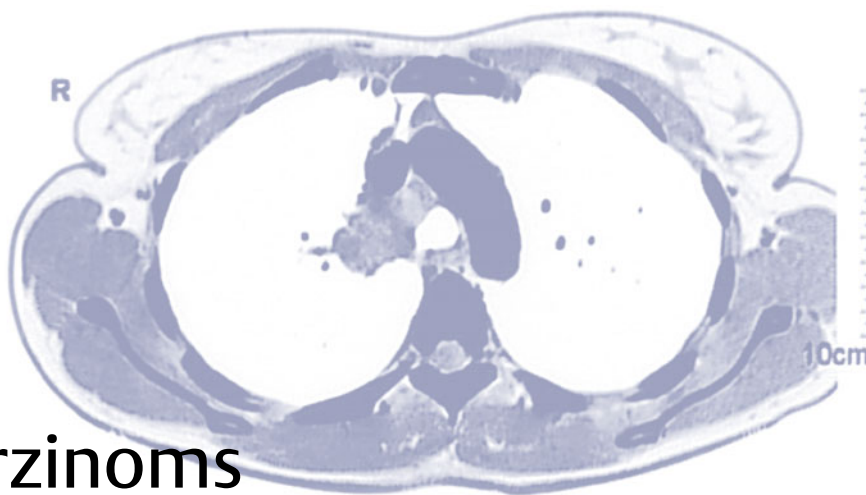


Frühe Symptome sind selten

Epidemiologie, Symptomatik und Diagnostik des Bronchialkarzinoms



F.J.F. Herth

Abteilung Innere Medizin / Pneumologie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
(Chefarzt: PD Dr. F.J.F. Herth)

klinikarzt 2005; 34 (7): 202–205

Das Bronchialkarzinom ist weltweit die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung. Seine Prognose ist immer noch schlecht, der therapeutische Fortschritt langsam: Vor 20 Jahren lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 11%, heute sind es maximal 15%. Als Hauptrisikofaktor gilt das inhalative Zigarettenrauchen, wobei eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht. Auch die Bedeutung des Passivrauchens hat sich inzwischen klar herauskristallisiert. Da Früh-symptome des Tumors extrem selten sind, kann man in der Regel von einem fortgeschrittenen Tumorstadium ausgehen, wenn sich ein Patient symptomatisch in der Klinik oder Praxis vorstellt. Der klassische solitäre Rundherd als frühes Stadium wird in der Regel als Zufallsbefund detektiert. Neben der Bronchoskopie mit dem Ziel der histologischen Sicherung des Prozesses sind bildgebende Verfahren, insbesondere die Thorax-Computertomografie und die Abdomensonografie, gegebenenfalls begleitet von weiteren Staginguntersuchungen, die klassische Diagnostik. Anhand dieser wird der Tumor klassifiziert und dann den Therapien zugeführt.

Das Bronchialkarzinom ist weltweit der häufigste der bösartigen Tumoren des Mannes. In den USA liegt die Inzidenz der Erkrankung für beide Geschlechter jeweils an zweiter (24), in Deutschland für die Frau an dritter Stelle der malignen Tumorerkrankungen (18). Trotz weiterer Bemühungen in der Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie stieg für Patienten mit Bronchialkarzinom die Fünf-Jahres-Überlebensrate in den vergangenen 25 Jahren nur geringfügig an und liegt derzeit – über alle Stadien gemittelt – bei 15% (Abb. 1; 15). Pro Jahr steigt die Inzidenz des Tumors um 0,5% und ist größer als die von kolorektalen Karzinomen, Mammakarzinomen und Zervixkarzinomen zusammen. In der westlichen Welt ist dieser Tumor

die häufigste Krebstodesursache mit gleichbleibender Tendenz beim Mann, immer häufiger jedoch auch bei Frauen. Auch die Entwicklungsländer berichten über steigende Mortalitätsraten (21).

(Passiv-)Rauchen erhöht das Risiko exponentiell

Die kausale Beziehung zwischen inhalativem Zigarettenrauchen und dem Auftreten von Lungenkrebs ist seit dem Bericht des US-amerikanischen Surgeon Journals von 1963 (7) etabliert. Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, wobei das Risiko für eine Lungenkrebserkrankung exponentiell mit der Dosis der gerauchten Zigaretten ansteigt.

