

Aus der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. O. Elert

**Lymphknotendisektion bei operativer Behandlung des
Bronchial-Carcinoms**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Khaled Hamouda
aus Würzburg

Würzburg, Juli 2005

Referent: Priv. Doz. Dr. med. J. Babin-Ebell

Koreferent: Professor Dr. med. O. Elert

Dekan: Professor Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 2005

Der Promovend ist Arzt: K. Hamouda

Inhaltsverzeichnis:

Einleitung	Seite 1
OP-Art Lymphsystem der Lunge	Seite 4
2.1 Anatomische Einteilung	
2.2 Skipping	
2.3 Technik der Lymphknotendisektion	
2.3.1 Technik der mediastinalen Lymphknotendisektion am rechten Hemithorax	
2.3.2 Technik der mediastinalen Lymphknotendisektion am linken Hemithorax	
2.4 Klassifikation der Bronchial-Carcinome	
Patienten und Methodik	Seite 10
1. Patienten	
2. Statistische Methoden	
Ergebnisse	Seite 13
4.1 Demographisches	
4.2 Diagnose	
4.3 Die Operation	
4.4. Tumorlokalisierung	
4.5 Tumorart	
4.6.1 Histologischer TNM-Befund	
4.6.2 Präoperative Diagnose und Histologischer TNM-Befund	
4.7 Tumorlokalisierung	
4.7.1 Lymphknoten-Befund	
4.7.2 Operation und Lymphknoten-Befund	
4.7.3 Tumorlokalisierung und Lymphknotenbefund	
4.7.4 Tumorart und Lymphknoten-Befund	
4.8 Operation und postoperativer Verlauf	
4.9 Überlebenszeit	
4.9.1 Alter und Überlebensrate	
4.9.2 Operation und Überlebensrate	
4.9.3 Postoperativer Befund und Überlebenszeit	
4.10 Vergleich zwischen befallener Tumorseite und Überlebensrate	
Diskussion	Seite 37
Zusammenfassung	Seite 44
Literatur	Seite 46

Einleitung

Das Bronchial-Carcinom ist die am häufigsten zum Tode führende bösartige Neubildung in der Welt (WHO 1997). 80-90% aller Neuerkrankten zeigen eine Korrelation zum Zigarettenrauch (*Levi et al. (1)*). Die Prognose vom Bronchial-Carcinom ließ sich bisher durch Screening-Untersuchungen von Sputum und Zytologie und thorakalen Röntgenaufnahmen von Risikopatienten nicht verbessern (*Fontana (2)*, *Omenn (3)*). Eine komplette chirurgische Resektion bietet die beste Möglichkeit einer Heilung (*Shields (4)*). Im frühen Stadium können bis zu 70% der Patienten mit der Operation geheilt werden. Jedoch sind nur 25-30% aller Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchial-Carcinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung operabel, da bei den meisten bereits eine lokale oder systemische Fortschreitung des Tumors zu einer Inoperabilität geführt hat.

Tumorbefallene mediastinale Lymphknoten sind in etwa 20-40% der Patienten mit resezierten nicht kleinzelligen Bronchial-Carcinomen zu finden (*Martini (5)*). Die Lymphknotenmetastasierung ist im Wesentlichen für die generell schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Bronchial-Carcinomen von etwa 20% verantwortlich (*Vansteenkiste (6)*, *Detterbeck (7)*, *Okada (8)*, *Nakanishi (9)*). Der Lymphabfluss der Lunge ist allerdings seitenunterschiedlich. Der Lymphabfluss der rechten Lunge verläuft im Wesentlichen entgegen der ipsi-lateralen oberen mediastinalen Lymphknoten. Nur in 3-8% der Fälle mit rechtsseitigem Bronchial-Carcinom werden auch linksseitige Lymphknotenmetastasen gefunden. Der rechte Oberlappen drainiert direkt in die oberen tracheobronchialen Knoten, während für Mittel- und Unterlappen häufig die Bifurkationsknoten zwischengeschaltet sind. Beim Unterlappen-Carcinom sind nicht selten auch die Knoten des Ligamentum pulmonale befallen. Der Lymphabfluss von den oberen tracheobronchialen Lymphknoten erfolgt über die paratrachealen Knoten zur Skalenusgruppe, die zu den subclavikulären Lymphknoten gehören.

Der Lymphabfluss der linken Lunge hingegen ist komplizierter. Tumoren des Oberlappens metastasieren nicht nur in die seitengleichen oberen tracheo-bronchialen Lymphknoten, sondern befallen die Bifurkation und den rechten Tracheo-Bronchialwinkel in 28% der Fälle mit mediastinaler Besiedelung (*Maassen (10), Nohl-Oser (11)*). Die Lymphe der Lungensegmente fließt über die ipsi- und contralaterale tracheobronchiale Gruppe und über die Bifurkationsknoten ab, so dass ein contralateraler Befall in 25% der Fälle auftritt. Tumore im Unterlappen metastasieren in 42% der Fälle nach contralateral (*Nohl-Oser (11)*).

Aus diesen unterschiedlichen Lymphabflusswegen ergeben sich verschiedene theoretische Folgerungen für das Bronchial-Carcinom. Somit ergibt sich bei unterschiedlichen Metastasewegen theoretisch eine häufigere Metastasierung nach contralateral bei linksseitigem Bronchial-Carcinom, was die Patienten mit einem Stadium N3, Stadium IIIB als inoperabel bewerten lassen würde. Im Falle tatsächlicher klinischer Relevanz der Lymphabflusswege sollten daher rechtsseitige Lungentumore häufiger der Operation zugeführt werden.

Darüber hinaus besteht eine potentiell mögliche seitendifferente Bildung von Mikrometastasen. *Pantel et al. (12)* konnten zeigen, dass in der multivariablen Analyse eine positive Zytokeratinfärbungen in Knochenmarkaspiration ein starker Prediktor für ein Tumorrezidiv, auch bei lokalisiertem nicht kleinzelligem Bronchial-Carcinom, darstellte. Diese Mikrometastasierung war allerdings nicht assoziiert mit der Ausbreitung in regionale Lymphknoten, so dass ein unterschiedlicher Metastasierungsmechanismus diskutiert wurde.

Allerdings ist auch die Festlegung des Lymphknotenstadiums in Diskussion. Die *D'Cunha et. al. (13)* konnten 2002 bei einer Standard- und quantitativen real-time reverse transcriptase polymerase change reaction für carcino-embryonales antigen okkulte Metastasen in 50% der sonst negativ getesteten Patienten nachweisen. Die prognostische Bedeutung dieser okkulten Mikrometastasen ist bisher unbekannt. Durch die unterschiedlichen

Lymphknotenmetastasierungswege könnten sich theoretisch seitenunterschiedliche 5-Jahres-Überlebens-raten bei operierten Patienten durch nicht detektierte Lymphknotenmetastasen ergeben.

Für die Langzeitprognose von Patienten nach Tumorresektionen der Lunge werden neben Mikrometastasierungen auch andere Faktoren diskutiert. Insbesondere wurden von einigen Arbeitsgruppen Korrelationen zwischen den perioperativen Bluttransfusionen und Tumorprogressionen erstellt. Obwohl die meisten Studien einen negativen Effekt der Transfusionen beschreiben (*Chung (18)*, *Vamvakas (19)*, *Brand (20)*), sind die Ergebnisse häufig aufgrund eines heterogenen Krankengutes entstanden.

OP-Art Lymphsystem der Lunge

2.1 Anatomische Einteilung

Um eine möglichst systematische Resektion gewährleisten zu können, wurden anatomische Kompartimente definiert. In diesen Kompartimenten sind die Lymphknotenpositionen von *Naroke* zusammengefasst und vereinfacht. Dabei wird das Mediastinum in ein craniales und caudales Kompartiment unterteilt. Am rechten Hemithorax wird die Grenze zum oberen Kompartiment durch die Vena azygos gebildet. Das linke kraniale Kompartiment umfasst, wie rechts, die Position paratracheal und tracheobronchial zusätzlich die Position aortal und sub-aortal. Das caudale Kompartiment besteht aus den Positionen Bifurkation, prä-ösophageal und Ligamentum pulmonale.

2.2 Skipping

Bei dem Phänomen der lymphatischen „Skipp-Metastasen“ handelt es sich um ein Überspringen von Lymphknotenstationen im Verlauf des anzunehmenden Metastasierungswegs. Das Zustandekommen dieses Prinzips ist abhängig von anatomischen Besonderheiten, besonderen Fähigkeiten der Tumorzellen und vorbestehenden entzündlichen Erkrankungen. Pneumokoniosen, Anthrasilikosen, Hyaline, schwielige Veränderungen werden ebenfalls als Mitverursacher diskutiert. Diese Häufigkeit ist bei allen Lungenlappen gleichmäßig vorhanden. Als Extremvariante gibt es ein Muster, bei dem nur ein isolierter mediastinaler Lymphknoten befallen ist, ohne Nachweis von Metastasen im N1-Bereich. Es wurde auch festgestellt, dass eine Obstruktion der zentralen Lymphgefäßabschnitte durch Tumorgewebe oder silikotischen Umbau zu einer Umkehr des zentripetalen Lymphstromes in einer zentrifugalen führt. Der metastatische Lymphstrom ist aber schlecht kalkulierbar. Die hintereinander geschalteten topographischen Lymphknotenketten mit den Abflusswegen nach cranial und caudal sowie zur contralateralen Thoraxseite können sowohl übersprungen als auch in retrograder Richtung passiert werden. Unter diesen Bedingungen ist ein mediastinaler contralateraler

Lymphknotenbefall möglich, ohne dass die ipsi-lateralen broncho-pulmunalen hilären oder mediastinalen Lymphknoten befallen sind.

2.3 Technik der Lymphknotendisektion

Das Prinzip der systematischen Lymphknotendisektion besteht derzeit nicht darin einzelne Lymphknoten zu dissezieren. Ziel ist es, die Lymphknoten, die in der Regel von Fettgewebe umgeben und in Ketten angeordnet sind, en-block zu entfernen. Den besten Zugang zum vorderen und hinteren Mediastinum gewährleistet die anterolaterale Standardthorakotomie. Die Lunge der operierten Seite sollte von der Ventilation her ausschaltbar sein. Die Lymphknoten werden entsprechend ihrer Lage an Bronchus und Gefäßen gekennzeichnet. Bei Lymphknotenbefall im Interlobärbereich wird die Lobektomie zur Bilobektomie oder Pneumonektomie ausgeweitet. Bei der Präparation von Ösophagus, Trachea, Bronchien und Gefäßen wird die viszerale Fascie dargestellt. Diese Fascie grenzt die Lymphknotenkapsel von Trachea, Bronchus, Ösophagus und den pulmonalen Gefäßen ab. Dem variablen Verlauf des Ductus thoracicus ist besondere Beachtung zu schenken.

2.3.1 Technik der mediastinalen Lymphknotendisektion am rechten Hemithorax

Die Dissektion der Kompartimente beginnt im unteren Mediastinum entlang des rechten Hauptbronchus. Der Grund hierfür ist die operationstaktisch entscheidende Beurteilung der Lymphknoten um den Hauptbronchus und in der Bifurkation. Das Mediastinum wird in seinem gesamten Verlauf beginnend an der rechten Arteria subclavia eröffnet. Der Schnitt verläuft paravertebral von cranial nach caudal über das Ligamentum pulmonale bis in den Recessus costodia-phragmaticus. Die im Ligamentum pulmonale befindlichen Lymphknotenketten werden bis in den Recessus costodiaphragmaticus verfolgt und reseziert. Die Pleura mediastinalis wird in Höhe des Ösophagus eröffnet. So lassen sich die paraösophagealen Lymphknoten resezieren. Die Präparation kann bis zur Pleura der contralateralen Thoraxhöhle erfolgen.

Es beginnt dann die Präparation der Lymphknoten am rechten Hauptbronchus und Bifurkation. Die Resektion am oberen Kompartiment beginnt parallel zum Verlauf des Azygosbogens, der angeschlungen wird und erhalten bleibt. Die Vena azygos wird nur bei Tumorzellbefall reseziert. Die Inzision verläuft weiter zwischen der Vena cava superior und der Trachea. Die Umschneidung des Kompartiments wird vom rechten Tracheobronchialwinkel aus begonnen. Der rechtsseitige Nervus recurrens muss hier geschont werden. Die Erweiterung dieser Technik gewährleistet auch einen Zugang zum contralateralen Kompartiment.

2.3.2 Technik der mediastinalen Lymphknotendissektion am linken Hemithorax

Durch den Aortenbogen mit Abgang der großen Gefäße gestaltet sich die Dissektion links als schwieriger. Wie im rechten Mediastinum unterteilt man den linken Hemithorax in ein oberes und ein unteres Kompartiment. Die Grenzlinie bildet hierbei der Verlauf des Aortenbogens. Die Lymphknoten im inneren Aortenbogen zwischen Aorta und der linken Pulmonal-Arterie, im sogenannten aortopulmonalen Fenster, zählen dabei noch zum oberen Mediastinum. Lymphknotenstationen entlang der deszendierenden thorakalen Aorta gehören zum unteren Mediastinum. In analoger Technik beginnt die Dissektion, wie rechts beschrieben, im unteren Mediastinum. Als nächstes wird das Lymphknoten-kompartiment im präaortalen und subaortalen Bereich dargestellt. Unter Schonung des Nervus vagus mit seinem Abgang des linken Nervus recurrens wird die Pleura mediastinalis auf dem oberen Rand des gesamten Aortenbogens incidiert. Der Fettbindegewebsblock mit den darin enthaltenen Lymphknoten des aortopulmonalen Fensters wird auf diese Weise herausgelöst. Das Ligamentum botalli wird durchtrennt. So lässt sich nun das Kompartiment des gesamten aortopulmonalen Fensters extirpieren, die tracheobronchialen und caudalen, paratrachealen Lymphknoten linksseitig sind so erreichbar.

2.4 Klassifikation der Bronchial-Carcinome

Die histologische Klassifikation richtet sich nach der von der WHO 1991 vorgeschlagenen Einteilung, die im Wesentlichen zwischen, kleinzelligen (20%) und nicht kleinzelligen (80%) Bronchial-Carcinomen. Nicht kleinzellige Bronchial-Carcinome werden unterteilt in Plattenepithel-Carcinom (50%), Adeno-Carcinom (15%), großzellige Carcinome (20%) und adenosquamöse Carcinome (1-2%). Diese Haupttypen des Bronchial-Carcinoms haben unterschiedliche biologische Eigenschaften. So wächst das Plattenepithel-Carcinom eher langsam und metastasiert später, vorwiegend lymphogen. Aus diesen Gründen besitzt es auch die beste Prognose. Es ist weniger empfindlich auf Zytostatika, spricht aber gut auf Bestrahlung an. Das Adeno-Carcinom metastasiert ähnlich wie das großzellige Carcinom sowohl hämatogen als auch lymphogen. Seine Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika und Bestrahlung ist eher gering. Das kleinzellige Bronchial-Carcinom wächst sehr rasch und metastasiert sehr früh sowohl lymphogen als auch hämatogen. Es spricht sowohl auf Zytostatika als auch auf Bestrahlung sehr gut an. Als Kriterium für Prognose und Therapie hat sich die Unterteilung in kleinzellige und nicht kleinzellige Carcinome bewährt.

