

Aus der **Lungenklinik Lostau** gGmbH

in Trägerschaft der Pfeifferschen Stiftungen Magdeburg

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. G. Liebetrau

**Das operierte Bronchialkarzinom-  
eine retrospektive Studie der Jahre 1999 bis 2001**

**D i s s e r t a t i o n**

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto- von- Guericke- Universität Magdeburg

vorgelegt von  
aus  
Magdeburg

Kathrin Conrad  
Halle  
2006

## Dokumentationsblatt

### Bibliographische Beschreibung:

Conrad, Kathrin:

**Das operierte Bronchialkarzinom - eine retrospektive Studie der Jahre 1999 bis 2001. - 2006. - 89 Blatt: 25 Abbildungen, 35 Tabellen**

### Kurzreferat

In der vorliegenden Arbeit wurden 230 von 1999 bis 2001 potentiell kurativ operierte Patienten retrospektiv anhand der Krankenakten analysiert und statistisch ausgewertet.

Die Anamneseerhebung und die Lungenfunktionsdiagnostik ergaben keine überraschenden Ergebnisse, mit Nachweis einer nur geringen, wenn auch signifikanten postoperativer Verschlechterung der TLC und FVC.

Wie in vielen, zum Teil großangelegten Studien fand sich eine ungenügende prä- und postoperative Übereinstimmung der Tumorstadien, was auf die fehlende Genauigkeit des thorakalen CT zurückzuführen ist. Es konnte eine hohe Qualität der Mediastinoskopie bei der Detektion von ipsilateralen mediastinalen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden.

In der Lungenklinik Lostau befindet sich die präoperative Tumordiagnostik sowohl hinsichtlich der eigentlichen Sicherung des Tumors als auch der zytologischen bzw. histologischen Genauigkeit der Tumordiagnose auf einem sehr hohen Niveau. Die operative Therapie erfolgte nach internationalem Standard mit jedoch - zumindest in diesem Zeitraum - leicht erhöhter perioperativer Letalität für eine Pneumonektomie.

Das erreichte mediane Überleben und auch die unterschiedlichen Überlebensraten sind im internationalen und nationalen Vergleich als sehr gut einzuschätzen, obwohl nach wie vor die Prognose für das operierte Bronchialkarzinom als schlecht anzusehen ist. Als entscheidende Faktoren, welche das Überleben beeinflussen, wurden das Geschlecht, die postoperative Tumorfreiheit und das postoperative Tumorstadium identifiziert. Die Tumorhistologie und das Operationsverfahren beeinflussen die Überlebensdauer nicht.

## **Schlüsselwörter**

Bronchialkarzinom, präoperative Diagnostik, Operation, Tumorstadien, postoperative Vergleiche, Überleben

## Abkürzungsverzeichnis

Adeno-Ca	Adenokarzinom
ATS	American Thoracic Society
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CIHK	chronisch- ischämische Herzkrankheit
COPD	chronisch- obstruktive Atemwegserkrankung
CT	Computertomographie
$D_{LCO}$	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
$FEV_1$	forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen
FVC	forcierte Vitalkapazität
HIT II	Heparin - induzierte Thrombopenie
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
LK	Lymphknoten
MEF50	mittlerer expiratorischer Flow nach 50 % der FVC
MESK	Mediastinoskopie
NR	Nichtraucher
NSCLC	non- small cell lung cancer (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
N-Stadium	Nodal - Stadium (Lymphknoten- Stadium)
PAH	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
paV <sub>k</sub>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
$pCO_2$	Kohlendioxid- Partialdruck
PE-Ca	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
$pO_2$	Sauerstoff - Partialdruck
R	Raucher
RESIST	Resistance totalis
RV	Residualvolumen
SCLC	small cell lung cancer (kleinzelliges Karzinom)
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Product and Service Solution (statistisches Analyseprogramm)
TLC	totale Lungenkapazität
$T_{LCO}$	Transferfaktor für Kohlenmonoxid (Synonym für $D_{LCO}$ )
UICC	International Union against Cancer

## Abkürzungsverzeichnis

---

$V_{O_2}$  max      maximale Sauerstoffaufnahme

WHO            World Health Organization

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Einführung</b>	<b>8</b>
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms	8
1.2 Diagnostik und Staging	9
1.3 Histologische Einteilung des Bronchialkarzinoms	11
1.4 Operative Therapie	12
1.4.1 Präoperative Funktionsdiagnostik	12
1.4.2 Operative Standardverfahren	13
1.5 Ziel der Arbeit	14
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>15</b>
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Patientencharakteristik</b>	<b>18</b>
3.1.1 Symptomatik	18
3.1.2 Nichtmaligne Vorerkrankungen	20
3.1.3 Maligne Vorerkrankungen	21
3.1.4 Schadstoffexposition	21
<b>3.2 Funktionsdiagnostik prä- und postoperativ</b>	<b>23</b>
3.2.1 Blutgasanalyse	23
3.2.2 Ganzkörperplethysmographie	24
3.2.3 Diffusionsanalyse und Pulmonalisdruckmessung	28
3.2.4 Belastungstests	29
<b>3.3 Präoperative Diagnosesicherung</b>	<b>29</b>
3.3.1 Bronchoskopie, perthorakale Punktion und Thorakoskopie	30
3.3.2 Präoperative Zytologie/ Histologie und postoperativer Vergleich	30
<b>3.4 Klinische Klassifikation des T- und N- Stadiums, Stadieneinteilung, präoperative Diagnostik und postoperativer Vergleich</b>	<b>33</b>
3.4.1 Bronchoskopische T- Klassifikation	33
3.4.2 Lymphknotenstaging prä- und postoperativ	33
3.4.3 Stadieneinteilung	38

<b>3.5</b>	<b>Operation</b>	<b>40</b>
3.5.1	Primärtumorlokalisation	41
3.5.2	Operationsverfahren	42
3.5.3	Histopathologisches Resektionsergebnis	43
3.5.4	Postoperative Krankenhausverweildauer	43
3.5.5	Perioperative Letalität	44
<b>3.6</b>	<b>Neoadjuvante und adjuvante Therapie</b>	<b>45</b>
3.6.1	Neoadjuvante Therapie	46
3.6.2	Adjuvante Therapie	47
<b>3.7</b>	<b>Überlebensdaten und Todesursachen</b>	<b>47</b>
3.7.1	Todesursachen	47
3.7.2	Überlebensdaten	48
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientencharakteristik und Funktionsdiagnostik</b>	<b>61</b>
<b>4.2</b>	<b>Präoperative histologische Diagnosesicherung und postoperativer Vergleich</b>	<b>64</b>
<b>4.3</b>	<b>Stadieneinteilung und Wertigkeit verfügbarer diagnostischer Methoden</b>	<b>66</b>
<b>4.4</b>	<b>Operation und postoperative Ergebnisse</b>	<b>69</b>
<b>4.5</b>	<b>Neoadjuvante und adjuvante Therapie</b>	<b>70</b>
<b>4.6</b>	<b>Überlebensdaten und Risikofaktoren</b>	<b>72</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>
	<b>Danksagung und Erklärung</b>	<b>90</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>92</b>
	<b>Anhang</b>	<b>93</b>

# 1 Einführung

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms

Der Lungenkrebs ist in Deutschland nach den geschätzten 27.900 Neuerkrankungsfällen des Diagnosejahres 1998 die zweithäufigste Krebserkrankung bei den Männern, und gehört mit jährlich etwa 8.900 Neuerkrankungen zu den sechs häufigsten Krebsformen bei den Frauen. Noch höher fällt der Anteil des Lungenkrebses an den Krebstodesfällen mit 26% bei Männern bzw. 9% bei Frauen aus. Innerhalb der malignen Tumorerkrankungen ist der Lungenkrebs bei dem männlichem Geschlecht die häufigste Todesursache (1). Im Gegensatz zu den Frauen kann hier ein rückläufiger Trend der Inzidenz beobachtet werden. Ursächlich hierfür werden die veränderten Rauchgewohnheiten der Geschlechter angenommen. In den USA liegt die Inzidenz der Erkrankung für Männer und Frauen an jeweils zweiter Stelle der malignen Tumorerkrankungen; als Todesursache jedoch jeweils an erster Stelle (2).

Die relative 5 – Jahres - Überlebensrate mit Lungenkrebs ist mit etwa 9% bei Männern und 17% bei Frauen insgesamt sehr gering (1). Betrachtet man jedoch die stadienabhängigen Überlebensraten, zeigt sich ein deutlicher Überlebensvorteil für Patienten in den frühen Tumorstadien (I und II); speziell für operierte Patienten mit erfolgter R0 - Resektion. Zahlen des klinischen Krebsregisters der Thoraxklinik Heidelberg gGmbH zeigen 5 - Jahres-Überlebensraten von 57 % bzw. 41 % nach operativer Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium I bzw. II. Entsprechend der Literaturangaben sind ähnliche Ergebnisse selbst beim kleinzelligem Bronchialkarzinom erreichbar, wenn eine adäquate adjuvante Therapie mit Chemotherapie und bei mediastinalem Lymphknotenbefall mit Radiotherapie erfolgt (3, 4, 5). Bei lokaler kompletter Remission wird die prophylaktische Hirnschädelbestrahlung empfohlen (6).

Bereits im Tumorstadium IIIA des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms verschlechtert sich die Prognose deutlich. Bei einer R0 - Resektion beträgt die 5 – Jahres - Überlebensrate nur noch 25 %; im Stadium IIIB noch 20 %. Eine Operation des kleinzelligen Bronchialkarzinoms wird in diesen Stadien bislang nicht empfohlen (7).

In den letzten Jahren tritt der multimodale Therapieansatz mehr und mehr in den Vordergrund. Das neoadjuvante Konzept mit initialer Chemotherapie oder

Chemoradiotherapie und anschließender Operation ist und war Gegenstand mehrerer Studien (8, 9, 10).

Vor diesem Hintergrund und den bekannten mäßigen bis schlechten Überlebensraten nach Chemo- und Radiotherapie ist die Therapie der Wahl eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms die potentiell kurative Operation. Dies bezieht sich auf die Stadien I und II und in Verbindung mit einer postoperativen Strahlentherapie auch auf das Stadium IIIA. Bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen werden die frühen Stadien sehr selten präoperativ diagnostiziert. Meistens handelt es sich um röntgenographische bzw. computertomographische Zufallsbefunde peripherer Rundherde ohne histologische oder zytologische Sicherung.

Eine primäre operative Therapie ist jedoch nur bei 25- 30 % der Patienten möglich.

Dementsprechend kommt der sorgfältigen Diagnostik mit genauem klinischem Staging und Prüfung der funktionellen Operabilität große Bedeutung zu.

Hauptursache des Bronchialkarzinoms ist mit 85 % das inhalative Rauchen; 8 % werden durch überwiegend berufsbedingte Karzinogene wie Asbest und Uran hervorgerufen, ca. 5 % werden durch Luftverschmutzung und 2 % durch andere Faktoren verursacht (11).

## **1.2 Diagnostik und Staging**

Die Diagnostik und das Staging erfordern ein umfangreiches Untersuchungsprogramm zur Diagnosesicherung des Bronchialkarzinoms mit der lokalen Ausbreitung und zur Einschätzung und Festlegung des weiteren therapeutischen Procedere. Hierzu notwendig ist eine Basisdiagnostik, gefolgt von einer weiterführenden Diagnostik, gegebenenfalls unter Einbeziehung spezieller invasiver und nichtinvasiver Maßnahmen (7).

Notwendige Basisdiagnostik:

- Anamnese und klinische Untersuchung mit physikalischem Befund
- Basislaboruntersuchung
- Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen
- Bronchoskopie mit histologischer/zytologischer Diagnosesicherung
- Im Einzelfall perthorakale Punktion

Notwendige weiterführende Diagnostik:

- Computertomographie (Spiral-CT mit Kontrastmittel) des Thorax
- Diagnostik und Ausschluss von Fernmetastasen einschließlich einer Pleuritis carcinomatosa (Spiral-CT mit Kontrastmittel des Abdomens und Schädels, bei suspekten Befunden eventuell zusätzliche Sonographie des Abdomens sowie Skelettszintigraphie, Ergusspunktion ggf. Pleurabiopsie)
- Kardiorespiratorische Funktionsdiagnostik
- Mediastinoskopie vor Operation

Zusätzliche Diagnostik

- Sonographie regionärer Lymphknotenstationen zur Klärung des N-Stadiums (externe Sonographie supraklavikulärer und zervikaler LK sowie Endosonographie mediastinaler LK)
- Magnetresonanztomographie (z.B. zur Klärung von Infiltrationen benachbarter Organe und zum sicheren Ausschluss von Hirnmetastasen, wenn trotz negativem CT Verdacht besteht)
- Positronenemissionstomographie
- Thoraxsonographie (Thoraxwandinfiltration)
- Diagnostische Thorakoskopie (Abklärung eines durch Punktion oder Pleurabiopsie nicht gesicherten Pleuraergusses)
- Diagnostische Thorakotomie (wenn Tumordiagnose nicht durch weniger invasive Verfahren gestellt werden konnte)

Mit der Basisdiagnostik wird die Tumordiagnose gestellt; die weiterführende Diagnostik liefert zusätzliche Informationen zum Tumorstadium und zum Funktionszustand der einzelnen Organsysteme des Patienten (7).

Unter Berücksichtigung aller Befunde sollte das therapeutische Konzept interdisziplinär erarbeitet werden. Entscheidend ist die korrekte Stadieneinteilung als Wegweiser für die entsprechende Therapie. Die Stadieneinteilung erfolgt auf der Grundlage des TNM- Systems nach dem Vorschlag der International Union against Cancer (UICC)(12).

(Klassifikation und Stadieneinteilung im Anhang)

### 1.3 Histologische Einteilung des Bronchialkarzinoms

Wesentlich zur Festlegung der optimalen Therapie ist - wenn möglich - die histopathologische Sicherung des Tumors. 1999 legte eine internationale Expertenkommission von 25 Lungenpathologen die dritte revidierte Fassung der WHO/IASLC zur histologischen Klassifikation der Lungentumoren vor. Diese Klassifikation mit mehr als 60 histologisch charakterisierten Subtypen unterscheidet bei den bösartigen Neubildungen 9 Hauptgruppen epithelialer Lungentumoren (20, 13).

- Plattenepithelkarzinome
- Kleinzellige Karzinome
- Adenokarzinome
- Großzellige Karzinome
- Adenosquamöse Karzinome
- Karzinome mit pleomorphen, sarkomatoiden oder sarkomatösen Elementen
- Karzinoidtumoren
- Karzinome vom Speicheldrüsentyp
- Unklassifizierte Karzinome

Für die tägliche klinische Praxis reduziert sich die Frage zur histologischen oder zytologischen Tumorklassifikation häufig auf die morphologische Basisdiagnostik „kleinzelliger oder nichtkleinzelliger bösartiger Lungentumor“. Das kleinzellige Bronchialkarzinom muss primär als Systemerkrankung angesehen werden. Begründet ist dies in der sehr raschen Tumorverdopplungszeit, einer sehr hohen proliferativen Aktivität und einer frühzeitigen Metastasierungstendenz. Dementsprechend dominiert hier aufgrund der hohen Sensibilität die Chemotherapie gepaart mit einer eventuellen Radiotherapie. Operierte kleinzellige Lungentumore sind häufig primär präoperativ nicht diagnostizierte pulmonale Rundherde.

## 1.4 Operative Therapie

Nach umfassender Diagnostik und Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms folgt die Überprüfung der chirurgisch - technischen sowie der funktionellen Operabilität. Die Therapie der Wahl beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom der frühen Stadien ist die potentiell kurative Operation. Dies bezieht sich auf die Stadien I und II und in Verbindung mit einer neoadjuvanten und/oder adjuvanten Therapie auch auf das Stadium IIIA. Die adjuvante Chemotherapie ist Gegenstand zahlreicher Studien, wobei nach anfänglich enttäuschenden Ergebnissen sich in den letzten Jahren ein Überlebensvorteil für die Patienten mit platinbasierter Chemotherapie auch in den frühen Tumorstadien aufzeigen ließ (14, 15).

### 1.4.1 Präoperative Funktionsdiagnostik

Die präoperative Funktionsdiagnostik dient der Festlegung der funktionellen Operabilität. Neben der Erhebung kardialer Risiken kommt der Erfassung pulmonaler Funktionseinschränkungen besondere Bedeutung zu. Dies begründet sich in der sehr häufig gleichzeitig vorliegenden chronisch - obstruktiven Atemwegserkrankung, verursacht durch die gleiche inhalative Noxe „Zigarettenrauchen“ wie beim Bronchialkarzinom.

Als bevorzugter Lungenfunktionsparameter hat sich das forcierte expiratorische Einsekundenvolumen ( $FEV_1$ ) durchgesetzt. Je nach dem Ausmaß des operativen Parenchymverlustes ist eine Risikogrenze festzulegen.

- für eine Pneumonektomie:  $FEV_1 \geq 2,0$  l
- für eine Lobektomie:  $FEV_1 \geq 1,0$  l
- für eine atypische oder Segmentresektion:  $FEV_1 \geq 0,6$  l

Werden diese Grenzwerte eingehalten, beträgt die perioperative Mortalität für die Segment- und atypische Resektion sowie für die Lobektomie 0-2 % und für die Pneumonektomie 4-5 %. Zunehmend wird jedoch der Relativwert der  $FEV_1$  (ausgedrückt in Prozent des Sollwertmedians) berücksichtigt, da sich hierdurch Fehleinschätzungen vermeiden lassen. Empfehlungen der ATS (American Thoracic Society) setzen einen Wert von  $\geq 60$  % fest, während von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie ein Grenzwert von  $\geq 80$  % ausgewiesen wird, der eine Resektion bis hin zur Pneumonektomie erlaubt (16).

Weitere funktionsdiagnostische Untersuchungen:

- EKG
- Ganzkörperplethysmographie und Diffusionsanalyse ( $D_{LCO}$  bzw.  $T_{LCO}$ )
- Ergooyxtensimetriem
- Spiroergometrie ( $V_{O_2}$  max)
- Echokardiographie

Von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie wird bei grenzwertigen Lungenfunktionswerten die Lungenperfusionsszintigraphie zur Abschätzung des postoperativen  $FEV_1$ ,  $T_{LCO}$  und  $V_{O_2}$  max empfohlen (17, 18).

#### 1.4.2 Operative Standardverfahren

Wichtigstes Prinzip der chirurgischen Therapie in kurativer Absicht ist die postoperative Tumorfreiheit. Die Prinzipien der kurativen Operation der onkologischen Chirurgie sind für alle Tumoren gleich (19).

- „No – touch – isolation - Technik“, Auslösung des Tumors nur durch Durchtrennung und der Dissektion ausschließlich tumorfreier Strukturen
- systematische Lymphadenektomie
- Bergung des Präparats ohne Kontamination des Operationsfeldes und Markierung der für die pathologisch - anatomische Aufarbeitung relevanten Strukturen
- Schnellschnittdiagnostik für sämtliche Resektionsränder und ggf. Nachresektion.

Operative Standardverfahren zur Behandlung des Bronchialkarzinoms sind:

- Lobektomie
- Bilobektomie
- Pneumonektomie

In Sonderfällen mit stark eingeschränkter Funktionsreserve bleibt die anatomische Resektion einzelner oder mehrerer Segmente. Obligat ist hierbei die ipsilaterale mediastinale, hiläre und interlobäre Lymphknotendissektion. Atypische Resektionen haben ihre Berechtigung nur im Rahmen der Diagnostik pulmonaler Infiltrate bzw. Rundherde und in Sonderfällen bei eingeschränkter kardiorespiratorischer Leistungsreserve (19).

## **1.5 Ziel der Arbeit**

Primäres Ziel der Arbeit ist die Analyse der stadienabhängigen Überlebensdaten von Patienten, die an einem Bronchialkarzinom erkrankt waren und in der Lungenklinik Lostau zwischen 1999 und 2001 mit kurativer Intention operiert wurden. Das Ende der Nachbeobachtungszeit am 31.12.2003 ermöglicht die Ermittlung der wahren Zweijahres-Überlebensrate.

Es werden Daten zur Anamnese (Symptomatik, Vorerkrankungen, Schadstoffexpositionen einschließlich Rauchgewohnheiten) sowie zur prä- und postoperativen Tumorklassifikation, der Histologie und Parameter der prä- und postoperativen kardiopulmonalen Funktion erhoben und – wenn möglich – miteinander verglichen. Explizit wird das Lymphknoten - Stadium (N - Klassifikation) aus der computertomographischen und mediastinoskopischen Exploration gegenüber der operativ gesicherten Histologie evaluiert.

Die Operationsverfahren werden dargestellt und in Bezug zur perioperativen Mortalität sowie dem Gesamtüberleben der Patienten analysiert.

Der Vergleich der Ergebnisse mit denen aus nationalen und internationalen Publikationen dient der internen Qualitätskontrolle der Diagnostik und operativen Therapie des Bronchialkarzinoms an der Lungenklinik Lostau.

## 2 Material und Methoden

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Analyse der in der Lungenklinik Lostau von 1999 bis 2001 mit kurativer Intention operierten Patienten, die an einem Bronchialkarzinom erkrankt waren. Die Datenerhebung der 230 in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgt anhand der Krankenakten der Lungenklinik Lostau und durch Verlaufsbeobachtungen bis zum 31. Dezember 2003 unter Einbeziehung der Haus- und Fachärzte sowie aus Epikrisen anderer Krankenhäuser. Damit ist es möglich, neben der kumulativen auch die exakte Zweijahres-Überlebensrate zu errechnen.

Anhand der dokumentierten Anamnesen werden Aussagen zur prozentualen Häufigkeit der klinischen Symptomatik, von Vorerkrankungen und verschiedenen Schadstoffexpositionen (inhalatives Rauchen, berufliche Exposition gegenüber Asbest- und silikogenen Feinstäuben, ionisierender Strahlung sowie polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe) getroffen.

Zur Charakterisierung der kardiopulmonalen Funktion werden die Daten der Blutgasanalyse, der Ganzkörperplethysmographie, der Diffusionsanalyse, der Pulmonalisdrukmessung und der Ergooyxtensiomtrie tabellarisch erfasst, Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet und die prä- und postoperativ ermittelten Ergebnisse auf Signifikanz geprüft (t- Test nach STUDENT).

Operierte Patienten, bei denen präoperativ Organmetastasen vorlagen, werden nicht berücksichtigt. Als Voraussetzung zum Einschluss von Patienten in die vorliegende retrospektive Studie gilt „cM0“. Die Ausschlussdiagnostik erfolgte durch bildgebende und endoskopische Verfahren: Sonographie des Abdomen, Computertomographie des Kopfes, des Abdomens und ggf. des Skelettsystems, Magnetresonanztomographie bei speziellen Fragestellungen, Knochenszintigraphie, Oesophagogastroduodenoskopie und Koloskopie in Einzelfällen.

Die klinische TN - Klassifikation (cTcN) erfolgt anhand der bildgebenden Diagnostik (Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen, Computertomographie des Thorax mit Kontrastmittelapplikation, ggf. Thoraxsonographie) und der Bronchoskopie, in Einzelfällen unter Zuhilfenahme endosonographischer Verfahren. Eine präoperative histologische und/oder zytologische Tumorsicherung wird angestrebt. Zur Materialgewinnung finden

bronchologische Biopsiemethoden (Probeexzision im endoskopisch einsehbaren Bereich, transbronchiale Lungenbiopsie, perbronchiale Lymphknotenpunktion, Bürstenbiopsie, transbronchiale Nadelaspiration) sowie – in Einzelfällen – die perthorakale Herdpunktion und Thorakoskopie Anwendung. Entsprechend der klinischen Befundkonstellation wird die mediastinale Lymphknotendiagnostik durch eine Mediastinoskopie erweitert.

Die prä- und postoperative TN - Klassifikation wird hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Verfahren geprüft. Besondere Berücksichtigung finden die Vergleiche von bildgebender Diagnostik (Computertomographie), Mediastinoskopie und chirurgischer Exploration in bezug auf das mediastinale Lymphknotenstaging. Computertomographisch werden mediastinale Lymphknoten größer oder gleich einem Zentimeter Durchmesser als pathologisch definiert. Für das mediastinoskopische Lymphknotenstaging werden ausschließlich die endoskopisch erreichbaren Lymphknotenstationen zugrunde gelegt. Die definitive operative mediastinale Lymphknoten-Klassifikation erfolgt anhand der histologischen Aufarbeitung nach systematischer Lymphadenektomie.

Zur Einteilung der prä- und postoperativen Tumorstadien wird das TNM- System nach Empfehlung der UICC verwendet (12).

Aus der Gesamtzahl der in der Thoraxchirurgischen Abteilung der Lungenklinik Lostau zwischen 1999 und 2001 operierten Patienten mit einem Lungentumor fanden sich nach Aufarbeitung der Befunde aus Bildgebung, Endoskopie, Operation und Histologie/Zytologie 230 im Ansatz kurativ operierte Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom

Die gewonnenen Daten der ausgewählten Parameter werden tabellarisch in Listen geordnet und elektronisch mit der Software „MS Excel<sup>®</sup>“ bearbeitet. Zur statistischen Auswertung wird das Statistikprogramm „SPSS für Windows 8.0<sup>®</sup>“ verwendet. Die Daten werden auf Normalverteilung und Varianzgleichheit geprüft und danach metrischen Testverfahren unterzogen. Alle kontinuierlichen Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) dargestellt. Zur Beurteilung der Mittelwertgleichheit wird der *t*- Test nach STUDENT verwendet. Bei unterschiedlichen Stichprobenhäufigkeiten erfolgt die Überprüfung der Signifikanz mittels des  $\chi^2$  – Tests.

Als Signifikanzschwelle wird die Irrtumswahrscheinlichkeit auf 1 % festgelegt ( $p \leq 0,01$ ).

Zur Schätzung der kumulativen Überlebensraten und deren graphischen Darstellung über Zeitintervalle (Monate) dient die Kaplan – Meier - Methode. Unterschiede im Überleben zweier oder mehrerer Patienten(Sub-)kollektive werden durch den Log Rank- Test überprüft (21, 22).

## 3 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 1. Januar 1999 bis zum 31. Dezember 2001 wurden in der Thoraxchirurgischen Abteilung der Lungenklinik Lostau 230 Patienten operiert, die an einem Bronchialkarzinom erkrankt waren und keine Organmetastasen aufwiesen.

Nicht für alle Patienten konnten komplette Datensätze ermittelt werden.

### 3.1 Patientencharakteristik

Operiert wurden 167 Männer (72,6 % des Gesamtkollektivs) und 63 Frauen (27,4 %). Das entspricht einem Verhältnis Männer : Frauen von 2,65 : 1.

Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 64,0 Jahre (Standardabweichung 8,0 Jahre), wobei der jüngste Patient 38 und der älteste 80 Jahre alt war. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied des mittleren Alters ließ sich statistisch nicht nachweisen. Die Männer waren zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich 64,3 und die Frauen 63,4 Jahre alt ( $p = 0,435$ ).

#### 3.1.1 Symptomatik

Erfasst wurden alle Symptome, die bei mindestens zwei Patienten auftraten. Asymptomatisch waren 61 Patienten (26,5 % des Gesamtkollektivs). 169 Patienten gaben ein bis maximal sieben der in Tabelle 1 aufgeführten Symptome an. Anzahl und Häufigkeit der pro Patient erfassten Symptome sind in Tabelle 2 aufgelistet.

**Tabelle 1:** Absolute Zahl und prozentuale Häufigkeit der anamnestisch ermittelten Symptome bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=230).

