



LIFE - STUDIE

STUDIE ZUR FRÜHERFASSUNG DES BRONCHUSKARZINOMES MITTELS AUTOFLUORESCENZBRONCHOSKOPIE UND KONVENTIONELLER WEISSLICHTBRONCHOSKOPIE

Das vorliegende Projekt untersucht die Effizienz der Fluoreszenzbronchoskopie im Vergleich zur konventionellen Bronchoskopie in der Erfassung von Vor- und Frühstadien des Bronchuskarzinoms. Die Inzidenz, Prävalenz und Multizentrität prämaligener und maligner Läsionen einer Hochrisikopopulation sowie der natürliche Verlauf von Dysplasien werden erfasst. Die Effizienz des YAG-Lasers in der Eradikation von in situ Karzinomen (CIS) wird geprüft.

400 Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Diese werden sowohl konventionell als auch fluoreszenzbronchoscopisch untersucht und je nach initialem histologischem Befund während 5 Jahren nachkontrolliert. CIS werden unverzüglich mit dem YAG-Laser lokal behandelt und bezüglich Eradikationserfolg engmaschig nachuntersucht. Dysplasien werden je nach Schweregrad 6- oder 12-monatlich nachkontrolliert und deren Spontanverlauf erfasst.

1 THEMA DER STUDIE

In der Schweiz ist das Bronchuskarzinom die häufigste Krebsterodesursache mit einer standardisierten Sterbeziffer von 53.6 für Männer und 13.2 für Frauen im Jahre 1995¹.

Schon früh wurden Anstrengungen unternommen, die Mortalität an Lungenkrebs zu reduzieren. In den 70-er Jahren organisierte das National Cancer Institute (NCI) 3 grossangelegte Studien zur Früherfassung des Bronchuskarzinoms (regelmässige Sputumuntersuchungen und Thoraxbilder) mit über 30'000 Partizipanten [2-5]. Die Resultate waren enttäuschend. Zwar konnte das Ueberleben verbessert werden, die Mortalität wurde jedoch nicht gesenkt [6-8].

Eines der Probleme dieser Screening Studien war die niedrige Sensitivität der Untersuchungsmethoden. Die Sputum-Zytologie erreichte eine Sensitivität von 40%, und das Thoraxbild eine von 70% [9]. In der Literatur liegt die Sensitivität der Sputumzytologie zwischen 30% und 87% [10], wobei man sich im Klaren sein muss, dass dadurch praktisch ausschliesslich Plattenepithelfrühkarzinome der zentralen Luftwege erfasst werden [9].

Die Bronchoskopie ist heute die beste zur Verfügung stehende Methode, Frühstadien von Bronchuskarzinomen der zentralen Luftwege zu erfassen. Allerdings gibt es Berichte, dass auch erfahrene Untersucher während der initialen Untersuchung nur 30% der Frühkarzinome entdecken [11].

Eine neue, vielversprechende Untersuchungsmethode ist die Fluoreszenzbronchoskopie. Verglichen mit der konventionellen Bronchoskopie ist die Sensitivität, Atypien und in situ Karzinome (CIS) zu entdecken, um 50% verbessert [12-14]. Für einen breiten Einsatz im Sinne eines Screenings ist die Methode jedoch nicht genügend validiert.

Auch ist nicht bekannt, wie häufig Atypien und CIS in einer Hochrisikogruppe vorkommen und was deren Spontanverlauf ist. Sputumuntersuchungen von Uran-Bergarbeitern ergaben, dass bei persistierenden Risikofaktoren innerhalb von 3 bis 6 Jahren eine Progredienz der mässigen Atypien zum CIS stattfindet [15].

Eine weitere offene Frage ist die Behandlung des Frühkarzinoms, speziell des CIS. In Anbetracht der hohen Inzidenz an Multizentrität (syn- und metachron) von bis zu 30% [11,16,17] ist es sicher ratsam eine „gewebeschonende“ Behandlung durchzuführen. Die photodynamische Therapie (PDT), welche die Injektion einer photosensibilisierenden Substanz vor der Laserbehandlung notwendig macht, wurde wiederholt erfolgreich angewandt [18-20]. Allerdings muss diese Behandlung auf Läsionen beschränkt werden, die einen Längsdurchmesser von weniger als 10 Millimeter haben, da bei grösseren Läsionen Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidive gehäuft auftreten [19,2].

Der YAG-Laser ist für die endoluminale Resektion von Tumoren geeignet. Je nach Applikationsart kann die Tiefenwirkung variiert werden. Gegenüber der PDT besteht der Vorteil, dass keine lichtsensibilisierenden Substanzen appliziert werden müssen und dass die Behandlungszeit wesentlich kürzer ist. Dies macht eine ambulante Behandlung in Lokalanästhesie wesentlich einfacher. Es scheint daher sinnvoll, den YAG-Laser hinsichtlich seiner Wirksamkeit in der Behandlung von CIS zu prüfen.