Einteilung nach dem TNM-System

Hier wird die Ausbreitung des Tumors(T), der Befall von Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Metastasen (M) erfasst.

TNM-System (gültig seit 01.01.1987, überarbeitet 1997)

T₀: Kein Anhalt für einen Primärtumor, oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder in Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar.

T₁: Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder von visceraler Pleura, kein bronchoskopischer

Nachweis einer Infiltration proximal eines Lungenbronchus (Hauptbronchus frei).

T₂: Tumor mit einer der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe und Ausbreitung:

1: Tumor mit mehr als 3 cm in größter Ausdehnung.

2: Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina.

3: Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge.

4: Der Tumor infiltrierte viscerale Pleura.

T₃: Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase, oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge.

T₄: Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina oder Tumor mit Pleuraerguß.

N_x: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.

N₀: Keine regionären Lymphknotenmetastasen.

N₁: Metastasen im ipsilateralen, peribronchialen Hiluslymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors).

N₂: Metastasen im ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten.

N₃: Metastasen im contralateralen, mediastinalen, contralateralen Hilus oder ipsi- oder contralateralen Scalenus oder supraclaviculäre Lymphknoten.

M_x: Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.

M₀: Es sind keine Fernmetastasen vorhanden.

M₁: Fernmetastasen vorhanden.

Stadieneinteilung (gültig seit 01.01 1987, modifiziert 1997)

Stadium 0	TX, Tis	N0	M0
Stadium 1a	T1	N0	M0
Stadium 1b	T2	N0	M0
Stadium 2a	T1	N1	M0
Stadium 2b	T2	N1	M0
Stadium 2b	T3	N0	M0
Stadium 3a	T3 T1-3	N1 N2	M0
Stadium 3b	Jedes T T4	N3 Jedes N	M0
Stadium 4	Jedes T	Jedes N	M1

Patienten und Methodik

1. Patienten

In der Zeit von Januar 1996 bis einschließlich Dezember 2001 wurden die Daten von 95 Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchial-Carcinom, davon 76 Männer und 19 Frauen, gesammelt, bei denen eine kurative Resektion mit vollständiger ipsilateraler Lymphknotendissektion vorgenommen wurde. Das mittlere Alter lag bei 63 Jahren. Patienten mit Metastasen aus nicht pulmonalen Tumoren, Mesotheliomen sowie Patienten die nicht mit kurativem Therapieansatz operiert wurden, wurden nicht berücksichtigt.

Die histopathologische Untersuchung zeigte in 47 Fällen ein Plattenepithel-Carcinom, in 43 ein Adeno-Carcinom und in 5 ein großzelliges Carcinom.

Aktuelle Nachsorgedaten wurden aus den Krankenunterlagen im Juni 2003 erhoben. Die präoperative Diagnostik umfasste neben der radiologischen Untersuchung zur Beurteilung der Tumorausbreitung und eventueller Lungenmetastasen (Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, Computertomographie des Thorax) weitere Staginguntersuchungen wie z.B. Skelettszintigraphie, Sonographie des Abdomens oder Positronenemissionstomographie. Zur Beurteilung der funktionellen Operabilität wurde eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt.

Der operative Zugang erfolgte über eine anterolaterale Thorakotomie. Bei bestehender Tumordinfiltration in benachbarten Strukturen, wie z.B. Thoraxwand oder Perikard, wurde eine en-block-Resektion der Lunge und der infiltrierten Strukturen durchgeführt. Die intrapulmonalen Lymphknoten wurden mit dem Lungenpräparat zusammen entfernt bzw. interlobär disseziert. Die mediastinale Lymphadenektomie erfolgte nach dem von *Naroke* vorgeschlagenen Schema, mit en-block-Ausräumung der Lymphknotenlevel. Bei rechtsseitig durchgeführten Eingriffen wurden die hochmediastinalen, die subcarinalen, die paräsoophagealen, die ligamentum-pulmonalen, die hilären, die interlobären, die

lobären sowie segmentalen Lymphknoten entnommen. Bei linksseitigen Eingriffen wurden ebenfalls die hochmediastinalen, die aortopulmonalen, die präaortalen, die subcarinalen, die paraösophagealen, die ligamentumpulmonalen, die hilären, die interlobären, die lobären sowie die segmentalen Lymphknoten entnommen. Die entnommenen Lymphknoten wurden nach dem von *Naroke* vorgeschlagenen Schema in die Lymphknotenstationen 1 (Hoch-Mediastinal) bis 13 (segmental) klassifiziert und der pathologischen Untersuchung zugeführt. Ein Eingriff wurde als kurativ/radikal definiert (R0-Resektion), wenn die Resektionsränder tumorfrei waren. Die Indikation zur Durchführung einer postoperativen Strahlentherapie wurde bei Befall mediastinaler Lymphknoten also bei Vorliegen eines N2-Stadiums gestellt.

2. Statistische Methoden

Die Daten wurden retrospektiv erhoben. Zur Beschreibung der Befunde und Ergebnisse wurden folgende Testverfahren herangezogen:

- *Chi-Quadrat-Test* um Zusammenhänge zwischen zwei klassifizierten Daten zu beschreiben. Falls wegen zu kleiner Erwartungswerte das Ergebnis des Chi-Quadrats nicht zuverlässig war, wurde ein exakter Test nach *Fisher* und *Yates* bzw. ein exakter Test nach *Mehta* und *Patel* berechnet.
- *U-Test* nach *Mann* und *Whitney* zur Beschreibung des Unterschiedes einer Messung zwischen zwei Gruppen von Patienten.
- Die *Rangkorrelation* nach *Spearman*, um die Abhängigkeit zweier Meßwerte voneinander zu beschreiben. Hierfür ist Voraussetzung, dass beide Meßwerte kontinuierlich sind und keine oder nur sehr wenige Rangbindungen (gleiche Werte) haben.
- Die *Rangkorrelation* nach *Kendall*, um die Abhängigkeit zweier Meßwerte voneinander zu beschreiben, wenn die *Spearman'sche* Korrelation wegen Rangbindungen nicht zuverlässig ist. Die *Kendallsche* Korrelation ist weniger mächtig als die *Spearman'sche*.
- Die Überlebensraten wurden mit der Methode nach *Kaplan* und *Mayer* analysiert und mehrere Gruppen mit dem log-rank-Test verglichen.

Zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse werden p-Werte angegeben. p-Werte unter 0.05 werden als „signifikant“ bezeichnet und als wesentlich interpretiert. Zur Hervorhebung der p-Werte werden traditionellerweise Stern-Symbole hinzugesetzt:

p<0.05*, p<0.01, p<0.001*****

Ergebnisse

4.1 Demographisches

Von den 95 Patienten dieser Studie sind 76 männlich, das sind 80%, mit einem 95%-Konfidenzintervall von 70,3% bis 87,2%.

	n	Alter		P
		MW	ST	
Geschlecht				
männlich	76	64.67	8.86	0.0055**
weiblich	19	57.84	9.98	
Nebenerkrankungen				
nein	39	61.49	10.02	0.090
ja	56	64.57	8.91	
Gesamt	95	63.30	9.45	—

***Tabelle 1.** Alter der Patienten insgesamt und aufgeteilt nach Geschlecht und nach der Belastung der Patienten durch Nebenerkrankungen wie z.B. kardio-vaskuläre Risikofaktoren, koronare Herzkrankheit, COPD und Niereninsuffizienz. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.*

Die Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt, wobei die Patientinnen signifikant, um 7 Jahre jünger waren. Die jüngste Patientin war 40, der älteste Patient 80 Jahre. Patienten mit Nebenerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, COPD, Niereninsuffizienz, koronare Herzkrankheit und chronische Bronchitis waren nicht signifikant älter.

4.2 Diagnose

Bei zwei Patienten waren bereits vor der Operation Metastasen des Bronchial-Carcinoms erkannt worden, bei einem Patienten eine pulmonale Metastase in der Lunge und bei dem anderen in der Schilddrüse. Tabelle 2 führt die Kombinationen der Tumorgrade T, N und M auf, so wie sie vor der Operation diagnostiziert waren. 66 Patienten (69,5%) ließen präoperativ keine befallenen Lymphknoten und keine Metastasen erkennen.

T	Tumorgrad		Patienten	
	N	M	Anzahl	Anteil
1	0	0	29	30.5%
2	0	0	27	28.4%
3	0	0	10	10.5%
1	1	0	4	4.2%
2	1	0	6	6.3%
1	2	0	4	4.2%
2	2	0	8	8.4%
3	2	0	5	5.3%
1	0	1	1	1.1%
2	1	1	1	1.1%

Tabelle 2. Anzahl der Patienten mit den verschiedenen präoperativen Tumorstadien, Lymphknotenbeteiligung und Metastasierung.

Bei 4 Patienten wurde vor der Operation durch Chemotherapie sowie Bestrahlung ein **Downstaging** bei 3 Patienten von T3N2 auf T3N0, T2N2 auf T1N2 sowie bei einem Patienten von T3N3 auf T2N0 erreicht.

4.3 Die Operation

Operation	n	%
Oberlappenresektion rechts	21	22.1 %
obere Bilobektomie rechts	13	13.7 %
Mittellappenresektion rechts	2	2.1 %
untere Bilobektomie rechts	3	3.2 %
Unterlappen rechts	10	10.5 %
Pneumonektomie rechts	8	8.4 %
Oberlappenresektion links	22	23.2 %
Unterlappenresektion links	7	7.4 %
Pneumonektomie links	9	9.5 %

***Tabelle 3.** Anzahl und Prozentsatz der Patienten nach Art der Operation.*

Die häufigste Operation war eine Resektion des Oberlappens rechts oder links, zusammen über 45%, gefolgt von Pneumektomie rechts oder links.

Den Patienten wurden 0 bis 18 **Blutkonserven** verabreicht, am häufigsten 0 oder 2 Konserven. 66% der Patienten benötigten keine Konserve.

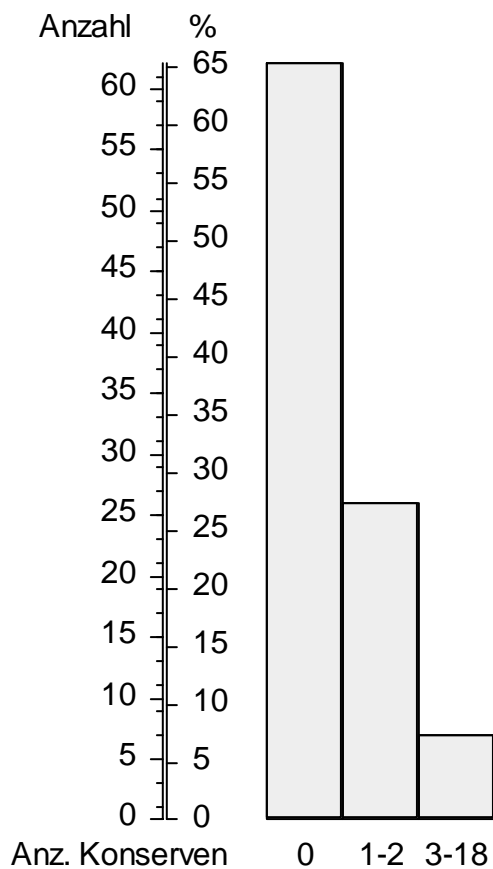


Abbildung 1. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die 0, 1 oder 2, und mehr als 2 Blutkonserven erhalten hatten. Anzahl Konserven = Anzahl der Blutkonserven.

Die Anzahl der verabreichten Konserven hängt nicht signifikant vom Ausmaß der Operation ab ($p = 0.79$ in der Rangvarianzanalyse nach *Kruskal* und *Wallis*).

4.4. Tumorlokalisation

Die Lungentumore sind am häufigsten im rechten Oberlappen der Patienten lokalisiert, gefolgt vom linken Oberlappen.

Lokalisation des Tumors	n	%
rechts		
Oberlappen	34	35.8 %
Mittellappen	8	8.4 %
Unterblassen	15	15.8 %
links		
Oberlappen	29	30.5%
Unterblassen	9	9.5 %

***Tabelle 4.** Anzahl und Prozentsatz der Patienten nach Lokalisation des Tumors.*

4.5 Tumorart

Die histologische Untersuchung der Operationspräparate ergab hauptsächlich zu 50% Plattenepithel-Carcinome und 45% Adeno-Carcinome, großzellige Bronchial-Carcinome waren mit 5% am geringsten zu finden.

Tumorart	n	%
Plattenepithel-Carcinom	47	49.47 %
Großzelliges Bronchial-Carcinom	5	5.26 %
Adeno-Carcinom	43	45.26 %

***Tabelle 5.** Anzahl und Prozentsatz der histologischen Befunde.*

4.6.1 Histologischer TNM-Befund

Die histologische **Klassifikation nach TNM** ist in Tab. 11 aufgeführt. Bei 3 Patienten wurde die Tumorgöße nun als T4 klassifiziert.

Stadium	Tumorklassifikation			n	%
	T	N	M		
Ia	T 1	N 0	M 0	28	29.5 %
Ib	T 2	N 0	M 0	30	31.6 %
IIb	T 3	N 0	M 0	1	1.1 %
IIa	T 1	N 1	M 0	9	9.5 %
IIb	T 2	N 1	M 0	7	7.4 %
IIIa	T 1	N 2	M 0	3	3.2 %
IIIa	T 2	N 2	M 0	10	10.5 %
IIIa	T 3	N 1	M 0	1	1.1%
IIIb	T 4	N 1	M 0	2	2.1 %
IIIb	T 4	N 2	M 0	1	1.1%
IV	T 1	N 0	M 1	1	1.1%
IV	T 2	N 0	M 1	1	1.1 %
IV	T 2	N 2	M 1	1	1.1 %

Tabelle 6. Anzahl und Prozentsatz der Patienten nach ihrer — postoperativen histologischen — Tumorklassifikation.

4.6.2 Präoperative Diagnose und Histologischer TNM-Befund

Der Vergleich von prä- und postoperativer TNM-Klassifikation ergibt für T eine gute Übereinstimmung ($\tau = 0.63$, $p < 0.00005^{***}$ in der *Kendallschen* Rangkorrelation), jedoch für N keinen erkennbaren Zusammenhang ($\tau = 0.07$, $p = 0.35$ in der *Kendallschen* Rangkorrelation).

In Tab. 7 und Tab. 8 erkennt man, dass bei vielen Patienten (27/95 = 28, 42% für T) die präoperative und die postoperative Diagnose differieren. Der Reliabilitätstest mittels eines gewichteten kappa ergibt weder für T, noch für N noch für M eine signifikante Übereinstimmung.

