

Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. R. Leyh

**Postoperative Morbidität und Überleben nach laserchirurgischer pulmonaler
Metastasenresektion**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Katharina Kierstein

geb. am 05.02.1988

in Katowice, Polen

Würzburg, Juli 2015

Referent: Priv.- Doz. Dr. med. Thomas Bohrer

Korreferent: Prof. Dr. med. Thorsten Bley

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.2016

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Patienten und Methodik.....	15
2.1 Patienten, Datenerhebung, Einschluss- und Ausschlusskriterien.	15
2.2 Methodisches Vorgehen bei der statistischen Berechnung.....	16
2.3 Statistische Analyse	18
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Demographische Variablen und Primärtumor	21
3.2 Vortherapie und perioperative Therapie	24
3.3 Laserchirurgie	28
3.4 Histopathologische Analyse	37
3.5 Komplikationen und postoperativer Verlauf	45
3.6 Outcome.....	54
4 Diskussion	60
4.1 Historische Entwicklung und Wandlung der pulmonalen Metastasektomie...	60
4.2 Studiendesign.....	62
4.3 Diskussion der relevanten Ergebnisse	64
4.4 Vergleichbare, internationale aktuelle Studien in Gegenüberstellung	71
4.5 kritische Wertung und Ausblick	76
5 Zusammenfassung	77
6 Literaturverzeichnis	80
Abkürzungsverzeichnis	84
Abbildungsverzeichnis:	85
Anhang	1
Danksagung	5

1 Einleitung

1.1 Maligne Erkrankungen – hohe Prävalenz und Letalität

Als „Krebs“ werden alle malignen Neubildungen von Organsystemen sowie Lymphome und Leukämien angesehen. Mittlerweile werden maligne Tumore verschiedenen Ursprungs als die zweithäufigste Todesursache in Deutschland genannt, direkt nach Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems. Das statistische Bundesamt teilte zum alljährlichen Weltkrebstag am 04. Februar 2013 mit, dass im Jahre 2011 bei ungefähr jedem vierten verstorbenen Deutschen ein Krebsleiden den Exitus letalis verschuldet hat. Damit ist der Anteil der durch Krebs verursachten Todesfälle in den letzten 30 Jahren um 25% gestiegen. Für das Jahr 2010 berichtet das Robert Koch Institut, basierend auf einem erstmals hinreichend erfassten Krebsregister, von 477.300 Neuerkrankungen in Deutschland. Die Inzidenz ist damit seit 1980 bei Frauen um 35%, bei Männern sogar um 80% angestiegen. Insgesamt litten 1,33 Millionen Menschen an malignen Neubildungen und deren Folgen. Jeder dritte bis vierte Deutsche muss im Laufe seines Lebens damit rechnen, an Krebs zu erkranken [1]. Laut Robert-Koch-Institut entwickeln 30% der neu Erkrankten Lungenmetastasen, das sind hochgerechnet circa 140.000 Patienten pro Jahr [2].

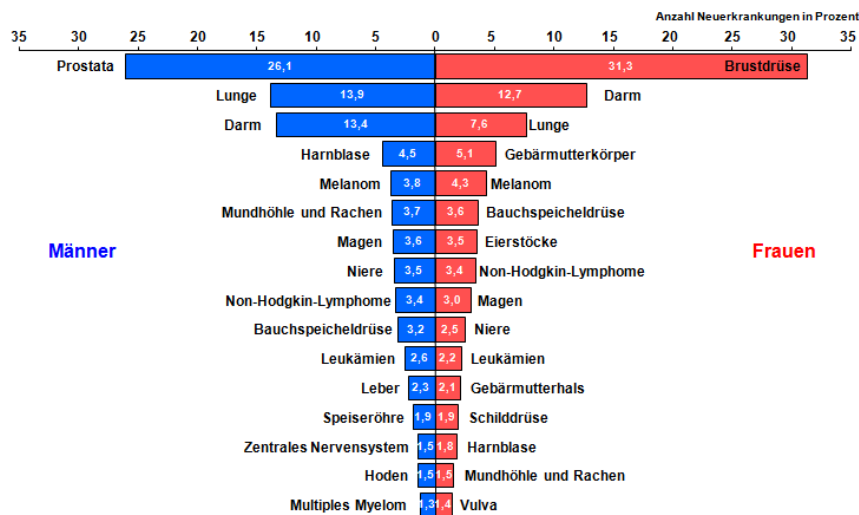


Abbildung 1 - Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 nach Geschlecht [1]

Als einer der wichtigsten Prognosefaktoren in Bezug auf das Langzeitüberleben eines Patienten wird das Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen angesehen, was sich sehr anschaulich beim Betrachten der je nach Stadium unterschiedlichen 5-Jahres-

Überlebensraten aufzeigen lässt [1]. Ein gutes Beispiel und prognostisch günstig im Vergleich zu anderen Tumoren ist das maligne Melanom der Haut mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 87% bis über 90%. Wenn die Erstdiagnose allerdings im Stadium IV gestellt wird, also schon Fernmetastasen vorhanden sind, sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren auf 7 bis 20% [3]. Eine adäquate und effiziente Metastasentherapie ist bei erkrankten Patienten ebenso wichtig wie die Heilung des Primärtumors, um die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. In bestimmten Fällen erfolgt eine solche Therapie auch in kurativer Absicht.

1.2 Metastasierung

Molekulare Grundlagen und Metastasierungskaskade

Es gibt zwei Übertragungswege, auf denen die Zellen eines malignen Tumors in andere Organsysteme verschleppt werden: die lymphatische und die hämatogene Streuung. Man geht heute von 3 Hauptphasen der Metastasierung aus: Phase 1 ist die *Invasionsphase*, in der es zur Tumorzell dissoziation in Blut- und Lymphgefäße kommt. Die meisten Zellen werden intravasal durch Abwehrmechanismen zerstört [4, 5], einige überdauern aber durch eine Manipulation ihrer Umgebung, indem sie Thrombozytenaggregate als Schutz vor Noxen ausbilden und die Gefäßpermeabilität erhöhen. In der zweiten, der *Intravasationsphase*, werden die überlebenden malignen Zellen, als Embolus das Gefäßnetz durchströmend, passiv an verschiedene Zielorgane verteilt [6, 7]. Zuletzt, in der *Extravasationsphase*, heften die verschleppten Zellen am Gefäßendothel eines entfernten Kapillarbettts an und dringen in das sie nun umgebende Gewebe ein, wo sie die Angiogenese induzieren. Diese 3. Phase komplettiert den Vorgang der Metastasierung [8, 9].

Metastasierungstheorien

Von besonderer Bedeutung für die Prognose und die Therapie ist das Wissen, an welcher Lokalisation Filiae eines bestimmten Primarius wahrscheinlich sind. Im Jahre 1889 beobachtete Stephan Paget, dass Brustkrebs bevorzugt in das Knochengewebe, Melanome in das Gehirn und Darmkrebs in die Leber metastasieren. Er postulierte daraufhin seine „seed and soil“ Theorie, wonach Tumorzellen nur in einer ihren Bedürfnissen angepassten anatomischen Umgebung - also auf Gewebe, welches bestimmte Faktoren exprimiert - siedeln können, vergleichbar mit einem Samen der nur auf fruchtbarem Boden keimt.

Alternativ zu dieser Erklärung [10, 11] veröffentlichte 40 Jahre später James Ewing eine andere Theorie, die besagte, dass alleine die Anatomie des Gefäßsystems für die Metastasierungslokalisation verantwortlich sei, da die überwiegende Mehrzahl an zirkulierenden Tumorzellen im nächst nachgeschalteten Kapillarbett oder Lymphabfluss hängen bleibt und dort in die Peripherie eindringt, um Kolonien zu bilden [12]. Heute geht man davon aus, dass beide Forscher anteilig im Recht waren und ein Zusammenspiel beider Theorien zutrifft. Einige Tumorzellen können auf verschiedenen Gewebearten wachsen. Die Metastasierung erfolgt hier entlang des Gefäß- und Lymphsystems. Bestimmte Neoplasien hingegen weisen konkrete, individuelle Streueigenschaften auf, die zu Kolonien in entlegenen Organen führen, wobei vorgeschaltete Organsysteme übersprungen werden [13]. Anatomische Leitschienen und tumoreigene Faktoren determinieren die Lunge, gefolgt von der Leber, als das häufigste Metastasierungsorgan [14].

Die Lunge als häufigste Metastasenlokalisierung

Die Tatsache, dass sich in den Lungen die meisten, von beinahe allen Primärtumoren ausgehenden, Metastasen entwickeln ist durch spezifische Eigenschaften des Organsystems bedingt. Durch ihren dicht verzweigten, membranreichen und flächenmäßig sehr ausgedehnten Kapillarplexus fließt mit jedem Herzschlag das gesamte Auswurfvolumen des rechten Herzens. Gleichzeitig wirkt die Lunge als erster Filter für die ins venöse System übergetretene Lymphe und ist dementsprechend ein sehr empfindliches Organ für zirkulierende Tumorzellen. Durch die empfindlichen Membranen und die gute Versorgung der wachsenden Metastase mit oxygeniertem Blut sind sie zur Tumorembolisation und -implantation prädestiniert [14].

Primärtumor	Autopsiebefund (%)	Klinisch erkannt (%)
Osteosarkom	75	15
Hodentumoren	80	12
Nierenzellkarzinom	75	30
Mammakarzinom	60	5
Kolorektales Karzinom	40	5

Abbildung 2 - Relative Häufigkeit von pulmonalen Filiae nach T. Colby et al, 1995 [15]

Diverse Autopsiestudien haben gezeigt, dass 20 – 54 % der an malignen Tumoren verstorbenen Patienten Lungenfiliae aufweisen [14, 16-19], bei über 15-25% der post mortem untersuchten Patienten wurde eine allein auf das Organ Lunge beschränkte Metastasierung gefunden [14, 20].

1.3 Therapeutische Optionen bei pulmonaler Metastasierung

Bei den meisten malignen Neoplasien - mit Ausnahme von einigen wenigen Tumoren wie zum Beispiel dem Seminom des Hodens – wird bei Vorliegen von Fernmetastasen die Erkrankung dem UICC („Union Internationale contre le Cancer“) Stadium IV zugeordnet. In diesem Stadium sinken die jeweiligen Überlebenserwartungen drastisch im Vergleich zu lokal begrenzten Erkrankungen. Bei vielen Tumoren, wie dem Mamma- oder Pankreaskarzinom, wird meist nur noch ein palliativer Therapieansatz verfolgt.

In Anbetracht des häufigen Vorkommens von sekundären Lungenneoplasien wird deutlich, wie wichtig ein gezieltes und effektives Behandlungskonzept in diesen Fällen ist. Dabei werden die Histopathologie des Primärtumors, das krankheitsfreie Intervall, die Anzahl der Metastasen und der Allgemeinzustand des Erkrankten berücksichtigt. Das genaue Therapieregime legt ein interdisziplinäres Team von Chirurgen, Pathologen Strahlentherapeuten, Radiologen und Onkologen individuell fest [21].

Chemotherapie

Bei einem multimodalen Therapiekonzept bei metastasierten Neoplasien sollte eine systemische Chemotherapie nicht fehlen. Hierbei wird der Wirkstoff über ein, im venösen Kreislauf implantiertes, Portsystem verabreicht. Heutzutage stehen bei der Behandlung vieler Krebsarten verschiedene hocheffektive Wirkstoffe zur Verfügung. Patienten mit einem pulmonal metastasierten, nichtseminomatösen Keimzelltumor profitieren erheblich von einer cisplatinhaltigen Chemotherapie. Die anschließende chirurgische Entfernung der Restherde in der Lunge wird häufig zur Überprüfung des Therapieergebnisses durchgeführt, wobei selten noch vitale Zellen nachzuweisen sind [21, 22]. Bei Osteosarkomen erreicht man durch eine neoadjuvante Polychemotherapie eine signifikante Senkung der pulmonalen Metastasierung um 66%, sowie einen erhöhten Anteil an Patienten, die sich anschließend einer Metastasenresektion unterziehen können [22]. Patientinnen mit synchronen Metastasen eines Mammakarzinoms können systemisch sowohl mit einer

Hormontherapie wie auch einer Chemotherapie behandelt werden, chirurgische Eingriffe werden zur Symptomlinderung und zur Verbesserung der Lebensqualität vorgenommen. Bei pulmonalen Rezidiven nach langjähriger tumorfreier Phase entfernt man neue Herde, um sie als primäre oder sekundäre Neoplasien zu identifizieren und im Falle einer Spätmetastase den möglicherweise veränderten Hormonrezeptorstatus neu zu analysieren. Anschließend wird mit Hormonen oder Chemotherapeutika behandelt [22-24]. Kopf- und Halstumoren, Nebennierenrinden- und Nierenzellkarzinome zählen als weitestgehend chemotherapieresistent. Die größten Chancen auf Heilung bringt eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes mit anschließender adjuvanter Chemotherapie, um eventuelle Mikrometastasen zu behandeln. Bei Streuung dieser Tumore wird eine palliative Chemotherapie eingeleitet, die beschwerdelindernd und überlebensverlängernd wirkt [25, 26]

Der am stärksten limitierende Faktor bei der Durchführung einer Chemotherapie ist die toxische Wirkung der Medikamente auf alle sich teilenden Zellen, neben Tumorgewebe auch auf Zellen in Schleimhäuten und Knochenmark. So sind Nebenwirkungen wie Haarfall, Durchfall, Übelkeit, Anämie, ein erhöhtes Infektionsrisiko, Müdigkeit und viele weitere bekannt. Um lokal eine Dosis zu erreichen, die ausreichend hoch ist um das Zellwachstum zu stoppen, sind teilweise systemische Konzentrationen nötig, die wegen der zu starken Nebenwirkungen nicht akzeptabel sind. Deswegen greift man immer häufiger zu lokalen Therapiemöglichkeiten, vor allem bei auf ein Organ begrenzter Metastasierung.

Die pulmonale Chemoembolisation ist ein relativ neues Verfahren welches in Studien bei Patienten mit nicht resektablen Metastasen der Lunge angewendet wird. Zur Verbesserung der Wirkstoffsättigung im Lungenparenchym wird über einen Katheter ein hochkonzentriertes Zytostatikum in die die Metastase versorgenden Gefäße appliziert. Ein Ballonkatheter verhindert den Abfluss in andere Gefäße und die Wirkung bleibt auf die Tumorregion beschränkt. Vorteile dieser Methode sind die geringe systemische Wirkung und die Möglichkeit mit geringeren Dosen einen tumorreduzierenden Effekt zu erzielen. Ein Nachteil ist die Invasivität und die damit verbundenen Risiken [27, 28].

Noch invasiver ist die isolierte Lungenperfusion, bei der der Patient lateral thorakotomiert wird und mit unterschiedlichen Zytostatika eine Einzellungenperfusion oder seltener auch eine Doppellungenperfusion erhält. Die pulmonalen Gefäße sind hierbei an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, sodass zwei getrennte Kreisläufe geschaffen werden, damit die toxische Wirkung des Zytostatikums sich nicht systemisch ausbreitet [24].

Strahlentherapie

Die Radiotherapie spielt bei der interdisziplinären Behandlung von pulmonalen Lungenmetastasen bisher die kleinste Rolle. Um multiple Metastasen gleichzeitig zu behandeln wäre eine großflächige Bestrahlung nötig, was sich bei dem großen Volumen der Lunge stark auf das umliegende gesunde Gewebe auswirken würde. Mit wochen- bis monatelanger Verzögerung beobachtete man Fälle von Pneumonitiden oder Fibrosierung, welche erheblich und dauerhaft die Lebensqualität der Patienten belasteten oder gar lebensgefährlich verliefen. Die maximal tolerierte Dosis von 17,5-20 Gy ist hingegen meistens nicht wirksam und dahingehend obsolet. Ausnahmen bilden hier die metastasierten kindlichen Wilms-Tumore und Ewing-Sarkome, die so strahlensensibel sind, dass die gering dosierte Ganzlungenbestrahlung einen positiven Effekt zeigt [22, 24].

Die neusten Entwicklungen der stereotaktischen Bestrahlung hingegen ermöglichen seit kurzem eine gezielte Erfassung einzelner Rundherde. Diese sogenannte „Radiochirurgie“ oder auch CyberKnife bedient sich eines errechneten, geometrisch sehr genauen dreidimensionalen Bestrahlungsfeldes, welches durch mehrere Einstrahlwinkel ermöglicht wird. Die Patienten werden genau gelagert und fixiert, wodurch lokal konzentriert eine viel höhere Dosis verabreicht werden kann, die das umliegende Gewebe nicht schädigt. Auch die Atemverschieblichkeit des Thorax und damit die Verlagerung der Rundherde während der Bestrahlung kann hierbei berechnet und berücksichtigt werden, die Strahlung wird also höchst kontrolliert appliziert. Bis zu $3 \times 12,5$ Gy werden so innerhalb einer Woche verabreicht. Vor allem bei bereits voroperierten Patienten mit solitären Rezidivmetastasen oder in palliativer Situation eignet sich die stereotaktische Bestrahlung sehr gut, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder Symptome wie Bronchusobstruktion durch den Tumor zu lindern [22, 29].

Chirurgischer Therapie

Minimalinvasive chirurgische Methoden

Es gibt eine Reihe von interventionell-radiologischen und chirurgischen Therapiemethoden, die sich in den letzten Jahrzehnten als Alternative für inoperable Patienten etabliert haben. Allen ist eine geringe Invasivität und eine mögliche Wiederholbarkeit gemeinsam sowie das Ziel, adjuvant oder anstelle einer offenen Resektion, die Lebensqualität und die Überlebenszeit von Tumorpatienten zu verbessern.

Bei der Thermoablation macht man sich die gesteigerte Temperaturempfindlichkeit maligner Zellen zu Nutze. Über Sonden, mit Hilfe von CT- oder MRT-Überwachung direkt im suspekten Rundherd platziert, wird Hitze appliziert und das Tumorgewebe in eine vom Lungengewebe abgekapselte Koagulationsnekrose verwandelt. Das Streuverhalten wird minimiert. Am häufigsten führt man diesen Vorgang im Rahmen einer perkutanen Radiofrequenzablation durch, bei der starker Wechselstrom an der Spitze einer im Tumor platzierten Elektrode Temperaturen von 60 bis 100°C entstehen lässt [30, 31]. Ein Nachteil dieser Therapiemethode gegenüber einer herkömmlichen Resektion ist die Tatsache, dass keine histologische Untersuchung des Tumorgewebes möglich ist. Für Patienten, für die eine Resektion nicht in Frage kommt, kann eine Radiofrequenzablation dennoch eine erfolgreiche und schonende therapeutische Alternative darstellen [24].

Eine weitere Variante der Thermoablation ist die Laserinduzierte Thermotherapie. Hierbei wird die Hitze durch einen direkt am Tumorgewebe angelegten Laser induziert, die Temperatur überschreitet dabei 60°C nicht [24]. Es existiert noch keine ausreichende Anzahl an Studien um diese Methode hinreichend zu evaluieren.

In Anlehnung an den nekrotisierenden Effekt von Wärme wurden auch erste Versuche der Tumorzellschädigung durch Kälte unternommen. Mit Hilfe der Kryotherapie, bereits Standardverfahren in der Dermatologie und Kardiologie, kann man Tumorzellen durch Schockgefrierung schädigen. Wegen der komplizierten Abwägung der Dosis einer Applikation sowie hoher Kosten der technischen Geräte befindet sich diese Therapieoption noch in der Studienphase und wird hier nicht weiter erörtert.

VATS – video-assisted-thoracic-surgery

Seit über zwanzig Jahren wird in der chirurgischen Onkologie eine weniger invasive Alternative der offenen Metastasenresektion angeboten, die Video-assistierte Thorax Chirurgie, kurz genannt VATS. Durch 3 kleine Inzisionen verschafft der Operateur sich Zugänge für eine Kamera und zwei weitere Instrumente. Unter meistens sehr guter Sicht werden die bei der vorher stattgefundenen Bildgebung beschriebenen Rundherde aufgesucht und optisch und durch Abtasten mittels einer endoskopischen Zange analysiert. Je nach Lokalisation und Dicke des Lungenparenchyms werden die Geschwülste mit dem Stapler oder einem Nd:YAG Laser mit dem nötigen Sicherheitsabstand reseziert, im Bergungsbeutel entfernt und die Ränder histopathologisch untersucht. Falls keine

Herde gefunden werden, die sichtbaren Metastasen zu tief oder zentral liegen oder die Resektatränder nicht tumorfrei sind, ist eine Thorakotomie unumgänglich [32].

Vorteilhaft sind bei der VATS die geringe Traumatisierung und minimale Weichteilverletzung, was sich vor allem bei Rezidiveingriffen positiv auf die Morbidität auswirken kann, sowie kosmetisch ansprechende Ergebnisse. Die Kontraindikationen für diesen Eingriff ergeben sich aus den technischen Aspekten: bereits voroperierte Patienten mit Verdacht auf starke Verwachsungen sowie Patienten mit schmalen Interkostalräumen, oder massiver Körperfülle bei Adipositas sind offen leichter zu operieren [33, 34].

Die VATS kann sowohl als diagnostische als auch kurative Methode angesehen werden. Über die Frage der Radikalität der minimalinvasiven Variante, bei Vorliegen von malignen pulmonalen Metastasen, herrschen unterschiedliche Meinungen. Während in Ostkanada die VATS bereits in die Leitlinien zur Behandlung von metastasierten kolorektalen Karzinomen aufgenommen wurde, plädiert die Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie weiterhin für die offene Metastasektomie durch Thorakotomie[24].