2 ZIEL DER STUDIE

- Validierung der Fluoreszenzbronchoskopie als Instrument zur Früherfassung von Bronchuskarzinomen und deren Vorstadien. Berechnung von Sensitivität und Spezifität und Vergleich mit konventioneller Bronchoskopie. Erfassen der Inzidenz, Prävalenz und Multizentrität von Atypien, CIS und invasiven Karzinomen in einer
- Hochrisikogruppe für Bronchuskarzinom. Beobachtung des Spontanverlaufes von Atypien. Evaluation der Effizienz des YAG-Lasers in der Behandlung von CIS mit einer Längenausdehnung von ≤ 10 Millimeter.

3 METHODIK

a Einschlusskriterien

- Nikotinus = ≥ 20 pack years.
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit einem FEV1 $\leq 60\%$ der Norm.
- Aktuelles oder früher kurativ behandeltes nicht-kleinzelliges Bronchus- oder ORL-Karzinom.
- Berufs- oder starke Umgebungsexposition zu bekannten Karzinogenen (Asbest, Chrom, Nickel, Radon, Vinyl Chlorid Monomer, aromatische Kohlenwasserstoffe, Arsen etc).
- 2 oder mehr Verwandte ersten Grades mit Bronchuskarzinom.
- Zeitraum von mindestens 3 Monaten seit letzter Chemo- oder Radiotherapie.
- Allgemeinzustand, welcher ohne vermehrte Komplikationshäufigkeit eine Bronchoskopie erlaubt (keine schweren und instabilen kardiovaskulären Begleiterkrankungen).
- Einverständniserklärung verstanden und unterschrieben

b Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Vermehrte Blutungsneigung
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 300 \mu\text{mol/L}$)
- Allergie auf Lidocain
- Bekannte oder vermutete Bronchitis oder Pneumonie innerhalb des letzten Monats. Untersuchung

c Untersuchung

Nach Einschluss in die Studie erhalten alle Patienten eine Spirometrie und ein Thoraxbild in zwei Ebenen, ausser entsprechende Befunde stehen zur Verfügung, die nicht älter als 3 Monate sind.

Der INR-Wert (≤ 1.3) und die Thrombozytenzahl ($\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$) dürfen nicht älter als 1 Woche sein, ansonsten werden sie wiederholt.

Zuerst wird eine konventionelle Bronchoskopie und anschliessend eine Fluoreszenzbronchoskopie durchgeführt. Das Bronchialepithel wird als normal, abnormal oder verdächtig auf Karzinom klassifiziert. Abnormale und verdächtige Stellen werden biopsiert und von links und rechts werden zwei Biopsien aus normal erscheinendem Gewebe entnommen. Die Lokalisation der abnormalen und verdächtigen Stellen wird genau festgehalten und fotodokumentiert. Vor Abschluss der Untersuchung wird eine Bronchiallavage (wenn möglich aus dem Bereich einer Stelle mit abnormalem oder verdächtigem Gewebe) entnommen und für spätere Analysen tiefgefroren.

400 Patienten werden über einen Zeitraum von 5 Jahren in einer offenen, nicht randomisierten Pilotstudie untersucht.

d Nachkontrollen

Die Frequenz der Nachkontrollen wird durch die histologischen Befunde bestimmt (siehe auch Flow-chart im Appendix)

- Normale Befunde: Bronchoskopie in 5 Jahren.
- Milde oder mässige Atypien: Bronchoskopie jährlich während 5 Jahren.
- Schwere Atypien: Bronchoskopie halbjährlich.
- CIS: YAG-Laser Behandlung innerhalb 2 Wochen nach Erhalt der Befunde, anschliessend Kontrollbronchoskopien nach 3 und 9 Monaten, falls das CIS eradiziert wurde. Falls eine Bronchoskopie erneut ein CIS zeigen sollte, erneute Behandlung innerhalb 2 Wochen und Endoskopien nach 3 und 9 Monaten. Falls nach der zweiten Behandlung keine Eradikation erzielt werden konnte, wird nach Möglichkeit eine chirurgische Sanierung durchgeführt. Nach Eradikation des CIS halbjährliche oder jährliche Untersuchungen je nach Schweregrad der Atypien.
- Invasives Karzinom: Behandlung nach den heute üblichen Kriterien.



4 RESULTATE

Bedeutung der zu erwartenden Resultate

Der Zweck der Früherfassung des Bronchuskarzinomes ist die Mortalität an Lungenkarzinom zu senken. Erste Voraussetzung ist, dass zuverlässige Methoden zur Früherfassung zur Verfügung stehen. Aufgrund der vorhandenen Daten ist die Fluoreszenzbronchoskopie eine vielversprechende Screening-Methode für zentrale Läsionen. Wenn sich dies in weiteren Studien bestätigt, hat man ein effektives Mittel zur Verfügung, Hochrisikopatienten zu screenen.

