

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Wert der Sputumzytologie als diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms in enger Einbindung in die klinische Routinediagnostik untersucht. Dabei sollte vor allem die Frage beantwortet werden, welche diagnostische Sicherheit mit der vorgestellten Methode der Sputumzytologie zu erreichen war.

4.1 Methodische Probleme

4.1.1 Studiendesign

Eines der Hauptkriterium für die Einbindung der Patienten in die Studie war das Vorhandensein von mindestens einer Sputumprobe mit ausreichender Qualität an 2 Untersuchungstagen, um einen Vergleich mit den invasiven Verfahren treffen zu können. Insgesamt konnten 21 % der 124 Patienten, das sind 26 Fälle, aus diesem Grund nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die Ursachen lagen einerseits in der ungenügenden Anleitung zur Sputumabgabe durch das Personal, mangelnder Kooperativität des Patienten und Unmöglichkeit der Expektoration durch den Patienten aufgrund einer schlechten körperlichen Verfassung mit eingeschränkter Atemfunktion trotz vorbereitender Inhalation mit Kochsalzlösung.

Das Expektorat galt für die Sputumuntersuchungen als verwertbar und ausreichend, wenn es sich um solches aus den tieferen Atemwegen handelte. Hauptkriterium war das Vorhandensein von Alveolarmakrophagen. Bei weiteren 19 Fällen lagen eine bzw. zwei auswertbare Sputumproben vor, jedoch erfüllten diese Patienten nicht die in Kapitel 2.1 aufgeführten Einschlusskriterien.

Es konnten 79 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Die Einteilung der Patienten in die Karzinom- und Nicht-Karzinom-Gruppe wurde nach Beendigung der Untersuchungen zur statistischen Auswertung vorgenommen.

4.1.2 Ergebnisse der Sputumzytologie in Abhängigkeit von der Anzahl der auswertbaren Untersuchungstage

Das Konzept der Probenentnahme bestand darin, die erste Probe am Tag der bronchoskopischen Untersuchung vor dem Eingriff und am darauffolgenden Tag nach der Prozedur zu gewinnen, um einerseits eine schnelle Diagnose zu stellen und andererseits durch die Bronchoskopie und der damit verbundenen Irritation des Bronchialsystems sowie zusätzlichen vorbereitenden Inhalationen eine gute Qualität der Sputumproben zu erhalten. Die in der Tabelle 9 des Kapitels 3.6 dargestellten Ergebnisse zeigen jedoch keine Qualitätssteigerung in der Auswertbarkeit der Proben. Risse und Mitarbeiter stellten eher eine signifikant bessere Qualität von 8,5 % der präbronchoskopischen im Vergleich zu postbronchoskopischen Sputumproben fest [78].

Die Sensitivitätssteigerung der Sputumzytologie mit zunehmender Anzahl der Probenentnahme ist allgemein bekannt und wird mit 2–6 Tagen angegeben. Dabei liegen die Sensitivitäten der Studien am ersten Tag zwischen 18–59 % und steigen am 3. Tag auf höchstens 76 % [13, 78, 4, 39, 51, 74, 8, 86].

Oswald et al. konnten eine Sensitivitätssteigerung am 4. Untersuchungstag kumulativ auf 85 % erzielen [69]. Kawachi et al. erreichten ein Plateau am 4. und 5. Tag um die 50 % und eine hohe kumulative Rate bis 77,1% allerdings bis zum 6.Tag [39]. Eine Untersuchungsreihe von mehr als 3 Tagen scheint jedoch aufgrund der Datenlage nicht sinnvoll und eher kostenintensiv zu sein. Der Trend dieser Arbeit mit einer Steigerung der Sensitivität bei 2 Untersuchungstagen von 42,0 % auf 61,0 % ist abzusehen. Eine Verbesserung der Ergebnisse wäre sicherlich mit einem 3. Untersuchungstag zu erreichen gewesen und empfehlenswert.

Einige Autoren konnten zudem noch Sensitivitätssteigerungen von prä- und postbronchoskopischen Sputumuntersuchungen erzielen [12, 13, 36]. Diese liegen zwischen 18–72 % und wurden vor allem bei peripher lokalisierten Bronchialkarzinomen [12] und bei Adenokarzinomen [36] beobachtet.

4.1.3 Probengewinnung, -aufarbeitung, Färbung

Von grundsätzlicher Bedeutung für diese Arbeit war eine zeitnahe in den diagnostischen Ablauf integrierte Methode. Um die Ausbeute an Sputum guter Qualität zu erhöhen, erfolgte die Inhalation der Patienten mit 3 %iger Kochsalzlösung mittels Ultraschallvernebler an beiden Tagen. Diese Entscheidung beruhte auf einer Arbeit von Khajotia et al. 1991, bei der durch diese Methode eine Steigerung der Sensitivität von 53 % auf 84 % der Sputumuntersuchungen gezeigt werden konnte [41].

Agusti und Mitarbeiter konnten ebenfalls bei der Untersuchung peripherer Bronchialkarzinome mit Inhalation von 3 %iger Kochsalzlösung eine bessere Qualität und Ausbeute des Sputums erzielen [2]. Als Alternative kann die Inhalation mit einem Broncholytikum wie Bisolvon® oder einer höherprozentigen Kochsalzlösung (10 %ig) sich vorteilhaft auf das Ergebnis auswirken [20, 71].

Für die Probenaufbereitung und Färbung der Präparate wurde die für die Klinik etablierten und weniger aufwendigen Verfahren gewählt. Die in dieser Arbeit verwendete Ausstrichmethode ist unkompliziert und schnell. Sie bietet jedoch auch erfahrungsgemäß den Nachteil der subjektiven Materialselektion durch den Untersucher, der wenn er unerfahren ist leicht dazu neigt, dass gesamte Material zu verarbeiten. Die für eine Sputumprobe angefertigten Präparate eines Patienten können somit von erheblicher Menge sein.

Die von Saccomanno et al. gegebene Empfehlung auch blutiges Material zu verwenden, um eine höhere Ausbeute zu erzielen, deckt sich nicht mit unseren Erfahrungen [84]. Es bietet nicht die Garantie auf Tumorzellen im Ausstrich. Nachteilig für diese Methode ist die hohe Konzentration und Dichte von verschiedenen Zellen des Respirationstraktes, z.B. Entzündungszellen und Schleim. Diese und mögliche Blutzellen verursachen eine zusätzliche Verunreinigung der Präparate, welches die mäanderförmige Durchmusterung der Objektträger erschwert, zusätzlich Zeit kostet und vor allem Tumorzellen überdecken kann. Die Durchmusterung eines Präparates dauerte ca 20–30 Minuten, für jede Sputumprobe des Patienten wurden bis zu 10 Objektträger angefertigt.