Resektionstechniken am offenen Thorax

Die bevorzugte Technik einer Metastasenresektion hängt von der Lokalisation und der Anzahl der pulmonalen Herde, den technischen Möglichkeiten einer Klinik sowie von der chirurgischen Schule des Operateurs ab. Im Gegensatz zu einem primären Bronchialkarzinom, bei dem man mindestens eine Segmentektomie empfiehlt, entfernt man bei gestreuten extrathorakalen Tumoren nur so viel Lungengewebe, wie onkologisch nötig. Der Herd sollte dabei von gesundem Parenchym umgeben sein, reine Enukeationen werden nicht als radikal genug angesehen [21]. Die bis in die 50-er Jahre regelmäßig durchgeführte Pneumektomie wurde heutzutage weitestgehend zurückgedrängt durch gewebsparende Maßnahmen und wird wegen der vergleichsweise hohen postoperativen Mortalität nur in Ausnahmefällen zur Entfernung zentraler Metastasen angewendet [35]. Auch Lobektomien und Segmentektomien sind selten geworden, in nur 2,1% und 4,8% werden diese Techniken von deutschen Chirurgen als Methode der Wahl angegeben [36]. Die meisten Lungenmetastasen findet man subpleural, in den unteren Lungensegmenten. In diesen Fällen bietet sich eine atypische Keilresektion als Methode der Wahl an, bei welcher die anatomischen Grenzen eines Segmentes nicht berücksichtigt werden. Das weltweit anerkannteste und wohl am meisten genutzte thoraxchirurgische Verfahren hierbei ist die atypische Keilresektion mittels Stapler. Vom Rand aus wird damit ein Gewebskeil,

mit mindestens 1cm Sicherheitsabstand zum Tumor hin, entfernt [37]. Geräte wie zum Beispiel der Ethicon Gia Linear Cutter klammern das Parenchym in 4 oder 6 Reihen ab, wonach ein Messer ausgelöst wird, welches das Parenchym dazwischen durchtrennt. Nach mehreren Schnitten kann der Gewebskeil mit dem Herd entnommen werden. Stapler sind bei zentral gelegenen oder über 2cm im Durchmesser messenden Geschwülsten unhandlich und deren Einsatz mit viel Parenchymverlust verbunden. Elektrokauter oder Laser eignen sich bei diesen Patienten besser zur Resektion, da sie präzise und parenchymschonend schneiden und eine Koagulationsnekrose am Schnitttrand erzeugen. Der Elektrokauter verursacht dabei deutlich mehr Rauch, der die Sicht auf das Operationsfeld vernebelt und erfordert zusätzliche Ligaturen an Gefäßen. Er ist jedoch kostengünstiger als der sofort luft- und blutdicht absiegelnde Laser [24].

Geräte wie das Sialine-Enhanced-Thermal Sealing, eine Entwicklung des Elektrokauters, der Ligasure, eine bipolare Schere, die automatisch die Eindringtiefe ins Parenchym berechnet oder das Ultracicion, ein Ultraschallwellen emittierendes Skalpel, seien an dieser Stelle der Vollständigkeit halber erwähnt. Da sie sich bis dato jedoch nicht flächendeckend durchsetzen konnten, werden sie nicht weiter beschrieben.

Die lasertechnische Resektion – technischer Hintergrund

Beim Begriff ‚Laser‘, handelt es sich um ein Akronym der englischen Bezeichnung „Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation“, welches zum ersten Mal von Gordon Gould im Jahre 1957 notiert und verwendet wurde [38]. Die ersten Überlegungen zu Licht und Energie kamen jedoch schon 1916 von Albert Einstein, der behauptete, dass durch „stimulierte Emission“ Licht gleicher Wellenlänge amplifiziert werden kann. [39]. Zur Erklärung stelle man sich hierzu, basierend auf dem Bohrschen Atommodell, Elektronen vor, die auf einer festen Umlaufbahn den Atomkern umkreisen. Durch Zufuhr von Energie wird ein Elektron angeregt und auf eine entferntere Bahn „gestoßen“, also in einen höheren Energiezustand versetzt. Unter Abgabe von elektromagnetischer Energie kehrt das Teilchen wieder auf sein ursprüngliches Niveau zurück. Diese spontan emittierte Energie, ein freies Photon, stimuliert nun ein weiteres Atom, die Energie breitet sich stimuliert aus. Dabei besitzen alle Photonen die gleiche Phase und sind damit monochromatisch, sowie die gleiche Wellenlänge, was sie kohärent macht. Zugleich strahlen sie fast parallel in eine Richtung, sie sind also kollimiert - es entsteht ein Laserstrahl.

Wenn Laserlicht auf Gewebe auftrifft entstehen durch der Temperatur unterschiedliche Wechselwirkungen in direkter Umgebung. Die Wärme verteilt sich kontinuierlich von zentral nach peripher und lässt einzelne Laserzonen erkennen. Direkt im Zentrum werden Temperaturen von 300° bis 700° Celsius erreicht. Das Gewebe verdampft hier und es entsteht ein Vaporisationskrater. Anliegend findet man die Karbonisationszone, einen schwarzen Saum, in dem das Parenchym bei Temperaturen um die 150° Celsius zu Kohlenstoff verbrannt worden ist. An Stellen, zu denen über 60° bis 100° Celsius Wärme ankommen, trocknet das Gewebe vollkommen aus, Blut koaguliert und man sieht die Koagulationszone. Sämtliche Schäden bis zu deren Rand sind irreversibel. Dahinter befindet sich die hyperämische Randzone von Gewebe, bei dem nach Einwirkung von 45° bis 60° Celsius die entstandenen Zellschäden potentiell reversibel sind.

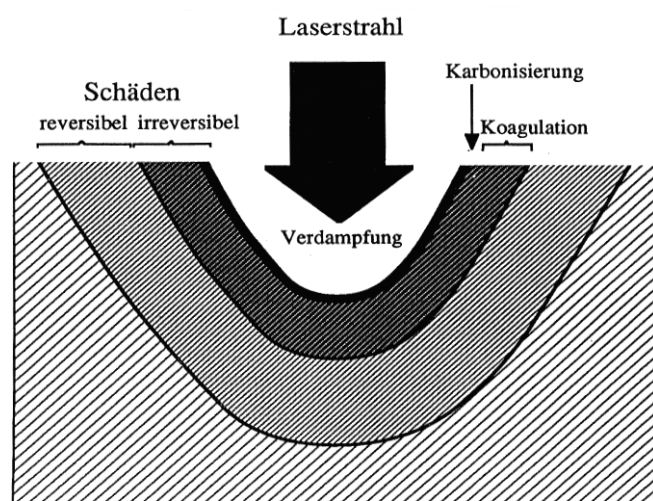


Abbildung 3- Einwirkungen des Laserstrahls auf umliegendes Gewebe [40]

Der in Würzburg verwendete Martin® Nd:YAG 1.3 Laser der Wellenlänge 1318nm weist zahlreiche vorteilhafte Eigenschaften auf. Seine Absorption im Wasser ist 10 Mal höher, als die eines aus der Lebermetastasen Chirurgie bekannten Nd:YAG Lasers der Wellenlänge 1064nm, weswegen er sich besonders gut für Eingriffe im wasserreichen Lungparenchym eignet. Man kann ihn gut zum Schneiden und gleichzeitigen Koagulieren und Versiegeln der Schnittfläche einsetzen. Alle drei Eigenschaften sind wichtig, um blut trocken und luftdicht zu reseziieren. Sie treten bei keiner anderen Laserart derartig auf. Bei onkologischen Resektionen scheint auch die breite Karbonisations- und Koagulationszone von Vorteil zu sein: durch das Versiegeln der den Tumor umgebenden, kleinsten

Blut- und Lymphgefäße, wird eine simultane Tumorverschleppung an den Resektionsrändern verhindert. Durch die Wirkung des Lasers in die Tiefe kann man parenchymsparend arbeiten und auch tiefliegende Metastasen ohne viel Gewebeverlust herauspräparieren, was die Eingriffe mehrmals wiederholbar macht [40].

Indikation und Durchführung einer laserchirurgischen Operation

Beim präoperativen Staging eines diagnostizierten, extrathorakalen Primärtumors wird stets eine Röntgen-Thorax-Aufnahme angefertigt. Bei Nachweis pulmonaler Herde wird zur Therapieplanung eine Computertomographie benötigt, idealerweise die sehr präzise Dünnschicht-Computertomographie. Die Lungenfunktionsparameter werden präoperativ durch eine Lungenfunktionsprüfung getestet. Alle Patienten müssen für eine Indikation zur Operation in kurativer Absicht folgende Kriterien erfüllen:

- Der Primärtumor muss mit einem Resektionsgrad 0 reseziert worden sein, seine Behandlung erfolgreich abgeschlossen sein, oder eine Aussicht auf zeitnahe Heilung bestehen.
- Die Metastasen müssen gänzlich entfernbar erscheinen.
- Der Allgemeinzustand des Patienten und seine restliche Lungenfunktion müssen stabil genug sein, um einen Eingriff kompensieren zu können.

Die meisten laserchirurgischen Metastasenentfernungen werden an der Universitätsklinik Würzburg durch eine laterale Standardthorakotomie durchgeführt. Vor allem bei multiplem Befall weist dieser Zugang, im Vergleich zur alternativen medianen Sternotomie, eine bessere Erreichbarkeit der dorsalen und hilusnahen Regionen auf und ermöglicht bei Bedarf eine mediastinale Lymphknotendissektion. Durch die Schonung der Muskeln latissimus dorsi und serratus anterior sind das Weichteiltrauma und damit verbunden die postoperativen Schmerzen verhältnismäßig gering, das kosmetische Ergebnis gilt wegen der horizontalen Schnittführung entlang der Oberkante der fünften Rippe als vorteilhaft. Nach einer Doppellumenintubation wird der Patient in Seitenlage gelagert. Die Operation verläuft unter einer Einlungenbeatmung der unten liegenden Seite. Zur Vorbereitung des laserchirurgischen Eingriffs gehört auch die Bereitstellung eines Augenschutzes, in Form von Schutzbrillen für alle im Saal Anwesenden.



Abbildung 4 - Lasertechnische Operation am Klinikum Bamberg.

Nach Eröffnung des Thorax und der Pleura inspiziert und palpiert der Chirurg die Brustwand und das Lungenparenchym, wobei besondere Aufmerksamkeit den Lymphknotenstationen zu Teil werden sollte. Auffällige Rundherde sind häufig derb oder ziehen die Pleura ein. Die Lunge wird vollständig mobilisiert und die einzelnen, vorher gefundenen Herde, der Reihe nach entfernt. Dabei legt der Operateur unter Sicht die Resektionslinien so fest, dass ein Sicherheitsabstand von mindestens 0,5cm, zu den Tumorgrenzen vorhanden ist und umfährt die Geschwulst, kontinuierlich weiter in die Tiefe gehend mit einem Laserstrahl. Unter maximaler Schonung zentraler Gefäße werden die Tumoren auf diese Weise zirkulär im Gesunden aus dem restlichen Parenchym herausgelöst. Aufgrund der vorher erwähnten spezifischen Eigenschaften des Laserstrahls liegt nach der Resektion häufig ein blutrockenes Wundgebiet vor, die Resektionsflächen werden fortlaufend genäht. Die vorher kollabierte Lunge wird nun beatmet und die vollständige Ausdehnung abgewartet, die Luftdichtigkeit der Resektatränder mit einer Wasserprobe überprüft. Nach Einlage einer Bülaudrainage, der Adaptation von Rippen und Intercostalmuskulatur sowie dem Verschließen der Hautwunde kann der Patient extubiert und verlegt werden. Das entnommene Gewebe wird zur histopathologischen Untersuchung eingeschickt.

1.4 Wissenschaftlicher Hintergrund

Als Vorreiter auf dem Gebiet der Laserchirurgie bei pulmonalen Metastasen in Deutschland gilt Dr. A. Rolle aus Dresden. Seine Gruppe begann 1988 mit der Erforschung einer neuen, speziell für Lungengewebe geeigneten Wellenlänge des Laserlichtes eines Nd:YAG Lasers [37], da es den bis dahin verwendeten Geräten an diversen Eigenschaften mangelte, um erfolgreich pulmonal zu operieren. So eignete sich der CO₂-Laser nur zum Schneiden, nicht aber zum gleichzeitigen Versiegeln und auch mit dem Nd:YAG 1064nm Laser erzielte man keine zufriedenstellende Koagulation des wasserreichen Lungengewebes. Nach erfolgreichen Tierversuchen fing Dr. Rolle 1996 an, Patienten mit der neuen Wellenlänge 1318nm zu behandeln und legte in den darauf folgenden Jahren positive Erkenntnisse vor. Im Vergleich zur konventionellen Resektionstechnik mit einem Stapler, bei der ein circa 4,5cm x 5,5cm x 7,9cm großes Keilstück von ungefähr 173cm³ Volumen aus der Lunge geschnitten wird, entfernt man mit dem Laser im Durchschnitt nur Lungengewebe der Fläche 3cm x 3cm x 3cm, was einem Volumen von 27cm³ entspricht. Die Lasertechnik ist also deutlich parenchymsparender und belässt somit auch bei der Entfernung einer höheren Anzahl an Rundherden mehr unbeschädigtes Gewebe.

Dr. Rolle konnte zwar keine signifikante Steigerung des postoperativen Überlebens seiner Patienten feststellen - im Vergleich zu historischen Kollektiven, die mit dem Stapler operiert worden waren - er erzielte jedoch sehr gute Ergebnisse bei der Resektion vielzähliger Metastasen, wobei bei einer Patientin sogar 124 Herde entfernt worden waren. Eine Zahl in dieser Höhe ist in der Literatur noch nie vorgekommen [37-39]. Dies ist besonders bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass in den meisten Zentren, weder vor zehn Jahren noch heute, nur selten Patienten mit disseminierten Tochtergeschwülsten operiert werden. 2010 wurden 53% aller wegen sekundärer Neoplasien vorgenommenen Thorakotomien bei singulären Herden vorgenommen [38]. Nach den vielversprechenden Publikationen aus Dresden rüsteten weitere deutsche Kliniken ihre thoraxchirurgischen Abteilungen auf und begannen die Resektionen per Laser durchzuführen. Die Datenlage ist bis heute allerdings ungenügend, es gibt kaum Publikationen, die die lasertechnischen Resektionsverfahren im Hinblick auf deren Durchführung und auf die postoperative Morbidität mit den konventionellen Verfahren vergleichen.

1.5 Ziel der Arbeit

Seit Barney und Churchill 1939 die erste pulmonale Metastasektomie durchführten, verfolgt die thoraxchirurgische Fachwelt gespannt den Fortschritt auf diesem Gebiet. Nach der Veröffentlichung der Ergebnisse des *International Registry of Lung Metastases* im Jahr 1997 [41] ist man von der Wichtigkeit der operativen Therapie überzeugt.

Trotzdem gibt es bis dato keine eindeutigen Empfehlungen bezüglich der besten technischen Vorgehensweise. Randomisierte, prospektive Studien fehlen. Vor allem die Laserchirurgie ist eine Neuheit, die in vielen Zentren noch nicht angekommen ist und auf Grund von erhöhten Kosten, aber auch aus Mangel an Erfahrung gescheut wird. Einige Autoren, wie beispielsweise Dr. Rolle, sind überzeugt, dass bei vielen Patienten die Laserresektion als Methode der Wahl das Outcome erheblich verbessern würde. [42]

Die vorliegende Arbeit prüft die Ergebnisse der laserchirurgischen Therapie bei pulmonaler Metastasierung extrathorakaler Tumore anhand von Patienten, die in Würzburg in den Jahren 2006 bis 2010 operiert wurden. Auf Basis der vorliegenden Daten soll die retrospektive Studie analysieren, ob die erzielten Ergebnisse die in der Literatur bereits beschriebenen Eigenschaften der Laserchirurgie bei pulmonaler Metastasektomie, sowie ihre Auswirkungen auf das weitere Leben und Überleben der Patienten validieren können.

Hypothesen:

H0 = die laserchirurgische Metastasenresektion hat keine Vorteile bezüglich des Outcome (perioperative Komplikationen und Überleben), im Vergleich zu historischen Kollektiven

H1 = die laserchirurgische Metastasenresektion hat signifikante Vorteile bezüglich des Überlebens im Vergleich zu historischen Kollektiven

Fragen:

- 1) Führt die laserchirurgische Metastasenresektion zu einem signifikanten Überlebensvorteil verglichen mit historischen Kollektiven?
- 2) Gibt es Unterschiede zwischen R1/R2 Resektionen verglichen mit R0- Resektionen bezüglich des Überlebens?
- 3) Gibt es Unterschiede bei Patienten mit singulären und multiplen Metastasen bezüglich des Überlebens?
- 4) Treten intra- und postoperative Komplikationen häufiger auf als bei anderen Resektionsmethoden, verglichen mit historischen Kollektiven?

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten, Datenerhebung, Einschluss- und Ausschlusskriterien.

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Fallstudie, basierend auf den Daten von 82 Patienten, die zwischen Februar 2006 und August 2010 in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und Thorakale Gefäßchirurgie in Würzburg wegen Verdacht auf pulmonale Metastasen operiert wurden. Die Auswahl der Patienten erfolgte mittels SAP-Suchanfrage, wobei gezielt nach der Kodierung einer „atypischen Keilresektion“ in den Operationsberichten im genannten Zeitraum gesucht wurde. Anschließend wurden die betreffenden Patientenakten analysiert und nur die Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich einer Laseroperation unterzogen haben. Eingriffe mit konventioneller Technik, wie die atypische Keilresektion mittels Stapler, galten als Ausschlusskriterium. Es wurden ausnahmslos alle Patienten gefunden, die in dem genannten Zeitraum in der thoraxchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg bei Verdacht auf pulmonale Metastasen laserchirurgisch operiert worden sind. Die Anzahl stimmt mit der vom Leiter der Thoraxchirurgie, Dr. Neukam, angegebenen Zahl überein.

Zunächst umfasste das Patientenkollektiv 103 Personen, die eine Laserresektion von pulmonalen Rundherden hinter sich hatten. Im Nachhinein wurden 21 Patienten aus dieser Gruppe ausgeschlossen, bei denen die histopathologische Untersuchung ein primäres Bronchialkarzinom oder ein Tuberkuloseherd nachgewiesen hat und kein weiterer Anhalt auf Metastasen extrathorakaler Tumore bestand. Das endgültige Patientenkollektiv bestand aus 33 Frauen und 49 Männern, das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 58,8 Jahre. Es wurden 115 operative Eingriffe in Lasertechnik durchgeführt, wobei einzelne Personen mehrmals und bis zu fünf Mal in aufeinander folgenden Jahren operiert worden sind. Folgende Punkte wurden den SAP-Daten entnommen, in einer Excel Tabelle dokumentiert und untersucht:

- Identifikationsnummer; Geschlecht; Geburtsdatum; Alter zum Zeitpunkt der Operation; Datum der Operation
- Dauer des stationären Aufenthaltes; Zugangsweg bei der Thorakotomie; Dauer der Operation; verabreichte Laserenergie
- Primärtumorentität; TNM- und UICC-Stadium bei Erstdiagnose des Tumors

- Anzahl resezierter Herde; maximale Größe der Herde; Lokalisation; Anzahl befällener Lappen und Segmente; Lymphknotendissektion
- Komplikationen peri- und postoperativ
- Resektionsstatus (R0/R1/R2); Anzahl der Metastasen; Lymphknotenbefall
- Nebendiagnosen
- Vorangegangene Operationen mit Stapler oder Elektrokauter und mit Laser
- uni- oder bilateraler Befall
- Zusätzliche Therapie (neoadjuvant, adjuvant, operativ, konservativ, palliativ)
- metastasenfrees Intervall nach Erstdiagnose
- 30-Tage Überleben

Um genauere und aktuellere Informationen über die postoperative Situation der Patienten nach Entlassung aus der Klinik zu bekommen, wurde ein eigens verfasster Fragebogen an die Hausärzte und niedergelassenen Fachärzte aller 82 selektierten Patienten verschickt, der folgende Punkte in Erfahrung bringen sollte:

- erneutes Auftreten pulmonaler Rezidive nach dem letzten operativen Eingriff
- Überleben oder gegebenenfalls Datum des Todes
- Beeinträchtigung der Lungenfunktion postoperativ und subjektive Lebensqualität
- regelmäßige Tumornachsorge

Von den 82 verschickten Fragebögen kamen 61 zurück, was einer Rücklaufquote von 74,4% entspricht. Bei unklar oder unvollständig ausgefüllten Fragebögen erfolgte in einigen Fällen eine telefonische Nachfrage bei den jeweiligen Ärzten.

Nach Rücksprache mit Prof. Dr. Schmidt von der Ethikkommission bei der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vom 15.07.2013 war für die vorliegende Arbeit kein Votum der Ethikkommission notwendig, da es sich um eine retrospektive Auswertung bereits erfasster Daten handelt.

2.2 Methodisches Vorgehen bei der statistischen Berechnung

Als zunächst zu detailliert aufgeführt erwiesen sich die unterschiedlichen Nebendiagnosen der Patienten. Wegen der geringen Fallzahl war es nötig, die Nebenerkrankungen zu thematisch korrespondieren Übergruppen zusammenzufassen, um eine Zahl von über 40

verschiedenen, häufig jeweils einzeln vertretenen Erkrankungen zu vermeiden. Folgende Einteilung wurde dabei getroffen:

- Kardiovaskuläre Erkrankungen (Koronare Herzerkrankungen, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, peripher arterielle Verschlusskrankheit, Zustand nach tiefer Venenthrombose, Arteriosklerose, Zustand nach Lungenembolie)
- Diabetes mellitus
- Adipositas
- Niereninsuffizienz
- Weitere maligne Erkrankungen
- Schilddrüsenerkrankungen
- Neurologische Erkrankungen (Zustand nach zerebellärem Insult, Myasthenia gravis, Trigeminusneuralgie, Zustand nach TIA, Polyneuropathie, Migräne, Epilepsie)
- Pankreo-hepato-biliäre Erkrankungen
- Gastrointestinale Erkrankungen
- Pulmonale Erkrankungen: (COPD, Lungenemphysem, Zustand nach Pneumonie, Pleuraerguss, granulomatöse Vaskulitis, Schlafapnoe)
- Muskeloskeletale und dermatologische Erkrankungen
- Erkrankungen des Knochenmarks und Blutbildungsystems
- Depression, psychische Erkrankungen

Ähnlich wurden die 26 im Patientenkollektiv vorkommenden, verschiedenen Primärtumorentitäten nach dem ursprünglichen Gewebe in 5 Gruppen zusammengefasst:

- Karzinome epitheloiden Ursprungs (Kolorektalkarzinome, Nierenzellkarzinome, Nebennierenkarzinome, Adenokarzinome der Analdrüse, Karzinome des Nasopharynx, Plattenepithelkarzinome des Mundbodens und der Zunge, Ovarialkarzinome, Mammakarzinome, Prostatakarzinome, Pankreaskarzinome, Urothelkarzinome, Schilddrüsenkarzinome, Hepatozelluläre Karzinome, Thymome)
- Sarkome (Osteosarkome, Chondrosarkome, Klarzellsarkome der Niere, epitheloide Sarkome, Ewing-Sarkome, Leiomyosarkome,
- Keimzelltumoren (Keimzelltumore des Hodens, Mischtumore des Hodens)
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Maligne Melanome

Bei den Ergebnissen wurde nur die erste Operation eines Patienten berücksichtigt beziehungsweise, wenn entsprechend vermerkt, die ersten beiden, falls bei der Operationsplanung bekannt war, dass zwei Thorakotomien nötig sein werden, um beide befallenen Lungenseiten zu sanieren. Die bei einigen Patienten im Verlauf noch folgenden Re-Thorakotomien bei rezidiverter pulmonaler Metastasierung fließen nicht in die allgemeinen Berechnungen mit ein und werden nur im Kapitel 3.5 aufgelistet.

