

**Aus der Abteilung für Pneumologie  
der LungenClinic Grosshansdorf  
Chefarzt: Prof. Dr. med. K. F. Rabe  
und  
aus der Klinik für Pneumologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: PD Dr. D. Drömann**

**Analyse des endosonographischen Lymphknotenstaging  
operierter Lungenkarzinome in der  
LungenClinic Grosshansdorf**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
-Aus der Sektion Medizin-

Vorgelegt von  
Rosali Marie Sophie Claussen  
aus Hamburg

Lübeck (2021)

1. Berichterstatter: Priv.-Dozent Dr. med. Daniel Drömann

2. Berichterstatter: Priv.-Dozent Dr. med. Dirk Bausch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den: 17.11.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	5
<b>1.1.</b> N-Stadium des Lungenkarzinoms und seine Bedeutung für Prognose und Therapie .....	5
<b>1.2.</b> Endosonografisches Lymphknoten-Staging des Lungen- karzinoms .....	7
1.2.1. EBUS im LK-Staging .....	8
1.2.2. EUS im LK-Staging .....	9
1.2.3. EBUS/EUS als Kombinationsuntersuchung .....	9
<b>1.3.</b> Fragestellung der Studie .....	10
2. Material und Methode .....	11
<b>2.1.</b> Material .....	11
2.1.1. Studienkollektiv .....	11
2.1.2. Ethikkommission .....	12
<b>2.2.</b> Methode .....	12
2.2.1. Durchführung der Endosonographie in der Lungen- Clinic Grosshansdorf .....	12
2.2.1.1. EBUS .....	12
2.2.1.2. EUS .....	13
2.2.1.3. Erfassung der Lymphknoten .....	14
2.2.1.4. Auswahl, Reihenfolge und Häufigkeit der LK- Feinnadelpunktionen .....	15
2.2.1.5. Zytologische Auswertung, Ausstriche und Schnellzytologien .....	16
2.2.2. Auswertung des TCT .....	16
2.2.3. Verwendete statistische Methode .....	17
3. Ergebnisse .....	18
<b>3.1.</b> Das Gesamtkollektiv .....	18
3.1.1. Alle punktierten Lymphknoten .....	19
3.1.2. Tumorlokalisierung und Tumorphistologie .....	20
<b>3.2.</b> Falsch negative Fälle in der Endosonographie .....	22
3.2.1. Analyse der nicht erkannten N2/N3 Lymphknoten .....	23
2.2.1.1. Nicht erkannte N2/N3 LK: Befunde im TCT .....	25

2.2.1.2. Zytologische Befunde der Punktate nicht erkannter N2/N3 LK.....	26
3.2.2. Tumormerkmale der nicht erkannten N2/N3 Fällen .....	27
3.2.2.1. Vergleich der Tumorlokalisation der falsch negativen mit allen übrigen Fällen. ....	28
3.2.2.2. Vergleich der Tumorgößen (nach UICC 8).....	29
3.2.2.3. Vergleich der Tumorhistologien.....	30
3.2.2.4. Nicht als maligne erkannte N2/N3 LK-Stationen in Bezug zu den tumortragenden Lappen .....	31
3.2.3. Zeitlicher Abstand zwischen endosonographischer Untersuchung und Operation.....	32
3.2.4. Einfluss von Anzahl der Feinnadelpunktionen und der Untersucher auf das N-Staging.....	32
3.2.5. Histopathologische Befunde der nicht detektierten, punktierten LK.....	36
<b>3.3. Vier falsch positive Fälle in der Endosonographie.....</b>	<b>36</b>
3.3.1. Fall 1 (1363).....	36
3.3.2. Fall 2 (780).....	37
3.3.3. Fall 3 (1708).....	38
3.3.4. Fall 4 (582).....	39
<b>3.4. Fälle mit klinischer N2-Metastasierung und OP .....</b>	<b>41</b>
4. Diskussion.....	42
5. Zusammenfassung .....	58
6. Abkürzungsverzeichnis .....	60
7. Literaturverzeichnis.....	61
8. Danksagung.....	68
9. Lebenslauf .....	69

## 1. Einleitung

Das Lungenkarzinom verursacht weltweit die meisten krebisbedingten Todesfälle bei Männern und Frauen (1).

Das prätherapeutische Tumorstadium korreliert eng mit der Krankheitsprognose und ist Grundlage zur Festlegung der bestmöglichen therapeutischen Strategie (2-6).

Die Stadieneinteilung des Lungenkarzinom basiert auf dem weltweit anerkannten TNM-System (7), das die anatomische Tumorausbreitung in den Kategorien T (für Tumor), N (für die regionalen Lymphknoten=Node) und M (für Metastasen) beschreibt.

### 1.1. N-Stadium des Lungenkarzinoms und seine Bedeutung für Prognose und Therapie

Bestandteil des TNM-Systems ist das sogenannte N-Stadium (7). Dieses beschreibt beim Lungenkarzinom den Befall intrapulmonaler, hilärer, mediastinaler und supraclaviculärer Lymphknoten (LK).

**N0** = keine LK-Metastasen

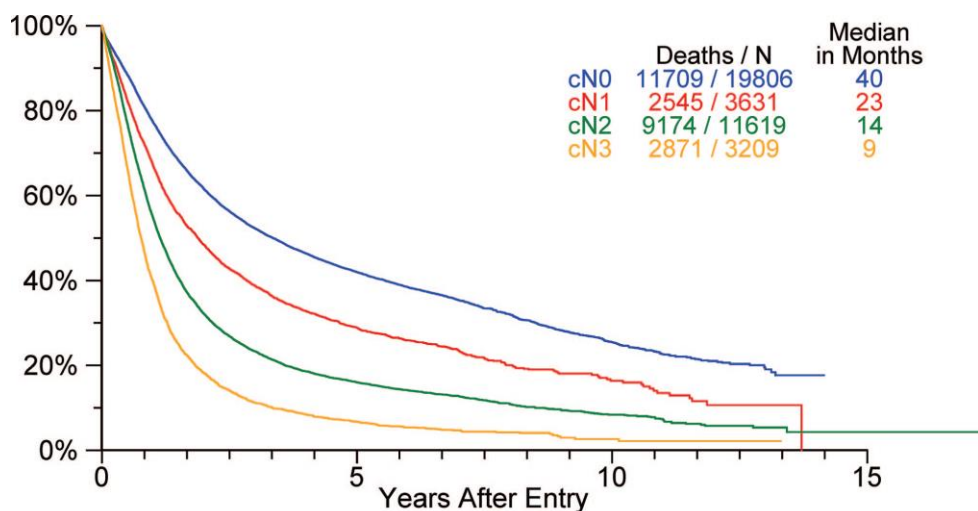
**N1** = Metastasen in ipsilateral peribronchialen und/oder ipsilateral hilären LK.

**N2** = Metastasen in ipsilateral mediastinalen- und/oder subcarinalen LK.

**N3** = Metastasen in contralateral hilären- oder mediastinalen sowie in jedem supraclaviculären LK.

Eine feinere Unterteilung der anatomischen Lokalisationen bezeichnet 14 Lymphknoten-Stationen (8).

Die Prognose eines nicht fernmetastasierten NSCLC hängt vom Ausmaß des Lymphknotenbefalls, also vom Lymphknoten-Stadium ab (3, 8, 9). Das mediane Überleben sinkt mit steigendem N-Stadium (4, 10).



	1 Yr	5 Yrs		HR	P
cN0	77%	42%			
cN1	67%	29%	vs cN0:	1.44	<.0001
cN2	55%	16%	vs cN1:	1.49	<.0001
cN3	40%	7%	vs cN2:	1.54	<.0001

**Abbildung 1** Überleben nach cN-Stadium; mit freundlicher Genehmigung des Journal of thoracic oncology (8).

Auch die Therapie wird durch das N-Stadium beeinflusst. Sind bei einem Patienten beispielsweise mediastinale LK tumorbefallen und liegt somit nach dem TNM-System eine N2-Metastasierung vor, so hat dies Auswirkungen auf die Stadieneinteilung der Erkrankung nach der *Union internationale contre le cancer* (UICC). Die Stadien der UICC bieten wiederum grundlegende Orientierung zur Festlegung der Therapiestrategie.

Ein Tumor der Stadien IA bis IIB, die das Ausmaß der lokalen Tumorausbreitung repräsentieren, kommt für eine kurative Resektion in Betracht (5), während im Stadium IV, das eine Fernmetastasierung beschreibt, eine palliative Radiochemotherapie angezeigt ist (11).

Das Stadium III, weiter unterteilt in IIIA, IIIB und IIIC, beinhaltet bezüglich Krankheitsfortschritt und Behandlung heterogene Fälle. In keinem dieser Stadien besteht eine Fernmetastasierung.

Im Stadium IIIA befinden sich sowohl Patienten mit kleinen Tumoren (T1/T2) und mediastinaler LK-Metastasierung (N2-Position) als auch solche mit großen (T3 oder T4) Tumoren mit oder auch ohne Ausbreitung in intrapulmonale oder auch hiläre LK (N1-Position). Im Stadium IIIB gibt es T1 und T2 Tumo-

ren mit befallenen LK in N3-Position und T3 und T4 Tumoren mit einer N2-Metastasierung. Das Stadium IIIC beinhaltet schließlich T3 und T4 Tumoren bei N3-Metastasierung.

Ob eine alleinige Radiochemotherapie oder eine neoadjuvanten Chemotherapie mit anschließender chirurgischer Resektion therapeutisch überlegen ist, ist besonders im Stadium IIIA-N2 nicht eindeutig belegt (6, 12-14).

Um die beste Therapie präziser zu wählen, gibt es den Ansatz, das Ausmaß der LK-Metastasierung weiter zu unterteilen.

Die Ergebnisse von zwei Arbeiten, welche sich mit dem Nutzen einer solchen Subklassifikation befassten, wiesen darauf hin, dass die Ausprägung der N2-Metastasierung die Prognose signifikant beeinflussen kann.

Rusch et al. zeigten, dass eine Gruppe von Studienpatienten mit N2 Metastasen in nur einer LK-Station nahezu das gleiche Fünf-Jahres-Überleben wie ein Kollektiv mit multipler N1-Metastasierung hatte (8).

Andre et al. fanden ein signifikant verbessertes Überleben bei Patienten ohne vergrößerte LK im TCT mit mikroskopischer N2-Metastasierung in nur eine LK-Station (so genannte single level Metastasierung) im Vergleich zu den Gruppen mit mehreren betroffenen oder prätherapeutisch vergrößerten N2-LK (15).

Ebenso zeigte sich in Patientenkollektiven mit N2-Metastasen bei denen keine N1-Metastasen vorlagen (sog. Skip-Metastasen) ein besseres medianes Überleben als bei gleichzeitigem Befund einer N1 und N2 Metastasierung (16-18).

Aufgrund dieser Daten, werden auch Patienten mit Lymphknoten Metastasen in N2 Position, in Einzelfällen operiert.

## **1.2. Endosonografisches Lymphknoten-Staging des Lungenkarzinoms**

Die Endosonographie über die zentralen Atemwege mit transtrachealer und transbronchialer Feinnadelaspiration (EBUS-TBNA) sowie der endoösophageale Ultraschall mit Feinnadelaspiration über den Ösophagus (EUS-FNA)

werden als Methode der ersten Wahl zur klinischen Ermittlung des N-Stadium angewandt.

#### 1.2.1. EBUS im LK-Staging

Der Nutzen einer Untersuchung mit endobronchialen Ultraschall (EBUS) ist durch viele Studien belegt und gehört zur klinischen Routinediagnostik (19-21).

Die EBUS Untersuchung hat eine hohe diagnostische Sensitivität von im Mittel 89% und eine Spezifität, die in den meisten Studien bei 100% liegt (22).

Das Gewinnen von zytologischen Proben mittels EBUS-TBNA ist beim NSCLC das diagnostische Mittel der Wahl bei klinischem Verdacht auf eine mediastinale Lymphknoten-Metastasierung (22).

Beim EBUS erreicht das Endoskop die hilären und mediastinalen LK über die Atemwege des Patienten. Punktiert werden können LK der Stationen 2L und 4L (hoch/tief links paratracheal), 2R und 4R (hoch/tief rechts para- und prätracheal), die Station 7 (subcarinal) sowie die LK der Stationen 10 und 11 auf beiden Seiten (hilär). In seltenen Fällen finden sich auch vergrößerte LK der Station 3P (retrotracheal), welche ebenfalls punktiert werden können. Die Stationen 8 (tief paraösophageal) und 9 (am Ligamentum pulmonale) werden nicht erreicht.

Die LK der Station 5 (im aortopulmonalen Fenster lateral des Ligamentum Botalli) und der Station 6 (paraaortal) sind in vielen Fällen darstellbar, wegen des Abstandes zum Endoskop und der zwischengelagerten Aorta und Pulmonalarterie allerdings nur in Ausnahmefällen, bei starker Vergrößerung, einer Punktion zugänglich (23).

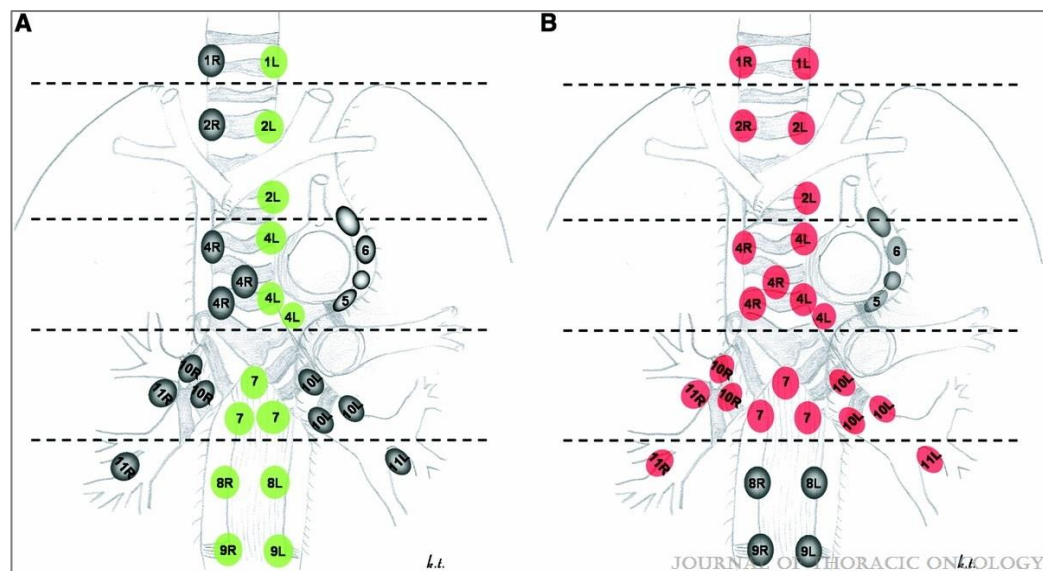


### 1.2.2. EUS im LK-Staging

Auch die transösophageale Endosonographie hat eine hohe diagnostische Sicherheit (22) und kann in Ergänzung zur Mediastinoskopie mehr LK-Metastasen detektieren als das chirurgische Staging allein (24).

Für die EUS-Untersuchung wird das Endoskop über den Ösophagus eingeführt und die erreichbaren LK mittels transösophagealer FNP biopsiert.

Mittels EUS-FNA können Lymphknoten der Stationen 2L, 4L, 7 und, im Gegensatz zum EBUS, auch der Stationen 8 und 9 auf beiden Seiten punktiert werden (23), in Abhängigkeit von der Lagebeziehung teilweise auch die LK der Station 5, während die LK der Stationen 2R und 4R wegen der zwischengelagerten Trachea in der Regel nicht darstellbar und punktabel sind.



**Abbildung 2** Links: mit EUS-FNA erreichbare (grün) u. nicht erreichbare (grau) LK; Rechts: mit EBUS-TBNA erreichbare (rot) u. nicht erreichbare (grau) LK; mit freundlicher Genehmigung des Journal of thoracic oncology (23).

### 1.2.3. EBUS/EUS als Kombinationsuntersuchung

Mit EBUS und EUS zusammen, lässt sich die Mehrzahl der LK-Stationen erreichen. Die LK vor den großen Gefäßen (Station 3A) sind nie und die LK der aortalen Gruppe (LK Station 5/6) meist nicht, oder nur transaortal einer Punktion zugänglich.

EBUS und EUS gemeinsam in einer Untersuchung angewendet zeigten eine signifikant verbesserte Sensitivität in der Detektion mediastinaler LK-Metastasen im Vergleich zu jeder Untersuchung allein (25).

Studien aus den letzten Jahren konnten zeigen, dass EBUS und EUS in der kombinierten Anwendung der diagnostischen Mediastinoskopie zum LK-Staging des Lungenkarzinoms überlegen sind (26-28).

Daher wird die kombinierte Anwendung beider Verfahren für ein vollständiges mediastinales Staging empfohlen (22, 25, 29).

### **1.3. Fragestellung der Studie**

Ziel der vorliegenden Studie war eine Beurteilung der Genauigkeit der präoperativen Lymphknoten-Stadiierung des Lungenkarzinoms durch die endosonographische Routinediagnostik einer Lungenfachklinik. Hierfür wurden EBUS-/EUS-Untersuchungen betrachtet für die eine chirurgische Validierung vorlag. Denkbare Ursachen voneinander abweichender Ergebnisse wurden analysiert, mit dem Ziel hieraus mögliche Verbesserungen der endosonographischen Diagnostik abzuleiten.

## 2. Material und Methode

### 2.1. Material

#### 2.1.1. Studienkollektiv

In einem dreijährigen Analysezeitraum vom 01.04.2012 bis zum 31.03.2015, wurden alle Patienten, die in der LungenClinic Grosshansdorf endosonographisch untersucht wurden, in einer hierfür konfigurierten Datenbank (DB) erfasst.

Es handelte sich um 1880 Patienten (männlich: 1181, weiblich: 699) mit insgesamt 2070 endosonographischen Untersuchungen, da einige Patienten mehrere Untersuchungen erhielten. 924 der untersuchten Patienten waren an einem Lungenkarzinom erkrankt. Aus dieser Gruppe wurden alle Patienten mit der Enddiagnose eines Lungenkarzinoms gewählt, bei denen ein N-Staging mittels EBUS und ggf. zusätzlich EUS vor einer Operation mit systematischer, chirurgischer Lymphknotenentfernung durchgeführt wurde (N=422; männlich: 264, weiblich: 158). Bei jedem Patienten lag eine TCT als Planungsgrundlage der endosonographischen Untersuchung vor.

Für das Kollektiv von 422 Patienten wurden aus der DB folgende Informationen extrahiert:

Patientendaten:	Geburtsdatum, Alter, Geschlecht und ein Patienten-pseudonym.
prädiagnostisches TCT:	Untersuchungsdatum, Tumorgröße und Tumorage, Größe der abgrenzbaren hilären und mediastinalen LK.
EBUS/EUS:	Lokalisation und Größe aller punktierten Lymphknoten, die Ergebnisse der zytologischen Untersuchung sowie das hieraus abgeleitete N-Stadium.
Operation:	Das histopathologische Ergebnis der, auf die endosonographische Untersuchung folgenden,

Operation und die Enddiagnose mit dem Erkrankungsstadium nach dem TNM-System.

### 2.1.2. Ethikkommission

Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck stimmte mit ihrem Votum in der Sitzung vom 07.04.2016 dem Durchführen der Studie zu. (Schreiben der Ethikkommission im Anhang).

