome, steigt der positive Vorhersagewert deutlich an. Wenn Hämoptysen mit thorakalen Schmerzen zusammen auftreten, liegt er bereits bei 5%, wenn als zweiter Befund eine Thrombozytose auftritt bei 10% und im Falle wiederholter Hämoptysen bei 17%. Auch für die anderen Symptome gilt, dass durch jedes weitere Symptom aus der Liste der PPV ansteigt (siehe Tab. 1).

Weitere klinische Befunde indizieren eine gezielte Tumorsuche:

→ Die obere Einfluss-Stauung durch Kompression, Infiltration oder Thrombose der Vena cava superior. Klinisch imponieren dabei uni- oder bilaterale

Schwellung des Halses und Gesichtes, sowie subkutane Kollateralfäße.

- Der Pleura- und/oder Perikarderguss, für den keine andere kardio-pulmonale oder infektiobedingte Ursache gefunden wurde.
- Lokalisierte Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen als Ausdruck einer Skelettmetastasierung.
- Neurologische Zeichen einer zerebralen Tumormanifestation oder einer Schädigung auf Rückenmarksebene.
- Eine Hyperkalzämie als Folge ossärer Metastasen oder im Rahmen paraneoplastischer Veränderungen.

Die verbreitete Vorstellung, Lungenkrebs mache keine Symptome, könnte bald der Vergangenheit angehören. Die Auswertung von Patienteninterviews in einem englischen Kollektiv ergaben, dass zum Zeitpunkt, als die Patienten beim Hausarzt vorstellig wurden, im Durchschnitt vier Symptome und bei Diagnosestellung be-

wurden im Durchschnitt zwei bis drei verschiedene Symptome festgestellt [Buccheri, Eur Respir J 2004; 24: 898-904]. Die häufigsten waren Husten (50%), systemische Beschwerden (49,3%), Dyspnoe (33,9%), Thoraxschmerzen (31,5%), Hämoptysen (29,8%), Symptome durch Metastasen (23,3%) und pulmonale Infektionen (19,7%).

Trotz bestehender Symptome wird die Diagnose Lungenkrebs im Mittel erst nach einem längeren Zeitraum gestellt. Eine polnische Untersuchung mit 20561 Patienten ergab einen Zeitraum von durchschnittlich 3,8 Monaten vom ersten Symptom bis zur Diagnose [Radzikowska, Pneumonol Alergol Pol 2001; 69: 600-610]. In einer schwedischen Studie, in der 750 Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) untersucht wurden, betrug das Zeitintervall zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung im Durchschnitt 4,6 Monate [Myrdal, Thorax 2004;



Lungenkrebsdiagnostik per Computertomographie

reits sechs Symptome beschrieben werden [Corner, Thorax 2005; 60: 314-319]. Dabei erwähnten die Patienten nicht nur thorakale Symptome sondern auch systemische Erscheinungen wie Schwäche, Müdigkeit, Veränderung der Essgewohnheiten und Gewichtsverlust. In einer anderen Studie mit 1277 Patienten finden sich ähnliche Ergebnisse: Bei Diagnosestellung

59: 45-49]. So ist das Zeitintervall bei fortgeschrittenen Tumorstadien eher kürzer und bei frühen Tumorstadien eher länger. Das heißt, dass gerade bei Tumorstadien mit guten therapeutischen Optionen das Zeitintervall vom ersten Symptom bis zur Einleitung einer Therapie besonders lang ist. Gleichzeitig bedeutet dies, dass ein kurzes Zeitintervall aufgrund des dann hö-

Tabelle 1: Positiver Vorhersagewert (ppv) für die einzelnen Symptome (erste Zeile), mehrfaches Auftreten eines Symptoms (Diagonale) und Kombinationen von Symptomen bezogen auf das Vorliegen eines Lungenkarzinoms [nach: Hamilton et al., Thorax 2005; 60; 1059-1065].