(T: kappa = 0.5564, $p = 0.37$, N: kappa = 0.0961, $p = 0.79$, M: kappa = 0.7948, $p = 0.48$). Die Reliabilität für N ist die schlechteste.

T präoperativ (mittels CT)						
T histologisch (Patho.)	T 1		T 2		T 3	
	n	%	n	%	n	%
T 1	32	84.2%	7	16.7%	2	13.3%
T 2	6	15.8%	34	81.0%	9	60.0%
T 3	0	0.0%	0	0.0%	2	13.3%
T 4	0	0.0%	1	2.4%	2	13.3%
Gesamt	38	100.0%	42	100.0%	15	100.0%

***Tabelle 7.** Übereinstimmung zwischen dem präoperativ mittels CT bzw. PET diagnostizierten Tumorstadium und dem intraoperativ histologisch gesicherten Stadium. Die übereinstimmenden Anzahlen und Prozente sind fett ausgezeichnet.*

Von 38 präoperativ als T1 klassifizierten Patienten bestätigte sich diese Diagnose bei 32 (84%), von 42 als T2 klassifizierten bestätigte sich die Diagnose bei 34 (81%) und von 15 als T3 klassifizierten bestätigte sich die Diagnose bei 2 (13%).

N präoperativ						
N histologisch (postop.)	N 0		N 1		N 2	
	n	%	n	%	n	%
N 0	43	64.2%	9	81.8%	9	52.9%
N 1	16	23.9%	1	9.1%	2	11.8%
N 2	8	11.9%	1	9.1%	7	35.3%
Gesamt	67	100.0%	11	100.0%	17	100.0%

***Tabelle 8.** Übereinstimmung zwischen dem präoperativ mittels CT bzw. PET diagnostizierten Lymphknotenstadium und dem histologischen Stadium. Die übereinstimmenden Anzahlen und Prozente sind fett ausgezeichnet.*

Von 67 (71%) präoperativ als N0 klassifizierten Patienten bestätigte sich diese Diagnose histologisch bei 43 (64%), 16 hatten histologisch das Stadium N1 und 8 wurden histologisch sogar als N2 diagnostiziert. Von 11 präoperativ als N1 klassifizierten Patienten bestätigte sich diese Diagnose histologisch bei einem Patienten (9%), 9 Patienten hatten ein N0-Stadium und ein Patient hatte ein N2-Stadium. Von 17 präoperativ als N2 klassifizierten Patienten bestätigte sich diese Diagnose bei 7 Patienten, 9 Patienten hatten ein N0-Stadium und 2 Patienten ein N1-Stadium.

M histologisch (postop.)	M präoperativ			
	0		1	
	n	%	n	%
0	92	98.9%	0	0.0%
1	1	1.1%	2	100.0%
Gesamt	93	100.0%	2	100.0%

***Tabelle 9.** Übereinstimmung der präoperativ (mittels CT oder PET) gewonnenen Klassifikation der Metastasierung M mit der postoperativ histologisch gewonnenen. Die übereinstimmenden Anzahlen und Prozente sind fett ausgezeichnet.*

Von 93 präoperativ als M0-Stadium diagnostizierten Patienten bestätigte sich die Diagnose bei 92 Patienten, 1 Patient hatte präoperativ eine nicht erkannte pulmonale Metastase.

Von 2 präoperativ als M1 diagnostizierten Stadien bestätigte sich die Diagnose ebenso histologisch.

4.7 Tumorlokalisierung

4.7.1 Lymphknoten-Befund

Bei den Patienten wurden intraoperativ bis zu 47 **Lymphknoten** entnommen. Besonders für den Level 10, hilär am Hauptbronchus, ist der Anteil der Patienten mit pathologischen Lymphknoten hoch. Dieser Level wird häufig bei der lymphogenen Metastasierung übersprungen (*Skipping*).

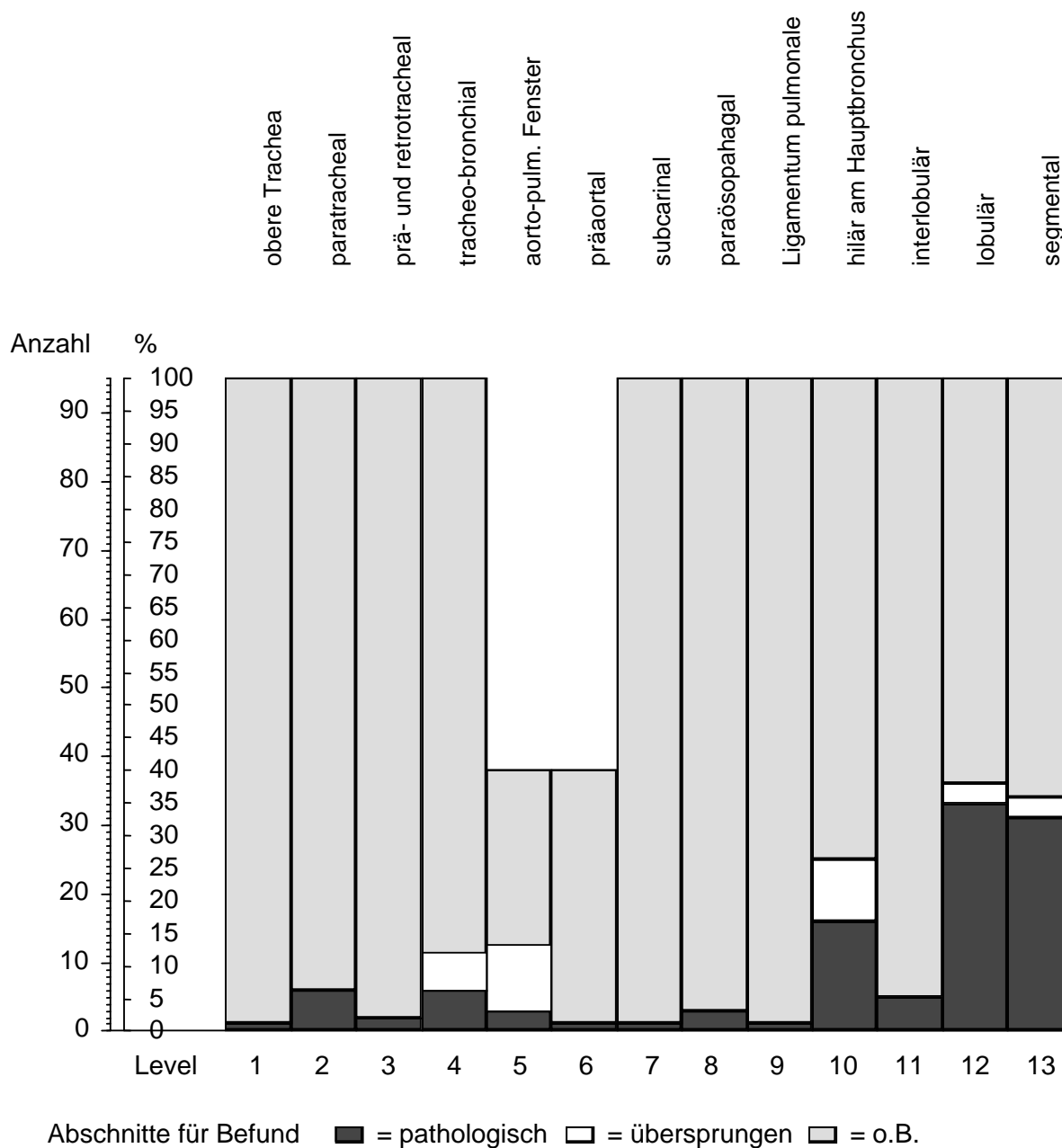


Abbildung 2. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, denen in einem der Levels 1 bis 13 Lymphknoten entnommen wurden. die Säulen sind eingeteilt nach Patienten mit pathologischem Befund (dunkel), Patienten ohne pathologischen Befund, bei denen dieser Lymphknoten übersprungen wurde (weiß) oder ohne (hell) pathologischen Befund. Die Levels sind 1 = obere Trachea, 2 = paratracheal, 3 = prä- und retrotracheal, 4 = Tracheo-Bronchial, 5 = aorto-pulmonales Fenster, 6 = präaortal, 7 = subcarina, 8 = paraösopahgal, 9 = Ligamentum. pulmonale, 10 = hilär am Hauptbronchus, 11 = interlobulär, 12 = lobulär (Ober- Mittel- und Unterlappen, 13 = segmental.

4.7.2 Operation und Lymphknoten-Befund

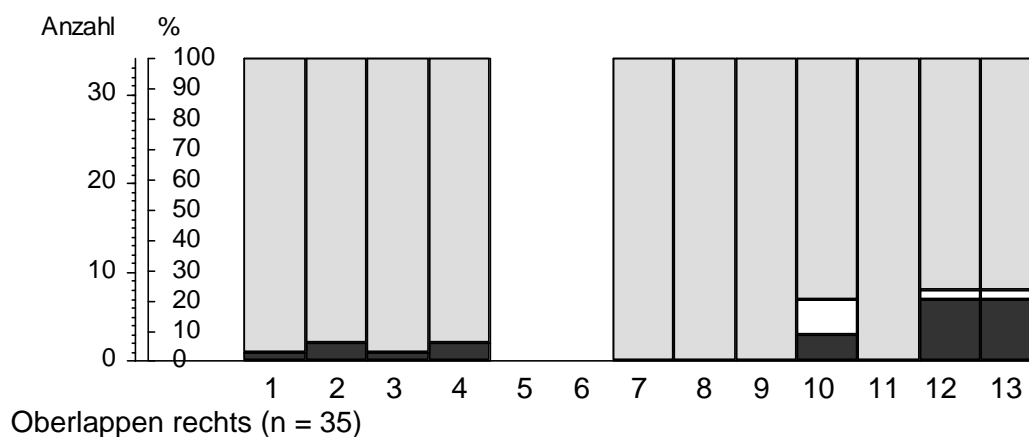
Patienten mit positivem Lymphknotenbefund im prä- und retrotrachealen Level (LK3) hatten eine signifikant längere Operationsdauer 7.4 ± 1.9 h gegenüber Patienten mit befundfreien Lymphknoten in diesen Level 4.5 ± 1.0 h ($p = 0.017^*$ im U-Test nach *Mann* und *Whitney*).

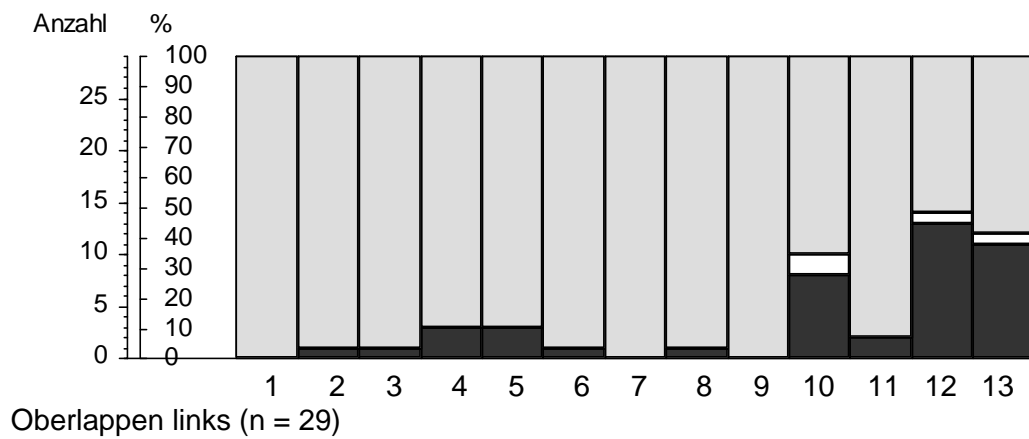
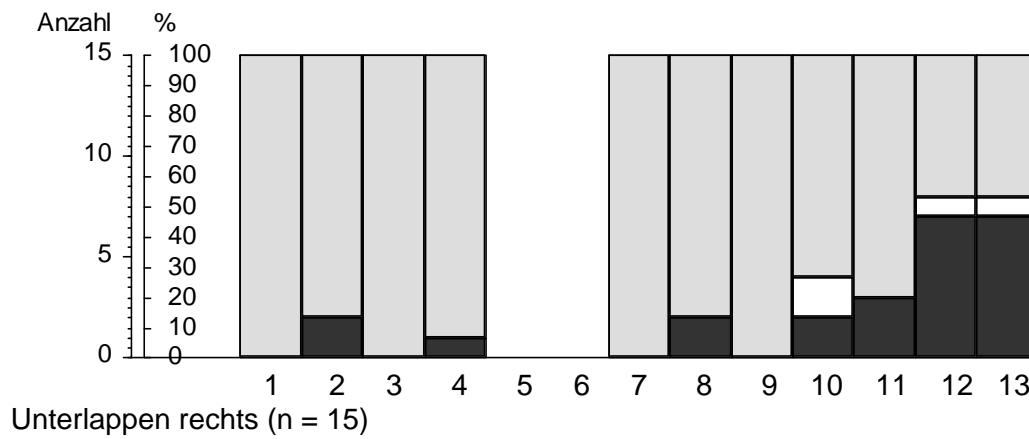
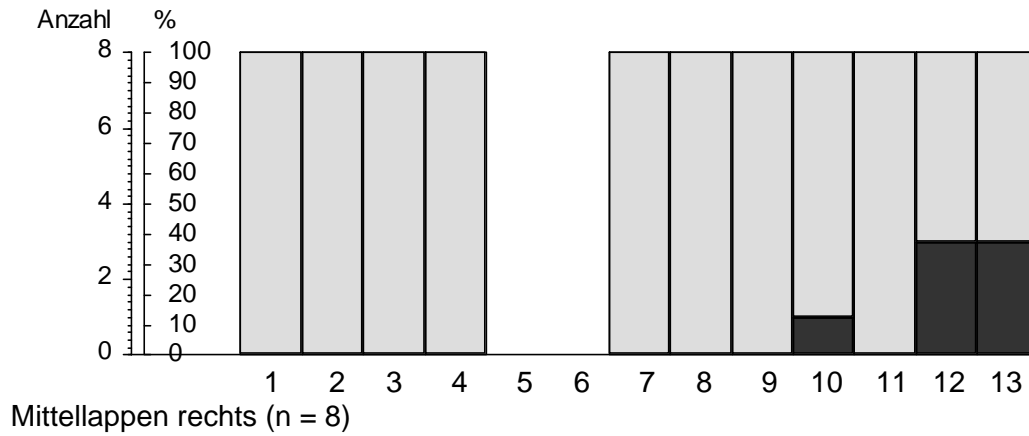
Patienten, bei denen im aortopulmonalen Fenster (LK5) pathologische Lymphknoten gefunden wurden, hatten eine signifikant kürzere Operationsdauer 3.4 ± 0.3 gegenüber Patienten mit tumorfreien Lymphknoten im gleichen Level 4.7 ± 1.0 ($p = 0.014^*$ im U-Test nach *Mann* und *Whitney*).