## 2.2. Methode

### 2.2.1. Durchführung der Endosonographie in der LungenClinic Grosshansdorf

Alle Untersuchungen einschließlich der Dokumentation erfolgten nach einem festgelegten, klinikinternen Standard, der in den folgenden Abschnitten im Einzelnen dargestellt ist.

Die Bilddarstellung im Ultraschall erfolgte mit dem Ultraschallgerät EUB 7500 der Firma Hitachi®.

#### 2.2.1.1 EBUS

In allen Fällen des Untersuchungskollektivs erfolgte eine Untersuchung mit endobronchialen Ultraschall. Der Eingriff erfolgte in Analgosedierung mit Propofol, Remifentanyl und ggf. initialer Gabe von Midazolam nach mindestens 6 stündiger Nahrungskarenz.

Der Zugang mit dem flexiblen Ultraschallbronchoskop erfolgte über eine Larynxmaske.

Alle Untersuchungen wurden mit Ultraschall-Videobronchoskopen des Typs EB-1970UK der Firma Pentax Medical® durchgeführt.

Es handelt sich um ein Bronchoskop mit konvexem Ultraschallkopf (Scan-Winkel 75°) und longitudinaler Ausrichtung der Ultraschallebene.

Der Durchmesser des Einführschlauchs beträgt 6,3 mm und der des Instrumentierkanals, zum Einführen der EBUS Nadel, 2,0 mm.

Für die LK-Feinnadelpunktionen wurde die Aspirationsnadel der Firma MediGlobe, Modell Sonotip II EBUS Standard, für Pentax Ultraschall Bronchoskope, mit einem Nadeldurchmesser von 22 G (0,7 mm) verwendet.

Das Bronchoskop ermöglicht einen Blickwinkel von 100° und die Optik ist im 45° Winkel schräg nach vorne gerichtet, was eine optische Kontrolle des Punktionsvorganges ermöglicht. Das distale Ende lässt sich nach vorne/oben um 120° und nach hinten/unten um 90° abwinkeln. Das starre distale Ende des Endoskops beherbergt den Ultraschallkopf, einen CCD-Chip zur Darstellung des endoskopischen Bildes, die Öffnung des Arbeitskanals zur Probenentnahme und hat einen Durchmesser von 7,4 mm.

Die Schallfrequenz des Ultraschallkopfes ist zwischen 5-10 MHz schaltbar (5 - 6,5 - 7,5 - 9 und 10 MHz) wobei das Erhöhen der Ultraschall-Frequenz zu einer Verbesserung des Auflösungsvermögens führt, aber mit einer geringeren Eindringtiefe einhergeht.

#### 2.2.1.2 EUS

Der transösophageale Ultraschall, wird im Rahmen des N-Staging an der LungenClinic Grosshansdorf vor allem als Ergänzung zum EBUS eingesetzt. Der EUS kann im selben Untersuchungsgang im Anschluss an die EBUS Untersuchung durchgeführt werden, in dem die Larynxmaske leicht retrahiert und das Ultraschallendoskop in die Speiseröhre eingeführt wird. Die Punktion der Lymphknoten erfolgt dann transösophageal als sogenannte EUS-B-FNA wie die EBUS Untersuchung mit der Sonotip 2 Nadel der Fa. Mediglobe.

Die zweite Möglichkeit besteht in einer separaten EUS-Untersuchung mit dem Gastroskop. Sie erfolgt in Seitenlage entweder unter milder Sedierung mit Midazolam oder mit zusätzlicher Gabe von Propofol.

Als Gerät kam ein Faseroptik-Gastroskop mit konvexem Schallkopf und longitudinaler Ausrichtung der Ultraschallebene vom Typ FG 34 UX der Firma

Pentax Medical® zum Einsatz. Der Blickwinkel ist um 60° schräg nach vorne ausgerichtet und der Ultraschallwinkel beträgt 100°. Die Schallfrequenz kann zwischen 5 und 7,5 MHz gewechselt werden.

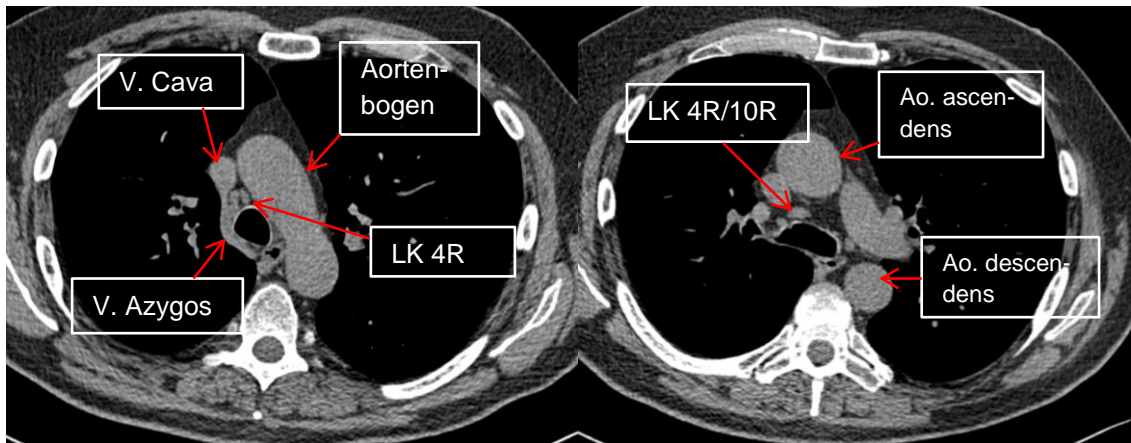
Der Arbeitskanal für die EUS-FNA hat einen Durchmesser von 2 mm und endet distal nahe der optischen Linse, die das endoskopische Bild sammelt. In dieser Studie wurde eine EUS-Untersuchung (mit dem EUS-Gastroskop oder mit dem EBUS-Bronchoskop als EUS-B) in 16 von 422 Fällen ergänzend zum EBUS eingesetzt.

### 2.2.1.3 Erfassung der Lymphknoten

Die Dokumentation der erfassten Lymphknoten in der Endosonographie orientierte sich an der Lymphknoten-Karte der *International association for the study of lung cancer*, (IASLC) aus dem Jahr 2009 (30).

Die IASLC LK-Karte nutzt anatomische Orientierungspunkte, um die Grenzen der einzelnen LK-Stationen zu definieren. Die Zuordnung der sichtbaren Lymphknoten zu diesen LK-Stationen anhand anatomischer Orientierungspunkte stützte sich auf die Ausführungen von Tournoy et al. Sie beschreiben anhand der IASLC Lymphknoten-Karte die anatomischen Grenzen und die Erreichbarkeit der einzelnen intrathorakalen LK-Stationen für EBUS und EUS (23).

Nicht immer gelingt die Zuordnung endosonographisch dargestellter LK anhand der vorgegebenen Grenzen eindeutig, was sowohl durch die Lage von LK im Übergangsbereich der Stationen, als auch durch anatomische Varianten bedingt sein kann, die die Definition der Grenzbereiche verändern. Dies kann besonders im Übergangsbereich von N1 zu N2 Stationen große therapeutische Relevanz haben. So kann die Vena azygos, die die anatomische Grenze zwischen den LK-Stationen 10R und 4R darstellt, unmittelbar über den rechten Hauptbronchus aber auch deutlich weiter kranial rechts lateral der distalen Trachea verlaufen.



**Abbildung 3** Lage von LK der Station 4R.

**Abbildung 4** Lage von LK im Übergangsbereich 4R/10R.

Um hier eine fälschliche Einstufung als N2-Metastasierung zu vermeiden wurden LK im Übergangsbereich von Station 4R zu 10R, 4L zu 10L und sehr tief sitzende LK der Station 7 medial des Bronchus intermedius und medial des distalen linken Hauptbronchus gesondert erfasst (LK 4R/10R, LK 4L/10L, LK 7 tief rechts, LK 7 tief links).

Vermessen wurde jeder LK, der punktiert werden sollte. Die Größenangabe erfolgte in Millimetern, ermittelt im rechten Winkel, in der Mitte der Längsachse.

Bei mehreren LK, die nicht mehr klar voneinander abzugrenzen waren, wurde die Gruppe wie ein einzelner LK vermessen.

#### 2.2.1.4 Auswahl, Reihenfolge und Häufigkeit der LK-Feinnadelpunktionen

Welche Lymphknoten:

LK  $\geq 10$  mm sollten punktiert werden; die Punktion von LK der Größe 5-9 mm blieb dem Untersucher überlassen, ein Punktion von LK  $< 5$  mm wurde nicht angestrebt.

Bei jeder Untersuchung sollten mindestens LK  $\geq 5$  mm der Stationen 4R, 4L und 7 punktiert werden.

Reihenfolge der Punktion:

Die Punktion von N3 LK erfolgte vor N2 LK.

Um die potentielle Verschleppung von Tumor-

zellen zu vermeiden wurden nicht suspekten N2-Stationen ggf. vor suspekten N2 LK punktiert. Vergrößerte LK der ipsilateralen Stationen 10 und 11 (N1) wurden zuletzt punktiert, wenn noch keine Tumorsicherung erfolgte oder wenn LK im Grenzbereich zwischen N1 und N2-Stationen lokalisiert waren).

Häufigkeit der Punktion:

N3-LK mit einer Größe von  $\geq 10$  mm oder suspekter Morphologie wurden dreimal feinnadelpunktiert, wenn keine schnellzytologische Untersuchung erfolgte.

Bei allen anderen LK-Stationen wurden zwei Feinnadelpunktionen angestrebt.

#### 2.2.1.5 Zytologische Auswertung, Ausstriche und Schnellzytologien

Die Auswertung der Ausstriche durch EBUS oder EUS gewonnener Punktate erfolgte im zytologischen Labor der LungenClinic Grosshansdorf, sowie im Forschungszentrum Borstel.

Aus jedem Punktate wurden in der Regel zwei Ausstriche auf Objektträgern angefertigt und mit Giemsa-Lösung gefärbt.

Erfolgte eine schnellzytologische Bewertung während der laufenden Untersuchung wurde der Ausstrich nach Lufttrocknung, Fixation mit Methanol und Färbung mit Giemsa-Lösung (sogenannte Schnellfärbung nach Schlüter) mikroskopisch beurteilt.

#### 2.2.2. Auswertung des TCT

Für jede der durchgeführten EBUS-Untersuchungen lagen bei Untersuchungsbeginn die Bilder einer thorakalen Computertomographie (TCT) vor. Die im Folgenden dargestellten Auswertungen der TCT erfolgten entweder unmittelbar im Anschluss an die endosonographische Untersuchung oder im



Nachgang durch einen in der Endosonographie erfahrenen Untersucher ohne Kenntnis der zytologischen Befunde und postoperativen Enddiagnose. In Anlehnung an die RECIST Kriterien erfolgten die Messungen im Weichteilfenster der axialen Schichten (31). Lediglich bei pulmonalen Herdbefunden <1 cm wurde auf das sogenannte Lungenfenster zurückgegriffen, da ein Teil dieser kleinen Herde im Weichteilfenster nicht abgrenzbar war. Erfasst wurden die größte Tumorausdehnung in Zentimetern, die Zuordnung des Tumorbefundes zu einem Lungenlappen und das Vorhandensein einer Tumornekrose, einer poststenotischen Pneumonie oder einer tumorbedingten Atelektase.

Außerdem wurde der Abstand der Tumoren zum Lungenhilus erfasst. Hierzu wurde die Strecke zwischen den seitengleichen interlobären LK (Station 11) und der Pleura visceralis durch den Tumormittelpunkt in drei Drittel geteilt und die Lage des hilusnächsten Tumoranteils dem äußersten, mittleren oder inneren Drittel dieser Strecke zugeordnet. Diese Einteilung orientierte sich an der ACCP Leitlinie über die Methoden zum Staging des NSCLC (22) und an den Detailangaben zur Ausführung von Lee et al. (32). Zusätzlich wurde eine vierte Gruppe von zentralen Tumoren erfasst, die nicht mehr von den hilären LK abgrenzbar waren.

Alle mediastinalen und hilären LK mit einem Querdurchmesser von mindestens 5 mm wurden ebenfalls im Weichteilfenster vermessen. Bei mehreren LK in einer Station wurde der Querdurchmesser des größten LK erfasst. Fanden sich im TCT keine LK die größer als 5 mm waren, wurde dies gesondert vermerkt.

### 2.2.3. Verwendete statistische Methoden

Die Statistische Beurteilung der Unabhängigkeit zwischen Datensätzen wurde mit dem Chi-Quadrat Unabhängigkeitstest ermittelt. Der Chi-Quadrat Test wurde mit zwei- bis maximal vier Merkmalen durchgeführt.

Die Berechnung von P-Werten, erfolgte mittels T-Test in einem zweiseitigen Testverfahren. Als Signifikanzniveau wurden 1- und 5% festgelegt.

Für die Frage ob erhobene Daten in Ihrem Ergebnis voneinander abhängen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Das Gesamtkollektiv**

Innerhalb von 3 Jahren (von 2012-2015) wurden alle endosonographischen Untersuchungen an der LungenClinic Großhansdorf erfasst. Es handelte sich um insgesamt 2070 Untersuchungen bei 1880 Patienten von denen 924 an einem Lungenkarzinom erkrankt waren. Von diesen 924 Patienten, wurde bei 422 nach einem N-Staging mittels EBUS eine Operation in kurativer Absicht mit systematischer Lymphknotenentnahme durchgeführt. Das Studienkollektiv umfasste diese 422 Patienten. Anhand des klinischen und chirurgischen Lymphknotenstadiums, wurden die Fälle in vier Gruppen eingeteilt. In 325/422 Fällen bestätigte die Operation das N0/N1-Stadium der Endosonographie. Bei 67/422 Fällen mit N0/N1-Stadium in der Endosonographie erbrachte die Operation ein N2/N3-Stadium. In 19 Fällen, die mit einem N2-Stadium operiert wurden (eine LK-Station befallen), konnte die klinische Diagnose in 10 Fällen operativ bestätigt werden. In 5 Fällen fand sich postoperativ ein N3- und in 4 Fällen ein N0/N1-Stadium. Die Prävalenz einer N2/N3 Metastasierung lag bei 19,4%.

Die Vierfeldertafel (Abb. 5) beinhaltet 411 der 422 Fälle, da bei 11 Patienten durch die endosonographische Untersuchung kein klinisches N-Stadium festgelegt werden konnte. Ursache hierfür waren unklare zytologische Befunde, bei denen ein maligner LK-Befall nicht klar ausgeschlossen oder bestätigt werden konnte (n=7) und Schwierigkeiten bei der Untersuchung, die die geplante geordnete LK-Punktion nicht zuließen (n=4).

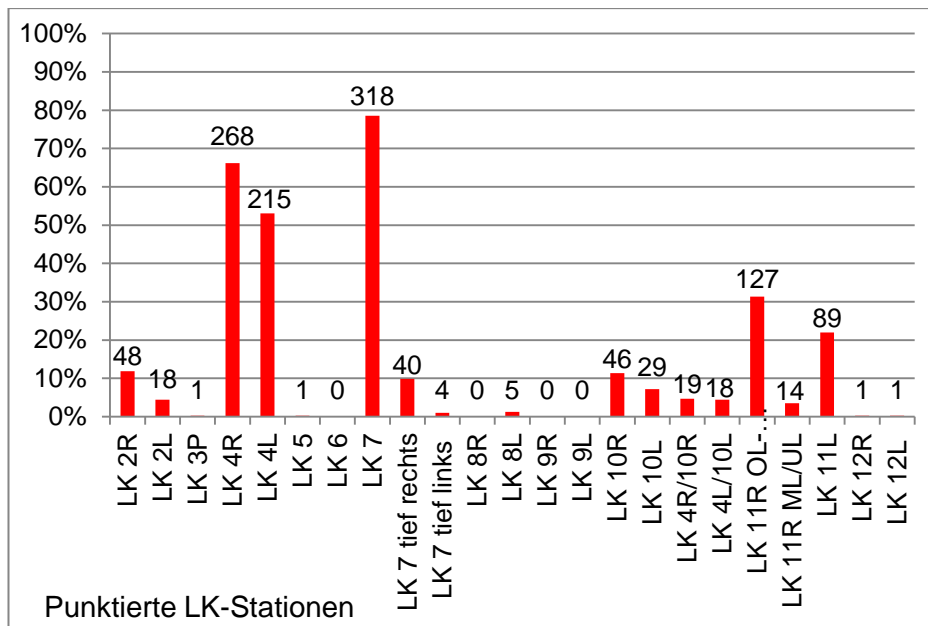
n = 411 (von 422)	EBUS N0/N1	EBUS N2
OP N0/N1	n=325	n=4
OP N2/N3	n=67	n=15 (5x OP N3)

**Abbildung 5:** Vergleich des endosonographisch und chirurgisch ermittelten N-Stadium.

### 3.1.1 Alle punktierten Lymphknoten

Abbildung 6 zeigt, die prozentuale und absolute Häufigkeit der FNP der einzelnen LK-Stationen in allen Fällen mit Feinnadelpunktion (n = 405/422, da in 4 Fällen wegen Untersuchungsschwierigkeiten und in 13 Fällen wegen fehlender LK-Vergrößerung keine FNP durchgeführt wurde).

Am häufigsten wurden die LK der Station 7 punktiert (79% aller Untersuchungen), gefolgt von den tiefen prä- und paratrachealen LK der Station 4R (66%), der tief paratrachealen LK-Station 4L (53%), sowie hilären LK (Station 11R 34% Station 11L= 22%). Insgesamt wurden bei 405 Patienten 1262 LK-Stationen punktiert.