Erkilic verglich in seiner Studie die Ausstrich- mit der Zellblockmethode. Er konnte eine deutlich niedrigere Sensitivität mit ersterer von 69,4 % versus 84,4 % erreichen. Jedoch empfahl er zur Steigerung der Sensitivität der Sputumzytologie beide Verfahren zu kombinieren. Dabei stellte er einen Vorteil der Ausstrichmethode her-

aus, die eine bessere Erkennbarkeit von Kern und Zytoplasma der Zellen bietet [18]. Die von einigen Autoren verwendete Ausstrichmethode [26, 70, 74, 77] gilt gegenüber anderen Aufbereitungsmethoden wie der Paraffineinbettungsmethode nach Kahlau, die ebenso von Zytologen [49] bevorzugt wird, oder der Saccomanno Methode als gleichwertig [84]. Für das Zellblockverfahren ist ein Mikrotom notwendig, welches nicht generell in einem klinischen zytologischen Labor vorhanden ist. Nachteilig ist weiterhin die durch die Schnittmethode artifiziell veränderten Zellen und Zellverbände [107]. Rizzo et al. konnten in einer Studie eine höhere Ausbeute an verdächtigen Zellen durch die Saccomanno Methode erreichen [81]. Eine alternative Aufbereitung bietet die Verwendung von Dithiothreitol®, die Zellen mit einem transparenten Hintergrund gut sichtbar macht, jedoch einen erheblichen Arbeitsaufwand fordert [96].

Die häufig durchgeführte und empfohlene Färbung für die Exfoliationszytologie ist die von Papanicolaou entwickelte Färbung. Dazu bedarf es aber eines hohen Zeitaufwandes. Weiterhin steht diese Färbung nicht in jedem klinischen Labor zur Verfügung. Die von uns gewählte schnellere und weniger aufwendige Giemsa-Färbung mit 20 Minuten Dauer ist für die Schnelldiagnostik wie allgemein bekannt besser geeignet. Die Giemsa-Färbung zu verwenden, war nicht nur wegen des Material- und Zeitfaktors Voraussetzung, sondern auch, da es sich um ein in dieser Klinik etabliertes Verfahren mit großer Routine und Erfahrung handelte. Diese Vorgehensweise wird im allgemeinen empfohlen [11, 26, 42, 50]. Diese Färbemethode ließ eine ausreichende Differenzierung von Kern und Zytoplasma zu und bot eine gute Abgrenzung zu anderen Bestandteilen des Respirationstraktes wie zum Beispiel von Pilzen. Bekannte Nachteile sind eine gewisse Milieuempfindlichkeit, ungenügende Transparenz und zytolytische Veränderungen und Verklumpungen durch die vorbereitende Trockenfixation der Präparate [107].

4.1.4 Einstufung und zytologische Einteilung der Ergebnisse

Die in Tabelle 1 des Kapitel 2.2 aufgezeigte vereinfachte Einstufung der Sputumergebnisse in Anlehnung an Zimmer [107] erwies sich als praktikabel. Nützlich bei dieser Wahl waren die Erfahrungen aus einer Vergleichsstudie von Holiday et al. zwischen mehreren Laboratorien und verschiedenen Untersuchern, die verdeutlicht,

dass ein zytologische Einteilung mit 6 Kategorien sich eher nachteilig auf die Ergebnisse auswirken kann [32]. Einige Autoren benutzen das für die Exfoliationszytologie übliche Schema nach Papanicolaou, welches in seinen 5 Kategorien, bezogen auf einen Tumortyp, den verschiedenen Zellformen und -veränderungen des Bronchialepithels und damit dem klinischen zytologischen Anspruch nicht gerecht werden kann [50]. Andere Untersucher gleichen dieses Schema ihren eigenen Ergebnissen an [102]. Zur zytologischen Einteilung der Bronchialkarzinome in dieser Arbeit wurde die nach Obiditsch-Mayer gewählt [50] (siehe Kapitel 1.10.1). Diese ist übersichtlich und an die histologische Einteilung der Bronchialkarzinome der WHO angepasst [63].

4.2 Epidemiologische Aspekte

4.2.1 Geschlechtsverteilung und Rauchgewohnheiten

Es wurden in dieser Arbeit insgesamt 58 Männer und 21 Frauen in die Studie eingeschlossen. Es handelte sich um eine zufällige Verteilung, da alle Patienten bei Verdacht auf einen Lungentumor untersucht wurden. Betrachtet man die Gruppe der 52 Patienten mit primären Bronchialkarzinomen, ergab sich ein Verhältnis von männlich zu weiblich von 3,3 : 1. Das entspricht in etwa der in der Literatur angegebenen Geschlechtsverteilung und damit einer höheren Häufigkeit des Auftretens der Bronchialkarzinoms bei Männern [31, 62, 51, 97].

Der höhere Anteil der Erkrankten in dieser Gruppe lag bei den Rauchern mit 71,2 % im Vergleich zu den Nichtrauchern mit 28,8 %. Dies widerspiegelt die ursächliche Rolle des Zigarettenkonsums bei der Entstehung des Bronchialkarzinoms. Diskutiert wird auch die steigende Zahl an Frauen, die aufgrund ihres veränderten Rauchverhaltens an einem Bronchialkarzinom erkranken [1]. Diese Untersuchungen konnten erwartungsgemäß diesen Trend nicht zeigen, der größte Teil an den rauchenden Patienten waren Männern (89,2 %).

Unter den Nichtrauchern ergaben sich keine Unterschiede in der Geschlechtsverteilung. Es können neben Zigarettenkonsum ebenso andere Faktoren wie zum Beispiel berufsbedingte Noxen (Asbest, Uran) eine Rolle bei der Entstehung des Bronchialkarzinoms spielen [29].

4.2.2 Diskussion der Altersstruktur

In der Altersgruppe der über 55-jährigen bis 75-jährigen erkrankte die größte Anzahl der Patienten an einem Bronchialkarzinom. Zu erwähnen ist hier ein Altersgipfel zwischen dem 66.–75. Lebensjahr. Dies deckt sich auch mit den Beobachtungen anderer Autoren [21, 25, 68, 39]. Eine Arbeit von Liang et al. zeigte ein mittleres Erkrankungsalter von 54 Jahren mit einem Gipfel zwischen dem 50.–59. Lebensjahr [51].