Die seit den 80er Jahren erfolgte Verringerung des Teer- und Nikotin-gehalts der Zigaretten hat nicht wie

damals erwartet zur Reduktion des Erkrankungsrisikos geführt. Raucher von Light-Produkten erreichen den angestrebten Kick durch das Nikotin, indem sie besonders tief inhalieren und somit auch die Karzinogene vermehrt in die Lunge transportieren. Da die Nikotinmenge der Light-Zigaretten vermindert ist, ist der nikotinabhängige Raucher gewöhnt, mehr von diesen Zigaretten zu inhalieren (2).

Auch Passivrauchen erhöht das Lungenkrebsrisiko: In der bisher größten multizentrischen Studie zu diesem Thema ergab sich für Deutschland bei starker Passivrauchexposition im Kindesalter (durch die Eltern), in der Freizeit und am Arbeitsplatz ein Anstieg des Risikos auf das 1,5-fache. Dauert die Belastung am Arbeitsplatz länger als zehn Jahre, erhöht sich das Krebsrisiko verglichen mit den nicht oder gering belasteten Personen auf fast das Doppelte (27).

Ein ähnliches Bild vermittelt eine aktuelle deutsche Fallkontrollstudie zu Lungenkrebs bei Frauen, die noch nie geraucht haben (16). Anhand eines detaillierten standardisierten Fragebogens ermittelten die Autoren unter anderem die Passivrauchbiografie der Probandinnen am Arbeitsplatz oder zu Hause und die lebenslange Dauer der Exposi-

tion in Stunden als potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung von Lungenkrebs. Für das Passivrauchen am Arbeitsplatz fand sich ein 2,6-fach signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko für hochexponierte im Vergleich zu niedrigexponierten Frauen – in einer signifikanten Dosis-Wirkungs-Beziehung mit steigender Dauer der Exposition.

Die Zahl der durch das Passivrauchen verursachten Todesfälle wird in Deutschland inzwischen auf 400, in den USA auf 300 Fälle jährlich eingestuft. Bereits 1992 erklärte die amerikanische Umweltbehörde Passivrauchen zu einem humanen Karzinogen der Klasse A (26).

Weitere Noxen sind beteiligt

Berufsbedingte Noxen sind seit langem bekannt und größtenteils als Berufserkrankung etabliert. Der älteste „Berufskrebs“ ist der Schneeberger Grubenkrebs, der erstmals 1879 beschrieben wurde. Große Bedeutung hat Asbest, das synergistisch mit dem Rauchen wirkt. So steigt das Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, in der Kombination mit Zigarettenrauchen auf das 60-fache (23). Große Feldstudien weisen darauf hin, dass bestimmte Nahrungskomponenten wie Früchte, Cerealien, Fisch oder grüner Tee die Inzidenz von Lungenkrebs günstig beeinflussen können. Evidenzbasierte Daten hierzu existieren aber nicht (25).

Seit langem bekannt ist eine familiäre Häufung von Lungenkrebs. Diese Neigung, an Lungenkrebs zu erkranken, wird einerseits auf Onkogene zurückgeführt, die Phase I und II des Karzinogenmetabolismus steuern, andererseits auf genetisch vermittelte gestörte DNA-Reparaturmechanismen, verursacht zum Beispiel durch p53-Mutationen (17).

Meist erst in späten Stadien diagnostiziert

Trotz aller Anstrengungen der letzten Jahrzehnte ist die Prognose des Bronchialkarzinoms weiterhin meist infaust. Ein Grund dafür ist, dass das Bronchialkarzinom keine spezifischen Symptome hat, die eine frühzeitige Diagnose ermöglichen. Serumentumormarker sind durchweg