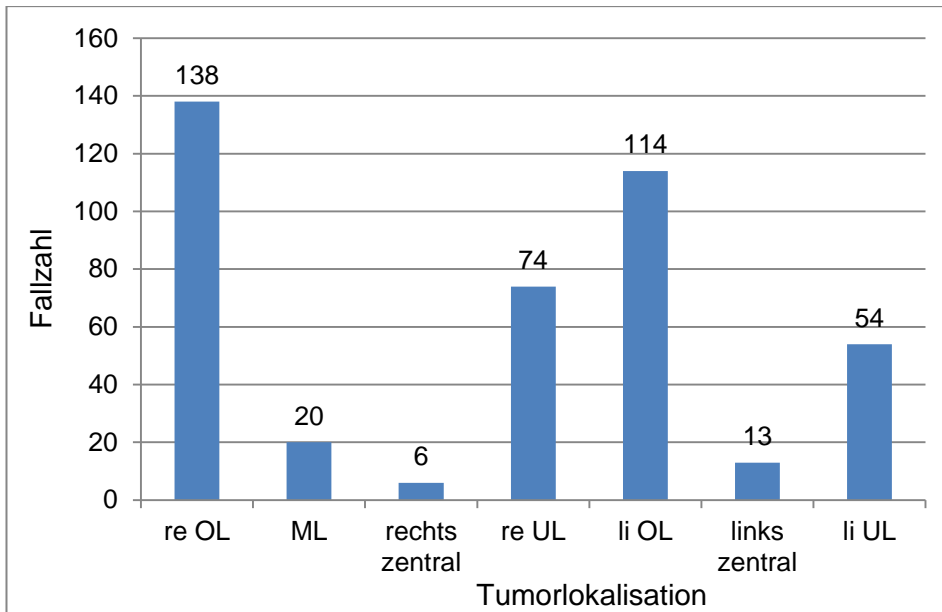


**Abbildung 6 Anteil (%) punktierter LK-Stationen aller Untersuchungen mit FNP.**

### 3.1.2 Tumorlokalisation und Tumorphistologie

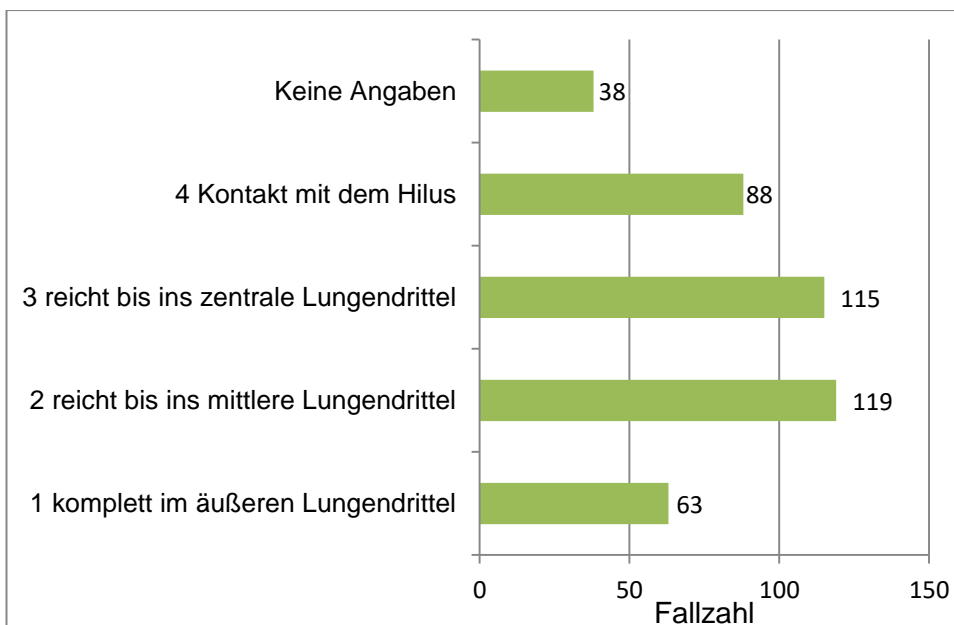
Die Beschreibung der Tumorlokalisation erfolgte durch Angabe des betroffenen Lungenlappens und die Einteilung in zentrale und periphere Lage. Insgesamt lagen 238 Tumoren in der rechten- und 181 in der linken Lunge. In drei Fällen konnte keine Tumorlokalisation angegeben werden, da der Tumor diffus in mehrere Lungenlappen infiltrierte (n=2) oder ein Tumorbefall zweier Lungenlappen vorlag (n=1).

Rechter und linker Lungenoberlappen waren am häufigsten tumorbefallen. Die Angaben „links-“ bzw. „rechts-zentral“ beschreiben Tumoren die aufgrund ihrer, zentralen Lage, keinem Lungenlappen zugeordnet werden konnten (Abb. 7).



**Abbildung 7 Tumorlokalisation nach Lungenlappen**

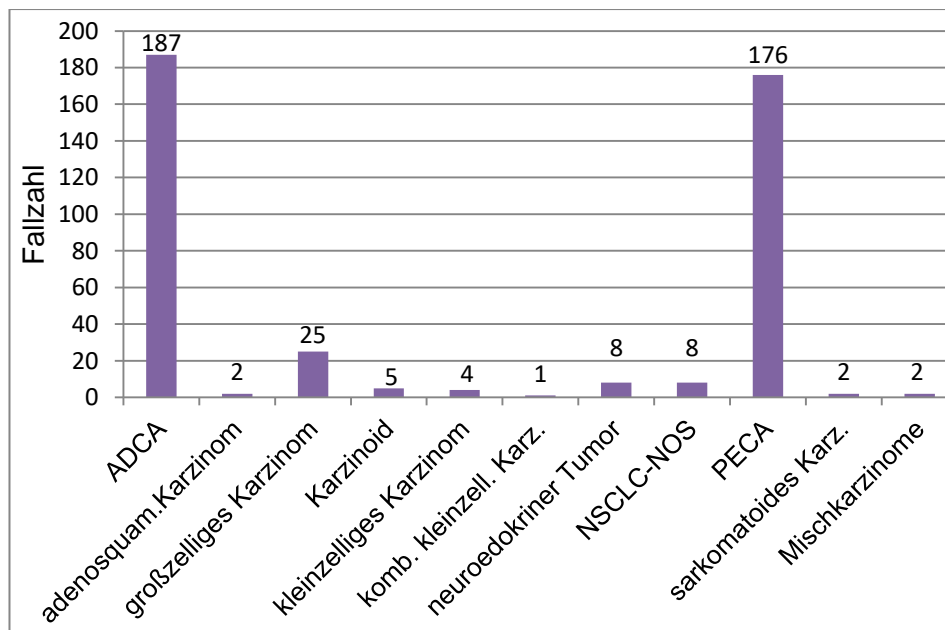
Wie im Abschnitt Material und Methode beschrieben, wurde die Lunge in Drittel eingeteilt, um zentrale von peripheren Tumoren abzugrenzen. In 38 Fällen konnte keine Angabe der Tumorage erfolgen, da eine Zuordnung aufgrund eines diffusen Tumorstwachstums oder begleitender pneumonischer Infiltrationen nicht möglich war (n= 13) oder zum Zeitpunkt der Auswertung kein TCT mehr vorlag (n= 25).



**Abbildung 8 Tumorlokalisation nach Lungendritteln**

Die histologische Beschreibung der Tumoren orientierte sich an der Einteilung der WHO (33). Um die Übersicht zu gewährleisten, wurden Subtypen in der grafischen Darstellung nicht gesondert aufgeführt.

Insgesamt handelte es sich, abgesehen von vier Fällen, um nicht kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC). In zwei Fällen war die Tumorphistologie nicht festgelegt. Adeno- und Plattenepithelkarzinome waren die beiden dominierenden histopathologischen Tumorbefunde (Abbildung 9).



**Abbildung 9** Tumorphistologie

### 3.2. Falsch negative Fälle in der Endosonographie

Mit den Daten aus Abbildung 5 lässt sich für das endosonographische N-Staging der negative prädiktive Wert für ein nicht vorhandenes N2/N3 Stadium, (NPV) wie im Folgenden dargestellt, berechnen.

$$\text{NPV} = \frac{\text{richtig negative}}{\text{richtig negative} + \text{falsch negative}}$$

$$\text{NPV} = \frac{325}{325+67}$$

$$\text{NPV (95\% KI)} = \underline{\underline{82,9\%}} (79,2\% - 86,5\%)$$

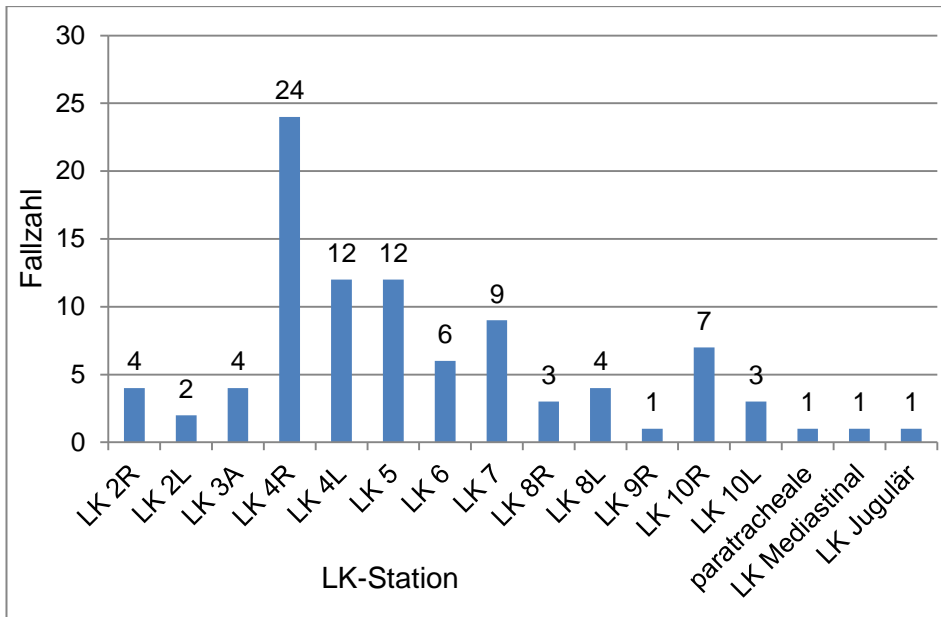
### 3.2.1 Analyse der nicht erkannten N2/N3 Lymphknoten

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die 72 Fälle in denen es mittels Endosonographie nicht gelang, eine N2- oder eine N3- Metastasierung zu diagnostizieren. Neben 67 Fällen, denen endosonographisch ein N0/N1– Stadium zugeordnet wurde, umfasst die Gruppe auch 5 Fälle, bei denen die EBUS-TBNA eine N2-Metastasierung erfasste, die operativ nachgewiesene N3-Metastasierung jedoch nicht erkannte.

Die Abbildung 10 zeigt, welche LK Stationen bei den falsch negativen Endosonographien für das, von der klinischen Diagnose abweichende, pathologische N-Stadium verantwortlich waren.

Insgesamt handelte es sich bei den 72 Fällen um 94 LK-Stationen, da bei einigen Fällen mehrere Stationen nicht, als tumorbefallen, erkannt wurden.

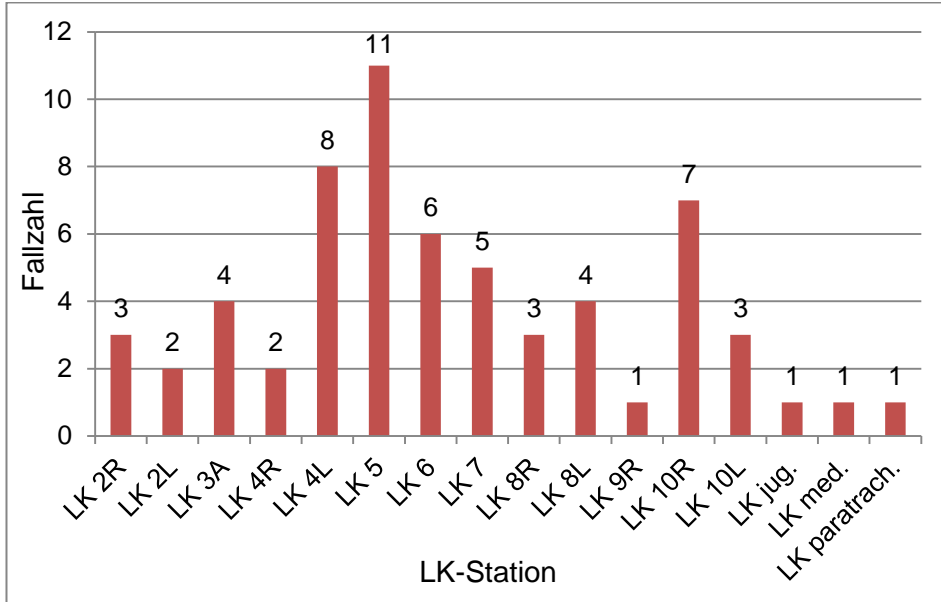
Bei den im chirurgischen Bericht als paratracheal, mediastinal und jugulär beschriebenen LK-Stationen handelte es sich um Einzelfälle, die keiner klinischen LK-Station zugeordnet werden konnten (Abb. 10 und 11).



**Abbildung 10** Nicht erkannte N2/N3 LK

Von 94 endosonographisch nicht als maligne erkannten LK wurden 62 nicht feinnadelpunktiert. Sie sind in Abbildung 11 noch einmal dargestellt.

Die übrigen 32 LK wurden mindestens einmal punktiert.



**Abbildung 11** Nicht punktierte, endosonographisch nicht detektierte, N2/N3 LK.

Abbildung 12 zeigt Abbildung 10 und 11 im Vergleich.

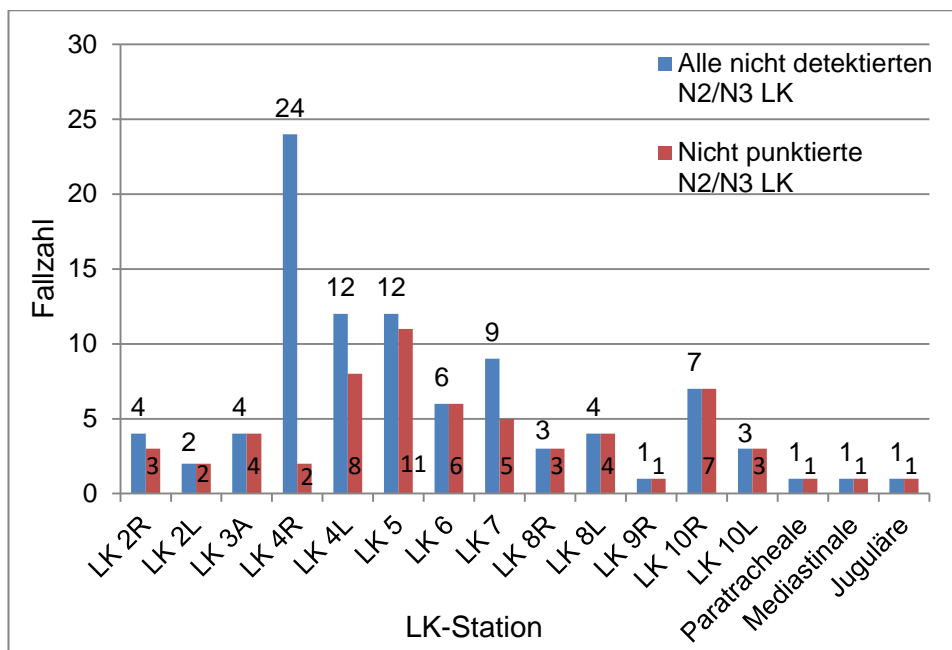


Einige LK-Stationen die nicht als maligne erkannt wurden, waren mit EBUS nicht erreichbar (LK-Station 3a, 5, 6, 8 und 9).

In 8 von 12 Fällen (67%) der nicht erkannten 4L-LK erfolgte keine FNP mittels EBUS. Den endoskopischen Befunden war keine weitere Information zu diesen Fällen zu entnehmen.

In vier Fällen erfolgte eine Feinnadelpunktion, die in drei Fällen zytologisch verwertbares Material, ohne Anhalt für Malignität erbrachte.

Nicht erkannte LK der Station 4R, mit 24 Fällen die größte Gruppe, wurden, bis auf zwei Ausnahmen, punktiert (n= 22).



**Abbildung 12** Vergleich von Abbildung 10 und 11.

### 2.2.1.1 Nicht erkannte N2/N3 LK: Befunde im TCT

Durch die Auswertung der TCT, in Bezug auf Abgrenzbarkeit und Größe der LK, wurde nach weiteren möglichen Ursachen für falsch negative Befunde gesucht.

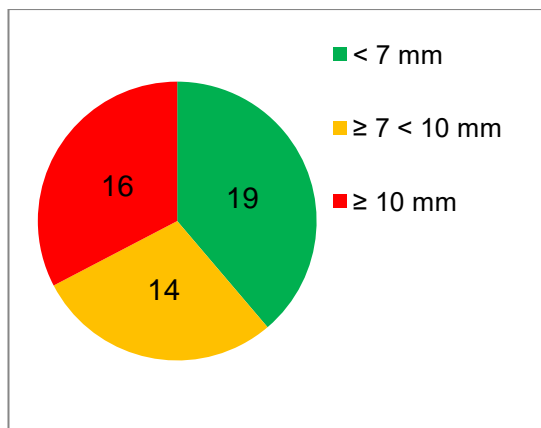
Von 94 LK waren im TCT 49 sichtbar und wurden vermessen, ihre Größe betrug durchschnittlich 8 (5-19) mm.

Von den nicht punktierten LK (n=62) waren 21 im TCT sichtbar und hatten eine durchschnittliche Größe von 7,5 (5-12) mm.

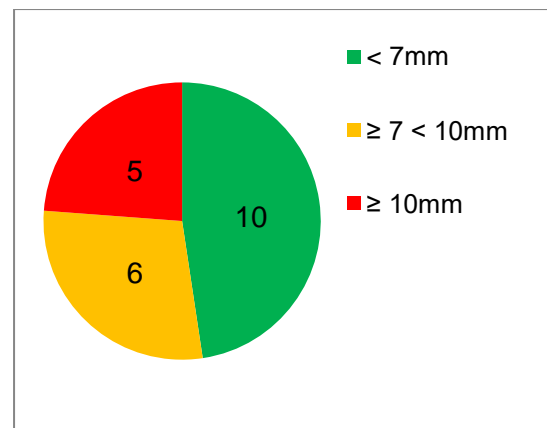
Die Größenverteilung aller im TCT vermessenen, nicht erkannten N2/N3 LK zeigt Abbildung 13, die aller sichtbaren aber nicht punktierten LK Abbildung 14.

Von 21 im TCT sichtbaren, aber nicht punktierten LK waren 76% <10 mm.

Fünf von 21 LK waren  $\geq 10$  mm und betrafen die Station 5, 6 sowie einen LK der Station 8R.



**Abbildung 13** Größe der nicht erkannten N2/N3 LK im TCT

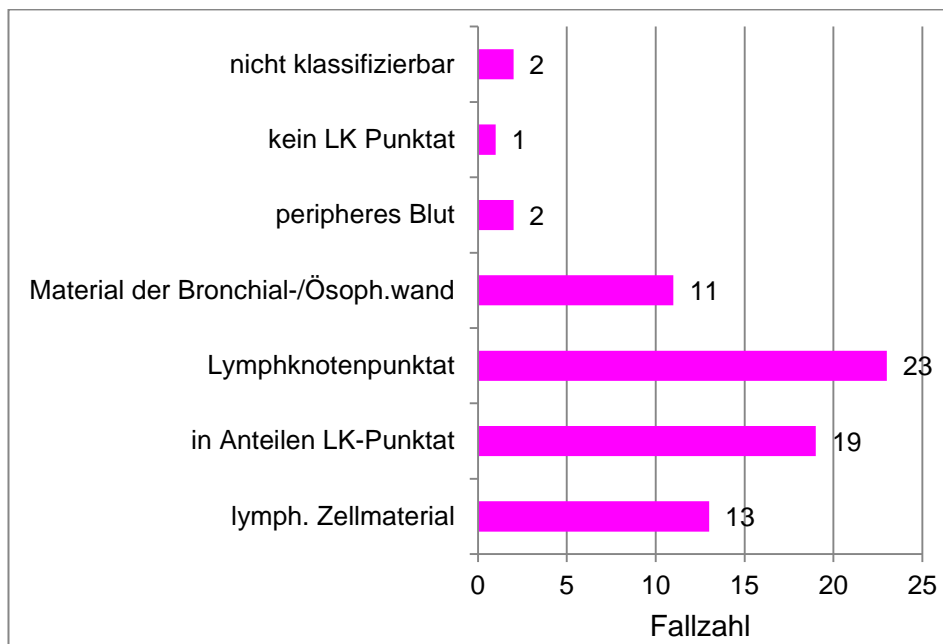


**Abbildung 14** Größe der nicht punktierten N2/N3 LK im TCT

#### 2.2.1.2 Zytologische Befunde der Punktate nicht erkannter N2/N3 LK

Um zu beantworten, in wie weit mangelnde Qualität der Feinnadelpunktate eine mögliche Ursache für das Nichterkennen des Tumorbefalls der betreffenden Lymphknoten war, wurden alle zytologischen Befunde in zwei Hauptkategorien eingeteilt. Die Kategorie „nicht verwertbares Material“ enthielt die zytologischen Befunde: „nicht klassifizierbar“, „kein LK-Punktat“, „peripheres Blut“ und „Zellmaterial der Bronchialwand/der Ösophagusschleimhaut“. Die Kategorie verwertbares Lymphknotenpunktat enthielt die zytologischen Befunde: „Lymphknotenpunktat“, „in Anteilen Lymphknotenpunktat“ und „lymphatisches Zellmaterial“ (Abb. 15).