4.2.3 Die Häufigkeit der klinischen Merkmale

Aus Tabelle 4 des Kapitels 3.3 geht hervor, dass Symptome wie Husten, Auswurf und Dyspnoe in der Anamnese der erkrankten Patienten sowohl in der Karzinom- als auch in der Nicht-Karzinom-Gruppe gleichermaßen häufig vorkamen. Dabei handelt es sich um unspezifische Symptome, die nicht zwingend auf das Vorhandensein eines Bronchialkarzinoms hinweisen. Diese Symptome treten jedoch besonders bei zentral gelegenen malignen Lungentumoren auf, die häufig Irritationen des Bronchialsystems hervorrufen. Diskutiert wird, dass es sich dabei oft um kleinzellige Bronchialkarzinome handelt, die häufig zentral lokalisiert sind [106]. Eine Hauptschwierigkeit bei der frühen Diagnostik dieser Erkrankung sind das Fehlen spezifischer Symptome. Bereits bei der Hälfte aller diagnostizierten Patienten kann man zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen und damit eine fortgeschrittene Tumorerkrankung feststellen [72, 98]. So werden 65–80 % der Bronchialkarzinome erst ab Stadium III b diagnostiziert, wenn keine kurative Therapie mehr möglich ist [7]. Sekundäre Symptome, wie eine obere Einflusstauung und Thoraxschmerzen, sind bereits Ausdruck einer Tumormanifestation mit Metastasenentstehung [103]. Empfohlen wird eine weiterführende Diagnostik, wenn Beschwerden wie ein anhaltender Husten des Patienten über drei Wochen kombiniert mit oder ohne anderen Symptomen wie Leistungsinsuffizienz und Gewichtsabnahme und die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe (Raucher, chronische pulmonale obstruktive Erkrankungen) auftreten. Weiterhin sollte bei einer therapieresistenten Pneumonie ebenso an ein Bronchialkarzinom gedacht werden, da diese zu poststenotischen Entzündungen führen können [105].

4.3 Falsch positive Diagnosen

In dieser Arbeit wurde ein falsch positiver Befund erhoben. Das sind 1,3 %, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv. In diesem Fall wurden im Sputum Zellen gefunden, die Kriterien der Malignität aufwiesen und als Plattenepithelkarzinom mit Verhornung interpretiert wurden. Weitere Untersuchungsergebnisse sind im Kapitel 3.4.1 dargestellt. Unter der veranlassten antibiotischen Therapie bildeten sich die Befunde vollständig zurück, so dass anhand des klinischen Verlaufes ein maligner Prozess ausgeschlossen wurde. Als Ursache für die Fehlinterpretation des Zellbefundes kommt sicherlich der schwer entzündliche Prozess in Betracht, der zu reaktiven Zellveränderungen geführt hat. Eine zytologische Untersuchung ermöglicht nicht die Beurteilung des Verhaltens eines Prozesses zu seiner Umgebung, das liegt in der Natur dieses Untersuchungsverfahrens. Der vorliegende Fall zeigt, dass für die Interpretation eines zytologischen Befundes immer eine exakte Kenntnis der Klinik notwendig ist. Auch sollten bei solchen Fällen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um z. B. im Verlauf ein okkultes Karzinom auszuschließen.

Die Zahlen der falsch positiven Diagnosen, das bedeutet, in der zytologischen Sputumuntersuchung wurden Tumorzellen beschrieben ohne jeglichen Nachweis eines Tumors, reichen in der Literatur von 0 bis 24 % [38, 48, 69, 100, 102]. Als Ursachen werden immer wieder reaktive Veränderungen des Bronchialepithels durch chronische Entzündungen und obstruktive Lungenerkrankungen angeführt [24]. Es kommt zur Überbewertung intraepithelialer Läsionen, Plattenepithelmetaplasien, Zelltypen sowie des Carcinoma in situ [61, 86, 102]. In einer Arbeit von Saito et al. wurden in Sputumuntersuchungen Tumorzellen nachgewiesen, jedoch diagnostizierte man neben Bronchialkarzinomen auch Karzinome der Nasennebenhöhlen, der Schilddrüse, des Larynx und Mesopharynx [85]. Aus diesem Grund spielt generell die enge Zusammenarbeit des Zytologen mit dem Kliniker eine große Rolle. In zwei Fallbeschreibungen von Ritter et al. wurden durch die zytologischen Untersuchungen des Sputums und der Abstriche von Bürste und Bronchoalveolären Lavage (BAL) falsch positive Diagnosen eines Plattenepithelkarzinoms gestellt. Es handelte sich aber histologisch einerseits um eine Plattenepithelmetaplasie und im anderen Fall um ein Non-Hodgkin-Lymphom. Gleichzeitig unterstreicht der Autor die Fehlinterpretationen von Plattenepithelmetaplasien als Plattenepithelkarzinom und degenerative Lymphozyten als kleinzelliges Bronchialkarzinom [79]. Lawther et al. wie-

sen in einem Fallbericht auf eine falsche Diagnose eines Adenokarzinoms durch die Sputumzytologie hin. Im Resektionspräparat wurde aber ein Lungeninfarkt nachgewiesen [47]. Agusti et al. erwähnten in ihrer Arbeit einen falsch positiven Befund, bei dem es sich um einen pseudoinflammatorischen Tumor gehandelt hatte [2]. Weitere Ursachen falsch positiver Diagnosen, neben den vielen Reaktionsformen des Bronchialepithels, liegen in der mangelnden Erfahrung der Untersucher und in zytolytischen Veränderungen des Materials während der Probengewinnung und – verarbeitung [19]. Die zytolytischen Veränderungen wie Vakuolisierung, Nacktkernigkeit, Kernschwellungen und Vergrößerungen der Nukleolen werden einerseits durch die zelluläre Autolyse bedingt, denen die Zellen bis zur Aufbereitung unterliegen. Auf der anderen Seite spielen Fixations- und Präparationsartefakte eine Rolle bei Fehlinterpretationen der Zellen [107]. Eine Vermeidung oder Reduktion falscher Diagnosen kann durch die Einbindung eines zweiten Untersuchers, die Korrelation mit klinischen Gesichtspunkten und eine weiterführende Diagnostik erreicht werden.