Die Überlebenszeitanalyse wurde anhand der Kaplan-Meier Methode durchgeführt.

2.3 Statistische Analyse

Die Daten wurden anhand einer deskriptiven Statistik ausgewertet. Verwendet wurden dazu die Computerprogramme Microsoft Word und Microsoft Excel, sowie das Programm SPSS zur statistischen Berechnung. Die Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode erstellt.

Folgende Tests und statistische Techniken wurden angewandt [43]:

- Die Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde im Allgemeinen mit dem **Chi-Quadrat-Test** nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei zu geringen Erwartungswerten, wurde bei einer 4-Felder-Tafel der **exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates** berechnet und bei größeren Tafeln der **exakte Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel**.
- Kamen mehr als zwei klassifizierte Variablen vor, verwendete man die **Konfigurationsfrequenzanalyse**, die als Erweiterung des Chi-Quadrat-Tests aufzufassen ist. Damit wurde getestet, ob eine bestimmte Kombination von Werten (Konfiguration), signifikant häufiger oder seltener als erwartet auftrat.
- Der **Cochran-Test** prüfte auf einen Trend bei mehreren zweistufigen (ja/nein) Messungen pro Patient.
- Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte. War letzteres der Fall, wurde der mächtigere, **unverbundene t-Test** verwendet. Bei Fallzahlen unter 20 Patienten wurde anstelle des gewöhnlichen, approximativen U-Tests der **exakte U-Test** gerechnet.

- Die einfaktorielle **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis** ersetzt den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren.
- Eine Korrelation beschreibt die Abhängigkeit zweier Messungen. Die Werte müssen mindestens eine Rangreihenfolge haben, wie zum Beispiel die Anzahl der Rundherde. Eine Korrelation hat als Ergebnis zwei Zahlen: Einmal den Korrelationskoeffizienten, eine Zahl zwischen -1 und $+1$. Eine ideale Korrelation wird mit $+1$ bezeichnet. Je näher der Korrelationskoeffizient an $+1$ oder -1 ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen. Eine Korrelation von 0 besagt, dass keinerlei Abhängigkeit besteht. Wenn der Korrelationskoeffizient negativ ist, dann handelt es sich um eine gegensinnige Abhängigkeit, -1 ist eine ideale gegensinnige Korrelation. Zu einer Korrelation gibt man als zweites einen p-Wert an, der besagt, ob überhaupt eine Beziehung vorhanden ist, ob sich der Koeffizient also signifikant von Null unterscheidet. Je mehr Patienten im Test sind, desto kleiner darf der Koeffizient sein, um noch signifikant zu sein. Für die Korrelation sind die drei bekanntesten Verfahren die folgenden:
 - Die **Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson**, deren Koeffizient mit r bezeichnet wird. Die Pearsonsche Korrelation ist selten anwendbar, da sie voraussetzt, dass beide Variablen gaußverteilt sind.
 - Die **Spearmanische Rangkorrelation**, mit dem Koeffizienten ρ (ρ). Diese setzt voraus, dass nicht zu viele „Rangbindungen“, also zu viele gleiche Werte, vorkommen.
 - Die **Kendallsche Rangkorrelation**, mit dem Koeffizienten τ (τ). Dieses Verfahren ist der schwächste Test. Es beschreibt die Abhängigkeit von zwei Messwerten und setzt keine Gaußsche Normalverteilung voraus. Wegen der Unempfindlichkeit gegenüber Rangbindungen kann man diese Korrelation auch verwenden, wenn sehr oft der gleiche Wert vorkommt.
- **Die Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier:** Aus der Beobachtungszeit der überlebenden Patienten und der Überlebenszeit der Verstorbenen Patienten ab dem Datum der pulmonalen Metastasektomie, wird für alle Zeitpunkte vom Beginn der Beobachtungszeit bis zum Ausscheiden des letzten Patienten der Anteil derjenigen Patienten geschätzt, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben sind. Diese geschätzte

Überlebensrate umfasst auch solche Patienten, die bereits vorher lebend aus dem beobachteten Kollektiv ausgeschieden sind. Das Verfahren erlaubt auch den Vergleich der Überlebensraten zwischen Gruppen. Zum Vergleich wird der log-rank Test berechnet.

- Ein **Konfidenzintervall** wird berechnet, um die Güte eines Schätzwertes zu beurteilen. Der aus der Stichprobe ermittelte Schätzwert repräsentiert nicht den tatsächlichen Wert der Grundgesamtheit. Man darf aber vermuten, dass der wahre Wert in näherer Umgebung des Schätzwertes liegt. Durch ein **Konfidenzintervall** (CI oder Vertrauensbereich) wird dieser unscharfe Ausdruck „in näherer Umgebung“ präzisiert, da er einen Hinweis auf die Genauigkeit des errechneten Ergebnisses liefert.

Ein **95%-Konfidenzintervall** gibt den Bereich an, der mit 95%iger Wahrscheinlichkeit den ermittelten Parameter überdeckt.

- Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den **Grenzen nach Liliefors** verwendet.
- Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als „signifikant“ bezeichnet und das Ergebnis wird als „wesentlich“ interpretiert. Die p-Werte werden wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet: $p < 0,05$ mit *, $p < 0,01$ mit ** und $p < 0,001$ mit ***. Die p-Werte in deskriptiven Arbeiten stellen *keine* Irrtumswahrscheinlichkeiten dar, da es sich dann nicht um eine geplante prospektive Studie mit einer zu beweisenden Hypothese handelt, sondern sie dienen zur Beurteilung und zum Vergleich der verschiedenen Testergebnisse. Die Bezeichnung „signifikant“ wird im statistischen Kontext reserviert, um Testergebnisse mit p-Werten unter 0,05 zu beschreiben, und wird nicht im bürgerlichen Sinn gebraucht.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Variablen und Primärtumor

3.1.1 Alter und Geschlecht

Diese Studie beschreibt 115 Laserchirurgische Eingriffe bei 82 Patienten im Alter von 3 bis 75 Jahren (vollendete Lebensjahre bei der ersten Lasertherapie). Das mittlere Alter betrug breitgestreut 54.4 ± 17.8 Jahre, der Altersmedian lag bei 58.8 Jahren mit einem 68%-Konfidenzintervall von 38.5 bis 69.4 Jahren. Von den Patienten waren 49 männlich (59.76%) und 33 weiblich (40.24%). Der höhere Anteil der männlichen Patienten stellt noch kein Überwiegen dar, da das 95%-Konfidenzintervall von 59.8 zwischen 48.3 und 70.3% liegt, also 50% umfasst.

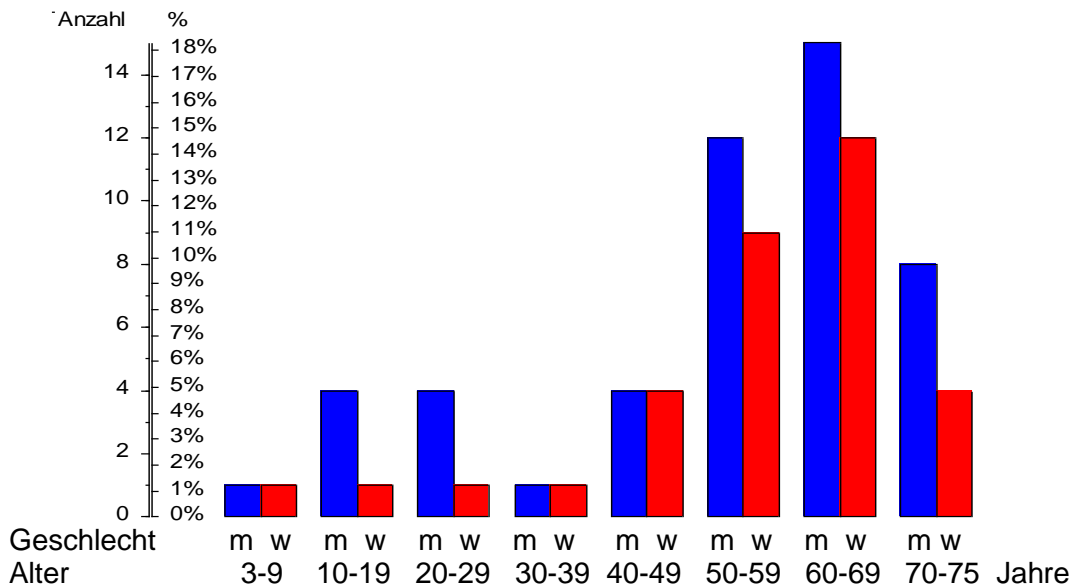


Abbildung 5 – Anzahl und Geschlecht der Patienten. Jede Säule stellt die Anzahl und den Prozentsatz der Patienten in der genannten Altersgruppe dar. ■ = m = männlich, ■ = w = weiblich. n = 82.

Zwischen männlichen und weiblichen Patienten war kein signifikanter Altersunterschied zu erkennen.

3.1.2 Alter, Geschlecht und Nebenerkrankungen

In der folgenden Tabelle werden die in dem Patientenkollektiv vorkommenden Nebenerkrankungen sowie der Risikofaktor „Nikotinkonsum“ in absteigender Häufigkeit

aufgelistet. Am häufigsten waren kardiovaskuläre Erkrankungen und Adipositas zu verzeichnen, über ein Viertel der Patienten litt an pulmonalen Erkrankungen, Niereninsuffizienz oder Schilddrüsenerkrankungen. Diese Verteilung ist auch bei der allgemeinen Bevölkerung ähnlich zu finden.

Nebendiagnose	n	%	95%-CI	
Nikotinkonsum (ehemalig oder aktuell)	35	44,9%	33,7%	56,5%
Kardiovaskuläre Erkrankungen	47	57,3%	45,9%	68,0%
Adipositas	32	39,0%	28,6%	50,5%
pulmonale Erkrankung	26	31,7%	22,1%	43,0%
Niereninsuffizienz	24	29,3%	20,0%	40,5%
Schilddrüsenerkrankungen	23	28,0%	19,0%	39,2%
Erkrankungen Blutbildungssystems	18	22,0%	13,9%	32,7%
Muskuloskeletale/dermat. Erkrankungen	16	19,5%	11,6%	30,0%
neurologische Erkrankungen	15	18,3%	10,6%	28,7%
weitere maligne Erkrankung	14	17,1%	9,7%	27,3%
pankreo-hepato-biliäre Erkrankung	14	17,1%	9,7%	27,3%
Gastrointestinale Erkrankungen	13	15,9%	8,7%	26,0%
Diabetes mellitus	10	12,2%	6,0%	21,7%
Depression, psychische Erkrankung	7	8,5%	3,5%	17,3%

*Tabelle 1 – Nebenerkrankungen. n = 82, *) bei Nikotin: n = 78.*

Das fortgeschrittene Alter korreliert mit einer höheren Anzahl an Nebendiagnosen der Patienten. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen der unterschiedlichen Nebenerkrankungen auf den Ausgang des laserchirurgischen Eingriffes oder auf den postoperativen Verlauf beobachtet, die nicht ebenso mit dem Alter erklärbar wären. Deswegen wurde auf weitere Untersuchungen der Nebendiagnosen verzichtet. Patienten mit vorbe-

kannten pulmonalen Erkrankungen wurden mit Patienten ohne jene verglichen, im folgenden Teil der Arbeit wird dies weiter erläutert. Bei 4 Patienten waren keine Angaben bezüglich eines früheren oder bestehenden Nikotinkonsums zu finden.

3.1.3 Primärtumor

Eingeteilt nach dem embryonalen Ursprung des Tumorgewebes entstanden im vorliegenden Kollektiv 5 Gruppen von Primärtumorentitäten: Karzinome epitheloiden Ursprungs, Keimzell- und Mischzelltumoren des Hodens, Sarkome, maligne Melanome und Lymphome. Zwei Drittel, also 53 von 82 Patienten hatten Karzinome, wobei Kolo- rektale Karzinome und Nierenzellkarzinome zusammengenommen davon 60% ausgemacht haben. Die nächst größere Gruppe umfasst Keimzelltumoren und Mischzelltumoren des Hodens, welche bei 10 Männern zu finden waren. Bei jeweils 8 Patienten waren Sarkome mesenchymalen Ursprungs oder maligne Melanome bekannt. Einmal wurde ein Non-Hodgkin-Lymphom diagnostiziert und bei zwei Patienten ist ein CUP-Syndrom („cancer of unknown primary“) zu verzeichnen. Von den bekannten Primärtumoren waren nach dem ersten Staging über die Hälfte als nicht metastasiert eingestuft worden, bei 20 Personen, also einem knappen Viertel waren Fernmetastasen bereits bei Erstdiagnose bekannt. Fast dieselbe Rate ist bezüglich des Lymphknotenbefalls bei Primärdiagnose zu verzeichnen, über die Hälfte der Patienten hatte damals einen N0-Status und ein knappes Viertel nachgewiesenen Lymphknotenbefall. Insgesamt waren 18% der Erkrankten bei Erstdiagnose im UICC Stadium I, jeweils zwischen 25-30% in den Stadien II, III und IV. Bei 18 Patienten ist kein Stagingergebnis bekannt.

3.1.4 Alter, Geschlecht und Primärtumor

Ein deutlicher Unterschied des durchschnittlichen Alters bei Operation ist zwischen den Tumorgruppen zu sehen. Während Karzinompatienten mit 62 Jahren im Mittel deutlich älter waren als Sarkom- und Hodentumorpatienten, deren Altersdurchschnitt bei 28 beziehungsweise 31 Jahren lag, reihen sich die Patienten mit malignen Melanomen mit durchschnittlich 56 Jahren im Mittelfeld ein. Patienten ohne Lymphknotenbefall waren im Schnitt 10 Jahre älter als diejenigen mit positivem Lymphknotenstatus, was mit $p=0,017$ signifikant ist. Diejenigen bei denen im ersten Staging-Verfahren Metastasen

nachgewiesen worden waren, wurden in jüngerem Alter, von im Mittel 50 Jahren, operiert als Patienten mit primärem M0 Status, allerdings ist der Unterschied von 5 Jahren zu gering um signifikant zu sein. Patienten im UICC Stadium IV bei Diagnose des Primärtumors waren deutlich älter als Patienten im UICC Stadium III.

3.2 Vortherapie und perioperative Therapie

Mehr als die Hälfte der Erkrankten hatten sich vor dem Lasereingriff bereits konservativen Therapiemethoden unterzogen, um den Primärtumor zu bekämpfen: knapp 30 % aller Patienten erhielt eine Chemotherapie, knapp 10% eine Strahlentherapie und 15% wurden mit beidem behandelt. Insgesamt 11 Personen, ein gutes Achtel des Kollektivs, waren nicht zum ersten Mal wegen Metastasen operiert worden, wobei bei 8 schon bis zu drei Resektionen pulmonaler Filiae durch atypische Keilresektion ohne Laser vorgenommen worden waren. Bei einem war dasselbe durch eine VATS erfolgt und bei zwei Patientinnen bestand ein Zustand nach einmaliger Lappen- beziehungsweise Segmentresektion auf Grund von je einer singulären Metastase eines vorbekannten kolorektalen Karzinoms. Ein Patient wurde 4 Monate vor der ersten Metastasenentfernung in Lasertechnik thorakotomiert, zur Ausräumung eines Pleuraempyems, für den eine Pneumonie mit Pleuritis ursächlich war, wobei gleichzeitig radiologisch auffällige Herdbefunde mit dem Stapler entfernt wurden, die sich als nicht maligne erwiesen.

3.2.1 Primärtumor und Vortherapie

Obwohl die Therapie des Primärtumors in dieser Studie ausgeblendet werden soll, könnten sich prognostisch wichtige Zusammenhänge in Bezug auf die Art des Primärtumors und die Vortherapie finden. Daher sollen hier von den 50 möglichen Zusammenhängen die signifikanten beschrieben werden. Es stellt sich heraus, dass die vorherige Radio-Chemotherapie abhängig vom Zelltyp des Primärtumors unterschiedlich häufig verabreicht wurde und weiter mit dem Lymphknotenbefall und den Metastasen beim primären Staging zusammen hängt. Knapp die Hälfte aller Patienten mit vorbekannten Karzinomen wurde vor der Operation keiner anderen Therapie unterzogen. Signifikant anders stellte sich die Situation in den anderen Gruppen dar. Nur ein an einem Sarkom leidender Patient erhielt keine Vortherapie vor der Operation, 7 der 8 Personen waren konservativ durch Radiatio, Chemotherapie oder am häufigsten beidem zusammen behandelt worden. Noch

eindrucksvoller stellt sich der Unterschied bei den Patienten mit Hodentumoren dar, von denen 90% eine präoperative Chemotherapie empfangen haben. Erkrankte mit malignem Melanom hingegen wurden kaum nichtoperativ behandelt, nur einer der 8 erhielt eine Chemotherapie. Patienten mit einem N0-Status bei Entdeckung des Primarius wurden in knapp der Hälfte der Fälle nicht konservativ behandelt. Bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall hingegen wurde in 75% der Fälle eine Radio- und/oder Chemotherapie durchgeführt. Ähnliches gilt für nachgewiesenen gestreuten Tumoren, bei denen in 65% der Fälle chemisch therapiert worden ist und in 35% nicht vorbehandelt wurde. Im Vergleich dazu haben 42% der als M0 eingestuften Patienten keine konservativen Therapiemaßnahmen bekommen und 58% erhielten eine Chemotherapie und/oder Strahlentherapie.

Zusätzliche Therapieansätze wie hormonelle Behandlungen, Immunmodulation, Radiojodtherapie oder Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation sind nur bei einem Bruchteil der Patienten verzeichnet. Bei 53 Karzinompatienten wurde 3 mal eine Radiojodtherapie bei Schilddrüsenkarzinomen, 3 mal Immunmodulation mit Avastin, Interferon und Interleukin bei Nierenzellkarzinomen und je eine Hormontherapie mit Arimidex bei Mammakarzinom und eine Hormonblockade nach Leibowitz bei Prostatakarzinom durchgeführt. Unter den 8 an Sarkomen Leidenden applizierte man eine Radiojodtherapie und 3 Hochdosis-Chemotherapien mit Stammzelltransplantationen. Bei 10 Keimzelltumoren gab es einmal eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation. Über ein Drittel der malignen Melanome wurde durch Immunmodulation mit Interferon-alpha therapiert. Der Unterschied der Methoden war mit $p=0,033$ signifikant.

Pulmonal voroperiert im Sinne von VATS, atypischen Keilresektionen oder Lappen- und Segmentresektionen nach der Diagnose des Primarius, aber vor der ersten Laserresektion, waren 1/12 (8%) der Patienten mit UICC Stadium I, 5/16 (31%) mit UICC Stadium II, 4/19 (21%) mit UICC Stadium III und keiner der 17 Patienten mit UICC IV. Dabei beziehen sich die Stadien auf das Staging bei Erstdiagnose des Primärtumors.

3.2.2 Uni- oder bilateraler Befall und perioperative Therapie

In diesem Abschnitt werden nur die jeweils ersten Operationen der Patienten beschrieben beziehungsweise die ersten beiden, falls bei Diagnosestellung der pulmonale Befall beidseitig vermutet worden war und damit die Indikation zu einer zweizeitig durchgeführten Operation an beiden Lungen bestand, was bei 37% aller Patienten der Fall war.

		n	%
Primäreingriff	einseitig	52	63,41
	beidseitig, zweite Operation folgte per Laser	24	29,27
	beidseitig, zweite Operation erfolgte konventionell	6	7,32
neoadjuvante Therapie	nein	77	93,90
	Chemotherapie	3	3,66
	Radiatio	1	1,22
	Radiojodtherapie	1	1,22
adjuvante Therapie	nein	47	58,75
	Chemotherapie	18	22,50
	Radiatio	4	5,00
	Chemotherapie und Radiatio	2	2,50
	Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation	2	2,50
	Immunmodulation	7	8,75
	<i>fehlende Angabe</i>	2	–
neoadjuvante Therapie vor zweiter Operation (n = 24)	nein	22	91,666
	Chemotherapie	1	4,166
	Chemotherapie und Radiatio	1	4,166
adjuvante Therapie vor zweiter Operation (n = 24)	nein	9	37,500
	Chemotherapie	11	45,833
	Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation	2	8,333
	Immunmodulation	2	8,333

Tabelle 2 - Einseitige oder beidseitige Operation, neoadjuvante und adjuvante Therapie.

„Einseitig“ bedeutet, dass 52 Mal nur eine Thorakotomie beim Primäreingriff stattgefunden hat. Als neoadjuvante Therapie werden hier Maßnahmen verstanden, die mit der Diagnose der pulmonalen Foliae begonnen worden sind, um präoperativ die Operabilität zu verbessern oder die Herde zu verkleinern. Therapien, die vor der Diagnose der Metastasierung in die Lunge angesetzt waren und auch kurz vor dem Eingriff noch durchgeführt wurden, wie bei manchen Chemotherapieschemata üblich, wurden im vorherigen Abschnitt als „Vortherapie“ berücksichtigt, zählen jedoch nicht zu den 5 neoadjuvant mit Chemotherapie, Radiatio oder Radiojodtherapie vorbehandelten Patienten.

Die Entscheidung über eine adjuvante Therapie wurde meist nach der Operation durch ein interdisziplinäres Tumorboard mit Einverständnis des Patienten getroffen, bei einigen wenigen war man sich über die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie postoperativ schon vor dem Eingriff einig. Über die Hälfte der Patienten wurde nicht adjuvant behandelt, ein knappes Viertel erhielt eine Chemotherapie, 7 Patienten profitierten von einer

Immunmodulation und 6 wurden bestrahlt. Eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation wurde bei zwei Kindern mit einem Ewing-Sarkom, einem Erwachsenen mit strahleninduziertem Sarkom und einem Kind mit einem Non-Hodgkin-Lymphom durchgeführt. Von den 24 Patienten die beidseitig operiert worden waren, wurden nur zwei neoadjuvant vorbehandelt. Dafür führte man bei über 60% von ihnen eine adjuvante Therapie in Form von Chemotherapie, Hochdosis-Chemotherapie oder Immunmodulation durch. Bei einigen Patienten wurden im Verlauf Rezidive der pulmonalen Metastasen entdeckt und später erneut operiert, diese Eingriffe werden im Kapitel 3.5 dokumentiert.