Tab. 1 TNM-Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms

Ausdehnung des Primärtumors (Tumor = T)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Zytologie positiv
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 3 cm, Hauptbronchus und Pleura visceralis frei
T2	Tumor > 3 cm ≥ 2 cm von der Carina, Infiltration der viszeralen Pleura, partielle Atelektase
T3	Infiltration der mediastinalen Pleura, Brustwand, Zwerchfell, Perikard < 2 cm von der Carina totale, Atelektase einer Lunge
T4	Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Carina, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper; maligner Pleuraerguss; isolierte Tumorherde im gleichen Lappen
Lymphknotenbefall (Nodi = N, Metastasen = M)	
NX	Lymphknotenmetastasen können nicht beurteilt werden
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen ipsilateral hilär und peribronchial
N2	Lymphknotenmetastasen ipsilateral mediastinal, Lymphknotenmetastasen subkarinal
N3	Lymphknotenmetastasen kontralateral mediastinal, Lymphknotenmetastasen ipsi- und kontralateral supraklavikulär
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
MO	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen und Metastasen in einem anderen Lungenlappen

Solange die TNM-Indizierung auf indirekten diagnostischen Methoden beruht (bildgebende Verfahren, Bronchoskopie, Szintigraphie), wird das Präfixum c hinzugefügt, nach der chirurgischen Befunderhebung mit histopathologischer Untersuchung der Präparate signalisiert das Präfixum p eine größere Sicherheit.

wertlos. Erster Hinweis ist ein persistierender Husten bei anamnestisch bekanntem Nikotinabusus, worauf in der Regel eine wegweisende Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax durchgeführt wird (9).

Weist der Patient bei der Erstdiagnose Hämoptysen oder eine Rekurrensparese auf, so liegt seine Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 0–1%, wird ein Rundherd ohne Symptome entdeckt, beträgt sie 50–60% (18). Da zudem, wie erwähnt, Frühsymptome fehlen, richten sich große Anstrengungen darauf, den Tumor frühzeitig zu entdecken (9).

Sehr häufig wird der Primärtumor nicht über bereits bestehende Symptome entdeckt, sondern über eine eingetretene Fernmetastasierung auffällig. Dies kann sich in Form von Krampfanfällen bei zerebraler Metastasierung oder auch von ossären Beschwerden bei schon eingetretener ossärer Metastasierung äußern.

Kann ein Screening helfen?

In den 70er Jahren wurden mehr als 35 000 Patienten in vier große Studien aufgenommen, die den

prognostischen Wert vier-, sechs- und zwölfmonatiger Röntgenkontrollen mit Sputumanalysen als mögliches Früherkennungsprogramm verglichen (1, 6, 28). Alle Studien entdeckten mehr Tumoren in der gescreenten als in der Kontrollgruppe. Die Tumoren waren klein, ein niedriges Tumorstadium häufig, die Resektionsrate und das Fünf-Jahres-Überleben waren dementspre-

Tab. 2 UICC-Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms

Stadium	T	N	M
okkultes Karzinom	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
I A	T1	N0	M0
I B	T2	N0	M0
II A	T1	N1	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
III B	T4	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes	

UICC = Union International Contre Cancer

Tab. 3 Histologisch-zytologisches Grading des Bronchialkarzinoms

G1	hochdifferenzierte Tumoren mit niederem Malignitätsgrad (in praxi: Bronchuskarzinoide, selten auch Plattenepithel- oder azinäre Adenokarzinome)
G2	mittelhochdifferenzierte Tumoren mit mittlerem Malignitätsgrad (in praxi: meist Bronchialwanddrüsenkarzinome, selten auch Plattenepithel- oder papilläre Adenokarzinome)
G3	wenig differenzierte Tumoren mit hohem Malignitätsgrad (in praxi: abhängig vom Staging alle fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome)
G4	undifferenzierte Tumoren mit sehr hohem Malignitätsgrad (in praxi: abhängig vom Staging alle kleinzelligen Bronchialkarzinome)

chend hoch. Dennoch war die Gesamtmortalität nicht verbessert. Aufgrund dieser enttäuschenden Ergebnisse hat die American Cancer Society das Screening des Bronchialkarzinoms von Anfang der 1980er Jahre nicht mehr empfohlen.

