

Einleitung

Das Bronchialkarzinom ist weltweit der häufigste Krebs des Mannes. Kolorektales Karzinom, Mammakarzinom und Zervixkarzinom zusammen haben eine geringere Inzidenz als das Bronchialkarzinom. In der westlichen Welt ist dieser Tumor die häufigste Krebstodesursache mit abnehmender Tendenz beim Mann, aber stark zunehmend bei der Frau. Steigende Mortalitätsraten werden auch aus den Entwicklungsländern berichtet [1].

Trotz aller Anstrengungen der letzten Jahrzehnte ist die Prognose des Bronchialkarzinoms schlecht. Allenfalls 15% aller Patienten erreichen die 5-Jahresüberlebensgrenze [2]. Ein wesentlicher Grund dafür ist, dass dieser Tumor keine Frühsymptome aufweist. Bei Erstdiagnose liegen bereits in zwei Drittel der Fälle mediastinale Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen vor, so dass kein kurativer Therapieansatz mehr möglich ist. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sind die therapeutischen Optionen selbst in einem interdisziplinären Behandlungskonzept sehr beschränkt [1]. Dagegen ist seit langem bekannt, dass die Chancen einer Heilung deutlich verbessert sind, wenn die Krankheit in frühen Stadien entdeckt wird [3]. Das ist heute sogar mit endoskopischen Mitteln ohne chirurgischen Eingriff möglich, z. B. mittels Laserabtragung, photodynamischer Therapie (PDT) oder endoluminaler Hochdosis-Radiotherapie (HDR oder Brachytherapie) [4].

Vor dem Hintergrund der erschreckend hohen Mortalität wurden in den 70er-Jahren Screening-Programme untersucht, die eine Bronchialkarzinom-Früherkennung mittels Thoraxröntgenaufnahmen und/oder zytologischer Untersuchung expektorierter Sputums zum Ziel hatten [5–7]. Obwohl mehr als 30 000 Probanden in diese prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien eingeschlossen wurden, ließ sich statistisch keine Senkung der Mortalität nachweisen. Die Analyse dieser Studien zeigte, dass durch Sputumzytologie nur ein kleiner Teil der gefundenen Tumoren nachgewiesen wurde. Konsequenz der Studien war, dass eine Empfehlung, ein Bronchialkarzinom-Screening durchzuführen, nicht gegeben werden kann. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass in Risikogruppen eine Früherkennung prinzipiell möglich ist.

Im Bestreben, die Prognose des Bronchialkarzinoms zu verbessern und damit die Überlebenschancen für Betroffene zu vergrößern, ist die Aufmerksamkeit auf die Diagnose des Bronchialkarzinoms im asymptomatischen Frühstadium gerichtet. Die regelmäßige endoskopische Untersuchung sämtlicher Raucher, selbst einer definierten Kumulativdosis, übersteigt das ökonomisch sinnvolle Maß [1]. Für diese Aufgabe aber haben sich in den vergangenen Jahren mit dem Einsatz immunhistochemischer Methoden, der Zytometrie, der Polymerasekettenreaktion, dem Nachweis von Überexpressionen oder Hypermethylierungen neue Möglichkeiten ergeben, die die Diskussion um Screeningprogramme erneut entfacht haben [1, 8, 9].

Institutsangaben

¹Innere Medizin-Pneumologie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
²Asklepios Fachkliniken München-Gauting

Anmerkung

Die Autoren beteiligten sich an der Multizenterstudie: Autofluorescence bronchoscopy with white-light bronchoscopy compared to white-light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: A European randomized controlled multicenter trial.
Diese Studie wurde von der Fa. Karl Storz GmbH & Co., Tuttlingen unterstützt.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Felix J. F. Herth · Abteilung Innere Medizin-Pneumologie · Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg · Amalienstr. 5 · 69126 Heidelberg · E-mail: Felix.Herth@thoraxklinik-heidelberg.de