3.2.3 Alter und perioperative Therapie

Bei Betrachtung der verschiedenen adjuvanten Therapien in Abhängigkeit vom Alter fällt auf, dass die Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation vor allem bei jungen Patienten angewendet wurde, mit einem Altersdurchschnitt von 18 Jahren. Das mediane Alter von immunmodulatorisch oder chemotherapeutisch behandelten Patienten liegt im Vergleich bei 60 und 59 Jahren, bestrahlte Patienten waren etwas jünger mit durchschnittlich 50 Jahren. Die hier aufgeführten adjuvanten Therapien beziehen sich nur auf die jeweils erste Operation eines Patienten und sein Alter zu diesem Zeitpunkt.

3.2.4 Risiken, Nebendiagnosen und perioperative Therapie

Vorbekannte pulmonale Erkrankungen hatten keinerlei Einfluss auf die Planung der Operation als einseitiger oder beidseitiger Primäreingriff. Patienten mit COPD, Asthma und allen unter 2.2 aufgezählten pulmonalen Nebendiagnosen, wurden genauso häufig zwei-zeitig operiert bei beidseitigem Befall der Lungen wie Patienten ohne Vorerkrankungen.

3.2.5 Primärtumor und perioperative Therapie

Die Häufigkeit adjuvanter Therapie variiert zwischen den Primärtumorgruppen. An Sarkomen Erkrankte erhielten viel häufiger, nämlich in 87,5% der Fälle, eine adjuvante Therapie nach der Laseroperation. Davon bekamen über zwei Drittel eine Chemotherapie und je einer eine Radiatio und eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation. Im Gegensatz dazu wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten mit pulmonalen Filiae

von Karzinomen, bei 90% derjenigen mit Hodentumoren und bei knapp zwei Drittel der Patienten mit malignen Melanomen keine zusätzliche Therapie angewandt.

Eine anschauliche Übersicht der verschiedenen Therapien abhängig von der Tumorart liefert Tabelle 3, wobei die Prozente sich auf die Spalten, also den Primärtumor beziehen.

	Primärtumor									
	Karzinom		Sarkom		Keimzelltumor		Malignes Melanom		NHL	
	(n = 51)		(n = 8)		(n = 10)		(n = 8)		(n = 1)	
adjuvante Therapie	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
nein	30	58,82%	1	12,50%	9	90,00%	5	62,50%	0	0,00%
Chemotherapie	13	25,49%	5	62,50%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Radiatio	2	3,92%	1	12,50%	0	0,00%	1	12,50%	0	0,00%
Radio-Chemo	2	3,92%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Hochdosis-Chemo	0	0,00%	1	12,50%	1	10,00%	0	0,00%	0	0,00%
Immunmodulation	4	7,84%	0	0,00%	0	0,00%	2	25,00%	1	100,00%

Tabelle 3- Primärtumor und adjuvante Therapie. n = 78. Die Werte wurden gerundet. Chemo = Chemotherapie

Bei 4 Patienten waren keine Informationen über die adjuvante Therapie dokumentiert, sie werden in der Berechnung nicht berücksichtigt.

Von den einseitig operierten Patienten hatten 11 von 44 (25%) bei dem Befund des Primärtumors bereits Metastasen, von den beidseitig mit Laser operierten hatten 9 von 17 (53%) Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Von den vier Patienten, die auf der einen Seite mit Laser therapiert wurden und auf der anderen Lungenseite konventionell hatte keiner Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

3.3 Laserchirurgie

3.3.1 Krankheitsfreies Intervall (disease free intervall)

Die Abbildung 6 stellt das disease free intervall, kurz DFI genannt, dar. Es gibt die Anzahl der Monate von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zum ersten, durch Bildgebung gestützten, Verdacht auf pulmonale Metastasierung wieder. Ausgewertet wurden die Daten von 64 Patienten mit nachgewiesenen vitalen Filiae, bei denen der zeitliche Abstand von der Primärdiagnose bis zur Streuung in die Lunge bekannt ist. Patienten ohne Angaben hierzu wurden in der Abbildung nicht berücksichtigt. In fast 30 % der Fälle

wurden die pulmonalen Metastasen direkt bei der Erstdiagnose der Krebserkrankung entdeckt, das entspricht 19 der 20 als M+ eingestuften Patienten aus 3.1.3.

In über 60% wurde eine pulmonale Filialisierung innerhalb des ersten Jahres beobachtet, nur bei 2 Patienten dauerte es über 18 Monate.

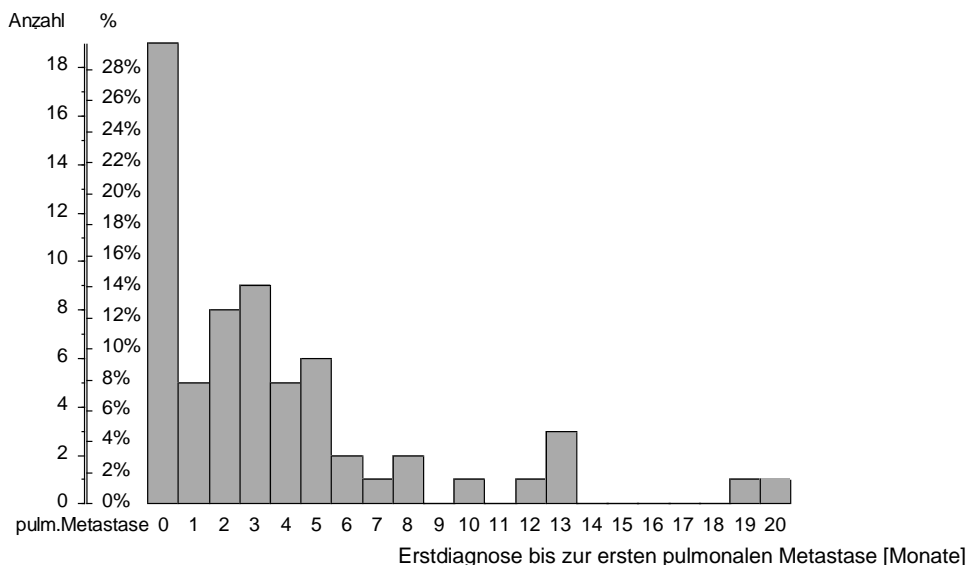


Abbildung 6 - disease free intervall

Das mediane krankheitsfreie Intervall beläuft sich auf 2,12 Monate mit einem 68%-Konfidenzintervall von 0 bis 6,0 Monaten. Bei den 45 Patienten, die beim ersten Staging als M0 eingestuft worden waren, zeigte sich ein DFI von 3,3 Monaten mit einem 68%-CI von 1,74 bis 8,04 Monaten.

3.3.2 Ausmaß der laserchirurgischen Operation

Die linke und die rechte Lunge waren nicht unterschiedlich häufig befallen. In drei Viertel der Fälle hat man als Zugangsart eine laterale Standardthorakotomie durchgeführt, posterolaterale Thorakotomien kamen nur zwei Mal vor, bei den übrigen Eingriffen entschied man sich für eine anterolaterale Thorakotomie. Während bei beinahe zwei Drittel der Operierten eine radikale Lymphknotendissektion vorgenommen wurde, wurden bei 29 Patienten keine Lymphknoten entfernt, da sie entweder unauffindbar oder nicht auffällig waren. In einzelnen Fällen entschied man sich außer der Metastasenresektion für zusätzliche Maßnahmen während des Eingriffes. Die Exzision einer Rippe und eines ganzen Segmentes, sowie viermalige Probeentnahmen aus anderem GeBeiwebe wie Medias-

tinum und Pleura sollten dabei das Ausmaß der malignen Streuung evaluieren und eindämmen, während die Koagulation von Bullae bei einem Lungenemphysem als Therapie einer vorbestehenden Nebenerkrankung diente. Bei einem Patienten wurde in der gleichen Sitzung ein Port in die Vena cephalica implantiert. Anschaulich aufgelistet sind diese Angaben in der folgenden Tabelle 4:

		n	%
Operationszugang	laterale Standardthorakotomie	62	75,61
	anterolaterale Standardthorakotomie	18	21,95
	posterolaterale Thorakotomie	2	2,44
Anzahl entfernter Rundherde	1	9	10,98
	2-3	25	30,48
	4-8	42	51,21
	10 und mehr	6	7,32
Während des Eingriffes mit dem Stapler entfernte Rundherde	0	77	93,90
	1	3	3,66
	2	1	1,22
	3	1	1,22
Anzahl befallener Lappen	1	22	26,83
	2	49	59,76
	3	11	13,41
Anzahl befallener Segmente	1	10	13,16
	2	20	26,32
	3	21	27,63
	4	12	15,79
	5	7	9,21
	6	3	3,95
	7	2	2,63
	9	1	1,32
	<i>fehlende Angabe</i>	6	–
radikale Lymphknotendissektion	nein	29	35,37
	ja	53	64,63
Zusätzliche operative Maßnahmen	keine	74	90,24
	Rippenteil entfernt	1	1,22
	Segment entfernt	1	1,22
	Probeexzision	4	4,88
	Bullae koaguliert	1	1,22
	Portanlage und Bronchoskopie	1	1,22
Operationsabbruch	nein	79	96,34
	ja	3	3,66

Tabelle 4 - Laserresektion bei den Primäreingriffen. Die Werte wurden gerundet.

Es gab drei Patienten bei denen die Operation wegen starken Tumorleidens abgebrochen wurde. Bei allen war der Eingriff ursprünglich kurativ geplant, nach dem Eröffnen des

Thoraxraumes zeigte sich jedoch bei zwei Patientinnen ein unerwartet starker pulmonaler Befall beider Lungen, weswegen nur repräsentative Herde aus verschiedenen Lungenlappen zur Sicherung der Diagnose entnommen wurden und die Operation frühzeitig beendet wurde. Bei der ersten Patientin waren zusätzlich der Oberlappenbronchus und die Pleura visceralis befallen, bei der zweiten Patientin wurde neben den Herden eines Non-Hodgkin-Lymphoms auch ein Thymom entfernt. Beide Eingriffe hatten Schnitt-Naht-Zeiten von je zwei Stunden. Beim dritten Patienten wurden alle sichtbaren 6 Rundherde aus mit der Lasertechnik entfernt, sowie ein arrodirtes, befallenes Rippensegment. Während des Versuchs einer Lymphknotendissektion fiel eine fortgeschrittene Lymphangiosis carcinomatosa auf, sodass eine vollständige Resektion nicht möglich war und der Eingriff abgebrochen wurde. Die Schnitt-Naht-Zeit betrug knapp 4 Stunden.

Bei einem Patienten mit der Diagnose eines beidseitigen pulmonalen Befalls war eine zweiseitige Resektion der Filiae in kurativer Absicht geplant worden. Zunächst wurden auf der rechten Seite 31 Herde, davon 29 maligne Tumorgeschwülste, entfernt. Nach unerwartetem Progress der Streuung innerhalb kurzer Zeit auch auf der operierten und als komplett reseziert eingestuften Lungenseite, wurde die zweite Operation nicht durchgeführt und der Patient konservativ behandelt.

Am häufigsten wurden 4 Herde entnommen, bei einem knappen Drittel 2 bis 3 Herde, bei zwei Drittel der Patienten zwischen 2 und 5 Herde. Das Maximum lag bei 31 entfernten Geschwülsten. Einem knappen Viertel der Patienten wurden 6 und mehr Herde entfernt.

Bei wenigen Patienten wurden zusätzlich zu den in laserchirurgischer Technik resezierten Herden auch atypische Keilresektionen mit einem Stapler durchgeführt. Gründe hierfür waren einmal ein intraoperativer Sättigungsabfall beim intubierten Patienten, sodass parallel mit beiden Geräten gearbeitet worden ist, um die Operationsdauer abzukürzen. Weiterhin resezierte man je einen Keil mit dem Ethicon Stapler bei zwei Patienten, bei denen viele kleine Indurationen sehr nahe beieinander gesehen wurden, welche so am Stück entfernt werden konnten. Ein anderer Patient zeigte eine verstärkte Blutungsneigung, sodass die atypische Resektion von zwei Herden mit Gefäßklemmen durchgeführt wurde. Aus den Lungen der erwähnten Patienten konnte man während desselben Eingriffs mehrere andere Herde mit dem Martin® Nd:YAG MY40 1.3 Laser entnehmen.

Bei knapp 60% der Eingriffe wurde verdächtiges Gewebe in 2 Lungenlappen gefunden, wobei hierbei nicht zwischen linker und rechter Lunge unterschieden wird. Ein Viertel der Erkrankten wurde nur an einem Lappen operiert, ein Achtel an drei Lappen.

Die Anzahl der jeweils befallenen Segmente war breit gestreut, wobei die Hälfte aller Patienten 2 oder 3 herdtragende Segmente hatte, der Befall von 1 oder 4 Segmenten kam bei jeweils 12% oder knapp 15% vor.

Die Operationsdauer in Tabelle 5 wird als Stunden und Stundenbruchteile angegeben.

	n	MW	ST	Median	68%-CI		Min	Max
SN-Zeit[h]	82	2,24	0,87	2,02	1,57	2,93	1,03	5,1
Zeit außer SN	82	1,15	0,37	1,11	0,85	1,39	0,5	2,92
Laserenergie[kJ]	49	38,2	21,6	32,1	18,7	58,5	8,2	97,8
Anzahl Herde	82	4,7	4,3	4,0	2,0	6,1	1	31

Tabelle 5 - Operationsdauer, Laserenergie und Anzahl entfernte Rundherde. Die Werte wurden gerundet. SN-Zeit = Schnitt-Naht-Zeit.

Die Operationszeiten, die Laserenergie und die Zahl der Herde unterschieden sich nicht zwischen der rechten und der linken Lungenseite. Die Dauer des Eingriffes wurde immer vom Zeitpunkt des Schnittes bis zum Zeitpunkt der letzten Naht gerechnet, was einem durch die Anästhesie genau dokumentierten Zeitabschnitt entspricht. Im Mittel brauchte man 134 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 62 Minuten, der längste über 300 Minuten. Die Mehrheit der Operationen (57%) wurde nach 105 Minuten bis 150 Minuten beendet. In einem der zwei länger als 5 Stunden dauernden Eingriff wurden bei dem Patienten 31 Rundherde in beiden Lappen der linken Lunge entdeckt und entfernt, was die höchste Anzahl an Exzisionen im vorliegenden Patientenkollektiv darstellt. Beim zweiten 5-stündigen Eingriff wurden sehr starke Verwachsungen nach multiplen Voroperationen im Thoraxbereich dokumentiert, deren Lösung mühsam und zeitaufwendig gewesen ist.

Die Eingriffe bei denen eine Lymphknotendissektion durchgeführt wurde unterschieden sich in Bezug auf die Schnitt-Naht-Zeit nicht signifikant von den Eingriffen ohne Lymphknotendissektion.

In 49 Fällen ist die verabreichte Laserenergie in kJ angegeben. Das Minimum lag bei 10 kJ, das Maximum bei 100 kJ. Bei der Mehrheit der Eingriffe verwendete man eine Energiemenge zwischen 30 und 50 kJ, was einen Mittelwert von 38,2 kJ ergab. Im Mittel wurden 4,7 Herde pro Person entfernt.

Bei 33 Operationen wurde die Laserenergiemenge nicht dokumentiert, diese werden in Abbildung 7- Laser-Energie nach der Zahl der entfernten Herde. In der Graphik rechts ist die x-Achse logarithmiert, um einen linearen Zusammenhang zu erhalten. n=49 nicht berücksichtigt.

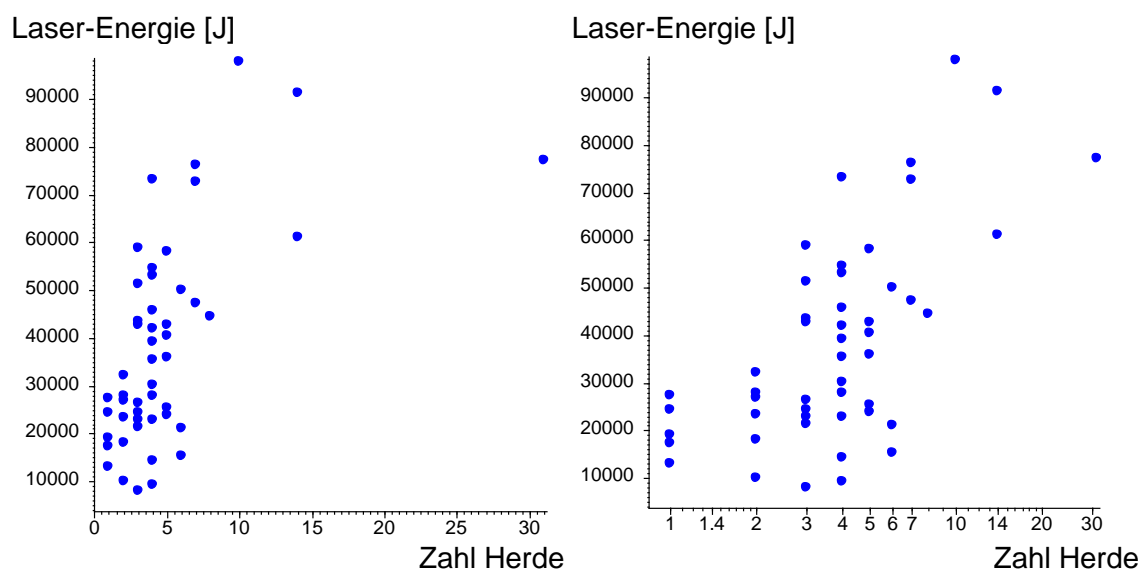


Abbildung 7- Laser-Energie nach der Zahl der entfernten Herde. In der Graphik rechts ist die x-Achse logarithmiert, um einen linearen Zusammenhang zu erhalten. n=49

Je mehr Herde entfernt worden sind desto mehr Energie wurde mit dem Lasergerät verabreicht. Es liegt ein linearer Zusammenhang vor. Die Formel für die benötigte Laserenergie in Relation zur Anzahl der Herde errechnet sich wie folgt (Laser-Energie in J):

$$\begin{aligned} \log \text{ Laser-Energie} &= 0,0271057345 \times \text{Zahl Herde} + 4,3798078917 \\ \text{Anzahl Herde} &= 9,0883334211 \times \log \text{ Laser-Energie} - 36,14454907 \end{aligned}$$

3.3.3 Laserchirurgie und demographische Variablen

Die 9 Patienten mit zusätzlichen operativen Maßnahmen (siehe Tabelle 4) waren im Mittel $65,4 \pm 7,1$ Jahre alt, die anderen 73 Patienten $53,0 \pm 18,3$ Jahre alt. Bei Männern waren im Schnitt mehr Herde vorhanden und mehr Segmente befallen als bei Frauen.

3.3.4 Laserchirurgie und Nebenerkrankungen

Es wurde die These geprüft, ob pulmonale Vorerkrankungen die Laserchirurgie stören. Dabei stellte sich heraus, dass Nebenerkrankungen der Lunge keinen Einfluss auf die Laser-Operation hatten, weder auf die Zahl der resezierten Herde, noch auf die Schnitt-

Naht-Zeit, auf zusätzliche Maßnahmen während der Operation oder auf die Häufigkeit der Lymphknotendissektion.

3.3.5 Laserchirurgie und Primärtumor

Wenn der Primärtumor bereits metastasiert war, mussten mehr Herde mittels Laserchirurgie entfernt werden. Auch bei befallenen Lymphknoten bei der Primärdiagnose gab es mehr Herde, wenn auch nicht signifikant mehr. Bei zwei Patienten wurde eine herausstechend große Anzahl an Rundherden entfernt: ein Patient mit einem Keimzelltumor des Hodens wurde zweizeitig an beiden Lungen operiert, wobei bei der ersten Operation 20 Herde aus allen Segmenten der rechten Lunge entfernt wurden, von denen sich 13 als maligne Metastasen erwiesen haben und bei der zweiten Operation 7 Herde, alle maligne, gefunden worden waren. Der zweite Patient, bei dem 31 Geschwülste während des ersten von zwei geplanten Eingriffen entfernt worden waren und bei dem man kurz danach unerwarteten Progress der Krankheit feststellen musste, wurde in 3.3.2 beschrieben.

In der Karzinom-Gruppe wurde bei 33 aus 53 Eingriffen (62%) eine Lymphknotendissektion vorgenommen, bei 4 von 8 (50%) Patienten mit Sarkomen, bei 7 von 10 (70%) Patienten mit Keimzelltumoren, bei allen 8 (100%) Patienten mit malignen Melanomen und bei dem Patient mit Non-Hodgkin-Lymphom nicht. Diese Unterschiede sind knapp nicht signifikant ($p = 0,086_{mp.}$)

Je höher UICC des Primärtumors war, desto mehr Rundherde mussten entfernt werden ($n = 60$, $\tau = 0,1894$, $p_{\tau} = 0,033^*$) und je länger das metastasenfremde Intervall war, desto weniger Rundherde waren zu entfernen ($n = 60$, $\tau = -0,1743$, $p_{\tau} = 0,049^*$).

3.3.6 Laserchirurgie und uni- oder bilaterale Eingriffe

Beidseitig vorgesehene Eingriffe wurden immer so geplant, dass die nach radiologischen Untersuchungen als stärker befallen angesehene Seite zuerst operiert wurde. Die Daten der beidseitigen Operationen zeigen, dass meistens intraoperativ tatsächlich beim ersten Eingriff mehr Herde gefunden wurden als in der anderen Lunge bei der zweiten Operationen. Bei 6 Patienten wurde auf der einen Seite Lasertechnik angewandt und auf der anderen eine atypische Keilresektion mit dem Stapler durchgeführt, wobei die Lage der Metastasen, festgestellt anhand von Computertomographien, ausschlaggebend für die jeweilige Technik war. Zentral gelegene Metastasen entfernte man bevorzugt mit dem Laser,

Rundherde am Rand eines Unterlappens wurden vorwiegend en bloc mit dem Stapler reseziert. Drei Mal erfolgte zuerst die Laseroperation gefolgt von der atypischen Keilresektion und drei Mal war die Reihenfolge umgekehrt, jedes Mal wurde die nach Voruntersuchungen vermutlich stärker befallene Seite zuerst operiert.