Symptom	Anzahl	Häufigkeit (%)
Husten	99	43,0
Dyspnoe	69	30,0
Expektorat	51	22,2
Gewichtsabnahme	45	19,6
Thoraxschmerz	41	17,8
Nachtschweiß	40	17,4
Hämoptysen	40	17,4
Leistungsinsuffizienz	18	7,8
Fieber	13	5,7
Inappetenz	12	5,2
Trommelschlegelfinger	4	1,7
Heiserkeit	2	0,9
Übelkeit	2	0,9

**Tabelle 2:** Anzahl und Häufigkeit der Symptome pro Patient

Symptomanzahl	Häufigkeit	Prozent
0	61	26,5
1	50	21,7
2	35	15,2
3	42	18,3
4	21	9,1
5	13	5,7
6	6	2,6
7	2	0,9

Ein Vergleich der Tumorstadien zeigt, dass 26,6 % der Patienten in den Stadien I und II und 26,2 % in den Stadien III und IV keine Symptome aufwiesen. Bei der Betrachtung der einzelnen Symptome ist als einziger Unterschied ein signifikant häufigeres Auftreten einer Gewichtsabnahme in den späteren Tumorstadien (III/ IV) zu verzeichnen ( $p < 0,01$ ).

### 3.1.2 Nichtmaligne Vorerkrankungen

Erfasst wurden die anamnestischen Angaben der Patienten sowie die anlässlich des stationären Aufenthaltes neu diagnostizierten Erkrankungen mit klinischer Relevanz. Auf die Darstellung von Erkrankungen mit geringen Fallzahlen (weniger als drei Prozent des Gesamtkollektivs) wird verzichtet: Arthritis urica, Pneumothorax, Psychosen, Pneumonien, Lungenfibrosen einschließlich Asbestose und Silikose. Mit ca. 38 %, 28 % und 19 % waren die arterielle Hypertonie, die chronisch - obstruktive Bronchitis und die chronisch - ischämische Herzkrankheit am häufigsten vertreten, gefolgt vom Diabetes mellitus mit 16 %. Die Absolutzahlen und die prozentualen Häufigkeiten der nichtmalignen Vorerkrankungen sind zusammengefasst in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3:** Anzahl und Häufigkeit (in Prozent) der klinisch relevanten Vorerkrankungen

	Anzahl	Häufigkeit (%)
Arterielle Hypertonie	87	37,8
COPD	65	28,3
CIHK	44	19,1
Diabetes mellitus	37	16,1
Ulcus ventriculi/ duodeni	22	9,6
Alkoholkrankheit	16	7,0
paVk	12	5,2
Thrombose/ Lungenembolie	11	4,8
Hyperthyreose	10	4,3
Tuberkulose	9	3,9
Niereninsuffizienz	8	3,5
Apoplexia cerebri	7	3,0

Bei etwa einem Fünftel der Patienten (19,1 %) wurden neben dem Bronchialkarzinom keine relevanten Erkrankungen diagnostiziert. Etwa jeder vierte Patient hatte eine oder zwei Erkrankungen (29,6 % bzw. 27,0 %) in der Eigenanamnese aufzuweisen. Insgesamt konnte bei 51,3 % der Patienten mehr als eine Vorerkrankung ermittelt werden (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Absolute und prozentuale Häufigkeit anamnestisch ermittelter und diagnostizierter nichtmaligner Erkrankungen in ihrer Gesamtzahl neben dem Bronchialkarzinom

Anzahl der Erkrankungen pro Patient	Häufigkeit	Prozent
0	44	19,1
1	68	29,6
2	62	27,0
3	32	13,9
4	21	9,1
5	3	1,3

### 3.1.3 Maligne Vorerkrankungen

20 Patienten (8,7 %) hatten in der Vorgeschichte eine maligne Tumorerkrankung angegeben - ohne Aktivität zum Zeitpunkt der Operation des Bronchialkarzinoms. Führend hierbei war das Bronchialkarzinom mit fünf Fällen (2,2 %) und das Mammakarzinom mit vier Fällen (1,7 %). Die weiteren Erkrankungen verteilten sich nahezu gleichmäßig mit einem bis zwei Fällen auf das Uterus-, Larynx-, Nierenzell-, Urothel-, Prostata-, Ovarial-, Cervix- und Schilddrüsenkarzinom.

### 3.1.4 Schadstoffexposition

178 der 230 operierten Patienten (77,4 %) waren aktive Raucher. Exraucher und eine passive Nikotinexposition wurden anamnestisch nicht ermittelt. Eine berufliche Asbestexposition wurde bei 27,0 % (n = 62) gefunden. Hinweise auf eine Exposition gegenüber silikogenen Stäuben, ionisierender Strahlung (Uranbergbau – Wismut AG) und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) ergaben sich bei 25 Patienten (Tabelle 5). Die berufliche Schadstoffexposition wurde in allen Fällen der zuständigen Berufsgenossenschaft angezeigt; Erkenntnisse über die Ergebnisse der Feststellungsverfahren lagen nicht vor. Präoperativ anerkannte Asbestosen lagen bei zwei Patienten vor. Eine Silikose bestand bei drei Patienten.

**Tabelle 5:** Aktive Rauchgewohnheiten und ausgewählte berufliche Schadstoffexpositionen

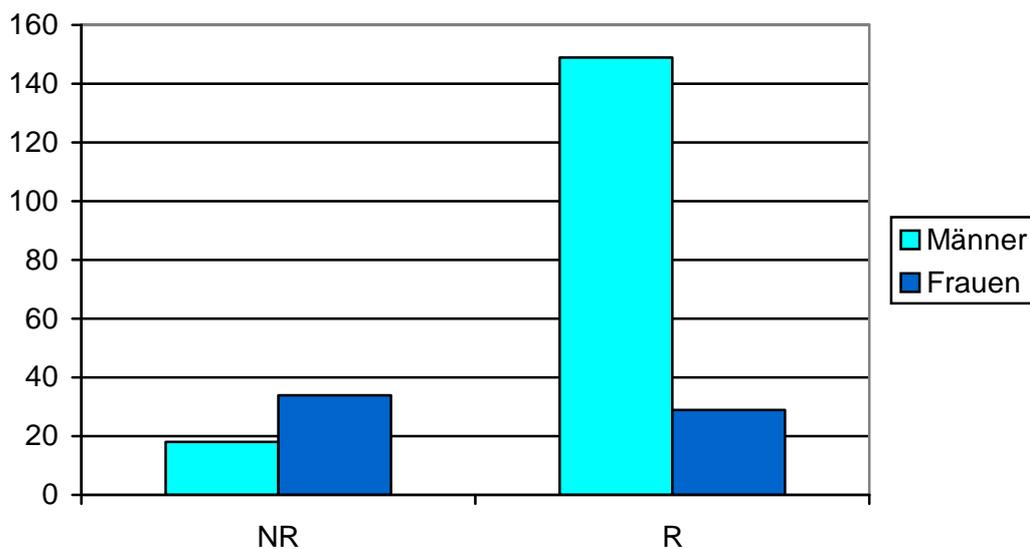
	Häufigkeit	Prozent
Nikotin	178	77,4
Asbest	62	27,0
Silikogene Stäube	14	6,1
Wismut	8	3,5
PAH	3	1,3

Mehr als die Hälfte der an einem Bronchialkarzinom erkrankten und operierten Patientinnen waren Nichtraucher (54,0 %), ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu der Anzahl rauchender Männer. Das Verhältnis rauchender bzw. nichtrauchender Frauen und Männer wird in der Tabelle 6 und in der Abbildung 1 wiedergegeben.

**Tabelle 6:** Geschlechtsverteilung Raucher/ Nichtraucher

		Männer	Frauen	Gesamt
Nichtraucher	Anzahl	18	34	52
	Prozent	10,8 %	54,0 %	22,6 %
Raucher	Anzahl	149	29	178
	Prozent	89,2 %	46,0 %	77,4 %
Gesamt	Anzahl	167	63	230
	Prozent	100 %	100 %	100 %

$\chi^2$  - Test,  $p < 0,01$

**Abbildung 1:** Häufigkeit Nichtraucher (NR)/ Raucher (R) - geschlechtsbezogen

### 3.2 Funktionsdiagnostik - prä- und postoperativ

Daten zur kardiopulmonalen Funktionsdiagnostik wurden im Rahmen der Einschätzung des peri- und frühpostoperativen Risikos in einem Zeitraum von maximal vier Wochen vor dem thoraxchirurgischen Eingriff erhoben. Zur Beurteilung der postoperativen Funktion konnten die Untersuchungsergebnisse ausgewertet werden, die anlässlich der Tumornachsorge zu ermitteln waren. 135 Patienten (58,7 % des Gesamtkollektivs) wurden durchschnittlich 7,4 Monate (Standardabweichung 4,9 Monate) nach der Operation untersucht. Zur vergleichenden Beurteilung der prä- und postoperativen Lungenfunktion lagen Messergebnisse der Blutgasanalyse in Ruhe und ausgewählte Parameter der Ganzkörperplethysmographie vor.

#### 3.2.1 Blutgasanalyse

Die Mittelwerte der präoperativ gemessenen Sauerstoff - und Kohlendioxid - Partialdrücke betragen 75,3 bzw. 37,1 mmHg (Standardabweichungen 8,0 und 2,9 mmHg), mit einem niedrigsten  $pO_2$  - Wert von 54,0 und einem höchsten Wert von 98 mmHg. Die  $pCO_2$  - Werte lagen zwischen 28,0 und 49,0 mmHg. Frauen hatten einen signifikant höheren mittleren  $pO_2$  - Wert von 77,9 mmHg im Vergleich zu den Männern mit 74,3 mmHg aufzuweisen (t- Test:  $p = 0,002$ ). Für den Kohlendioxid - Partialdruck ließen sich keine Unterschiede feststellen (Männer : Frauen = 37,2 : 37,0 mmHg).

Postoperativ waren Blutgasanalysen von 135 Patienten auswertbar. Die  $pO_2$  - und  $pCO_2$  - Mittelwerte unterschieden sich im Vergleich zu den präoperativ gemessenen Daten nicht signifikant voneinander (t- Test: gepaarte Stichproben). Einzelheiten (Mittelwerte und Standardabweichungen) sind in Tabelle 7 aufgeführt.

**Tabelle 7:** Prä- und postoperativer Vergleich der Blutgasanalysen von 135 auswertbaren Patienten.

	präoperativ	postoperativ	Signifikanz
	Mittelwert (Standardabweichung)		
$pO_2$ [mmHg]	75,4 (7,8)	76,5 (9,5)	P=0,193
$PCO_2$ [mmHg]	36,9 (3,0)	37,2 (3,6)	P=0,268

### 3.2.2 Ganzkörperplethysmographie

Die Fluss – Volumenkurve und die Ganzkörperplethysmographie dienen der Beurteilung der prä- und postoperativen statischen und dynamischen Ventilationsparameter. Präoperativ standen die Datensätze von 227 der 230 operierten Patienten zur Verfügung. Bei drei Patienten ohne präoperative Lungenfunktion handelte es sich in zwei Fällen um laryngektomierte Patienten mit einem Tracheostoma sowie um einen Patienten mit rezidivierenden Pneumothoraces. Postoperativ konnten die Daten von 135 Patienten ermittelt werden.

Dokumentiert und ausgewertet wurden die Vitalkapazität (VC), die totale Lungenkapazität (TLC) und die Resistance in Prozent der Sollwerte, die Ein-Sekunden-Kapazität (FEV<sub>1</sub>) in Prozent der Vitalkapazität und das Residualvolumen (RV) in Prozent der totalen Lungenkapazität.

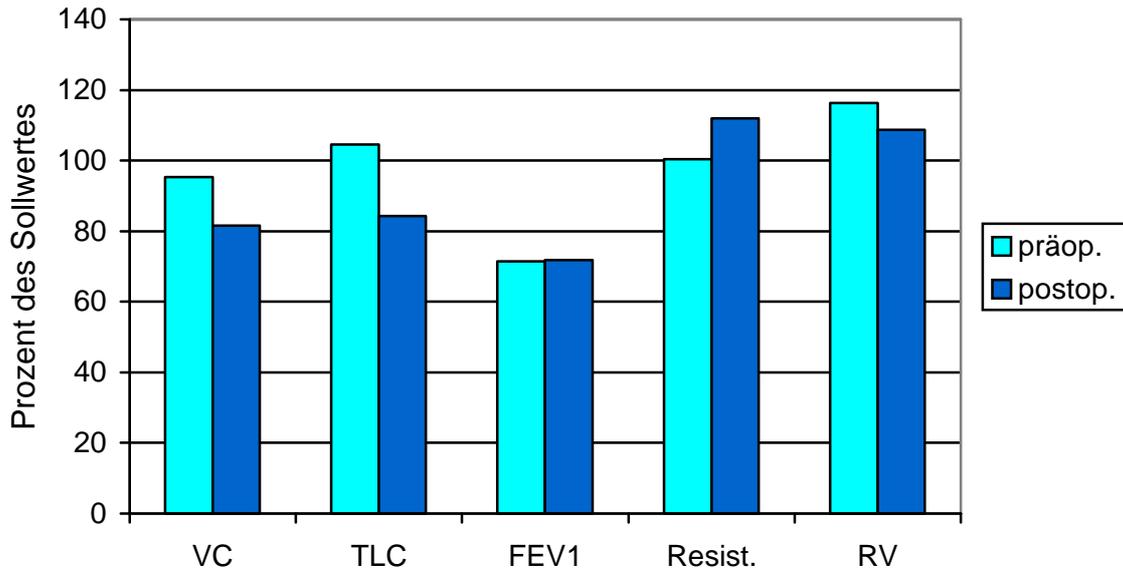
Die Mittelwerte der ganzkörperplethysmographisch gemessenen Lungenfunktionsparameter lagen mit großer Spannweite der Einzeldaten im Normbereich. Geschlechtsbezogen fanden sich bei den Frauen signifikant höhere Mittelwerte für die Vitalkapazität und die Ein-Sekunden-Kapazität als bei den Männern – VC: 103,1 vs. 92,2 % Soll [p < 0,01]; FEV<sub>1</sub>: 76,2 vs. 69,6 % VC [p < 0,01].

Die Vergleiche der prä- mit den postoperativ erhobenen Daten (t- Test – gepaarte Stichproben) zeigten einen signifikanten Unterschied für die Vitalkapazität und die totale Lungenkapazität mit postoperativ bis zu 20 % verminderten Mittelwerten. Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Minimum- und Maximumwerte der Lungenfunktionsparameter sind in der Tabelle 8 zusammengefasst. Die Abbildung 2 veranschaulicht den unmittelbaren Vergleich der prä- und postoperativen Mittelwerte.

**Tabelle 8:** Prä- und postoperative Lungenfunktionsparameter.

Parameter	präoperativ (n=227)				postoperativ (n=135)				Signifikanz*
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	
VC (% Soll)	95,3	17,5	50	143	81,5	21,5	41	148	p < 0,001
TLC (% Soll)	104,6	15,7	65	157	84,4	20,5	41	147	p < 0,001
FEV <sub>1</sub> (% VC)	71,5	10,8	30	97	71,8	11,7	32	100	p = 0,662
Resistance (% Soll)	100,4	45,5	27	348	111,9	49,7	32	305	p = 0,048
RV (% TLC)	116,4	22,4	49	167	108,7	24,1	44	189	p = 0,046

(VC - Vitalkapazität, TLC - totale Lungenkapazität, FEV<sub>1</sub> - forciertes expiratorisches Volumen über 1 sec., RV - Residualvolumen) \*gepaarte Stichproben, n=135



**Abbildung 2:** Prä- und postoperative Lungenfunktion (Mittelwerte)

Die Daten der Blutgasanalyse und die Lungenfunktionswerte wurden auf Unterschiede hinsichtlich der Operationstechnik (Pneumonektomie, Lob- und Bilobektomie, Segment- bzw. atypische Resektion) untersucht. Prä- und postoperative Datensätze lagen von 29 pneumonektomierten Patienten sowie von 88 bzw. 18 Patienten mit einer Lob-/ Bilobektomie oder Segment-/ atypischen Resektion vor.

Im Vergleich (t- Test – gepaarte Beobachtung) der vor und nach den Operationen ermittelten Blutgasanalyse- und Lungenfunktionsdaten ergaben sich in den Subgruppen keine neuen Erkenntnisse, die über die des Gesamtkollektivs hinausgingen.

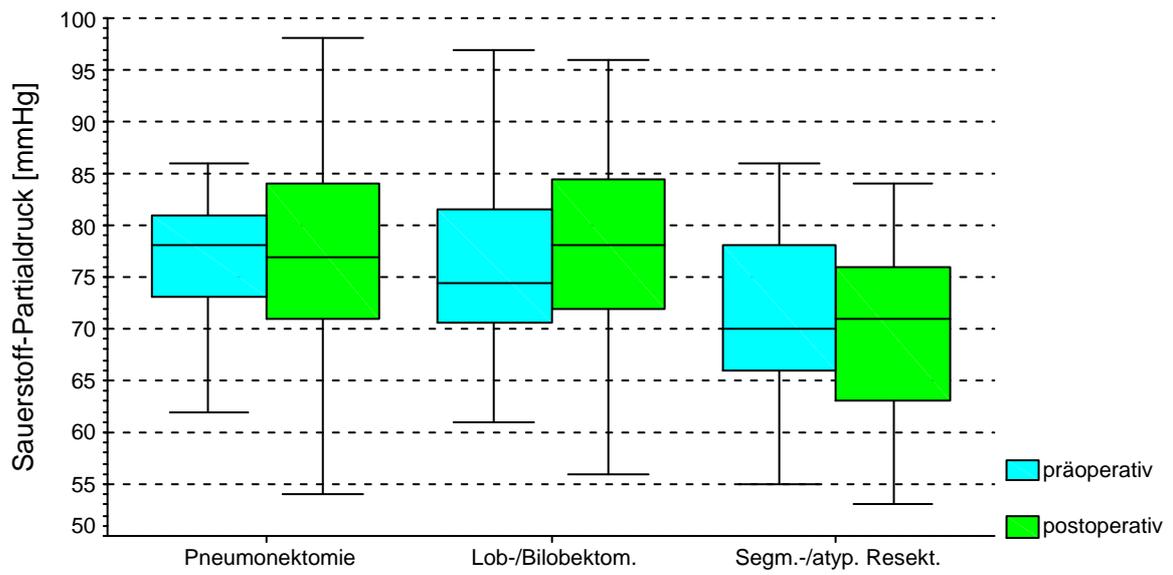
Mehrfachvergleiche zwischen den drei Gruppen ließen signifikante Unterschiede beim Sauerstoff - Partialdruck prä- und postoperativ und für die Vitalkapazität bzw. die totale Lungenkapazität postoperativ erkennen. Patienten, die eine Segment- oder atypische Resektion erhielten, hatten vor der Operation signifikant niedrigere pO<sub>2</sub>-Werte gegenüber der Pneumonektomie- und Lob-/ Bilobektomie - Gruppe aufzuweisen. Postoperativ bestand dieser Unterschied nur noch zur Patientengruppe mit einer Lob-/ Bilobektomie.

In der Pneumonektomie - Gruppe lagen die Mittelwerte für die Vitalkapazität und die totale Lungenkapazität signifikant unter den beiden anderen Subgruppen.

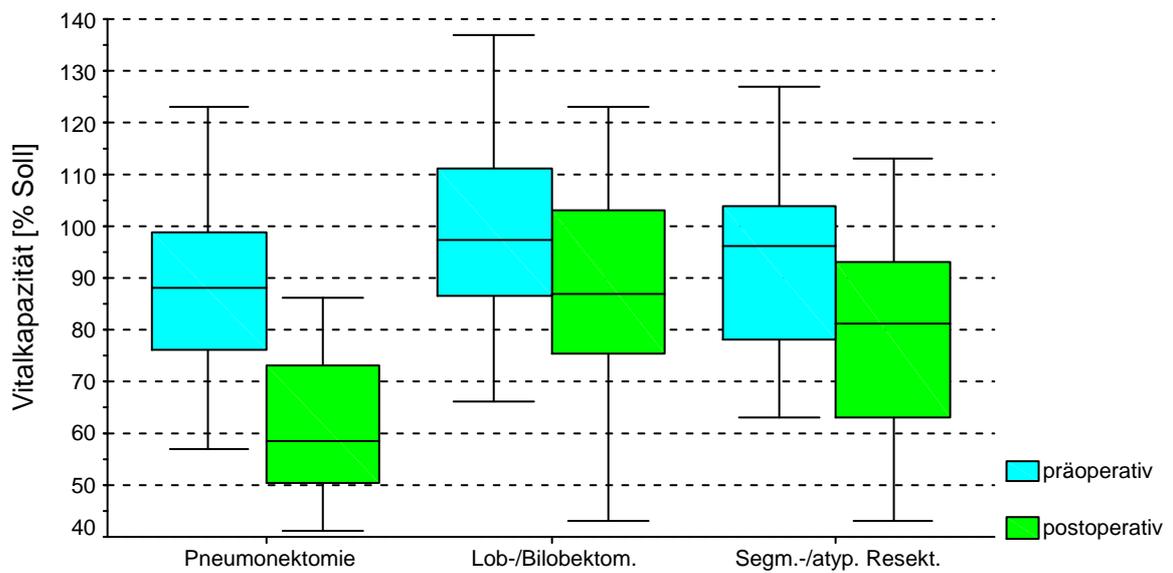
Die relevanten Mittelwerte (MW) und Signifikanzen sind in der Tabelle 9 dargestellt. Die Abbildung 3 (a-c) veranschaulicht die Unterschiede prä- und postoperativ mit Darstellung der Mediane, der 25/ 75 % Perzentilen und der 1,5-fachen Streubreite der Perzentilen („Boxplots“).

**Tabelle 9:** Ausgewählte Lungenfunktionsparameter im Verhältnis zur Operationstechnik (P = Pneumonektomie, L = Lob-/Bilobektomie, A = Segment-/ atypische Resektion)

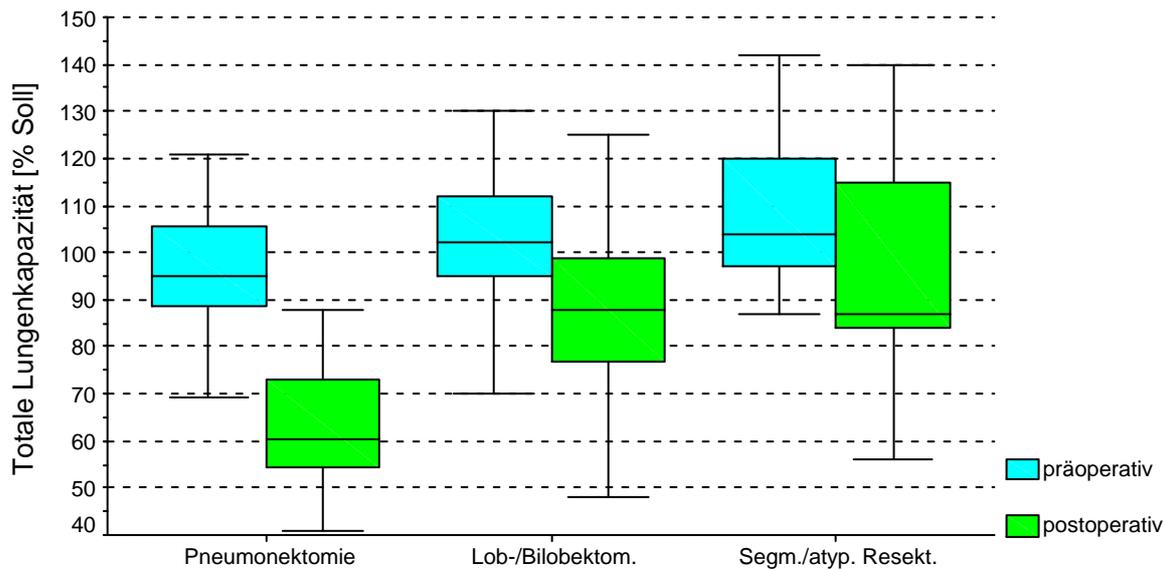
	Op-Technik	MW	SD	MIN	MAX	MW signifikant (p < 0,01) verschieden zu
<i>präoperativ</i>						
pO <sub>2</sub> [mmHg]	P	76,1	6,9	62	93	
	L	76,1	8,1	54	98	
	A	69,9	7,4	55	86	P; L
<i>postoperativ</i>						
pO <sub>2</sub> [mmHg]	P	76,7	9,7	54	98	
	L	77,8	8,9	56	96	
	A	69,8	8,9	53	84	L
VC [% Soll]	P	60,9	13,2	41	86	L; A
	L	88,3	18,8	43	148	
	A	81,4	24,2	43	144	
TLC [% Soll]	P	63,3	13,5	41	88	L; A
	L	88,3	15,6	48	125	
	A	98,9	26,5	56	147	



a



b



c

**Abbildung 3:** Mediane und 25/ 75 % - Perzentilen des Sauerstoff - Partialdruckes (a), der Vitalkapazität (b) und der totalen Lungenkapazität (c) prä- und postoperativ in Bezug auf die Operationsverfahren.

### 3.2.3 Diffusionsanalyse und Pulmonalisdruckmessung

Von 71 Patienten lagen Daten einer Diffusionsanalyse mit Bestimmung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid ( $D_{LCO}$ ), synonym als Transferfaktor ( $T_{LCO}$ ) bezeichnet, vor. Die Messung erfolgte nach der single - breath- Methode. Dokumentiert sind die Daten als Prozent des Sollwertes. Es wurde ein Mittelwert von 86,99 mit einer Standardabweichung von 22,50 ermittelt.

Ergebnisse einer invasiven Pulmonalisdruckmessung in Ruhe und unter Belastung konnten von 128 Patienten ausgewertet werden. Verwendet wurden die pulmonalarteriellen Mitteldrücke gemessen in mmHg. Als Mittelwerte wurden in Ruhe ca. 19 und unter Belastung 35 mmHg ermittelt. Die exakten Minimal-, Maximal- und Mittelwerte sowie die Standardabweichung sind in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10:** Pulmonalisdruck in Ruhe und unter Belastung in mmHg

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Ruhe	11	34	19,3	4,43
Belastung	13	57	34,6	8,41

Geschlechtsbezogen fand sich bei beiden Untersuchungen kein signifikanter Unterschied. Ein postoperativer Vergleich ist aufgrund einer zu geringen Anzahl an Kontrollmessungen nicht möglich.

### 3.2.4 Belastungstests

208 Patienten wurden präoperativ kardiopulmonal belastet (47 Spiroergometrien, 128 Rechtsherzkatheteruntersuchungen mit O<sub>2</sub>- Messung und 33 Ergooytensiometrien). Die maximale Belastung betrug 150 Watt bei einem Mittelwert von 89,79 mit einer Standardabweichung von 23,09. Männer waren bezüglich der Wattzahl signifikant höher belastbar.

Die folgende Tabelle stellt die bei maximal erreichter Belastungsstufe registrierten Werte für den Sauerstoff - Partialdruck (pO<sub>2</sub>), Kohlendioxid - Partialdruck (pCO<sub>2</sub>) und die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) dar. Signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen fanden sich nicht.

**Tabelle 11:** pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> und VO<sub>2</sub>max bei maximaler Belastung

	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	VO <sub>2</sub> max
Minimum	51	26	13
Maximum	104	50	27
Mittelwert	75,82	37,71	19,51
Standardabweichung	10,05	4,48	3,46

### 3.3 Präoperative Diagnosesicherung

Die Sicherung der Diagnose erfolgte primär bronchoskopisch, in zweiter Linie bei negativem Befund durch perthorakale Herdpunktion und erst danach in Einzelfällen durch eine Thorakotomie. Zusätzlich wurde bei 5 Patienten eine Thorakoskopie zum Ausschluss eines malignen Pleuraergusses durchgeführt.