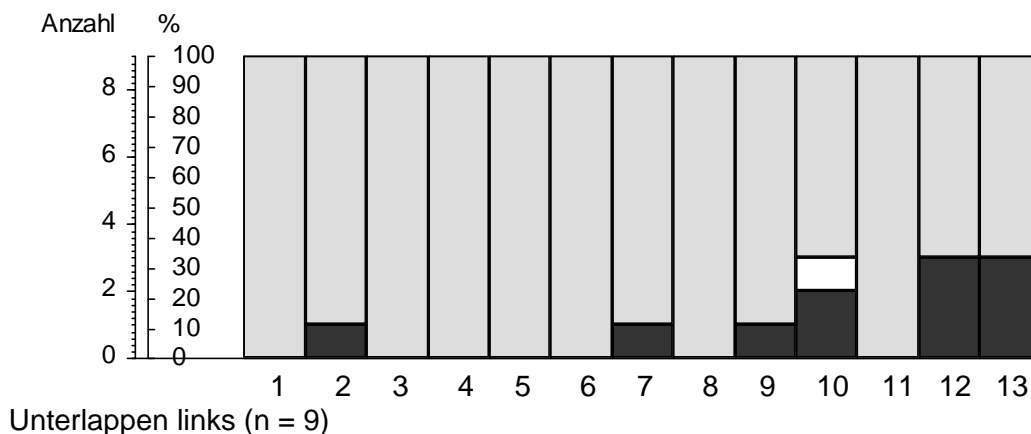
4.7.3 Tumorlokalisierung und Lymphknotenbefund

Der Anteil der Patienten mit positiven Lymphknoten in einem bestimmten Level hängt nicht mit dem Sitz des Tumors zusammen.

Abbildung 3. Befund der Lymphknotenlevels für die 5 Tumorlokalisationen. dunkel = maligne, grau = ohne Befund, weiß = übersprungen.







4.7.4 Tumorart und Lymphknoten-Befund

Die Häufigkeit des Befalls der Lymphknotenlevel zeigt keine Unterschiede zwischen Plattenepithel-Carcinomen, Adeno-Carcinomen und großzelligen Bronchial-Carcinomen.

4.8. Operation und postoperativer Verlauf

Ältere Patienten benötigten eine signifikant längere Intensivtherapie, eine *Kendallsche* Rangkorrelation der Liegedauer auf Intensivstation mit dem Alter ergibt $\tau = 0.29$ mit $p < 0.00005^{***}$. Die Gesamt-Aufenthaltsdauer in der Klinik war aber nicht mehr vom Alter beeinflusst.

Frauen lagen kürzer auf der Intensivstation, die Dauer betrug 1.2 ± 0.5 Tage gegenüber 3.1 ± 5.3 Tage bei Männern. Dies ist aber nicht mehr signifikant ($p = 0.059$ im U-Test nach *Mann* und *Whitney*. Keine der Frauen lag länger als 4 Tage auf Intensivstation.

Der postoperative Verlauf hing signifikant von der **Zahl der Blutkonserven** ab, die der Patient während der Operation bekommen hat. Je mehr Konserven ein Patient benötigte, desto länger wurde er intensiv therapiert ($\tau = 0.46$, $p < 0.00005^{***}$ in der *Kendallschen* Rangkorrelation) und desto länger verweilte er in der Klinik ($\tau = 0.14$, $p < 0.049^*$ in der *Kendallschen* Rangkorrelation). Operationsart und Operationsdauer hatten keinen Einfluß auf den postoperativen Verlauf ($p = 0.15$ für Intensivaufenthalt nach Operationsdauer, sonst immer $p > 0.57$).

4.9 Überlebenszeit

Status	Rezidiv/Metastase	Todesursache	n
lebt	keine	–	62
	Lungenmetastase (M1-Stadium zu OP-Zeit)	–	2
	Schilddrüsenmetastase (M1-Stadium zu OP-Zeit)	–	1
	Rezidiv des Bronchial-Carcinoms	–	1
verstorben	keine	Unfall	2
	keine	Lungenembolie	1
	keine	respiratorische Insuffizienz	2
	keine	Kreislaufversagen	10
	keine	Respir. Insuff. und Kreislaufversagen	1
	keine	Multiorganversagen	1
	Rezidiv	Rezidiv	1
	Knochenmetastase	Kreislaufversagen	1
	Knochenmetastase	Lungenembolie	4
	Lebermetastasen	Leberversagen	1
	Lungenmetastasen	Kreislaufversagen	2
	Urogenitale Metastasen	Kreislaufversagen	1
	Hirnmetastasen	Hirnödem	1
	Pankreas-Metastasen	Multi-Organ-Versagen	1

Tabelle 10. Überlebensstatus, Rezidive und Metastasen sowie bei den Verstorbenen die Todesursache zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung.

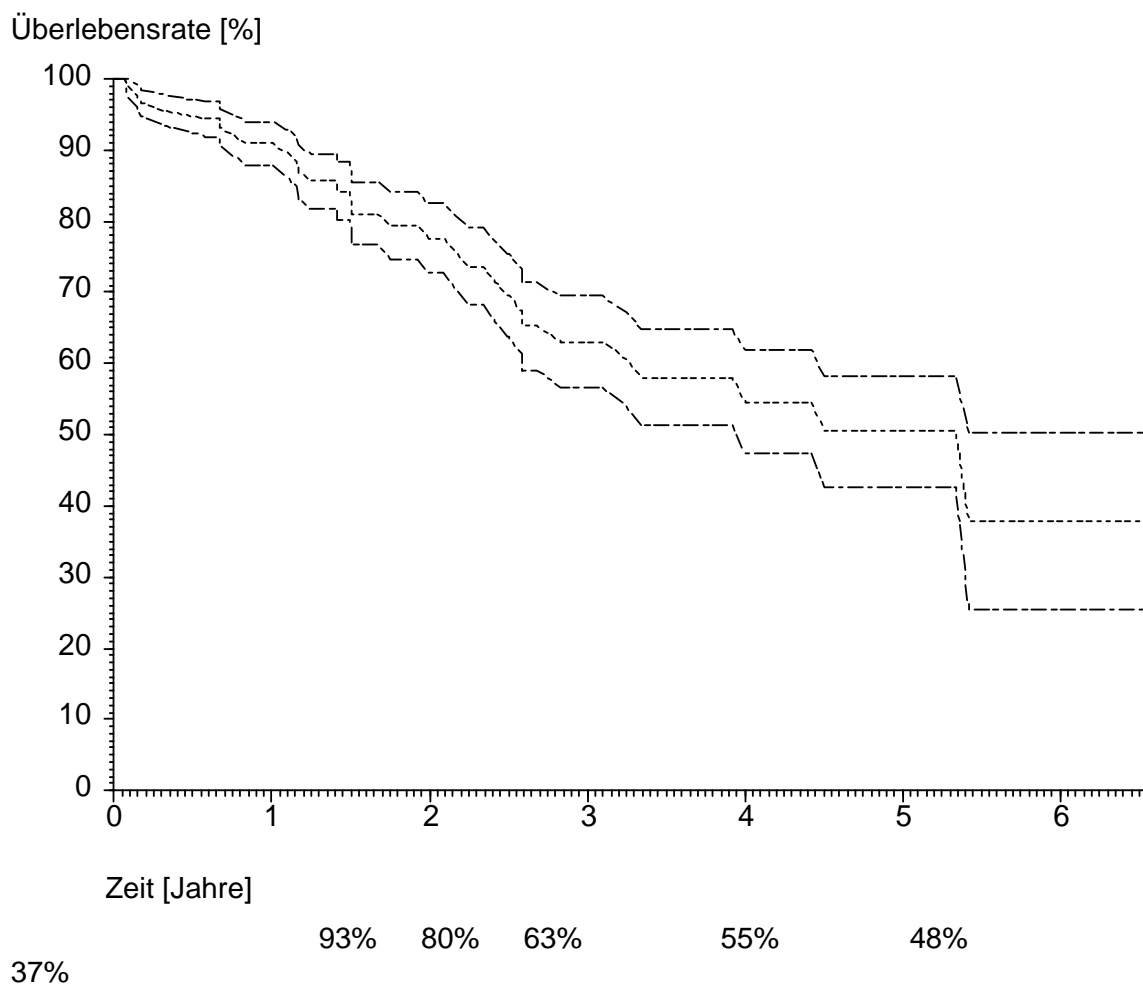


Abbildung 4. Überlebensrate seit der Operation für alle 95 Patienten nach Kaplan-Meier mit 95%-Streuberereich. = prozentuale Überlebensrate zur der längs der x-Achse abgelesenen Zeit, = untere und obere Grenze des 95% - Streubereiches der Überlebensrate.

4.9.1 Alter und Überlebensrate

Die Überlebensrate der älteren Patienten ist signifikant niedriger als die der jüngeren. Die 5-Jahres-Überlebensrate der unter 65-jährigen ist knapp 80%, die der älteren dagegen nur etwa 35%.

Ältere Patienten sind an den Folgen ihrer Nebenerkrankungen verstorben (siehe Tabelle 1).

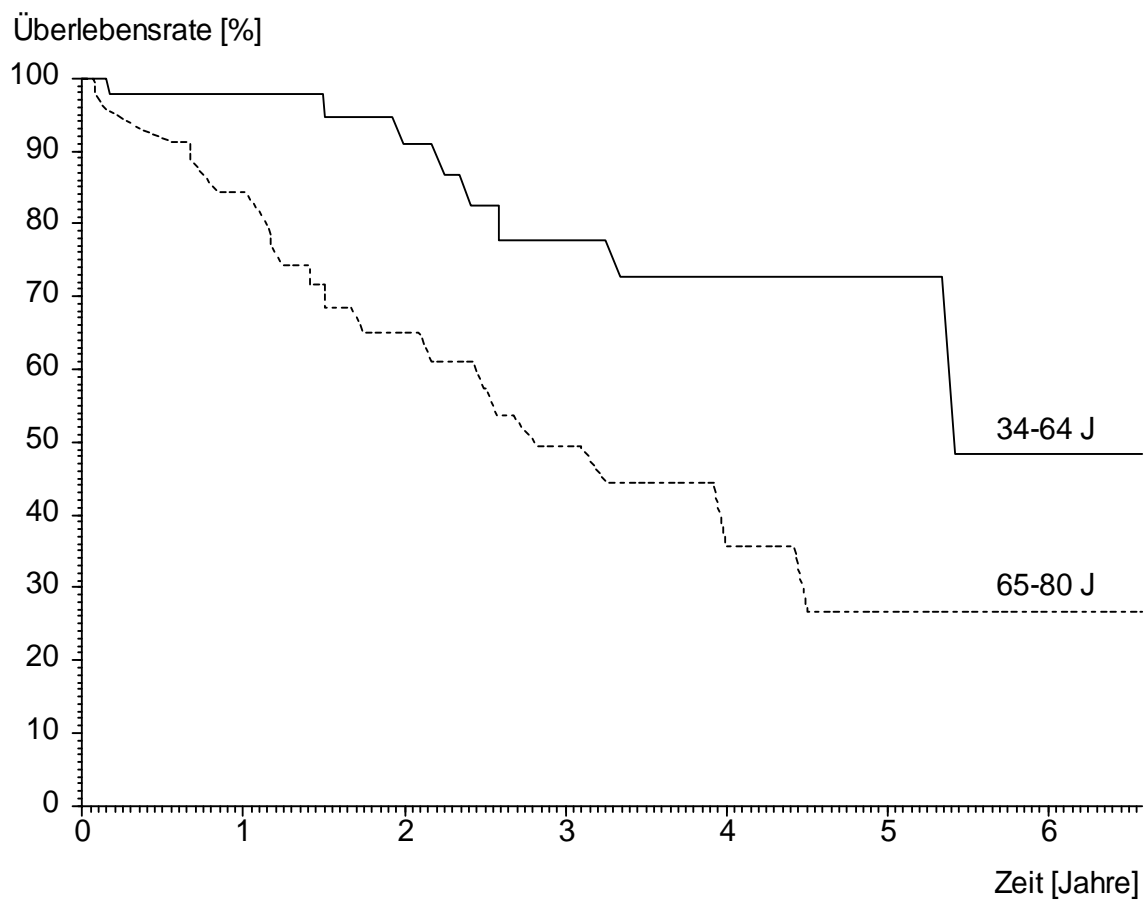


Abbildung 5. Überlebensrate seit Operation nach Kaplan-Meier für Patienten von 35-64 Jahren und von 65-80 Jahren.

4.9.2 Operation und Überlebensrate

Für Patienten, die perioperativ viele Blutkonserven erhielten, ist die Prognose signifikant schlechter.

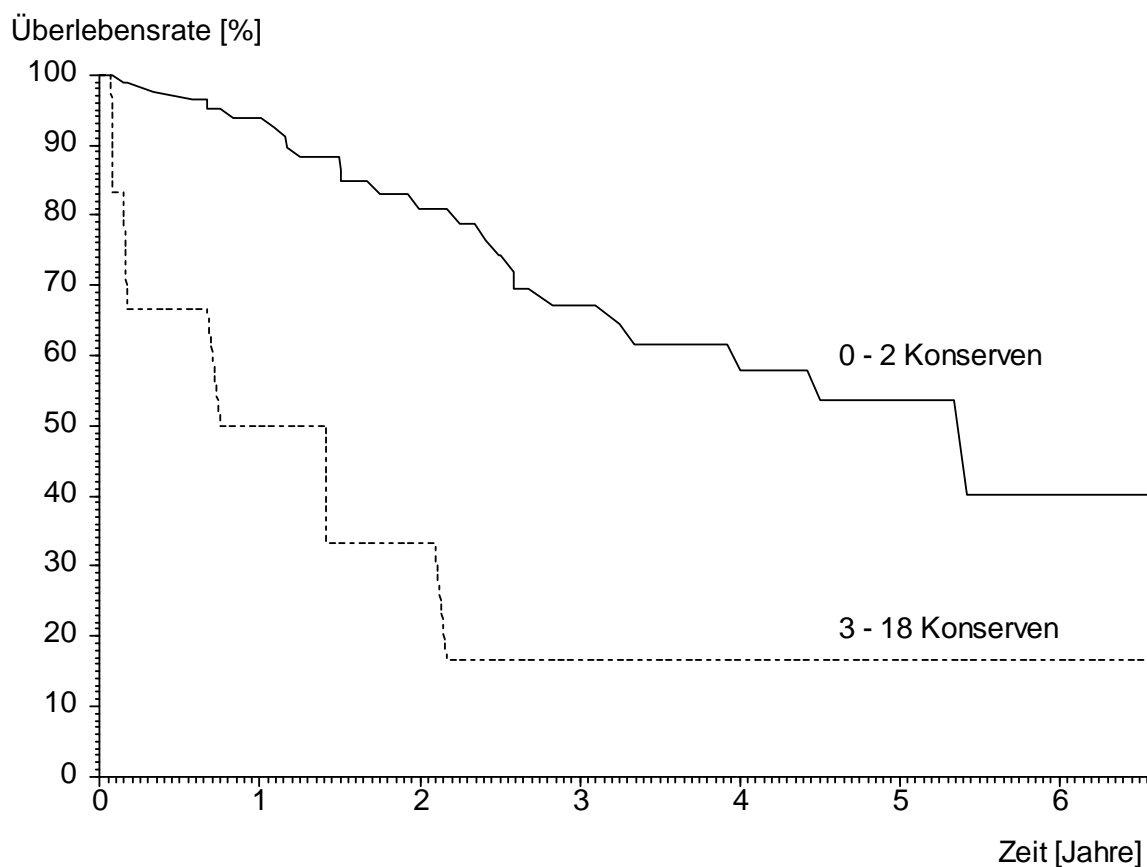


Abbildung 6. Überlebensrate seit Operation nach Kaplan-Meier für Patienten mit 0-2 Blutkonserven und mehr als 2 Blutkonserven perioperativ.