Im Vergleich fand man bei den Patienten, die nur auf einer Seite thorakotomiert wurden, weniger Rundherde in der Lunge als bei den jeweils ersten Operationen von Patienten mit beidseitigem Befall, die im Verlauf auch auf der anderen Seite metastasectomiert werden sollten. (Im Mittel 4,2 versus 6,0 Herde). Korrelierend dazu waren bei den Eingriffen, bei denen mehr Gewebe reseziert worden ist, mehr Segmente befallen, mehr Laserenergie verwendet worden und der Zeitraum zwischen dem ersten Schnitt und dem Anlegen der letzten Naht signifikant länger.

Von 52 einseitig mit dem Laser operierten Patienten wurde bei 31 (60%) eine Lymphknotendissektion durchgeführt. Bei den 24 beidseits mit Laser Operierten gab es 20 (83%) Lymphknotendissektionen und bei den 6 Patienten, bei denen die andere Seite später konventionell operiert wurde, waren es 2 (33%).

3.3.7 Laserchirurgie bei beidseits operierten Patienten

	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max	
SN-Zeit								
1.Laser	24	2,44	0,73	2,34	1,74	3,06	1,25	4,38
2.Laser	24	2,76	1,08	2,23	1,98	3,48	1,8	5,83
beide	24	5,19	1,56	4,68	3,91	6,89	3,18	9,08
Energie								
1.Laser	15	43,64	21,84	42,87	23,11	60,70	14,44	91,39
2.Laser	14	84,37	143,92	37,58	26,96	82,56	18,97	577,77
beide	11	129,83	166,40	90,54	50,32	134,03	33,42	619,84
n Herde								
1.Laser	24	6,00	4,22	4,50	3,00	7,00	3	20
2.Laser	24	5,67	3,00	5,00	3,00	8,00	2	14
beide	24	11,67	6,16	8,50	7,65	19,05	5	27

Table 6 - Operationsdauer, Laserenergie und Zahl Herde bei der ersten und der zweiten Operation eines Patienten mit beidseitigem Lungenbefall. n = 24. Die Werte wurden gerundet.

Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Schnitt-Naht-Zeit, der Anzahl der entfernter Rundherde und der Höhe der angewendeten Laserenergie zwischen der ersten und der zweiten Thorakotomie eines Patienten mit beidseitiger pulmonaler Metastasektomie.

Bei einer der Folgeoperationen wird im Operationsbericht die maximal verwendete Laserleistung mit 577,8 kJ angegeben – hier ist allerdings ein Tippfehler des Operateurs nicht auszuschließen, sodass dieser Wert nicht weiter verwendet wird. Nach insgesamt 19 der 48 Eingriffe ist die verwendete Laserenergie nicht notiert worden.

Die Vorgehensweise bei in zwei Schritten durchgeführten Lungensanierungen ähnelt derjenigen bei nur einseitigen Operationen sehr, was man beim Vergleich von Tabelle 4 und Tabelle 7 gut sehen kann.

		1. Laser-OP		2. Laser-OP		Beide zusammen	
		n	%	n	%	n	%
Operationszugang	lateral	18	75,00	21	87,50	17	70,83
	anterolateral	6	25,00	3	12,50	2	8,33
	lateral/anterolateral					5	20,83
Anzahl resezierter Herde	2-3	6	25,00	6	25,00		
	4-9	15	62,50	15	62,50	13	54,17
	10-19	2	8,33	3	12,50	7	29,16
	20 und mehr	1	4,17			4	16,67
Während des Eingriffs mit anderer Technik entfernte Herde	keine	23	95,83	21	87,50	21	87,50
	1-3	1	4,17	1	4,17	2	8,34
	4 – 10			2	8,34	2	8,34
Anzahl befallener Lappen	1	4	16,67	4	16,67		
	2-3	20	83,33	20	83,33	4	16,67
	4					15	62,50
	5					5	20,83
Anzahl befallener Segmente	2-4	17	85,00	16	66,66		
	5					1	5,56
	6	3	15,00	6	27,27	10	55,56
	7-12					7	29,16
	<i>fehlende Angaben</i>	4	–	2		6	–
radikale Lymphknoten-Dissektion	nein	4	16,67	7	29,17	2	8,33
	ja	20	83,33	17	70,83	7	29,17
	beidseits					15	62,50

Tabelle 7 - Zweiseitige Laserresektion bei Patienten mit beidseitigem Befall. Die Werte wurden gerundet. OP = Operation

Jeder Patient wurde sowohl an der rechten wie an der linken Lunge einmal operiert, wobei am häufigsten die laterale Standardthorakotomie und in einem Fünftel der Fälle eine anterolaterale Thorakotomie durchgeführt wurde. Wenn die Anzahl der insgesamt bei einem

Patienten resezierten Herde betrachtet wird, so wurden bei über der Hälfte 4 bis 9 Geschwülste entdeckt, bei weiteren 30% zwischen 10 und 19 Rundherde und ein Sechstel der Betroffenen wies 20 und mehr verdächtige Stellen auf. Wegen eines technischen Fehlers wurden bei einem Patienten 10 von den 11 suspekten Herden mit dem Stapler statt mit dem Laser reseziert. Bei weiteren drei arbeitete man parallel in Lasertechnik und in konventioneller Technik, die Gründe hierfür waren sehr ähnlich wie bei den einseitigen Operationen in 3.3.2 auf Seite 31 beschrieben.

Die Verteilung der verdächtigen Rundherde auf Segmente und Lappen ist breit gestreut, insgesamt waren bei jedem Patienten mehr als 5, bei über der Hälfte sogar 6 Segmente befallen gewesen. Über 80% der Personen wurden an 4 oder allen 5 Lappen operiert.

Eine radikale Lymphknotendissektion wurde bei 22 der 24 Patienten durchgeführt. Fast zwei Drittel aller erhielt sie beidseits und beim Rest wurden nach mindestens einem der zwei Eingriffe Lymphknoten für eine histopathologischen Untersuchung gewonnen. Zusätzliche operative Maßnahmen wie eine Segmentresektion, die Resektion eines Rippenstücks und das Koagulieren von Bullae kamen jeweils einmal vor.

3.4 Histopathologische Analyse

3.4.1 Postoperative, histopathologische Befunde

		Anzahl	%
Anzahl der Metastasen (auch avitale)	0	22	26.83
	1	22	26.83
	2-3	21	25.61
	4-6	15	18.30
	10 und mehr	2	2.44
Resektionsgrad	R0	71	86.58
	R1	8	9.76
	R2	3	3.66
Vitale Metastasen vorhanden?	nein	26	31.71
	ja	56	68.29
Lymphknotenbefall	nein	73	90.12
	ja	8	9.88
	unbekannt	1	-

Tabelle 8 - Postoperative Befunde nach histopathologischer Untersuchung beim Primäreingriff

In jeweils etwas mehr als einem Viertel der Fälle fand man entweder keine, eine singuläre oder 2 bis 3 Metastasen. Die verbliebenen 20% der Patienten wiesen einen multiplen Befall von 4 oder mehr Filiae auf, 2 davon mit extremen Anzahlen von 13 und 29 nachgewiesenen malignen Absiedlungen. Der Median der malignen Metastasen lag bei 1 nach der ersten Operation und bei 3 nach der zweiten Thorakotomie bei beidseitigem Befall. In 87% der Fälle wurde eine komplette Resektion, Status R0, histopathologisch nachgewiesen, bei 8 Patienten beschrieben die Pathologen Tumorzellen bis in die Schnittfläche reichend. Die drei inkomplett resezierten (R2) Patienten waren diejenigen, bei denen die Operation wegen zu fortgeschrittenem Tumorleiden vorzeitig abgebrochen worden war (siehe 3.3.2). Die Angabe „keine vitale Metastase vorhanden“ aus Tabelle 8 enthält 22 Patienten ohne Metastasen und 4 Patienten, bei denen alle Metastasen nur avitale Tumorzellen aufwiesen. In den 4 Fällen handelte es sich um nach Chemotherapie regressiv veränderte Metastasen von Keimzelltumoren des Hodens oder eines Sarkoms. Bei den übrigen 56 Patienten waren vitale Metastasen vorhanden. Der Anteil der optisch und palpatrisch unauffälligen Lymphknoten die belassen worden sind sowie derjenigen die disseziert und histopathologisch als frei von Tumorzellen deklariert worden sind, beläuft sich auf über 90%. Nur bei knapp einem Zehntel der Patienten wurde ein maligner Lymphknotenbefall nachgewiesen. Bei 59 Patienten war der Durchmesser der größten Metastase protokolliert. Die größte Metastase war 2,5mm bis 30 mm groß, im Mittel $14,1 \text{ mm} \pm 7,2 \text{ mm}$. Der Median betrug 13 mm mit einem 68%-Konfidenzintervall von 7 mm bis 21 mm. Die größte Metastase war bei vielen Metastasen weder größer noch kleiner als bei wenigen Metastasen.

Befund				
Metastasen	Vitale Zellen	Lymphknotenbefall	n	%
keine	keine Tumorzellen	nein	22	26,8%
ja	alle Tumorzellen avital	nein	4	4,9%
ja	vitale Tumorzellen	nein	47	57,3%
ja	vitale Tumorzellen	Ja/unbekannt	8/1	11,0%

Tabelle 9 - Konfiguration der postoperativen Befunde

Bei nicht vitalen oder nicht vorhandenen Metastasen war der Lymphknotenbefall immer negativ, bei Metastasen mit vitalen Zellen gab es in 8 von 55 Fällen einen malignen Lymphknotenbefall, einmal blieb der Status unbekannt.

	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
Anzahl der Metastasen							
1.Laser	24	3,125	2,576	2,000	1,000	4,351	1
2.Laser	24	3,250	2,674	3,000	1,000	5,351	0
beide	24	6,375	4,480	5,000	3,000	9,702	1
Durchmesser der größten Metastase [mm]							
1.Laser	24	12,396	7,228	10,500	6,000	21,702	2,5
2.Laser	24	11,146	10,496	9,500	2,325	17,351	0

Tabelle 10 – mittlere Metastasenanzahl und – gröÙe bei beidseitigen Operationen. n = 24

Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Metastasenanzahl und – gröÙe zwischen dem ersten und zweiten Eingriff der beidseitig pulmonal befallenen Patienten. Im Mittel wurden bei jeder Operation 3 maligne Tochtergeschwülste in den Lungen der Patienten gefunden, was eine durchschnittliche Anzahl von 6 Metastasen pro Patient insgesamt ergibt, wobei von 1 bis 20 Metastasen alle Anzahlen vertreten waren. Die mittlere Größe war mit 12,4 mm und 11,1 mm ähnlich wie bei den einseitigen Operationen.

		1. Laser-OP		2. Laser-OP		beide	
		n	%	n	%	n	%
Resektionsgrad	R0	21	87,50	22	91,67	20	83,33
	R1	3	12,50	2	8,33	4	16,67
Lymphknotenbefall	nein	22	91,67	23	95,83	21	87,50
	ja	2	8,33	1	4,17	3	12,50
vitale/avitale Metastasen	keine MT	0		2	8,33	0	
	keine vitalen MT	2	8,33	2	8,33	2	5,33
	vitale MT	22	91,67	20	83,33	22	91,67

Tabelle 11 - Postoperative Befunde nach histopathologischer Untersuchung bei beidseitigen Eingriffen. MT = Metastase

Die histopathologischen Befunde der beidseitig operierten Patienten ähneln denen der einseitigen in allen Punkten. Auch hier wurde eine hohe Rate von 83,33% an kompletten Resektionen auf beiden Seiten erreicht, bei den jeweils zweiten Eingriffen - wie in Kapitel 3.3.6 erklärt, waren das meistens die weniger befallenen Lungenseiten – sogar über 90%. Bei einem Achtel der Patienten hatte der Tumor in die Lymphknoten der Lunge gestreut, bei den anderen Patienten war kein Lymphknotenbefall zu verzeichnen. Es gab zwei Patienten die auf beiden Seiten nur noch regressiv veränderte Metastasen ohne vitale Tumorzellen hatten. Dem Großteil wurden während der zwei Thorakotomien beide Male maligne, aggressive Filiae entfernt, nur bei zwei Personen gab es bei den Gewebeproben des zweiten Eingriffes keinen Anhalt auf Malignität.

3.4.2 Postoperativer Befund und demographische Variablen

Die Patienten ohne Metastasen waren im Mittel 47 Jahre alt, also 10 Jahre und damit signifikant jünger als diejenigen, bei denen maligne Absiedlungen gefunden wurden. Es gibt auch eine Korrelation: je jünger die Patienten waren, desto weniger Metastasen hatten sie postoperativ ($n = 82$, $\tau = 0,17$, $p = 0,022^*$). Bei den 49 männlichen Patienten wurde postoperativ 29 Mal (59%) vitale Metastasen gefunden und bei den 33 Patientinnen 27 Mal (82%).

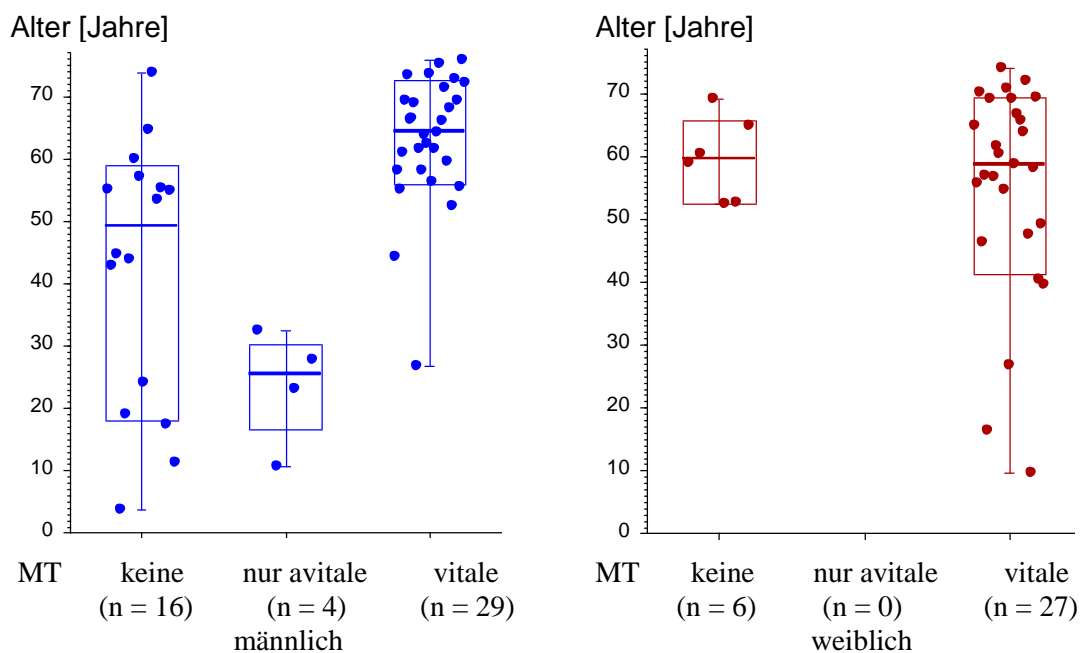


Abbildung 8- Alter und vitale Metastasen

3.4.3 Postoperativer Befund und Primärtumor

Der Anteil der Patienten mit postoperativ vitalen Tumorzellen war je nach Art des Primärtumors verschieden. Nur ein Fünftel aller Patienten mit Keimzell- und Mischtumoren des Hodens hatte eine maligne vitale Metastase, der Rest der in dieser Gruppe entfernten Herde war entweder regressiv verändert und ohne vitale Zellen oder benigne. Im Gegensatz dazu wies die überwiegende Mehrheit (87,5%) der an malignem Melanom Erkrankten aggressive pulmonale Filiae auf. Personen bei denen ein Sarkom bekannt war und vitale Tumorzellen in den pulmonalen Absiedlungen nachgewiesen wurden, stehen im Verhältnis 5:3 zu denen, deren entfernte Herde sich als benigne oder regressiv verändert herausstellten. Bei Patienten, die an Karzinomen epitheloiden Ursprungs litten, wurden in etwas weniger als einem Viertel der Fälle keine Metastasen gefunden, der Rest hatte

vitales Tumorgewebe in den Lungenrundherden. Die Unterschiede waren mit $p=0,0016$ signifikant. Auch der histologisch gesicherte Lymphknotenbefall hing mit der Art des Primärtumors zusammen, wobei bei keinem der an Sarkomen oder Keimzelltumoren Erkrankten maligner Zellen in Lymphknoten festgestellt wurden, anders als bei einigen wenigen der Karzinompatienten und bei 37,5% aller Personen mit malignen Melanomen. Unter den 45 Patienten ohne Metastasen bei der Primärdiagnose gab es bei 16 (36%) postoperativ keine Metastasen und bei 20 Patienten mit primären Metastasen waren postoperativ 3 Mal (16%) keine Metastasen mehr vorhanden. Bei den 45 Patienten ohne primäre Metastasen konnte in 42 Fällen (93%) ein Resektionsgrad 0 (R0) erreicht werden. Von den 20 Personen die beim Staging als M1 eingestuft worden sind, wurde bei 15 (75%) R0 erreicht.

histologischer Befund	UICC							
	I		II		III		IV	
	(n = 12)		(n = 16)		(n = 19)		(n = 17)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
R0	12	100,00%	13	81,25%	18	94,74%	13	76,47%
R1 oder R2	0	0,00%	3	18,75%	1	5,26%	4	23,53%
keine Metastase	8	66,67%	4	25,00%	5	26,32%	2	11,76%
nur avitale Zellen	0	0,00%	0	0,00%	3	15,79%	0	0,00%
vitale Metastasen	4	33,33%	12	75,00%	11	57,89%	15	88,24%

Tabelle 12- histopathologischer Befund und UICC-Stadium des Primärtumors. $n = 64$.

In Tabelle 12 sind die postoperativen, histopathologischen Befunde in Abhängigkeit vom ursprünglichen UICC- Stadium der Patienten beim Staging nach Erstdiagnose des Primärtumors angegeben. Dabei beziehen sich die Prozente auf die Spalte, also den UICC-Grad. Von 18 Patienten ist kein Stagingergebnis bekannt, diese werden nicht berücksichtigt. Bei Patienten im Stadium UICC I gab es bei der späteren pulmonalen Metastasen-therapie postoperativ die wenigsten histopathologischen Nachweise von vitalen Tumorzellen und bei UICC IV die meisten. Mit dem fortgeschrittenen UICC Stadium bei Diagnose des Primärtumors nahm auch die Rate der kompletten Resektionen ab. Während im Stadium I noch 100 % R0 reseziert wurden, waren es im Stadium II noch 81% und im Stadium IV nur noch 76%. Eine Ausnahme stellen hier Patienten mit Stadium UICC III dar, bei denen in 95% der Fälle auch eine R0-Resektion erreicht werden konnte.

Von den 45 Patienten ohne Metastasen bei der Primärdiagnose hatten 16 (36%) in der späteren Thorakotomie keine Metastasen mehr und bei den 20 Patienten mit primären

Metastasen waren postoperativ 3 Mal (16%) keine Metastasen mehr vorhanden. Die 45 Patienten, die beim Staging als M0 eingestuft worden waren, hatten im Mittel 1,3 histopathologisch gesicherte Filiae, unter den 20 Patienten, die als M+ gestagt worden waren, wurden signifikant mehr, im Mittel 4,4 Metastasen pro Patient nachgewiesen.

3.4.4 postoperativer Befund und Vortherapie

Ein Resektionsgrad 0 lag vor bei 20 von 26 Patienten (77%) ohne Vortherapie, bei 42 von 44 Personen (95%) mit rein konservativer Vortherapie, bei beiden Patienten mit einer Voroperation in der Krankengeschichte (100%) und bei 7 von 10 Patienten (70%) mit einer Vortherapie und Voroperation. Nach neoadjuvanter Therapie war die größte Metastase weder größer noch kleiner als bei denen ohne neoadjuvante Therapie.

Von 33 Patienten die nach der pulmonalen Operation adjuvant behandelt wurden, hatten 4 (12%) keine Metastasen und einer eine regressiv veränderte Metastase. Von 47 nicht adjuvant Behandelten, waren 17 (36%) ohne malignen Befall und 3 weitere zeigten nur avitale Tumorzellen bei malignen Filiae. Von den 22 Patienten bei denen histopathologisch keine Metastasen in den Lungenresektaten nachzuweisen waren, hatten 10 (45,45%) zuvor eine konservative Radiatio und/oder Chemotherapie als Therapie des Primärtumors erhalten. Genauso viele hatten keinerlei Vortherapie.

Ein Patient war vor der Laseroperation bereits wegen pulmonalen Metastasen operiert worden und ein weiterer hatte eine operative Sanierung und mehrere Chemotherapiezyklen hinter sich. Von den 4 Patienten, bei denen zwar Metastasen aber keine vitalen Zellen mehr in dem Tumorgewebe gefunden wurden, waren 100% vortherapiert. Es handelt sich dabei um die drei Patienten mit vorbekannten Hodenkarzinomen die mehreren Zyklen nach dem PEB-Schema erhielten und um den Patient mit einem Osteosarkom der nach dem EURAMOS-1 Schema therapiert wurde.

Bei 56 Patienten wurden Metastasen mit nachweisbar vitalen Zellen gefunden. Davon hatten 30 (53,57%) eine konservative Vortherapie erhalten, einer (2%) eine operative Sanierung hinter sich und bei 9 (16%) war beides der Fall. Die anderen 16 Personen mit Metastasen waren gar nicht vortherapiert. Neoadjuvant vortherapiert gewesen waren insgesamt 5 Personen: keiner der 4 Patienten mit regressiv veränderten Metastasen, 2 von

den Patienten ohne Anhalt auf Malignität und 3 der Personen mit histopathologisch bestätigten malignen Streuherden. Insgesamt gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Vortherapie und dem histopathologischen Befund.