### 3.3.1 Bronchoskopie, perthorakale Punktion und Thorakoskopie

Alle Patienten wurden präoperativ bronchoskopiert, wobei 31 Patienten in einem auswärtigen Krankenhaus untersucht wurden; in 20 Fällen gelang auswärts eine zytologische oder histologische Tumorsicherung.

Entsprechend den verschiedenen bronchologischen Verfahren, welche je nach Lokalisation und Erreichbarkeit des Tumors zu Anwendung kommen, findet sich eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der zum Erfolg führenden Maßnahmen.

**Tabelle 12:** Absolute und prozentuale Häufigkeit der Diagnosesicherung durch bronchoskopische Maßnahmen

	Anzahl	Prozent
Nicht gesichert	87	37,8
Zentrale Probeentnahme	45	19,6
Transbronchiale Lungenbiopsie	64	27,8
Bürstenbiopsie	8	3,5
Perbronchiale Punktion	3	1,3
Transbronchiale Herdpunktion	3	1,3
(auswärts gesichert)	20	8,7

Von den 87 Patienten ohne bronchoskopische histologische oder zytologische Sicherung des Tumors wurden 37 perthorakal punktiert, wobei 29-mal eine Sicherung gelang. Dies entspricht einer Trefferquote von 78,4 %. Bei 2 weiteren Patienten erfolgte eine Thorakoskopie mit Diagnosesicherung.

### 3.3.2 Präoperative Zytologie/ Histologie und postoperativer Vergleich

Von den 230 operierten Patienten konnte präoperativ bei 174 histologisch oder zytologisch die Diagnose eines Bronchialkarzinoms gesichert werden. 154 Patienten wurden in der Lungenklinik Lostau diagnostiziert. 11 Patienten der verbleibenden 56 wurden in auswärtigen Krankenhäusern diagnostiziert und der Thoraxchirurgischen Abteilung direkt zugewiesen. Somit ergibt sich für die diagnostizierten Patienten der Lungenklinik Lostau eine Diagnosesicherung von 77,4 %. Gesamt betrachtet konnte bei 75,6 % aller Patienten eine Operation mit gesicherter Diagnose „Bronchialkarzinom“ durchgeführt werden. Bei gleichzeitig vorliegender Histologie und Zytologie mit unterschiedlichem Ergebnis erhielt die Histologie Priorität bezüglich der Auswertung der einzelnen Tumortypen. Dies betraf

überwiegend Diskrepanzen zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen. Zusätzlich stammten die Materialien für die einzelnen Präparate nicht immer von denselben pathologischen Befunden (z. B. Primärtumor und Lymphknotenmetastase). Die Verteilung der histopathologischen Tumorarten zeigt Tabelle 13.

**Tabelle 13:** Präoperative Histologie/ Zytologie (n = 154)

	Häufigkeit	Prozent
Plattenepithelkarzinom	98	42,6
Adenokarzinom	55	23,9
Kleinzelliges Karzinom	3	1,3
Undifferenziertes Karzinom	9	3,9
Karzinoidtumor	9	3,9

Die postoperative Auswertung der histologischen Befunde zeigte eine etwas größere Anzahl an Plattenepithelkarzinomen bei deutlicher Zunahme der Adenokarzinome, da sich ein Großteil der präoperativ nicht gesicherten Tumore postoperativ als Adenokarzinom darstellte. Es wurde kein zusätzliches kleinzelliges Karzinom diagnostiziert. Die einzelnen Befunde werden in den beiden folgenden Tabellen zum Teil in direktem Vergleich mit den präoperativen Ergebnissen dargestellt.

**Tabelle 14:** Postoperative Histologie präoperativ nicht gesicherter Tumore (n = 56)

	Häufigkeit	Prozent
Adenokarzinom	35	62,5
Plattenepithelkarzinom	16	28,6
Karzinoidtumor	4	7,1
Großzelliges Karzinom	1	1,8

**Tabelle 15:** Vergleich prä- und postoperativer Histologie/Zytologie

präop. Histo/Zyto	postoperative Histologie							gesamt
	negativ	PE- Ca	Adeno- Ca	Großzell Ca	SCLC	Undiff. Ca	Karzi- noid	
negativ		16	35	1			4	56
PE- Ca		89	8		1			98
Adeno- Ca	3	3	49					55
SCLC					3			3
Undiff. Ca		1	5		1	1	1	9
Karzinoid							9	9
gesamt	3	109	97	1	5	1	14	230
	1,3 %	47,4 %	42,2 %	0,4 %	2,2 %	0,4 %	6,1 %	100 %

(PE-Ca - Plattenepithelkarzinom, Adeno-Ca - Adenokarzinom, SCLC - kleinzelliges Karzinom, undiff. Ca - undifferenziertes Karzinom, großzell. Ca - großzelliges Karzinom)

Von den 174 präoperativ diagnostizierten Bronchialkarzinomen lag in 151 Fällen eine prä- und postoperative Übereinstimmung der Histologien/ Zytologien vor. Dies bedeutet, dass in 86,8 % eine korrekte Diagnose gestellt wurde. Alle präoperativ diagnostizierten kleinzelligen Karzinome sowie Karzinoide wurden postoperativ bestätigt. Die drei postoperativen Histologien ohne Tumornachweis (kein vitales Tumorgewebe) erklären sich in zwei Fällen durch eine neoadjuvante Radiotherapie bzw. einmal durch eine neoadjuvante Chemoradiotherapie. Rechnet man diese drei nicht überprüfbaren Befunde aus der Gruppe der Adenokarzinome heraus, ergibt sich speziell für das Adenokarzinom eine Übereinstimmung von 94,2 % und für alle Tumortypen von 88,3 % (nicht korrigierten Zahl: 86,8 %). Das Plattenepithelkarzinom konnte in 90,8 % der Fälle bestätigt werden.

In der geschlechtsspezifischen Subgruppenanalyse der postoperativen Histologiebefunde fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Adenokarzinomen. Männer erkrankten signifikant häufiger an einem Plattenepithelkarzinom. Aufgrund der sehr geringen Anzahl von kleinzelligen, großzelligen und undifferenzierten Karzinomen war eine statistische Auswertung hier nicht möglich. In dem Patientenkollektiv der Lungenklinik Lostau fand sich bei Frauen häufiger ein Karzinoidtumor, wobei die statistische Signifikanz aufgrund der geringen Fallzahl nicht zu verwerten ist (10 Frauen, 4 Männer).

### **3.4 Klinische Klassifikation des T - und N - Stadiums, Stadieneinteilung Präoperative Diagnostik und postoperativer Vergleich**

Die Stadieneinteilung erfolgte auf der Grundlage des gültigen TNM - Systems nach den Vorschlägen der UICC (12). Für die Zuordnung der einzelnen Tumoren zu den entsprechenden T - und N - Stadien wurden überwiegend die vorhandenen Untersuchungsbefunde der Bronchoskopie und der Computertomographie (CT) des Thorax verwandt. Zusätzliche diagnostische Maßnahmen wie zum Beispiel die Thoraxsonographie, die Thorakoskopie und auch vereinzelte Magnetresonanztomographien fanden ebenso Beachtung. Zum Ausschluss von Fernmetastasen wurde bei jedem Patienten ein abdominelles und cerebrales Computertomogramm angefertigt; häufig ergänzt durch eine Abdomensonographie. Unter Berücksichtigung sämtlicher zum Staging notwendiger Befunde erfolgte die entsprechende präoperative klinische Tumorklassifikation. Für das N - Stadium wurden, wie in der Literatur angegeben, Lymphknoten ab 1 cm Größe als malignitätsverdächtig eingestuft und als positiv bewertet.

#### **3.4.1 Bronchoskopische T - Klassifikation**

Diese Klassifikation erfolgte anhand der Bronchoskopiebefunde der Lungenklinik Lostau und der auswärtigen Krankenhäuser. Es handelt sich um eine rein endoskopische Beurteilung der Tumorausdehnung (s. T - Primärtumor, TNM - UICC).

Ein T1 - Befund fand sich bei 208, ein T2 - Tumor bei 22 Patienten. Es wurde kein Patient mit endoskopisch nachgewiesenem T3 - oder T4 - Tumor operiert.

#### **3.4.2 Lymphknotenstaging prä- und postoperativ**

Die wesentliche Untersuchungsmethode für das präoperative nichtinvasive Lymphknotenstaging stellte die thorakale Computertomographie dar. Alle weiteren ergänzenden bildgebenden Methoden (endobronchiale und endoesophageale Sonographie) wurden zwischen 1999 und 2001 in der Lungenklinik Lostau vereinzelt angewandt.

Miteinander verglichen wurde das computertomographisch, mediastinoskopisch sowie operativ diagnostizierte N - Stadium.

Alle Patienten erhielten ein thorakales Computertomogramm. 139 Patienten wurden mediastinoskopiert, bei 14 Patienten wurden mediastinale Lymphknotenmetastasen festgestellt. Die einzelnen Ergebnisse der Mediastinoskopie (N - Stadium) sind in Tabelle 16 dargestellt.

**Tabelle 16:** Anzahl und prozentuale Häufigkeit der Ergebnisse der Mediastinoskopie (n = 230)

	Anzahl	Häufigkeit (%)
nicht durchgeführt	91	39,6
N0	125	54,3
N2	13	5,7
N3	1	0,4

(N0 - keine LK - Metastasen, N2 - ipsilaterale LK - Metastasen, N3 - kontralaterale LK - Metastasen)

Tabelle 17 stellt den direkten Vergleich des computertomographisch ermittelten gegenüber dem mediastinoskopischen N - Stadiums dar.

**Tabelle 17:** Vergleich N - Stadium Thorax - CT vs Mediastinoskopie

	Mediastinoskopie				
	N0	N2	N3	nicht durchgeführt	gesamt
CT – N - Stadium 0	58	1		73	132
Prozent der Gesamtzahl	25,2 %	0,4 %		31,7 %	57,4 %
1	7 3,0 %	1 0,4 %		6 2,6 %	14 6,1 %
2	42 18,3 %	6 2,6 %		11 4,8 %	59 25,7 %
3	18 7,8 %	5 2,2 %	1 0,4 %	1 0,4 %	25 10,9 %
gesamt	125 54,3 %	13 5,7 %	1 0,4 %	91 39,6 %	230 100 %

(N1 - hiläre LK - Metastasen, CT - N – Stadium - computertomographisches LK - Stadium)

Bei computertomographisch fehlendem Nachweis von vergrößerten Lymphknoten (n = 132) wurde ein N0 - Stadium bei 58 Patienten durch Mediastinoskopie bestätigt . 73 Patienten dieser Gruppe wurden nicht mediastinoskopiert.

Bei 42 Patienten fanden sich die vermuteten ipsilateralen und bei 23 Patienten die vermuteten kontralateralen Lymphknotenmetastasen nicht. Nur bei 7 Patienten zeigte sich eine Übereinstimmung des mediastinalen LK - Status, wenn ein N2 - oder N3 - Status computertomographisch diagnostiziert wurde. In 12 Fällen erfolgte keine Mediastinoskopie.

Tabelle 18 dokumentiert die falsch und richtig positiven sowie negativen Befunde als Grundlage der Berechnung der Sensitivität und Spezifität des CT gegenüber der Mediastinoskopie.

**Tabelle 18:** Grundlagen der Sensitivität/ Spezifität bezüglich des N2 - Stadiums CT vs. Mediastinoskopie

		Mediastinoskopie	
		positiv	negativ
CT	positiv	6 richtig positiv	42 falsch positiv
	negativ	1 falsch negativ	58 richtig negativ

Aus den Daten der letzten beiden Tabellen ergeben sich für das Computertomogramm für die Detektion von mediastinalen ipsilateralen Lymphknotenmetastasen (N2) gegenüber der Mediastinoskopie eine Sensitivität von 85,7 % und eine Spezifität von 58,0 %. Betrachtet man sowohl die ipsilateralen als auch die kontralateralen mediastinalen Lymphknotenmetastasen errechnet sich eine Sensitivität von 77,8 % und eine Spezifität von 50,0 %.

Die nächste Tabelle zeigt den Vergleich des N - Stadiums ermittelt durch Computertomographie bzw. Operation, als das entscheidende Kriterium für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen.

**Tabelle 19:** Vergleich N - Stadium Thorax - CT vs. Operation

	Operation				
	N0	N1	N2	N3	gesamt
CT – N - Stadium 0	95	23	14		132
Prozent der Gesamtzahl	41,3 %	10,0 %	6,1 %		57,4 %
1	4	7	3		14
	1,7 %	3,0 %	1,3 %		6,1 %
2	34	12	12	1	59
	14,8 %	5,2 %	5,2 %	0,4 %	25,7 %
3	10	7	7	1	25
	4,3 %	3,0 %	3,0 %	0,4 %	10,9 %
gesamt	143	49	36	2	230
	62,2 %	21,3 %	15,7 %	0,9 %	100 %

Da operativ in der Regel die kontralateralen Lymphknoten nicht erfasst werden, wurde zur besseren Vergleichbarkeit im Weiteren auf die Mitberechnung der N3 - Daten verzichtet. Auf Grund der großen prognostischen Bedeutung der Tumordinfiltration der mediastinalen Lymphknoten und der mediastinoskopisch nicht erreichbaren N1 - Lymphknoten, wurden auch sie vernachlässigt.

Eine gesonderte Betrachtung nur der diagnostizierten N1 - Lymphknoten durch das Computertomogramm gegenüber der Operation ergab eine Sensitivität von 23,3% und eine Spezifität von 95,9 %.

In Tabelle 20 sind die falsch und richtig positiven sowie negativen Befunde des N2 - Stadiums der Computertomographie gegenüber der Operation dargestellt.

**Tabelle 20:** Grundlagen der Sensitivität/ Spezifität bezüglich N2 - Stadium CT vs. OP

		Operation	
		positiv	negativ
CT	positiv	12 richtig positiv	46 falsch positiv
	negativ	17 falsch negativ	129 richtig negativ

Für die Detektion von ipsilateralen Lymphknotenmetastasen ergeben sich für das Computertomogramm gegenüber der Operation eine Sensitivität von 41,4 % und eine Spezifität von 73,7 %. Betrachtet man zur besseren Vergleichbarkeit nur die 139 mediastinoskopierten Patienten zeigt sich eine Sensitivität von 62,5 % und eine Spezifität von 61,6 %.

Die als Goldstandard zur Diagnostik mediastinaler Lymphknotenmetastasen geltende zervikale Mediastinoskopie erbrachte im Vergleich zur Operation folgende in Tabelle 21 dargestellten Ergebnisse.

**Tabelle 21:** Vergleich N - Stadium Mediastinoskopie vs. Operation

		Operation				
		N0	N1	N2	N3	gesamt
MESK	N0	85	30	10		125
Prozent der Gesamtzahl		37,0 %	13,0 %	4,3 %		54,3 %
	N2			13		13
				5,7 %		5,7 %
	N3				1	1
					0,4 %	0,4 %
nicht durchgeführt		58	19	13	1	91
		25,2 %	8,3 %	5,7 %	0,4 %	39,6 %
gesamt		143	49	36	2	230
		62,2 %	21,3 %	15,7 %	0,9 %	100%

(MESK- Mediastinoskopie)

Von den 139 mediastinoskopierten Patienten fanden sich verglichen mit der Operation 14 mit Bestätigung einer ipsi- oder kontralateralen Lymphknotenmetastasierung. Bei zehn Patienten zeigte sich ein falsch negativer Befund der Mediastinoskopie. Dies entspricht 7,2 % nicht korrekt diagnostizierter N - Stadien bezogen auf die Gesamtzahl mediastinoskopierter Patienten. Durch genauere Analyse der tumorbefallenen Lymphknotenstationen zeigte sich, dass von den zehn nicht diagnostizierten N2 - Stadien vier Patienten Lymphknotenmetastasen in mediastinoskopisch nicht erreichbaren Lokalisationen aufwiesen (zweimal subaortal, je einmal paraaortal und im Ligamentum pulmonale). Die restlichen Lymphknotenlokalisationen verteilten sich auf fünf subkarinale und einen paratrachealen Befund. Berechnet man nur die erreichbaren Lymphknotenstationen reduziert sich die Zahl der falsch negativen Befunde auf sechs (4,3 %). Somit ergibt sich folgende in Tabelle 22 dargestellte Konstellation der Lymphknoten - Befunde nach Mediastinoskopie und Operation.

**Tabelle 22:** Grundlagen der Sensitivität/ Spezifität bezüglich N2 - Stadium MESK vs. OP

		Operation	
		positiv	negativ
MESK	positiv	13 richtig positiv	0 falsch positiv
	negativ	6 falsch negativ	115 richtig negativ

MESK - Mediastinoskopie

Die nachfolgende Tabelle vergleicht die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Untersuchungen für die Diagnostik von ipsilateralen Lymphknotenmetastasen (N2), wobei die nicht korrigierte Berechnung bezüglich der Mediastinoskopie alle 10 falsch negativen Befunde beinhaltet.

**Tabelle 23:** Sensitivität und Spezifität CT vs. Mediastinoskopie vs. Operation für das N2 - Stadium

	Sensitivität	Spezifität
CT vs. MESK	85,7 %	58,0 %
CT vs. OP (alle)	41,4%	73,7 %
CT vs. OP (nur mit MESK)	62,5 %	61,6 %
MESK vs. OP	56,5 %	100 %
MESK vs. OP (korrigiert)	68,4 %	100 %

(CT - Computertomographie, MESK - Mediastinoskopie, OP - Operation)

### 3.4.3 Stadieneinteilung

Anhand der präoperativen Untersuchungsbefunde erfolgt die klinische Stadieneinteilung vor Mediastinoskopie. Auf die einzelnen Tumorformeln entfielen unterschiedlich viele und zum Teil eine nur sehr geringe Anzahl an Patienten, so dass eine Zusammenfassung der Tumorstadien erfolgte.

Am häufigsten wurden Bronchialkarzinome mit der Tumorformel T1N0M0 und T2N0M0 diagnostiziert (je 60 Patienten); nachfolgend T2N2M0 mit 37 und T2N3M0 mit 16 Patienten (vor Mediastinoskopie). Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorstadien ist in Tabelle 24 dargestellt.

**Tabelle 24:** Absolute und prozentuale Häufigkeit klinischer Tumorstadien

	Anzahl	Prozent
Stadium IA	60	26,1
Stadium IB	60	26,1
Stadium IIA	3	1,3
Stadium IIB	14	6,1
Stadium IIIA	55	23,9
Stadium IIIB	38	16,5

(Stadien nach UICC (12))

Aufgrund der auch hier zum Teil kleinen Gruppen wurden die Stadien jeweils zu I, II und III ohne Untergruppen zusammengefasst (Tabelle 25).

**Tabelle 25:** Häufigkeit der Stadien I, II und III

	Häufigkeit	Prozent
Stadium I	120	52,2
Stadium II	17	7,4
Stadium III	93	40,4

Postoperativ wurde anhand der histopathologischen Befunde des Operationspräparates einschließlich der Lymphknotenbeurteilung die pathologische Tumorklassifikation (pTNM) vorgenommen. Wie präoperativ erfolgte eine Zusammenfassung der Tumorstadien. Die drei Patienten ohne postoperativen histologischen Tumornachweis wurden zum niedrigsten Stadium gezählt.

Tabelle 26 zeigt die Häufigkeit der zusammengefassten Tumorstadien.

**Tabelle 26:** Absolute und prozentuale Häufigkeit der Stadien I, II, III und IV postoperativ

	Anzahl	Prozent
Stadium I	125	54,3
Stadium II	44	19,1
Stadium III	58	25,2
Stadium IV	3	1,3

Ein Vergleich der klinischen und pathologischen Tumorklassifikation mit Stadieneinteilung zeigt die nachfolgende Tabelle.

**Tabelle 27:** Vergleich klinische und postoperative Stadieneinteilung

	postoperatives Stadium			
	I	II	III	IV
klin. Stadium I	84	18	16	2
Prozent v. klin. Stadium	70,0 %	15,0 %	13,3 %	1,7 %
II	4	7	6	
	23,5 %	41,2 %	35,3 %	
III	37	19	36	1
	39,8 %	20,4 %	38,7 %	1,1 %

Das klinische und postoperative Hauptgruppenstadium stimmte in 55,2 % der Fälle überein. Betrachtet man das genaue Tumorstadium kam es zu einer Übereinstimmung bei 99 Patienten (43,0 %). Zu niedrig eingestuft wurden 60 Patienten (26,1 %), zu hoch 71 Patienten (30,9%). Die geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeit einzelner Tumorstadien zwischen Männern und Frauen.

### 3.5 Operation

Die Operationsplanung erfolgte entsprechend den klinischen Vorbefunden mit Kenntnis der Tumorausdehnung, des Lymphknotenstatus und der kardiopulmonalen Belastbarkeit sowie Lungenfunktion. Hieraus ergab sich für jeden Patienten das technisch notwendige Operationsverfahren für einen kurativen Eingriff sowie das funktionell maximal Mögliche.

### 3.5.1 Primärtumorlokalisation

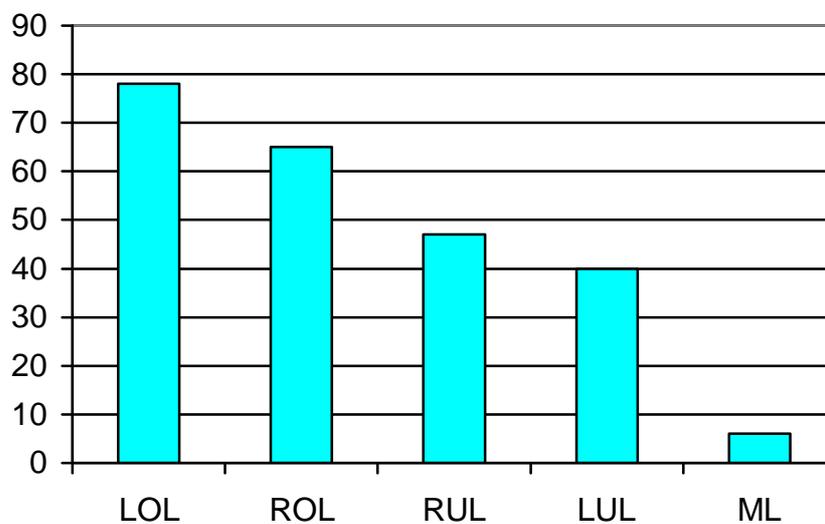
Die meisten Tumoren fanden sich im linken Oberlappen; die wenigsten im Mittellappen.

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Lokalisationen ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 28:** Absolute und prozentuale Häufigkeit der Primärtumorlokalisation (n = 230)

	Häufigkeit	Prozent
rechter Oberlappen	65	28,3
Mittellappen	6	2,6
rechter Unterlappen	47	20,4
linker Oberlappen	78	33,9
linker Unterlappen	40	17,4

Die Abbildung 4 zeigt die Lokalisation des Primärtumors nach Häufigkeit.



(LOL - linker Oberlappen, ROL - rechter Oberlappen, RUL - rechter Unterlappen, LUL - linker Unterlappen, ML - Mittellappen)

**Abbildung 4:** Primärtumorlokalisation nach Häufigkeit (n = 230)

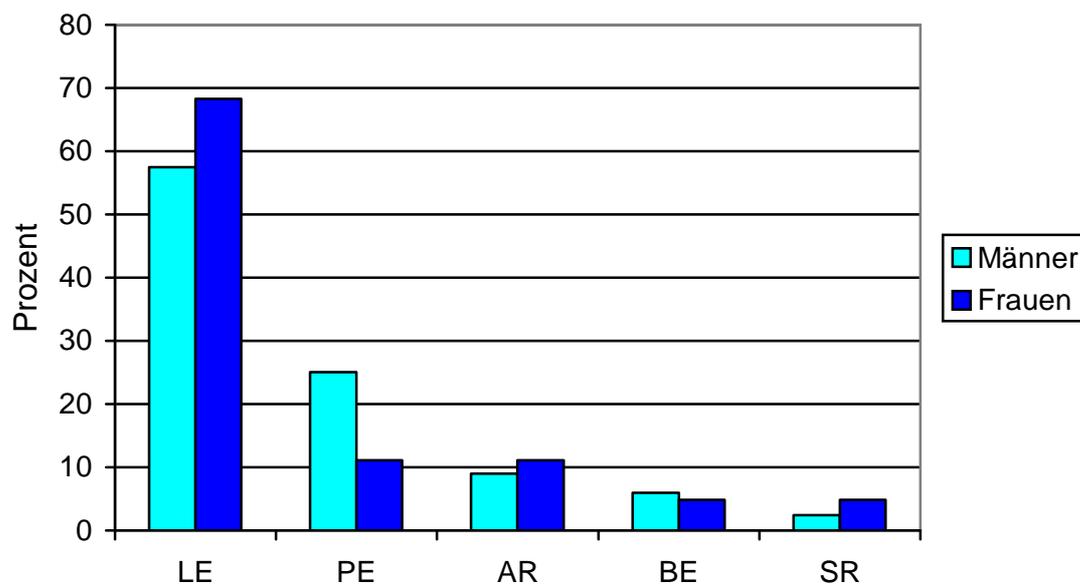
### 3.5.2 Operationsverfahren

Erfasst und ausgewertet wurden die operativen Standardverfahren der Lungenresektion ohne gesonderte Betrachtung von erweiterten Eingriffen. In Tabelle 29 sind die einzelnen Operationsverfahren mit der absoluten und prozentualen Häufigkeiten aufgelistet.

**Tabelle 29:** Absolute und prozentuale Häufigkeit der Operationsverfahren (n = 230)

	Anzahl	Prozent
Lobektomie	139	60,4
Bilobektomie	13	5,7
Pneumonektomie	49	21,3
Segmentresektion	7	3,0
atypische Resektion	22	9,6

Die geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse erbrachte für die zahlenmäßig verwertbare Lobektomie keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit dieser Operation bei Männern und Frauen. Abbildung 5 zeigt die Operationsverfahren nach prozentualer Häufigkeit geordnet und getrennt für beide Geschlechter.



(LE - Lobektomie, PE - Pneumonektomie, AR - atypische Resektion, BE - Bilobektomie, SR - Segmentresektion)

**Abbildung 5:** Operationsverfahren getrennt für Männer und Frauen (n = 230)

### 3.5.3 Histopathologisches Resektionsergebnis

Von entscheidender Bedeutung für eine primär kurative Operation ist die postoperative Tumorfreiheit, das heißt eine vollständige Resektion des Primärtumors sowie der eventuell befallenen Lymphknoten. In der Thoraxchirurgischen Abteilung der Lungenklinik Lostau wird - wenn möglich - immer eine systematische Lymphadenektomie vorgenommen. Ein sogenanntes Lymphknoten-Sampling, das heißt die Entfernung einzelner suspekt erscheinender Noduli erfolgt nur in Ausnahmefällen, zum Beispiel bei ausgedehnten Verwachsungen und fehlender Möglichkeit einer radikalen Tumorentfernung.

Die Beurteilung der Vollständigkeit der Tumorentfernung erfolgt nach der Residualtumor - (R) - Klassifikation entsprechend den Empfehlungen zur Klassifikation maligner Tumoren der UICC (12).