4.9.3 Postoperativer Befund und Überlebenszeit

Die Überlebensrate nimmt mit dem Tumorstadium T1 bis T4 ab (Abb. 7).

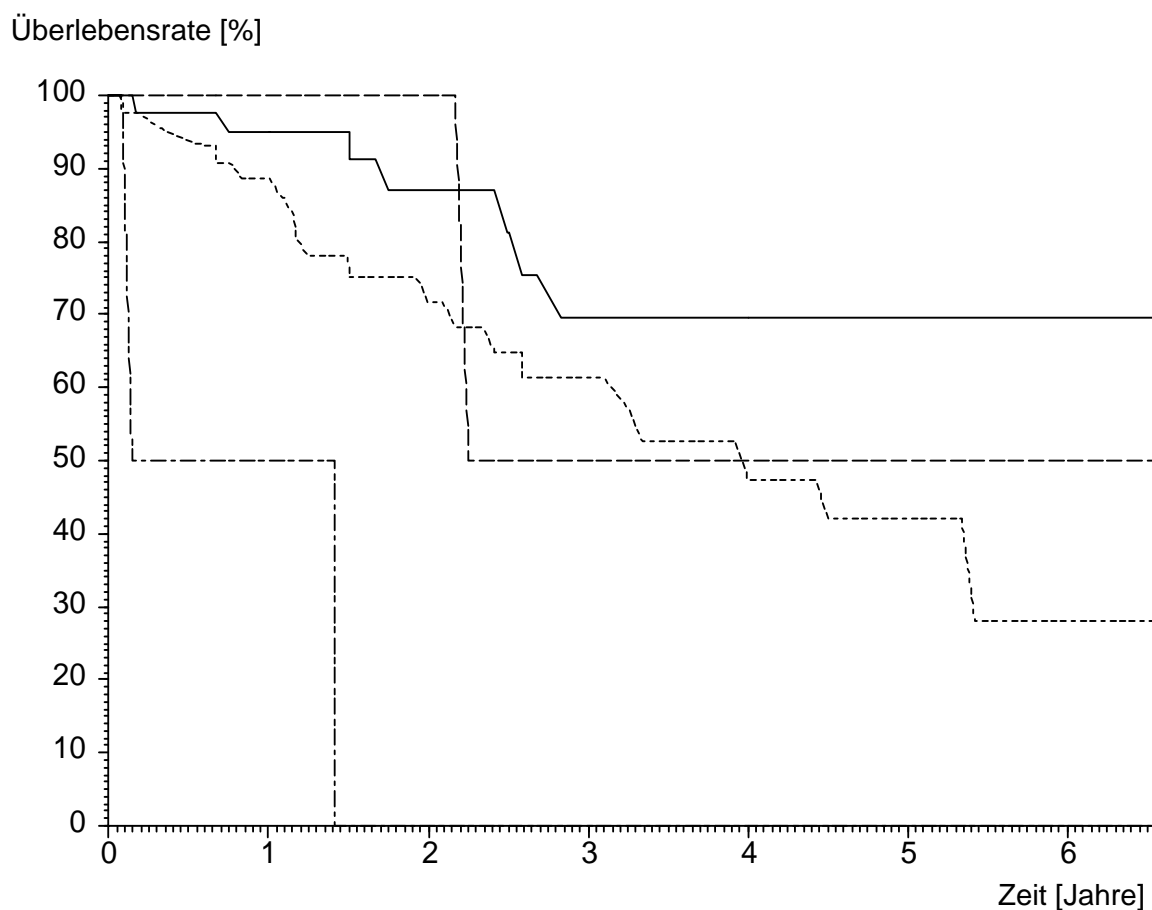


Abbildung 7. Überlebensrate seit Operation nach Kaplan-Meier, aufgeteilt nach der Größe T des Tumors. — = T1, - - - - = T2, - · - · - = T3, · · · · · = T4.

Die Überlebenszeit wird hauptsächlich durch die Lymphknoten-Klasse N beeinflusst.

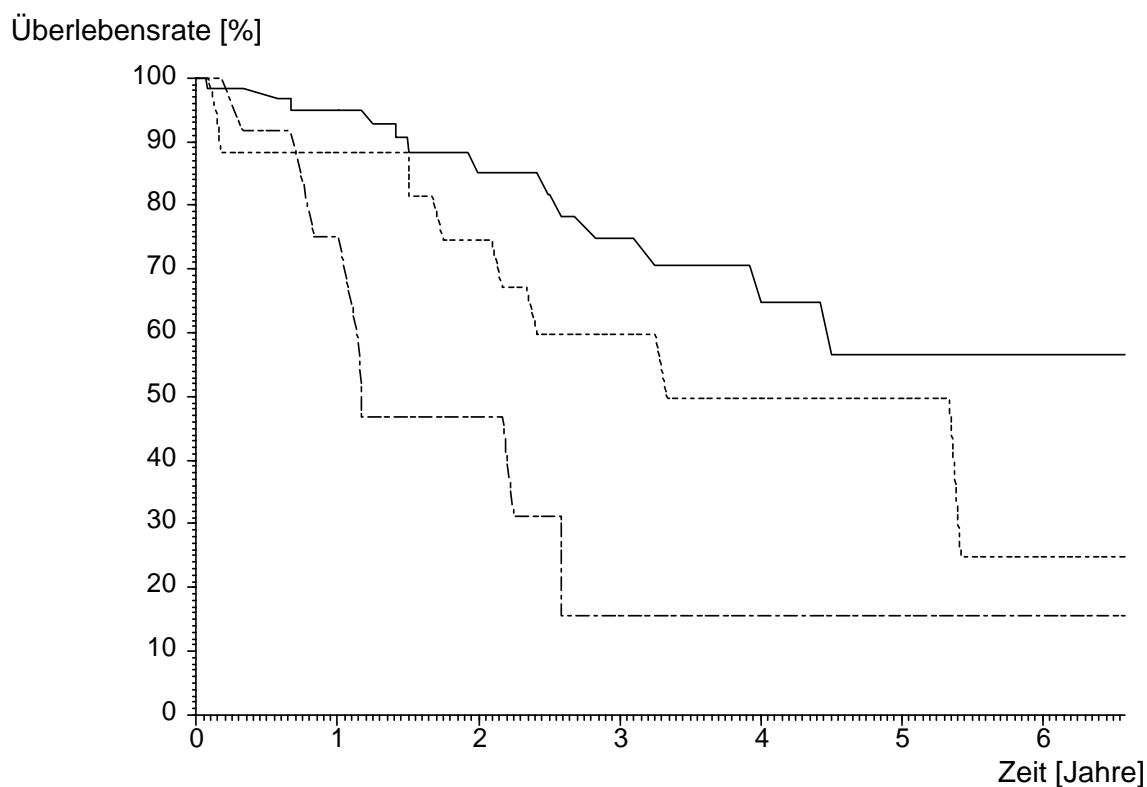


Abbildung 8. Überlebensrate seit Operation nach Kaplan-Meier, aufgeteilt nach der Lymphknotenklasse N des Tumors. — = N0, - - - - = N1, - . - . - . = N2.

Die Überlebensrate hängt hauptsächlich vom Lymphknotenstadium und nur in geringem Maße vom Tumorstadium ab.

Bei der Zusammenfassung von T, N und M zum Stadium I – IV

Ia	=	T1N0M0	Ib	=	T2N0M0
IIa	=	T1N1M0	IIb	=	T2N1M0
					T3N0M0
IIIa	=	T3N1M0	IIIb	=	T4N0M0
		T1N2M0			T4N1M0
		T2N2M0			T4N2M0
		T3N2M0			
IV	=	TxNxM1			

Es ergeben sich für die drei Stadien I – III signifikant unterschiedliche Überlebensraten. Die Gruppe IV, drei Patienten mit Metastasen, wurde nicht berücksichtigt, da diese Gruppe zu klein ist. Bei diesen Patienten wurden die Metastasen - 2 Lungen- und eine Schilddrüsenmetastase - im Zuge der Operation jedoch vollständig entfernt und alle 3 Patienten mit Metastasen bei Operation sind lebend aus der Studie ausgeschieden, zwei nach etwa 1.5 Jahren und einer nach 4 Jahren.

Überlebensrate [%]

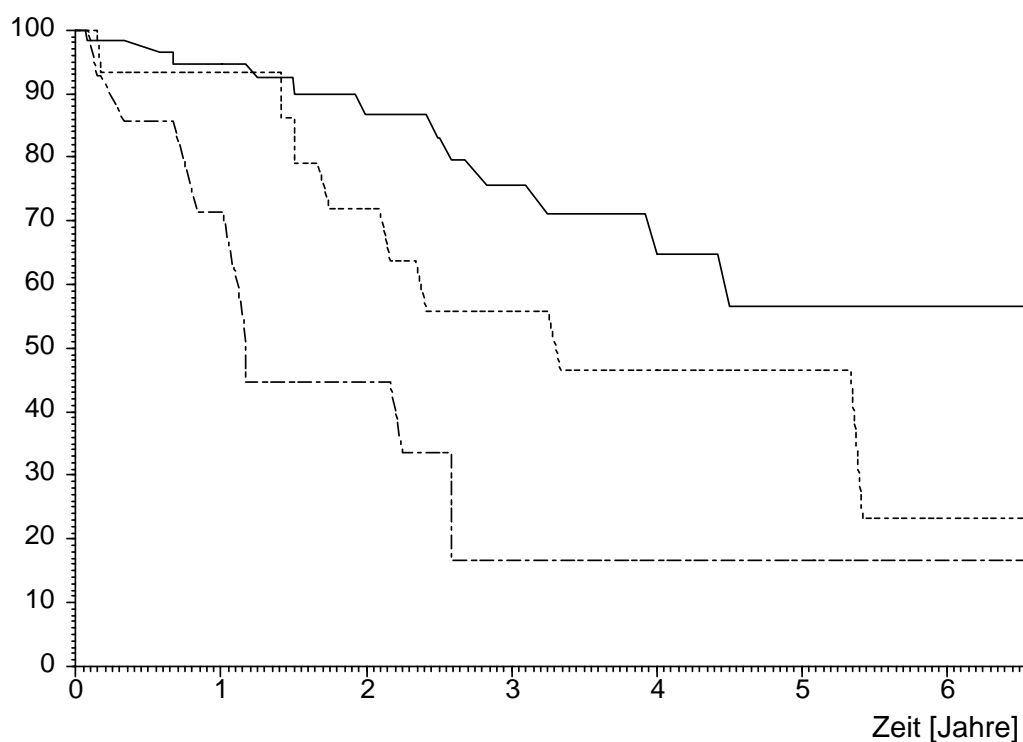


Abbildung 9. Überlebensrate seit Operation nach Kaplan-Meier für die 92 Patienten ohne Metastasen, aufgeteilt nach Stadium: ————— = I ($T1N0M0$ und $T2N0M0$), - - - - - = II ($T1N1M0$, $T2N1M0$, $T3N0M0$), ······ = III ($T3N1M0$, $T1N2M0$, $T2N2M0$, $T3N2M0$, $N4N0-N2M0$). Drei Patienten, die dem Stadium IV zugeordnet wurden, da sich bei ihnen zur Zeit der Operation Metastasen fanden, sind hier nicht dargestellt. Bei diesen drei wurden die Metastasen im Zuge der Operation vollständig entfernt und keiner der Patienten ist in der Nachbeobachtungszeit verstorben.

4.10 Vergleich zwischen befallener Tumorseite und Überlebensrate

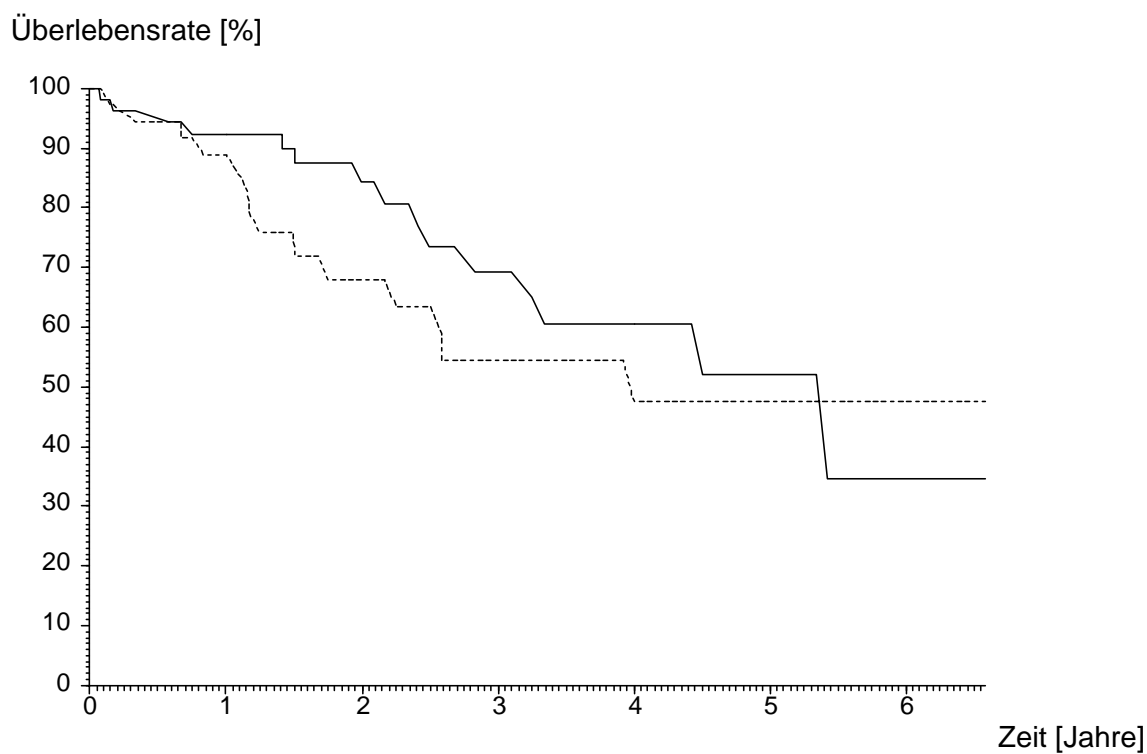


Abbildung 10. Überlebensrate seit Operation nach Kaplan-Meier für alle 95 Patienten aufgeteilt nach Tumorseite. ————— = rechts, = links.