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 643–647 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-830045
ISSN 0934-8387

Sensitivere Nachweismethoden im Sputum müssen durch erfolgreichere Verfahren zur Lokalisation von karzinomatösen Frühveränderungen ergänzt werden, um die Krankheit in einer Phase zu erfassen, in der Aussicht auf Heilung besteht. Zudem entwickeln sich 50–60% der Plattenepithelkarzinome in den zentralen Atemwegen [10], die bronchoskopisch erreicht werden können. Dennoch sind die Ergebnisse der Weißlichtbronchoskopie enttäuschend [3,11]. Frühe maligne Veränderungen wie intraepitheliale Neoplasien verursachen nur diskrete, lokalisierte Oberflächenveränderungen wie Verdickung von Karinen, verstrichene Schleimhaut, Schleimhautödem, Gefäßdilataion oder eine Auffälligkeit des Lichtreflexes. Insbesondere vor dem Hintergrund häufig entzündlich veränderter Bronchialschleimhaut bei diesen Risikopatienten sind solche subtilen Zeichen schwer erfassbar und wenig spezifisch [11]. Anfang der 90er-Jahre wurde die Autofluoreszenz-Bronchoskopie (AFB) in die Diagnostik eingeführt, um die Früherkennung zentraler prä-maligner und maligner Veränderungen im Bronchialsystem zu verbessern.

Autofluoreszenz-Bronchoskopie

Fluoreszenz ist ein physikalisches Phänomen, das auftritt, wenn ein Körper als unmittelbare Antwort auf anregendes Licht Emissionslicht abgibt. Die gewebeeigenen Substanzen, die diese Fluoreszenz verursachen, werden Fluorophore genannt. Sie kommen je nach Gewebeart und -zustand in unterschiedlichen Konzentrationen und Lokalisationen vor und gehören verschiedenen Substanzklassen an: Tryptophan, Kollagen, Elastin, Porphyrin und als Bestandteile des oxidativen Stoffwechsels NAD/NADH, Pyridoxalphosphat sowie Flavin [12,13]. Eigenfluoreszenz-Phänomene in der Bronchialschleimhaut weisen eine geringe Intensität im Vergleich zu reflektiertem und gestreutem Licht auf. Ohne Amplifizierung sind sie mit dem bloßen Auge nicht erkennbar.

Trifft auf normale Bronchialschleimhaut monochromes blaues Licht (442 nm), werden submukös lokalisierte Fluorophore zur Emission von längerwelligem Fluoreszenzlicht angeregt. Normale Schleimhautfluoreszenz weist unter dieser Blaubestrahlung ihr Maximum der Lichtemission auf. Im Bereich von frühen (prä-)malignen Veränderungen wie Dysplasie oder Carcinoma in situ (CIS) verringern sich die Intensität (beim CIS um den Faktor 10) und auch die Zusammensetzung des emittierten Lichts. Ursachen für unterschiedliches Fluoreszenzverhalten sind eine Verdickung der Epithelschicht, vermehrter Blutgehalt durch Zunahme der Vaskularisation – Hämoglobin absorbiert das Licht fast komplett – und eine unterschiedliche Konzentration von Fluorophoren. Die Veränderungen der Autofluoreszenz werden genutzt, um normale von maligne veränderter zu unterscheiden [11,12]. Im Monitorbild erscheint normale Schleimhaut leuchtend grün, (prä-)maligne Areale erscheinen als Bezirk verminderter Fluoreszenz dunkler und je nach System braunrot bzw. bläulich-braun schattiert [13–15].