#### R - Klassifikation

RX - Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

R0 - kein Residualtumor

R1 - mikroskopischer Residualtumor

R2 - makroskopischer Residualtumor

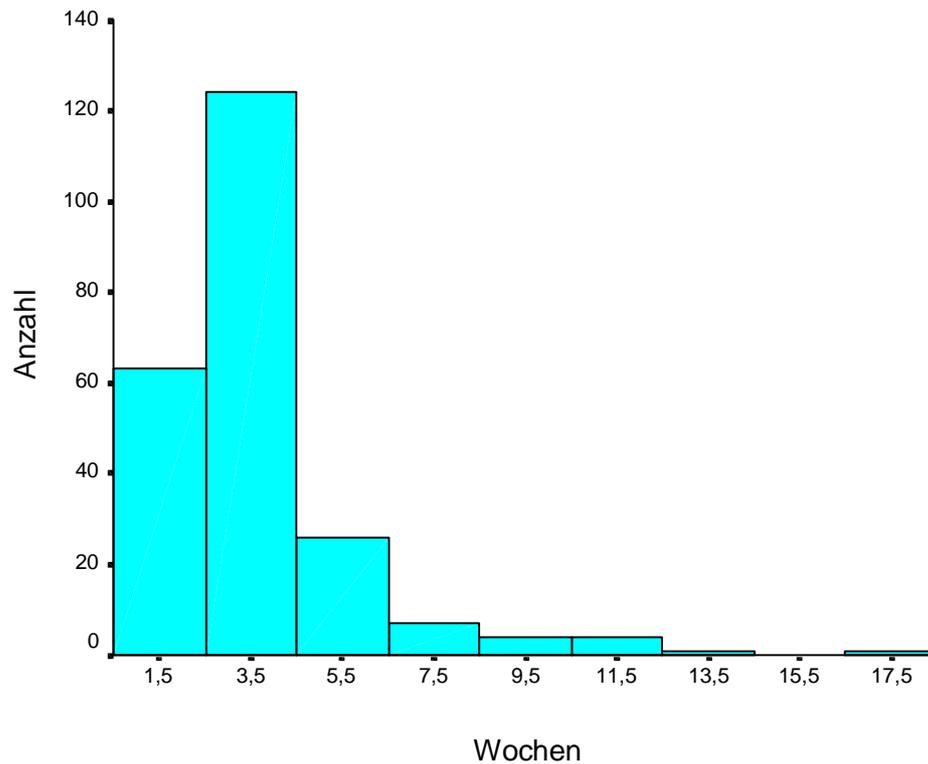
Nach Auswertung der postoperativen histopathologischen Befunde ergab sich das in Tabelle 30 dargestellte Ergebnis für die 230 operierten Patienten.

**Tabelle 30:** Resektionsergebnis entsprechend R - Klassifikation (n = 230)

	Häufigkeit	Prozent
R0 - Resektion	202	87,8
R1 - Resektion	17	7,4
R2 - Resektion	11	4,8

### 3.5.4 Postoperative Krankenhausverweildauer

Die Grundlage für die Berechnung dieser Daten bildete der Zeitraum vom Tag der Operation bis zur Krankenhausentlassung gerechnet in Wochen. Im Mittel verblieben die Patienten 3,6 Wochen nach der Operation in der Lungenklinik Lostau (Standardabweichung 2,15). Das Minimum betrug 0,6 und das Maximum 17,6 Wochen. Das nachfolgende Diagramm stellt die Häufigkeitsverteilung im Einzelnen dar.



**Abbildung 6:** Häufigkeitsverteilung der postoperativen Krankenhausverweildauer (n = 230)

### 3.5.5 Perioperative Letalität

Bis zum 30. postoperativen Tag verstarben zehn der insgesamt 230 operierten Patienten. Dies entspricht einer gesamten perioperativen Letalität von 4,3 %. Von den zehn Patienten wurden sechs lob- und vier pneumonektomiert. Für die Pneumonektomie betrug die perioperative Letalität 8,2 %; für die Lob- und Bilobektomie sowie Segmentresektion zusammen 3,8 %. Nach atypischen Resektionen verstarb kein Patient.

Die Verstorbenen wiesen postoperativ unterschiedliche Tumorstadien auf. Je drei Patienten wurden an einem Tumor im Stadium IB und IIB operiert, zwei im Stadium IIIB und je ein Patient im Stadium IIA und IIIA.

Die postoperativen Komplikationen waren bei diesen Patienten vielgestaltig, was die nicht ganz vollständige Auflistung zeigt:

- 6 Nierenversagen (2x Hämofiltration, 1x Dialyse)
- 3 Lungenembolien (1x HIT II und zusätzliche Mesenterialarterienembolie)
- 2 Nachblutungen (1x mehrfache Re - Thorakotomie)
- 2 akute Myokardinfarkte
- 2 Pneumothoraces
- 2 Pneumonien mit zunehmender Herzinsuffizienz

- 1 Kolonperforation und akutes Abdomen (Peritonitis)
- 1 Hirninfarkt
- 1 massiv progrediente Peritonealkarzinose
- 1 Pleuraempyem
- 1 Ileus

Die Todesursachen waren häufig multifaktoriell. Zwei Patienten verstarben durch akuten Myokardinfarkt, zwei durch progrediente kardiorespiratorische Insuffizienz infolge einer Pneumonie, einer durch septisch - toxisches Multiorganversagen infolge einer Peritonitis, einer durch einen Hirninfarkt, einer durch massiven Tumorprogress mit Peritonealkarzinose, einer durch septisch - toxisches Herz - Kreislaufversagen infolge eines Pleuraempyems, einer durch akute Nebenniereninsuffizienz infolge Infarzierung (Obduktionsergebnis) und einer durch ein akutes hypovolämisch bedingtes Nierenversagen nach intraoperativer Blutung und Hypotonie.

### 3.6 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Von den 230 operierten Patienten wurden 14 Patienten neoadjuvant und 63 Patienten adjuvant chemo- und/oder radiotherapiert. Eingeschlossen sind acht Patienten, welche sowohl neoadjuvant als auch adjuvant behandelt wurden (sieben neoadjuvante Chemotherapien mit adjuvanter Radiatio, eine neoadjuvante Chemoradiotherapie mit adjuvanter Radiatio). Somit erhielten insgesamt 69 Patienten eine zusätzliche tumorspezifische Therapie. Dies entspricht 30 % aller Patienten. Die adjuvante Therapie wurde überwiegend als Radio- oder Chemoradiotherapie durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung im Einzelnen.

**Tabelle 31:** Häufigkeit neoadjuvanter und adjuvanter Therapien (n = 69)

	Häufigkeit	Prozent
neoadjuvante CT	1	0,4
neoadjuvante RT	4	1,7
neoadjuvante CRT	1	0,4
neoadjuvante CT + adjuvante RT	7	3,0
neoadjuvante CRT + adjuvante RT	1	0,4
adjuvante CT	8	3,5
adjuvante RT	35	15,2
adjuvante CRT	12	5,2

(CT - Chemotherapie, RT - Radiotherapie, CRT - Chemoradiotherapie)

### 3.6.1 Neoadjuvante Therapie

Ein Patient der neoadjuvant behandelten Gruppe wies ein kleinzelliges Bronchialkarzinom auf. Die anderen Patienten mit kleinzelligen Karzinomen wurden adjuvant chemoradiotherapiert. 11 Patienten der neoadjuvanten Gruppe befanden sich im postoperativem Tumorstadium III. Zwei Patienten wurden aufgrund negativer histologischer postoperativer Befunde (Tumorstruktur vorhanden aber ohne vitale Tumorzellen) in das Stadium I eingruppiert. Ein Patient war zum Operationszeitpunkt bereits pulmonal metastasiert (Stadium IV).

Tabelle 32 zeigt die Verteilung der neoadjuvanten Therapie auf die einzelnen postoperativen Tumorstadien.

**Tabelle 32:** Häufigkeit der postoperativen Tumorstadien mit und ohne neoadjuvanter Therapie (n = 230)

	Häufigkeit		gesamt
	ohne Therapie	mit Therapie	
Stadium I	123	2	125
Anzahl			
% der Gesamtzahl	53,5%	0,9%	54,3%
Stadium II	44		44
	19,1%		19,1%
Stadium III	47	11	58
	20,4%	4,8%	25,2%
Stadium IV	2	1	3
	0,9%	0,4%	1,3%
gesamt	216	14	230
	93,9%	6,1%	100%

### 3.6.2 Adjuvante Therapie.

Die adjuvante Therapie verteilte sich auf die einzelnen Tumorstadien, wie in Tabelle 33 dargestellt.

**Tabelle 33:** Häufigkeit der postoperativen Tumorstadien mit und ohne adjuvanter Therapie (n = 230)

	Häufigkeit		gesamt
	ohne Therapie	mit Therapie	
Stadium I	121	4	125
Anzahl			
% der Gesamtzahl	52,6%	1,7%	54,3%
Stadium II	25	19	44
	10,9%	8,3%	19,1%
Stadium III	19	39	58
	8,3%	17,0%	25,2%
Stadium IV	2	1	3
	0,9%	0,4%	1,3%
gesamt	167	63	230
	72,6%	27,4%	100%

Im Tumorstadium III wurden mehr Patienten neoadjuvant und/oder adjuvant behandelt als allein einer Operation unterzogen (41 von 58 Patienten = 70,7 %). Eine weitere Datenanalyse mit Darstellung des Einflusses einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie auf das Überleben erfolgt im nächsten Kapitel.

## 3.7 Überlebensdaten und Todesursachen

### 3.7.1 Todesursachen

Zum Zeitpunkt des Abschlusses der Nachbeobachtung (31.12.2003) waren von den 230 operierten Patienten 104 verstorben. Somit lebten noch 54,8 % der Patienten.

Tabelle 34 zeigt die Todesursachen hinsichtlich eines tumor- oder nicht tumorbedingten Todes.

**Tabelle 34:** Häufigkeit der Todesursachen (n = 104)

	Häufigkeit	Prozent der Gesamtzahl	Prozent der Verstorbenen
tumorbedingt	59	25,7	56,7
nicht tumorbedingt	34	14,8	32,7
unbekannt	11	4,8	10,6

18 Patienten (7,8 %) erkrankten postoperativ an Hirnmetastasen; 12 von ihnen verstarben bis zum Stichtag.

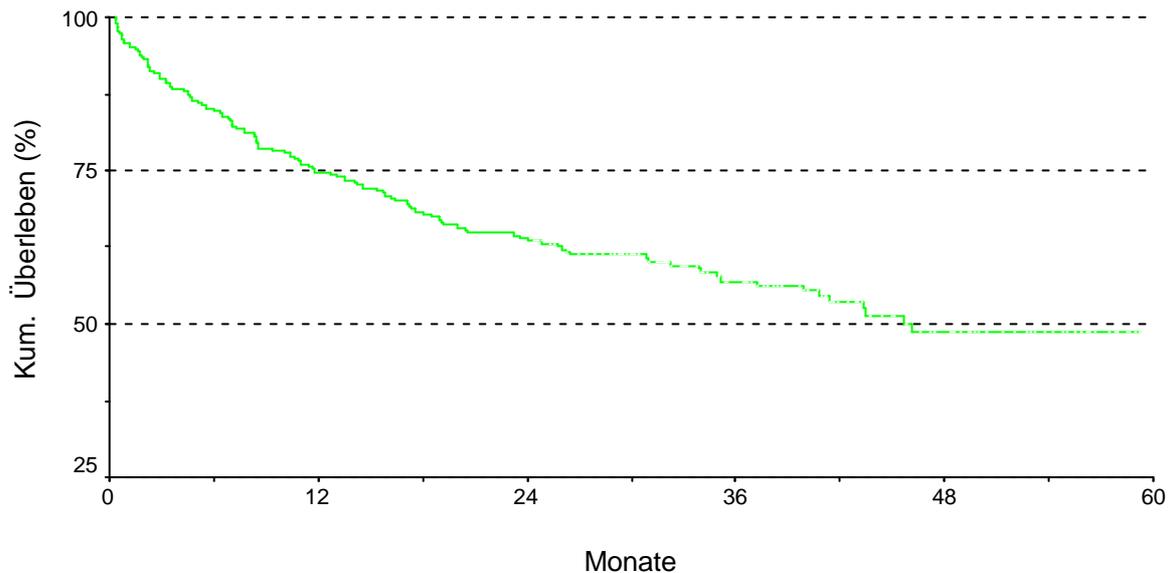
Bei den nicht tumorbedingten Todesfällen ohne Berücksichtigung der perioperativen Letalität fand sich als häufigste Todesursache eine Lungenembolie (sechs Patienten) gefolgt vom septischen Multiorgan- oder Herz - Kreislaufversagen (vier Patienten) und vom akuten Myokardinfarkt (drei Patienten). Je zwei Patienten verstarben an einem dekompensierten Cor pulmonale, einer dekompensierten Links – Rechtsherz - Insuffizienz, einer respiratorischen Globalinsuffizienz sowie an einem Rektumkarzinom. Die weiteren Todesursachen waren eine Hämoptoe, eine Pneumonie sowie ein Hirninfarkt.

### 3.7.2 Überlebensdaten

Die Berechnung der Überlebensdaten und –kurven erfolgte nach Kaplan - Meier. Die statistische Signifikanz von unterschiedlichen Überlebensdauern in verschiedenen Patientengruppen wurde durch die Log Rank Statistik geprüft.

Das mediane Überleben betrug für das Gesamtkollektiv 46,1 Monate; die mittlere Überlebensdauer 37,59 Monate.

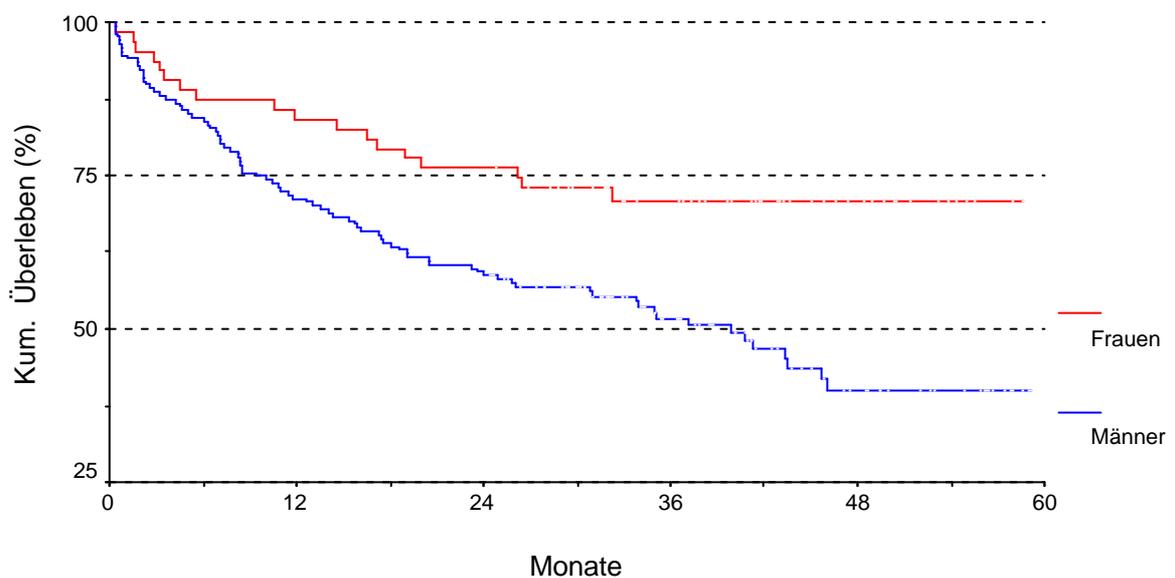
Es fand sich eine Überlebensrate nach 6 Monaten von 84,8 %, nach 12 Monaten von 74,4 % und nach 24 Monaten von 63,5 %. Abbildung 7 zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan - Meier für das Gesamtkollektiv.



**Abbildung 7:** Kumulatives Überleben Gesamtkollektiv (n=230)

### Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

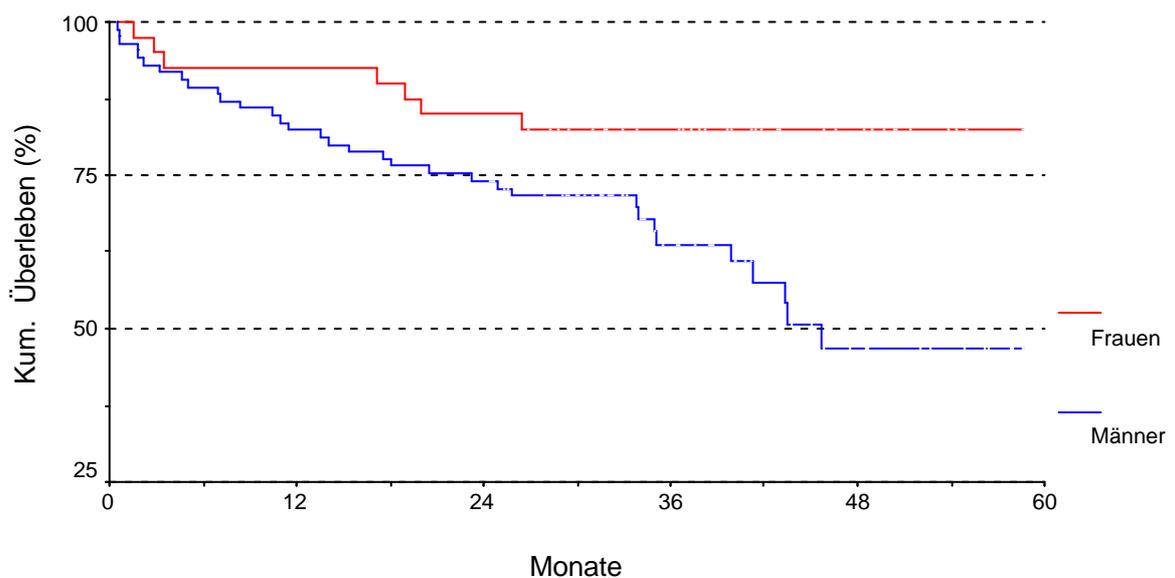
Die geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse ohne Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren erbrachte ein signifikant längeres Überleben der Frauen gegenüber den Männern ( $p = 0,0025$ ). Die mittlere Überlebenszeit betrug für Männer 34,49 Monate, für Frauen 45,13 Monate. Ein medianes Überleben konnte für Frauen nicht berechnet werden, da deutlich weniger als 50 % der Frauen verstarben. Die entsprechenden Überlebenskurven zeigt Abbildung 8.



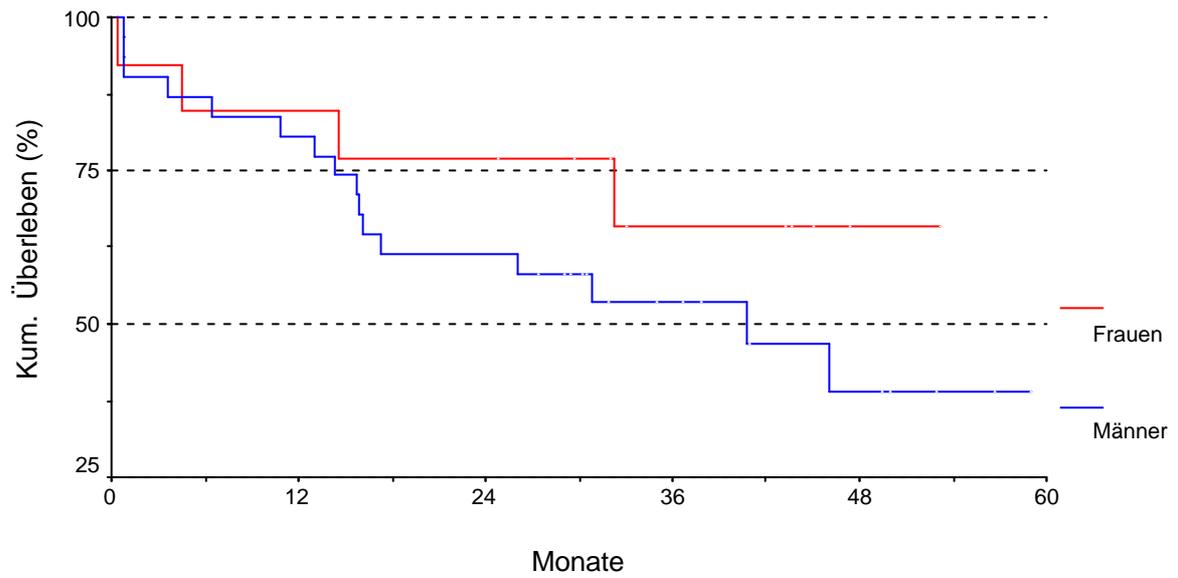
**Abbildung 8:** Kumulatives Überleben im Vergleich Männer/ Frauen (n = 230)

### Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht und postoperativen Tumorstadium

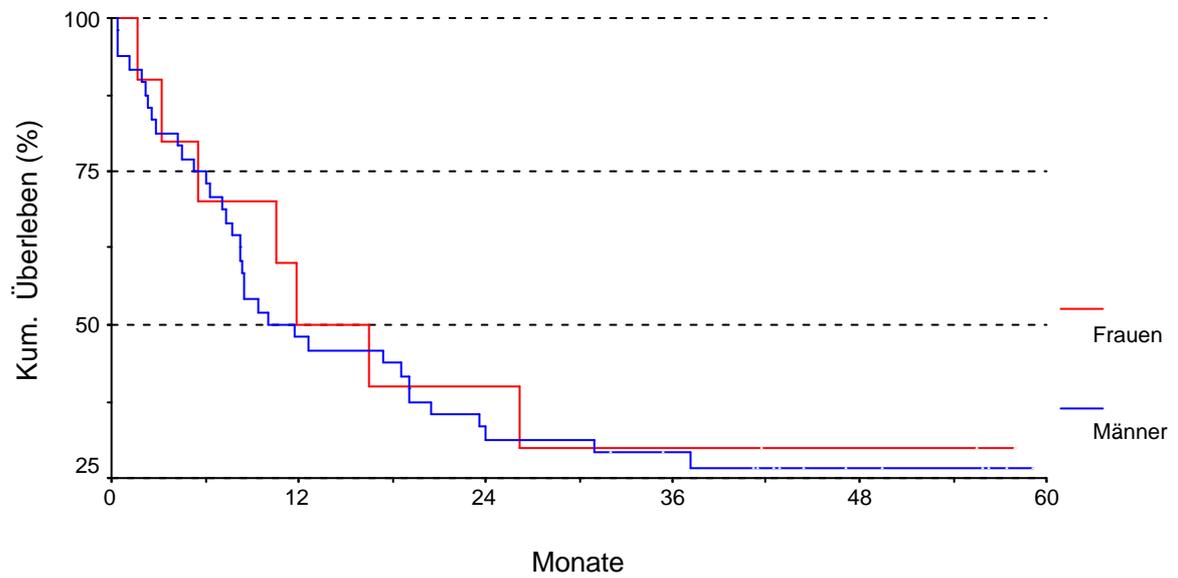
Mit zusätzlicher Berücksichtigung der postoperativen Tumorstadien zeigte sich nur für die zusammengefassten Stadien 0 - IB eine Signifikanz ( $p = 0,01$ ) für ein längeres Überleben der Frauen (mittlere Überlebenszeit 50,55 vs. 40,39 Monate). Bereits im Stadium II war keine Signifikanz ( $p = 0,27$ ) mehr nachweisbar (mittlere Überlebenszeit 40,07 vs. 35,34 Monate). Auch hier war eine Berechnung des medianen Überlebens nicht möglich. Für das Tumorstadium III betrug das mittlere Überleben 24,93 vs. 23,43 Monate. Die Abbildungen 9 - 11 zeigen die einzelnen Überlebenskurven für die jeweiligen Tumorstadien.



**Abbildung 9:** Kumulatives Überleben im Vergleich Männer/ Frauen im Stadium I (n = 125)



**Abbildung 10:** Kumulatives Überleben im Vergleich Männer/ Frauen im Stadium II (n = 44)



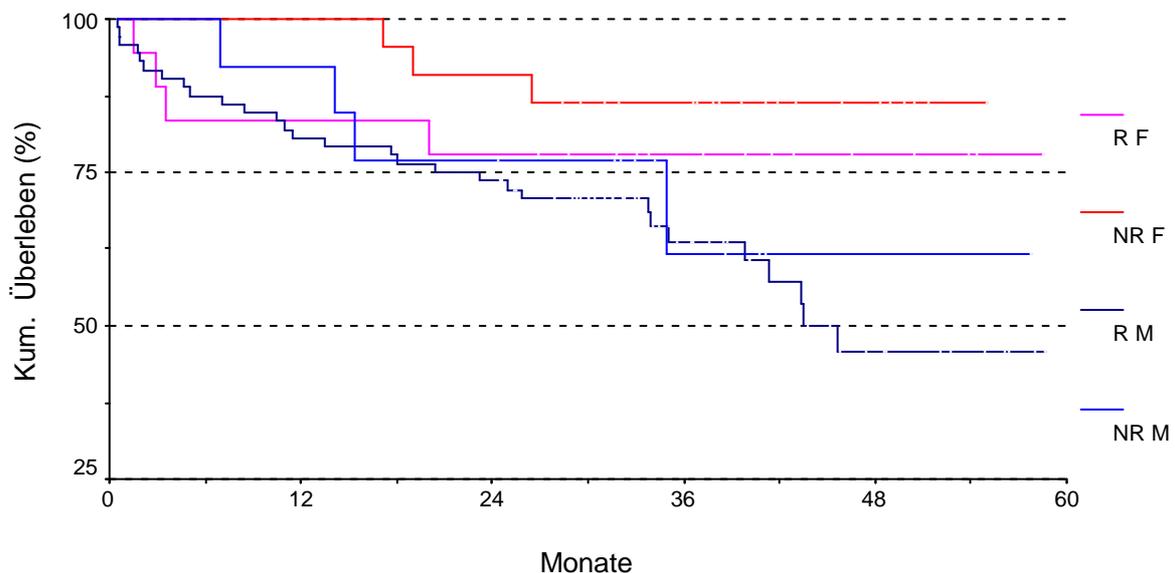
**Abbildung 11:** Kumulatives Überleben im Vergleich Männer/ Frauen im Stadium III (n = 58)

### Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht und Rauchverhalten

Berücksichtigt man außer dem Geschlecht noch das Rauchverhalten in beiden Gruppen fand sich ein alleiniger signifikanter Überlebensvorteil für nichtrauchende Frauen gegenüber rauchenden Männern ( $p = 0,01$ ). Kein Unterschied fand sich innerhalb der beiden Geschlechter bzw. für rauchende Frauen gegenüber nichtrauchenden Männern.

Mittlere Überlebenszeiten: - nichtrauchende Männer 43,73 Monate  
 - rauchende Männer 39,91 Monate  
 - nichtrauchende Frauen 50,35 Monate  
 - rauchende Frauen 47,07 Monate

Die nachfolgende Abbildung zeigt die einzelnen Überlebenskurven.