Eine weitere Ursache falsch positiver Diagnosen sind das okkulte Karzinom und das Carcinoma in situ. Ersteres bietet Tumorzellen im Sputum, ist aber röntgenologisch und durch invasive Methoden nicht nachweisbar. Beim Carcinoma in situ handelt es sich um ein auf die Bronchialwand lokal beschränktes, nicht infiltrativ wachsendes Karzinom [66]. In einer Studie von Melamed et al. wurde unter 4000 männlichen Zigarettenrauchern in 7 Fällen Tumorzellen bei einem Carcinoma in situ sowie ein bereits beginnendes Tumorwachstum nachgewiesen. Bei 9 Männern wurde ein Bronchialkarzinom ohne radiologischen Nachweis festgestellt. Die Diagnose des Karzinoms durch eine Bronchoskopie konnte erst innerhalb von 1–18 Monaten gestellt werden [58]. Nasiell et al. erwähnten in einer Studie ein Diagnoseintervall zwischen der positiven Sputumuntersuchung und der Feststellung durch radiologische, bronchoskopische und/oder histologische Untersuchungen von 2 Monaten bis 9 Jahren [67]. In einer Arbeit von Saccomanno et al. konnten bei 9 von 24 Fällen von Uranarbeitern über Jahre atypische Metaplasien des Bronchialepithels nachgewiesen werden, die später als Karzinome klinisch manifest wurden [83]. Aus diesem Grund sollten bei solchen Fällen eine weiterführende Diagnostik und Kontrollen erfolgen sowie mit neueren Verfahren, wie der quantitativen Zytometrie und Autofluoreszenzbronchoskopie, kombiniert werden [46].

4.4 Diskussion der Karzinom-Gruppe

4.4.1 Häufigkeiten des histologischen Typs und Lokalisation der Bronchialkarzinome

Die in dieser Studie trotz kleiner Fallzahl von insgesamt 52 primären Bronchialkarzinomen diagnostizierte hohe Anzahl von nichtkleinzelligen mit 75 % und das geringere Vorkommen von kleinzelligen Bronchialkarzinomen mit 17,3 % deckt sich mit den Angaben in der Literatur. Es werden die Häufigkeit der nichtkleinzelligen mit 75–80 % und der kleinzelligen Tumore mit 15–25 % angegeben [44, 63, 106].

Der häufigste histologische Typ der nichtkleinzelligen Karzinome war das Plattenepithelkarzinom mit 46,2 %, die hauptsächlich zentrale Lage im Bronchialsystem (11 von 18 Fällen) wurde ebenso wie die vornehmliche zentrale Lokalisation des kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit 6 von 9 Fällen in der Literatur bestätigt [76]. Das Adenokarzinom war in dieser Arbeit mit 25,6 % der zweithäufigste Tumor und lag gleichermaßen zentral und peripher. In einer Untersuchung von Tanaka et al. von 154 Patienten war das Adenokarzinom mit 75 Fällen der häufigste Tumor [95]. Diskutiert wird eine steigende Inzidenz dieses Tumortyps, welcher hauptsächlich Frauen betreffen soll, die nicht rauchen [62, 63, 76].

4.4.2 Vergleich der Sputumzytologieergebnisse mit dem durch die invasiven Verfahren verifizierten histologischen Typ sowie dem Ort des Tumorgeschehens

Die in dieser Studie erreichte Zahl von 29 zentralen und 23 peripheren Bronchialkarzinomen entspricht nicht den in der Literatur angegebenen Daten. Möglicherweise lag es an der geringen Fallzahl. Allgemein wird die Häufigkeit der zentralen Bronchialkarzinome mit 70–80 % und der peripheren Bronchialkarzinomen mit 20–30 % beziffert [30]. Eine Ursache dafür ist das häufigste Vorkommen von Plattenepithelkarzinomen und des kleinzelligen Karzinoms mit vorwiegend zentraler Lokalisation. Beide Karzinomtypen entstehen besonders dort, wo die Konzentration von Noxen wie Nikotin im Bronchialsystem am höchsten ist [76].

Durch die zytologische Sputumuntersuchung gelang in dieser Arbeit der Nachweis

von malignen Zellen bei allen diagnostizierten Bronchialkarzinomen in 53,8 % der Fälle. Die höchste Zahl positiver Befunde lag bei den zentralen Bronchialkarzinomen mit $n = 18$, das sind 62,1 %. Kawachi et al. konnten in einer Studie mit 103 Patienten eine höhere Ausbeute von positiven Diagnosen, 84,9 % bei zentralen gegen 57,1 % bei peripheren Bronchialkarzinomen, erreichen. Es wurde aber die zentrale Lokalisationsgrenze oberhalb der Subsegmentbronchien festgelegt [39]. In dieser Studie wurde die bronchoskopische Sichtbarkeit der Tumoren als Kriterium angegeben. Einige Autoren stellten eine erhöhte Trefferquote an Tumorzellen in Bezug zur zentralen Lage der Bronchialkarzinome fest [69, 88]. Andere Studien wiederum zeigen in der erreichten Sensitivität der Sputumzytologie keine Abhängigkeit von der Tumorklassifikation [8, 16].

Erwartungsgemäß gelang in Bezug auf den histologischen Typ der Nachweis von Tumorzellen am häufigsten beim Plattenepithelkarzinom, dem nichtkleinzelligen Karzinom ohne nähere Typisierung und dem kleinzelligen Karzinom. Ähnlich Ergebnisse erzielten Arbeiten anderer Autoren [37, 102]. Die besseren Ergebnisse bei Plattenepithelkarzinomen und kleinzelligen Karzinomen liegen in der hohen Exfoliationstendenz dieser Tumortypen [90].

Liang et al. konnten in Untersuchungen von 161 Patienten eine höhere Ausbeute von Plattenepithelkarzinomen und kleinzelligen Karzinomen und eine geringere Trefferzahl von Adenokarzinomen nachweisen [51]. In diesen Untersuchungen konnten nur 3 von 10 Adenokarzinomen als maligne erkannt werden. Eine Erklärung dafür kann die spärliche und nur zeitweise Exfoliationstendenz dieser Tumortypen sein. Aus diesem Grund werden mehrere Untersuchungsreihen empfohlen [19]. Dass ein Tumornachweis auch bei peripheren Bronchialkarzinomen auch zu einem geringen Teil gelingen kann, zeigen die Ergebnisse. Es konnten in 43,5 % der peripher gelegenen Tumoren maligne Zellen gefunden werden. Wenn man die seltenen und auch durch die Sputumzytologie kaum nachweisbaren Karzinome wie das adenozytische, anaplastisch sarkomatoide Karzinom und der Karzinoidtumor aufgrund kleiner Fallzahlen ($n = 3$) vernachlässigt, ergibt sich eine gleiche Anzahl von nicht diagnostizierten peripheren Bronchialkarzinomen. Ein tragende Rolle der Sputumzytologie bei der Diagnostik peripherer Bronchialkarzinome stellte Sing et al. in einer Studie heraus. Dabei konnte eine höhere Sensitivität der Sputumzytologie gegenüber der Bürste bei der Bronchoskopie erreicht werden [92].