Der Vorteil der AF-Untersuchung ist, dass es keiner exogen zugeführten Photosensitizer bedarf wie bei der medikamenten-induzierten Fluoreszenz. Da eine Patientenvorbereitung somit nicht notwendig ist, kann die Untersuchung im AF-Modus spontan und zeitlich direkt an eine konventionelle Bronchoskopie (WLB)

angeschlossen werden. Eine optimale Lokalanästhesie und systemische Sedierung ist vorteilhaft, um Husten- und Würgereiz zu unterdrücken, da eine Schleimhauttraumatisierung die Beurteilbarkeit im Autofluoreszenzveränderungen erschwert. Die Untersuchungsdauer verlängert sich durch das zusätzliche Verfahren um etwa 5–15 Minuten [2,16,17].

Der endoskopische Autofluoreszenzbild ist bei einem Teil der verfügbaren Systeme auf ein spezifisches Farbspektrum reduziert, so dass eine allgemeine und umfassende Schleimhautbeurteilung, wie sie bei der WLB gegeben ist, nicht möglich ist. Auch der räumliche Eindruck ist teils aufgehoben, Schleimhautcharakteristika sind nicht erkennbar. Ein Vergleich der Leistungsfähigkeit der WLB und der kombinierten AF-Untersuchungsmethode (AFB+WLB) kann sich daher nur auf die Erkennung AF-spezifischer, d.h. (prä-)maligner Läsionen beziehen, ist aber zur Beurteilung des klinischen Nutzen dieser neuen Methode zwingend erforderlich [18].

Risikogruppen

Anders als bei vielen anderen malignen Tumoren ist der Anteil der Bevölkerung gut definiert, bei dem ein erhöhtes Risiko besteht, am Bronchialkarzinom zu erkranken. Hauptrisikofaktor ist das Zigarettenrauchen. Die Wahrscheinlichkeit, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln, nimmt mit der Menge der gerauchten Zigaretten zu. Allerdings sind weitere Faktoren wie Schadstoffgehalt und Inhalationstechnik erwähnenswert. Daneben gibt es weitere Kanzerogene wie Asbest, Radon, Nickel, Chrom und Arsen. Das Malignitätsrisiko nimmt bei Kombination verschiedener Faktoren additiv oder sogar multiplikativ zu. Nach einer Konsensvereinbarung der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) sind alle Raucher über 20 Packungsjahre (d.h. Konsum von 1 Packung täglich über 20 Jahre) als Hochrisikogruppe anzusehen. Bei diesen Patienten sollte eine ohnehin indizierte Bronchoskopie auch in AF-Technik durchgeführt werden [19].

Datenlage

Pionierarbeit bei der Entwicklung der AF-Bronchoskopie leistete Stephen Lam, der maßgeblich an der Entwicklung des LIFE-Systems beteiligt war. Bereits 1992 konnte diese Arbeitsgruppe durch Auswertung der Autofluoreszenz im spektrometrischen Verfahren eine Steigerung der Sensitivität für die Lokalisation von mäßigen Dysplasien bis zum Carcinoma in situ von 52% (WLB) auf 86% (Autofluoreszenz-Modus) berichten, die Spezifität lag bei 81% (WLB) und 79% (LIFE). Es handelte sich um eine Untersuchung an 82 freiwilligen Asbest- und/oder Dieseldampf-Exponierten. Unter 238 Biopsien fanden sich zwölf mäßige, sechs schwere Dysplasien und drei Carcinomata in situ [12].

Der Bewertungsmaßstab für Weißlicht- und Autofluoreszenzverfahren ist die histologische Klassifikation der Biopsien, die aus auffälligen Arealen entnommen wurden, und die von Kontrollbiopsien. Die wahre Sensitivität der Methode ist nicht bekannt. Es gibt keine Daten dazu, wie viele Läsionen sowohl im Weißlicht- als auch im Autofluoreszenzmodus übersehen wer-

den [13]. Deshalb ist es üblich, eine so genannte „relative Sensitivität“ zu errechnen. Diese gibt die Relation von Läsionen an, die mit Weißlicht und Autofluoreszenz gefunden werden, zu denen, die allein mit Weißlicht auffällig sind. Damit wird es möglich, den Zugewinn durch Fluoreszenzverfahren zu quantifizieren.