Aus 32 der nicht erfassten N2/N3 LK-Stationen, die punktiert wurden, ergaben sich 71 Punktate. (1-4 Punktationen pro LK-Station). Davon zeigten 22% nicht verwertbares und 78% repräsentatives Lymphknotenmaterial. In vier Fällen (12,5%) konnte auch bei mehrfacher Punktation der LK-Station kein verwertbares Material gewonnen werden.



**Abbildung 15** Zytologische Befunde der nicht erkannten N2/N3 LK

### 3.2.2 Tumormerkmale der nicht erkannten N2/N3 Fällen

Die Lungenkarzinome der Fälle falsch negativer Endosonographien wurden bezüglich Lokalisation, Größe und histologischem Typ denen des übrigen Kollektivs gegenübergestellt, um mögliche Unterschiede der Tumormerkmale beider Gruppen festzustellen.

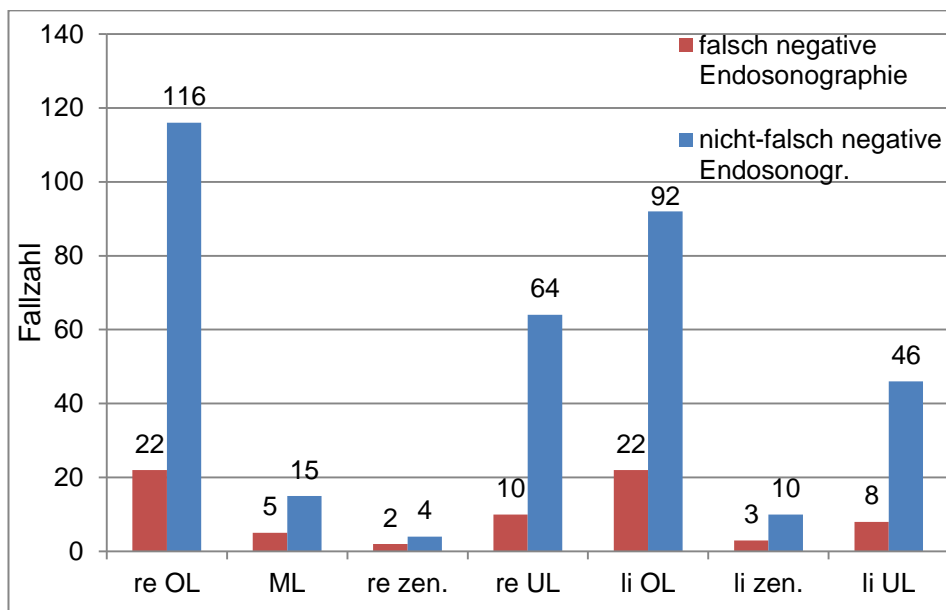
### 3.2.2.1 Vergleich der Tumorlokalisation der falsch negativen mit allen übrigen Fällen.

Abbildung 16 stellt den Anteil der falsch negativen im Verhältnis zu allen übrigen Staging Untersuchungen für jeden einzelnen tumortragenden Lappen dar.

Die tumorbefallenen Lungenlappen wurden bezüglich ihres Anteils falsch negativer Staging Untersuchungen miteinander verglichen.

Mit dem Chi-Quadrat Test wurden folgende p-Werte ermittelt:

rechter Oberlappen: linker Oberlappen ( $p= 0,484$ ); rechter Oberlappen: rechter Unterlappen ( $p= 0,637$ ), linker Oberlappen: linker Unterlappen ( $p= 0,478$ ), rechter Oberlappen: Mittellappen ( $p= 0,314$ ). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied falsch negativer Endosonographien in Abhängigkeit vom tumorbefallenen Lungenlappen.



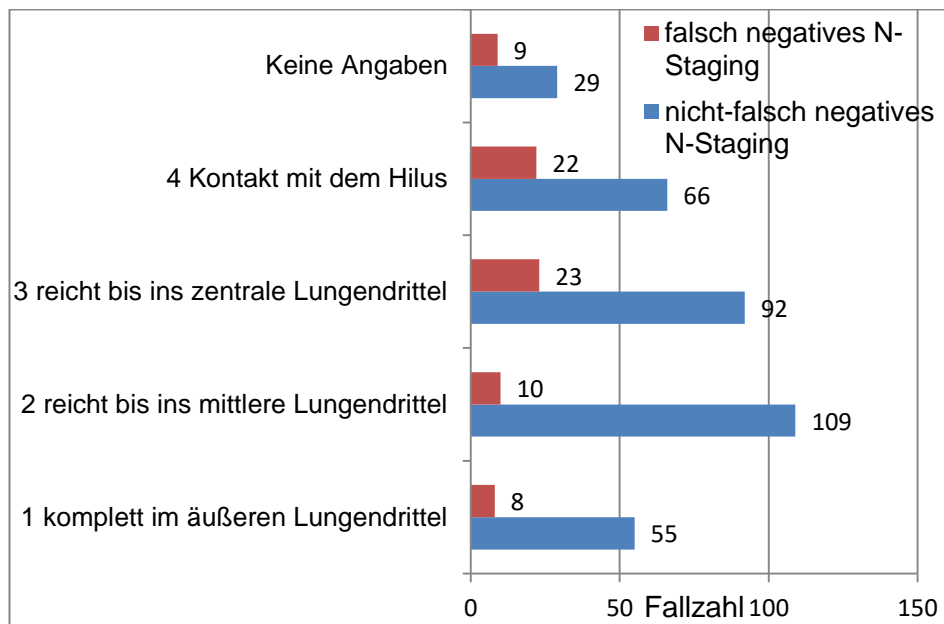
**Abbildung 16** Tumortragende Lungenlappen der falsch negativen/nicht-falsch negativen Endosonographien.

Abbildung 17 zeigt den Vergleich falsch negativer Fälle im N-Staging mit dem übrigen Kollektiv bezüglich zentraler und peripherer Tumorlage.

Um zu testen, ob in der Gruppe falsch negativer Endosonographien mehr zentral lokalisierte Tumoren vorkamen, wurden die beiden äußeren Drittel als

periphere- und das innere Drittel, sowie Tumoren am Lungenhilus als zentrale Tumorage zusammengefasst.

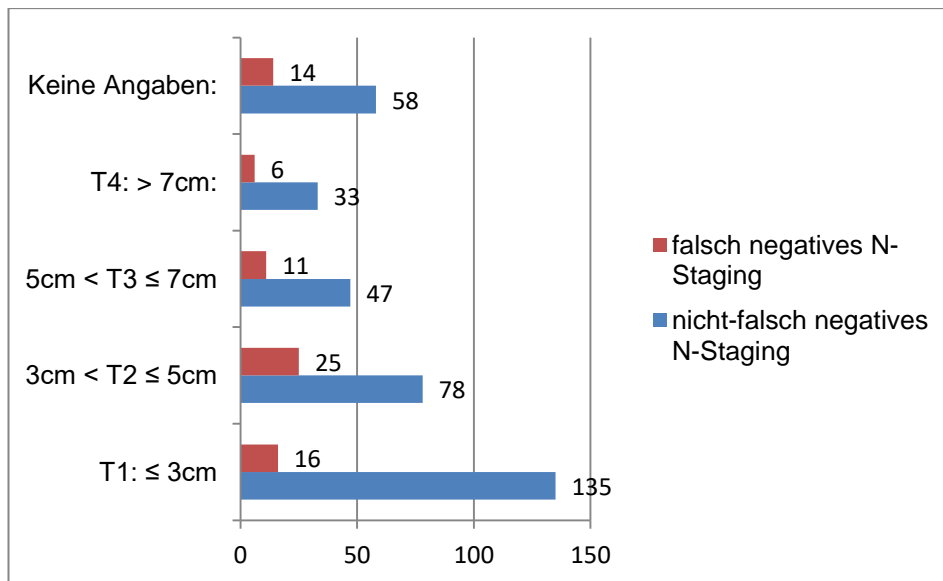
Es fanden sich bei einem Niveau von 1% signifikant mehr zentrale Tumoren in der Gruppe falsch negativer Untersuchungen im Vergleich zum Gesamtkollektiv ( $p=0,001$ ).



**Abbildung 17** Vergleich der zentralen und peripheren Tumorklassifikation.

### 3.2.2.2 Vergleich der Tumorgrößen (nach UICC 8)

Um zu ermitteln, ob sich, in Abhängigkeit vom Tumorstadium (T-Stadium), die Zahl falsch negativer Untersuchungen unterschied, wurden die T-Stadien (T1-T4) bezüglich des Auftretens falsch negativer Untersuchungen miteinander verglichen. Es zeigte sich, bei einem Signifikanzniveau von 5%, eine Abhängigkeit zwischen falsch negativem N-Staging und der Tumorgröße nach UICC 8.

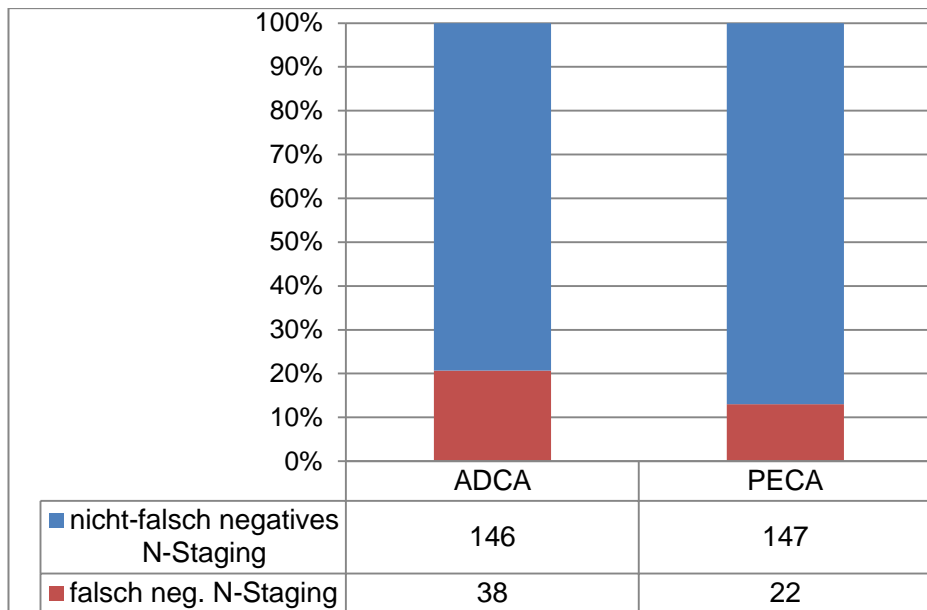


**Abbildung 18** Vergleich des Tumorstadiums der falsch neg./aller übrigen Fälle (UICC 8)

### 3.2.2.3 Vergleich der Tumorhistologien

Die dominierenden Tumorhistologien des Studienkollektivs waren Adenokarzinome (ADCA n=187) und Plattenepithelkarzinome (PECA n=176) (Abb. 9, Seite 22).

Die Häufigkeit falsch negativer Staging Untersuchungen lag für Adenokarzinome bei 20% und für Plattenepithelkarzinome bei 12% (Abb. 19), was keinem statistisch signifikanten Unterschied entsprach ( $p=0,056$ ).



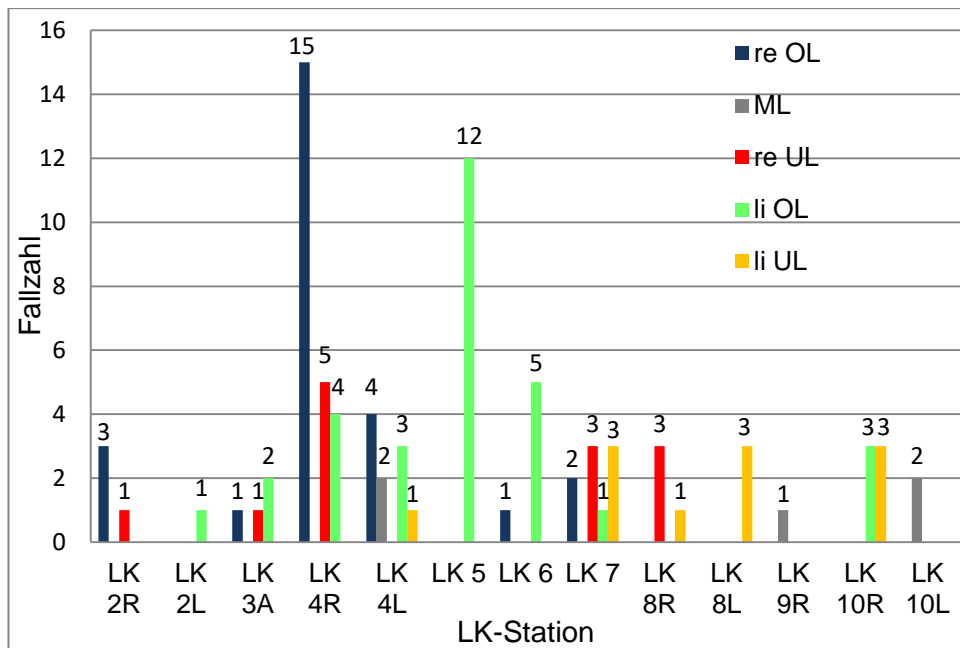
**Abbildung 19 Vergleich der Tumorhistologien**

#### 3.2.2.4 Nicht als maligne erkannte N2/N3 LK-Stationen in Bezug zu den tumortragenden Lappen

Welche LK-Stationen für die nicht erkannten N2 und N3 Lymphknoten in der Endosonographie verantwortlich waren und in welchen Lungenlappen die Tumoren bei diesen Fällen lagen, wurde in Abbildung 10 und Abbildung 16 dargestellt (Seite 24 bzw. 28).

Abbildung 20 führt diese beiden Aspekte zusammen. Alle nicht erkannten N2/N3-LK werden in Abhängigkeit vom tumorbefallenen Lungenlappen zusammengefasst.

Für eine übersichtlichere Gestaltung, wurden sehr kleine LK-Gruppen nicht berücksichtigt.



**Abbildung 20 Nicht erkannte LK in Bezug zur Tumorlokalisation**

Bei Lokalisation des Tumors im rechten Oberlappen, wurden überwiegend LK der Station 4R nicht als maligne erkannt.

Bei Tumoren des linken Oberlappens waren vor allem LK der Stationen 5 und 6 betroffen.

### 3.2.3 Zeitlicher Abstand zwischen endosonographischer Untersuchung und Operation

Für die falsch negativen Fälle ergab sich ein mittlerer Abstand von 17,45 Tagen. Für das übrige Kollektiv lag der Mittelwert bei 20,00 Tagen.

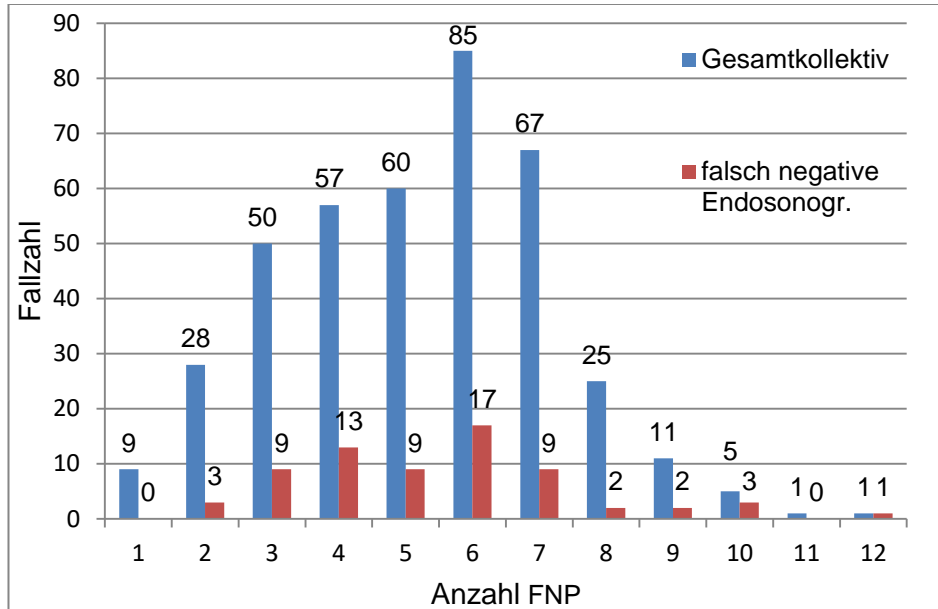
Es zeigte sich im T-Test kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p=0,295$ ).

### 3.2.4 Einfluss von Anzahl der Feinnadelpunktionen und der Untersucher auf das N-Staging.

Abbildung 21 zeigt alle Fälle ( $n= 405$ ) eingeteilt nach ihrer Anzahl durchgeführter Feinnadelpunktionen. Die durchschnittliche Anzahl der Feinnadel-



punktionen betrug 5,2 im Gesamtkollektiv und 5,5 bei den falsch negativen Untersuchungen und unterschied sich damit im T-Test nicht signifikant ( $p=0,409$ ).