Es ist allgemein bekannt, dass durch zytologische Sputumuntersuchungen auch

periphere Bronchialkarzinome erfasst werden können [38]. Untersuchungen von Agusti und Mitarbeitern zeigten eine Sensitivität bei peripheren Bronchialkarzinomen von 48 % [2]. Castella et al. konnten in einer Studie zur Untersuchung von postbronchoskopischen Sputumproben 25 % der peripheren Bronchialkarzinome nur durch diese Methode nachweisen [12].

4.4.3 Falsch negative Diagnosen

Die Rate der falsch negativen Resultate lag in dieser Arbeit bei 43,1 % in Bezug auf die 58 Patienten der Karzinom-Gruppe. Es handelte sich um 24 Patienten mit primären Bronchialkarzinom und um einen Fall aus der Gruppe der malignen Zweittumoren. Bei den primären Bronchialkarzinomen waren es 11 zentrale und 13 peripher gelegene Tumoren. Es wurden in jeweils 7 Fällen das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom sowie in jeweils 3 Fällen das nichtkleinzellige Karzinom ohne nähere Typisierung und das kleinzellige Karzinom nicht als maligne erkannt. Diese Ergebnisse könnten auf die Unabhängigkeit zwischen Lokalisation des Tumors sowie dem histologischen Tumortyp und der Trefferquote an Tumorzellen schließen lassen. Unter die falsch negativen Diagnosen zählen ebenfalls in zu vernachlässigender Anzahl die selten Tumoren, wie das adenozytische Karzinom, das anaplastisch sarkomatoide Karzinom und der Karzinoidtumor. Das adenozytische Karzinom zeichnet sich durch eine schlechte bzw. gänzlich fehlende Exfoliation aus. Endoskopisch ist es in der Regel durch eine Vorwölbung intakter Bronchialschleimhaut charakterisiert und kann nur durch eine tiefe Probeexzision oder Nadelbiopsie diagnostiziert werden. In der Gruppe der malignen Zweittumoren konnte durch die zytologische Sputumuntersuchung ein Fall nicht geklärt werden. Es handelte sich um die peripher gelegene Metastase eines Nierenzellkarzinoms, siehe Kapitel 4.3.5. Zu beachten ist die geringe Fallzahl der Studiengruppe, aufgrund dessen auf die Auswertung zwischen Tumorstadium (TNM) und Sputumzytologieergebnissen verzichtet wurde. Weiterhin sollte man beachten, dass von den 52 Fällen der Bronchialkarzinome 7 Tumore so peripher gelegen waren, dass nur durch eine Operation mit Probeentnahme die Diagnose gestellt werden konnte. Es war nur in einem Fall die Sputumzytologie in der Lage, den Tumortyp zu ermitteln. Für falsch negative Diagnosen gibt es weiterhin laut vieler Autoren mehrere Ursachen, die auch für die-

se Arbeit in Betracht kommen und mehr oder weniger zu beeinflussen waren:

1. Häufig genannt werden Stenosen, Kompressionen und Obstruktionen sowie Entzündungen des Bronchialsystems. Die pathologischen Zellen des eitrigen oder blutigen Sputums können die Tumorzellen im Präparat überdecken [42, 107].
2. Die vorwiegend periphere Lage eines Tumortyps oder die spärliche Exfoliationsneigung, wie die des Adenokarzinoms, kann die Diagnose erschweren [77].
3. Das Vorkommen von unzureichendem Material, welches nicht aus dem Bronchialsystem, sondern aus dem oberen Respirationstrakt stammt, kann die Ausbeute an verwertbaren Proben vermindern. Einige Autoren geben dabei die Rate von falsch negativen Diagnosen zwischen 9,7 bis zu 40,3 % an [15, 16, 23]. Bezugnehmend auf Tabelle 10 des Kapitels 3.6 waren es im Vergleich zu den richtig positiven Diagnosen ungefähr die gleiche Anzahl der Patienten, die nur an einem Tag und eine geringere Menge an Patienten die an 2 Tagen eine ausreichende Sputumqualität hatten.
4. Eine weitere Rolle spielt das vorwiegend intramuköse Wachstum von kleinzelligen und undifferenzierten Tumoren, so dass keine Tumorzellen abgehustet werden können. Ebenso bekannt ist die leichte Vulnerabilität von Karzinomzellen kleinzelliger Bronchialkarzinome, die auf dem Weg durch das Bronchialsystem stärker der Zytolyse unterliegen als andere Tumore. In Präparaten kann die vermehrte Nekroseneigung von Plattenepithelkarzinomen mit viel untergegangenen Zellmaterial die Tumorzellsuche erschweren [107].
5. Weiterhin können durch eine unsachgemäße technische Aufbereitung der Sputumproben eine Autolyse und Degeneration der Karzinomzellen entstehen [42].

Nach unseren Erfahrungen ist die in dieser Arbeit erreichte Prozentzahl von falsch negativen Diagnosen vor allem auf die nur an 2 Tagen durchgeführten Untersuchungen zurückzuführen sowie auf weitere methodische Probleme. Böcking et al. schließen durch eigene Arbeiten und in einer Vergleichsstudie anderer Autoren eine Abhängigkeit der Trefferquote vom Tumortyp, der Lokalisation und dem Tumorstadium aus und sehen eine Verbesserung der falsch negativen Raten in einer ausrei-

chenden Zahl an mindestens 3 Untersuchungstagen [8].