Lam u. Mitarb. fanden mit dem LIFE-Lung-System in einer prospektiven Studie an 223 Patienten eine Steigerung der Sensitivität beim Nachweis des frühen Karzinoms von 40% bei der konventionellen Weißlichtbronchoskopie auf 91,4% entsprechend dem 2,3fachen. Die Patienten wurden wegen des Verdachts auf ein Bronchialkarzinom oder in der Nachsorge operierter Bronchialkarzinome untersucht. Freiwillige Raucher (>25 Pack-years) ohne klinischem oder radiologischem Anhalt wurden zudem in die Studie eingeschlossen. Bei den Präneoplasien fand sich eine Steigerung von 38,5% mit der Weißlichtbronchoskopie (WLB) auf 73,1% mit der Autofluoreszenz-Bronchoskopie (78 Läsionen). Die Spezifität unterschied sich in dieser Studie ebenfalls nur unwesentlich (WLB 91,1% vs. LIFE mit 86,7%) (20).

Die multizentrische nordamerikanische Studie mit dem LIFE-Lung-System wurde 1998 publiziert. Eingeschlossen wurden 173 Patienten mit Bronchialkarzinomverdacht, die in Ergänzung zur konventionellen Weißlichtbronchoskopie mit AFB untersucht wurden. 700 Biopsien wurden entnommen, darunter waren 142 mit mäßigen Dysplasie bis hin zum invasiven Karzinom. Nur 35 dieser Läsionen wurden mit der konventionellen Weißlichtbronchoskopie erkannt, 95 unter Hinzunahme des LIFE-Modus. Dies entspricht einer Steigerung der relativen Sensitivität um 2,71. Der größte Zugewinn zeigte sich bei den intraepithelialen Präneoplasien mit 6,3. Diese Untergruppe umfasst mäßige und schwere Dysplasien und das Carcinoma in situ. Die Rate der fälschlich als verdächtig klassifizierten Läsionen verdreifachte sich allerdings in dieser Auswertung [17].

Studie dar. Diese Studie wurde mit dem D-Light AF-System der Firma K. Storz an 1173 Patienten durchgeführt. Ausgewertet wurden 3784 Biopsien. Dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil der AFB gegenüber der WLB in der Gruppe der intraepithelialen Neoplasien von 1,4fach. Zwischenzeitlich fällt der Vorteil beim Cis nicht mehr so groß aus, weil der geschulte Untersucher mit verbesserten Bronchoskopen bereits häufig im Weißlichtmodus dieses frühe Malignom erkennen kann (1,3fach). Dies deckt sich mit neueren Veröffentlichungen anderer Autoren. Am größten ist der Zugewinn bei Dysplasien mit 1,8fach [27]. Hauptunterschied zu anderen publizierten Studien ist aber, dass in dieser Untersuchung nicht relative Sensitivitäten verglichen wurden, sondern die Prävalenzen in unabhängigen Untersuchungsarmen.

Neben dem System der Firma Xillix (LIFE) und der Fa. Storz (D-Light AF) mit wesentlichen Neuerungen und Verbesserungen, insbesondere im Handling, stehen derzeit ein System der Firma Pentax (SAFE-1000®) und der Fa. Wolff (Dafe) zur Verfügung. Für das Safe und das D-Light-System konnte gezeigt werden, dass keine signifikanten Unterschiede in der Erkennung der Läsionen bestehen [16,28]. Die Unterschiede lagen in der Handhabung und der Untersuchungszeit, jeweils zu Ungunsten des LIFE.