| Husten | Müdigkeit | Dyspnoe | Thoraxschmerz | Gewichtsverlust | Appetitlosigkeit | Thrombozytose pathol. | Pathol. Spirometrie Hämoptysen | Hämoptysen | |
|--------|-----------|---------|---------------|-----------------|------------------|-----------------------|--------------------------------|------------|-----------------------|
| 0,40 | 0,43 | 0,66 | 0,82 | 1,1 | 0,87 | 1,6 | 1,6 | 2,4 | ppv als Einzelsymptom |
| 0,58 | 0,63 | 0,79 | 0,76 | 1,8 | 1,6 | 2,0 | 1,2 | 2,0 | Husten |
| | 0,57 | 0,89 | 0,84 | 1,0 | 1,2 | 1,8 | 4,0 | 3,3 | Müdigkeit |
| | | 0,88 | 1,2 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,3 | 4,9 | Dyspnoe |
| | | | 0,95 | 1,8 | 1,8 | 2,0 | 1,4 | 5,0 | Thoraxschmerz |
| | | | | 1,2 | 2,3 | 6,1 | 1,5 | 9,2 | Gewichtsverlust |
| | | | | | 1,7 | 0,9 | 2,7 | >10 | Appetitlosigkeit |
| | | | | | | | 3,6 | >10 | Thrombozytose |
| | | | | | | | | >10 | Pathol. Spirometrie |
| | | | | | | | | 17 | Hämoptysen |

heren Tumorstadiums mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

Eine umfangreiche finnische Analyse über Verzögerungen in der Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms kommt zu dem Schluss, dass nicht nur das Patientenverhalten sondern auch verzögerte ärztliche Entscheidungen und diagnostische Schritte wesentlich zur Verlängerung des Zeitintervalls von erstem

Symptom bis zur Diagnosestellung beitragen. Verbesserungen wären ohne zusätzliche Mittel durch einen interdisziplinären „team approach“ mit optimierten diagnostischen Abläufen und klaren Kommunikationsstrukturen möglich [Salomaa, Chest 2005; 128: 2282-2288].

Die Konsequenz aus den vorliegenden Studien sollte sein, bei Risikopatienten Veränderungen des Gesundheitszustandes mit größerer Aufmerksamkeit wahrzunehmen und auch bei unspezifischen und nicht thorakalen Symptomen differenzialdiagnostisch an ein Lungenkarzinom zu denken. In einem „team approach“ könnten die diagnostischen Schritte dann optimiert werden.

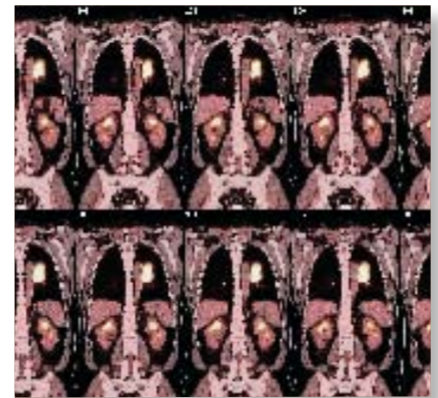
Durch konventionelle Röntgen-Reihenuntersuchungen konnten in der Vergangenheit zwar mehr Lungenkarzinome gefunden werden, eine Reduktion der spezifischen Mortalität konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Low-dose-CT entdeckt Lungen-CA sehr früh

Die Computertomographie (CT) ist für die Detektion pulmonaler Rund-

herde heute das diagnostische Instrument der Wahl. Bereits Herde von wenigen Millimetern Größe lassen sich aufgrund des hohen Kontrastes gegenüber dem Lungengewebe nachweisen. Dies gilt auch für die sogenannten low-dose CT-Untersuchungen mit reduzierter Strahlenbelastung. Sie sind den konventionellen Röntgenaufnahmen im Hinblick auf die Sensitivität deutlich überlegen. Die Spezifität des Verfahrens ist jedoch bisher unzureichend.