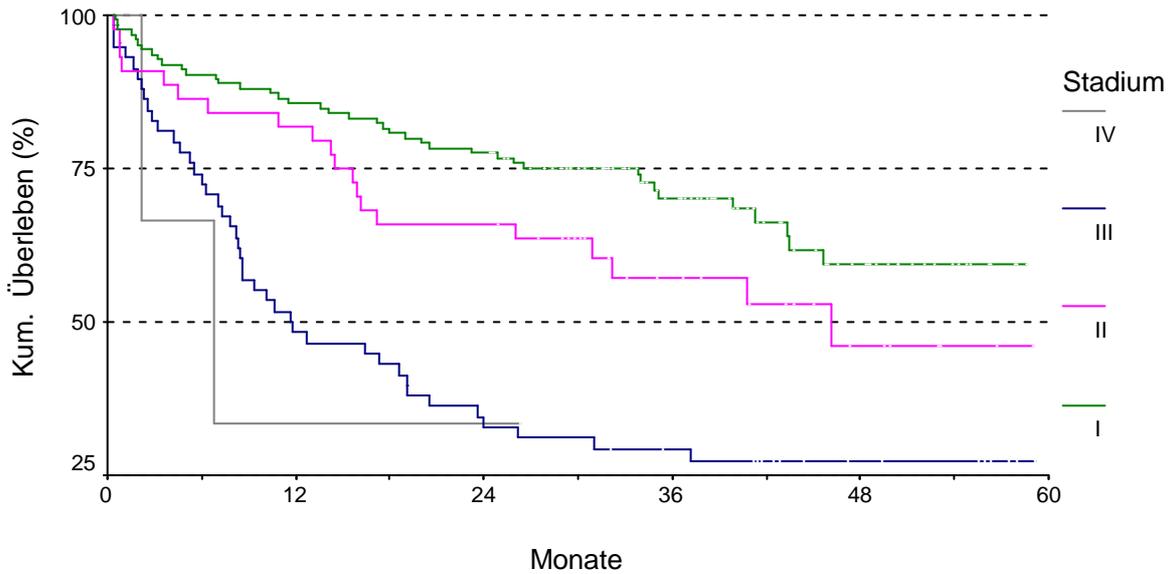


**Abbildung 12:** Kumulatives Überleben im Vergleich Männer (M)/ Frauen (F) als Raucher (R) bzw. Nichtraucher (NR) ( $n = 230$ )

### Überleben in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorstadium

Patienten der zusammengefassten postoperativen Stadien I und II leben gegenüber Patienten des Stadiums III signifikant länger ( $p < 0,005$ ); kein Unterschied besteht zwischen den Stadien I und II ( $p = 0,09$ ). Die vier Patienten im Tumorstadium IV wurden aufgrund der geringen Anzahl vernachlässigt. Keine signifikanten Unterschiede im Überleben ergaben sich zwischen den Stadien IA und IB ( $p = 0,08$ ) sowie auch zwischen den Stadien IIIA und IIIB ( $p = 0,48$ ).

Die Abbildung 13 stellt die Überlebenskurven für die zusammengefassten Tumorstadien I, II und III dar.



**Abbildung 13:** Stadienabhängiges kumulatives Überleben (n=230)

Die mittleren Überlebenszeiten (in Monaten) betragen in den einzelnen postoperativen

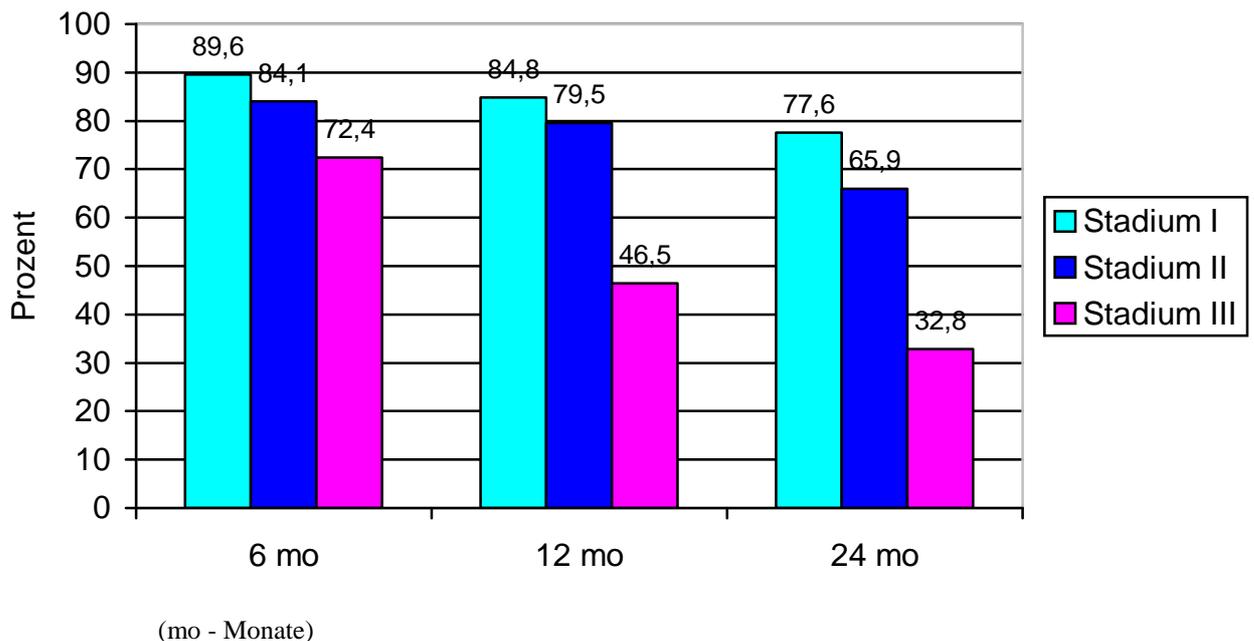
Tumorstadien: Stadium I: 43,87

Stadium II: 37,77 (medianes Überleben: 46,10)

Stadium III: 23,76 (medianes Überleben: 11,70)

Stadium IV: 11,77 (medianes Überleben: 6,80)

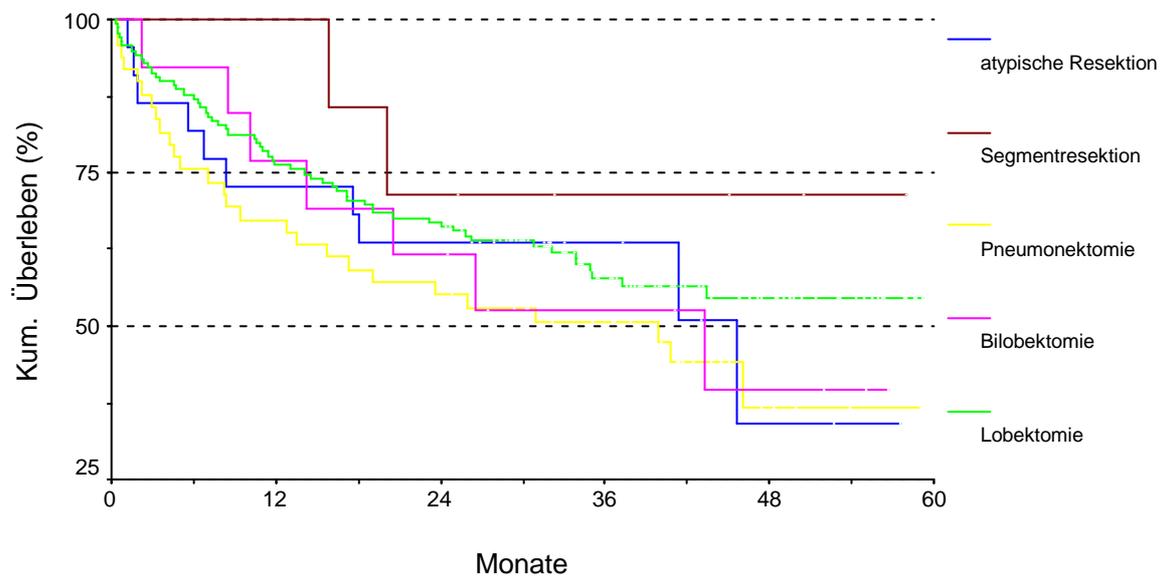
Abbildung 14 zeigt die stadienbezogenen Überlebensraten für 6, 12 und 24 Monate (ohne Stadium IV).



**Abbildung 14:** Stadienabhängige Überlebensraten (n = 227)

### Überleben in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

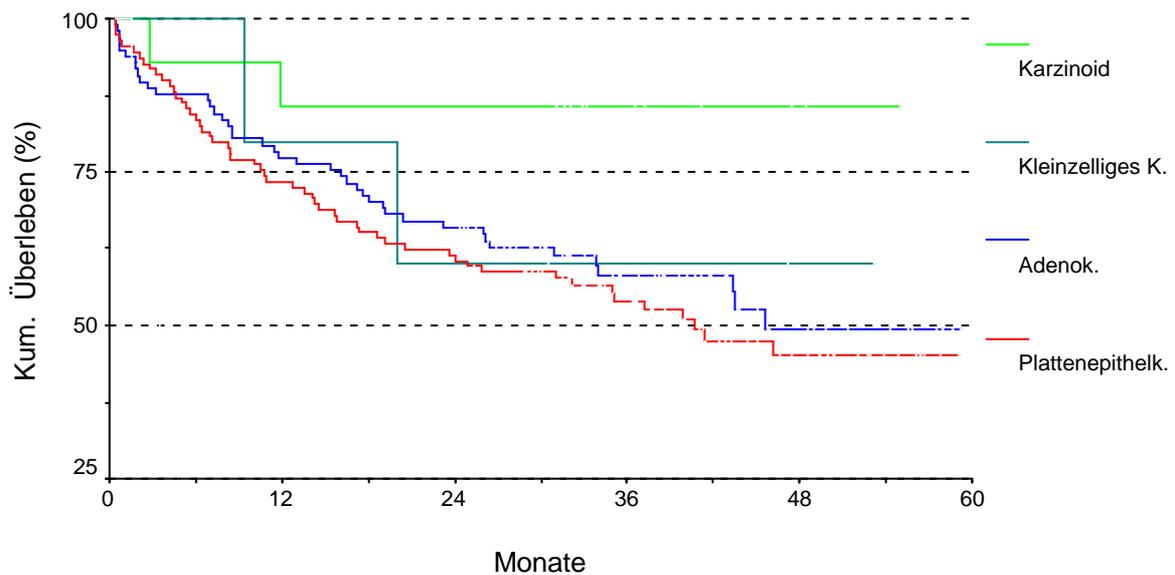
Es fand sich bei der Auswertung aller fünf angewandten Operationsverfahren kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebensdauer.



**Abbildung 15:** Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Operationsverfahren (n = 230)

### Überleben in Abhängigkeit vom postoperativen histologischen Tumortyp

Betrachtet wurden die einzelnen histopathologischen Tumortypen ohne Einbeziehung des einen großzelligen sowie des einen undifferenzierten Bronchialkarzinoms. Ebenfalls nicht statistisch verwertbar sind die drei Patienten mit postoperativer negativer Histologie. Für die verbliebenen Patienten mit einem Plattenepithel-, Adeno- und kleinzelligen Karzinom sowie Karzinoidtumor ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben. Dies konnte auch in den einzelnen postoperativen Tumorstadien für das Plattenepithelkarzinom gegenüber dem Adenokarzinom nachgewiesen werden. Für die anderen Tumortypen war aufgrund der geringen Anzahl und der inhomogenen Verteilung diese Berechnung nicht möglich.



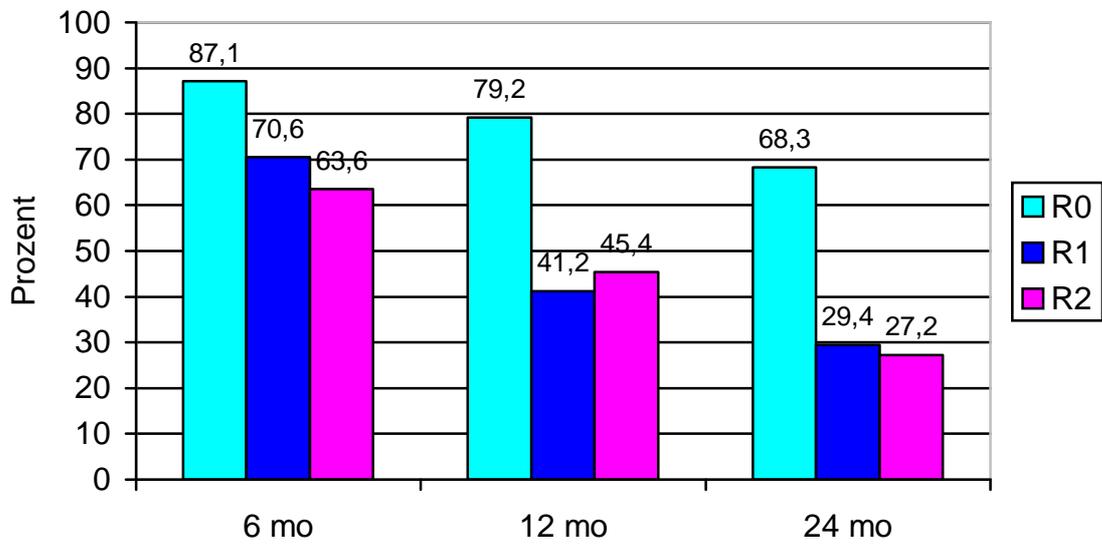
**Abbildung 16:** Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp (n = 225)

### Überleben in Abhängigkeit vom histopathologischen Resektionsergebnis

Nach Auswertung der Daten aller Patienten ohne Berücksichtigung weiterer Kriterien lebten Patienten mit einer R0 - Resektion signifikant länger als Patienten mit einer R1 - oder R2 - Resektion ( $p = 0,007$  bzw.  $p = 0,0037$ ). Zwischen den Patientengruppen mit R1 - bzw. R2 - Resektion bestand kein Unterschied ( $p = 0,98$ ).

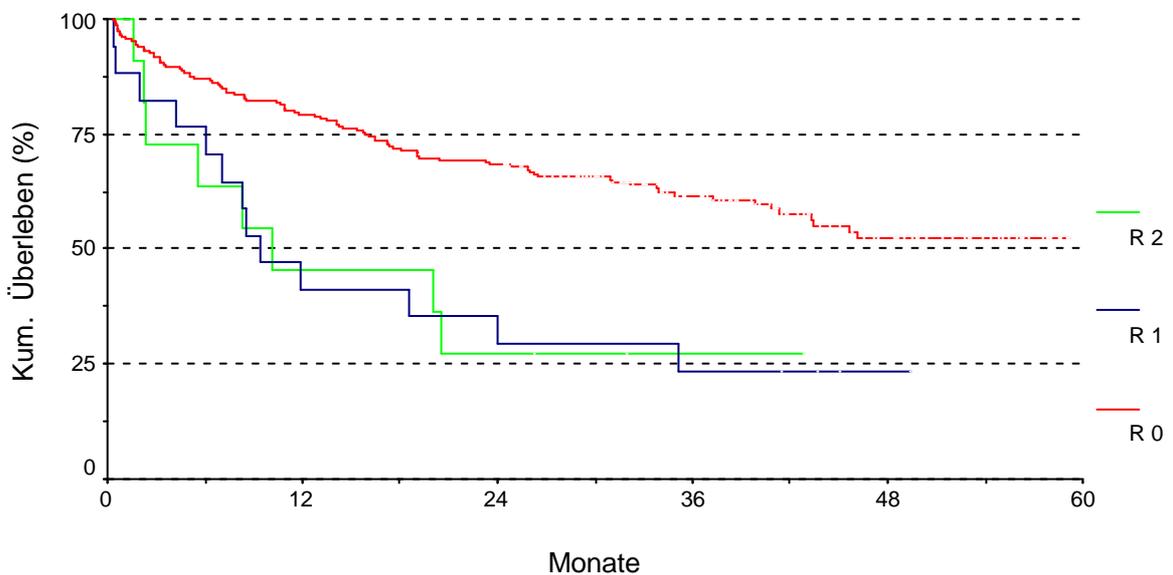
Die mittlere Überlebensdauer (in Monaten) betrug für die einzelnen Patientengruppen mit  
 R0 - Resektion: 39,78 (medianes Überleben 31,77)  
 R1 - Resektion: 19,61 (medianes Überleben 9,37)  
 R2 - Resektion: 18,11 (medianes Überleben 10,10)

Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die prozentualen Überlebensraten sowie die Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Resektionsergebnis.



(mo - Monate, R - Residualtumorklassifikation)

**Abbildung 17:** Resektionsabhängige Überlebensraten (n = 230)



**Abbildung 18:** Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsergebnis

(R - Residualtumorklassifikation) (n = 230)

### Überleben in Abhängigkeit von einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie

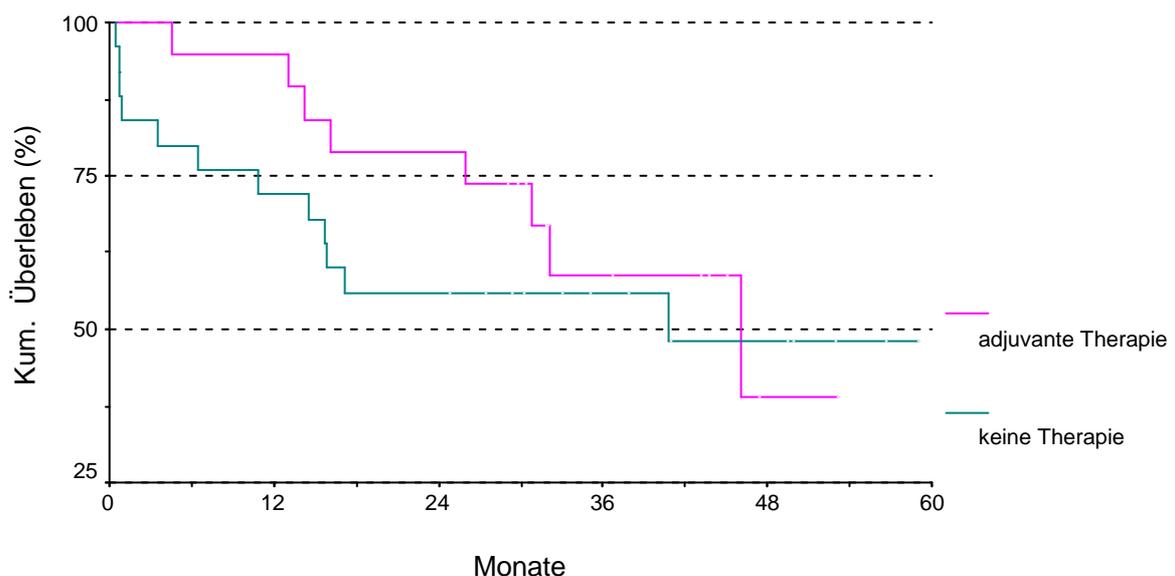
Aufgrund der nur geringen Anzahl neoadjuvant behandelter Patienten (14 davon 11 im Stadium III) und der unterschiedlichen adjuvanten Therapie derselbigen war eine statistische Auswertung zwar möglich aber sicher nicht verwertbar. Betrachtet man nur die Patienten im Tumorstadium III fand sich kein signifikanter Unterschied.

Die adjuvante Therapie gestaltete sich ebenso heterogen, so dass nur eine Gesamtbetrachtung ohne Differenzierung einer einzelnen Therapieform statistisch noch sinnvoll war. Aufgrund der geringen Anzahl behandelter Patienten in den postoperativen Tumorstadien I und IV wurden diese vernachlässigt. Ebenso wurden Patienten mit bereits erhaltener neoadjuvanter Therapie bei der Berechnung ausgeschlossen. Somit verblieben 91 Patienten in den Tumorstadien II und III, von denen 50 adjuvant behandelt wurden. Weder im Tumorstadium II noch im Stadium III fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil für adjuvant behandelte Patienten, wobei jedoch tendenziell ein längeres Überleben für Patienten mit Therapie im Stadium III festgestellt werden konnte ( $p = 0,277$ ).

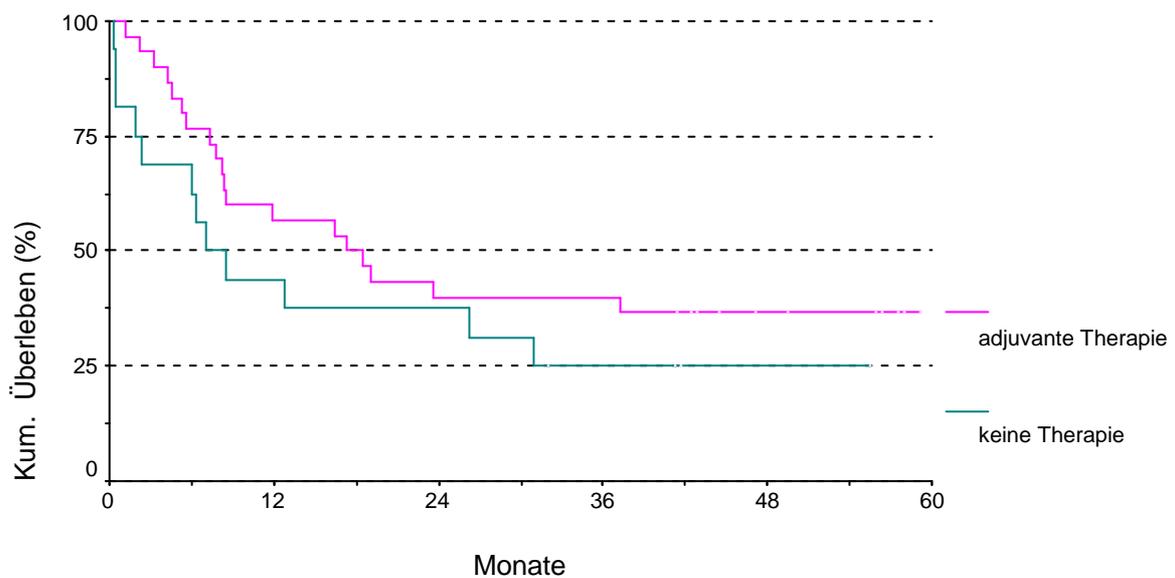
Die mittlere Überlebensdauer (in Monaten) für die beiden Gruppen betrug:

Stadium II: ohne Therapie 35,06 (Median: 40,77); mit Therapie 38,43 (Median: 46,10)

Stadium III: ohne Therapie 20,33 (Median: 7,03); mit Therapie 28,12 (Median: 17,37)



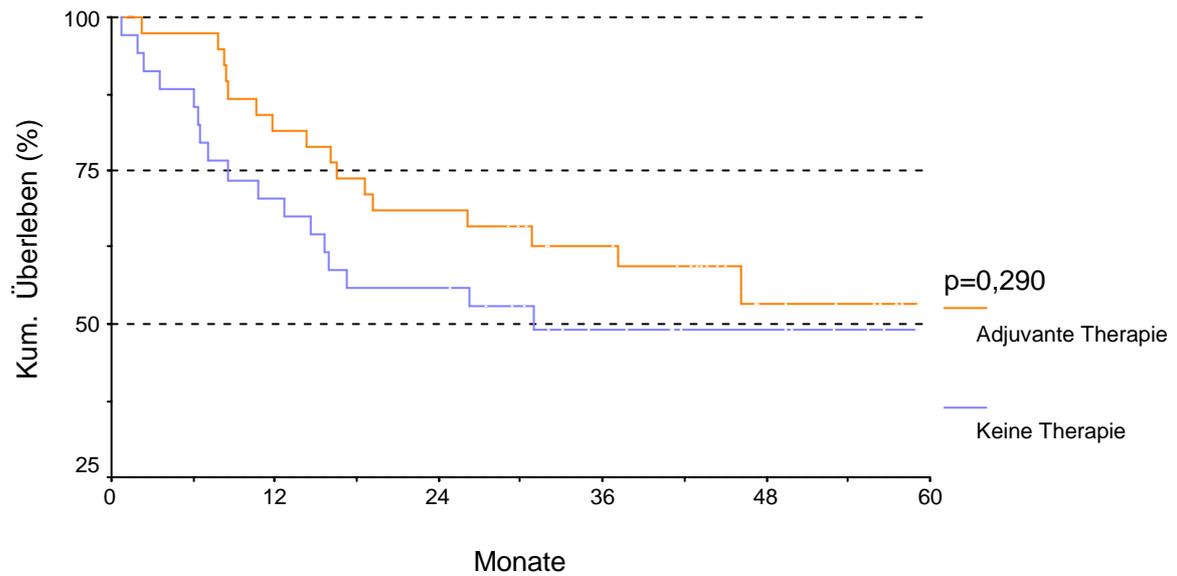
**Abbildung 19:** Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von einer adjuvanten Therapie ( $n = 19$ ), Stadium II



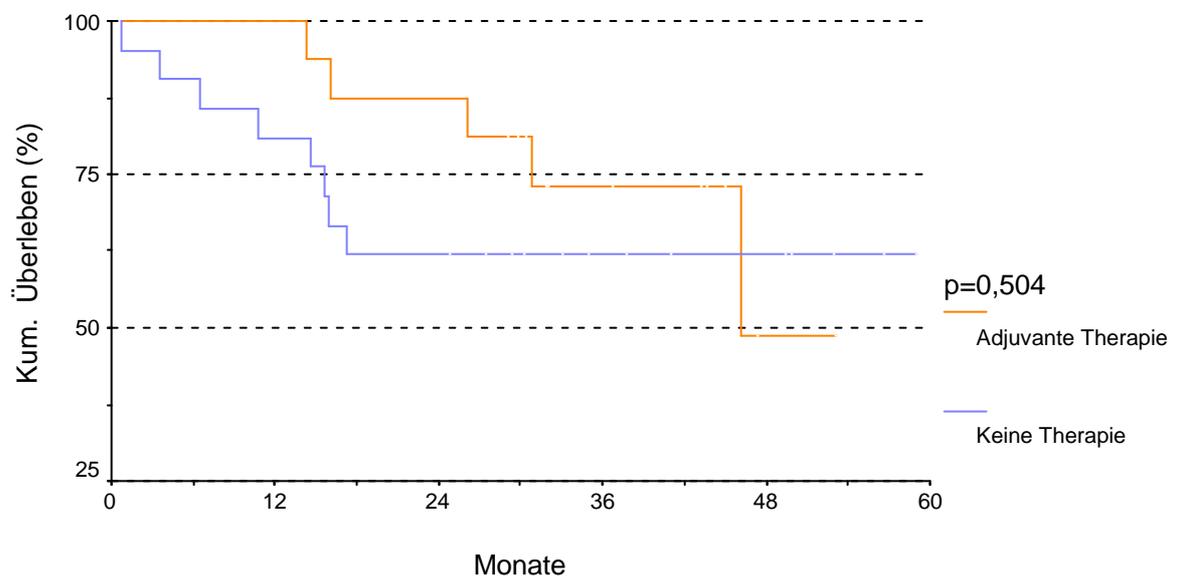
**Abbildung 20:** Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von einer adjuvanten Therapie (n = 31), Stadium III

Differenziert man die Betrachtung noch hinsichtlich der Todesursachen in tumorbedingten und nicht tumorbedingten Tod zeigt sich, dass die adjuvante Therapie kein rascheres Versterben durch therapiebedingte Komplikationen verursacht. Eine weitere Subgruppenanalyse nur am Tumor verstorbener Patienten im Stadium II und III mit zunehmend kleineren Fallzahlen zeigte ebenfalls keine Signifikanz der Unterschiede im Überleben ( $p = 0,289$ ), aber eine positive Tendenz für Patienten im Stadium III mit  $p = 0,168$ .