Alle		Gruppe 1 (rechts)	Gruppe 2 (links)
n =	95	n = 57	n = 38
Zeit	Anz.	Anz. ÜRate	Anz. ÜRate
0.000	95	57 100.00	38 100.00
0.500	85	51 96.23	34 94.44
1.000	75	46 92.37	29 88.80
2.000	42	26 84.20	16 67.94
3.000	27	17 69.28	10 54.36
4.000	17	9 60.62	7 47.56
5.000	7	4 51.96	3 47.56

Alle 95 Patienten, $p = 0.31$

Patienten mit Lymphknotenbefall

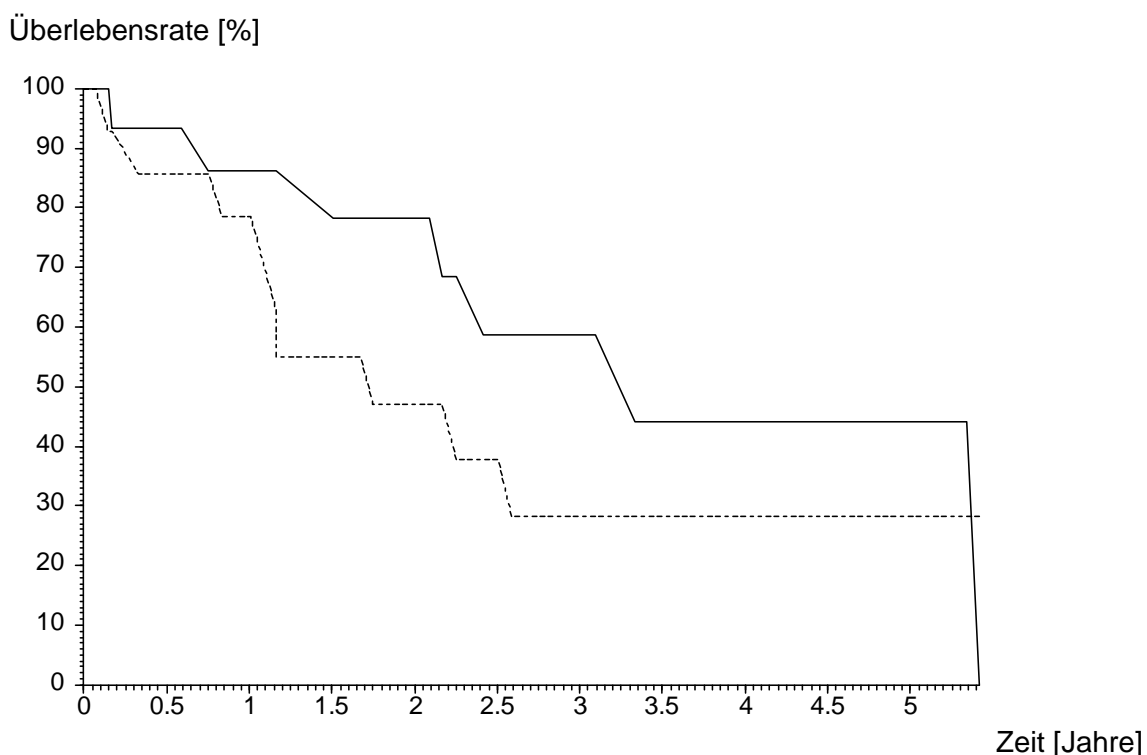


Abbildung 11. Überlebensrate seit Operation nach Kaplan-Meier für Patienten mit Lymphknotenbefall, N1 und N2, aufgeteilt nach Tumorseite. ————— = rechts, = links.

Alle		Gruppe 1 (rechts)	Gruppe 2 (links)
n =	34	n = 18	n = 16
Zeit	Anz.	Anz. ÜRate	Anz. ÜRate
0.000	34	18 100.00	16 100.00
0.500	26	14 93.33	12 85.71
1.000	22	12 86.15	10 78.57
2.000	14	8 78.32	6 47.14
3.000	8	5 58.74	3 28.29
4.000	5	2 44.06	3 28.29
5.000	4	2 44.06	2 28.29

34 Probanden mit LK-Befall (N1 oder N2), $p = 0.34$

Patienten mit N2

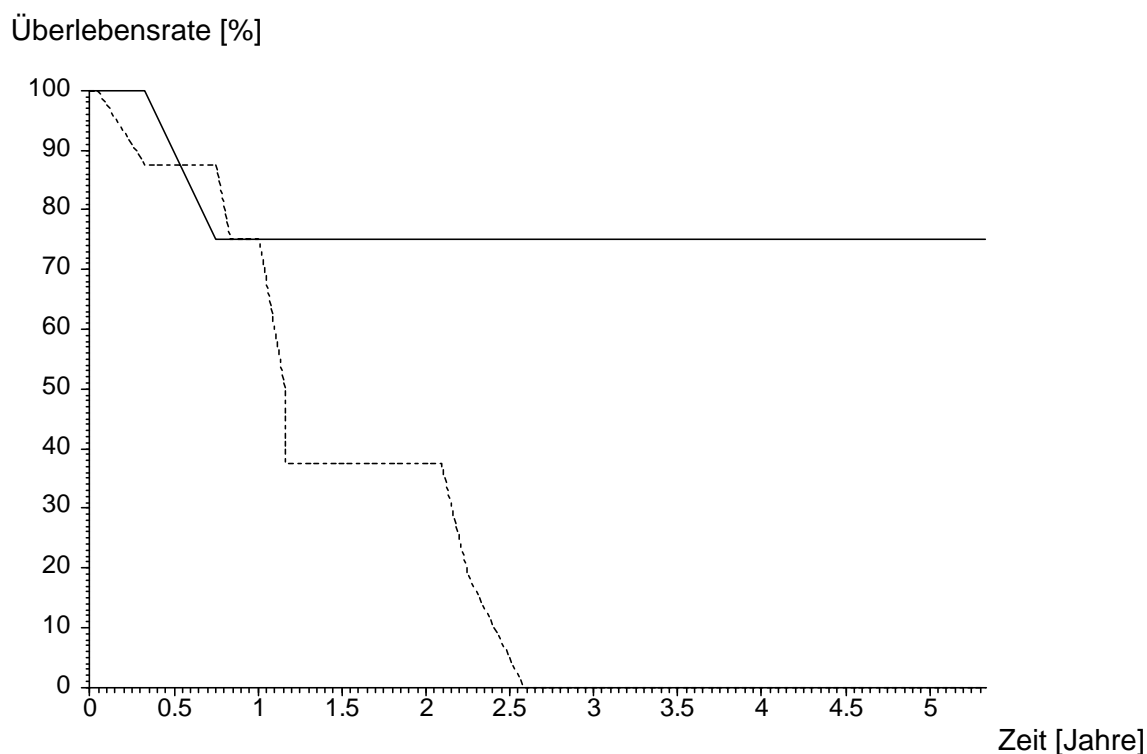


Abbildung 12. Überlebensrate seit Operation nach Kaplan-Meier für Patienten mit Lymphknotenbefall N2, aufgeteilt nach Tumorseite. — = rechts, = links.

Alle n = Zeit	15 Anz.	Gruppe 1 (rechts) n = 6 Anz. ÜRate	Gruppe 2 (links) n = 9 Anz. ÜRate
0.000	15	6 100.00	9 100.00
0.500	11	4 100.00	7 87.50
1.000	9	3 75.00	6 75.00
2.000	4	1 75.00	3 37.50
3.000	1	1 75.00	0 0.00
4.000	1	0 75.00	0 0.00

15 Probanden mit N2, $p = 0.16$

Patienten mit N1

Überlebensrate [%]

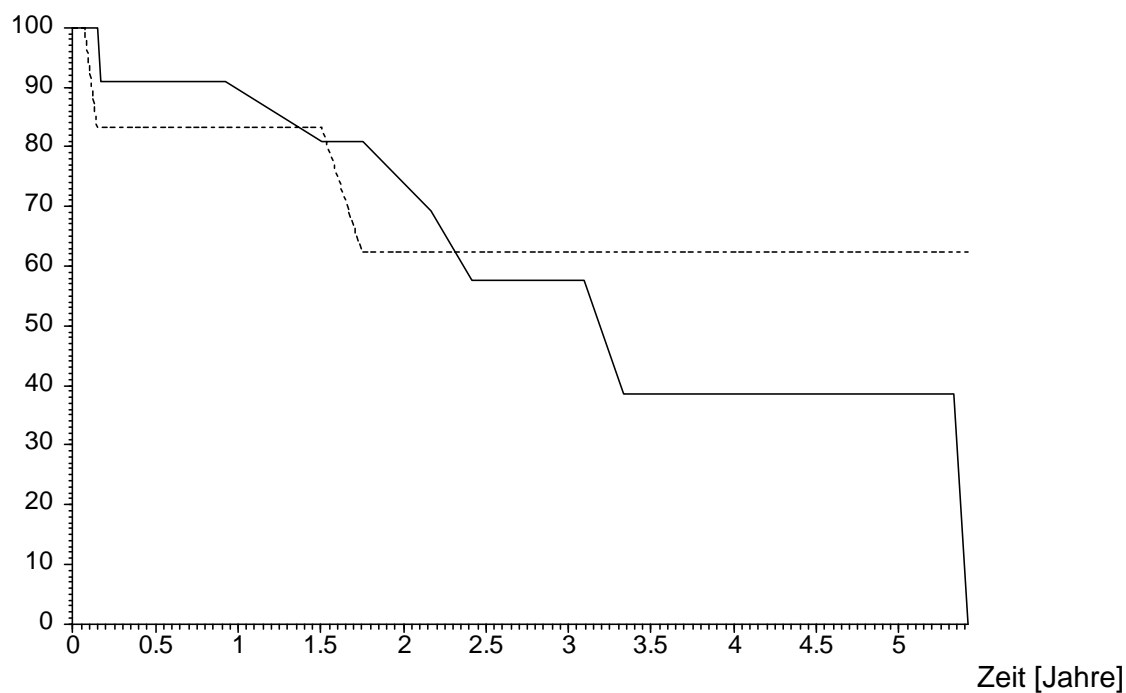


Abbildung 13. Überlebensrate seit Operation nach Kaplan-Meier für Patienten mit Lymphknotenbefall N1, aufgeteilt nach Tumorseite. — = rechts, = links.

Alle n = Zeit	19 Anz.	Gruppe 1 (rechts) n = 12 Anz. ÜRate	Gruppe 2 (links) n = 7 Anz. ÜRate
0.000	19	12 100.00	7 100.00
0.500	15	10 90.91	5 83.33
1.000	13	9 90.91	4 83.33
2.000	10	7 80.81	3 62.50
3.000	7	4 57.72	3 62.50
4.000	4	1 38.48	3 62.50
5.000	3	1 38.48	2 62.50

19 Probanden mit N1, $p = 0.48$

Patienten ohne Lymphknotenbefall

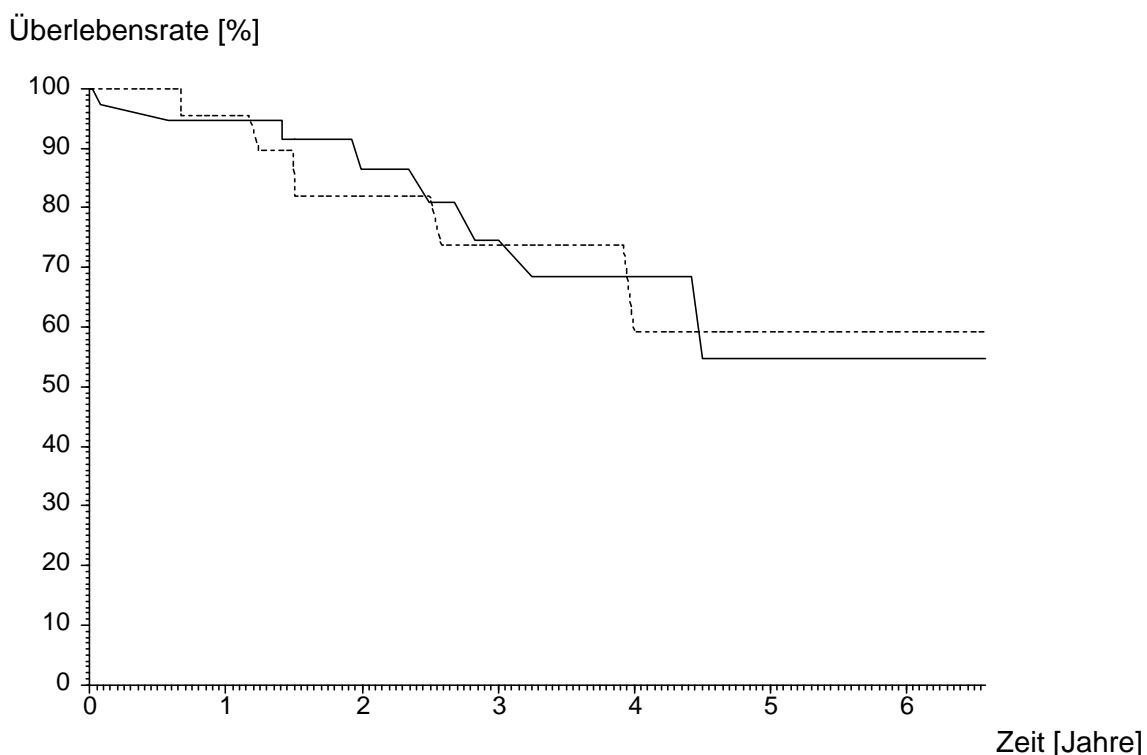


Abbildung 14. Überlebensrate seit Operation nach Kaplan-Meier für Patienten ohne Lymphknotenbefall (N0), aufgeteilt nach Tumorseite. — = rechts, = links. n = 61

Alle	61	Gruppe 1 (rechts)	Gruppe 2 (links)
n =	Anz.	n = 39	n = 22
Zeit	Anz.	Anz. ÜRate	Anz. ÜRate
0.000	61	39 100.00	22 100.00
0.500	59	37 97.37	22 100.00
1.000	53	34 94.74	19 95.45
2.000	28	18 86.55	10 82.03
3.000	19	12 74.56	7 73.83
4.000	12	7 68.35	4 59.06
5.000	3	2 54.68	1 59.06