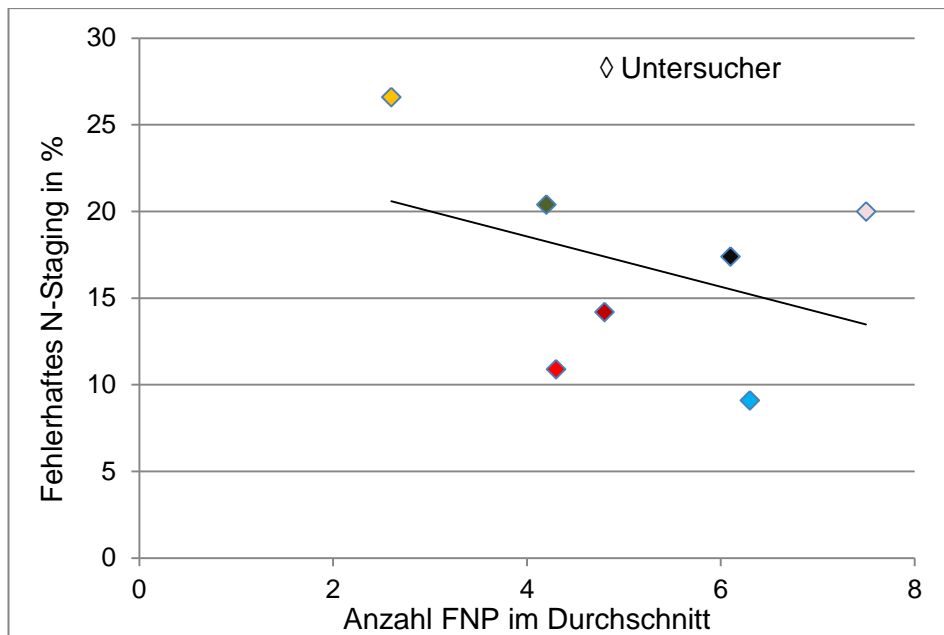


**Abbildung 21** Anzahl der FNP im Gesamtkollektiv im Vergleich zur Anzahl der FNP bei den falsch negativen Fällen

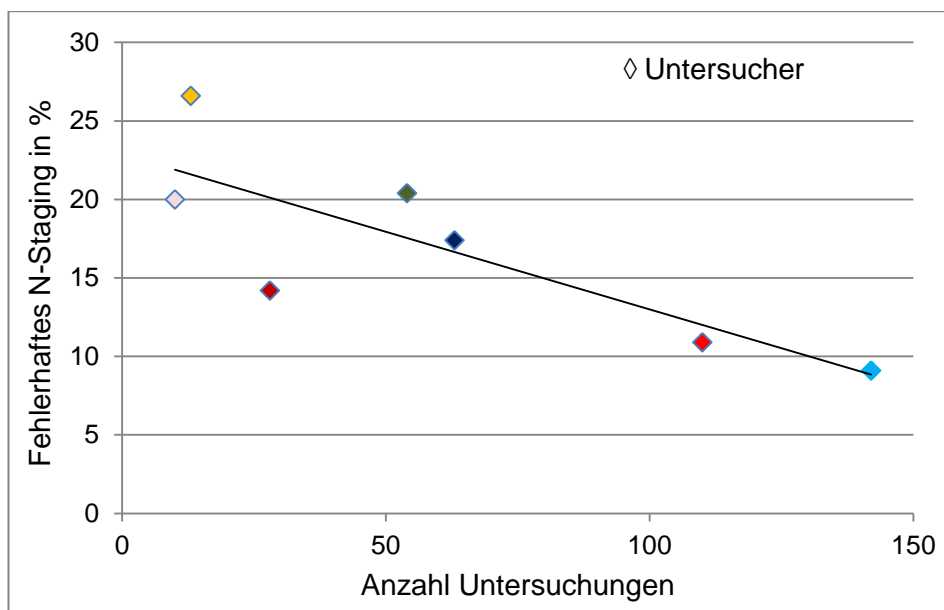
Abbildung 22 zeigt die einzelnen Untersucher und ihre durchschnittliche Anzahl an FNP. Ein Untersucher wurde aufgrund seiner geringen Untersuchungsanzahl ( $n=2$ ) nicht dargestellt.

Handelte es sich bei den nicht erkannten LK um mit EBUS und EUS nicht erreichbare Stationen (Station 3a, 5 und 6) wurden diese Fälle bei der Berechnung der Fehlerquote ausgeschlossen.

Um zu beantworten, ob die durchschnittliche Anzahl an FNP die Fehlerquote eines Untersuchers beeinflusste, wurde der Korrelationskoeffizient (KK) berechnet. Mit einem KK von  $-0,387$  zeigte sich eine mittlere (34) negative Korrelation (Abb. 22). Somit bestand eine geringe Tendenz dafür, dass eine höhere Anzahl an FNP mit einer geringeren Fehlerquote einherging.



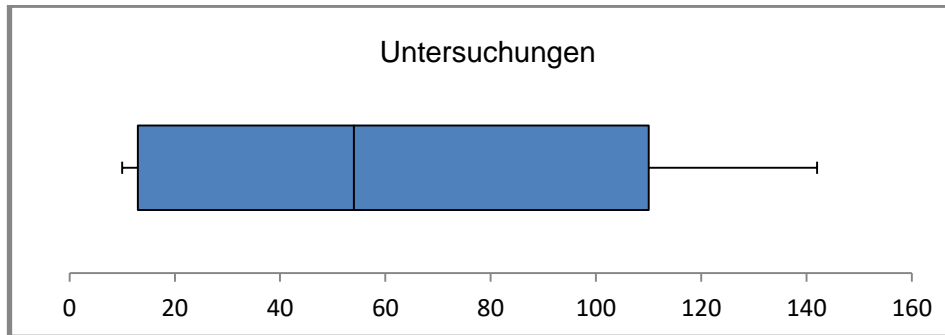
**Abbildung 22** Einfluss von Anzahl der Feinnadelpunktionen auf das N-Staging



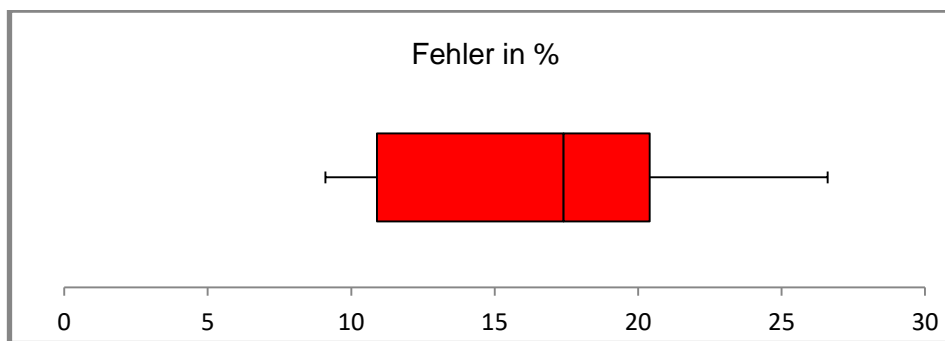
**Abbildung 23** Einfluss der Untersuchungsanzahl auf das N-Staging

Der KK zwischen der Gesamtanzahl an Untersuchungen, die ein Untersucher im Studienkollektiv durchführte und seiner Fehlerquote im N-Staging (falsch negatives N-Staging), ergab mit einem KK von  $-0,850$  eine stark negative Korrelation. Eine größere Anzahl an Untersuchungen ging demnach mit einer geringeren Fehlerquote einher (Abb. 23).

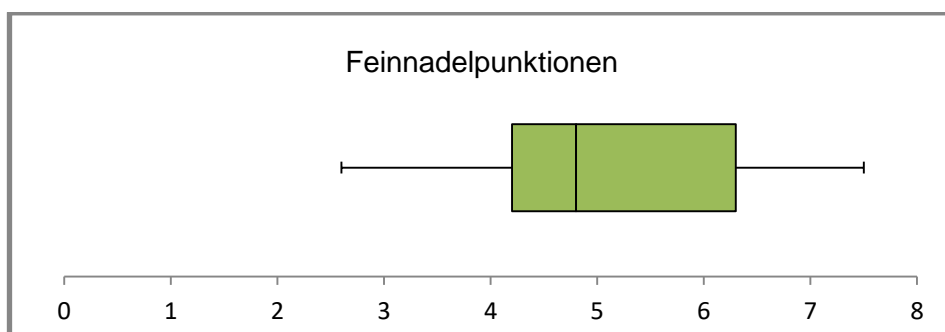
Im Folgenden sind die Untersuchungsanzahl, die prozentuale Fehleranzahl und die Anzahl der Feinnadelpunktionen der Untersucher in ihrer Verteilung als Boxplots dargestellt (Abb. 24-26).



**Abbildung 24** Verteilung der Untersuchungsanzahl aller Untersucher



**Abbildung 25** Verteilung der Fehleranzahl aller Untersucher.



**Abbildung 26** Verteilung der Anzahl an FNP aller Untersucher.

### 3.2.5 Histopathologische Befunde der nicht detektierten, punktierten LK

Von 32 Lymphknoten, die trotz Punktion nicht als maligne erkannt werden konnten, wurden die histopathologischen Befunde nachträglich erneut ausgewertet. In 7 von 32 LK ergab sich durch die histopathologische Beschreibung, dass es sich um Mikrometastasen, also kleinste Tumorzellgruppen innerhalb eines LK, handelte. Bei 13 LK konnte dem Befund nicht eindeutig entnommen werden, wie ausgeprägt der Tumorzellbefall war und bei den übrigen 12 LK wurde eine erhebliche Tumorzelldurchsetzung beschrieben.

### 3.3. Vier falsch positive Fälle in der Endosonographie

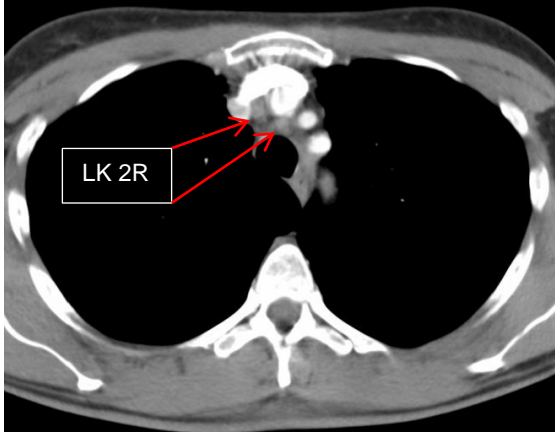
Aus Abbildung 5 geht hervor, dass im Studienkollektiv in vier Fällen mit endosonographischem N2-Befall, dieser nicht durch die Histopathologie betätigt werden konnte. Es handelte sich um Patienten, die mit dem klinischen Befund einer N2-Metastasierung operiert wurden, die postoperative Diagnose aber „pN0“ oder „pN1“ lautete. Diese 4 Einzelfälle werden im Folgenden beschrieben.

#### 3.3.1 Fall 1

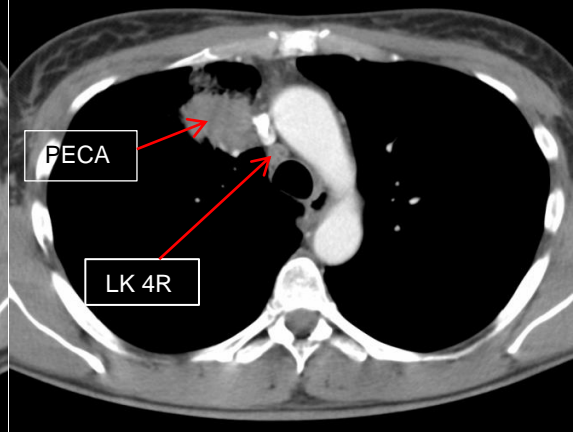
Im ersten Fall, weiblich, geboren 1960, wurde die klinische Diagnose cN2 nach N-Staging bei Tumor im rechten OL mittels EBUS gestellt. Im zytologischen Befund wurde der Tumorbefall eines LK 2R mit Nachweis von Verbänden eines Plattenepithelkarzinoms eingelagert in zahlreiche Lymphozyten beschrieben.

Das vor der EBUS-Untersuchung angefertigte TCT zeigte leicht prominente LK (7 mm) der Station 2R (Abb. 27) und das Plattenepithelkarzinom gering kaudal zu dieser LK-Station, unmittelbar angrenzend an das Mediastinum (Abb. 28).

Die Enddiagnose lautete „pN0“, die operativ entnommenen LK der Station 2R ebenso wie die LK der Station 4R (8 mm im TCT) wurden histopathologisch als benigne beschrieben.



**Abbildung 27** Fall1; LK 2R



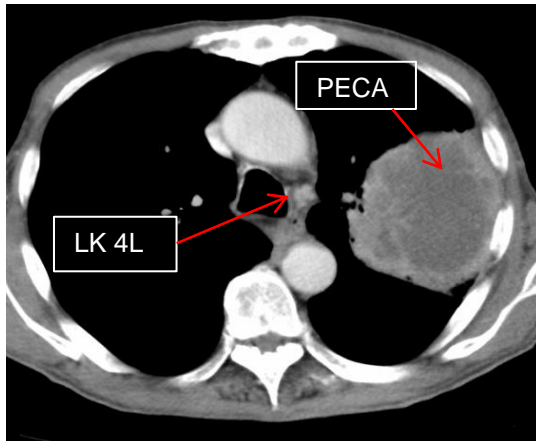
**Abbildung 28** Fall 1; PECA im rechten Oberlappen

### 3.3.2 Fall 2

Im zweiten Fall, männlich, geboren 1944, wurde die klinische Diagnose cN2 nach N-Staging bei Plattenepithelkarzinom im linken Oberlappen gestellt.

Im zytologischen Befund der FNP aus einem LK 4L wurden reife Lymphozyten beschrieben, die von einzelnen, am ehesten einem PECA entsprechenden, Tumorzellen durchsetzt waren.

Im TCT (Abb. 29), ließen sich LK der Station 4 L mit 6 mm abgrenzen.



**Abbildung 29** Fall 2; LK-Station 4L und PECA im linken Oberlappen



**Abbildung 30** Fall 2; Zentrale Tumorage im linken OL.

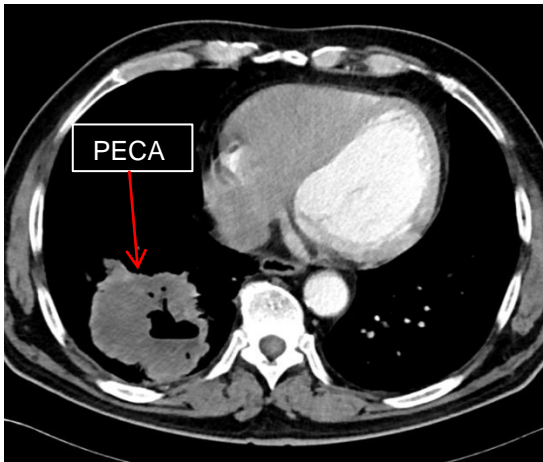
### 3.3.3 Fall 3

Im dritten Fall, männlich, geboren 1940, wurde die klinische Diagnose cN2 nach N-Staging bei Plattenepithelkarzinom im rechten Unterlappen gestellt.

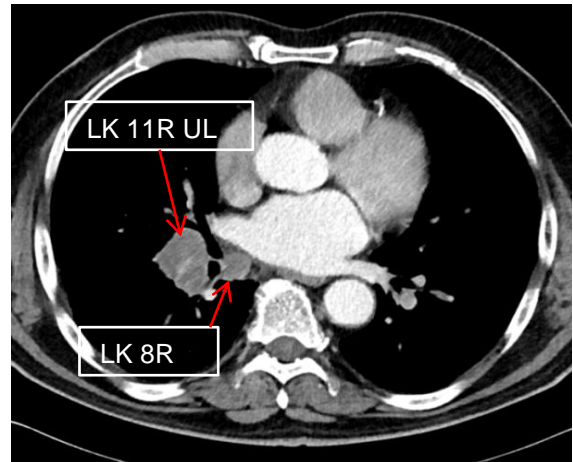
Zytologisch wurden in dem Feinnadelpunktat eines LK der Station 7 (7 tief rechts am Bronchus intermedius) die Zellen eines nekrotisch zerfallenden Plattenepithelkarzinoms beschrieben. (Der punktierte LK lag nahe der Grenze zur Station 8R).

Das präoperative TCT zeigte vergrößerte LK der Station 7 und 8R sowie einen nekrotisch zerfallenden Tumor im rechten Unterlappen mit Ausbreitung zum rechten unteren Lungenhilus und dort deutlich vergrößerten interlobulären LK (Station 11R UL) (Abb. 31-33).

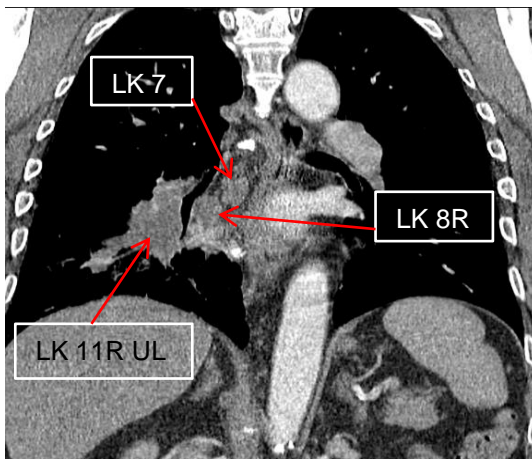
Die operative LK-Dissektion erbrachte keinen Nachweis von Malignität in den genannten LK-Stationen. Die Enddiagnose lautete „pN0“.



**Abbildung 31** Fall 3; Nekrotisch zerfallendes PECA im rechten UL



**Abbildung 32** Fall 3; LK rechts hilär (LK 8R? und 11R UL)



**Abbildung 33** Fall 3; LK 7 tief LK 8R und LK 11R UL

#### 3.3.4 Fall 4

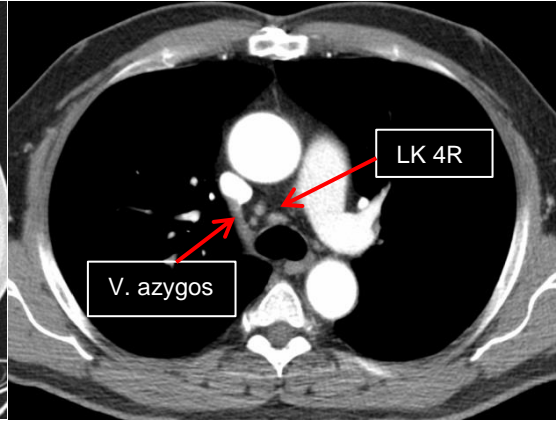
Im vierten Fall, männlich, geboren 1950, wurde die klinische Diagnose cN2 nach N-Staging bei Adenokarzinom des rechten Unterlappens gestellt.

Der zytologische Befund beschrieb die Metastase eines gering differenziierten Adenokarzinoms in einem Feinnadelpunktat eines LK der Station 4R (6 mm).

Das TCT zeigte den Tumor im rechten Unterlappen (Abb. 34) sowie LK der Station 4R medial der Vena azygos (Abb. 35).



**Abbildung 34** Fall 4; ADCA rechter Unterlappen



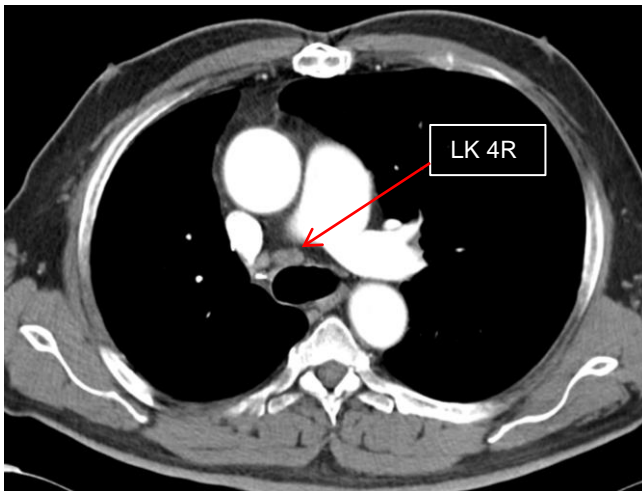
**Abbildung 35** Fall 4; LK der Station 4R

Im Operationsbericht wurde die systematische LK-Dissektion inklusive der LK-Station 4R beschrieben. Alle LK waren tumorfrei.

Die Enddiagnose lautete „pN1“ durch tumorbefallene, intrapulmonalen LK.

Aufgrund dieser Enddiagnose wurde bei dem betroffenen Patienten eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt.

Das erste TCT der Nachsorgeuntersuchung zeigt 6 ½ Monate nach der Operation leicht vergrößerte LK in 4R Position (Abb. 36).