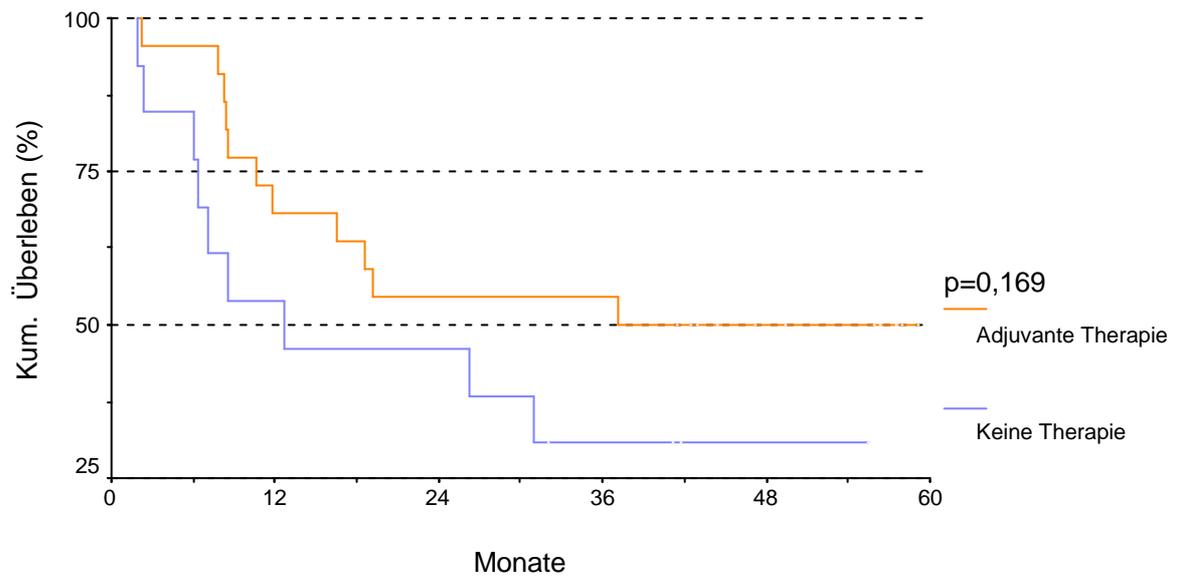
Die nachfolgenden Abbildungen 21 – 23 zeigen die Überlebenskurven in den Stadien II und III ohne Mitberechnung von Patienten, die nicht am Tumor verstorben sind, in Abhängigkeit von einer adjuvanten Therapie sowohl zusammengefasst als auch in den einzelnen Tumorstadien.



**Abbildung 21:** Kumulatives Überleben in den Stadien II und III ohne Patienten, die an anderen Erkrankungen verstorben sind.



**Abbildung 22:** Kumulatives Überleben im Stadium II ohne Patienten, die an anderen Erkrankungen verstorben sind.



**Abbildung 23:** Kumulatives Überleben im Stadium III ohne Patienten, die an anderen Erkrankungen verstorben sind.

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientencharakteristik und Funktionsdiagnostik

Die durch die Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 2002 veröffentlichten Zahlen von jährlichen Neuerkrankungen an Lungenkrebs 1998 (27892 Männer und 8935 Frauen) entsprechen in den prozentualen Anteilen beider Geschlechter (75,7 % Männer) und damit auch dem Geschlechterverhältnis in etwa dem Kollektiv der von 1999 bis 2001 in der Lungenklinik Lostau kurativ operierten Patienten (1). Entsprechend dem mittleren Erkrankungsalter für Lungenkrebs von 66 Jahren fand sich für die operativ behandelten Patienten ein leicht geringerer Altersdurchschnitt von 64 Jahren, welcher mit großer Sicherheit durch die fehlende Operabilität vieler älterer Patienten bedingt ist.

Bereits in großen Studien der 50er Jahre und später wurde als Hauptverursacher von Lungenkrebs das inhalative Rauchen identifiziert (23, 24, 25). Auch in dem ausgewerteten Patientenkollektiv fand sich aktives Rauchen als häufigste Schadstoffexposition (77,4 %). Auffällig ist, dass über die Hälfte der Frauen Nichtraucher waren oder sind. Somit scheinen hier andere wesentliche Faktoren bei der Entstehung des Lungentumors zu wirken. Nicht erfasst wurden insbesondere das Passivrauchen, welches als Risikofaktor für die Erkrankung an Lungenkrebs gilt sowie viele Ex- Raucher (26, 27). Auch ist bekannt, dass unter Nie - Rauchern 2,5-mal mehr Frauen als Männer an Lungenkrebs erkrankten (28). Die übrigen Schadstoffexpositionen sind ebenfalls reine anamnestische Angaben ohne Überprüfung der exakten Expositionshöhe und -dauer. Anerkannte Berufskrankheiten wurden nur präoperativ mit dem Vorliegen von zwei Asbestosen und drei Silikosen erfasst. Eine berufliche Asbestexposition war bei 62 Patienten (27 %) anzunehmen. In allen Fällen erfolgte eine Anzeige über den Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit bei der zuständigen Berufsgenossenschaft. Ergebnisse der Anerkennungsverfahren lagen zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht vor. Nach der Studie von Jöckel et al. (11) besteht bei Männern zu ca. 10 % ein ursächlicher Zusammenhang zwischen beruflicher Asbestexposition und Bronchialkarzinom.

Die Auswertung der Eigenanamnese ergab, dass bereits bei stationärer Aufnahme 28,3 % der Patienten an einer chronisch - obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) erkrankt waren.

Nach Literaturangaben liegt bei Bronchialkarzinompatienten in 37 - 90 % der Fälle gleichzeitig eine COPD vor (16).

Bei 51,3 % der Patienten lag Polymorbidität vor. 24,3 % wiesen präoperativ drei oder mehr chronische Krankheiten auf. Aus diesem Grund und wegen der relativ hohen Anzahl von Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung wird zur Beurteilung der Operabilität, wenn möglich, jeder Patient in der Lungenklinik Lostau präoperativ einem Belastungstest unterzogen.

Die aufgezeigten vier häufigsten Begleiterkrankungen (arterielle Hypertonie, CIHK, COPD und Diabetes mellitus) gehören laut WHO zu den zehn häufigsten Erkrankungen weltweit und stellen somit keine Besonderheit in dem untersuchten Patientenkollektiv dar.

8,7 % der Patienten erkrankten bereits früher an einem malignen Tumorleiden, wobei 2,2 % (n = 5) ein echtes Lungenzweitkarzinom entwickelten. Die Zeitspanne zwischen der Operation des ersten und zweiten Bronchialkarzinoms betrug annähernd viereinhalb bis zehn Jahre; im Mittel sieben Jahre. Martini et al. wiesen 1995 in einer Studie mit Patienten des Memorial Sloan Kettering Cancer Center, die ein primäres Bronchialkarzinom im Stadium I zehn Jahre nach Operation überlebt hatten nach, dass das Risiko für die Entstehung eines Zweitkarzinoms steigt. Von 118 Patienten wurde bei 19 (16,1 %) ein Zweitkarzinom nach 6 - 22 Jahren beobachtet (29).

Hinsichtlich der Symptommhäufigkeit und -art fanden sich keine, von den Erwartungen abweichende Ergebnisse. Über ein Viertel der Patienten - auch in den höheren Tumorstadien III und IV - war asymptomatisch. Aus diesem Fakt erklärt sich zum Teil die häufig späte Diagnosestellung mit bereits bestehender Inoperabilität. Abhängig vom Gesamtzustand, der kardiopulmonalen Belastbarkeit und vom Stadium ist eine potentiell kurative Operation nur für 15 - 30 % der Patienten möglich (30). Über zwei Fünftel der Patienten des untersuchten Kollektivs gaben zur Aufnahme Husten an. Als häufigstes Symptom bestätigt es die allgemeine Lehrmeinung der notwendigen Abklärung eines jeden über sechs Wochen anhaltenden Hustens. Dass ein Gewichtsverlust bereits ein spätes Tumorsymptom ist, zeigte sich auch in diesem Patientenkollektiv. Es wird zu den prognostisch ungünstigen Faktoren gezählt (31).

Die Standarduntersuchung zur Feststellung der Lungenfunktion ist in der Lungenklinik Lostau die Ganzkörperplethysmographie. In verschiedenen Algorithmen zur Beurteilung der

Operabilität werden lediglich die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) und die Diffusionskapazität ( $D_{LCO}$ ) gefordert (17, 18, 32).

Die Lungenfunktionsdiagnostik einschließlich der Blutgasanalyse erbrachte unter Berücksichtigung des Altersdurchschnitts präoperativ Normalbefunde der Mittelwerte für den Sauerstoff - und Kohlendioxid - Partialdruck sowie für die registrierten Lungenfunktionsparameter außer der  $FEV_1$  mit geringgradiger Einschränkung. Die signifikant besseren Sauerstoff- und  $FEV_1$  - Werte der Frauen lassen sich durch die geringere Anzahl weiblicher Raucher erklären.

Auch die Diffusionsanalyse zeigte im Mittelwert aller Ergebnisse einen Normalbefund, wobei insgesamt nur 71 Patienten untersucht wurden. Einen höheren Stellenwert zur Beurteilung von Diffusionsstörungen besitzt der Belastungstest in Form einer Ergo-oxytensimetrie oder Spiroergometrie, welcher gleichzeitig die kardiale Leistungsbreite abbildet. Eine dementsprechende Untersuchung gegebenenfalls in Kombination mit einem Rechtsherzkatheter wurde bei 208 Patienten durchgeführt. Die bei der Pulmonaldruckmessung registrierten Werte ergaben, verglichen mit den gültigen Grenzwerten von 18 mmHg Ruhemitteldruck und 30 mmHg Belastungsmitteldruck sowohl in Ruhe als auch unter Belastung einen leicht erhöhten pulmonalarteriellen Mitteldruck bezogen auf den Mittelwert im Gesamtkollektiv.

Auf die Durchführung einer Ventilations-/ Perfusionsszintigraphie wurde auch bei eingeschränkter Lungenfunktion und reduzierter maximaler Sauerstoffaufnahme aus logistischen Gründen verzichtet.

Entsprechend der gewonnenen Daten erfolgte unter Berücksichtigung der Tests mit höchster Aussagekraft ( $FEV_1$ ,  $VO_{2max}$ ,  $T_{LCO}$ ) (33) sowie des Allgemeinzustandes und der Begleiterkrankungen des Patienten die Prüfung der funktionellen Operabilität und die Festlegung des geplanten Resektionsausmaßes. Die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen und auch der Spiroergometrie sind als Parameter für ein eventuell erhöhtes postoperatives Risiko zu werten und nicht als absolute Grenzen aufzufassen. Jedoch sollte nicht operiert werden, wenn das geschätzte postoperative  $FEV_1$  niedriger als 40 % des Normwertes bzw. die  $VO_{2max}$  unter 10 ml/kgKG/min liegt (34). Hinsichtlich der maximalen Sauerstoffaufnahme wurden diese Grenzwerte in dem operierten Patientenkollektiv der Lungenklinik Lostau eingehalten. Eine Schätzung des postoperativen  $FEV_1$  war aufgrund der fehlenden Ventilations-/Perfusionsszintigraphie nicht möglich.

Die gesamte präoperative kardiopulmonale Funktionsdiagnostik dient überwiegend der Abschätzung des direkten postoperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und weniger der Beurteilung der Langzeitprognose (16). Jede Resektion funktionsfähigen Lungenparenchyms führt notwendigerweise zu einer Minderung der Lungenfunktion. Die Funktionsminderung der Restlung ist bis zu 3 Monaten noch nachweisbar, nach 6 Monaten häufig behoben und bleibt nur nach Pneumonektomie mit ca. 33 % dauerhaft (35). Frühfolge jeder Thorakotomie ist eine restriktive, innerhalb von Wochen reversible Störung der Lungenfunktion.

Sowohl für die Lobektomie als auch für die Pneumonektomie zeigen die gewonnenen postoperativen Daten des untersuchten Patientenkollektivs eine signifikante, persistierende Verringerung der Lungenfunktionsparameter, die der Beurteilung einer restriktiven Ventilationsstörung dienen (TLC, VC), blieben aber postoperativ über 80 % der Normwerte. Es fand sich keine Änderung des FEV<sub>1</sub>.

Die von 1999 bis 2001 noch häufig durchgeführte Pulmonaldruckmessung mittels Rechtsherzkatheter entspricht nicht mehr dem Standard einer präoperativen Diagnostik und wird nur noch auf bestimmte Fragestellungen in der Thoraxchirurgie (zum Beispiel in Vorbereitung einer Lungentransplantation) beschränkt (36). Eine zuverlässige Abklärung einer Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion ist mittels Echokardiographie möglich, die aktuell bei jedem Patienten präoperativ zu fordern ist.

#### **4.2 Präoperative histologische Diagnosesicherung und postoperativer Vergleich**

Entsprechend der topographischen Lage des jeweiligen Tumors erfolgte primär bei allen Patienten die bronchoskopische Diagnostik mit zentraler endobronchialer Biopsie oder transbronchialer Lungenbiopsie bzw. Nadelaspiration bei peripheren Befunden. In drei Fällen wurde die Diagnose durch eine perbronchiale Tumor- oder Lymphknotenpunktion zytologisch gestellt. Bronchoskopisch konnte das Bronchialkarzinom bei 62,2 % der Patienten gesichert werden. Die endobronchiale Biopsie führt bei sichtbaren Tumoren in ca. 90 % der Fälle zur Diagnose; bei peripher gelegenen Tumoren lässt sich je nach Größe durch transbronchiale Biopsie in 50 bis ca. 80 % ein positives zyto- oder histologisches Ergebnis erzielen (37, 38, 39).

Durch perthorakale Punktion konnte bei 29 weiteren Patienten der Tumor gesichert werden. Bei über Dreiviertel aller operierten Patienten wurde das Bronchialkarzinom bereits präoperativ diagnostiziert. Im internationalen Vergleich sind diese Ergebnisse als sehr gut

einzuschätzen, da in Studien für die alleinige bronchoskopische Diagnostik Zahlen zwischen 60 und 72 % angegeben werden (40, 41, 42).

Vergleicht man die Übereinstimmung der histologischen Klassifikation prä- und postoperativ findet sich für die Lungenklinik Lostau ein überaus positives Ergebnis mit 86,8 %. Für das untersuchte Patientenkollektiv bestätigt sich, dass ein Plattenepithel- und kleinzelliges Karzinom häufiger richtig diagnostiziert wird als ein Adenokarzinom. Payne et al. beschrieben für das Adenokarzinom nur eine 20 %ige (43), Clee et al. eine 50 %ige Übereinstimmung (42). Nur Tanaka et al. diagnostizierten entgegen dem Trend 84 % ihrer Adenokarzinome korrekt (44). In der Lungenklinik Lostau wurden 50,5 % aller postoperativ nachgewiesener Adenokarzinome bereits präoperativ gesichert; Plattenepithelkarzinome in 81,6 % und kleinzellige Bronchialkarzinome in 60 %, wobei nur eine sehr geringe Anzahl Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom operiert wurde. Wenn die Diagnose Plattenepithel- oder Adenokarzinom präoperativ gestellt wurde, fand sich postoperativ eine als hervorragend einzuschätzende Übereinstimmung von 90,8 bzw. 94,2 % [Edwards et al. 87 und 80 % (40), Chuang et al. 66 und 93 % (45)].

Die postoperative Häufigkeitsverteilung der einzelnen histologischen Karzinomtypen entspricht im wesentlichen dem allgemein bekannten Auftreten, mit an erster Stelle stehendem Plattenepithelkarzinom gefolgt vom Adenokarzinom. Im ausgewerteten Patientenkollektiv der Lungenklinik Lostau ist eine relativ große Anzahl Adenokarzinome (42,2 % vs. 47,4 % PE-Ca) zu verzeichnen. Bezogen auf alle Erkrankungen an einem Bronchialkarzinom wird die Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms durchschnittlich zwischen 30 und 40 %, des Adenokarzinoms zwischen 25 und 30 %, des kleinzelligen Karzinoms bei 15 bis 20 % und des großzelligen Karzinoms bei ca. 10 bis 15 % angegeben (46). Eine Zunahme der Adenokarzinome scheint im zeitlichen Trend zu liegen (47). Edwards et al. diagnostizierten postoperativ bereits mehr Adeno- als Plattenepithelkarzinome (39 % vs. 36 %) (40).

Die größere Anzahl der nicht-kleinzelligen Karzinome in dem untersuchten Patientenkollektiv ist auf die operative Ausrichtung der Studie zurückzuführen. Nur 3 % der operierten Patienten waren an einem kleinzelligen Karzinom erkrankt. Die geringe Häufigkeit operierter Patienten mit dieser Tumorentität verglichen mit einem Anteil von ca. 20 % kleinzelliger Bronchialkarzinome in allen Tumorstadien, ist darauf zurückzuführen, dass kleinzellige Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose in 90 – 95 % der Fälle lokal inoperabel sind. Eine Operation in Ergänzung einer Chemotherapie und ggf. Radiotherapie wird nur im

Tumorstadium I und selten im Stadium II empfohlen (48, 49). Nach Brock et al. von der John - Hopkinds Medical Institution in Baltimore waren von 1415 Patienten mit SCLC im Zeitraum zwischen 1976 und 2002 nur 82 (6 %) operabel (50). In den interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft für die Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms werden unter 10 % operable Patienten im Tumorstadium I und II angegeben (6).

Männer erkrankten in dem betrachteten Patientenkollektiv deutlich häufiger an einem Plattenepithelkarzinom als Frauen. In einer großen deutschen Fallkontrollstudie zum Bronchialkarzinom an 1004 Fällen von Jöckel et al. (1995) wurde dies ebenfalls gefunden (51). Nach dieser Studie ist das Adenokarzinom die häufigste Tumorentität bei Frauen. Im Patientenkollektiv der Lungenklinik Lostau fand sich kein signifikant häufigeres Auftreten gegenüber Männern.

### **4.3 Stadieneinteilung und Wertigkeit verfügbarer diagnostischer Methoden**

Die in dieser retrospektiven Analyse gewonnenen Daten des Lymphknotenstagings prä- und postoperativ sowie auch der korrekten Stadieneinteilung werden durch zahlreiche Studien bestätigt. Es besteht eine relativ große Diskrepanz zwischen prä- und postoperativem Staging. In einer prospektiven Studie der Cancer and Leukemia Group B (CALGB) mit 489 operierten Patienten im klinischen Stadium I fand sich eine Übereinstimmung von Stadium und Diagnose in nur 61,7 % der Fälle (52). Hauptsächlich verantwortlich sind die niedrige Sensitivität und Spezifität des thorakalen Computertomogramms (auch des Spiral- CT). Untersuchungen an über 2000 operierten Patienten in Heidelberg erbrachten in nur 46 % eine Übereinstimmung des durch bildgebende Diagnostik erhobenen klinischen (cN) und postoperativ bestimmten pathologischen (pN) Lymphknotenstatus (53). Eine belgische Arbeitsgruppe betrachtete sowohl den Primärtumor als auch den Lymphknotenstatus und fand in nur 35,1 % eine Übereinstimmung des klinischen und pathologischen TNM - Status, wobei der Primärtumor häufiger als der Lymphknotenstatus korrekt klassifiziert wurde (54,1 % vs. 35,1 %) (54). Häufiger erfolgte in beiden Studien eine zu hohe als eine zu niedrige Einstufung des N - Status. Auch der Primärtumor wurde in der belgischen Arbeit eher überschätzt. Ähnliche Ergebnisse mit Überschätzung des Tumorstadiums zeigt die hier vorliegende Arbeit (43 % Übereinstimmung des genauen Tumorstadiums, 30,9 % zu hoch und 26,1 % zu niedrig eingestuft).

Für die Sensitivität und Spezifität des Computertomogramms zur Detektion mediastinaler Lymphknotenmetastasen finden sich sehr variable Literaturangaben zwischen 63 und 81 % für die Sensitivität und 57 und 84 % für die Spezifität (55, 56). Wurden zusätzlich hiläre Lymphknotenmetastasen in die Untersuchung einbezogen, ergaben sich noch niedrigere Werte von 48,3 bzw. 53,3 % (54). Eine Arbeit konnte große Unterschiede der Sensitivität (40 - 69 %) in Abhängigkeit vom Befunderheber bei Beurteilung desselben Computertomogramms nachweisen (57). Ein weiterer wesentlicher Grund für die eingeschränkte Aussagefähigkeit der Computertomographie besteht in der ungenügenden Korrelation zwischen Größe und Tumorinfiltration eines Lymphknotens.

Nach radikaler Lymphadenektomie konnten Tumorzellen in 10 - 20 % der Lymphknoten nachgewiesen werden, deren Durchmesser < 1 cm war, 20 - 40 % der Lymphknoten mit einem Durchmesser > 2 cm wiesen keine Tumorzellen auf (58). Detailliertere Angaben machten McLoud et al., die die Größe der Lymphknoten im Computertomogramm des Thorax mit gesichertem Metastasenbefall verglichen (siehe Tabelle 35) (59).

**Tabelle 35:** Lymphknotenmetastasen und -größe im CT (McLoud et al. 1992)

Anzahl	Größe (cm)	Metastasen (%)
336	< 1	13
57	1,0 – 1,9	25
13	2,0 – 2,9	62
6	3,0 – 3,9	67
2	> 4	100

Die Ergebnisse, der hier vorliegenden Auswertung der computertomographischen Befunde ordnen sich hinsichtlich Sensitivität und Spezifität in die große Varianz ein.

Eine deutliche Verbesserung der Diagnostik der mediastinalen Lymphknoten konnte durch die Anwendung endosonographischer Untersuchungstechniken erreicht werden. Die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion findet immer mehr Verbreitung und gestattet auch Lymphknoten zu detektieren, welche durch zervikale Mediastinoskopie nicht erreichbar sind (z.B. hinteres Mediastinum, aortopulmonales Fenster). Werden im CT vergrößerte Lymphknoten festgestellt und endosonographisch gestützt feinnadelpunktiert, findet man für den zytologischen Nachweis von Malignität eine Sensitivität von über 95 % und eine Spezifität von 100 %. Über 97 % der Lymphknoten werden korrekt diagnostiziert (60, 61).

Für ein systematisches Lymphknotenstaging ist somit eine Kombination verschiedener geeigneter Untersuchungen invasiv und nicht - invasiv notwendig.

Die Positronenemissionstomographie (PET) gehört aufgrund der geringen Verfügbarkeit in Deutschland nicht zur Standarddiagnostik. In den USA ist diese Methode deutlich mehr verbreitet. Nach anfänglicher Euphorie wurden mehrere Studien publiziert, die auch hier die Schwachstellen aufzeigten (62). Die Sensitivität und Spezifität für die mediastinale Lymphknotendiagnostik wird in unterschiedlichen Studien für die PET mit 67 bis 87 % bzw. 77,1 bis 91 % angegeben (62, 63, 64). Eine relativ kleine Studie aus der Schweiz an 47 Patienten erbrachte eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 99 % (65). Dies muss jedoch aufgrund der relativ häufigen falsch positiven Befunde (entzündliche Lymphknotenveränderungen) als zu hoch eingeschätzt werden. Eine Kombination von CT und PET bringt weiteren diagnostischen Gewinn und könnte bei nach konventionellem Staging noch unklarem N2 - oder N3 - Status sinnvoll eingesetzt werden (66).

Goldstandard zum Lymphknotenstaging ist unverändert die Mediastinoskopie. Sie wird bei Patienten mit mediastinalen Lymphknoten im Computertomogramm von mehr als 1 cm im kürzesten Durchmesser von der American Society of Clinical Oncology und der European Society of Medical Oncology empfohlen (67, 68). Nach der „Interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms“ wird die Mediastinoskopie bei einem Plattenepithelkarzinom empfohlen, wenn vom Computertomogramm mediastinale Lymphknoten von mindestens 1 cm nachgewiesen werden. Bei einem Adenokarzinom gilt die Empfehlung auch bei Lymphknoten mit einem Transversaldurchmesser von unter 1 cm zum Ausschluss eines präoperativen N3 - Status (7). Mehrere Studien belegen den Nutzen einer Mediastinoskopie bei Patienten im klinischen Stadium I, da auch hier in ca. 10 bis 12,3 % der Fälle tumorinfiltrierte Lymphknoten diagnostiziert werden konnten (55, 56, 69).

In dem Patientenkollektiv der Lungenklinik Lostau betraf dies nur 2 von 67 mediastinoskopierten Patienten (ca. 3 %) ohne Nachweis vergrößerter mediastinaler Lymphknoten im Computertomogramm.

Eine Übereinstimmung der mediastinoskopischen und operativ gewonnenen Befunde einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung (unter Berücksichtigung der mediastinoskopisch erreichbaren Lymphknoten) konnte in 95,7 % eruiert werden. Die verbleibenden 4,3 % sind

falsch negative mediastinoskopische Ergebnisse. International wird eine Rate von ca. 4 bis 10 % angegeben (56, 70). Die Spezifität betrug 100 %.

Die niedrige Sensitivität von 68,4 % gegenüber der Operation erklärt sich aus der relativ geringen Anzahl von 13 richtig positiven Befunden und ist somit nur schlecht verwertbar. International wird eine Sensitivität von ca. 80 % angegeben (56, 71).

Unabhängig vom Lymphknotenstaging sind für die Beurteilung von Tumordinfiltrationen in benachbarte Strukturen (z. B. Perikard, Mediastinum, Thoraxwand und andere) mittlerweile die Magnetresonanztomographie, die transthorakale, endobronchiale und endoesophageale Sonographie als dem Computertomogramm überlegene Verfahren anerkannt.

Es zeigt sich, dass eine Kombination von geeigneten diagnostischen Maßnahmen und Verfahren zum korrekten präoperativen Staging erforderlich ist. Die Verfügbarkeit sowie die teilweise noch hohen Kosten einzelner Untersuchungsmethoden müssen in Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen und sich ergebender Konsequenzen beachtet werden.

#### **4.4 Operation und postoperative Ergebnisse**

Entsprechend der präoperativen Diagnostik erfolgte die Operationsplanung mit Festlegung des entsprechenden Operationsverfahrens.

Die meisten Bronchialkarzinome fanden sich im linken Oberlappen gefolgt vom rechten Oberlappen, den beiden Unterlappen und dem Mittellappen.

Die am häufigsten durchgeführte Operation war die Lobektomie (60,4 %) vor der Pneumonektomie (21,3 %), der atypischen Resektion (9,6 %), der Bilobektomie (5,7 %) und der Segmentresektion (3,0 %). Auf eine weitere Differenzierung zwischen erweiterter und Standardoperation wurde aufgrund der dann geringen Fallzahlen verzichtet. Vergleicht man die prozentualen Angaben mit den Operationszahlen der Thoraxklinik Heidelberg finden sich ähnliche Angaben (Lob- und Bilobektomien 65,3 %, Pneumonektomien 24,4 %, Segmentresektionen 10,3 %) (72).

Eine vollständige Tumorsektion (histopathologisches Resektionsergebnis) konnte bei 87,8 % der Patienten der Lungenklinik Lostau erreicht werden (R0 - Resektion). Schirren et al. und Martini beschrieben eine ca. 80 %ige Quote an R0 - Resektionen (72).

Ca. 5 % der Operationen werden mit makroskopischem Residualtumor (R2) beendet (19, 72). Die Rate der R2 - Resektionen betrug im untersuchten Patientenkollektiv 4,8 %.

Für die perioperative Letalität finden sich in der internationalen Literatur unterschiedliche Angaben: für die Lobektomie zwischen 1 bis 4 % und für die einfache Pneumonektomie zwischen 4 bis 6,3 %. Erfolgt eine Erweiterung der Operation, liegen Komorbiditäten vor und steigt das Lebensalter erhöht sich auch die Operationsletalität bis auf über 7 % (73, 74, 75).

Die diesbezüglichen Daten der Thoraxchirurgie der Lungenklinik Lostau liegen im oberen Bereich (3,9 % für Lob- und Bilobektomie) bzw. zeigen ein schlechteres Ergebnis für die Pneumonektomie (8,2 %). Ob hierfür eine höhere Komorbidität der Patienten verantwortlich ist, oder ob der relativ hohe Anteil von erweiterten Eingriffen (21 erweiterte Lobektomien, 28 erweiterte Pneumonektomien) eine wesentliche Rolle spielt, lässt sich an Hand der vorliegenden Daten nicht sicher differenzieren. Auch betraf es nicht überwiegend Patienten in höheren Tumorstadien.