Fasst man die Daten zusammen, fällt eine große Streubreite der Ergebnisse auf. Allein die mit dem LIFE-System durchgeführten Untersuchungen weisen Steigerungen der relativen Sensitivitäten zwischen 1,1 und 6,3 auf [17]. Einige der Unterschiede sind durch unterschiedliche Studienkollektive erklärbar. Ein starker Einflussfaktor ist, ob bzw. wie viele invasive Karzinome eingeschlossen wurden, da invasive Karzinome die WLB begünstigen [29]. Auch die Lokalisation der entnommenen Biopsien beeinflusst das Ergebnis, da in der Nachbarschaft invasiver Karzinome die Findungsrate von Metaplasien, Dysplasien und Cis erhöht ist [30]. In der Europäischen Multizenterstudie wurden daher Biopsien, die weniger als 2 cm von einem invasiven Karzinom entfernt entnommen wurden, nicht gewertet.

Die Einschätzung der Biopsie durch den Pathologen ist von großer Bedeutung, da eine Standardisierung vor allem früher maligner Veränderungen problematisch ist. So zeigte in einer Studie von Venmans die Einordnung von frühen malignen Läsionen durch zwei unabhängige Pathologen eine große Variabilität [31]. Ein Fehlen anerkannter Standards sowie Grenzfälle führte vor allem in älteren Studien zu fehlender Übereinstimmung in der histopathologischen Klassifikation. Die Einordnung muss deshalb neuerdings streng nach den aktuellen Kriterien der WHO vorgenommen werden [32].

Die Effektivität der Bronchoskopie als Lokalisationshilfe für frühe Formen des Bronchialkarzinoms kann nach den bisher mitgeteilten Erfahrungen durch die Kombination des konventionellen Verfahrens mit der Autofluoreszenzmethode deutlich gesteigert werden. Dieser Vorteil kann in der täglichen Routine ohne besondere Vorbereitung des Patienten durch nebenwirkungsbelastete, kostenintensive Medikamente genutzt werden. Komplikationen gehen nicht über die der Routinebronchoskopie hinaus.

Nachteilig ist die mangelnde Spezifität des Verfahrens. Sowohl durch WLB, als auch durch AFB sind insbesondere hyperplastische oder entzündlich veränderte Schleimhautabschnitte nicht

Tab. 1 Relative Sensitivitäten unterschiedlicher Studien

Autor	Biopsien n	Prävalenz Dyspl. II-III CIS in %	Sensitivität WL in %	Sensitivität WL + AF in %	Zugewinn Faktor
Lam 98 [17]	700	14	9	56	6,3
Khanavkar 98 [11]	162	27	34	86	2,5
Vermlyen 99 [21]	142	11	25	93	3,4
Venmans 2000 [22]	790	3	53	84	1,6
Kusunoki 2000 [23]	216	39	64	88	1,4
Shibuya 2001 [24]	212	21	68	91	1,3
Sato 2001 [25]	123	32	85	94	1,1
Häußinger 2004 [26]	3784	4	58	82	1,4

Ähnliche Ergebnisse wurden zwischenzeitlich von diversen Autoren publiziert (Tab. 1). Wertet man nur größere, randomisierte Studien mit Probenentnahme auch aus unauffälligen Arealen aus, zeigt sich, dass sich die anfangs hohen relativen Sensitivitäten doch deutlich verringert haben.

Die größte Studie zur AF-Bronchoskopie stellt die von K. Häußinger, München-Gauting, geleitete Europäische Multizenter-

eindeutig einzuordnen [29] und nur durch die Biopsie der Läsion zu klären. Damit steigt die Rate der falsch positiven Befunde. Es werden mehr Biopsien auf der Basis der gefundenen Auffälligkeiten entnommen. Mit der Einführung der Detection rate (DR) verbesserte Hirsch [33] sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität. Er konnte zeigen, dass die erhöhte Findungsrate der AFB unabhängig von der Zahl der entnommenen Biopsien ist.