Heute stehen neue Screeningmethoden zur Verfügung. Mit der Low-dose-Spiralcomputertomografie gibt es eine radiologische Maßnahme, deren Sensitivität zur Erkennung eines Bronchialkarzinoms im Stadium I deutlich höher ist als die eines Röntgen-Thorax. Allerdings ist auch die Rate falsch positiver Befunde relativ hoch, da bei vielen Probanden nichtkalzifizierte Rundherde entdeckt werden, mit einer nur geringen Rate an neu detektierten Bronchialkarzinomen (19).

Verbessert wurde auch die Sputumzytologie. Bei den großen Screeningstudien in den 1970er Jahren war ein signifikanter Beitrag der Sputumzytologie zur Früherkennung nicht gesichert. Immunhistochemische Methoden der Zytometrie oder die Polymerasenkettenreaktion (PCR) haben dazu beigetragen, Sensitivität und Spezifität für Adenokarzi-

nome auf 85 respektive 90% (zwei große Kohortenstudien) zu steigern (12). Der Einsatz der Autofluoreszenzbiopsie kann zudem die Detektionsrate präneoplastischer Befunde gegenüber der herkömmlichen Weißlichtbronchoskopie verdoppeln (20). Derzeit prüfen große Kombinationsstudien, ob mithilfe der Sputumzytologie und der anschließenden Detektion mittels Low-dose-Spiralcomputertomografie oder Autofluoreszenz-Bronchoskopie ein Screening bei Hochrisikopatienten auch unter dem Gesichtspunkt der Kostenanalyse sinnvoll erscheint.

CT, MRT oder PET – was ist sinnvoll?

Vor einer Therapie müssen der Performancestatus und die Funktionsreserven des Patienten bekannt sein. Zur Abschätzung seiner Prognose ist das Staging nach dem TNM-System (TNM = Tumor, Nodi, Metastasen) am sichersten (Tab. 1 und 2; 13).

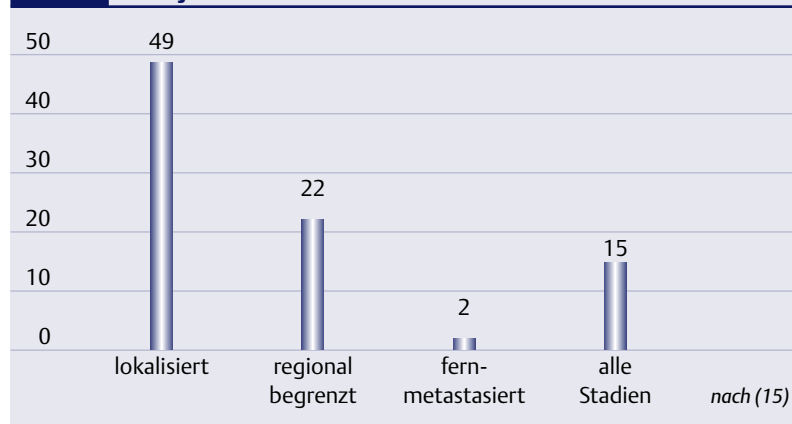
Der erste wegweisende Schritt bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom ist in der Regel die ap-Übersichtsaufnahme des Thorax (ante-

rior-posteriorer Strahlengang), die durch eine seitliche ergänzt werden sollte, da sich Prozesse retrokardial und im Recessus sonst nicht darstellen. Die anschließende Basisuntersuchung im Staging des Bronchialkarzinoms ist die Computertomografie (CT) des Thorax unter Einschluss der Leber und der Nebennierenloge, sie sollte als Spiral-CT mit Kontrastmittelbolus erfolgen. Um den Tumor von Perikard, Gefäßen, Wirbelkörpern und Thoraxwand oder Spinalkanal abzugrenzen, ist die Magnetresonanztomografie besser geeignet als die Computertomografie und sollte daher gegebenenfalls ergänzend eingesetzt werden, wenn eine Operationsmöglichkeit besteht. Dies gilt insbesondere für das Gehirn, wo das MRT deutlich aussagekräftiger ist (4).