#### **4.5 Neoadjuvante und adjuvante Therapie**

Eine aussagekräftige Untersuchung der neoadjuvant behandelten Patienten ist aufgrund der geringen Fallzahl und Heterogenität der Therapie nicht möglich. Zu erwähnen ist, dass es bei zwei von vierzehn Patienten gelang, dass postoperativ kein vitales Tumorgewebe mehr nachweisbar war. Dies entspricht 14,3 % der neoadjuvant therapierten Patienten. Einige Studien belegen, dass ein Überlebensvorteil für Patienten mit präoperativ gesichertem mediastinalem Lymphknotenbefall möglich ist. Bereits 1994 zeigten dies Rosell et al. und Roth et al. für eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie (76, 77). Allerdings wurden hier jeweils nur 60 Patienten in die Studie (neoadjuvante Therapie vs. alleinige Operation) eingeschlossen. Eine etwas größere französische Studie von Depierre et al. 2002 konnte keinen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen. Eingeschlossen waren hier 373 Patienten der Stadien IB-III A (167 Patienten im Stadium III A) (78). Die Beurteilung ist auf Grund des Patienteneinschlusses nach nur ausschließlich klinischem Staging erschwert. Weitere Studien der Phase II und III folgten. Zwei Studien, die eine neoadjuvante Chemotherapie in frühen Tumorstadien (IB bis III A ohne N2) gegen eine alleinige Operation prüften, konnten keinen signifikanten Überlebensvorteil für die chemotherapierten Patienten zeigen. Es bestand in beiden Studien nur ein positiver Trend hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und in einer Studie auch für das Gesamtüberleben bei jedoch erst kurzer Nachbeobachtungszeit (79, 80). Weitere Ergebnisse und Studien werden erwartet.

Eine umfangreiche Studie zur Beurteilung einer kombinierten neoadjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie von Patienten im Stadium III A (pN2) mit multiplen mediastinalen Lymphknotenbefall wurde 2003 erstmals von der North American Lung Cancer Intergroup vorgestellt und 2005 nach längerer Beobachtungszeit erneut berichtet. Ein längeres progressionsfreies Überleben ohne jedoch signifikanten allgemeinen Überlebensvorteil für die Patienten mit Operation gegenüber der alleinigen Radiochemotherapie konnte nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein Trend hinsichtlich einer höheren 5 - Jahres - Überlebensrate der operierten Patienten (27,2 % vs. 20,3 %,  $p = 0,1$ ) sowie, dass ein postoperatives N0 - Stadium ein positiver Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben darstellt (5 - Jahresüberlebensrate 41 % vs. 24 % für N1 - 3). Die Operation sollte nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und nicht bei vorhersehbarer Pneumonektomie durchgeführt werden, da die postoperative 30 - Tage - Letalität für die einfache Pneumonektomie 22 % und für die erweiterte Pneumonektomie sogar 29 % gegenüber 1 % nach Lobektomie betrug (81).

Eine große deutsche Studie zeigte, dass es keinen signifikanten Unterschied im progressionsfreien und allgemeinen Überleben zwischen Patienten im Tumorstadium IIIA und IIIB mit präoperativer Radiochemotherapie bzw. alleiniger Chemotherapie und postoperativer Radiotherapie gab. Die Rate der R0 - Resektionen war gleich, sodass eine zusätzliche Radiochemotherapie zur Chemotherapie präoperativ als nicht notwendig angesehen wurde (9).

Unstrittig ist mittlerweile der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie. Bereits in niedrigeren Tumorstadien konnte ein Nachweis von Überlebensvorteilen durch eine adjuvante Chemotherapie erbracht werden, obwohl hinsichtlich der Einbeziehung des Stadiums IB unterschiedliche Ergebnisse vorliegen. Eine japanische Metaanalyse (Therapie mit Tegafur-Uracil (UFT)) und eine 2004 auf der Jahrestagung der ASCO vorgestellte Studie der Cancer and Leukemia Group B (344 Patienten) zeigten signifikante Überlebensvorteile für Patienten im Stadium IB (82, 83).

Andere Studien, wie die International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) (1867 Patienten) 2003 (84), die der National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group JBR. 10 (482 Patienten) 2004 (85) und nicht zuletzt die 2005 vorgestellte Phase III Studie der Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) (840 Patienten) (15) zeigten Überlebensvorteile für Patienten der Tumorstadien II und IIIA. In der letztgenannten Studie fand sich kein Benefit für Patienten im Tumorstadium I.

Für die adjuvante Strahlentherapie konnte ein Überlebensvorteil nicht nachgewiesen werden; jedoch gelingt eine bessere lokale Tumorkontrolle bei ausgeprägtem Lymphknotenbefall und inkompletter Tumorresektion. Eine postoperative Strahlentherapie kann nach vollständiger Tumorresektion im Stadium I oder II nicht empfohlen werden und wird individuell im Tumorstadium III genutzt (14).

Entsprechend dieser neueren Erkenntnisse sind die von 1999 bis 2001 im Patientenkollektiv der Lungenklinik Lostau durchgeführten 20 adjuvanten Chemo- bzw. Radiochemotherapien ohne Berücksichtigung der isolierten adjuvanten Radiotherapien zahlenmäßig wenige; entsprachen sie jedoch zum damaligen Zeitpunkt noch nicht dem Standard. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten erhielt eine adjuvante Radiotherapie. Dennoch fand sich bei der Untersuchung sämtlicher adjuvanter Therapien besonders im Tumorstadium III eine Tendenz zum längeren Überleben (ohne Signifikanz). Die aktuelle Tumorthherapie in der Lungenklinik Lostau orientiert sich wie bereits früher am jeweilig aktuellen internationalen Therapiestandard, so dass zum jetzigen Zeitpunkt - wenn möglich - alle Patienten im postoperativen Tumorstadium II und III adjuvant chemotherapiert werden. Wenn ein Tumoreinbruch in das Blut- oder Lymphgefäßsystem festgestellt wurde und sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand befindet, werden auch Patienten im Stadium IB eingeschlossen.

#### **4.6 Überlebensdaten und Risikofaktoren**

In dieser retrospektiven Studie wurden die Überlebensraten und die Überlebensdauer des Gesamtkollektivs sowie einzelner Subgruppen untersucht. Geprüft wurde ein möglicher Einfluss des Geschlechtes, des postoperativen Tumorstadiums, der Operationstechnik, des histologischen Tumortyps, des histopathologischen Resektionsergebnisses (R - Klassifikation) und einer adjuvanten Therapie auf das Überleben. Keine statistisch signifikanten Unterschiede im Überleben fanden sich für die Operationstechnik, die postoperative Histologie und die adjuvante Therapie, auf welche bereits ausführlich im letzten Kapitel eingegangen wurde.

Das mediane Überleben aller Patienten von 46,1 Monaten ist vergleichbar mit den Ergebnissen einer großen retrospektiven Analyse (n = 851) aus Japan mit 44,8 Monaten (86). Aufgearbeitete Daten von 1940 operierten Patienten der Thoraxklinik Heidelberg aus dem

Zeitraum von 1984 bis 1992 ergaben ein medianes Überleben von nur 28 Monaten (87), die von 2991 Patienten einer prospektiven Studie aus Spanien 29,4 Monate (88). Betrachtet man die Überlebensraten finden sich auch hier unterschiedliche Angaben. Die Überlebenschancen liegen nach einem Jahr zwischen 68 und 85 % (Lungenklinik Lostau 74 %), nach drei Jahren zwischen 44 und 57 % (Lungenklinik Lostau 57 %) und nach fünf Jahren zwischen 34 und 46 % (Lungenklinik Lostau 49 %) (86, 87, 88, 89). Dies impliziert ein sehr gutes Ergebnis für die in der Thoraxchirurgie der Lungenklinik Lostau operierten Patienten.

Bezüglich der Operationstechnik besteht im Stadium I derzeit keine einheitliche Meinung zum Umfang der Operation. Häufig wurde in den letzten Jahren diskutiert, ob eine limitierte operative Intervention (Segmentresektion oder atypische Resektion) gegenüber einer Standardoperation (Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie) gerechtfertigt ist. Hierzu liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor. Während Tsubota et al. (90) für die limitierte Resektion und die Lobektomie bei einem Bronchialkarzinom unter 2 cm Größe identische Überlebensraten fanden, konnten andere Studiengruppen dieses Ergebnis nicht bestätigen. Ginsberg et al. (91) zeigten im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie operierter Patienten mit T1N0 - Tumoren nicht nur eine deutlich höhere Rezidivrate von 17,5 % nach Segmentresektion gegenüber 6,6 % nach Lobektomie, sondern fanden auch eine 30 % höhere Sterberate nach limitierter Resektion. Die höhere Rezidivrate bestätigten auch Warren et al. mit 22,7 % gegenüber 4,9 % (92). Ein Überlebensvorteil nach Lobektomie bestand nur für Patienten mit Tumoren größer als 3 cm, was auch Tsubota et al. nach einer retrospektiven Analyse von 1272 Patienten 2005 veröffentlichten (93). Die meisten japanischen Studien, die keine Überlebens- und Rezidivunterschiede feststellten, waren nicht randomisiert. Aufgrund der bisherigen Ergebnisse mit zumindest Nachweis einer höheren Rezidivrate nach limitierter Resektion besteht die leitliniengerechte operative Therapie des Bronchialkarzinoms auch in den niedrigen Tumorstadien weiterhin in der Durchführung einer Standardoperation. Die Segment- und atypische Segmentresektion ist und bleibt hingegen eine Möglichkeit, Patienten mit eingeschränkter pulmonaler Leistungsfähigkeit operativ zu behandeln.

Die Betrachtung der postoperativen Histologie und der einzelnen Überlebensraten erbrachte weder für das Gesamtkollektiv noch für einzelne Tumorstadien einen signifikanten Unterschied. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Pelletrier et al. (89). Müller et al. fanden

hingegen für Adenokarzinome, großzellige Karzinome und solide schleimbildende Karzinome im Stadium I und II eine schlechtere Prognose als für Plattenepithelkarzinome (94). Barthlen et al. beschrieben, dass die 5 – Jahres - Überlebenswahrscheinlichkeit in den Stadien IA und IB für das Adenokarzinom höher ist als für das Plattenepithelkarzinom, umgekehrt jedoch ab dem Stadium II (95). Eine Relevanz als Prognosefaktor hat die Tumorhistologie des operierten Bronchialkarzinoms nicht.

Ein hochsignifikanter Überlebensvorteil ergab sich in dem untersuchten Patientenkollektiv für das weibliche Geschlecht. Bei gleichzeitiger Berücksichtigung der postoperativen Tumorstadien zeigte sich diese Signifikanz nur für die zusammengefassten Tumorstadien 0 - IB. Zu gleichen postoperativen Ergebnissen in Frühstadien kamen Bach et al., Alexiou et al. und Ferguson et al. in unterschiedlichen Studien (96, 97, 98). Ein geschlechtsbezogener Überlebensvorteil konnte für alle Bronchialkarzinompatienten in den USA gezeigt werden. Die 5 – Jahres - Überlebensrate beträgt für Frauen 15,6 % und für Männer 12,4 % (99). Auch leben Frauen in metastasierten Tumorstadien nach Behandlung länger (100, 101, 28) und haben eine längere Überlebensdauer, wenn sie an einem kleinzelligen Bronchialkarzinom erkranken (102). Verantwortlich hierfür sind die unterschiedlichen genetischen, metabolischen und hormonellen Faktoren, die das Bronchialkarzinom beeinflussen (103).

Mit zusätzlicher Berücksichtigung des präoperativen Rauchverhaltens der Patienten, ergab sich einzig ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen nichtrauchenden Frauen und rauchenden Männern. Nicht erfasst wurde das Rauchverhalten postoperativ. Ebenso erfolgte keine gesonderte Erfassung von Ex- Rauchern. Somit ist eine differenzierte Auswertung bezüglich des Rauchens als ein Prognosefaktor in dieser Arbeit nicht möglich. Eine große Studie von Ebbert et al. zeigte, dass Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die nie geraucht hatten, im Median signifikant länger lebten als Ex- Raucher und Raucher (1,4 Jahre, 1,3 Jahre bzw. 1,1 Jahre;  $p < 0,01$ ). Die Überlebenszeit von Patienten mit kleinzelligem Karzinom (SCLC) unterschied sich hingegen zwischen Rauchern, Ex- Rauchern und Nichtrauchern nicht. Frauen mit einem NSCLC, die früher rauchten, hatten ein niedrigeres Risiko zu sterben, je länger sie das Rauchen eingestellt hatten (relatives Risiko für 10 Jahre Nikotinabstinenz = 0,85; 95 % - Konfidenzintervall 0,75- 0,97) (104). Auch eine belgische Arbeitsgruppe fand in einer multivarianten Analyse, dass das postoperativ fortgesetzte Rauchen ein unabhängiger negativer Prognosefaktor für das Überleben darstellt

(105). Somit sollte das Erreichen einer Nikotinabstinenz nicht nur präventiv angestrebt, sondern auch in das postoperative Behandlungskonzept eingebunden werden.

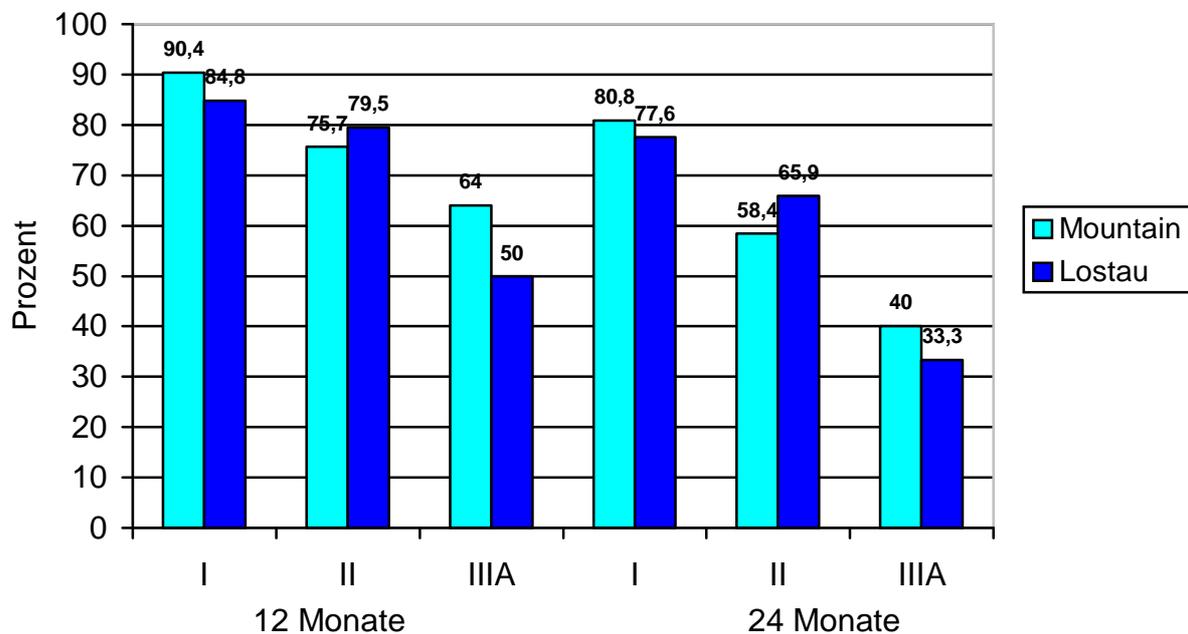
Ein weiterer signifikanter Unterschied in der Überlebensdauer fand sich für das histopathologische Resektionsergebnis, das heißt für das Erreichen einer kompletten gegenüber einer inkompletten Resektion. Es bestand kein Unterschied zwischen einem mikroskopischen oder makroskopischen Residualtumor (R1 - oder R2 - Resektion). Aufgrund der wenigen Fälle war eine weitere Differenzierung bezüglich einzelner Tumorstadien nicht möglich. In einer großen Studie aus Spanien mit 2994 prospektiv eingeschlossenen Patienten, die wegen eines Bronchialkarzinoms operiert wurden, fand sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil ( $p = 0,0001$ ) für eine komplette Resektion des Tumors. Die 5 - Jahres - Überlebensrate betrug für alle Tumorstadien mit inkompletter Resektion 20 % im Gegensatz zu 45 % bei kompletter Resektion (106). Dieser signifikante Unterschied wurde von Dienemann et al. bei der Untersuchung von 2464 kurativ operierten Patienten bestätigt (107). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine niederländische Arbeitsgruppe um R. J. Snijder, welche gesondert das Stadium I untersuchte (108). Im Gegensatz dazu fanden Lequaglie et al. und Gebitekin et al. in unterschiedlichen retrospektiven Studien keinen Unterschied in der Überlebensdauer zwischen einer R0 - und einer R1 - Resektion für Patienten in den Tumorstadien I und II (109, 110). Bei der Bewertung der unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Studien müssen die zum Teil kleinen Fallzahlen (23 bis 88 inkomplette Resektionen) und das unterschiedliche Studiendesign beachtet werden. Die beiden großen prospektiven Studien aus Spanien und Deutschland zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil für eine R0 - Resektion. Lequaglie et al. registrierte retrospektiv bei 4530 Patienten nur 56 inkompletten Resektionen. Dies entspricht nur 1,24 % gegenüber 3,57 % in der Studie von Dienemann et al. und sogar 9,6 % in der spanischen Studie von Rami - Porta et al.. Ein wesentlicher Grund für die geringe Anzahl inkompletter Resektionen bei Lequaglie scheint die ausschließliche Betrachtung tumorinfiltrierter Bronchusränder ohne Einbeziehung weiterer Kriterien einer inkompletten Resektion (z. B. Tumordurchbruch durch die Lymphknotenkapsel mit Infiltration des perinodalen Fettgewebes) zu sein.

Die zurzeit gültige Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms auf Grundlage des TNM - Systems bzw. der TNM - Klassifikation beruht auf umfangreichen Untersuchungen von Überlebensdaten tausender Patienten durch Clifton F. Mountain. Hierbei wurden Patienten

mit zum Teil unterschiedlicher Tumorausbreitung auf Grund gleicher oder ähnlicher Überlebenszeiten zu Gruppen bzw. Stadien zusammengefasst (111).

Somit waren signifikante Unterschiede der Überlebensdauer in den einzelnen Tumorstadien auch in dieser retrospektiven Analyse der operierten Patienten der Lungenklinik Lostau zu erwarten. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten in den postoperativen Stadien I und II gegenüber dem Stadium III. Zwischen den Stadien I und II sowie innerhalb des Stadium I konnte nur ein Trend für ein längeres Überleben für das jeweils niedrigere Tumorstadium nachgewiesen werden ( $p = 0,09$  bzw.  $p = 0,08$ ). Eine Analyse der Daten im Tumorstadium II war auf Grund der nur 4 diagnostizierten Patienten mit einem Stadium IIA nicht sinnvoll. Auch bei den über 5000 ausgewerteten Patienten von C. F. Mountain befanden sich nur 105 im klinischen oder postoperativen Stadium IIA, was einem ähnlichen Prozentsatz entspricht.

Einen stadienabhängigen Vergleich der Ein - und Zwei – Jahres - Überlebensraten zwischen den operierten Patienten der Lungenklinik Lostau und den ausgewerteten Patienten von C. F. Mountain zeigt die nachfolgende Abbildung.

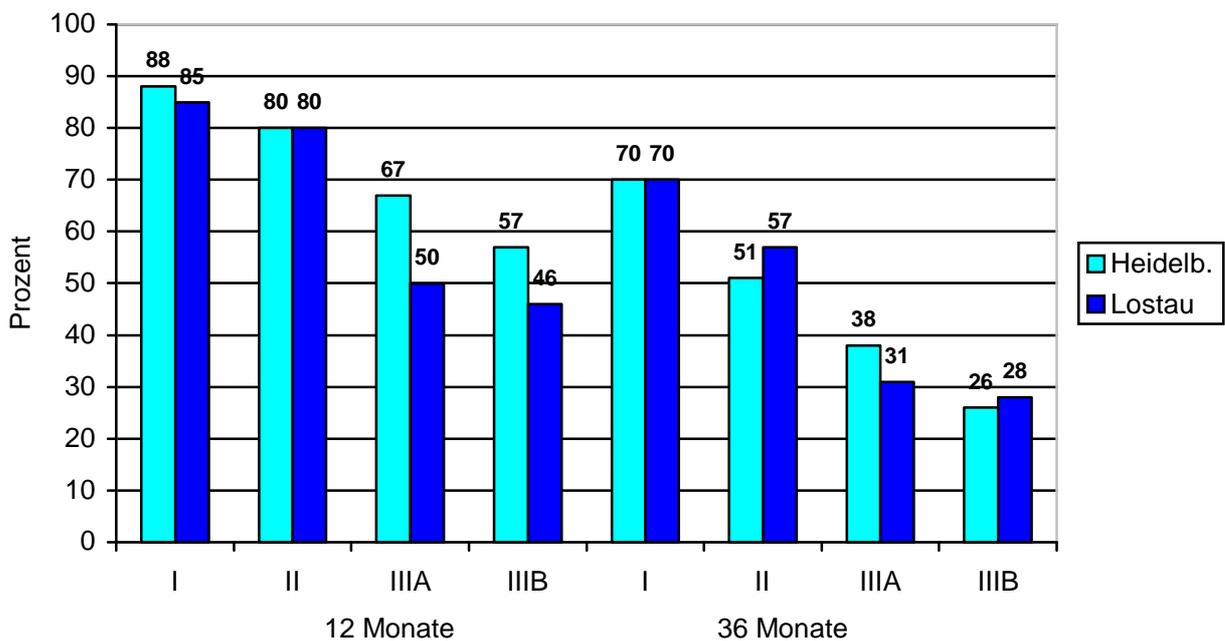


**Abbildung 24:** Vergleich der stadienabhängigen Überlebensraten der Lungenklinik Lostau ( $n=230$ ) mit dem postoperativen Patientenkollektiv von C.F. Mountain ( $n=1910$ )(111)

In den Tumorstadien I und IIIA wurde ein etwas kürzeres Überleben und im Stadium II ein längeres Überleben der operierten Patienten der Lungenklinik Lostau registriert. Es besteht

eine gleiche Tendenz zur deutlichen Verschlechterung der Überlebensdauer mit steigendem Tumorstadium.

Abbildung 25 zeigt einen Vergleich der stadienabhängigen postoperativen Überlebenswahrscheinlichkeiten (gerundet in Prozent) nach einem und drei Jahren zwischen der Thoraxklinik Heidelberg und der Lungenklinik Lostau. Die Daten der Thoraxklinik Heidelberg erfassen operierte Patienten der Jahre 1984 bis 1994 (72).



**Abbildung 25:** Vergleich der stadienabhängigen postoperativen Überlebensraten der Lungenklinik Lostau (n=230) mit der Thoraxklinik Heidelberg (n=1996)(72)

Es finden sich überwiegend vergleichbare Ergebnisse bei der Drei – Jahres - Überlebensrate. Zu berücksichtigen ist, dass entgegen der Auswertung der Daten der Lungenklinik Lostau in der Heidelberger Statistik nur Patienten mit vollständig reseziertem Bronchialkarzinom, also mit einer R0 - Resektion betrachtet wurden.

Zusammengefasst fand sich ein signifikanter Überlebensunterschied hinsichtlich des Geschlechtes, des histopathologischen Resektionsergebnisses (Residualtumor) und des postoperativen Tumorstadiums.

Eine frühzeitige Diagnosestellung mit korrekter Stadieneinteilung und eine vollständige Tumorresektion sind notwendig. Auf Grund der auch in den frühen Tumorstadien schlechten Langzeitüberlebensraten nach operativer Therapie ist das multimodale Therapiekonzept zunehmend in den Vordergrund gerückt. Sowohl in der Diagnostik als auch bei der Therapie gewinnt die Forschung auf molekularer Ebene in den letzten Jahren weitere Bedeutung.

Anhand der dargestellten Ergebnisse sowohl prä- als auch postoperativ kann in Hinblick auf die Qualitätssicherung festgestellt werden, dass die Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms in der Lungenklinik Lostau auf hohem nationalem und internationalem Niveau erfolgen. Im Laufe der letzten Jahre wurden zur Verbesserung der präoperativen Diagnostik, insbesondere zur Verbesserung der präoperativen Stadieneinteilung weitere Untersuchungsmethoden etabliert (endobronchiale Sonographie als Routineuntersuchung, Navigationsbronchoskopie peripherer Tumoren sowie mediastinaler Lymphknoten), um dem hohen Qualitätsanspruch gerecht zu werden.

## 5 Zusammenfassung

Retrospektiv wurden 230 Patienten (167 Männer, 63 Frauen) mit einem potentiell kurativ operierten Bronchialkarzinom der Jahre 1999 bis 2001 an Hand der Krankenakten analysiert und statistisch ausgewertet. Das mittlere Alter betrug 64 Jahre. Die häufigste Schadstoffexposition bestand bei 178 (77,4 %) Patienten durch inhalatives Rauchen (149 Männer, 29 Frauen). Hinsichtlich der Symptomatik fanden sich in absteigender Häufigkeit Husten (43 %), Dyspnoe (30 %) und Expektoration (22,2 %).

Lungenfunktionsanalytisch zeigten sich präoperativ im Mittelwert bis auf eine leichte Einschränkung der FEV<sub>1</sub> keine wesentlichen pathologischen Befunde. Postoperativ wurde eine signifikante Verringerung der TLC sowie VC nachgewiesen. Die Mittelwerte befanden sich postoperativ weiterhin im Normbereich. 208 Patienten wurden präoperativ durch unterschiedliche Tests kardiopulmonal belastet, wobei noch 128-mal eine Pulmonaldruckmessung mittels Rechtsherzkatheter durchgeführt wurde. Sowohl in Ruhe als auch unter Belastung fanden sich im Mittel leicht erhöhte Druckwerte bezogen auf die gültigen Normalwerte.

Eine präoperative Sicherung der Tumordiagnose gelang bei 174 Patienten (75,6 %), in 62,2 % durch alleinige Bronchoskopie.

Histologisch fanden sich postoperativ 109 Plattenepithel- und 97 Adenokarzinome (47,4 bzw. 42,2 %). Die übrigen Tumore verteilten sich in absteigender Häufigkeit auf Karzinoide, kleinzellige, großzellige und undifferenzierte Karzinome. Bei 151 der 174 präoperativ gesicherten Tumoren (86,8 %) stimmte die präoperative Zyto- und/ oder Histologie mit dem postoperativen Ergebnis überein. Signifikant häufiger fand sich ein Plattenepithelkarzinom bei Männern.

Das präoperative Staging erbrachte gegenüber dem postoperativen Vergleich in nur 43 % eine übereinstimmende korrekte Stadieneinteilung. Es zeigte sich eine niedrige Sensitivität und Spezifität des thorakalen Computertomogramms gegenüber der Mediastinoskopie und der Operation. Mediastinoskopisch wurden nur 4,3 % erreichbare, tumorinfiltrierte, ipsilaterale Lymphknoten nicht diagnostiziert. Die Sensitivität betrug 68,4 % und die Spezifität 100 % gegenüber der Operation.

Das am häufigsten durchgeführte Operationsverfahren war die Lobektomie gefolgt von der Pneumonektomie und atypischen Resektion. Bei 87,8 % aller Operationen konnte eine mikroskopisch vollständige Tumorentfernung erreicht werden. In 4,8 % verblieb ein makroskopischer Tumorrest.

Pneumonektomien waren mit einer perioperativen Letalität von 8,2 % korreliert. Für alle Operationenverfahren ergab sich eine perioperative Letalität von 4,3 %.