**Abbildung 36** Fall 4; LK der Station 4R postoperativ

Wegen des Verdachts eines LK-Rezidivs erfolgte ein PET-CT, das eine Mehranreicherung (SUV 4,2) in 4R-Position zeigte.

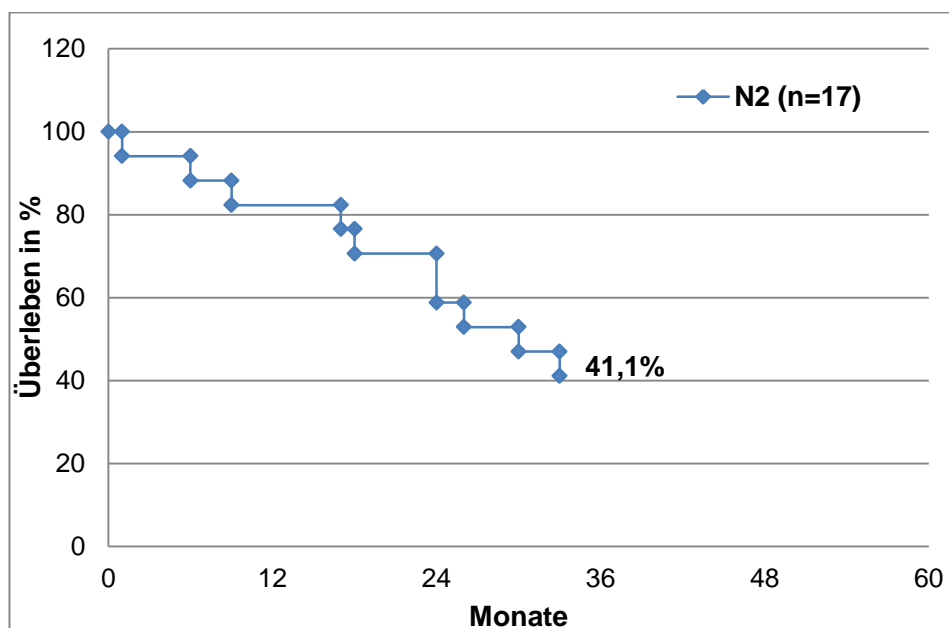


9 Monate nach der Operation wurde dann die LK-Metastase eines Adenokarzinoms mittels EBUS-TBNA in einem LK der Station 4R gesichert.

### 3.4. Fälle mit klinischer N2-Metastasierung und OP

Im Studienkollektiv wurden 19 Patienten mit einem N2-Befund in der EBUS Untersuchung operiert. Postoperativ waren 4 Patienten falsch positiv (maximal LK in N1-Position befallen), 5 hatten eine N3-Metastasierung und in 10 Fällen konnte der endosonographische Befund bestätigt werden. Die Überlebenszeitdaten von 17 dieser Fälle wurden mittels Kaplan-Meier-Verfahren analysiert (zwei Fälle wurden nicht berücksichtigt, da eine kurative Tumorektomie nicht möglich war).

Es wurde die Überlebensrate ermittelt. Das mediane Überleben betrug 28 Monate.



**Abbildung 37** Postoperatives Überleben der Patienten mit klinischer N2 Metastasierung

## 4. Diskussion

In zahlreichen prospektiven klinischen Studien hat sich die EBUS-Untersuchung durch ihre hohe Genauigkeit im N-Staging des NSCLC bewährt (22, 35-37) und die diagnostische Mediastinoskopie als Untersuchung der ersten Wahl abgelöst (22, 26, 36, 38).

Ziel dieser Studie war eine Überprüfung der Treffsicherheit des N-Staging mittels EBUS im klinischen Alltag einer Lungenfachklinik gemessen an den Operationsergebnissen dieser Patienten.

Das Kollektiv dieser Arbeit, umfasst 422 Patienten mit Lungenkarzinom, bei denen ein LK-Staging mittels EBUS und, im Rahmen einer kurativ intendierten Operation, eine systematische LK-Entnahme erfolgte. Der negativ prädikative Wert (NPV) des EBUS für die Vorhersage eines operativen N0/N1-Stadiums ließ sich mit 82,9% (95% KI 79,2-86,5) berechnen.

Dieser Wert ist mit den Ergebnissen einiger Studien vergleichbar (39-43), bleibt aber hinter den Mittelwerten von 91-93 % aus Metaanalysen zurück (22, 44). Für die vergleichende Bewertung der hier dargestellten Ergebnisse ist von Bedeutung, dass der NPV grundsätzlich von der Häufigkeit N2/N3-positiver Fälle im untersuchten Kollektiv abhängt. Mit sinkender Prävalenz steigt der NPV. Für die Prävalenz einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung von < 20%, wie in unserem Untersuchungskollektiv, fanden Silvestri et al. in einer Metaanalyse einen mittleren NPV von 96% (22), der unterstreicht, dass die Ergebnisse in unserem Untersuchungskollektiv hierhinter zurückbleiben. Wichtig zu betonen ist jedoch, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse des klinischen Arbeitsalltages und keinesfalls um ein Studiendesign vergleichbar mit oben genannten Quellen handelt. Berücksichtigt man dies, ist es erfreulich, dass die Endosonographische LK-Diagnostik des Lungenkarzinoms auch im täglichen Geschäft einer Lungenfachklinik derart hohe diagnostische Standards erfüllen kann.

Die Berechnung der Sensitivität des EBUS in der Erfassung eines N2/N3 Stadiums ist in dem hier analysierten Kollektiv nicht zielführend, da der größte Teil der endosonographisch mediastinal positiven Patienten nicht einer

Operation zugeführt wurde. Von 924 Patienten mit einem Lungenkarzinom im Untersuchungszeitraum von 3 Jahren wurden mehr als die Hälfte (465) nicht operiert, davon hatten 273 Patienten endosonographisch mediastinal positive LK (N2/N3 Stadium) und wurden im Studienkollektiv nicht berücksichtigt. Zudem wurden auch 186 Patienten ohne endosonographischen Nachweis einer N2/N3 Metastasierung nicht operiert, so dass die Berechnung der Sensitivität ohne Kenntnis der falsch negativen Befunde in dieser Subgruppe erfolgen müsste. Die Berechnung einer Sensitivität im Studienkollektiv würde somit nicht die Wertigkeit der EBUS Untersuchung für die Detektion einer mediastinalen LK-Metastasierung wiedergeben.

Da die Daten dieser Arbeit unter alltäglichen klinischen Bedingungen erfasst wurden, war zu erwarten, dass der NPV hinter den Ergebnissen aus Studien zurückblieb. Auch wenn das grundsätzliche Vorgehen beim endosonographischen Staging des Lungenkarzinoms in einem klinikinternen Standard zu Beginn der Datenerhebung festgelegt war, blieben Details der Durchführung den Untersuchern überlassen. Hierzu gehörten die Punktion von LK mit einer Größe zwischen 5 und 10 mm, die Anzahl der FNP bei mehreren vergrößerten LK einer Station und die Anwendung der Schnellzytologie. Außerdem wurde das N-Staging von 8 Untersuchern durchgeführt, die deutlich unterschiedliche Vorerfahrungen in der endosonographischen Diagnostik hatten. Eine Kontrolle inwieweit die Vorgaben des Untersuchungsstandards für eine strukturierte LK Punktion in dieser Studie eingehalten wurden, fand im Untersuchungszeitraum nicht statt.

Retrospektive Analysen in Kollektiven der klinischen Routinediagnostik, wurde bereits von anderen Autoren publiziert (19, 42, 45).

Cerfolio et al. und Jeebun et al. lagen mit negativ prädiktiven Werten von 79% bzw. 81,6% im Bereich dieser Studie. Aus den analysierten Gesamtkollektiven von 425 bzw. 294 Patienten erfüllte nur eine kleine Subgruppe von 72 bzw. 68 Patienten das Kriterium eines N-Staging mit EBUS und nachfolgender operativer Kontrolle.

Die Arbeiten schlossen nur Patienten mit vergrößerten oder PET positiven LK ein und hatten hohe Prävalenzen für eine N2 Metastasierung. Es erfolg-

ten vorrangig zielgerichtete Punktionen der, nach ihrer Größe im TCT oder PET-CT, auffälligen LK, was möglicherweise die schlechteren NPV erklärt. Nur der Arbeit von Jeebun et al. ist eine Angabe zur durchschnittlichen Anzahl an FNP zu entnehmen, die mit 1,5 FNP pro Fall die Annahme eines solchen Zusammenhanges unterstützt. In diesem Studienkollektiv wurden 5,2 FNP pro N-Staging Untersuchung durchgeführt.

Steinhauser Motta et al. analysierten 238 Patienten mit NSCLC, mediastinalem LK-Staging und Operation und berechneten einen NPV der EBUS-Untersuchung von 89%. Dieser Wert liegt damit im Bereich dessen, was auch in klinischen Studien angegeben wird und besser als das Ergebnis dieser Arbeit (NPV 82,9%). In der Arbeit wurden keine Angaben zur Systematik der LK Punktion gemacht, sodass nicht gesagt werden kann, ob der bessere NPV hiermit im Zusammenhang steht.

Die oben diskutierten Arbeiten lassen vermuten, dass eine Fokussierung auf die Punktion auffälliger LK anstelle eines systematischen Vorgehens mit schlechteren Ergebnissen bezüglich der Genauigkeit der EBUS-Diagnostik verbunden ist. Einen diagnostischen Zugewinn für die systematische Punktion mediastinaler LK bei Patienten mit NSCLC um 4 Prozentpunkte für die Sensitivität bzw. um 3 Prozentpunkte für den NPV zeigten auch Crombag et al (46). Sanz Santos et al entdeckten in keinem zusätzlichen Fall durch ein systematisches Staging einen mediastinalen LK Befall, es fanden sich aber bei 13% der Patienten zusätzliche befallene LK Stationen die einen N2-multilevel- oder N3-Befall bedeuteten (47).

Es stellte sich die Frage, ob in unserem Untersuchungskollektiv in einem relevanten Anteil der Fälle von der Vorgabe einer systematischen Lymphknotenpunktion abgewichen wurde. So ist beispielsweise auffällig (Abb. 4), dass LK der Station 4L nur in 215 von 405 (53%) Fällen punktiert wurden. Um dies exemplarisch zu bewerten wurde ausgewertet wie oft LK der Station 4L im TCT sichtbar waren ( $\geq 5$  mm) obwohl keine Punktion erfolgte. Von 190 Fällen ohne einen punktierten 4L LK war in 156 dieser Fälle im TCT kein LK in 4L Position abgrenzbar, in 31 (16,3%) Fällen zeigten sich LK von 5- 7 mm und

nur in 3 (1,5%) Fällen war ein LK > 7 mm (8 mm (n=2), 11 mm (n=1)) im TCT abgrenzbar.

Warum in 34 Fällen ein im TCT abgrenzbarer LK der Station 4L nicht punktiert wurde, ließ sich nicht herausfinden, die hier gezeigten Zahlen sprechen aber dafür, dass in < 10% der Fälle von den Vorgaben bezüglich der LK-Punktion abgewichen wurde.

Mögliche Ursachen für die falsch negativen endosonographischen Untersuchungen dieser Studie werden im Folgenden diskutiert.

Mit 23,4% verursachten die endosonographisch nicht erreichbaren LK der Station 3a, 5 und 6 fast ein Viertel der falsch negativen Fälle und nahmen damit einen ähnlich großen Anteil wie in anderen Arbeiten ein (19, 48). Die LK der Station 5 und 6 (im aortopulmonalen Fensters und paraaortal) waren überwiegend bei Tumoren im linken Oberlappen betroffen und stellten in dieser Konstellation ein Risiko für eine falsch negative EBUS Untersuchung dar. Dieser Zusammenhang wurde ebenfalls in verschiedenen anderen Arbeiten beschrieben (48-50).

8 von 94 der falsch negativen Ergebnisse (8,5%) wurden durch LK der Station 8 und 9 verursacht. Von diesen war nur einer als vergrößert ( $\geq 10$  mm) im TCT abgrenzbar. Diese Stationen wären technisch mit einer zusätzlichen EUS Untersuchung erreichbar gewesen, die aber in keinem der Fälle angewendet wurde. Allerdings hatten 4 dieser Fälle operativ zusätzlich auch positive LK der Station 7, die endosonographisch ebenfalls nicht erfasst wurden, der EBUS-Untersuchung aber zugänglich waren.

Zahlreiche Studien (20, 27, 51-54) zeigten, dass die kombinierte Anwendung von EBUS und EUS zur Verbesserung von Sensitivität und NPV der endosonographischen Diagnostik führen, so dass die Kombination beider Methoden auch von den Leitlinien der European Respiratory Society (ERS) und der European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) (29) empfohlen wird.

Die häufigere Anwendung der EUS-FNA zusätzlich zur EBUS-TBNA hätte im Studienkollektiv 8 falsch negative Fälle verhindern können. 4 dieser Fälle hatten einen alleinigen Tumorbefall in LK der Station 8 oder 9 (4,3%) und in den übrigen 4 Fällen hätte wenigstens einer der tumorbefallenen N2-LK erfasst werden können. Für den NPV dieser Studie hätte sich durch die Detektion dieser LK ein diagnostischer Zugewinn von 1,7 Prozentpunkten ergeben (von 82,9 auf 84,6%). Crombag et al. konnten durch die zusätzliche Anwendung des EUS im Anschluss an eine systematisches EBUS-Staging eine Verbesserung des NPV um 3 Prozentpunkte zeigen (46).

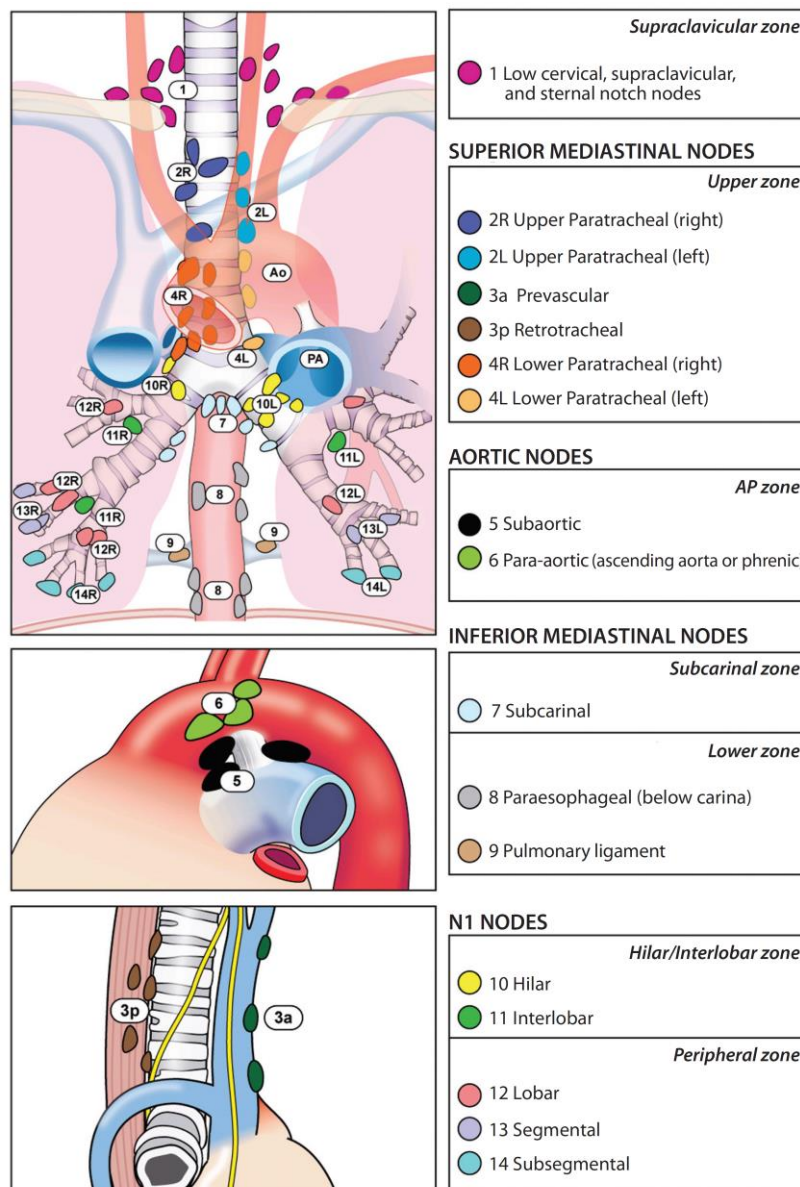
Die EUS-Untersuchung mit separatem Gerät, stellt zwar eine komplikationsarme und vergleichsweise kostengünstige Diagnostikmethode dar (55, 56), bedeutet für Patienten aber einen zusätzlichen Eingriff; daher ist die kombinierte Untersuchung mit dem EBUS-Bronchoskop von Vorteil (EUS-B-FNA), von der gezeigt werden konnte, dass sie für die Punktion mediastinaler LK ebenso gut geeignet ist (57, 58). So ist es möglich EBUS und EUS mit demselben Gerät in einem Untersuchungsgang durchzuführen.

Die EUS-B Technik wurde nur von einem der acht Untersucher in 11 der 16 EUS-Fälle angewandt.

Mit fast 25% hatten die para- und prätrachealen LK der Station 4R den größten Anteil an den nicht detektierten N2/N3 LK. Von 24 Lymphknoten wurden nur 2 nicht punktiert, die übrigen wurden zytologisch als benigne beschrieben. 3 von 22 punktierten LK erbrachten, trotz Mehrfachpunktion, kein verwertbares zytologisches Material und in 5 dieser Fällen war der falsch negative zytologische Befund durch eine Mikrometastasierung in der Histopathologie zu erklären.

In einer Arbeit von Cerfolio et.al. aus dem Jahr 2010, wurden die LK der Station 4R ebenfalls als Hauptursache für falsch negative Befunde durch die EBUS-Untersuchung genannt (von 43 negativen EBUS Untersuchungen waren 12 falsch negativ, in 7 dieser Fälle (58%) war ein 4R LK beteiligt) (42). Die Autoren fanden hierfür jedoch keine Erklärung.

Als mögliche Ursache sei hier die, schon aus der schematischen Darstellung der Lymphknoten Karte des IASLC Manual hervorgehende, Größe der LK-Station 4R genannt.(30). Sie umfasst die tiefen, rechts para-trachealen und prätracheale Knoten, die bis zum linken, seitlichen Rand der Trachea reichen (30). Im Gegensatz zur LK-Station 4L umfasst die LK-Station 4R damit LK der halben trachealen Zirkumferenz (siehe Abb. 38).



**Abbildung 38** IASLC LK-Karte mit freundlicher Genehmigung der IASLC(59).

Damit ist zu diskutieren, dass der höhere Anteil an nicht detektierten 4R LK in einem Anteil auf eine größere Anzahl vorhandener LK in dieser Station zurückzuführen sein könnte, was das Risiko erhöht, den falschen LK zu punktieren. Da sich die durchschnittliche Anzahl an Punktionen in den punk-

tierten 4R und 4L Stationen mit 2,09 bzw. 2,03 nicht unterschied, könnte dies eine mögliche Ursache gewesen sein. Bei einer erneuten TCT-Analyse der 24 Fälle mit nicht erkannten, malignen LK in 4R Position, waren jedoch nicht vermehrt vergrößerte LK der Station 4R im Vergleich mit der Station 4L zu finden, somit ließ sich die obige Vermutung anhand der Studiendaten nicht bestätigen.