Zur Bestimmung eines mediastinalen Lymphknotens wird in der Computertomografie das Größenkriterium herangezogen. Bei einem Schwellenwert von 1 cm erreicht diese eine Sensitivität von 60–90% und eine Spezifität von 60–75% (22). Allerdings können Lymphknoten unter 1 cm bis zu 30% tumorbefallen, über 1 cm bis zu 35% tumorfrei sein. Wegen dieser großen Unsicherheit sollte nach Möglichkeit eine morphologische Sicherung des Lymphknotens angestrebt werden (8).

Die Positronenemissionstomografie (PET) nutzt den gesteigerten Glukosestoffwechsel des Tumors zum Nachweis seiner Ausdehnung. Allerdings besteht die Möglichkeit falsch positiver Befunde bei granulomatösen oder entzündlichen Erkrankungen. Eine PET mit negativem mediastinalen Lymphknotenbefall bei nachgewiesenem intrathorakalen Tumor kann eine Mediastinoskopie ersparen (24). Aufgrund ihrer hohen Kosten sollte die Positronenemissionstomografie zunächst nur bei wissenschaftlichen Fragen eingesetzt werden. Eine wirtschaftlichere und daher früh einzusetzende Stagingmaßnahme ist die Sonografie des Abdomens und der Pleura: Der Nachweis multipler Lebermetastasen kann dazu beitragen, die aufwändige Kaskade präoperativer Staging- und Funktionsuntersuchungen zu stoppen (18).

Abb. 1 Fünf-Jahres-Überlebensraten beim Bronchialkarzinom



Die Knochenszintigrafie wiederum ist bei fehlender klinischer Symptomatik und normaler alkalischer Phosphatase oder Kalziumwert im Serum als Routinemaßnahme im Staging zurzeit in der Diskussion, in den USA wird sie nicht mehr empfohlen (4).

Invasive Diagnostik mit der Bronchoskopie

Führende und obligate invasive Maßnahme in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms ist die Bronchoskopie. Sie erlaubt nicht nur eine sichere histologische Diagnose (Tab. 3) von bis zu 95% der zentralen und bis zu 75% der peripheren Tumoren. In Abhängigkeit von der Größe gestattet sie auch die Festlegung des endobronchialen Tumorstadiums, der Resektionsebenen und den Ausschluss eines eitrigen Infektes, der den operativen Eingriff gefährden könnte. Eine Bronchoskopie sollte daher von einem trainierten und erfahrenen Bronchologen durchgeführt werden.

Bei 15% der Tumorpatienten wird ein begleitender Pleuraerguss gefunden. Ist durch Ergusszytologie und Pleurastanzie keine Klärung der Operabilität des Tumors möglich, ermöglicht eine Thorakoskopie mit 95%iger Sensitivität und Spezifität die Entscheidung (11). Führt bei peripheren oder der Brustwand anliegenden Herden auch die Bronchoskopie nicht zur Diagnose, so muss die Diagnose mithilfe einer perkutanen Nadelbiopsie oder einer CT-gesteuerten Punktion mit einer Sensitivität von 90% abgeklärt werden – allerdings mit dem Preis einer erhöhten Komplikationsrate (5).

Den Lungenfunktionsstatus messen

Nicht nur vor geplanten Operationen, sondern auch bei kurativer intensiver Strahlentherapie ist die Kenntnis des Lungenfunktionsstatus wichtig. Basisdaten für die funktionelle Resektabilität liefert eine Ganzkörperplethysmografie, eine Blutgasanalyse und die Bestimmung der Diffusionskapazität. Liegen diese im Sollbereich, sind sie in der Regel keine Kontraindikation.

Bei einer eingeschränkten Lungenfunktion – prognostisch wich-

tigste Größe ist hier die Einsekundenkapazität (FEV_1) – setzt eine Kaskade ein, mithilfe derer die postoperative Lungenfunktion samt Gasaustausch ermittelt wird (3). Hierzu zählen die Perfusionsszintigrafie und die Spiroergometrie, die als wichtigstes Risikokriterium die maximale Sauerstoffaufnahme bestimmen. Ziel ist die Erhaltung einer postoperativen Lungenfunktion, die eine hinreichende Lebensqualität garantiert. Da viele Karzinomträger als Raucher multimorbide sind, ist im Einzelfall auch eine Echokardiografie hinzuzuziehen. Genaue Daten zum perioperativen Risiko bei Lungenresektion gibt es hierzu aber nicht.