3.4.5 Postoperativer Befund und uni- oder bilateralen Eingriffe

Bei einseitig erforderlicher Laserresektion waren bei 37% der 52 Patienten keine Metastasen erkennbar. Im Kollektiv der 24 beidseitig befallenen Patienten wurden beim ersten Eingriff immer maligne Herde gefunden. Im Verlauf operierte man bei diesen Patienten auch die Gegenseite, wovon bei 2 Eingriffen keine Malignität mehr nachgewiesen werden konnte. Eine radikale Lymphknotendisektion wurde bei allen Patienten durchgeführt, bei denen man im Nachhinein nur regressiv veränderte Metastasen gefunden hat. Die Rate der Lymphknotendisektion war bei Personen, die keine malignen Zellen im histopathologischen Befund hatten, mit 45% geringer, als bei den Patienten mit malignen vitalen pulmonalen Absiedlungen, da hier in 70% die Lymphknotenstationen entfernt wurden.

3.4.6. Postoperativer Befund und laserchirurgischer Eingriff

Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der längeren Operationsdauer bei malignen Herden (im Mittel 144 Minuten) und den deutlich kürzeren Schnitt-Naht-Zeiten bei benignen Geschwülsten (im Mittel 102 Minuten).

		n	MW	ST	p _U
Schnitt-Naht-Zeit [h]					
Metastasen	keine	22	1,70606	0,409592	
	avitale	4	2,15417	0,521105	
	vitale	56	2,45506	0,922961	0,00064*** _{kw}
Resektionsgrad	R0	71	2,106	0,707	
	R1,R2	11	3,098	1,254	0,0059**
Lymphknotenbefall	nein	73	2,176	0,829	
	ja	8	2,854	1,016	0,036*
	Angabe fehlt	1	-	-	
Laserenergie [kJ]					
Lymphknotenbefall	nein	42	35,964	19,936	
	ja	6	56,880	25,871	0,051

Table 13- Vorhandene Metastasen und Operationsdauer, Laserenergie

Resektionen, die vom Pathologen als komplett bestätigt worden waren, dauerten kürzer als mikro- und makroskopisch inkomplette Entfernungen. Bei den 8 Patienten, bei denen ein maligner Lymphknotenbefall bestand, war sowohl die Operationsdauer im Mittel um 41 Minuten länger als auch die dabei verwendete Laserenergie höher als bei den Personen ohne nachgewiesene lymphogene Streuung.

Korrelation mit Metastasenanzahl	Alle Patienten			Patienten mit Metastasen		
	n	tau	p	n	tau	p
Schnitt-Naht-Zeit	82	0,4576	<0,000005***	60	0,4078	<0,000005***
Laserenergie	49	0,4396	0,00001***	36	0,4821	0,00004***
Zahl Herde	82	0,3090	0,00004***	60	0,5140	<0,000005***

Tabelle 14 –Operationsdauer, Laserenergie und Anzahl der entfernten Herde in Korrelation mit der Anzahl der histopathologisch gesicherten Metastasen.

Je mehr Filiae entfernt worden sind, desto länger dauerte der Eingriff und desto mehr Laserenergie in kJ wurde gebraucht, was mit einer Korrelation von tau=0.45 und tau=0.43 gesichert ist. Die Korrelation zwischen der Anzahl resezierter Herde und der Anzahl gesicherter Metastasen ist geringer mit tau=0.3, genau wie das Verhältnis zwischen der Segmenten- und Metastasenanzahl. Für eine anschauliche Übersicht siehe Abbildung 9.

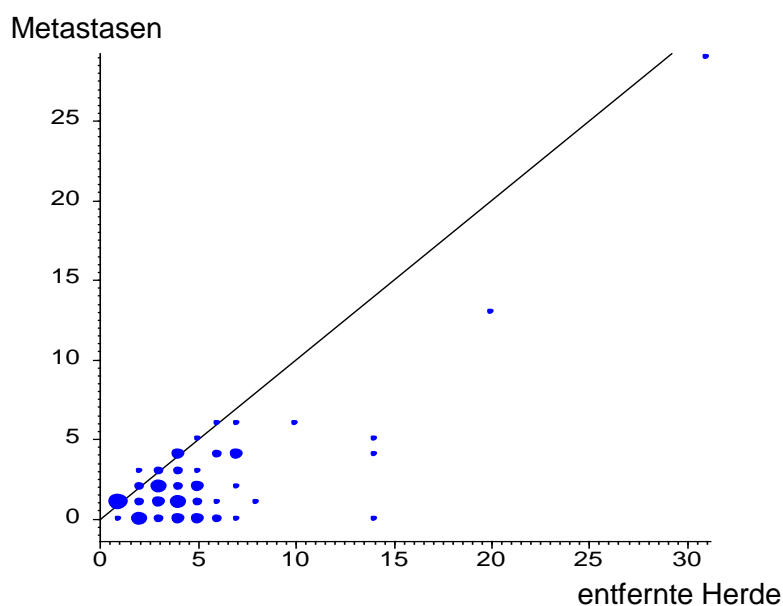


Abbildung 9 - Anzahl der Metastasen im Vergleich zur Anzahl der entfernten Herde

Die Punkte stellen einen oder mehrere Patienten dar. Je nach Anzahl der Patienten mit gleicher Kombination von malignen Metastasen, die man in den entfernten Geschwülsten gefunden hat, ist der Punkt dicker. Bei einem Patienten wurden in einem größeren Gewebskeilresektat zwei verschiedene Absiedlungen des Primärtumors dicht beieinander gefunden. Aus diesem Grund liegt ein Punkt der Abbildung über der Geraden.

3.5 Komplikationen und postoperativer Verlauf

3.5.1 Komplikationen beim Primäreingriff

		n	%	95%-CI	
perioperativ	Nachblutung perioperativ	1	1,22	0,031%	6,608%
	Weichteilemphysem	1	1,22	0,031%	6,608%
	Schlaganfall	1	1,22	0,031%	6,608%
postoperativ spezifisch	Nachblutung postoperativ	2	2,44	0,297%	8,534%
	Pneumonie	2	2,44	0,297%	8,534%
	Protrahierte Fistelung an Drainage	2	2,44	0,297%	8,534%
	Pneumothorax	5	6,10	2,009%	14,280%
	Wundheilungsstörungen	0	0,00	0,000%	4,399%
	Ateminsuffizienz, Intubation	0	0,00	0,000%	4,399%
postoperativ unspezifisch	Pseudomembranöse Colitis	1	1,22	0,031%	6,608%
	Harnwegsinfekt/Harnverhalt	1	1,22	0,031%	6,608%
	Multiorganversagen	0	0,00	0,000%	4,399%
Gesamt- anzahl	Patienten mit peri- oder postoperativen Komplikation	12	14,63	7,797%	24,560%

Tabelle 15- Komplikationen beim Primäreingriff. n= 82

Von den in der Literatur beschriebenen häufigen Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen zur Metastasenresektion sind in Würzburg einige, aber nicht alle vertreten gewesen. Insgesamt wurden peri-und postoperative Komplikationen bei 12 Patienten (14,6%) beobachtet, wobei 4 davon zwei verschiedene Komplikationen aufgewiesen hatten, zum Beispiel eine protrahierte Fistelung an der Drainage und einen Pneumothorax. Perioperativ kam es je einmal zu einem Schlaganfall, einer ausgedehnten Nachblutung und einem Weichteilemphysem. Postoperativ wurden am häufigsten, wenn auch nur in 6% aller Fälle, ausgedehnte Pneumothoraces beobachtet. Nachblutungen mit einem Thoraxwandhämatom, Pneumonien und protrahierte Fistelungen traten bei jeweils 2 Patienten auf. Einmal wurde eine pseudomembranöse Colitis nach perioperativer Antibiotikagabe

beobachtet und ein anderes Mal ein Harnwegsinfekt mit Harnverhalt. Nicht aufgetreten sind hingegen Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Nachbeatmung oder Intubationsnotwendigkeit aufgrund von Ateminsuffizienz oder Multiorganversagen. Ein multimorbides Kind hatte postoperativ kurzzeitig eine additive Sauerstoffzufuhr erhalten, dies wird hier auf Grund der als prophylaktisch anzusehenden Maßnahme nicht als Komplikation verstanden. Nach keiner Operation war eine Revision erforderlich und kein Patient verstarb intraoperativ. Ohne jegliche Komplikation waren über vier Fünftel aller Operierten geblieben. Bei 2 dieser 70 Patienten war die Laserchirurgie wegen starken Tumorleidens vorzeitig abgebrochen worden. Die beiden Patienten, die an einer Nachblutung litten, durchliefen eine prothrahierte Genesungsphase, wobei einer davon hohe Entzündungswerte aufwies und nachfolgend eine Pneumonie entwickelte. Der zweite Patient wurde nach Auftreten des Thoraxwandhämatoms kreislaufinstabil und benötigte eine Transfusion von 5 Erythrozytenkonzentraten.

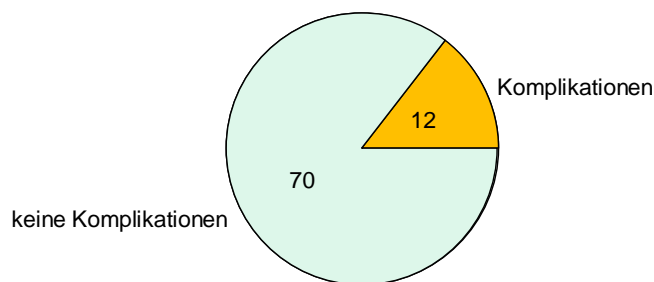


Abbildung 10- Komplikationen während der und nach den Primäreingriffen aller 82 Patienten

3.5.2 Hospitalisationszeit in der postoperativen Phase

Die Aufenthaltsdauer in der Klinik – inklusive der Zeit nach Verlegung auf eine andere Station – lag zwischen 4 und 23 Tagen, im Mittel bei $9,8 \pm 2,9$ Tagen. Der Median der Aufenthaltsdauer betrug 9 Tage mit einem 68%-Konfidenzintervall von 8 bis 11 Tagen. Bei dieser Aufzählung sind nur jeweils die Primäreingriffe der 82 Patienten berücksichtigt. Bei den 24 Patienten, die im Verlauf beidseitig operiert wurden, gab es keinen Unterschied zwischen der Dauer der zwei postoperativen Hospitalisationsphasen. Nach der zweiten Metastasektomie blieben die Patienten zwischen 5 und 48 Tage, im Mittel 12 Tage bei einem Median von 9 Tagen in der Klinik (68%-CI von 8 bis 14 Tagen). Grund für den 45-tägigen Aufenthalt eines Patienten war eine persistierende Fistelung an der Thoraxdrainage.

3.5.3 Komplikationen und Nebendiagnosen

Pulmonal vorbestehende Nebenerkrankungen hatten keine Auswirkungen auf die peri- oder postoperative Komplikationsrate.

3.5.4 Komplikationen und Vortherapie

Es waren keine Zusammenhänge zwischen verschiedenen Vortherapien der Patienten und peri- oder postoperativen Komplikationen zu erkennen. Ein Pneumothorax wurde bei thoraxchirurgisch voroperierten Patienten nicht häufiger beobachtet als bei nicht voroperierten.

3.5.5 Komplikationen und Ausmaß des laserchirurgischen Eingriffs

		n	MW	ST	p _U
Schnitt-Naht-Zeit [h]					
Komplikationen generell	ja	12	2,78	1,03	0,028*
	nein	70	2,15	0,80	
Zahl operierte Segmente					
Komplikationen generell	ja	10	3,90	1,60	0,081
	nein	66	3,00	1,59	
perioperative Komplikationen	ja	2	6,00	1,41	0,022*
	nein	74	3,04	1,55	

Tabelle 16 - Komplikationen und Operationsdauer, Laserenergie

Eine signifikante Differenz der Operationszeiten ist sichtbar zwischen Patienten mit und ohne Komplikationen, wobei bei den letzteren die Operation im Mittel 2 Stunden und 9 Minuten, also 38 Minuten kürzer dauerte.

Bei 4 Patienten, bei denen während der Laseroperation zusätzlich Rundherde in konventioneller Technik mit dem Stapler oder einem Gefäßklammergerät entfernt wurden, gab es 2 (50%) mit perioperativen Komplikationen, wovon bei einem die erhöhte Blutungsneigung als Komplikation zum Einsatz der Gefäßklammern geführt hat. Bei den übrigen 78 Patienten trat nur einmal (1%) eine perioperative Komplikation auf.

Bei 6 Patienten sind keine Angaben zur Anzahl der befallenen Lungenlappen und –segmente bekannt, sie werden in der folgenden Auflistung nicht berücksichtigt. Bei den üb-

rigen 76 fiel auf, dass Eingriffe größeren Ausmaßes häufiger mit Komplikationen verbunden waren als Operationen bei denen Lungengewebe nur lokal entfernt worden ist. Wenn nur in einem Lungenlappen reseziert wurde, gab es 1/22 (5%) perioperative Komplikationen, wurde in zwei Lappen operiert, dann gab es keine (0/49) perioperativen Komplikationen und bei Resektionen aus drei Lappen traten 2/11 (18%) perioperative Komplikationen auf. Ähnlich verhielt es sich mit der Korrelation der Segmentanzahl zur Komplikationsrate: bei Patienten, bei denen man auf Komplikationen stieß, waren im Mittel mehr Segmente befallen.

3.5.6 Komplikationen bei beidseitig operierten Patienten

		1. Laser- Operation		2. Laser- Operation		beide	
		n	%	n	%	n	%
Komplikationen peri- und postoperativ	nein	21	87,50	14	58,33	14	58,33
	ja	3	12,50	8	33,33	5	20,83
	beide Male					3	12,50
Verwachsungen perioperativ		0		1	4,17	1	4,17
Gerät defekt		0		1	4,17	1	4,17
Pneumothorax postoperativ	nein	21	87,50	19	79,17	19	79,17
	ja	3	12,50	5	20,83	2	8,33
	beide Male					3	12,50
Pneumonie postoperativ	nein	24	100,00	23	95,83	23	95,83
	ja			1	4,17	1	4,17
prothrahierte Fistelung an Drainage		2	8,33	1	4,17	1	4,17
unspezifische Komplikation postoperativ	keine	22	91,67	21	87,50	19	79,17
	Cholangitis			1	4,17	1	4,17
	Harnverhalt			1	4,17	1	4,17

Tabelle 17 - Komplikationen bei zweiseitiger Laser-Operation

Bei der zweiten Operation eines Patienten mit beidseitigem pulmonalem Befall waren mehr Komplikationen aufgetreten als bei der ersten. Postoperativ litt ein Fünftel des Kollektivs an Pneumothoraces, 3 Patienten davon wiederholt. Bei weiteren drei fistelte die Drainage prothrahiert. Die restlichen Komplikationen wie Pneumonie, Cholangitis und Harnverhalt kamen nur einmal vor, eine postoperative Nachblutung, nötige Revision, Multiorganversagen oder Wundheilungsstörungen wurden nicht beobachtet.

Einmalig trat ein technischer Fehler des Lasergerätes auf, welcher zum Umschwenken auf Resektionen mit einem Stapler zwang. Bei einem weiteren Patienten erschwerten starke Verwachsungen den Operationsverlauf und führten zu erhöhtem Blutverlust.

Unter Berücksichtigung sowohl der einseitigen als auch der beidseitigen Primäreingriffe hatten über 80% der Patienten keinerlei Komplikationen.

		n	%
Komplikationen generell	keine	62	81,58
	einmal	11	14,47
	beide Male	3	3,95
perioperativ	keine Komplikation	74	97,37
	Nachblutung	1	1,32
	Schlaganfall	1	1,32
Nachblutung postoperativ	nein	74	97,37
	ja, einmal	2	2,63
Wundheilungsstörungen	nein	76	100,00
	ja	0	0,00
Nachbeatmung erforderlich	nein	76	100,00
	ja	0	0,00
Ateminsuffizienz	nein	76	100,00
	ja	0	0,00
Pneumothorax	nein	70	92,11
	ja, einmal	3	3,95
	zweimal	3	3,95
Pneumonie	nein	73	96,05
	ja	3	3,95
Prothrahierte Fistelung	nein	73	96,05
	ja	3	3,95
unspezifische Komplikationen	keine	73	96,05
	Harnwegsinfekt/Harnverhalt	2	2,63
	Cholangitis	1	1,32
Revisionseingriff erforderlich	nein	76	100,00
	ja	0	0,00
Multiorganversagen	nein	76	100,00
	ja	0	0,00

Tabelle 18 - Komplikationen der ein- und zweiseitigen Laseroperationen zusammengefasst. n = 76. Die Werte wurden gerundet

Tabelle 18 listet die vorkommenden Schwierigkeiten zusammengefasst auf. Es gibt 6 Patienten, deren zweite Seite nicht in Lasertechnik sondern konventionell operiert worden ist. Da über diesen zweiten Eingriff keine Informationen vorliegen werden diese Patienten nicht berücksichtigt, die Prozentsätze in der Tabelle gehen von einem Kollektiv mit 76 Personen aus. Nach den 6 Operationen, bei denen eine zweite Operation konventionell

war, gab es bei der Laseroperation folgende zwei Komplikationen: einmal ein Weichteilemphysem sowie einmal einen Pneumothorax.

3.5.7 Postoperativer Verlauf

Es ist anzumerken, dass durch die schriftliche Befragung der Haus- und Fachärzte nicht über alle Personen Informationen einzuholen waren, die Problematik wurde in Kapitel 2.1 erörtert. Die folgenden Tabellen und Prozentangaben beziehen sich deswegen immer nur auf eine Anzahl n der Patienten, die um die Anzahl der fehlenden Angaben geringer ist als 82.

		Anzahl	%	Summe	%-Summe
Lungenfunktion	0= gar nicht beeinträchtigt	5	11,90	5	11,90
	1= minimal beeinträchtigt	15	35,71	20	47,62
	2= wenig beeinträchtigt	11	26,19	31	73,81
	3= merklich beeinträchtigt	6	14,29	37	88,10
	4= stark beeinträchtigt	1	2,38	38	90,48
	5= sehr stark beeinträchtigt	4	9,52	42	100,00
	<i>fehlende Angabe</i>	40	–	–	–
Lebensqualität	sehr gut	10	25,00	10	25,00
	gut	12	30,00	22	55,00
	mittel	8	20,00	30	75,00
	schlecht	5	12,50	35	87,50
	sehr schlecht	5	12,50	40	100,00
	<i>fehlende Angabe</i>	42	–	–	–
Nachsorge	¼ jährlich	13	35,14	13	35,14
	½ jährlich	13	35,14	26	70,27
	jährlich	5	13,51	31	83,78
	alle 2 Jahre oder seltener	1	2,70	32	86,49
	Keine Nachsorge	5	13,51	37	100,00
	<i>fehlende Angabe</i>	45	–	–	–

Tabelle 19 - Befinden im Nachsorgezeitraum. $n = 82$.

Zusammenfassend gaben 73,8% der antwortenden Kollegen die postoperative Lungenfunktion ihrer Patienten auf einer Skala von 0 bis 5 als 0 bis 2, also gar nicht bis wenig beeinträchtigt an, bei den restlichen 26,2% wurden merkliche bis sehr starke Beeinträchtigungen festgestellt. In über der Hälfte der Fälle empfanden die Befragten die Lebensqualität der Operierten im Nachhinein als gut oder sehr gut, knapp ein Fünftel wurde als „mittel“ und ein Viertel als „schlecht“ oder „sehr schlecht“ eingestuft. Fast

60% der Patienten erschien regelmäßig alle 3 bis 6 Monate bei ihrem Hausarzt zur vorgeschriebenen Nachsorge. 5 der 45 beobachteten Erkrankten kamen nur einmal im Jahr und 6 Personen kamen einmal in zwei Jahren oder gar nicht.

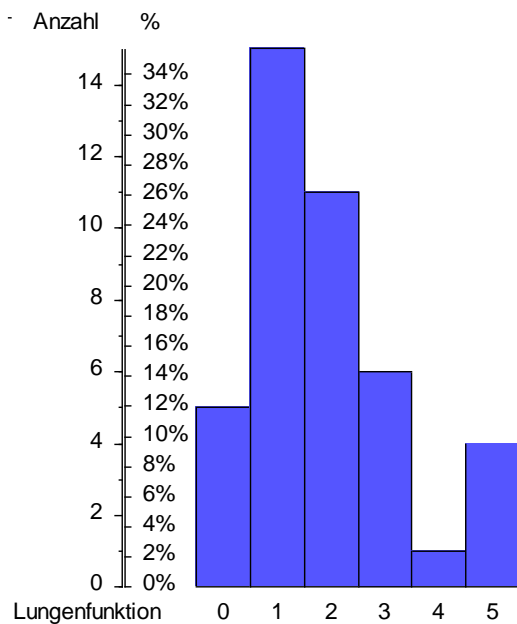


Abbildung 11- Beeinträchtigung der postoperativen Lungenfunktion.

0 = gar nicht beeinträchtigt, 5 = sehr stark be-

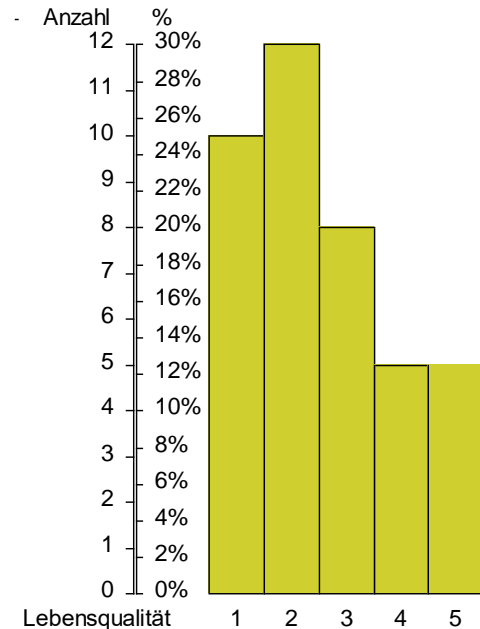


Abbildung 12 – postoperative Lebensqualität

1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = mittel, 4 = schlecht, 5 = sehr schlecht.

Es gab viele Patienten, die im Verlauf noch mehrere therapeutische Maßnahmen in Anspruch nahmen, wie immer wieder rekurrende Zyklen von Chemotherapie was bei einem Drittel der Fall war. Über die Hälfte, nämlich 61% der Patienten schlossen keine weiteren Maßnahmen an eine eventuelle adjuvante Therapie an, nur 7 wurden wiederholt bestrahlt. Nur ein Zehntel der Patienten erhielt Therapien mit Immunmodulation, Hormonen oder Tyrosinkinasehemmern.