61 Probanden ohne LK-Befall (N0), p = 0.92

Diskussion

Die lymphatische Drainage der Lunge wird durch ein oberflächliches (subpleurales) und ein tiefes Lymphsystem geteilt. Das tiefe System beider Lungenunterlappen steht anatomisch und funktionell über das Ligamentum pulmonale mit dem periösophagealen Lymphplexus sowie auch mit den zöliakalen Lymphknoten in Verbindung. Sämtliche pulmonalen Lymphknoten werden von der Pleura visceralis umgeben, somit werden auch die hilären Lymphknoten dem pulmonalen System zugeordnet. Die Lymphe des tiefen Plexus passiert auf dem Weg in das Mediastinum die hilären Lymphknoten. Der rechte Oberlappen drainiert hauptsächlich direkt in die Lymphknoten im tracheobronchialen Winkel. Während die Lymphe von Mittel- und Unterlappen überwiegend die infracarinären Lymphknoten passiert und von hier aus zum Teil nach contralateral fließt. Die Lymphe des linken Oberlappen fließt zu fast 30% unter Passagen der infracarinären Lymphknoten über die tracheobronchialen Lymphknoten der rechten Seite nach cranial ab. Aus dem linken Oberlappen erfolgt der Abfluß zu mehr als 50% über die collateralen, paratrachealen Bahnen (*Dienemann (26)*). Im Rahmen der systematischen Lymphadenektomie bei Bronchial-Carcinomen werden im Hinblick auf die Radikalität der Lymphknotenentnahme verschiedene Meinungen postuliert. Einige Arbeitsgruppen gehen von deutlichen Prognoseverbesserungen durch beidseitige Lymphknotendissektion (*Hatta (27)*) aus, während andere Arbeiten lediglich von einer Stadiumbereinigung durch eine komplette Lymphknotendissektion ausgehen. Letztendlich wird dadurch eine Verbesserung der Prognose in sämtlichen Stadien erreicht, da der Nachweis einer Lymphknoteninfiltration dem Patienten grundsätzlich ein höheres Stadium zuordnet (*Will Rogers-Effekt*). Die Vorstellung, dass durch die Entfernung ipsilateraler Lymphknoten eine komplette operative Entfernung des Tumors erzielt wird, geht allerdings von der Vorstellung aus, dass es sich bei einer N2-Situation um ein loco-regionäres Geschehen handelt. Dies wird unter anderem dadurch eingeschränkt, dass ca. 25% der pulmonalen Lymphe über ein submuköses Geflecht des Tracheobronchialbaums abfließt und somit zu einer

Tumorzellaussaat beiträgt, die durch mediastinale Lymphknotendissektion weder erfasst noch kontrolliert werden kann (*Dienemann (26)*). Dem gegenüber steht die Überlegung, dass jegliche Lymphknotenbeteiligung, sei es aufgrund von Tumorzellverbänden oder Mikrometastasen der Übergang von einem lokalen Tumorgeschehen in ein generalisiertes Leiden markiert. Gestützt werden solche Überlegungen durch viele Untersuchungen, die verschiedene laborchemische Faktoren für das Lungen-Carcinom untersucht haben. Insbesondere wurde der Verlust der Wachstumsregulierung von P53-Genen als prognostischer Parameter untersucht. Darüber hinaus wurden Onko-Proteine proliferativer Aktivität, Neovaskularisation, Blutgruppenantigene und neuroendokrinologische Differenzierungen untersucht (*Apolinario (28)*, *Costa (29)*, *Fontanini (30)*, *Rainio (31)*). Einige der genannten Faktoren waren mit einer schlechteren Prognose kombiniert, aber keines hat sich als konstanter und unabhängiger Predikator für eine schlechte Prognose erwiesen (*Pastorino (32)*, *Scagliotti (33)*). Dennoch bleibt bestehen, dass etwa 30% aller Patienten auch im besten Tumorstadium (T1, N0, M0) ein erneutes Auftreten des Primärtumors erleiden (*Mountain (34)*). Eine mögliche Erklärung hierfür ist das Auftreten von mikroskopischen Metastasierungen, die bei der präoperativen Evaluierung und der routinemäßigen histo-pathologischen Untersuchung nicht auffallen. Eine Reihe von Studien (*Isobe (35)*, *Pantel (36)*, *Isbicki (37)*) konnte zeigen, dass das Vorhandensein von Mikrometastasen im Lymphknoten- oder Knochenmarkspirat mit einem kürzeren krankheitsfreien Intervall und kürzerem Überleben korreliert sind. Dennoch existieren auch gegensätzliche Untersuchungen (*Passlick (38) u. (39)*, *Nicholson (40)*). So konnte *Nicholson (40)* zeigen, dass 6% seiner Patienten Zytokeratin-positive Lymphknotenmetastasen aufwiesen (Mikrometastasen), von denen innerhalb einer 3-jährigen Nachuntersuchung keiner ein Rezidiv erlitt. Bisher existiert nur eine prospektive Studie mit einem 5-Jahre-Follow up, dass in einer multivariablen Analyse die EP4-positiven Lymphknotenmikrometastasen als einen unabhängigen Predikator für eine schlechte Prognose ansieht (*Kubuschok (41)*). Derzeit werden Mikrometastasen als minimal residual disease (*O'Sullivan (42)*) angesehen und gelten daher als Indikator für das

Potential des Tumors sich aggressiv auszubreiten. Patientenseitige Faktoren scheinen für die Entwicklung von Mikrometastasen in richtige Metastasen oder die Zerstörung der Tumorzellen verantwortlich zu sein (*Isbicki (37), Isbicki (43), O'Sullivan (42)*).

Trotz der unterschiedlich bewerteten Deutung von Mikrometastasen bleibt die Möglichkeit der schlechteren Prognose bei linksseitigem Bronchial-Carcinom durch die unterschiedlichen Metastasierungswege erhalten.

In unserem Patientengut zeigte sich durchschnittlich eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 50%. Die meisten Patienten starben nicht an den direkten Folgen des Bronchial-Carcinoms, sondern an kardio-pulmonalen Ursachen. Die Überlebensrate hängt hauptsächlich vom Lymphknotenbefall und nur in geringem Maße vom Tumorstadium ab. Beim Vergleich der 5-Jahres-Überlebensrate der verschiedenen Tumorstadien zeigt sich, dass Patienten mit Stadium I eine 5-Jahres-Überlebensrate von 56% haben, Stadium II 46% und Stadium III nur 16%. In der Literatur variiert die 5-Jahres-Überlebensrate je nach Lymphknotenstadium zwischen 20% und 70%. So beschreibt *Osaki et al (52)* eine 5-Jahres-Überlebensrate bei N0-Stadium von 70%, bei N1 von 50% und bei N2-Befall von 20%. Die Prognose hing vor allem von der Intensität des Lymphknotenbefalls ab. So zeigen Patienten mit multiplem Lymphknotenbefall schlechtere Prognose als solche mit Befall einzelner Knoten im gleichen Stadium.

Insgesamt wurden mehr rechtsseitige als linksseitige Tumore entfernt (57 vs 38), was als indirekte Bestätigung für eine schlechte Prognose bei linksseitigen Tumoren gewertet werden kann, da ungünstige Metastasierungswege bei linksseitigen Tumoren eher zu einer Inoperabilität führen können. Im Langzeitverlauf findet sich bei Berücksichtigung aller Patienten (n = 95) allenfalls ein Trend zu einer besseren Prognose (p = 0,31) bei rechtsseitiger Tumorlokalisation. Der Seitenvergleich bei positiv befallenen Lymphknoten (N1 oder N2) zeigt ebenfalls einen nicht signifikanten Trend zugunsten der Patienten mit einem rechtsseitigen Tumorbefall (P=0,34). Eine Signifikanz ist

vermutlich aufgrund der kleinen Fallzahl im Patientengut (N=18 / N=16) nicht zu erreichen gewesen. Bei Patienten mit N2-Lymphknotenstatus ist nach 2½ Jahren keiner der Patienten mit linksseitiger Tumorlokalisierung mehr am Leben. Jedoch ist eine statistische Aussage hier nicht möglich, da die Gruppengröße mit 15 Patienten keine Differenzierung erlaubt. Bei Patienten mit N0-Stadium fanden sich keine Seitenunterschiede ($p=0,92$). In der Literatur wird die Prognose bezüglich des Auftretens seitendifferenzierender Tumore unterschiedlich bewertet. So konnte in einer Studie von *van Schil (44)*, *Prenzel (45)* kein Seitenunterschied festgestellt werden. *Keller et al. (46)* zeigten bei einem Vergleich von Lymphknotensampling und kompletter Lymphknotendisektion statistisch signifikante Vorteile bei Lymphknotendisektion nur bei Patienten mit rechtsseitigen Lungentumoren. Im weiteren theoretischen Hinweis auf unterschiedliche Prognosen bedingt durch die Lymphknotenbahnen ergibt sich aus der Arbeit von *Okada (47)* unterschiedliche Langzeitüberlebensraten abhängig von der Tumorlokalisierung und Lymphknotenbefall.

In unserem Patientengut haben wir auch das Skipping-Phänomen beobachtet. Wir haben festgestellt, dass es regelmäßig zu einem Überspringen von Lymphknotenstationen kam. Bei 6 Patienten waren die segmentalen bzw. lobulären Lymphknoten tumorfrei, während die nachgeschalteten Lymphknotenstationen befallen waren. Bei 10 Patienten waren die hilären Lymphknoten tumorfrei, während die nachgeschalteten Lymphknotenstationen (N2-Stadien) befallen waren. Bei Tumorlokalisierung im rechten Oberlappen zeigte sich, dass die meisten befallenen Lymphknoten im segmentalen und lobulären Bereich lagen, gefolgt von den hilären Lymphknoten. Hierbei war auch ein Skipping der hilären Lymphknoten zu beobachten. Bei Operationen des rechten Mittellappens waren ebenfalls die lobären Lymphknoten am häufigsten befallen, gefolgt von den hilären. Ein N2-Stadium wurde nicht beobachtet. Bei Befall des rechten Lungen-unterlappens waren die segmentalen, die lobären, die interlobären Lymphknoten, gefolgt von den hilären, am meisten befallen, dabei zeigte sich auch ein Lymphknotenskippping im Lappenbereich sowie hilär. Von den N2-Lymphknoten waren die

paratrachealen, gefolgt von den tracheobronchialen Lymphknoten am häufigsten befallen. Die restlichen Lymphknotenstationen waren nicht betroffen. Bei Befall des linken Lungenoberlappens waren die lobulären Lymphknoten häufiger betroffen als die segmentalen, gefolgt von den hilären Lymphknoten, dabei zeigte sich wiederum ein Lymphknotenskippping im Bereich der segmentalen sowie der hilären Lymphknoten. Von den N2-Lymphknoten waren am häufigsten die tracheobronchialen sowie aortopulmonalen Lymphknoten befallen. Die subcarinalen Lymphknoten sowie die Lymphknoten des Ligamentum pulmonale waren nicht befallen. Bei Tumorlokalisierung im linken Lungenunterlappen zeigte sich, dass von den N2-Lymphknotenstationen nur die para-trachealen, die subcarinalen sowie die Lymphknoten des Ligamentum pulmonale befallen waren. Ebenfalls zeigte sich ein Skipping der hilären Lymphknoten. Ob es wirklich einen direkten Zusammenhang zwischen Lokalisation des Tumors und Befallmuster der Lymphknoten gibt, ist zu bezweifeln. Tatsache ist, dass es in unserem Patientengut zu einem regelmäßigen Überspringen von den Lymphknotenstationen kam. Bei einem Patienten haben wir sogar beobachtet, dass es zum Befall der mediastinalen Lymphknoten kam, ohne dass die N1-Lymphknoten befallen waren. *Prenzel et al (45)* beschrieb eine bessere Prognose bei Patienten mit pN2 mit mediastinalem Skipping als bei Patienten mit kontinuierlichem Lymphknotenbefall. Möglicherweise ist das Metastasierungspotential bei kontinuierlichem Befall höher als bei diskontinuierlichem Befall. Da in allen Tumorlokalisationen ein Lymphknotenskippping zu beobachten war, kann bei keiner Tumorlokalisation auf eine komplette Lymphknotendisektion verzichtet werden. Insbesondere bleibt auch die Tumorlokalisation im Oberlappen keine Sicherheit für Lymphknotenfreiheit im Ligamentum pulmonale.

Onkologische Operationen benötigen Bluttransfusionen in etwa 25-55% aller Fälle (*Busch (15)*). Über 60% unserer Patienten benötigten keine Blutkonserven. 25% benötigten 1-2 Konserven. Nur bei 5% der Patienten war die Gabe von mehr als 3 Blutkonserven notwendig. Es wird berichtet, jedoch bisher nicht bewiesen, dass perioperative Bluttransfusionen einen negativen

Effekt auf die Prognose der Patienten nach tumorchirurgischen Eingriffen aufweisen können. Dieser Effekt wird als transfusion related immunomodulatory effect von Bluttransfusionen beschrieben (TRIM). Der Mechanismus von TRIM ist noch unbekannt. Experimentelle Studien belegen allerdings eine zentrale Bedeutung der Transfusion von Leukozyten (*Chung (18)*). Drei renommierte Studien (*Busch (15)*, *Houbiers (16)*, *Heiss (17)*) haben bei colorectalen Carcinomen das Risiko eines Tumorrezidivs unter Transfusion von autologem Blut, Leukozytenreduziertem Blut und allogenen Blut verglichen. In diesen Studien ist keine Korrelation zwischen der Transfusion von Leukozyten und Tumoraufreten zu evaluieren. Eine Reihe von Metaanalysen haben ein niedrigeres Überleben von Patienten, die Transfusionen erhielten, im Vergleich zu nicht transfundierten Patienten, nachgewiesen (*Chung (18)*, *Vamvakas (19)*, *Brand (20)*). Jedoch wird diskutiert, dass die niedrigen Überlebensraten transfundierter Patienten auf eine größere Prävalenz von Comorbiditäten zurückzuführen ist oder dass Patienten unterschiedlicher Stadien miteinander verglichen werden, da ein fortgeschrittenes Tumorstadium eine ausgedehnte Operation erfordert, die mit einer vermehrten Transfusion verbunden sein könnte. Daher könnte die niedrige Überlebensrate, die in diesen Studien berichtet wurde, auf einen direkten Effekt durch ein fortgeschrittenes Tumorstadium zurückzuführen sein. 2003 wurde von *Nosotti et al. (21)* eine Arbeit publiziert, die 281 Patienten mit nicht kleinzelligen Bronchial-Carcinomen im Stadium I erfasst, die alle eine Lobektomie und mediastinale Lymphadenektomie erhielten. Die Operation wurde von demselben chirurgischen Team durchgeführt. Patienten mit Comorbiditäten wurden in der Studie nicht erfasst. In ihrer Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass die Patienten im gleichen klinischen Stadium bei gleichen Operationen ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben aufwiesen, wenn sie Bluttransfusionen erhielten. In der vorliegenden Studie konnten wir ebenfalls eine signifikante Verschlechterung der Prognose bei Patienten feststellen, die Bluttransfusionen erhielten. Eine mögliche Ursache für die Immunmodulation besteht unter Umständen in dem Effekt von transfundiertem Blut auf das Immunsystem (*Berg (22)*, *Landers (23)*, *Mickler (24)*). Durch die Gabe von

Fremdblut wird sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunität beeinträchtigt. Nach Transfusion von Blutkonserven wurde eine verringerte Produktion von Interleukin 2 und eine vermehrte Produktion von Prostaglandin E2 demonstriert sowie eine Verringerung von CD-4 Helferzellen, Interleukin 2-Rezeptor, positiven Helferzellen und Killerzellen gezeigt werden. Zudem besteht eine Erhöhung von B-Zellen und CD-8 positiven Suppressorzellen. Einige immunologische Funktionen normalisieren sich innerhalb von Stunden nach Transfusion, es scheinen aber auch lang andauernde Effekte oder eine permanente Beeinträchtigung des Immunsystems vorzugehen (*Triulzi (25)*).