Im Falle von 24 nicht erkannten 4R LK, war der Tumor in 15 Fällen im rechten Oberlappen lokalisiert. Die sorgfältige, klinische Diagnostik der LK-Station 4R fällt in dieser Konstellation also besonders ins Gewicht.

Vergleicht man in diesem Studienkollektiv die Metastasierungsrate in 4R LK bei Tumoren im rechten Oberlappen mit der in 4L LK bei linksseitigen Oberlappentumoren zeigte sich, dass linke Oberlappentumoren signifikant seltener in 4L LK metastasieren als rechte Oberlappentumoren in LK der Station 4R ( $p= 0,003$ ). Dies ist durch Unterschiede in den Lymphabflusswegen zu erklären, die linksseitig neben der Metastasierung in die 4L LK auch zu einer Ausbreitung über die LK 5 und 6 in die anterioren LK der Station 3A führen können. Der Anteil der nicht detektierten LK der Stationen 4R ( $n= 24$ ) und 4L ( $n= 12$ ) unterschied sich aufgrund der unterschiedlichen Prävalenz der Metastasierung der Oberlappentumoren in den seitengleichen Tracheobronchialwinkel im Gesamtkollektiv (rechter OL  $n= 76$  und linker OL  $n= 37$ ) nicht ( $p= 0,947$ ).

Die LK-Station 4L war in 12 Fällen für falsch negative Befunde verantwortlich, allerdings wurde sie nur in einem Drittel dieser Fälle punktiert.

Die Punktion linksseitiger LK-Stationen wird als technisch anspruchsvoller beschrieben, was mit der Lokalisation an der lateralen Trachealwand und der Nähe zu den großen Gefäße begründet wird (39, 41). Auch in unserem Studienkollektiv ist keine andere Ursache für die geringe Anzahl von Punktionen und somit für die Fehldiagnosen ersichtlich.

Seit 2016 sind, neben den bisher verwendeten EBUS Nadeln, Modelle aus neuen Materialien (Nitinol und Kobald-Chromium) erhältlich. Diese ermöglichen eine höhere Flexibilität der EBUS-Nadel und damit eine etwas größere Abwinkelung des Ultraschallbronchoskops, was zu verbesserten technischen Bedingungen insbesondere bei Punktion der LK-Station 4L beitragen kann



(60). Auch die Verwendung des EBUS-Bronchoskops über den Ösophagus (EUS-B) ist bezüglich der LK-Station 4L zu empfehlen. Zumindest bei in 4L Position sichtbar vergrößerten LK, die mittels EBUS nicht punktiert werden konnten, sollte auf diese zusätzliche Untersuchungsmethode zurückgegriffen werden.

Auch die LK-Station 7 war mit 9 von 94 LK an den falsch negativen Punktio-  
nen beteiligt. Diese LK-Station wurde in 79% (n= 318) der Fälle und damit  
am häufigsten von allen LK-Stationen punktiert. In 9 Fällen eines nicht detek-  
tierten LK 7 erfolgte bei 5 dieser Fälle keine FNP. Hieraus ließe sich schlie-  
ßen, dass die Punktion der LK-Station 7 in dieser Studie insgesamt sicherer  
gelang als z.B. die von LK der Station 4R.

Welchen Einfluss die Größe der LK auf die nicht detektierten N2 und N3 LK  
hatte, wurde durch die systematische Auswertung der TCT Befunde geklärt.  
Aus den endosonographischen Befunden konnte keine ausreichende Infor-  
mation über die Größe der LK gewonnen werden, da die meisten der nicht  
detektierten LK nicht punktiert und daher auch nicht vermessen wurden.  
Nur 49 von 94 nicht als malignen erkannten LK waren im TCT abgrenzbar. Sie  
maßen  $\geq 5$  mm im Querdurchmesser. Beispielhaft betrachtet sei hier die  
Gruppe der nicht erkannten 4R Lymphknoten: 21 von 24 dieser LK wurden  
im TCT vermessen, hiervon waren 9 LK  $< 7$  mm, 5 LK 7 -10 mm und 7 LK  
waren  $\geq 10$  mm. Die Größenverteilung war also heterogen und konnte die  
Vermutung, dass vorrangig kleine tumorbefallene LK mit der EBUS-TBNA  
nicht detektiert wurden, nicht bestätigen. Für die übrigen LK-Stationen zeigte  
sich eine ebenso gemischte Größenverteilung.

45 der 94 nicht als maligne erkannten LK waren im TCT nicht abgrenzbar,  
bezüglich der LK-Größe war hier keine weitere Analyse möglich. Endosono-  
graphisch wurden nur 7 dieser LK mit 3- bis maximal 7 mm vermessen, so-  
dass sich auch aus diesen Befunden keine weitere Information gewinnen  
ließ.

Andere Autoren zeigten, dass die diagnostische Wertigkeit der EBUS-  
TBNA/EUS-FNA nicht im Zusammenhang mit der Größe mediastinaler LK  
steht. So untersuchten Herth et al. die Genauigkeit des N-Staging mittels

EBUS bei Patienten mit NSCLC und bildmorphologisch unauffälligen mediastinalen LK (< 10 mm) und fanden keinen Unterschied bezüglich der diagnostischen Sensitivität der EBUS Untersuchung im Vergleich zu Kollektiven mit vergrößerten LK (61). Juhn et al. untersuchten 373 mit EBUS-TBNA gewonnenen LK-Proben von 151 Patienten und teilten die LK nach Größe in drei Gruppen ein (< 10 mm, >10,-<20 mm, > 20 mm). Für jede LK-Gruppe wurde die Genauigkeit der EBUS-TBNA im Vergleich mit dem histopathologischen Befund nach Operation ermittelt und keine signifikanten Unterschiede für Sensitivität, Spezifität, NPV und Genauigkeit der EBUS-Diagnostik in Abhängigkeit von der LK-Größe festgestellt. Es wurden allerdings keine Angabe über die genaue Größenverteilung innerhalb der Gruppe der LK < 10 mm gemacht (39).

Zwei Drittel der in der hier vorgelegten Studie nicht detektierten LK (62/94) wurde nicht feinnadelpunktiert.

Hiervon war der größte Anteil im TCT nicht abgrenzbar. Von den Untersuchern wurde nicht systematische erfasst, ob in der entsprechenden LK-Station im endosonographischen Ultraschall kein LK abgrenzbar war, ob aufgrund der LK-Größe keine Punktion erfolgte, oder ob eine Punktion aus technischen Ursachen nicht durchführbar erschien. Eine nähere Analyse der Ursachen für die ausbleibenden Punktionen war also nicht möglich.

Die zytologischen Befunde der Lymphstationen, die trotz Feinnadelpunktion nicht als maligne erkannt wurden, ergaben zu 22% nicht verwertbare Ergebnisse. Die Gruppe aller richtigen Staging-Fälle lag hier bei vergleichbaren 24%.

Da nahezu alle Lymphknotenstationen mehrfach punktiert wurden, enthielt die Gruppe falsch negativer Punktionen bei nur 4 von 94 LK ausschließlich zytologisch nicht verwertbares Material (4,3%).

Die zytologische Qualität der Feinnadelaspirate konnte also nur in wenigen Fällen eine Erklärung für das fehlerhafte N-Staging liefern. Dies spricht dafür, dass das nicht Erfassen einer N2/N3-Metastasierung in diesem Untersuchungskollektiv eher auf das Fehlen einer Punktion als auf technische Schwierigkeiten bei der Punktion zurückzuführen ist.

Ob die Größe, Lage und die Histologie des Lungentumors das N-Staging beeinflussten, wurde durch den Vergleich der falsch negativen- mit allen richtigen Fällen des Studienkollektivs untersucht.

Es gab keinen tumorbefallenen Lungenlappen bei dem es zu signifikant mehr falsch negativen Fällen kam. Dies war unerwartet, da Tumoren im linken Oberlappen durch ihre Metastasierung in die LK des aortopulmonalen Fensters ein höheres Risiko für falsch negative EBUS-Befunde vermuten lassen. Steinhauser Motta et al. beschrieben in einem Studienkollektiv sogar, dass 52% der falsch negativen Befunde bei Tumorbefall im linken Oberlappen auftraten (19). Das sich diese Tendenz in unserem Studienkollektiv nicht zeigte, lässt sich dadurch erklären, dass die falsch negativen Befunde durch LK der Station 5 und 6 bei Tumoren im linken Oberlappen durch die vergleichsweise hohe Rate an falsch negativen Befunden in LK der Station 4R bei Tumoren im rechten Oberlappen ausgeglichen wurde.

Die Anzahl falsch negativer zentral lokalisierter Tumoren war in der Gruppe falsch negativer Endosonographien signifikant höher. In Anlehnung an die Einteilung der ACCP Leitlinie (22) zur zentralen oder peripheren Tumorlokalisierung, wurden alle Tumoren mit Lage am Lungenhilus und im inneren Lungendrittel als zentrale Tumoren zusammengefasst. Eine zentrale Tumorlokalisierung wurde bereits in anderen Arbeiten als Risikofaktor für eine falsch negatives N-Staging beschrieben (32, 62).

Wahrscheinliche Ursache ist die höhere Rate an N2-Metastasierungen bei zentraler Tumorlokalisierung (22, 63). Eine erhöhte Prävalenz an malignen N2/N3-LK beeinflusst die Sensitivität positiv, korreliert aber invers mit dem negativen prädiktiven Wert der EBUS-Untersuchung (22, 64, 65).

In dem untersuchten Kollektiv war das Risiko eines falsch negativen Staging beim ADCA höher als beim PECA, ein Unterschied, der aber nicht ganz das Signifikanzniveau erreichte ( $p=0,056$ ).

Die Anzahl der durchschnittlich ausgeführten FNP im Gesamtkollektiv lag bei 5,2 und unterschied sich damit nicht von der durchschnittlichen FNP Anzahl im Kollektiv der falsch negativen Fälle mit 5,5 ( $p= 0,409$ ).

Analysiert wurde auch die Rolle des Untersuchers, das heißt wie seine Zahl durchgeführter Untersuchungen im Studienkollektiv und seine durchschnittliche Anzahl an Feinnadelpunkten das Ergebnis beeinflussen.

Die Datenanalyse zeigte eine schwach negative Korrelation zwischen Anzahl der Feinnadelpunkten und Fehlerquote des Untersuchers, was darauf hinwies, dass mehr Feinnadelpunkten pro Untersuchung das Risiko für falsche Ergebnisse senken. Eine knappe Signifikanz für den Zusammenhang, dass die erfolgreiche Punktion von mindestens drei mediastinalen LK-Stationen mit weniger falsch negativen Ergebnissen einherging, zeigten auch Santos et al (48).

Stark negativ korreliert war die Untersuchungszahl eines Untersuchers mit der Präzision seiner Ergebnisse. Je mehr Untersuchungen der Endoskopiker durchführten, umso geringer war sein prozentualer Anteil falsch negativer Ergebnisse. Die Untersucher, die in diesem Studienkollektiv die meisten Untersuchungen durchführten und auch die wenigsten Fehler verursachten (siehe Abb. 19), haben bereits langjährige Erfahrung mit der endosonographischen Diagnostik gesammelt.

Die Erfahrung eines Endoskopikers beeinflusst nach diesen Ergebnissen direkt das LK-Staging und eine gewisse Anzahl an Untersuchungen ist nötig, um ausreichend Routine für eine möglichst fehlerfreie Diagnostik zu erlangen. Dies wird durch Studien bestätigt die zeigten, dass ab etwa 50 Untersuchungen bereits eine gute Ergebnisqualität besteht (66-68) und diese mit zunehmender Untersuchungszahl noch langsam weiter steigt (67).

Die für die falsch negativen Endosonographien verantwortlichen LK-Stationen zeigen, dass die Fehlerquellen nicht alleine durch ein beharrlicheres Vorgehen beim EBUS-Staging oder den häufigeren Gebrauch von EUS behoben werden können.

Bevor sich das endosonographische LK-Staging etablierte, war das chirurgische Staging durch eine Mediastinoskopie die diagnostische Methode der Wahl (69).

Heute wird die Mediastinoskopie vor allem angewendet, wenn trotz negativer EBUS-Untersuchung der Verdacht auf eine N2- oder N3- Metastasierung fortbesteht. Dies erhöht die Sensitivität in der Detektion fortgeschrittener Tu-

morstadien. Studien zeigten einen Anstieg der Untersuchungssensitivität durch die MSK im Anschluss an eine negative EBUS Untersuchung um 5-10 Prozentpunkte (35, 70).

Im Kollektiv dieser Studie spielte die MSK als zusätzliches diagnostisches Mittel eine untergeordnete Rolle.

Für die zuverlässige Detektion befallener LK der Stationen 3a, 5 und 6 bleibt die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) als weitere minimalinvasive Methode, die sich in Vergleichsstudien gegenüber der offenen systematischen Lymphadenektomie als ebenbürtige Methode in der Erfassung intrathorakaler LK bewährt hat (71, 72).

Da die Prävalenz eines metastatischen Befalls mit der Größe der LK im TCT zunehmend steigt (73), ist bei deutlicher Vergrößerung von endoskopisch nicht erreichbaren LK zu diskutieren, ob die MSK oder die VATS als zusätzliches diagnostisches Mittel vor einer geplanten Thorakotomie eingesetzt werden sollten. Im Kollektiv dieser Studie waren 17 der nicht detektierten malignen LK  $\geq 10$  mm im TCT. Durch die zusätzliche Anwendung der MSK oder der VATS hätten bei 15 dieser Patienten ein falsch negativer Befund und damit die unmittelbar nachfolgende Thorakotomie verhindert werden können.

Das Studienkollektiv beinhaltete auch vier Fälle die, nach dem Befund des chirurgischen Staging, mittels EBUS falsch positiv diagnostiziert wurden. Dies ist deshalb von besonderer Relevanz, da ein falsch positives Ergebnis zu einer Fehleinschätzung des Tumorstadiums führt, die möglicherweise eine kurative operative Therapie verzögert oder nicht mehr sinnvoll erscheinen lässt. Außerdem implizieren diese Fälle auch Fragen zu den 273 Staging-Untersuchungen im Gesamtkollektiv mit N2/N3-positiven Befunden ohne operative Überprüfung, da zu befürchten ist, dass es auch hier zu falsch positiven Diagnosen gekommen sein könnte.

In der Literatur finden sich wenige Einzelfallbeschreibungen zu falsch positiven Befunden des endosonographischen LK-Staging.

Diese beschreiben die versehentliche Punktion eines in situ Karzinoms des Bronchus (74), sowie die mutmaßliche Verschleppung von Tumorzellen des Primärtumors in das LK-Punktat eines subcarinalen LK (43).

In der umfangreichen Literatur zur Genauigkeit des EBUS-Staging werden meist Spezifitäten von 100% angegeben (21).

In Studien in denen die Spezifität unter 100% liegt (19, 43, 75, 76), finden sich teilweise keine genauen Beschreibungen der Ursachen (19, 76) oder es wurden Untersuchungen mit fraglichem pathologischen aber endosonographisch positivem Befund eines LK als falsch positiv gewertet (75).

Wegen der hohen Relevanz bezüglich der therapeutischen Entscheidungen werden die möglichen Gründe für die falsch positiven Fälle dieser Studie im Folgenden detailliert dargestellt.

Bezüglich des ersten im Ergebnisteil beschriebenen Falls kann man, durch die Lage des Primärtumors, die relativ geringe Größe des punktierten LK und den zytologischen Befund vermuten, dass durch den LK auch der Tumor mit der EBUS-Nadel getroffen wurde.

Der zweite Fall erbrachte den falsch positiven Befund eines LK der Station 4L. Auch hier war der Tumor auf der gleichen Seite lokalisiert und erstreckte sich bis an den Lungenhilus (Abbildung 29) Der Abstand zwischen Tumor und LK-Station 4L lässt aber allenfalls die hypothetische Annahme zu, dass auch in diesem Fall der Tumor anstelle eines LK punktiert wurde. Auch der zytologische Befund konnte keinen weiterführenden Hinweis dafür liefern, ob es sich bei dem Feinnadelaspirat um Material eines LK oder um das Punktat eines Tumors handelte.

Was hier die Ursache für den fehlerhaften Befund war lässt sich nicht erklären.

Im dritten Fall wurde ein, an der Grenze zur LK-Station 8R gelegener LK der Gruppe 7 zytologisch als von nekrotisch zerfallendem PECA durchsetzt beschrieben (Abbildung 31).

Die Entnahme von LK beider Stationen in der Operation konnte die klinische Diagnose nicht bestätigen.

Im endosonographischen Befund wurde beschrieben, dass die Differenzierung zwischen LK der Station 7 und 8R kaum möglich war. Zudem waren

sowohl in der Endosonographie, als auch im TCT deutlich vergrößerte hiläre LK sichtbar, bei denen bildmorphologisch nicht geklärt werden konnte, ob es sich um Metastasen oder um eine direkte Tumordinfiltration handelte.

Diese, zuvor im TCT und im Ultraschall beschriebene Konstellation, konnte weder mit dem OP-Bericht noch mit den histopathologischen Befunden zur Deckung gebracht werden. Es fand sich weder die Beschreibung einer Tumordinfiltration in hiläre- noch stark vergrößerte oder Verwachsene LK.

Aufgrund der abweichenden Befunde in Zytologie und Histopathologie, wurden die LK 7 und 8R nachträglich in zahlreichen Stufenschnitten nochmals aufbereitet und immunhistochemisch auf p40 (immunhistochemischer Marker für Zellen eines PECA) untersucht. Weiterhin fanden sich keine malignen Zellen in den Präparaten das verfügbare Material wurde aber auch als mangelhaft beschrieben, sodass auch die Immunhistochemie keine sichere Aussage treffen konnte.

Auch dieser Fall konnte, wegen der divergierenden Befunde in klinischer Untersuchung und Histopathologie, nicht abschließend geklärt werden. Die Befunde der Bildgebung und der EBUS Untersuchung beschrieben das Heranreichen des Tumors an den Lungenhilus, und eine Vergrößerung der dort liegenden LK, was im Histopathologischen Bericht nicht festgestellt wurde.

Der vierte Fall, entstand aufgrund eines LK in Position 4R, der mittels EBUS-TBNA punktiert und zytologische als, von Zellen eines ADCA befallen beschrieben wurde (Abbildung 34).

Die Entwicklung dieses Falles wurde im Ergebnisteil bereits ausführlich dargestellt und lässt die Annahme zu, dass es sich hier nicht um einen Fehler in der klinischen Diagnostik sondern um einen Fehler in der chirurgische Probenentnahme handelte, da wenige Monate postoperativ ein ortsgleiches LK-Rezidiv der Station 4R nachgewiesen wurden (Abbildung 36).

Die letzten beiden Fallbeschreibungen zeigen, dass nicht alle Diskrepanzen zwischen endosonographischem und chirurgischem Staging ausschließlich auf die endosonographische Untersuchung zurückzuführen sein müssen. Vielmehr kann man diskutieren, dass unterschiedliche Ergebnisse auch durch Fehler in der chirurgischen Probenentnahme entstehen können.

Der dritte Fall zeigte einen so deutlichen Widerspruch zwischen den Befunden in der Bildgebung und dem Ergebnis der Histopathologischen Diagnostik, dass nachträglich nicht mehr erkennbar war, was zu dieser Fehldiagnose führte. Im vierten Fall wurde deutlich, dass die mittels EBUS detektierten, metastatisch befallenen LK der Station 4R während der Operation nicht entnommen wurden.