Vor allem Metaplasien und Dysplasien lassen sich häufiger identifizieren. Ein Unschärfbereich zwischen reaktiven und präneoplastischen Veränderungen lässt sich mit zunehmender Erfahrung in der Beurteilung des AF-Bildes eingrenzen, jedoch nicht vollständig ausschalten. Der regelmäßige Einsatz eines AF-Systems schult das Untersucherauge für subtile Schleimhautveränderungen auch im WLB-Modus [11]. Dies bedeutet einen Lerneffekt sowohl beim Gebrauch der Fluoreszenzmethode als auch bei der Weißlichtbronchoskopie.

Auch die Möglichkeit, mittels LIFE die Ausdehnung transformierter Schleimhautareale besser erfassen zu können, macht den Einsatz dieser Methode interessant. Untersuchungen der umgebenden Schleimhaut bei manifesten Tumoren zeigen vielfach ein gestörtes Fluoreszenzverhalten. Im Rahmen bronchoskopischer Untersuchung beim präoperativen Staging kann dies genutzt werden, um potenzielle Absetzungsråder besser festlegen zu können. Auch die Planung einer interventionellen bronchoskopischen Therapie wird erleichtert [34].

Offen bleibt die Frage, ob „falsch-positive“ AFB-Befunde von histologisch normaler Mukosa, von Metaplasien oder von leichten Dysplasien präneoplastische Veränderungen im Kontinuum der Karzinogenese im Gegensatz zu rückbildungsfähigen reaktiven Metaplasien [3,34] darstellen. Es ist anzunehmen, dass durch den pathohistologischen Befund bei weitem nicht alle frühen malignen Veränderungen erfasst werden. Dysplasie als Reparaturvorgang und Dysplasie als Stufe der Präneoplasie lassen sich bis heute histologisch nicht verlässlich unterscheiden; außerdem wird genetische Instabilität zunehmend auch in der morphologisch noch nicht auffälligen Bronchialschleimhaut nachgewiesen [3].

Derzeit ist keine klare Empfehlung auszusprechen, wann eine therapeutische Intervention indiziert ist. Es besteht Übereinstimmung, dass ein Carcinoma in situ therapiert werden sollte. Im Gegensatz dazu ist es unklar, ob eine schwere Dysplasie therapiert oder beobachtet werden sollte. Nach den neueren Publikationen scheint es gerechtfertigt, zunächst die Patienten in ein Follow-up-Programm mit Autofluoreszenzbronchoskopie einzubinden und erst bei nachgewiesenem Progress zu therapieren, da nur in maximal 10–20% der schweren Dysplasien in ein CIS übergehen [9,35]. Hier steht mit dem endobronchialen Ultraschall auch eine neue Methode des lokalen Stagings zur Verfügung, die weitere Informationen zu möglichen Vorgehen leistet [36].

Es ist zu erwarten, dass durch Follow-up-Biopsien durch AF-Bronchoskopie entdeckter früher maligner Befunde die Kenntnisse zur Entwicklung des Bronchialkarzinoms vertieft werden. Derzeit wird das Konzept des stufenweisen Fortschreitens von der plattenepithelialen Metaplasie über unterschiedliche Grade

der Dysplasie zum Carcinoma in situ angezweifelt. Bei der wiederholten Biopsie solcher Läsionen fand sich eine ausgesprochene Dynamik ohne klar erkennbare Regeln des Fortschreitens [37].

Zusammenfassung

Die Autofluoreszenz-Bronchoskopie (AFB) in Kombination mit der konventionellen Weißlichtbronchoskopie (WLB) erweist sich als sensitives Verfahren für die Detektion von frühen malignen Veränderungen und stellt als solches einen bedeutenden Fortschritt gegenüber der WLB dar. Da angesichts der vielfältigen endobronchialen Behandlungsmöglichkeiten von Frühkarzinomen auch eine deutlich eingeschränkte Lungenfunktion nicht zum Verzicht auf einen kurativen Therapieansatz führen muss, ist selbst bei pulmonal kompromittierten Patienten die Indikation zur Frühkarzinomerkenntnis gegeben.