4.4.4 Diskussion über die Ergebnisse zytologischer Typisierungen im Vergleich zum histologischen Typ

Für die Entscheidung zur Therapieeinleitung ist die zytologische und histologische Untersuchung mit der Differenzierung in kleinzellige und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome notwendig. Diesen Anspruch erhebt natürlich auch die Sputumzytologie. In 92,8 % der Fälle war durch die zytologische Sputumuntersuchungen diese Differenzierung möglich. Eine wesentliche Ursache einer eingeschränkten Typengenauigkeit sind autolytische Zellveränderungen der Tumorzellen im Sputum. Ein Nachteil der Zytologie und vor allem der Sputumzytologie ist die beschränkte Beurteilung des Tumors, das heißt, es können durch beide Verfahren nur Zellen untersucht werden. Die Histologie dagegen ermöglicht die Beurteilung des umliegenden Gewebes. So entstehen Differenzen in der Typisierung bei Kombinationstumoren, die zum Beispiel aus kleinzelligen Anteilen und Zellen eines Plattenepithelkarzinoms bestehen [61]. Truong und Mitarbeiter fanden in einer Arbeit die größte Typengenauigkeit bei Sputumuntersuchungen beim Plattenepithelkarzinom (93 %) und kleinzelligen Karzinom (89 %) heraus. Weiterhin wurde einerseits das unterschiedliche Färbeverhalten des Zytoplasmas der einzelnen Tumoren und andererseits die histologische Heterogenität (bis zu 30 %) der Bronchialkarzinome sowie deren Schwierigkeiten in der Unterscheidung der Differenzierungsgrade herausgestellt [102]. Einige Zytologen konnten in Untersuchungen eine Übereinstimmung zwischen Sputumzytologie und Histologie von 80–84 % erreichen, dabei lag die höchste Rate bei den Plattenepithelkarzinomen und kleinzelligen Karzinomen vor den Adenokarzinomen [42, 69]. Im allgemeinen ist aufgrund der Heterogenität und Variationsbreite der Bronchialkarzinome zu einem Drittel der Fälle eine Subtypisierung der nichtkleinzelligen Karzinom durch Zytologie und Histologie nicht möglich. Um eine Optimierung in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms zu erreichen, wird eine Kombination aus zytologischen und histologischen Untersuchungsverfahren empfohlen [26, 98].

4.4.5 Sputumzytologieergebnisse der Gruppe der malignen Zweittumoren und Tumorrezidive

Die zum Restaging nach Behandlung eines Bronchialkarzinoms eingewiesenen Patienten wurden ebenfalls der zytologischen Sputumuntersuchung zugeführt. In allen 3 Fällen konnten maligne Zellen nachgewiesen werden. Die Sputumzytologie könnte in solchen Fällen als Zusatzuntersuchung, falls der Patient keiner invasiven Diagnostik zugeführt werden kann, zur Verfügung stehen.

Bei der Suche nach Metastasen eines Primärtumors kann die zytologische Untersuchung des Sputums nur eingeschränkt hilfreich sein, da nur 40–50 % der Lungenmetastasen Tumorzellen exfolieren. Am häufigsten exfolieren Metastasen vom Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, von Adenokarzinomen des Kolons und der Mamma sowie von Lymphomen und Leukämien [107]. Truong und Mitarbeiter konnten bei peripheren Bronchialkarzinomen und Metastasen eine höhere Sensitivität von 80 % bei der Bronchoskopie mit Probenentnahme mittels Bürste im Gegensatz zur Sputumzytologie von 60 % erreichen [102, 20]. Die transthorakale Feinnadelbiopsie ist dafür wohl das erfolgreichere Verfahren [14].

So sollte das negative Ergebnis der Suche nach Tumorzellen im Sputum einer peripher gelegenen pulmonalen Metastase eines Nierenzellkarzinoms sowie das nicht eindeutige Ergebnis der Sputumzytologie beim Fall des Morbus Hodgkin entsprechend gewertet werden. Im letzteren Fall konnte erst der operative Eingriff eine Diagnose sichern. Manoharan konnte 1984 bei 2 Fällen von pulmonalen Metastasen eines Non-Hodgkin-Lymphoms Lymphomzellen im Sputum nachweisen [52]. Es ist eine große Herausforderung und bedarf eines erfahrenen Zytologen, bei Non-Hodgkin- und Hodgkin-Erkrankungen mit primärer oder sekundärer pulmonaler Beteiligung Lymphomzellen von reaktiven Lymphozyten zytologisch zu unterscheiden [14]. Bei dem Patienten mit trachealer Fistel eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus war die Sputumzytologie hilfreich. Durch die Bronchoskopie konnte der Tumor eindeutig identifiziert werden. Die Tumorgenese war über einen längeren Zeitraum bekannt. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten und des vorliegenden Zellbefundes konnte auf eine erneute Bronchoskopie verzichtet werden.

4.5 Sensitivität und Spezifität

In der vorgelegten Arbeit konnten bei 79 Patienten mit der zytologischen Sputumuntersuchung von 2 Tagen eine Sensitivität von 57 % und eine Spezifität von 95 % erreicht werden. Der positive prädiktive Wert betrug 97 %, der negative prädiktive Wert lag bei 44,0 %. In der Literatur schwanken die Sensitivitätswerte erheblich zwischen 22 % und 85 % [2, 3, 8, 15, 16, 51, 74, 75, 88, 36, 37, 95]. Die Ursachen sind multifaktoriell und liegen an den unterschiedlichen studieneigenen Untersuchungsmethoden, den Präparationstechniken, verschiedenartigen Problemstellungen, am Patientengut und an den Erfahrungen der Zytologen. Erkilic et al. konnten z.B. mit der Ausstrichmethode eine Sensitivität von 69,4 % und mit der Zellblockmethode von 84,4 % sowie eine Spezifität von 99,5 % versus 100 % erreichen [18]. Murray et al. (5%) und Gledhill et al. (36%) untersuchten in ihren Studien mit erreichten Sensitivitäten von 5 % und 36 % entweder zu wenig Patienten mit Bronchialkarzinomen oder hatten nur eine geringe Anzahl von Proben zur Verfügung [24, 64].

Die ermittelte Sensitivität von 57 % liegt unterhalb der von einigen Autoren berechneten Mittelwerte aus vielen Studien von 64,5 % [8] und 66 % [80]. Die hohe Spezifität mit 95 % ähnelt der von beiden Autoren angegeben von 97,9 – 99 %. Dies und der erzielte positive prädiktive Wert von 97% sprechen für die Zuverlässigkeit dieser Methode, wenn Tumorzellen diagnostiziert wurden, der Patient an einem Bronchialkarzinom erkrankt war. Die falsch positive Rate lag bei nur 1,3 %.

Der die niedrige Sensitivität und den negativen prädiktiven Wert von 44% erheblich beeinflussende Faktor, die hohe Zahl an falsch negativen Diagnosen von 43,1 %, wird in Kapitel 4.3.3 kritisch bewertet. Zusätzlich spielen die geringe Fallzahl der Studie mit 79 Patienten und die nur an 2 Tagen durchgeführten Untersuchungen eine große Rolle an der mäßigen Ausbeute an malignen Befunden. Augusti et al. ermittelten in einer Studie über die zytologische Sputumuntersuchung von peripheren Bronchialkarzinomen ähnliche Ergebnisse [2].