Laufende wissenschaftliche Arbeiten sind darauf fokussiert, CT-morphologische Malignitätskriterien zu definieren, automatische Bildauswerteprogramme zu verbessern und Strategien für den Umgang mit pathologischen Befunden zu optimieren. Die histologische Abklärung zweifelhafter Befunde profitiert dabei von den Fortschritten minimal-invasiver bioptischer Verfahren in Bronchologie und Thoraxchirurgie.



PET-/CT-Bilder mit koronarer Schnittführung bei einem Patienten mit Lungentumor links (hell)

In den abgeschlossenen Studien zur Früherkennung mittels Computertomographie konnte noch kein Vorteil bezüglich des Überlebens gezeigt werden. In laufenden CT-Screening-Programmen wie dem sog. Early Lung Cancer Action Program (ELCAP) werden bei Risikopatienten 0,7 bis 1 Lungenkarzinom pro 100 Untersuchungen gefunden. Diese neu entdeckten Karzinome sind zu über 80% dem Stadium I zuzuordnen. Das Screening mittels low-dose-CT entdeckt Lungenkarzinome in einem frühen Stadium, was die Prognose deutlich verbessert.

Foto: Abt. für Nuklearmedizin, MHH

TUMOR ZENTRUM BERLIN

→ Das Tumor Zentrum Berlin (TZB) wurde 1996 als Kooperationsverbund der sieben regionalen Berliner Tumorzentren gegründet und ist Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Die Hauptaufgaben des TZB und seiner Mitglieder sind die stetige Verbesserung von Prophylaxe, Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von bösartigen Tumoren. Tumorspezifische Projektgruppen sind ein zentrales Element und Pflichtbestandteil der Tumorzentren. Die Arbeit der Projektgruppen zielt vor allem darauf ab, das aktuelle leitliniengestützte Wissen im Einzugsgebiet des Tumorzentrums zu implementieren und die Anwendung dieses Wissens zu fördern. Die Projektgruppe Lungenkarzinom besteht seit April 2006.

→ Tumor Zentrum Berlin e.V. (TZB)
Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin,
Tel.: (030) 28 53 89 40, tumorzentrum@tzb.de

Neue Mehrzeilen- oder „Multislice“-CT-Geräte (derzeit bis zu 64-zeilige Detektoren) können Bilder mit höherer räumlicher Auflösung bei kürzerer Untersuchungszeit anfertigen. Welche Bedeutung dies für die Früherkennung und Prognose des Lungenkarzinoms haben wird, ist noch offen.

Die **Positronen-Emissions-Tomographie (PET)** ist faszinierend wegen ihrer Fähigkeit, funktionelle Veränderungen, d.h. erhöhte Stoffwechselaktivität abzubilden. Unbefriedigende Spezifität (Abgrenzung Tumor vs. Entzündung), geringe Auflösung, beschränkte Verfügbarkeit und hohe Kosten schränken den Einsatz allerdings bisher ein. Daten für ein Lungenkarzinom-Screening mittels PET liegen bisher nicht vor.

Die **Bronchoskopie** ist das diagnostische Verfahren der Wahl zur Detektion von Tumorveränderungen in den großen Atemwegen. Mit Hilfe der **Autofluoreszenz-bronchoskopie** können mögliche Vorstufen invasiver Karzinome (Dysplasien und Carcinomata in situ) in den einsehbaren Atemwegen, d.h. bis in die Segment- und Subsegmentbronchien, noch besser erkannt und von unauffälligen Schleimhautarealen abgegrenzt werden. In der größten europäischen Studie zur Autofluoreszenz-bronchoskopie mit fiberoptischen Geräten konnte eine Verdoppelung der Detektionsrate bezüglich der hochgradigen Dysplasien und Cis nachgewiesen werden. Die Entwicklung der Video-Autofluoreszenz-bronchoskopie bedeutet eine deutliche Verbesserung der Bildqualität, und nach ersten Daten eine weitere Verbesserung der Detektionsraten. Die (Autofluoreszenz)-Bronchoskopie und die Computertomographie ergänzen sich in der Suche nach pulmonalen Tumorveränderungen komplementär.