Nicht alle Frühkarzinome und Präneoplasien werden jedoch auch künftig durch den zusätzlichen Einsatz der Autofluoreszenz-Bronchoskopie diagnostizierbar sein. Tumoren mit rascher Proliferationsrate oder submuköse Läsionen sind einer prognoseverbessernden Früherkennung nur unzureichend zugänglich. Angesichts der großen Zahl von Bronchialkarzinompatienten lässt eine mehr als verdoppelte endoskopische Diagnoserate zur Frühstadien der Erkrankung eine messbare Prognoseverbesserung erwarten. Mit der AFB als Routinemethode bei Risikopatienten kann ohne Verwendung exogener Sensitizer eine Steigerung der Findungsrate von prämaligen Läsionen wie CIS und mäßiger bis schwerer Dysplasie erreicht werden. Die Untersuchungszeit wird nur geringfügig verlängert und die Komplikationsrate ist gegenüber der konventionellen Bronchoskopie nicht erhöht.

Literatur

- 1 Macha N. Bronchialkarzinom. Internist 2003; 44 (1): 28–34
- 2 Herth F, Becker HD. New aspects in early detection and local staging of early Lung. Cancer 2001; 34 (S3): 7–11
- 3 Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF et al. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. Clin Cancer Res 2001; 7: 5–22
- 4 Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N et al. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165 (6): 832–837
- 5 Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS et al. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial screen (prevalence). Early lung cancer detection: Introduction. Am Rev Respir Dis 1984; 130 (4): 545–549
- 6 Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF et al. Early lung cancer detection: results of initial. Radiologic and cytologic screenings in the Mayo Clinic Study. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 561–565
- 7 Woolner LB, Fontana RS, Sanderson DR et al. Mayo Lung Project: evaluation of lung cancer screening through December 1979. Mayo Clin Proc 1981; 56 (9): 544–555
- 8 Nakhosteen JA, Khanavkar B, Muti A et al. Früherkennung des Bronchialkarzinoms durch Autofluoreszenz (LIFE)-Bronchoskopie und automatisierte Sputumzytometrie. Atemw-Lungenkrkh 1997; 23: 211–217
- 9 Moro-Sibilot D, Jeanmart M, Lantuejoul S et al. Cigarette smoking, preinvasive bronchial lesions, and autofluorescence bronchoscopy. Chest 2002; 122 (6): 902–1908