Eine weitere offene Frage ist, wie CIS am besten behandelt werden. Die PDT als lokale Therapie wird bereits mit Erfolg angewendet. Dies ist jedoch eine aufwendige Methode und mit vermehrten Komplikationen belastet (wird vielerorts in Allgemeinanästhesie angewandt). Da mit dem YAG-Laser bei entsprechender Anwendung maligne Läsionen sowohl nur oberflächlich als auch mit guter Tiefenwirkung erfolgreich behandelt werden können, ist es sinnvoll, den YAG-Laser für die Behandlung von CIS zu prüfen.

Eine weitere offene Frage ist, wie hoch die Inzidenz und Prävalenz an Atypien und CIS bei Hochrisikopatienten ist. Die Daten in der Literatur über dieses Thema sind zur Zeit noch spärlich und es ist nicht bekannt, wie der natürliche Verlauf von Atypien ist. Es ist bei der Früherfassung von Bronchuskarzinomen von fundamentaler Bedeutung für das weitere Management, ob und in welchem Zeitraum die schweren Atypien in ein Karzinom übergehen.

Inzidenz, Prävalenz und Multizentrität von Atypien, CIS und invasiven Karzinomen werden berechnet. Der Verlauf von Atypien bei Fortbestehen und Sistieren der Risikofaktoren wird erfasst. Die Sensitivität und Spezifität der Entdeckung von Atypien, CIS und invasiven Karzinomen beider Untersuchungsmethoden werden berechnet und verglichen. Die Effizienz des YAG-Lasers bezüglich Eradikation von CIS wird erfasst (Eradikation nach einer oder 2 Behandlungen, Misserfolg).

5 LITERATUR

1. Bundesamt für Statistik BSG. Krebssterblichkeit in der Schweiz. 1997; Basel: Pharma Information.
2. Berlin NI, Buncher CS, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial Screen (Prevalence). / Am.Rev.Respir.Dis. 1984; 130:545-549.
3. Frost JK, Ball WCJ, Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. / Am.Rev.Respir.Dis. 1984; 130:549-554.
4. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. / Am.Rev.Respir.Dis. 1984; 130:555-560.
5. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. / Am.Rev.Respir.Dis. 1984; 130:561-565.
6. Sanderson DR. Lung cancer screening. The Mayo Study. / Chest 1986; 89 Supplement: 324S
7. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population. The John Hopkins Study. / Chest 1986; 89 Supplement:324S-325S.
8. Martini N. Results of the Memorial Sloan-Kettering Study in screening for early lung cancer. / Chest 1986; 89 Supplement:325S
9. Members of the Early Lung Cancer Cooperative Study. Early lung cancer detection: Summary and conclusions. / Am.Rev.Respir.Dis. 1984; 130:565-570.
10. Benbassat J, Regev A, Slater PE. Predictive value of sputum cytology. / Thorax 1987; 42:165-172.
11. Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, Sanderson DR, Bernatz PE, Spencer Payne W, et al. Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a ten year period. / Mayo Clin.Proc. 1984; 59:453-466.
12. Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio AE, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. J.Thorac.Cardiovasc. / Surg. 1993; 105:1035-1040.
13. Lam S, Hung JYC, Kennedy SM, Leriche JC, Vedal S, Nelems B, et al. Detection of dysplasia and carcinoma in situ by ratio fluorometry. / Am.Rev.Respir.Dis. 1992; 146:1458-1461
14. Lam S, MacAulay C, LeRiche J, Ikeda N, Palcic B. Early localization of bronchogenic carcinoma. / Diagn.Therap.Endoscopy 1994; 1:75-80.
15. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RP, Brennan LM. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. / Cancer 1974; 33:256-269.
16. Cortese DA, Pairolero PC, Bergstralh EJ, Woolner LB, Uhlenhopp MA, Piehler JM, et al. Roentgenographically occult lung cancer. A ten-year experience. / J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 1983; 86:373-380.
17. Saito Y, Sato M, Sagawa M, Kanma K, Takahashi S, Usuda K, et al. Multicentricity in resected occult bronchogenic squamous cell carcinoma. / Ann.Thorac.Surg. 1994; 57:1200-1205.
18. Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. / Chest 1992; 102:1319-1322.
19. Furuse K, Fukuoka M, Kato H, Horai T, Kubota K, Kodama N, et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. / J.Clin.Oncol. 1993; 11:1852-1857.
20. Hayata Y, Kato H, Konaka C, Amemiya R, Ono J, Ogawa I, et al. Photoradiation therapy with hematoporphyrin derivative in early and stage 1 lung cancer. / Chest 1984; 86:169-177.
21. Speiser BL. Strategies for treatment of occult carcinomas of the endobronchus. / Chest 1997; 111:1158-1161.



6 WEITERE INFORMATIONEN

Verantwortliche Studienärzte:

Dr. med. Jürg Barandun
PD Dr. med. Rolf Inderbitzi
Dr. med. Karl Klingler
Dr. med. Thomas Scherer

Studienkoordinatorin:

Olivia Thoma
LungenZentrum Hirslanden
Witellikerstrasse 36, 8008 Zürich
Tel: 01 387 30 01
Fax: 01 387 22 55
e-mail: thoma@lungenzentrum.ch