4.6 Diskussion des Bildanhangs

Die Bilder 1 und 2 (jeweils A und B) demonstrieren Zellbilder, die man häufig bei zytologischen Sputumuntersuchungen findet. Die primäre Einordnung eines Präparates als wertvoll und auswertbar richtet sich nach dem Auffinden von Alveolarmakrophagen. Diese exfolieren mit oder ohne Phagozytose von den Alveolarwänden in die Alveolarräume. Durch die Phagozytose von endogenen und exogenen Partikeln erscheint das Zytoplasma in der Giemsa-Färbung oft schmutzig grau-blau. Typisch ist auch die straßenartige Lagerung der Zellen im Ausstrich. Das vakuolierte Zytoplasma ist Ausdruck einer Beladung mit Cholesterinpartikeln [107]. Flimmerzellen, als Bestandteil des Bronchusepithels, waren wie in den Abbildungen 2 A und B gezeigt, in den Präparaten eher selten zu finden. Das liegt daran, dass diese Zellen vorwiegend der Autolyse zum Opfer fallen [50]. Entzündungszellen wie Granulozyten und Monozyten treten eher häufig und in größeren Mengen auf und stellen vor allem bei der von uns verwendeten Ausstrichmethode ein erhebliches Problem dar, da sie das Zellbild zusätzlich zum Schleim überlagern. Die Lymphozyten hingegen sollten besonders Beachtung finden, um sie von Zellen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms zu unterscheiden. Pilzfäden (siehe Abbildung 1B) sind nicht nur im Sputum zu finden, welches aus dem oropharyngealen Bereich stammt, da *Candida* zur normalen Mundflora gehört, sondern auch bei Patienten mit chronischen Entzündungen mit langer Antibiotika- oder Kortikoidanamnese sowie bei immunsupprimierten Patienten. Die in den Bildern 1A, 3A und 3B sichtbaren Plattenepithelien stammen aus den oberen Atemwegen, am ehesten aus dem Mundbereich. Das Zytoplasma der oberflächigen Zellen der Mundschleimhaut ist im Vergleich mit den Epithelzellen der tieferen Atemwege in der Giemsa-Färbung hellblau bis leuchtendblau angefärbt und fast transparent. Die Kerne sind klein, rund oval und oft pyknotisch. Diese Zellen kommen im Sputum häufig vor, weil sie ebenso wie andere Zellen expektoriert werden. Weitere Zellen des Plattenepithels wie die der Intermediärzone oder die Basalzellen besitzen weniger Zytoplasma und liegen vor allem in Verbänden vor. In den Bildern 3 A und B sieht man typische Präparate von Sputumproben mit unzureichender Qualität. Der Hintergrund erscheint durch den Speichel des Patienten wässrig. Alveolarmakrophagen sind nicht zu finden.

Der Zellbefund der Abbildung 4 wurde als Plattenepithelkarzinom mit Verhornung interpretiert. Es handelt es sich um eine falsch positive Diagnose. Die weiteren Un-

tersuchungsergebnisse und Interpretationen sind in Kapitel 3.4.1 sowie 4.3 dargestellt. In der Giemsa-Färbung erscheint das Zytoplasma verhornender Tumorzellen als stahlblau. Diese abnormen Formen der Zellen, wie z.B. die einer Kaulquappenzelle ähnliche (mit einem Pfeil gekennzeichnet), kann ein Hauptkriterium für Malignität sein [11]. Die Zellkerne sind zum Teil pyknotisch und hyperchromatisch. Nukleolen sind nicht zu erkennen, diese stellen aber auch nur ein Malignitätskriterium dar, wenn sie abnorm verändert sind. Die Zellkerne sind von unterschiedlicher Größe. Der hier dokumentierte Befund lässt auch retrospektiv keinen Zweifel an der Malignität. Bei fehlendem Nachweis eines malignen Tumors handelt es sich aber offensichtlich als Folge der Entzündung um schwer dysplastisch veränderte Zellen. Die Bilder 5 A und B sowie 6 A und B zeigen typische Zellbilder von kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Das charakteristische der Tumorzellverbände ist die mosaikartige Lagerung der Zellen zueinander, das sogenannte moulding. Jedoch stellt das kein absolutes Malignitätskriterium dar [11]. Differentialdiagnostisch kommen auch Kernansammlungen von degeneriertem Zylinderepithel oder Basalzellen in betracht, es fehlen aber die Kernpolymorphie und das Ineinanderschachteln der Zellen. Ebenso typisch ist auch der Zytoplasmamangel, so dass man von Nacktkernigkeit spricht. In der Giemsa-Färbung sind die Kerne oft blassrot oder rosafarben, spricht pink-staining, angefärbt, wie es in den Bildern 5 A sowie 6 A und B zu sehen ist. In Bild 5 B ist das Chromatin der Zellkerne retikulär und teilweise vakuolisiert. Dies ist auf Chromatinverklumpungen zurückzuführen [107].

Repräsentanten des verhornenden reifen Plattenepithelkarzinoms sind in den Bildern 7 C und D zu erkennen. In der Giemsa-Färbung ist das Zytoplasma der Tumorzellen stahlblau, in der häufig verwendeten Papanicolaou-Färbung leuchtend orange. Dieser Tumortyp ist von Formenreichtum geprägt, Schlangenzellen und Kaulquappenzellen sind nur einige Beispiele. Die Kerne sind pyknotisch und strukturlos. Diese Einzelzellen exfolieren häufig von den oberflächigen Schichten des Tumors. Jedoch sollte differenzialdiagnostisch an Plattenepithelmetaplasien gedacht werden. Die Kerne sind nicht hyperchromatisch und in Form und Größe relativ gleich, siehe Bild 4. Der Kannibalismus zweier gleicher Tumorzellen, wie in Bild 7 A zu sehen, ist immer pathologisch und ein Malignitätskriterium. Nach dem Stadium der Adhäsion, folgt das Verschlingen der Tumorzelle durch eine andere bis zur kompletten Auflösung. Der Tumorzellverband der Bilder 8 A und B stammt möglicherweise aus den tieferen Schichten. Die Tumorzellen sind von basalzellartiger

oder polygonaler Form. Die Wände der Kerne sind hyperchromatisch, erscheinen auch perlschnurartig verdichtet. Nukleolen sind deutlich zu erkennen. Das Chromatinstmuster ist grobschollig. Die Zellgrenzen sind unscharf [11, 107].