Verfahren sind noch nicht reif für die Praxis

Die Sputumzytologie ist ein attraktiver Bereich mit Entwicklungspotenzial. Obwohl bisher in den großen zytologischen Untersuchungen zur Früherkennung des Lungenkarzinoms kein Vorteil im Überleben gezeigt werden konnte, bleibt dieses Untersuchungsverfahren wegen der fehlenden Invasivität auch für Screening-Konzepte interessant. Neue Untersuchungs-

verfahren und immunzytologische Analysen könnten Sensitivität und Spezifität verbessern, insbesondere in Kombination mit anderen Methoden.

Molekularbiologische Untersuchungen könnten tumorbedingte oder tumorassoziierte Veränderungen auf Molekülebene detektieren. Als Untersuchungsmaterial kommen neben den großen OP-Präparaten auch einzelne Tumorzellen oder sogar sogenannte freie, d.h. nicht zellgebundene Nukleinsäuren in Betracht. Letztere können aus der Bronchiallavage und aus dem Blut isoliert werden. Eine sichere Tumordiagnose aus einer Blutprobe ist zwar noch Zukunftsmusik, aber die Entwicklung molekularbiologischer Verfahren mit Multi-Marker-Panels und Arrays ist rasant. Wann diese Untersuchungen für die klinische Arbeit relevant werden und wie sie die Prognose des Lungenkarzinoms verändern werden, ist noch offen. Zu den grundlegenden Problemen in diesem Bereich gehört das Fehlen einer molekularbiologischen Tumordefinition oder die Definition eines „point of no return“ in der molekularen Tumorentwicklung.

Insgesamt erlauben die „harten Daten“ zum Lungenkarzinom-Screening bisher noch nicht den breiten Einsatz von einem oder mehreren der genannten Verfahren außerhalb von Studienprotokollen. Sputumzytologie und molekularbiologische Untersuchungen werden für die Früherkennung des Lungenkarzinoms in der Zukunft bedeutsam werden.



Video-Weißlichtbronchoskopie

Video-Autofluoreszenzbronchoskopie

dunkle Bereiche = verminderte Autofluoreszenz = tumorverdächtig

Video-Autofluoreszenzbronchoskopie – Tumorinfiltration im linken Hauptbronchus

Dr. med. Bernd Schmidt
Med. Klinik m.S. Infektiologie und Pneumologie,
Arbeitsbereich Pneumologie (Prof. C. Witt)
Charité Campus Mitte, Charitéplatz 1 d, 10117 Berlin
Tel.: 030/ 450 565 022, Fax: 030/ 450 565 922
E-Mail: b.schmidt@charite.de

Mögliche Interessenkonflikte: keine

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Die Abklärung tumorsuspekter Symptome kann und muss in der täglichen klinischen Arbeit des Hausarztes integriert sein.
- Risikokonstellationen und tumorassoziierte Symptome sollten besonders in ihrer Kombination zu weiterführenden Untersuchungen Anlass geben.
- Die wesentlichen bildgebenden Verfahren Röntgen-Thorax, Computertomographie aber auch die Bronchoskopie und die eventuell notwendige video-thorakoskopische Resektion stehen flächendeckend zur Verfügung.
- Darüber hinausgehende Verfahren (andere bildgebende Verfahren, Sputumuntersuchungen, Markeranalysen, Autofluoreszenzbronchoskopie) können die Strategie nach Verfügbarkeit ergänzen.
- Screening-Untersuchungen sollten vor dem Hintergrund der bisher unzureichenden Datenlage ausschließlich im Rahmen definierter Studienprotokolle durchgeführt und evaluiert werden.