Die vorliegende Studie konnte die Hypothese der Verschlechterung der Langzeitprognose durch die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten bestätigen. Wenn möglich, sollte daher auf eine Blutgabe intraoperativ verzichtet werden.

Für die Überprüfung der Hypothese einer schlechteren Prognose in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation fanden sich nur nicht signifikanten Trends zu Gunsten der rechten Seite. Eine abschließende Beantwortung nach der seitenunterschiedlichen Prognose ist vermutlich erst bei einer größeren Patientenzahl möglich.

Zusammenfassung

Hintergrund der Studie ist die Untersuchung der Auswirkung systematischer Lymphadenektomie bei chirurgischer Sanierung von Bronchial-Carcinomen auf die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten und der Vergleich zwischen dem präoperativ diagnostiziertem Tumorstadium und dem histologischen Befund.

In der Studie werden die Daten von insgesamt 95 Patienten, die sich von 1996 bis 2001 einer Thorakotomie aufgrund eines Bronchial-Carcinoms unterziehen mussten, retrospektiv untersucht. Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde nach Kaplan-Meier Methode errechnet.

Es zeigte sich, dass der intra- sowie postoperative Verlauf durch die Lymphknotendissektion nicht beeinträchtigt wurde. Trotz der größeren Wundfläche, bedingt durch die Lymphknotenentfernung, benötigen 65% der Patienten keine Erythrozytenkonzentrate, 25% der Patienten benötigen 1-2 Konserven und bei den verbleibenden 10% war die Transfusion von 3 oder mehr Erythrozytenkonzentraten notwendig. Die Operationszeit betrug im Durchschnitt 4.6 Stunden vom Hautschnitt bis zum Wundverschluss. Der Vergleich zwischen dem radiologischen und dem histologischen Tumorstadium zeigte bei N0-Stadium eine 64%ige, bei N1-Stadium eine 91%ige und bei N2-Stadium eine 35%ige Übereinstimmung.

Bezüglich der Lymphknotenmetastasierung wurde bei den Patienten ein regelmäßiges Überspringen von Lymphknotenlevel beobachtet. Dies ist am ehesten durch Querverbindungen zwischen den einzelnen Stationen zu erklären. Es muss daher immer eine komplette Lymphknotendissektion durchgeführt werden.

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisierung und einem bestimmten Befallmuster von Lymphknotenlevel. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 50,4 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist signifikant abhängig vom Lymphknotenstadium und in geringem Maße vom Tumorstadium. Patienten mit N2-Stadium erzielten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 15%, während Patienten mit N0-Stadium eine 5-Jahres-Überlebensrate von 57% zeigten.

Patienten mit linksseitigem Tumorbefall hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 47,56 %, Patienten mit rechtsseitigem Tumorbefall 51,9 %. Somit konnte eine seitenunterschiedliche Prognose in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden.

Die vorliegende Studie konnte die Hypothese der Verschlechterung der Langzeitprognose durch die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten bestätigen.

Wenn möglich, sollte daher auf eine Blutgabe intraoperativ verzichtet werden.

Literatur

1. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Randimbison L, Te Van-Cong (1997): Lung carcinoma by histologic type in vaud and Neuchatel, Switzerland, 1974-1994. *Cancer* 79:906-914
2. Fontana RS, Sanderson RS, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Bergstrahl EJ (1991): Screening for lung cancer. A critique of the Mayo lung project. *Cancer* 67:1155-1164
3. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen Mr, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S (1996): Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334:1150-5
4. Shields T (1993): Surgical therapy for carcinoma of the lung. *Clin Chest Med* 14:121-47
5. Martini N, Flehniger BJ, Zaman MB, et al (1983): Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 1983; 198: 386-397
6. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al (1997): Survival and prognostic factors in resected N2 non-small-cell lung cancer: A study of 140 cases. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:1441-1450
7. Detterbeck FC, Jones DR (2001): Surgical treatment of IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Roseman G (eds): *Diagnosis and treatment of lung cancer*. Philadelphia: WB Saunders 2001; 244-256
8. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al (1999): Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: What is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 188:270-275
9. Nakanishi R, Osaki R, Nakanishi K, et al (1997): Treatment strategy for patients with surgically discovered N2-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:342-348
10. Greschuchna D, Maassen W (1973): *Die lymphogenen Absiedlungswege des BronchialCarcinoms*. Thieme, Stuttgart
11. Nohl-Oser HC (1972): An investigation of the anatomy of lymphatic drainage of the lungs. *Ann Soll Surg Engl* 51:157

12. Pantel K, Izbicki J, Passlick B, Angstwurm M, Häussinger K, Thetter O, Riethmüller G (1996): Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases. *The Lancet* 1996; 347:649-53.
13. D'Cunha J, Corfits AL, Herndon JE, Kern JA, Kohman LJ, Patterson GA, Kratzke RA, Maddaus MA (2002): Molecular staging of lung cancer: Real-time polymerase chain reaction estimation of lymph node micrometastatic tumor cell burden in stage I non-small cell lung cancer - preliminary results of cancer and leukemia group B Trial 9761. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:484-491
14. Gwin JL, Keller SM (1993): Blood transfusion practices after resection of intrathoracic neoplasm. *J Surg Oncol* 54:34-37
15. Busch ORC, Hop WCJ, van Papendrecht MAWH, et al (1993): Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 328:1372-1376
16. Houbiers JGA, Brand A, van de Watering LMG, et al (1994): Randomized controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or bulky-coat depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 344:573-578
17. Heiss Mn, Mempel W, Delanoff C, et al (1994): Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of randomized study of autologous versus allogenic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 12:1859-1867
18. Chung M, Steinmetz OK, Gordon PH (1993): Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 1993; 80:427-432
19. Vamvakas EC (1995): Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion* 1995; 35:760-768
20. Brand A, Houbiers JGA (1999): Clinical studies of blood transfusion and cancer. In: Vamvakas EC, Blajchman MA (eds): *Immunomodulatory effects of blood transfusion*. Bethesda MD, AABB Press 145-190
21. Nosotti M, Rebullà P, Riccardi D, Baisi A, Bellaviti N, Rosso L, Santambrogio L (2003): Correlation between perioperative blood transfusion and prognosis of patients subjected to surgery for stage I lung cancer. *Chest* 2003; 124(1):102-107
22. Berg N, Heal JM (1994): Effects of transfusion on immune function. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:371-379

23. Landers DF, Hill GE, Wong KC, et al (1996): Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg* 1996; 82:187-204
24. Mickler TA, Longnecker DE (1992): The immunosuppressive aspects of blood transfusion. *J Intensive Care Med* 1992; 7:176-188
25. Triulzi DJ, Heal JM, Blumberg N (1990): Transfusion-induced immunomodulation and its clinical consequences. In: *Transfusion therapy in the 1990s*. Nace SJ (Ed), Arlington VA: American Association of Blood Banks, 1-32
26. Dienemann H, Hoffmann H, Köbe HG (1998): Technik und Rationale der Lymphknotendissektion bei Bronchialcarcinom. *Chirurg* 69:412-417
27. Hata E, Miyamoto H, Kohiyama R, et al (1994): Resection of N2/N3 mediastinal disease. In: *Motta G, ed. Lung cancer frontiers in science and treatment*. Genoa, Italy: Grafica LP, 1994; 431-444
28. Apolinario RM, van der Valk O, de Jong JS, Deville W, van Ark-Otte J, Dingemans AM, van Mourik JC, Postmus PE, Pinedo HM, Giaccone G (1997): Prognostic value of the expression of p53, bcl-2, and bax oncoproteins, and neovascularization in patients with radically resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15:2456-2466
29. Costa A, Silvestrini R, Mochen C, Lequaglie C, Boracchi P, Faranda A, Vessecchia G, Ravasi G (1996): P53 expression, DNA ploidy and S-phase cell fraction in operable locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 73:914-919
30. Fontanini G, Bigini D, Vignati S, Macchiarini P, Pepe S, Angeletti CA, Ingitore R, Squartini F (1993): p53 expression in non small cell lung cancer: clinical and biological correlations. *Anticancer Res* 13:737-742
31. Rainio P, Bloigu R, Satta J, Pokela R, Paakko P (1996): Ten-year survival after resection for lung carcinoma. Effect of blood transfusion and tumor stage on outcome. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 30:87-91.
32. Pastorino U, Andreola S, Tagliabue E, Pezzella F, Incarbone M, Sozzi G, Buyse M, Menard S, Pierotti M, Rilke F (1997): Immunocytochemical markers in stage I lung cancer: relevance to prognosis. *J Clin Oncol* 15:2858-65
33. Scagliotti GV, M, Pasiero P, Pozzi E, Biological prognostic factors in non-small cell cancer(1995). *lung cancer* 12:S13-S25
34. Mountain CF (1997): Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717

35. Isobe T, Hiyama K, Yoshida Y, Fujiwara Y, Yamakido M (1994): Prognostic significance of p53 and ras gene abnormalities in lung adenocarcinoma patients with stage I disease after curative resection. *Jpn J Cancer Res* 85:1240-6
36. Pantel K, Passlick B, Angstwurm M, Häussinger K, Thetter O, Riethmuller G (1996): Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer with overt metastases. *Lancet* 347:649-53.
37. Izbicki J, Passlick B, Hosch SB, Kubuschok B, Schneider C, Busch C, Knöfel WT, Thetter O, Panteol K (1996): Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:623-630
38. Passlick B, Izbicki JR, Haussinger K, Thetter O, Pantel K (1995): Immunohistochemical detection of p53 protein is not associated with a poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:1205-11
39. Passlick B, Izbicki J, Kubuschok B, Thetter O, Pantel K (1996); Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes: impact on staging and prognosis. *Ann Thorac Surg* 61:177-83.
40. Nicholson A, Graham A, Pezzella F, Agneta G, Goldstraw P, Pastorino U (1997): Does the use of immunohistochemistry to identify micrometastases provide useful information in the staging of node-negative non-small cell lung carcinomas? *Lung Cancer* 18:231-240
41. Kubuschok B, Passlick B, Izbicki J, Thetter O, Pantel K (1999): Disseminated tumor cells in lymph nodes as a determinant for survival in surgically resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:19-24
42. O'Sullivan GC, Collins JK, Kelly J, Morgan J, Madden M, Shanahan F (1997): Micrometastases: marker of metastatic potential or evidence of residual disease? *Gut* 40:512-515
43. Izbicki J, Hosch S, Pichelmeier U, Rehders A, Busch C, Niendorf A, Passlick B, Brölsch C, Pantel K (1997): Prognostic value of immunohistochemical identifiable tumor cells in lymph nodes of patients with completely resected esophageal cancer. *N Engl J Md* 337:1188-94
44. van Schil PE, de la Rivière AB, Knaepen PJ, van Swieten HA, Reher SW, Goossens DJ, Vanderschueren RG, van den Bosch JM (1996): Long-term survival after bronchial sleeve resection: univariate and multivariate analyses. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1087-1091

45. Prenzel KL, Mönig SP, Sinning JM, Baldus SE, Gutschow CA, Grass G, Schneider PM, Hölscher AH (2003): Role of skip metastasis to mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 82:256-260
46. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH (2000): Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(2):358-65
47. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al (1999): Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: what is the significant node that affects survival? *Thorac Cardiovasc Surg* 118:270-275
48. Kalbfleisch, JD und Prentice RL: *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Wiley, New York 1980
49. Kaplan, EL und Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *American Statistical Association Journal*. 53 (1958) 457-481
Tarone, RE: Tests for trend in life table analysis. *Biometrika* (1975) 62 679-682
50. Kiricuta IC, Bohndorf W, Willner J: Lymphogene Metastasierung und TNM-System beim Bronchialkarzinom aus radiologischer Sicht. *Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgie* 8:131-136 (1994)
51. Lewis Ralph J: Is radical lymphadenectomy a valid oncologic procedure? *Cardio-Thoracic Surgery* 16 (Suppl. 1) (1999) S11-S12
52. Toshihiro Osaki, Akira Nagashima, Takashi Yoshimatsu: Survival and characteristics of lymph node involvement in patients with N1 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* (2004) 43, 151-157

Danksagung:

Meinem Lehrer Herrn Professor Dr. med. O. Elert, Direktor der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität Würzburg, möchte ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und für seinen vielseitigen fachlichen Rat danken.

Meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. J. Babin-Ebell möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen, weil er mich in jeder Phase der Arbeit sehr sachkundig und richtungsweisend begleitete, mich stets ermunterte und viel Geduld zeigte.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie für ihr Verständnis, ihre Fürsprache und Unterstützung bedanken.

Lebenslauf

Name: **Hamouda**
Vorname: **Khaled**
Adresse: Kirchbühlstr. 23
97074 Würzburg
0931 / 85878

Geburtsdatum: 13.10.1973
Geburtsort: Gaza/Israel
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: verheiratet
Anzahl der Kinder: 2
Einreise in die BRD: 01.09.1992

SCHULAUSBILDUNG

1979 - 1983 Grundschole, Gaza/Israel
1983 - 1991 Abitur, Gymnasium, Gaza/Israel

STUDIUM

01/1993 - 01/1994 Studienkolleg an der Universität Bonn
04/1994 - 05/2001 Medizinstudium an der Universität Würzburg

BERUFSPRAXIS

01.06.2001 - 31.11.2002 Arzt im Praktikum in der Klinik und Poliklinik für Herz- und
Thoraxchirurgie der Universität Würzburg
Seit 01.12.2002 Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Herz- und
Thoraxchirurgie der Universität Würzburg

SPRACHEN

Arabisoh: Muttersprache
Deutsch: Deutschkurs am Goethe-Institut, Iserlohe
Englisch: in Wort und Schrift

Würzburg, den 27.07.2005