Eine adjuvante Therapie erfolgte 1999 bis 2001 noch überwiegend durch eine alleinige Strahlentherapie (35 Patienten - 15,2 %). Nur 20 Patienten (8,7 %) wurden postoperativ chemo- oder radiochemotherapiert. Es zeigte sich eine Tendenz zum längeren Überleben nach adjuvanter Therapie im Tumorstadium III. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden nicht.

Das mediane Überleben aller operierten Patienten betrug 46,1 Monate mit einer 1 – Jahres - Überlebensrate von 74 %. Die 3 - Jahres- und 5 – Jahres - Überlebensrate errechneten sich mit 57 bzw. 49 %. Statistisch signifikanten positiven Einfluss auf das Überleben ließ sich für das weibliche Geschlecht, eine R0 - Resektion und niedrigere Tumorstadien (Stadium I und II) nachweisen. Weder die Tumorhistologie, noch das Operationsverfahren oder eine adjuvante Therapie waren für das Überleben statistisch relevant.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe. S. 40- 43 (2002)
2. American Cancer Society: Cancer facts & figures. (2002)
3. Ginsberg R. J., F. A. Shepherd: Surgery for Small Cell Lung Cancer. *Semin Radiat Oncol* 5 (1). 40 – 43 (1995)
4. Shepherd F. A., R. J. Ginsberg, R. Feld, W. K. Evans, E. Johanson: Surgical treatment for limited small- cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101 (3). 385 – 393 (1991)
5. Rea F., D. Callegaro, A. Favaretto, M. Loy, A. Paccagnella, U. Fantoni, G. Festi, F. Sartoni: Long term results of surgery and chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 14 (4). 398 – 402 (1998)
6. Deutsche Krebsgesellschaft e. V.: Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. AWMF online (2004)
7. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft- Therapie des nicht- kleinzelligen Lungenkarzinoms. AWMF online (2004)
8. Scagliotti, G. V., S. Novello: Gemcitabine (Gemzar)- based induction chemotherapy in non- small- cell lung cancer. *Lung cancer* 38 (2). 13- 19 (2002)
9. Thomas, M., P. Hoffknecht, C. Droege, A. Baisch, N. Reinmuth, M. Kreuter, T. Lange, W. E. Berdel: Non- small- cell lung cancer: multimodality approach in stage- III respectable disease. *Lung cancer* 45 (2). 99- 105 (2004)
10. Farray, D., N. Mirkovic, K. S. Albain: Multimodality Therapy for Stage III Non- small- cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 23. 3257- 3269 (2005)
11. Rösler, J. A., H. J. Weitowitz: Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz und Sterblichkeit an bösartigen Tumoren in der Bundesrepublik Deutschland. Forschungsbericht Asbest IV. S. 90- 104. Schriftreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften. 1993
12. Wittekind, Ch., H. J. Meyer, F. Bootz: UICC. TNM- Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage, S. 89- 95. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2003
13. Travis, W. D., T. V. Colby, B. Corrin: Histological typing of lung and pleural tumors. 3<sup>rd</sup>. edn.. S. 31- 47. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo 1999
14. Pisters, K. M. W., T. Le Chevalier: Adjuvant Chemotherapy in Completely Resected Non- small- cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 23. 3270- 3278 (2005)

15. Douillard, J. - Y., R. Rosell, M. Delena, A. Legroumellec, A. Torres, F. Carpagnano: ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I- III) non- small- cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70- month median follow- up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol* 23 (16). 624s (2005)
16. Schulz V.: Präoperative Funktionsdiagnostik. In: P. Drings, H. Dienemann, M. Wannemacher: *Management des Lungenkarzinoms*. S. 178- 186. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2003
17. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik. *Pneumologie* 48. 296- 299 (1994)
18. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur Diagnostik des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 54. 361- 371 (2000)
19. Dienemann H.: Standardverfahren der Lungenresektion. In: P. Drings, H. Dienemann, M. Wannemacher: *Management des Lungenkarzinoms*. S. 201- 209. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2003
20. Müller, K.- M.: Pathologie, Klassifikation und Stadieneinteilung. In: P. Drings, H. Dienemann, M. Wannemacher: *Management des Lungenkarzinoms*. S. 147- 165. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2003
21. Cavalli- Sforza L.: *Biometrie – Grundzüge biologisch- medizinischer Statistik*. 4. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1974.
22. Guggenmoos- Holzmann I., K.- D. Wernecke: *Medizinische Statistik*. Blackwell Wissenschafts- Verlag Berlin Wien 1996.
23. Wynder E. L., E. A. Graham: Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proved cases. *J Am Med Assoc* 143. 239- 336 (1950)
24. Doll, R., A. B. Hill: Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *Br Med J* II. 739- 748 (1950)
25. Shopland D. R., T. F. Pechacek, J. W. Cullen: Toward a tobacco- free society. *Semin Oncol* 17 (4). 402- 412 (1990)
26. Boffetta P., A. Agudo, W. Ahrens, E. Benhamou, S. Benhamou, S. C. Darby, G. Ferro, C. Fortes, C. A. Gonzales, K. H. Jockel, M. Krauss, L. Kreienbock, M. Kreuzer, A. Mendes, F. Merletti, F. Nyberg, G. Pershagen, H. Pohlabein, E. Riboli, G. Schmid, L. Simonato, J. Tredaniel, E. Whitley, H. E. Wichmann, C. Winck, P. Zamboni, R. Saracci: Multicenter case- control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe *J Natl Cancer Inst* 91. 803-804 (1999)
27. Kohlhäufel M., M. Kreuzer, K. Häußinger: Passivrauchen und Lungenkrebsrisiko. *Bayer Int* 22. 412- 417 (2002)

28. Patel J. D.: Lung Cancer in Women. *J Clin Oncol* 23 (14). 3212- 3218 (2005)
29. Martini N., M. S. Bains, M. E. Burt, M. F. Zakowski, P. McCormack, V. W. Rusch, R. J. Ginsberg: Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109. 120- 129 (1995)
30. Hauck R. W., J. Behr, R. Eibel, C. Engelke, S. Gallenberg, K. E. Häußinger, A. Heuck, R. Huber, T. Spiethoff, W. Weber, F. Zimmermann: Diagnostik des Bronchialkarzinoms In: *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. 6. Auflage. S. 6-11. W. Zuckerschwerdt Verlag München Wien New York 2003
31. Delbrück H.: Rehabilitation bei onkologischen Krankheitsbildern In: Delbrück H., E. Haupt: *Rehabilitationsmedizin*. S. 401- 416. Urban & Schwarzenberg München 1996
32. Schulz, Ch., H. P. Emslander, M. Riedel: Beurteilung der funktionalen Operabilität von Patienten mit Bronchialkarzinom. *Pneumologie* 53. 334- 347 (1999)
33. Slinger P. D., M. R. Johnston: Preoperative assessment for pulmonary resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14. 202- 211 (2000)
34. Wiedemann K., C. Männle, M. Layer, F. Herth: Anästhesie in der Thoraxchirurgie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 39. 616- 650 (2004)
35. Bollinger C. T., A. P. Peruchoud: Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 11. 198- 212 (1998)
36. Kowalewski J., M. Brocki, T. Dryanski, K. Kapron, S. Barcikowski: Right ventricular morphology and function after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 15. 444- 448 (1999)
37. Hauck R. W.: Aussagekraft bronchoskopischer Biopsien und Zytologiegewinnung. *Atemw- Lungenkrkh* 21. 552- 557 (1995)
38. Hauck R. W.: Bronchoscopy of lung cancer. *Diagn Therap Endoscopy* 1. 9-18 (1994)
39. Becker H. D., K. Kayser, V. Schulz, S. Tuengerthal, H. - H. Vollhaber: *Atlas of bronchoscopy. Technique, diagnosis, differential diagnosis, therapy*. S. 94- 109. Decker Philadelphia Hamilton
40. Edwards S. L., C. Roberts, M. E. McKean, J. S. Cockburn, R.R. Jeffrey, K. M. Kerr: Preoperative histological classification of primary lung cancer: accuracy of diagnosis and use of the non- small cell category. *J Clin Pathol* 53. 537- 540 (2000)
41. Hsiao C. J., C. C. Tang, Hui- Chen, C. H. Wang, C. T. Yu, H. P. Kuo, H. C. Liu: The value of transbronchial lung biopsy in the diagnosis of peripheral lung tumours according to cell type. *Chang Gung Med J* 23 (10). 584- 589 (2000)
42. Clee M. D., H. L. D. Duguid, D. J. M. Sinclair: Accuracy of morphological diagnosis of lung cancer in a department of respiratory medicin. *J Clin Pathol* 35. 414- 419 (1982)

43. Payne C. R., P. G. I. Stovin, V. Barker, S. McVittie, J. E. Stark: Diagnostic accuracy of cytology and biopsy in primary bronchial carcinoma. *Thorax* 34. 294- 299 (1979)
44. Tanaka T., M. Yamamoto, T. Tamura, Y. Moritani, M. Miyai, S. Hiraki, T. Ohnoshi, I. Kimura: Cytological and histological correlation of primary lung cancer: a preliminary study of 106 cases with resectable tumours. *Acta Med Okayama* 37. 11- 19 (1983)
45. Chuang M. T., A. Marchevsky, A. S. Teirstein, P. A. Kirschner, J. Kleinerman: Diagnosis of lung cancer by fiberoptic bronchoscopy: problems in the histological classification of non- small cell carcinomas. *Thorax* 39. 175- 178 (1984)
46. Müller- Höcker J., I. Bittermann: Pathologie und Molekulargenetik des Lungenkarzinoms In: *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. 6. Auflage. S. 40-52. W. Zuckerschwerdt Verlag München Wien New York 2003
47. El- Torky M., F. El- Zeky, J. C. Hall: Significant changes in the distribution of histological types of lung cancer. *Cancer* 65. 2361- 2367 (1990)
48. Waddell T.K., E. A. Shepherd: Should aggressive surgery ever be part of management of small cell lung cancer? *Thorac Surg Clin* 14 (2). 271- 281 (2004)
49. Leo F., u. Pastorino: Surgery in small- cell lung carcinoma. Where is the rationale? *Semin Surg Oncol* 21 (3). 176- 181 (2003)
50. Brock M. V., C. M. Hooker, J. E. Syphard, W. Westra, L. Xu, A. J. Alberg, D. Mason, S. B. Baylin, J. G. Herman, R. C. Yung, J. Brahmer, C. M. Rudin, D. S. Ettinger, S. C. Yang: Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129 (1). 64- 72 (2005)
51. Jöckel K. H., W. Ahrens, I. Jahn, H. Pohlabein, U. Bohn- Andorff: Untersuchungen zu Lungenkrebs und Risiken am Arbeitsplatz. *Schriftreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin*. S. 153- 160. Wirtschaftsverlag Bremerhaven 1995
52. D’Cunha J., J. E. Herndou 2nd, D. L. Herzan, G. A. Patterson, L. J. Kohman, D. H. Harpole, K. H. Kernstine, J. A. Kern, M. R. Green, M. A. Maddaus, R. A. Kratzke: Poor correspondence between clinical and pathologic staging in stage 1 non- small cell lung cancer: results from CALGB 9761, a prospective trial. *Lung Cancer* 48 (2). 241- 246 (2005)
53. Hoffmann H., H. Bülzebruck, H. Dienemann: Chirurgische Therapie des nicht - kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). *Onkologie* 8 (5). 425- 433 (2002)
54. Gdeedo A., P. van Schil, B. Corthouts, F. van Mieghem, J. van Meerbeeck, E. van Marck: Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and pathological TNM (pTNM) in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 12 (2). 224- 227 (1997)
55. Aaby C., S. Kristensen, S. M. Nielsen: Mediastinal staging of non- small- cell lung cancer: computed tomography and cervical mediastinoscopy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 57(5). 279- 285 (1995)

56. Gdeedo A., P. van Schil, B. Corthouts, F. van Mieghem, J. van Meerbeeck, E. van Marck: Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 10(7). 1547- 1551 (1997)
57. Bollen E. C., R. Goei, B. E. van 't Hof- Grootenboer, C. W. Versteeg, H. A. Engelsing, R. J. Lamers: Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 58 (1). 158-162 (1994)
58. Tuengerthal S.: Radiologische Diagnostik des Lungenkarzinoms- Projektionsradiographie und Computertomographie In: P. Drings, H. Dienemann, M. Wannenmacher: Management des Lungenkarzinoms. S. 73- 115. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2003
59. McLoud T. C., P. M. Bourguin, R. W. Greenberg, J. P. Kosink, P. A. Templeton, J. A. O. Shepard, E. H. Moore, J. C. Wain, D. J. Mathisen, H. C. Grillo: Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the Mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 182. 319- 323 (1992)
60. Savides T. J., A. Perricone: Impact of EUS- guided FNA of enlarged mediastinal lymph nodes on subsequent thoracic surgery rates. *Gastrointest Endosc* 60 (3). 340- 346 (2004)
61. Yasufuku K., M. Chiyo, Y. Sekine, P. N. Chhajed, K. Shibuya, T. Iizasa, T. Fujisawa: Real- time endobronchial ultrasound- guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 126 (1). 122- 128 (2004)
62. Luketich J. D., D. M. Friedman, C. C. Meltzer, C. P. Belani, D. W. Townsend, N. A. Christie, T. L. Weigel: The role of positron emission tomography in evaluating mediastinal lymph node metastases in non- small- cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2 (3). 229- 233 (2001)
63. Gonzalez- Stawinski G. V., A. Lemaire, F. Merchant, E. O'Halloran, R. E. Coleman, D. H. Harpole, T. A. D'Amico: A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non- small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126 (6). 1700 - 1703 (2003)
64. Gupta N. C., W. J. Tamin, G.G. Graeber, H. A. Bishop, G. R. Hobbs: Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 120 (2). 521- 527 (2001)
65. Steinert H. C., M. Hauser, F. Allemann, H. Engel, T. Berthold, G. K. von Schulthess, W. Weder: Non- small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 202 (2). 441- 446 (1997)
66. Albes J. M., B. M. Dohmen, U. Schott, E. Schulen, M. Wehrmann, G. Ziemer: Value of positron emission tomography for lung cancer staging. *Eur J. Surg Oncol* 28 (1). 55- 62 (2002)
67. American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non- small- cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15. 2996- 3018 (1997)

68. European Society of Medical Oncology (ESMO): Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow- up of non- small- cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 12. 1049- 1050 (2001)
69. Eggeling S., T. Martin, J. Bottger, T. Beinert, K. Gellert: Invasive staging of non- small cell lung cancer- a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 22 (5). 679- 684 (2002)
70. De Leyn P., J. Vansteenkiste, P. Cuypers, G. Deneffe, D. van Raemdonck, W Coosemans, J. Verschakelen, T. Lerut: Role of cervical mediastinoscopy in staging of non- small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 12 (5). 706- 712 (1997)
71. Meffert R., A. Brune, R. Horstmann, H. W. Krawzak, G. Hohlbach: Value of mediastinoscopy versus thoracic CT for prediction of mediastinal tumor lymph nodes. *Langenbeeks Arch Chir Suppl. Kongressbd.* 114. 1274- 1276 (1997)
72. Schirren J., T. Muley, P. Schneider, L. Latzke, H. Bülzebruck, I. Vogt- Moykopf: Chirurgische Therapie des Bronchialkarzinoms In: Drings P., I. Vogt- Moykopf: Thoraxtumoren: Diagnostik- Staging- gegenwärtiges Therapiekonzept. 2. Auflage. S. 232- 269. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1998
73. Wada H., T. Nakamura, K. Nakamoto, M. Maeda, Y. Watanabe: Thirty- day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115. 70- 73 (1998)
74. Thomas M.: Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 56. 113- 131 (2002)
75. Ginsberg R. J., E. D. Hill, R. T. Eagan, P. Thomas, C. F. Mountain, J. Deslauriers, W. A. Fry, R. O. Butz, M. Goldberg, P. F. Waters: Modern thirty- day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86. 654- 658 (1983)
76. Rosell R., J. Gomez- Codina, C. Camps, J. Maestre, J. Padille, A. Canto, J. L. Mate, S. Li, J. Roing, A. Olazabal: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non- small- cell lung cancer. *N Eng J Med* 330. 153- 158 (1994)
77. Roth J. A., F. Fosella, R. Komaki, M. B. Ryan, J. B. Putnam Jr., J. S. Lee, H. Dhingra, L. De Caro, M. Chasen, M. McGavran: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy with surgery alone in resectable stage III A non- small- cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86. 673- 680 (1994)
78. Depierre A., B. Milleron, D. Moro- Sibilot, S. Chevret, E. Quoix, B. Lebeau, D. Braun, J. L. Breton, E. Lemarie, S. Gonva, N. Paillot, J. M. Brechot, H. Janicot, F. X. Lebas, P. Terrioux, J. clavier, P. Foucher, M. Monchatre, D. Coetmeur, M. C. Level, P. Leclerc, F. Blanchon, J. M. Rodier, L. Thiberville, A. Villeneuve, V. Westeel, C. Chastang: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (accept T1N0), II, and IIIa non- small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20. 247- 253 (2002)

79. Scagliotti G. V. on behalf of Ch.E.S.T. investigators: Preliminary results of Ch.E.S.T.: A phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine - cisplatin in clinical early stages non- small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 23 (16S). 1098s (2005)
80. Pisters K., E. Vallieres, P. Brunn, J. Crowley, R. Ginsberg, P. Ellis, B. Meyers, R. Marks, J. Treat, D. Gandara: S 9900: A phase III trial of surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/ carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non- small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. *J Clin Oncol* 23 (16S). 1095s (2005)
81. Albain K. S., R. S. Swann, V. R. Rusch, A. T. Turrisi, F. A. Shepherd, C. I. Smith, D. R. Gandara, D. H. Johnson, M. R. Green, R. C. Miller: Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs. CT/RT followed by surgical resection for stage III A (pN2) non- small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol* 23 (16S). 624s (2005)
82. Hamada C., F. Tanaka, M. Ohta, S. Fujimura, K. Kodama, M. Imaizumi, H. Wada: Meta- Analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with Tegafur- Uracil in non-small- cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23. 4999- 5006 (2005)
83. Strass G. M., J. Herndon, M. A. Maddaus: Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage I B non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 22. 621s (2004)
84. Arriagada R., B. Bergman, A. Dunant, T. Le Chevalier, J. P. Pignon, J. Vansteenkiste; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin- based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non- small- cell lung cancer. *N Engl J Med* 350 (4). 351- 360 (2004)
85. Winton T. L., R. Livingston, D. Johnson, J. Rigas, M. Johnston, C. Butts, Y. Cormier, G. Goss, R. Inculat, E. Valliers, W. Fry, D. Bethune, J. Ayoub, K. Ding, L. Seymour, B. Graham, M. S. Tsao, D. Gandara, K. Kesler, T. Demmy, F. Shepherd: A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbin and cisplatin completely resected stage I B and II non- small- cell lung cancer. Intergroup JBR 10. *J Clin Oncol* 22. 621s (2004)
86. Osaki T., T. Oyama, M. Takenoyama, T. So, T. Yamashita, M. Aikawa, K. Ono, K. Yasumoto: Results of surgical treatment for primary lung cancer; time trends of survival and clinicopathologic features. *J UOEH* 23 (3). 277- 283 (2001)
87. Schneider P., S. Trainer, J. Schirren, C. Trainer, H. Bülzebruck, I. Vogt- Moykopf: Nicht- kleinzelliges Bronchialkarzinom. *Onkologie* 1. 447- 456 (1995)
88. Duque J. K., A. Lopez- Encuentra, R. R. Porta. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery: Survival of 2991 patients with surgical lung cancer: the denominator effect in survival. *Chest* 128 (4). 2274- 2281 (2005)
89. Pelletier M. P., M. D. Edwards, R. P. Michel, F. Halwani, J. E. Morin: Prognostic markers in resectable non- small cell lung cancer: a multivariate analysis. *Can J Surg* 44 (3). 180- 188 (2001)

90. Tsubata N., K. Uchino, W. Nishio, T. Sakamoto, M. Okada: Characteristics and Prognosis of Patients after Resection of Non- small Cell Lung Carcinoma Measuring 2 cm or Less in Greatest Dimension. *Cancer* 98 (3). 535- 541 (2003)
91. Ginsberg R. J., L. V. Rubinstein: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non- small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 60 (3). 615- 622 (1995)
92. Warren W. H., L. P. Faber: Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma: FIVE- year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107. 1087- 1094 (1994)
93. Okada M., W. Nishio, T. Sakamoto, K. Uchino, T. Yuki, A. Nakagawa, N. Tsubota: Effects of tumor size on prognosis in patients with non- small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129 (1). 87 - 93 (2005)
94. Müller K.- M.: Neues zur Pathologie der Lungentumoren. *Verh Dtsch Ges Path* 83. 168- 183 (1999)
95. Barthlen W., H. W. Präner, D. Hölzel, G. Schubert- Fritschle: Überlebenswahrscheinlichkeit und prognostische Faktoren des Bronchialkarzinoms. *Langenbecks Arch Chir* 378. 26- 31 (1993)
96. Bach P. B., L. D. Cramer, J. L. Warren: Racial differences in the treatment of early-stage lung cancer. *N Engl J Med* 341. 1198- 1205 (1999)
97. Alexion C., C. V. Onyeaka, D. Beggs: Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 21. 319- 325 (2002)
98. Ferguson M. K., J. Wang, P. C. Hoffman: Sex- associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 69. 245- 249 (2000)
99. Ries L. A. G., B. F. Hankey, B. A. Miller. National Cancer Institute: Cancer Statistics Review 1979- 1988. NIH Publication No. 91. 2789 (1991)
100. Radzikowska E., P. Glaz, K. Roszkowski: Lung cancer in women: Age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population based study of 20561 cases. *Ann Oncol* 13. 1087- 1093 (2002)
101. O' Connell J., M. G. Kris, R. - J. Gralla: Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non- small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 4. 1604- 1614 (1986)
102. Albain K. S., J. J. Crowley, M. Le Blanc: Survival determinants in extensive- stage non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9. 1618-1626 (1991)
103. Johnson B. E., S. M. Steinberg, R. Phelps: Women small cell lung cancer patients live longer than men. *Am J Med* 85. 194- 196 (1988)

104. Ebbert J. O., B. A. Williams, Z. Sun, M. C. Aubury, J. A. Wampfler, Y. I. Garces, R. L. Meyer, P. Yang: Duration of smoking abstinence as a predictor for non- small- cell lung cancer survival in women. *Lung Cancer* 47 (2). 165- 172 (2005)
105. Sardari Nia P., J. Weyler, C. Colpaert, P. Vermeulen, E. van Marck, P. van Schil: Prognostic value of smoking status in operated non- small lung cancer. *Lung Cancer* 47 (3). 351- 359 (2005)
106. Rami- Porta R., M. Mateu- Navarro, J. Freixinet, M. de la Torre, A. J. Torres- Garcia, Y. W. Pun, A. C. Armengod; Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB- S): Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 28 (4). 622- 628 (2005)
107. Dienemann H., C. Trainer, H. Hoffmann, H. Bülzebruck, T. Muley, K. Kayser, I. Vogt- Moykopf: Incomplete resections in bronchial carcinoma: morbidity and prognosis. *Chirurg* 68 (10). 1014- 1019 (1997)
108. Snijder R. J., A. Brutel de la Riviere, H. J. Elbers, J. M. van den Bosch: Survival in resected stage I lung cancer with residual tumour at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 65 (1). 212- 216 (1998)
109. Lequaglie C., B. Conti, P. P. Brega- Massone, G. Gindice: Unsuspected residual disease at the resection margin after surgery for lung cancer: fate of patients after long- term follow- up. *Eur J Cardiothorac Surg* 23 (2). 229- 232 (2003)
110. Gebitekin C., N. K. Gupta, C. M. Satur, G. Olgac, P. G. Martin, N. R. Saunders, D. R. Walker: Fate of patients with residual tumour at the bronchial resection margin. *Eur J Cardiothorac Surg* 8 (7). 339- 342 (1994)
111. Mountain C. F.: Revision in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111. 1710- 1717 (1997)

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Liebetrau für die Überlassung des Themas und Durchsicht der Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. W.- R. Guschall für die jederzeit erwiesene Unterstützung, die Anregungen und wertvollen Diskussionen bei der Bearbeitung meiner Dissertation. Seine Beharrlichkeit war Teil meiner Motivation.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. H. Wertzel für die Hilfe bei der Patientenauswahl und Überlassung des umfangreichen Aktenmaterials sowie Frau M. Petschmann für die häufig erwiesene logistische und organisatorische Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Ehemann für die lange Zeit des Verständnisses und die jederzeit vorhandene moralische Unterstützung bedanken.

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto- von- Guericke- Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Das operierte Bronchialkarzinom-  
eine retrospektive Studie der Jahre 1999 bis 2001

in der Lungenklinik Lostau

mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. W.- R. Guschall

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Der Medizinischen Fakultät der Otto- von- Guericke- Universität wird das Recht übertragen, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Langenstein, den 15.12.2006

## Lebenslauf

Name: Kathrin Conrad      Geburtsname: Korek  
Geburtsdatum: 04.02.1967  
Geburtsort: Halle  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: verheiratet

1973 – 1985      Schulausbildung mit Abiturabschluss in Halle (erweiterter Fremdsprachenunterricht)

1985 – 1986      einjähriges Pflegepraktikum im Klinikum Kröllwitz der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg

1986 – 1992      Medizinstudium an der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg

1992              Teilapprobation als Ärztin im Praktikum

1992 – 1994      Ärztin im Praktikum in der Klinik für Innere Medizin, Klinikbereich III- Kardiologie der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg

1994              Erteilung der Approbation als Ärztin

1994 – 1996      Weiterbildungsassistentin Innere Medizin in der Lungenklinik Ballenstedt

1997 – 2001      Weiterbildungsassistentin Innere Medizin im Harzkllinikum Wernigerode

2001              erfolgreiche Facharztprüfung Innere Medizin

2001 – 2003      Fachärztin für Innere Medizin im Harzkllinikum Wernigerode, pneumologische Abteilung

2003 - 2004      Fachärztin für Innere Medizin- Schwerpunktausbildung Pneumologie in der Lungenklinik Lostau

2004              erfolgreiche Schwerpunktprüfung Pneumologie

2004 – 2006      Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie in der Lungenklinik Lostau

2006              erfolgreiche Prüfung Zusatzbezeichnung Allergologie

Kathrin Conrad

## Anhang

### Klinische Klassifikation: TNM

#### T - Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
- T1 Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
- T2 Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe und Ausbreitung:
- Tumor mehr als 3cm in größter Ausdehnung
  - Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Karina
  - Tumor infiltriert viszerale Pleura
  - Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
- T3 Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich der Sulcus- superior- Tumoren), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Karina, aber Karina selbst nicht befallen oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
- T4 Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Oesophagus, Wirbelkörper, Karina; vom Primärtumor getrennte Tumorherde im gleichen Lappen; oder Tumor mit malignem Pleuraerguss

### N - Regionäre Lymphknoten

- NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionären Lymphknoten
- N1 Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder hilären oder intrapulmonalen Lymphknoten
- N2 Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
- N3 Metastasen in kontralateralen mediastinalen oder hilären Lymphknoten; in ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclaviculären Lymphknoten

### M - Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen, einschließlich vom Primärtumor getrennter Tumorherde in einem anderen Lappen

### pTNM - pathologische Klassifikation

Die Kategorien pT, pN und pM entsprechen den Kategorien T, N und M.

## Stadiengruppierung

**Tabelle 36:** Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	Jedes T	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

( nach UICC, 2003, (12))