- ¹⁰ Saccomanno G, Auerbach O, Kuschner M et al. A comparison between the localization of lung tumors in uranium miners and in nonminers from 1947 to 1991. *Cancer* 1996; 77: 1278–1283
- ¹¹ Khanavkar B, Gnudi F, Muti A et al. Grundlagen der LIFE-Autofluoreszenz-Bronchoskopie. *Pneumologie* 1998; 52: 71–76
- ¹² Lam S, Hung YJC, Kennedy SM et al. Detection of dysplasia and carcinoma in situ by ratio fluorometry. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1458–1461
- ¹³ Khanavkar B. Autofluorescence bronchoscopy. *J Bronchol* 2000; 7: 60–66
- ¹⁴ Qu J, MacAulay C, Lam S et al. Laser induced fluorescence spectroscopy at endoscopy: tissue optics; Monte Carlo modeling and in vivo measurements. *Opt Eng* 1995; 34: 3334–3343
- ¹⁵ Leonhard M. New incoherent autofluorescence/fluorescence endoscopic imaging system. *Diag Ther Endosc* 1999; 5: 71–75
- ¹⁶ Herth FJ, Ernst A, Becker HD. Autofluorescence bronchoscopy – a comparison of two systems (LIFE and D-Light). *Respiration* 2003; 70 (4): 395–398
- ¹⁷ Lam S, Kennedy T, Unger M et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998; 113: 696–702
- ¹⁸ Stanzel F. Fluorescence Bronchoscopy. In: Beamis J, Mathur P, Mehta A. *Interventional Pulmonary Medicine*. New York: Marcel Dekker, in press
- ¹⁹ Battey JF, Brown PH, Gritz ER et al. I. Primary and Secondary Prevention of Lung Cancer: an International Association for the Study of Lung Cancer workshop. *Lung Cancer* 1995; 12 (1): 91–103
- ²⁰ Lam S, MacAulay C, LeRiche JC et al. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *Cancer* 2000; 89: 2468–2473
- ²¹ Vermylen P, Pierrad P, Roufosse C et al. Detection of bronchial preneoplastic lesions and early lung cancer with fluorescence bronchoscopy; a study about its ambulatory feasibility under local anaesthesia. *Lung cancer* 1999; 25: 161–168
- ²² Venmans BJW, Boxem AJM van, Smit EF et al. Clinically relevant information obtained by performing autofluorescence bronchoscopy. *J Bronchol* 2000; 7: 118–121
- ²³ Kusunoki Y, Imamura F, Uda H et al. Early detection of lung cancer with laser-induced fluorescence endoscopy and spectrofluorometry. *Chest* 2000; 118: 1176–1182
- ²⁴ Shibuya K, Fujisawa T, Hoshino H et al. Fluorescence bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. *Lung Cancer* 2001; 32: 19–25
- ²⁵ Sato M, Sakurada A, Sagawa M et al. Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cytology in lung cancer mass screening. *Lung Cancer* 2001; 32 (3): 247–253
- ²⁶ Häußinger K, Becker H, Stanzel F et al. Autofluorescence bronchoscopy with white-light bronchoscopy compared to white-light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: A European randomized controlled multicenter trial, Thorax, eingereicht
- ²⁷ Stanzel F, Häußinger K, Becker HD et al. The European multicenter trial of diagnosis of early lung cancer by autofluorescence bronchoscopy. *Eur Respir J* 2003; 22 (S45): 1409
- ²⁸ Pierrad P, Martin B, Verdebout JM et al. Fluorescence Bronchoscopy in High-Risk Patients: A comparison of LIFE and Pentx Systems. *J Bronchol* 2001; 8 (4): 254–260
- ²⁹ Stanzel F, Häußinger K. Fluoreszenzdiagnostik in der Pneumologie: Autofluoreszenzbronchoskopie. In: Szeimies RM, Jocham D, Landthaler M. *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie*. Berlin, Wien: Blackwell, 2003
- ³⁰ Kayser K, Runtsch T, Bach S et al. Dysplastische und hyperplastische Bronchusschleimhautveränderungen beim operierten Bronchuskarzinom. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1988; 72: 449
- ³¹ Venmans BJ, Linden HC van der, Elbers HR et al. Observer variability in histopathological reporting of bronchial biopsy specimens: influence on the results of autofluorescence bronchoscopy in detection of preinvasive bronchial neoplasia. *J Bronchol* 2000; 7: 210–214
- ³² Nicholson AG, Perry LJ, Cury PM et al. Reproducibility of the WHO/IASLC grading system for pre-invasive squamous lesions of the bronchus: a study of inter-observer and intra-observer variation. *Histopathology* 2001; 38 (3): 202–208
- ³³ Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized Study. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 1385–1391
- ³⁴ Kennedy TC, Lam S, Hirsch FR. Review of recent advances in fluorescence bronchoscopy in early localization of central airway lung cancer. *Oncologist* 2001; 6: 257–262
- ³⁵ Bota S, Auliac JB, Paris C et al. Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1688–1693
- ³⁶ Herth FJF, Becker HD, LoCicero III J et al. Endobronchial ultrasound improves classification of suspicious lesions detected by autofluorescence bronchoscopy. *J Bronchol* 2003; 10 (4): 249–253
- ³⁷ Thiberville L, Metayer J, Raspaud C et al. A prospective, short-term follow up study of 59 severe dysplasias and carcinoma in situ of the bronchus using autofluorescence endoscopy. *Eur Respir J* 1997; 10: 425