Early Symptoms are Uncommon – Epidemiology, Symptomatology and Diagnosis of Lung Cancer

Today, lung cancer is the leading fatal cancer disease world-wide. Its prognosis remains poor and therapeutic progress is slow. Twenty years ago, the five-year survival rate was 11%; today, it does not exceed 15%. The major risk factor is inhalative cigarette smoking, for which a clear dose-effect relationship is now known to exist. In the past years, the importance of passive smoking has also been clearly identified. Since early symptoms related to the tumour are extremely rare, when the patient presents to the hospital or physician's office with symptoms, the cancer is usually in an advanced stage. The classical solitary round lesion representing an early stage of the disease is usually detected by chance. In addition to bronchoscopy with the aim of providing histologic confirmation of the process, imaging techniques, in particular CT scanning of the thorax and abdominal ultrasonography, where indicated accompanied by further staging investigations, represent the classical diagnostic approach. On the basis of the findings thus obtained, the tumour is classified and the treatment options selected.

Key Words

lung cancer – epidemiology – bronchoscopy

Literatur

- Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS et al. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130 (4): 545–549
- Boffetto P, Agudo A, Ahrens W et al. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(1): 1440–1450, comment in *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 803–804
- Bolliger CT, Perruchoud AP. *Eur Respir J* 1998; 11: 198–212
- Bülzebruck H, Bopp R, Drings P et al. *Cancer* 1992; 70: 1102–1110
- Drings P. In: Drings P, Dienemann H, Wannenmacher M (Hrsg). *Management des Lungenkarzinoms*. Berlin, New York, Tokio: Springer, 2003, 45–55
- Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF et al. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130: 561–565
- Hammond EC, Selikoff IJ, Seidmann H. *Am NY Acad Sci* 1979; 330: 473–490
- Henschke CI, Yankelwitz DF. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 487–495
- Herth F, Becker HD. *Lung Cancer* 2001; 34 (S3): 7–11
- Herth F, Becker HD, Ernst A. *Chest* 2004; 125: 322–325
- Herth FJF. *Der Pneumologe* 2005, in press
- Herth FJF, Eberhardt R. *Dtsch Med Wochenschr* 2005, in press
- Herth FJF, Stanzel F. *Pneumologie* 2004; 58: 643–647
- Huber RM; Thomas M. *Pneumologie* 2001; 55: 361–362
- Jemal A, Murray T, Samuels A et al. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5–26
- Jöckel KH. *Dtsch Ärztebl* 2000; 43: 2417–2422
- Lahm H, Fischer JR. In: Drings P, Dienemann H, Wannenmacher M (Hrsg). *Management des Lungenkarzinoms*. Berlin, New York, Tokio: Springer, 2003, 21–35
- Macha HN. *Der Internist* 2003; 44 (S1): 28–34
- Manser RL, Irving LB, Byrnes G et al. *Thorax* 2003; 58: 784–789
- Motherby H, Nicklaus S, Berg A et al. *Acta Cytol* 1999; 43: 47–57
- Nackerts , Axelson KO, Brambilla E et al. *Eur Resp Rev* 2002; 84: 112–121
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330–353
- Rösler JA, Weitowitz HJ. *Forschungsbericht Asbest VI*, 1993
- Spira A, Ettinger DS. *N Engl J Med* 2004; 350: 379–392
- Spiro S, Porter JC. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1166–1196
- US Environmental Protection Agency (USEPA). 1992, EPA/600/6-006 F
- Wiedel FJ. In: Bolliger CT, Fagerström KO (eds). *The tobacco epidemic*. *Prog Respir Res* 1997; 28: 107–121
- Woolner LB, Fontana RS, Sanderson DR et al. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 544–555

Anschrift des Verfassers

PD Dr. Felix J. F. Herth, FCCP
Abteilung Innere Medizin / Pneumologie
Thoraxklinik am Universitätsklinikum
Heidelberg
Amalienstr. 5
69126 Heidelberg