Es gibt 23 Patienten bei denen keine Informationen über den Verlauf der Krankheit nach der Operation vorliegen und somit auch keine Angaben über pulmonale Rezidive nach der letzten an der Universitätsklinik Würzburg durchgeführten Laseroperation getroffen werden kann. Von den 59 Übrigen wurden bei 33 Personen, also in über der Hälfte der Fälle, keine neuen suspekten Lungenrundherde diagnostiziert. Bei weiteren 17 Patienten waren Rezidive der Lungen bekannt und zum Zeitpunkt der Befragung der Hausärzte noch vorhanden, bei zwei war der Status unbekannt. Durch eine Nachopera-

tion wurde bei 7 Patienten mit im Verlauf diagnostizierten Metastasen die Rezidivfreiheit erreicht. Weitere Eingriffe, die eventuell nicht an der Universität Würzburg durchgeführt worden sind, können bei 5 Personen nicht ausgeschlossen werden.

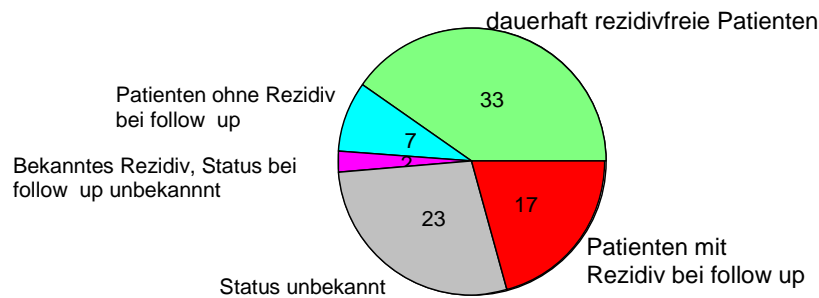


Abbildung 13 - Anteil der rezidierten pulmonalen Metastasierung nach dem letzten laserchirurgischen Eingriff. n = 82

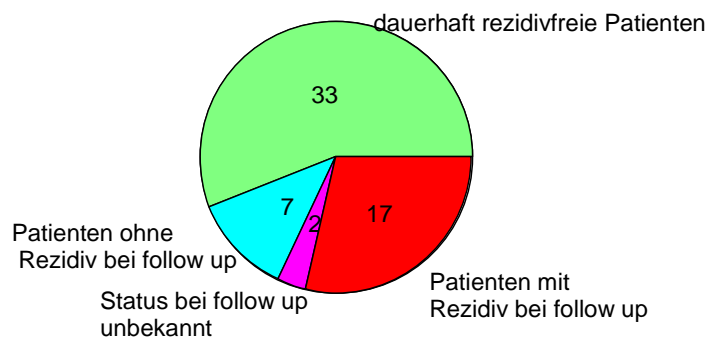


Abbildung 14 - Anteil der rezidierten pulmonalen Metastasierung nach dem letzten laserchirurgischen Eingriff ohne die unbekanntten Fälle. n = 59

Es gab insgesamt 9 nachträgliche Metastasenresektionen, alle wurden in Lasertechnik durchgeführt. Dadurch erhielten 4 Personen, die durch vorherigen beidseitigen Befall jeweils zwei Thorakotomien hinter sich hatten, ihren dritten Eingriff. Bei zwei Patienten war es der zweite Eingriff und ein junges Mädchen stand noch 3 Folgeoperationen nach einem beidseitigen Primäreingriff, also insgesamt 5 Thorakotomien zur pulmonalen Metastasenresektion durch.

3.5.8 postoperativer Verlauf und demographische Variablen

Patienten mit „sehr guter“ Lebensqualität im Nachsorgezeitraum waren im Mittel 41 Jahre alt und somit deutlich jünger als die gemittelt 64 Jahre alten, als „sehr schlecht“ eingestuften Personen. Die Gruppen mit einer guten, mittleren und schlechten Lebensqualität unterschieden sich nicht wesentlich vom Alter. Weder das Geschlecht noch eine Rezidivierung der pulmonalen Streuung hatten Einfluss auf das postoperative Befinden.

3.5.9 pulmonale Rezidive nach uni- und bilateralen Primäreingriffen

Bei geplant zweiseitig thorakotomierten Patienten gab es signifikant mehr Rezidive im Verlauf. Während Patienten ohne erneute pulmonale Metastasen im Verhältnis viermal häufiger nur einseitigen Befall aufgewiesen hatten, gab es bei den Personen mit Rezidiven nur doppelt so viele einseitig wie beidseitig operierte. Bei 5 beidseitig operierten Patienten traten postoperativ Lungenfiliae auf, die durch eine erneute Resektion beseitigt werden konnten. In der anderen Gruppe war dies nur bei zwei Personen der Fall, somit waren über 70% der im Verlauf wiederholt pulmonal operierten Patienten aus der Gruppe der Personen mit anfänglich beidseitigem Befall.

3.5.10 postoperativer Verlauf und laserchirurgische Operation

Es gab einen Zusammenhang zwischen der postoperativen Lebensqualität und der Anzahl der resezierten Rundherde wie auch der Anzahl befallener Segmente. Bei Patienten deren Befinden von den Hausärzten als „mittel“ und „schlecht“ beurteilt wurde, hatte man zuvor im Mittel 8 Herde aus 4 Segmenten und 12 Herde aus 6 Segmenten entfernt. Als „sehr gut“ und „gut“ eingeschätzte Personen hatten im Schnitt nur 5 Herde in zwei Segmenten und 6 Herde in 4 Segmenten aufgewiesen. Der Unterschied war mit $p=0,039$ signifikant. Herausgestochen waren aus dieser Gruppe 4 Patienten, die im Mittel nur 2,5 Rundherde aus zwei Segmenten entfernt bekommen hatten, deren Lebensqualität als „sehr schlecht“ eingestuft worden war. Rezidivierend an pulmonalem Befall leidende und aus diesem Grund wiederholt operierte Personen des Kollektivs hatten in den jeweils ersten beiden Eingriffen im Mittel mehr Herde, nämlich 7 und 12 pro Person, aus 4 und 7 Segmenten reseziert bekommen, als diejenigen ohne Rezidive. Hier belief sich die mittlere Anzahl entfernter Herde auf 6 Stück aus 3 Segmenten. Entsprechend der

größeren Menge resezierter Lungengewebsstücke hatten die Personen, die später einen Rückfall der Krankheit erlitten, länger andauernde Operationen mit höherem Laserenergieverbrauch. Wie in Tabelle 14 beschrieben, gibt es eine Korrelation zwischen der Anzahl resezierter Herde und der darunter histopathologisch nachgewiesener Metastasen. Auf dieser Korrelation bauend gelten oben beschriebene Tendenzen ebenso für bestätigte maligne Geschwülste: Bei Patienten mit besserer Lebensqualität und ohne weitere Radio- oder Chemotherapie wurden im Mittel weniger Metastasen gefunden als bei denen mit mittlerer oder schlechter Lebensqualität und/oder zusätzlich konservativer Behandlung. Personen, die an einem Rezidiv litten, hatten im Verlauf bei den jeweils ersten Eingriffen mehr Filiae als rezidivfreie und nicht wiederholt operierte Patienten.

3.5.11 Postoperativer Verlauf und histopathologische Befunde

Auffällig war, dass die postoperative Lungenfunktion von 85% der Patienten bei denen der histopathologische Befund einen Resektionsgrad 0 bestätigt hat, als gar nicht bis wenig beeinträchtigt beschrieben wurde. Im Gegensatz dazu hatten 62% der mikro- oder makroskopisch inkomplett metastasektomierten Patienten eine merklich bis stark beeinträchtigte Funktion der Lunge aufgewiesen. Personen, bei denen keine malignen Tumorzellen in den entnommenen Präparaten gefunden wurden, hatten eine sehr gute bis mittlere Lebensqualität, mit Ausnahme von einem Fall nie eine adjuvante Therapie und nur in einem Sechstel der Fälle ein Rezidiv erlitten. Sie waren auch signifikant seltener zu Nachkontrollen bei ihren weiterbehandelten Ärzten. Dagegen wiesen Patienten bei denen maligne Tumorzellen in der Lunge (vitale und avitale, nach regressiver Veränderung) nachgewiesen worden waren in knapp der Hälfte der Fälle auch eine sehr gute bis gute Lebensqualität auf. Schlecht bis sehr schlecht fühlte sich aber ebenso ein knappes Drittel. Sie nahmen meistens regelmäßige Nachsorgetermine im Abstand von 3 bis 6 Monaten wahr. Fast die Hälfte wurde im Verlauf konservativ durch Radiatio oder Chemotherapie behandelt und ebenso eine Hälfte erlitt einen Rückfall der Tumorstreuung in die Lunge.

3.6 Outcome

In diesem Kapitel werden 60 Patienten beschrieben, bei denen in der histopathologischen Untersuchung maligne Tumorzellen in den pulmonalen Filiae nachgewiesen worden sind.

Die 22 Patienten ohne Verdacht auf Malignität in den Gewebeproben werden nicht zu den Überlebensraten hinzugezählt um die Ergebnisse nicht zu verfälschen. Die Beobachtungszeit lag zwischen 7 Tagen und 7,5 Jahren und betrug im Mittel $40,8 \pm 31,7$ Monate, der Median war 44.8 Monate mit einem 68%-Konfidenzintervall von 1,9 bis 78,4 Monaten. Die Überlebensraten aller 60 beobachteten Patienten lagen nach einem Jahr bei 78,9%, nach drei Jahren bei 62,7% und nach 5 Jahren bei 46,3%.

3.6.1 Gesamtüberleben

Ein Patient verstarb innerhalb 30 Tagen nach der ersten Laser-Operation. Innerhalb der Beobachtungszeit verstarben 30 Patienten, 16 von 52 nach einer einseitigen Operation, 11 von 24 nach zweizeitigen Operationen beider Seiten und 3 von 6 nach einer doppelten Operation, von der ein Eingriff in konventioneller Technik durchgeführt worden war.

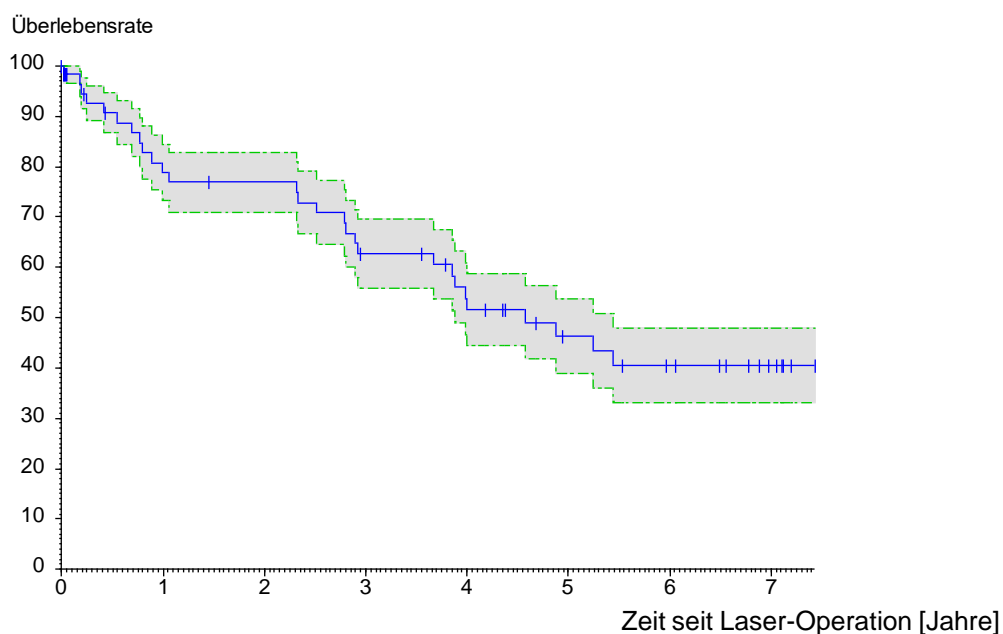


Abbildung 15 – Gesamtüberleben

Abbildung 15 zeigt die Überlebensrate nach pulmonaler Metastasektomie mittels Laser als Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten. Die mittlere Linie ist die Überlebensrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Überlebensrate nach oben und unten. Die Strichlein markieren Patienten, deren Beobachtungszeit endete. Die Berechnung erfolgte nach Kaplan und Meier.

3.6.2 Überleben nach Vortherapie

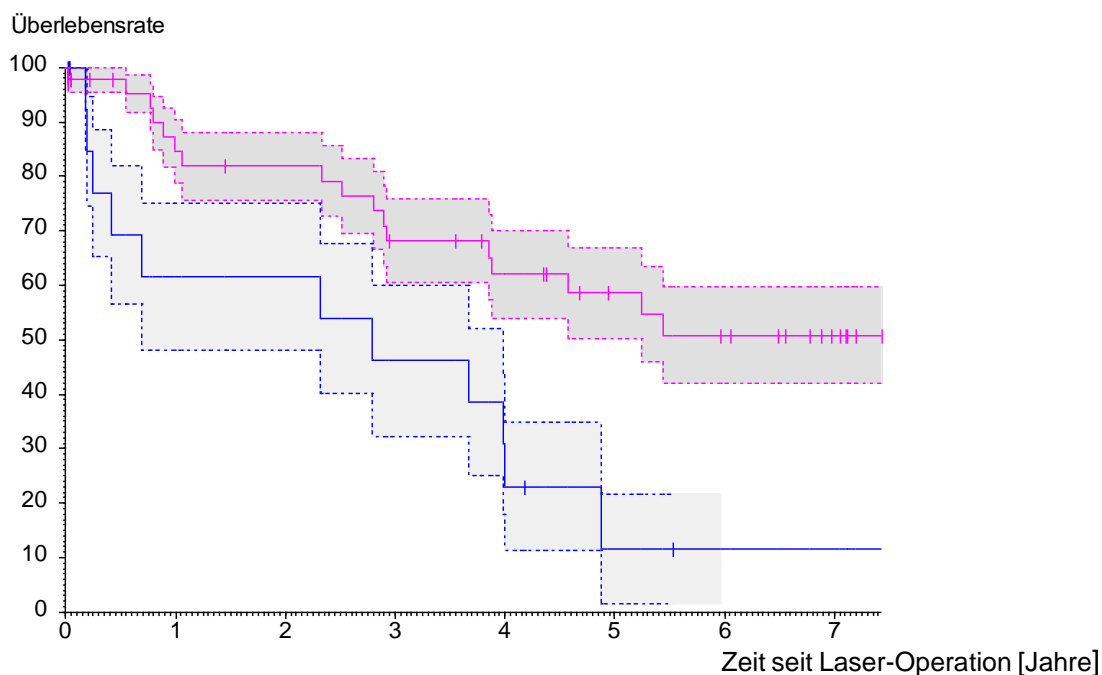


Abbildung 16 - Vortherapie und Überlebensrate. — = ohne Vortherapie, — = mit Vortherapie

Abbildung 16 zeigt den Anteil der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, abhängig von stattgefundenener Vortherapie. Patienten, die durch die blaue Kurve dargestellt werden, erhielten keinerlei zusätzliche Therapie im Voraus. Patienten symbolisiert durch die rote Kurve wurden voroperiert oder erhielten eine Radiatio und/oder Chemotherapie. Die gepunkteten Linien begrenzen das 95%-Konfidenzintervall, die Strichlein markieren Patienten, deren Beobachtungszeit endete. Die Berechnung erfolgte nach Kaplan und Meier.

Signifikante Unterschiede ($p=0,0048$ im log-rank-Test) konnte man sehen bei Patienten, die vortherapiert worden sind, gegenüber den Personen, bei denen keinerlei vorherige Behandlungen angewendet worden waren, wobei die Letzteren nur etwas mehr als ein Viertel aller Beobachteten ausmachen. Von den 44 vorbehandelten Personen waren nach einem Jahr noch 84,5% am Leben, nach 3 Jahren noch 68,2% und nach 5 Jahren 58,6%. Dahingegen überlebten im Vergleichskollektiv nur 61% das erste Jahr, nur 46% das dritte Jahr und nur 11,5% das fünfte Jahr.

3.6.3 Überleben nach uni- oder bilateralem pulmonalem Befall

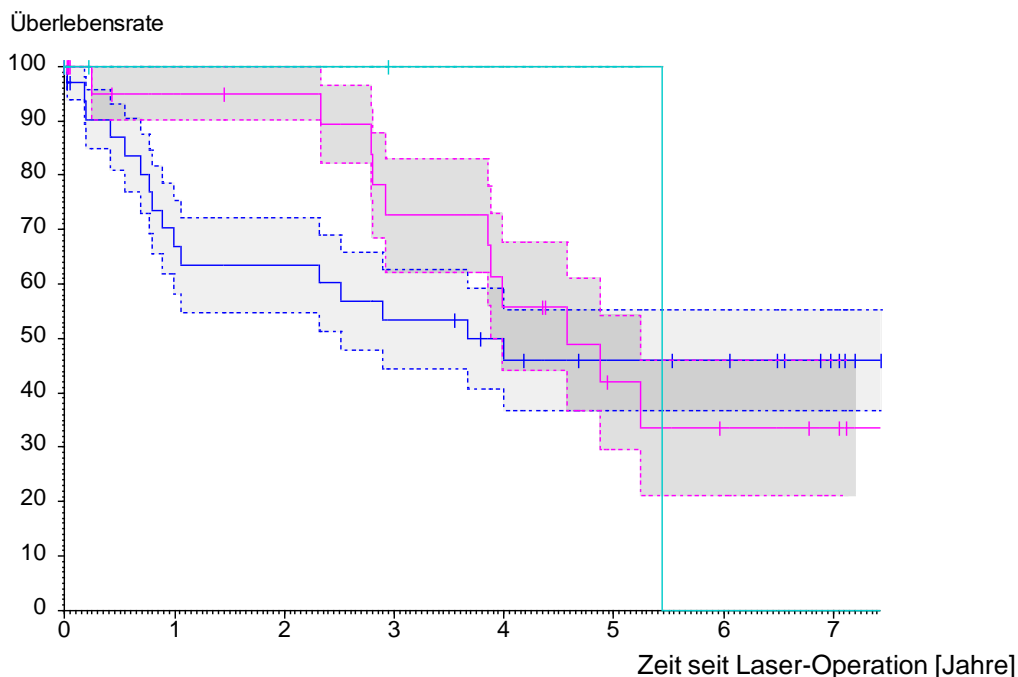


Abbildung 17 - Überlebensrate bei ein- oder beidseitiger laserchirurgischer Operation.
 — = einseitige Laseroperation, — = zweiseitige Laseroperation, — = zweite Operation konventionell.

Abbildung 17 zeigt den Anteil der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzu- lesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach einseitiger oder beiseitiger Pri- märeoperation. Die gepunkteten Linien begrenzen das 95%-Konfidenzintervall, die Strich- lein markieren Patienten, deren Beobachtungszeit endete. Die Berechnung erfolgte nach Kaplan und Meier.

Der Vergleich des Überlebens von Patienten mit multiplen Metastasen in beiden Lungen mit den nur einseitig Befallenen fällt je nach Beobachtungszeitraum unterschiedlich aus. In den ersten 4 Jahren nach der Operation fallen die Überlebensraten zu Gunsten der beidseits resezierten Personen höher aus, mit 95% nach einem Jahr und 72,6% nach 3 Jahren im Gegensatz zu 67% Überlebenden in der Gruppe der einseitig Operierten nach einem Jahr und 53,5% nach 3 Jahren. Ab dem vierten postoperativen Jahr bleibt die Über- lebenskurve der Patienten mit nur einem Eingriff konstant bei 46,1% während in der an- deren Gruppe nach fünf Jahren nur noch 42% der Personen leben, mit einer weiter fallen- den Tendenz. Die Unterschiede sind mit $p=0,71$ im log-Rank-Test allerdings nicht signi- fikant. Drei in Lasertechnik und konventionell operierte Patienten haben 5 Jahre post- operativ gelebt und sind im sechsten Jahr verstorben.

3.6.4 Überleben nach Anzahl der pathologisch nachgewiesenen Lungenmetastasen

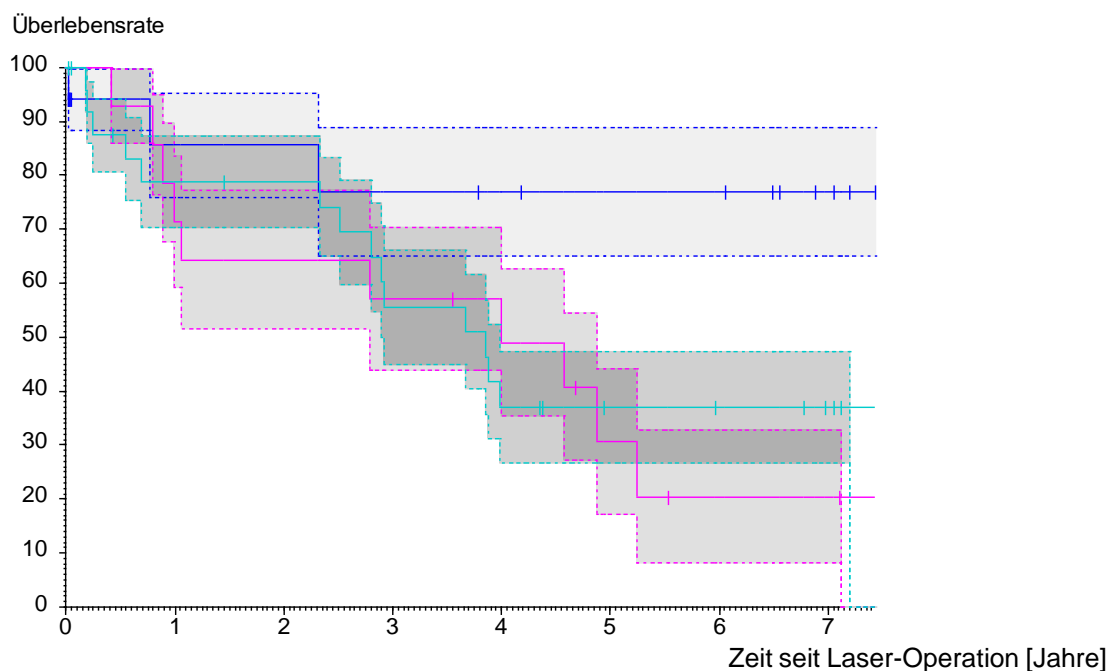


Abbildung 18 – Überlebensrate nach Anzahl der malignen Herde. $n = 57$

— = eine Metastase, — = 2 bis 3 Metastasen, — = 4 und mehr Metastasen

Abbildung 18 zeigt den Anteil der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach Zahl der histopathologisch nachgewiesenen Metastasen. Die gepunkteten Linien begrenzen das 95%-Konfidenzintervall, die Strichlein markieren Patienten, deren Beobachtungszeit endete. Die Berechnung erfolgte nach Kaplan und Meier.