Die in den Bildern 9 A bis D abgebildeten Tumorzellverbände wurden als nichtkleinzelliges Karzinom eingestuft. Die Zellen erfüllen die Kriterien der Malignität. Dass es sich zytologisch um ein Adenokarzinom handeln könnte, lässt sich aus Bild 9 A ableiten. Deutlich erkennt man die exzentrische Lage der Kerne mit ovaler bis nierenförmiger Form. Das Zytoplasma ist weit, basophil und wolkig. Die Zellverbände liegen azinusartig vor [50]. Die zytologische Untersuchung des bronchoskopisch gewonnenen Materials erbrachte den Nachweis von Tumorzellen eines nichtkleinzelligen Karzinoms, eine histologische Aufarbeitung des Materials wurde nicht durchgeführt.

4.7 Schlussfolgerungen

Die Sputumzytologie nimmt als diagnostisches Verfahren mit langer Tradition in der heutigen klinischen Routine keinen großen Stellenwert mehr ein. Mit der Einführung der Bronchoskopie und anderer Materialentnahmetechniken aus Lungenprozessen, wie die transthorakale Feinnadelbiopsie, gibt es schnellere und sensitivere Verfahren, die eine gezielte Biopsie vom Ort des Geschehens möglich machen [94, 39]. Die Bronchoskopie mit den unterschiedlichen Methoden der Probengewinnung (transbronchiale Feinnadelbiopsie, Bronchiallavage, Zangen- und Nadelbiopsie, Bürstenabstriche) und zytologischen und histologischen Untersuchungen liegt mit einer Sensitivität von 86–96 % noch hinter der von transthorakalen Feinnadelbiopsien, Thorakotomien und –skopien. Letztere besitzen jedoch ein höheres Risiko aufgrund der spezifischen Invasivität gegenüber der weniger als 0,1 %igen Mortalitätsrate bei Bronchoskopien [28, 75, 98, 103, 88, 45, 104].

Die Bronchoskopie stößt jedoch auch bei einigen Lungentumoren, die z.B. peripher gelegen sind, an ihre Grenzen. Obwohl diese peripheren Prozesse für die Sputumzytologie ebenfalls schwer zugänglich sind, kann im Einzelfall diese Untersuchungsmethode nach erfolgter Bronchoskopie ohne klärendem Ergebnis hilfreich sein. Einige Autoren konnten vor allem in der Kombination mit Bürstenabstrichen höhere Sensitivitäten erreichen [12, 53, 92]. Aus diesem Grund sollten diese Verfahren nicht konkurrierend, sondern, ausgehend von ihrer spezifischen Aussage-

kraft, gezielt und ergänzend und vor dem Hintergrund eingesetzt werden, einen sicheren Patientenkomfort zu garantieren sowie zu einer schnellen und zuverlässigen Diagnose zu gelangen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, Möglichkeiten und Grenzen der Sputumzytologie in der Routinediagnostik zu untersuchen.

Die verwendete Probenaufbereitung mit der Ausstrichmethode ist aufgrund des hohen Verunreinigungsgrades der Präparate, der einen großen Zeitaufwand zur Durchmusterung bedarf, nur mit Einschränkung zu empfehlen. Die Giemsa-Färbung, als schnelles und unkompliziertes Färbeverfahren, erwies sich günstig für einen effizienten Ablauf. Die Untersuchungen sollten an mindestens 3 Tagen erfolgen, um die Zahl der Sputumproben mit guter Qualität und die Trefferquote an exfoliierten Tumorzellen zu erhöhen. Eine weitere Möglichkeit zur Verminderung der Rate an falsch negativen und falsch positiven Diagnosen ist die Einbindung eines 2. Untersuchers und die Durchführung der Sputumzytologie in einem spezialisierten Labor beziehungsweise einer Fachklinik. Einige Autoren betonen immer wieder die für zytologische Untersuchung nötige Erfahrung und Routine sowie die direkte Einbindung des behandelnden Kliniklers [35, 69, 107, 24, 38]. Es hat sich aus unserer Sicht als günstig erwiesen, dass der klinisch tätige Zytologe auch gleichzeitig der behandelnde Arzt ist, der über eine detaillierte Kenntnis aller Befunde des Patienten verfügt.

Die sputumzytologischen Untersuchungen in dieser Studie ermöglichten eine ausreichende Differenzierung zwischen kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen. Dies ist für die Therapieeinleitung von entscheidender Bedeutung und kann bekanntlich von der Sputumzytologie mit großer Sicherheit gewährleistet werden.

Die in der Arbeit erreichte niedrige Sensitivität widerspiegelt ein entschiedenes Kriterium zum Nichteinsatz als alleiniges Verfahren in der klinische Routinediagnostik. Jedoch kann die Sputumzytologie einen entscheidenden Beitrag als Alternativverfahren bei Patienten leisten, die einer invasiven Diagnostik bei Ablehnung des Eingriffes, wegen eines schlechten Allgemeinzustandes oder bei vorliegenden Kontraindikationen nicht zugeführt werden können [43]. Ebenso bietet sich diese Methode erfahrungsgemäß zum Restaging bei Verdacht auf ein Tumorrezidiv, aber nicht bei der Metastasensuche an.

Wenngleich es bereits Untersuchungen gibt, die nicht dafür sprechen, die Sputum-

zytologie alleinig als Screeningverfahren zur Früherkennung von Bronchialkarzinomen einzusetzen, kann diese Methode in Kombination mit der Autofluoreszenzbronchoskopie und der DNS-Zytometrie an Bedeutung gewinnen.

Jedoch sind wegen des hohen Arbeits- und Zeitaufwandes dem deutliche Grenzen gesetzt [5, 65, 54, 34, 40, 73]. Ebenso könnte die Sputumzytologie simultan mit diagnostischen Verfahren, wie dem konventionellem Röntgen-Thorax, der Spiralcomputertomografie und molekularen Tests, eingesetzt werden und damit ggf. als sinnvolle Strategie hinsichtlich der Früherkennung des Bronchialkarzinoms resultieren. Dabei sind sich die Autoren über die gezielte Untersuchung von Hochrisikogruppen, wie Patienten mit langjährigem Nikotinabusus, Kanzerogenität am Arbeitsplatz, chronischen Lungenerkrankungen, einem Alter über 65 Jahren und positiver Familienanamnese einig [6, 7, 34, 40, 91, 55, 93, 99, 46]. Nicht zu vernachlässigenden Faktoren, welche dazu beitragen, warum sich noch keines dieser Verfahren im Gesundheitswesen etabliert hat, sind die Kosten und die Feststellung, dass damit die Mortalitätsrate des Bronchialkarzinoms nicht gesenkt werden kann [21, 56, 57, 72].