Ein weiterer Aspekt, der zu Unterschiedlichen Diagnosen von endosonographischem und chirurgischen LK-Staging führen kann, ist, dass die Zuordnung der einzelnen LK zu den jeweiligen Stationen gerade im Grenzbereich dieser sowohl für den Endoskopiker als auch für den Chirurgen nicht immer eindeutig festzulegen ist.

Insgesamt beinhaltete das Untersuchungskollektiv 19 Patienten, die nach der endosonographischen Diagnose einer N2-Metastasierung, in kurativer Absicht, operiert wurden. Alle diese Fälle hatten eine einzelne tumorbefallene N2-Station (singel-level N2). Einige Studien sprechen dafür, dass diese Subgruppe eine bessere Prognose, bezüglich des Fünf-Jahres-Überlebens hat, im Vergleich zu Patienten bei denen mehrere N2-Stationen befallen sind (8, 15). Aufgrund dieser Studienlage wurden auch in diesem Studienkollektiv ausgewählte Patienten trotz bereits mediastinaler (N2) Metastasierung operiert.

Die 19 Patienten beinhalteten sowohl die 4 falsch positiven Fälle als auch 5 Fälle bei denen sich postoperativ bereits eine N3-Metastasierung zeigte.

Mit einem medianen Überleben von 28 Monaten nach 3 Jahren, zeigte sich zwar ein besseres Überleben als bei N2-metastasiertem NSCLC insgesamt (22 Monate) aber ein schlechteres Ergebnis als in oben genannten Studien mit histopathologisch gesicherten singel level N2 Befunden (8, 15).

Die Annahme einer singel-level N2-Metastasierung sollte nicht alleine aufgrund der endosonographischen Diagnostik Anlass für ein primär operatives Vorgehen sein, sondern z. B. durch eine zusätzliche Mediastinoskopie oder VATS untermauert werden.

Insgesamt zeigt das endosonographische LK-Staging in der LungenClinic Großhansdorf valide Ergebnisse.



Die Genauigkeit der Untersuchung hängt entscheidend von der Erfahrung des Endoskopikers ab.

Die Hauptursache für die Nichterfassung einer N2/N3-Metastasierung ist das Fehlen einer Punktion. Falsch negative Fälle im N-Staging werden in hohem Anteil von endoskopisch nicht erreichbaren LK verursacht.

Zur Senkung der Zahl nicht punktierter LK und damit Verbesserung des endosonographischen N-Stagings, sollten EBUS und EUS-Untersuchung kombiniert werden. Zudem kann bei deutlich vergrößerten und endoskopisch nicht erreichbaren LK vor einer möglichen Thorakotomie der Einsatz der Mediastinoskopie oder VATS sinnvoll sein.

Ob die genannten Maßnahmen zu einer signifikanten Verbesserung des endoskopischen LK-Stagings beitragen, könnte eine Folgestudie untersuchen.

## 5. Zusammenfassung

In einem Zeitraum von 3 Jahren, wurden Untersuchungsdaten und Befunde aller Patienten mit einem Lungenkarzinom erfasst, bei denen ein endosonographisches Lymphknoten-Staging mit EBUS, zusätzlich ggf. auch EUS und eine anschließende systematische, chirurgische Lymphknotenentnahme erfolgten.

Ziel der Auswertungen war die Beurteilung der Genauigkeit des präoperativen Lymphknoten-Stadiums des Lungenkarzinoms in einer Lungenfachklinik im Vergleich mit der nachfolgenden chirurgischen Lymphknoten Dissektion. 422 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und es erfolgte eine systematische Analyse voneinander abweichender Ergebnisse.

Der negative-prädiktive Wert (NPV) der Endosonographie für einen mediastinalen Lymphknotenbefall betrug 82,9% (95% KI: 79,2-86,5) und lag damit niedriger als in kontrollierten Studien mit vergleichbarer Prävalenz einer N2-Metastasierung.

Hauptursachen für das Nicht-Erkennen einer N2- oder N3- Metastasierung mit EBUS/EUS waren: Befall von für den endobronchialen Ultraschall nicht erreichbaren LK-Stationen (3a, 5 und 6) oder Befall von LK-Stationen, die mit zusätzlicher EUS-Untersuchung erreichbar gewesen wären, sowie fehlende Detektion von LK der Stationen 4R und 4L. Während bei der Station 4L in zwei Drittel (8/12) der Fälle keine FNP erfolgte, wurden in der Mehrzahl der Fälle (22/24) LK der Station 4R punktiert, ohne dass die LK-Metastasierung erfasst wurde. Eine Ursache hierfür ließ sich nicht finden.

Mangelnde Qualität der zytologischen Materialien konnte in den Fällen mit falsch negativen Punktaten, bis auf wenige Ausnahmen, nicht für die fehlerhafte Diagnostik verantwortlich gemacht werden.

Die Anzahl der zentral lokalisierten Tumoren war im Kollektiv der falsch negativen Fälle signifikant höher ( $p=0,001$ ). Ein falsch negatives LK-Staging betraf häufiger Adenokarzinome als Plattenepithelkarzinome, der Unterschied erreichte aber nicht ganz das Signifikanzniveau ( $p=0,056$ ).

Untersucherbezogen fand sich für den Anteil der falsch negativen Staging Untersuchungen die stärkste Korrelation mit der Anzahl der im Untersuchungszeitraum durchgeführten Untersuchungen ( $\rho -0,850$ ), was auf den hohen Stellenwert der individuellen Geübtheit hinweist.

Bei den vier Fällen falsch positiver Endosonographie ließen sich teilweise untersuchungsbedingte Fehler, teilweise aber auch Ungenauigkeiten des chirurgischen LK-Staging als Ursache plausibel machen.

Aus den hier dargestellte Untersuchungsergebnissen lässt sich zur Verbesserung der Genauigkeit des endosonographischen LK-Staging die häufigere ergänzende Anwendung des EUS, bei Tumoren des rechten Lungenoberlappens die Punktion mehrere LK der Station 4R, die Erfordernis einer hohen Erfahrung der Untersucher sowie in ausgewählten Fälle die Verwendung zusätzlicher diagnostischer Methoden wie der Mediastinoskopie oder der videoassistierten Thorakoskopie ableiten.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

**ADCA:** Adenokarzinom

**CCD:** charge-coupled device; dt. Ladungsgekoppeltes Bauteil.

**DB:** Datenbank

**EBUS:** Endobronchialer Ultraschall

**EBUS-TBNA:** Endobronchialer Ultraschall mit transbronchialer  
(Fein)nadelaspiration

**EUS-FNA:** Endoskopischer Ultraschall mit Feinnadelaspiration

**Fa.:** Firma

**G:** Gauge

**IASLC:** International association for the study of lung cancer;  
dt. Internationale Vereinigung zur Erforschung von Lungenkrebs

**KI:** Konfidenzintervall

**KK:** Korrelationskoeffizient

**L:** Links (für Lymphknoten-Stationen auf der linken Seite des Mediastinums)

**MHz:** Megahertz

**MSK:** Mediastinoskopie

**N:** node; dt. Knoten (hier für Lymphknoten)

**NPV:** Negativer prädiktiver Wert

**PECA:** Plattenepithelkarzinom

**PET-CT:** Positronen-Emissions Computertomographie

**R:** Rechts (für Lymphknotenstationen auf der rechten Seite des  
Mediastinums.

**RECIST:** Response evaluation criteria in solid tumors; dt. Kriterien für die  
Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren

**SUV:** standardized uptake value, dt. Standardisierter Aufnahmewert

**UICC:** Union internationale contre le cancer; dt. Internationale Vereinigung  
gegen Krebs

**VATS:** Videoassistierte Thorakoskopie

## 7. Literaturverzeichnis

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
2. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H, Nakayama H. Implications of staging in lung cancer. *Chest.* 1997;112(4 Suppl):242S-8S.
3. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(3):440-7.
4. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997;111(6):1718-23.
5. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S.
6. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e314S-e40S.
7. Wittekind C, editor. *TNM : Klassifikation maligner Tumoren.* Achte Auflage ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
8. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(7):603-12.
9. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76(6):832-9.
10. Takamochi K, Oh S, Suzuki K. Prognostic evaluation of nodal staging based on the new IASLC lymph node map for lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58(6):345-9.
11. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L, Ireland B, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e341S-e68S.

12. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(6):442-50.
13. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, Scott CB. Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(2):365-9.
14. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9687):379-86.
15. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2981-9.
16. Nakagiri T, Sawabata N, Funaki S, Inoue M, Kadota Y, Shintani Y, et al. Validation of pN2 sub-classifications in patients with pathological stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(5):733-8.
17. Misthos P, Sepsas E, Athanassiadi K, Kakaris S, Skottis I. Skip metastases: analysis of their clinical significance and prognosis in the IIIA stage of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(4):502-8.
18. Prenzel KL, Mönig SP, Sinning JM, Baldus SE, Gutschow CA, Grass G, et al. Role of skip metastasis to mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol.* 2003;82(4):256-60.
19. Steinhauser Motta JP, Kempa AT, Pinto Cardoso A, Paschoal ME, Raggio Luiz R, Lapa E Silva JR, et al. Endobronchial ultrasound in real life: primary diagnosis and mediastinal staging of lung cancer in patients submitted to thoracic surgery. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):101.
20. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2009;64(9):757-62.
21. Anantham D, Koh MS. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Thorac Cancer.* 2010;1(1):9-16.
22. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians

evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e211S-e50S.

23. Tournoy KG, Annema JT, Krasnik M, Herth FJ, van Meerbeeck JP. Endoscopic and endobronchial ultrasonography according to the proposed lymph node map definition in the seventh edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(12):1576-84.
24. Annema JT, Versteegh MI, Veselić M, Welker L, Mauad T, Sont JK, et al. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *JAMA*. 2005;294(8):931-6.
25. Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, Spijker R, Bossuyt PM, Annema JT. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(12):960-8.
26. Kambartel K, Krbek T, Voshaar T. [Comparison of endobronchial ultrasound (EBUS) and mediastinoscopy (MS) for staging lung cancer]. *Pneumologie*. 2012;66(7):426-31.
27. Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2014;146(2):389-97.
28. Kuijvenhoven JC, Korevaar DA, Tournoy KG, Malfait TL, Dooms C, Rintoul RC, et al. Five-Year Survival After Endosonography vs Mediastinoscopy for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer. *JAMA*. 2016;316(10):1110-2.
29. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy*. 2015;47(6):c1.
30. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568-77.
31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
32. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(1):177-81.

33. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
34. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. ed. Hillsdale, NJ [u.a.]: Erlbaum; 1988.
35. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304(20):2245-52.
36. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(6):1393-400.e1.
37. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest*. 2008;133(4):887-91.
38. Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(2):331-7.
39. Jhun BW, Park HY, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, et al. Nodal stations and diagnostic performances of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci*. 2012;27(1):46-51.
40. Gilbert S, Wilson DO, Christie NA, Pennathur A, Luketich JD, Landreneau RJ, et al. Endobronchial ultrasound as a diagnostic tool in patients with mediastinal lymphadenopathy. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(3):896-900; discussion 1-2.
41. Szlubowski A, Kuzdzał J, Kołodziej M, Soja J, Pankowski J, Obrochta A, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in the non-small cell lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(2):332-5; discussion 5-6.
42. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, Frederick PA, Minnich DJ, Harbour KC, et al. The true false negative rates of esophageal and endobronchial ultrasound in the staging of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(2):427-34.
43. Sun W, Song K, Zervos M, Pass H, Cangiarella J, Bizekis C, et al. The diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided needle biopsy in lung cancer and mediastinal adenopathy. *Diagn Cytopathol*. 2010;38(5):337-42.



44. Dong X, Qiu X, Liu Q, Jia J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1502-7.
45. Jeebun V, Harrison RN. Understanding local performance data for EBUS-TBNA: insights from an unselected case series at a high volume UK center. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 5):S350-S62.
46. Crombag LMMJ, Dooms C, Annema J, Bonta P, Korevaar D, Stigt J, et al. Complete and systematic mediastinal nodal staging for lung cancer (SCORE study)>. *European Respiratory Journal.* 2017;50(suppl 61).
47. Sanz-Santos J, Serra P, Torky M, Andreo F, Centeno C, Mendiluce L, et al. Systematic Compared With Targeted Staging with Endobronchial Ultrasound in Patients with Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018.
48. Sanz-Santos J, Serra M, Gallego M, Montón C, Cosio B, Sauleda J, et al. Determinants of false-negative results in non-small-cell lung cancer staging by endobronchial ultrasound-guided needle aspiration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(4):642-7.
49. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(6):1102-11.
50. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA, Physicians ACoC. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):202S-20S.
51. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA.* 2008;299(5):540-6.
52. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest.* 2010;138(4):790-4.
53. Oki M, Saka H, Ando M, Kitagawa C, Kogure Y, Seki Y. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Are two better than one in mediastinal staging of non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(4):1169-77.
54. Szlubowski A, Zieliński M, Soja J, Annema JT, Sośnicki W, Jakubiak M, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging--a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(5):1175-9.

55. Bodtger U, Clementsen P, Annema J, Vilmann P. Endoscopic ultrasound via the esophagus: A safe and sensitive way for staging mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Thorac Cancer*. 2010;1(1):4-8.
56. Harewood GC, Pascual J, Raimondo M, Woodward T, Johnson M, McComb B, et al. Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;67(3):366-71.
57. Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, Lim KY, Lee SH, Kim HY, et al. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest*. 2010;138(4):795-802.
58. Dhooria S, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2015;60(7):1040-50.
59. Goldstraw P. *Staging Manual in Thoracic Oncology*: Editorial Rx Press; 2009.
60. Darwiche K, Özkan F, Wolters C, Eisenmann S. [Endobronchial Ultrasound (EBUS) - an Update 2017]. *Pneumologie*. 2017;71(11):798-812.
61. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J*. 2006;28(5):910-4.
62. Talebian Yazdi M, Egberts J, Schinkelshoek MS, Wolterbeek R, Nabers J, Venmans BJ, et al. Endosonography for lung cancer staging: predictors for false-negative outcomes. *Lung Cancer*. 2015;90(3):451-6.
63. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(5):787-98.
64. Evison M, Crosbie P, Navani N, Callister M, Rintoul RC, Baldwin D, et al. How should performance in EBUS mediastinal staging in lung cancer be measured? *Br J Cancer*. 2016;115(8):e9.
65. Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(11):949-55.
66. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D, Physicians ACoC. *Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians*. *Chest*. 2003;123(5):1693-717.

67. Steinfort DP, Hew MJ, Irving LB. Bronchoscopic evaluation of the mediastinum using endobronchial ultrasound: a description of the first 216 cases carried out at an Australian tertiary hospital. *Intern Med J*. 2011;41(12):815-24.
68. Davoudi M, Colt HG, Osann KE, Lamb CR, Mullon JJ. Endobronchial ultrasound skills and tasks assessment tool: assessing the validity evidence for a test of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration operator skill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):773-9.
69. Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ, Silvestri GA, Physicians ACoC. Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):167S-75S.
70. Zhang R, Mietchen C, Krüger M, Wiegmann B, Golpon H, Dettmer S, et al. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non small cell lung cancer: a prospective comparison study. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:51.
71. Palade E, Passlick B, Osei-Agyemang T, Günter J, Wiesemann S. Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for Stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(2):244-9; discussion 9.
72. Baisi A, Rizzi A, Raveglia F, Cioffi U. Video-assisted thoracic surgery is effective in systemic lymph node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(5):966.
73. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):178S-201S.
74. Sanz-Santos J, Andreo F, Serra P, Llatjós M, Castellà E, Astudillo J, et al. False positive endobronchial ultrasound-guided real-time transbronchial needle aspiration secondary to bronchial carcinoma in situ at the point of puncture: a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:74.
75. Szlubowski A, Herth FJ, Soja J, Kołodziej M, Figura J, Cmiel A, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy--a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(5):1180-4.
76. Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A, Kunikane H, Aono H, Yamagata T, et al. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest*. 2002;121(5):1498-506.

Zeitraum der Dissertation: 01/2016-01/2021

## 9. Danksagung

Für das Überlassen des Themas, die wiederholten Überarbeitungen und kritischen Gespräche zu meiner Arbeit, danke ich Prof. K. F. Rabe aus der LungenClinic Grosshansdorf sowie PD Dr. D. Drömann, der mir zudem als Doktorvater das Durchführen meiner Dissertation an der Universität zu Lübeck ermöglicht hat.

Für das Gelingen dieser Arbeit war zudem die Unterstützung von Kristina Bodtke von unverzichtbarem Wert. Nur durch Ihre Freude und Ihre unglaubliche Präzision beim Erstellen und stetigen Bearbeiten der für meine Doktorarbeit grundlegenden Datenbank und insbesondere der Weitergabe Ihres Könnens konnte diese Arbeit überhaupt entstehen. Auf Menschen zu treffen, die ohne eine Gegenleistung zu erwarten Ihre Hilfe anbieten ist ein besonderes Privileg.

Prof. Helmut Faasch von der Universität Lüneburg gebührt Dank für die Unterstützung bei der Statistik. Die Treffen für die Beratungen zu meiner „kleinen Statistik für Mediziner“ sind mir in bester Erinnerung geblieben.

Zum Abschluss danke ich meiner Familie für Ihre immerwährende Unterstützung, die weit über diese Doktorarbeit hinaus reicht. Meiner Mutter Annette, die mich moralisch aufgebaut hat und durch alle Höhen und Tiefen mit mir gegangen ist. Meiner Schwester Sarah, die immer für mich da ist und meinem Vater Martin, der mein größtes Vorbild für die Ausführung unserer Profession ist. Ohne die teils nervenaufreibenden inhaltlichen und formalen Diskussionen mit ihm wäre diese Arbeit nicht in ihrer jetzigen Form gelungen und ich hätte nicht ansatzweise so viel aus ihr gelernt. Dafür danke ich Dir von Herzen.

## 10. Lebenslauf

Rosali Marie Sophie Claussen



17. Juli 1992 geboren in Hamburg als zweite Tochter von Annette Schüle-Claussen, geb. Schüle und Dr. med. Martin Claussen.
- 1999 - 2008 Besuch der Waldorfschule Hamburg-Bergstedt.
- seit 08/2008 Besuch der Selma Lagerlöf Gemeinschaftsschule Ahrensburg.
- 07/2009 Realschulabschluss an der SLG Ahrensburg.
- seit 09/2009 Besuch der gymnasialen Oberstufe der SLG Ahrensburg.
- 06/2012 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife an der SLG Ahrensburg.
- 04/2013 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen.
- 04/2014 Urlaubssemester.
- 10/2014 Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck.
- 08/2015 Erstes Staatsexamen an der Universität zu Lübeck.
- 03/2018 Posterpräsentation im Rahmen der Dissertation auf dem 59. Kongress der DGP in Dresden.
- 10/2018 Zweites Staatsexamen an der Universität zu Lübeck.
- 11/2019 Drittes Staatsexamen an der Universität zu Lübeck.
- 01/2020-09/2020 Assistenzärztin für innere Medizin am Ev. Amalie Sieveking Krankenhaus Hamburg.
- 10/2020-laufend Assistenzärztin für innere Medizin/Pneumologie am Asklepios Klinikum Hamburg Barmbek.