Einen signifikanten Unterschied (mit $p=0,042$) sieht man auch im Überleben von Patienten mit nur einer singulären Metastase im Vergleich zu Personen mit 2 und 3 malignen Herden. Während die erste Gruppe Überlebensraten von 85,6% nach einem Jahr und 77% nach drei und 5 Jahren aufweist, lebten von der zweiten Gruppe im gleichen Zeitraum nur noch 71,4%, 57,1% und 30,6%. Zwischen Patienten mit zwei oder drei und 4 oder mehr Metastasen gibt es keine nennenswerten Unterschiede. Die Überlebenskurve der Gruppe von Patienten mit multiplem Befall sinkt zunächst minimal steiler ab als diejenige der zuerst genannten, das 5 Jahres-Überleben ist mit 37% jedoch sogar geringfügig besser. Interessanterweise gibt es keinen signifikanten Überlebensnachteil, wenn man singulären Befall mit multiplem Befall von 4 oder mehr Filiae pro Patient vergleicht ($p=0,087$).

3.6.5 Überleben und Resektionsgrad

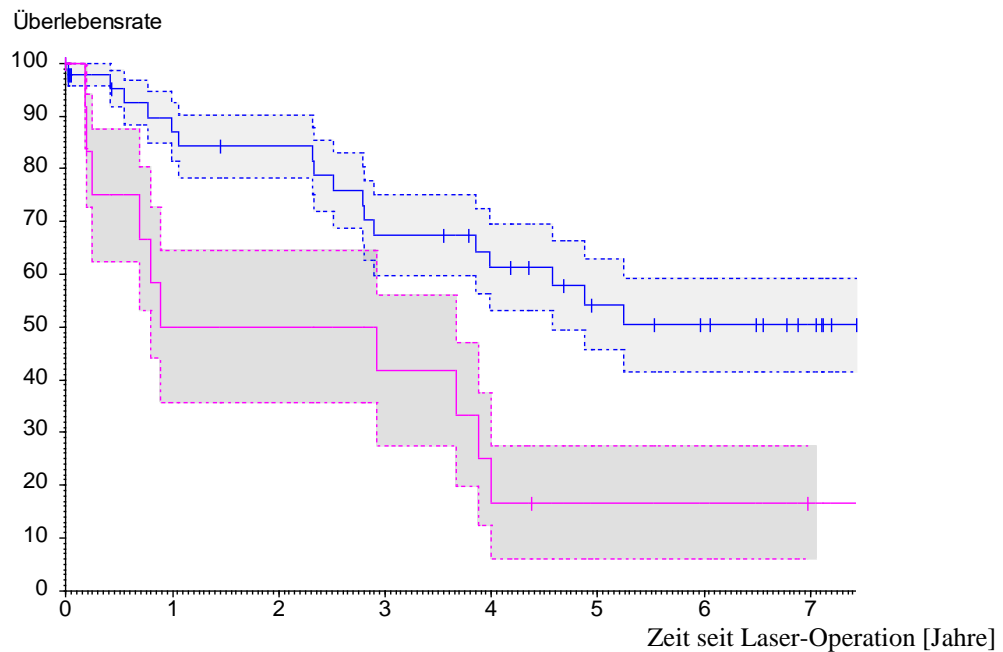


Abbildung 19 - Überlebensrate nach Resektionsgrad — = R0, — = mindestens einmal R1 oder R2

Abbildung 19 zeigt den Anteil der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzu-
lesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach Resektionsgrad. Die gepunkteten
Linien begrenzen den 95%-CI, die Strichlein markieren Patienten, deren Beobachtungs-
zeit endete. Die Berechnung erfolgte nach Kaplan und Meier.

Patienten, bei denen ein Resektionsgrad 0 bei der Operation erreicht worden ist, lebten
signifikant länger als Patienten, die als R1 oder R2 eingestuft worden waren postoperativ.
Die Überlebensraten der ersten Gruppe nach einem, drei und fünf Jahren waren mit 87%,
67% und 54% deutlich höher als bei der zweiten Gruppe, bei der nur noch jeweils 50%,
41% und 16,7% zu diesen Zeitpunkten lebten.

4 Diskussion

4.1 Historische Entwicklung und Wandlung der pulmonalen Metastasektomie

Die operative Versorgung sekundärer Neoplasien der Lungen ist ein weithin anerkanntes Verfahren, obwohl zurzeit keine klaren, allgemein gültigen Leitlinien bezüglich der Indikationsstellung existieren. Eine Empfehlung zur pulmonalen Metastasenresektion findet sich in den Leitlinien für die Behandlung von kolorektalen Karzinomen [44] und von Osteosarkomen [45] wieder, in andere Leitlinien wurde sie auf Grund mangelnder Evidenz noch nicht aufgenommen [46].

Dabei schreibt die pulmonale Metastasektomie mittlerweile seit über hundert Jahren Geschichte. Im Jahr 1882 entfernte der Wiener J. Weinlechner zum ersten Mal im Rahmen einer Sarkomoperation an einer Rippe gleichzeitig befallenes Lungengewebe [47]. Es folgten weitere Berichte über Resektionen einzelner pulmonaler Metastasen im ersten Drittel des 20. Jahrhunderts. Barney und Churchill gelten als die ersten Autoren, die 1939 die Therapie eines Patienten mit pulmonal metastasiertem Nierenzellkarzinom mittels Nephrektomie und Lobektomie beschrieben und sein daraufhin folgendes, 23-jähriges Überleben dokumentierten [21] [48]. Ihr Erfolg trug zur Verbreitung der pulmonalen Metastasektomie bei. Diese wurde zunächst nur bei streng ausgewählten Patienten durchgeführt, bei denen folgende zwei Kriterien zutraten: Vorliegen einer solitären Metastase und langes tumorfreies Intervall nach erfolgreicher Behandlung des Primärtumors. Zum Ende der 60er Jahre hin gewannen neue Therapiekonzepte die Oberhand: die Chemotherapie fand Einzug in die Onkologie und man fing an, auch multiple pulmonale Absiedlungen bei Patienten operativ zu entfernen. Martini et al konnten 1971 in einer Studie an Patienten mit Osteosarkomen nach pulmonaler Metastasenresektion ein statistisch signifikantes, höheres 5-Jahres-Überleben nachweisen im Vergleich zu einem Patientenkollektiv, bei dem keine Operation durchgeführt worden ist. Somit war der Grundstein für einen kurativen Ansatz durch operative Eingriffe gelegt und die Indikationskriterien wurden kontinuierlich erweitert, zunächst bei Sarkomen und später auch bei allen anderen Tumorentitäten [49, 50]. Von großer Bedeutung für die Forschung auf diesem Gebiet war 1991 die Gründung des *International Registry of Lung Metastases* („IRLM“), einer Institution, die von 18 renommierten Tumorzentren aus Europa, Kanada und den Vereinigten Staaten, Daten von insgesamt 5.206 Fällen pulmonaler Metastasektomie zusammentrug und aus-

wertete. Die 1997 von Pastrino et al publizierte Ergebnisse ergaben bei kompletter Resektion maligner pulmonaler Herde ein 5-Jahres-Überleben von 36 %, ein 10-Jahres-Überleben von 26% und ein 15-Jahres-Überleben von 22%. Dabei waren 43,4% der vorkommenden Primärtumoren epithelialen Ursprungs, 41,7% Sarkome, 6,9% Keimzelltumoren und 6,3% Melanome. Im Mittel lebten Patienten postoperativ 35 Monate bei vollständiger (R0) Resektion. Auf Grund der Ergebnisse konnte man darauf schließen, dass die Faktoren Keimzelltumor als Ursprungsepithel, tumorfreies Intervall von über 36 Monaten und solitäre Metastase, günstige Prognosefaktoren sind. Es wurde beschrieben, dass die operative Entfernung von Lungenmetastasen ein sicheres und potentiell kuratives Verfahren darstellt. Außerdem wurde anhand der erhobenen Daten ein, auf belegten Prognosekriterien basierendes, Klassifikationssystem für die verschiedenen Tumorentitäten konzipiert, um Ärzte bei der zukünftigen Indikationsstellung zu unterstützen [41]. Bis heute mangelt es an ausreichend prospektiven, randomisierten Studien, die den Überlebensvorteil mancher Patienten eindeutig und alleine der operativen Entfernung pulmonaler Herde zuschreiben. Da laut dem IRLM das 5-Jahres-Überleben der Patienten, bei denen eine komplette Resektion erreicht worden ist, mit 36% deutlich höher lag als das der Patienten mit R1 oder R2 Operationen mit 13%, geht man seitdem davon aus, dass eine erfolgreiche Operation einen Vorteil schafft. Deshalb hat die Metastasenresektion mittlerweile Einzug in gebräuchliche Therapieschemata deutscher Kliniken erhalten. Als wichtigster prognostischer Faktor in Bezug auf das Langzeitüberleben gilt weiterhin eine komplette Resektion des Tumorgewebes, sowohl des Primarius wie auch dessen Filiae [51]. Auch eine niedrige Anzahl der Metastasen wird häufig als unabhängiger, prognostisch günstiger Faktor angeführt [41].

Laut Angaben der europäischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie („ESTS“) finden circa 14,3% aller resezierenden Lungeneingriffe wegen pulmonaler Metastasen extrathorakaler Neoplasien statt [52]. Im Jahr 2009 wurden in Deutschland laut statistischem Bundesamt 137.937 Patienten wegen Lungenneoplasien operiert [53]. Wenn man den prozentualen Anteil der ESTS als Rechenbasis nimmt, führen Chirurgen in Deutschland heutzutage also ungefähr 20.000 Lungenmetastasenresektionen pro Jahr durch. Es gibt noch keinen allgemeinen Konsensus über die beste Resektionstechnik bei sekundären Neoplasien der Lunge. Kliniken operieren nach hauseigener Überzeugung mit verschiedenen Geräten. Über 89% der im Jahr 2008 befragten europäischen Thoraxchirurgen entfernten pulmo-

nale Metastasen extrathorakaler Tumore durch atypische Keilresektion. 82,2% verwendeten dabei einen chirurgischen Stapler, 32,2% einen Elektrokauter, 24,7% nähten per Hand und 12,3% der Operateure bedienten sich eines Lasers. Einige nutzten mehrere der oben genannten Geräte, abhängig von der individuellen Situation [36].

In den letzten Jahren wurden etliche Studien publiziert, die die Resektionen unterschiedlicher Tumore dokumentieren und die Langzeitergebnisse auswerten. Einige davon sind in nachfolgender Tabelle beispielhaft erwähnt:

Autor	Jahr	Patientenzahl	Tumorentität	5-Jahres – Überleben(%)	Medianes Überleben (Monate)
Piltz et al [54]	2002	105	Nierenzellkarzinom	40,0	43
Suri et al[55]	2005	93	Malignes Histiozytom	22,0	21
Welter et al [56]	2007	169	Kolorektales Karzinom	39,1	47,2
Diemel et al [57]	2009	85	Osteosarkom	49,7	Keine Angabe
Younes et al [58]	2013	48	Malignes Melanom	36,0	32
Sponholz et al [59]	2014	165	Kolorektales Karzinom	54,0	64

Tabelle 20 - Ausgewählte Studien bei Resektion von pulmonalen Metastasen

4.2 Studiendesign

Im Jahr 2006 wurde die Laserchirurgie an der Universität Würzburg eingeführt. Nach einer halbjährigen Erprobungsphase war das Lasergerät ab Mitte Juni 2006 im Zentrum für Operative Medizin in Würzburg als Laser für Lungenoperationen im Volleinsatz.

Die vorliegende Studie wurde nach den ersten 4 Jahren des Lasereinsatzes begonnen und verfolgt das Ziel, die Ergebnisse der thoraxchirurgischen Abteilung mit den Daten anderer Publikationen, die den Gebrauch des Nd:YAG Lasers der Wellenlänge 1318nm propagierten und Langzeitergebnisse analysierten, zu vergleichen. Der retrospektiven Ana-

lyse liegen die im SAP-System erfassten Krankenakten zugrunde. Auf Patientengespräche konnte aufgrund der detaillierten Dokumentation verzichtet werden. Da die Rücklaufquote der Fragebögen an nachbehandelnde Ärzte mit 74,4 % ausgesprochen hoch war, konnte auch der post-klinische Status verlässlich überprüft werden und somit der Beobachtungszeitraum beträchtlich verlängert werden. Da die Zeit zwischen dem letzten operativen Eingriff im zu untersuchenden Zeitraum und dem Verschicken der Fragebögen an die nachbehandelten Ärzte mindestens 3 Jahre betrug, ergab sich ein Beobachtungszeitraum von 3 bis 7 Jahren bei den einzelnen Personen. Dieser lange Zeitraum unterstützt die Aussagekraft der Ergebnisse für die Überlebensstatistik. Als problematisch stellte sich heraus, dass viele Patienten in der Zwischenzeit wegen Umzug oder Pensionierung der ehemaligen Hausärzte zu anderen Ärzten gewechselt waren und deshalb bei insgesamt 21 Patienten Informationen über den letzten in Würzburg stattgefundenen operativen Eingriff hinaus fehlen. Weil die Angaben über einen rezidierten pulmonalen Befall im Verlauf sehr ungenau waren, war das Auftreten erneuter Metastasen im Beobachtungszeitraum nach der Operation nicht mit der Kaplan-Meier-Methode zu bestimmen. Für die Überlebenszeitanalyse lagen ausreichend Informationen vor, sodass hier die Kaplan-Meier-Methode angewendet wurde. Beim gewählten Studiendesign war es nicht immer möglich fehlende Daten nachträglich zu erheben. In einigen Fällen halfen Dokumente anderer Kliniken, bestehende Lücken zu füllen, zum Beispiel Daten aus der Kinderklinik bei direkt nach der Operation dorthin verlegten, erkrankten Kindern. Es sei noch vermerkt, dass Fehler beim Erfassen der Daten durch Dritte vor mehreren Jahren nicht ausgeschlossen werden können. Die Ergebnisse der Studie sollen also Hypothesen generieren, die im Nachhinein weiter verfolgt werden könnten, es werden jedoch keine endgültigen Beweise erwartet. Für Letztere wären prospektive, randomisierte Studien notwendig, die jedoch, wie schon vorher angemerkt, aus ethischen Gründen nicht durchführbar erscheinen. Bei der Literaturrecherche fiel auf, dass Studien anderer Autoren mit ähnlicher Thematik ebenfalls alle als retrospektive Fallanalysen angelegt worden waren.

4.3 Diskussion der relevanten Ergebnisse

4.3.1 Primärtumor

In Bezug auf die in Kapitel 1.2 beschriebene Tendenz vieler Tumore zuerst und häufig ausschließlich in die Lunge zu metastasieren, lässt sich im vorliegenden Patientenkollektiv Folgendes erkennen: In fast 30% der Fälle wurde bereits bei der Erstdiagnose der Krebserkrankung eine Streuung in die Lunge entdeckt. Von den 20 Patienten, bei denen im ersten Staging der Nachweis einer Fernmetastasierung erbracht worden ist, hatten 19 pulmonale Herde, nur bei einem war ein anderes Organ als die Lunge zuerst befallen. In über 60% wurde eine pulmonale Filialisierung innerhalb des ersten Jahres beobachtet, nur bei 2 Patienten dauerte es über 18 Monate. **Wie bereits bekannt belegen auch diese Ergebnisse, dass die Lunge das bevorzugte Metastasierungsorgan und erstes Aufnahmefeld für zirkulierende Tumorzellen ist.**

Unterschiede zwischen den 4 Gruppen der Primärtumore verschiedenen Ursprungs ergaben sich in mehreren Aspekten, unter anderem beim Betrachten der Streuungswege. Bei keinem der an Sarkomen oder Keimzelltumoren Erkrankten wurde ein maligner Lymphknotenbefall festgestellt, was mit der bevorzugten hämatogenen Metastasierung dieser Tumore zusammenhängt. Die meisten befallenen Lymphknotenstationen wurden bei Patienten mit Primärtumoren epitheloiden Ursprungs gefunden, gefolgt von denen mit malignen Melanomen. **Dies entspricht ebenfalls der Neigung einzelner Krebsarten zu verschiedenen Streuungswegen:** Karzinome und maligne Melanome streuen häufig schnell lymphogen. Eine genauere Differenzierung mit Untersuchung des Outcome bei zum Beispiel Kolorektal- oder Nierenzellkarzinomen war in dieser Studie auf Grund der zu geringen Zahl der jeweiligen Gruppen nicht sinnvoll.

Ein weiterer Faktor, der bei den verschiedenen Primärtumorgruppen unterschiedlich ausfiel, war das **Behandlungsschema der Vortherapie**. Es wurde beobachtet, dass die vorangegangene Radio-Chemotherapie, abhängig vom Zelltyp des Primärtumors, unterschiedlich häufig verabreicht wurde und weiter mit dem Lymphknotenbefall und den Metastasen beim primären Staging zusammenhängt. Dabei entsprechen die jeweiligen Tendenzen den Leitlinien der einzelnen Krebsarten. So wurde in der Gruppe der Karzinome, zu denen auch die als chemotherapieresistent geltenden Nierenzellkarzinome und hepatozellulären Karzinome zählen [60, 61], nur in der Hälfte der Fälle nichtoperativ vorbehandelt.

delt. Im Gegensatz dazu sah man bei Patienten mit Sarkomen und Keimzelltumoren, welche als gut auf Chemotherapie ansprechend gelten, überwiegend entsprechend therapierte Personen. Bei weiter fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung bei Erstdiagnose war die Wahrscheinlichkeit für eine vorher stattgefundene Behandlung höher, als in niedrigen Stadien, was wiederum den Leitlinien entspricht.

Die Häufigkeit einer adjuvanten Therapie nach der laserchirurgischen Operation variiert zwischen den Primärtumorgruppen. An Sarkomen Erkrankte bekamen viel häufiger als alle anderen eine adjuvante Therapie nach der Laseroperation. Bei einer im Vergleich schlechteren Prognose wird in diesen Fällen üblicherweise intensiv und vielfältig therapiert [45]. Im Gegensatz dazu wird bei vielen Karzinomen, wie zum Beispiel dem Kolorektalen Karzinom, in gewissen Stadien die vollständige chirurgische Entfernung als einzige Chance auf Heilung angesehen und adjuvante Behandlung als obsolet erachtet [44].

4.3.2 Histopathologische Befunde

Mikroskopisch nachweisbarer Befall des Schnittrandes kam in unter 10% der Fälle vor, nur bei den 3 Patienten mit frühzeitig abgebrochenen Operationen bestand ein Resektionsgrad 2. **Bei 86,7% kann man von einer sehr hohen Rate an kompletten Resektionen** mit Hilfe des Lasers sprechen. Da ein Resektionsgrad 0, wie bereits erwähnt, gesichert als prognostisch günstiger Faktor gilt [24, 41, 42, 46, 51, 62-65], ist dieses Ergebnis wichtig und zeigt, dass die laserchirurgische Resektion ein präzises und sicheres Verfahren ist, mit dem man mehrheitlich das gesamte maligne Gewebe aus der Lunge entfernen kann. Zusätzlich sei noch auf die histopathologische Betrachtung des Lungengewebes nach laserchirurgischer Resektion hingewiesen. Eine Einstufung als R1 erfolgt, wenn in der mikroskopischen Untersuchung maligne Zellen bis zur Schnittfläche reichend gefunden werden. Hinter dieser Schnittfläche gibt es nach einer Laserresektion aber noch die in Kapitel 1.3 beschriebenen Koagulations-, Karbonisierungs- und Vaporisationszonen, also einen zusätzlichen, durch den Schnitt entstehenden, circa 5mm breiten Saum, um den entfernten Herd herum, in dem irreversible Zellschäden hervorgerufen worden sind. Es ist möglich, dass bei einigen der Gewebeentnahmen, die als mikroskopisch inkomplett reseziert klassifiziert worden sind, trotzdem alle Tumorzellen entfernt oder durch den Laser zerstört worden sind, was aber bei der histopathologischen Untersuchung nicht zu

erkennen ist. Somit wäre die sowieso schon sehr niedrige Rate an R1-Resektionen mit 9,7% schlechter angegeben, als in Wirklichkeit erreicht.

Eine höhere Wahrscheinlichkeit auf eine komplette Resektion hatten im vorliegenden Patientenkollektiv Patienten mit früh diagnostizierten Krebserkrankungen. Die 100%ige Erfolgsquote bezüglich der Vollständigkeit der Resektion bei Patienten im UICC Stadium I bei Erstdiagnose erklärt sich mit der durch regelmäßige Nachsorge möglichen, frühzeitigen Entdeckung von pulmonalen Metastasen. Mit steigendem UICC Stadium sinken die Raten der kompletten Resektionen auf 76% bei bereits bei Erstdiagnose gestreuten Tumoren. Eine Ausnahme bilden die als UICC III eingestufteten Patienten, bei denen in 95% auch eine R0 Resektion möglich war. Dies kann an der Tatsache liegen, dass sich in dieser Gruppe sehr viele Patienten mit Keimzelltumoren des Hodens befanden. Diese Primärtumorart reagiert bekanntlich sehr gut auf eine platinhaltige Chemotherapie [66, 67], womit auch Fernmetastasen häufig verkleinert oder regressiv verändert werden können. Deswegen werden auch fortgeschrittene und schon metastasierte Fälle wegen der guten Behandelbarkeit und Prognose nicht im höchsten Stadium eingestuft. Bei Männern mit Hodentumoren wurde, wie auf Seite 5 vermerkt, die pulmonale Metastasektomie häufig zur Kontrolle der Wirksamkeit der nichtoperativen Vortherapien vollzogen. Man fand in 4 Fällen nur regressiv veränderte Lungenrundherde. Die eingedämmte Krankheit ohne Progress erleichtert eine komplette Resektion.

4.3.3 Laserchirurgische Resektionstechnik

Insgesamt wurden von Juni 2006 bis Dezember 2010 bei 82 Patienten aus mehr als 153 Lappen und über 237 Segmenten, 507 suspekten Rundherden mit dem Laser entfernt, wobei die Operationen bei Rezidiven von 5 Patienten nicht berücksichtigt werden. **Die hohen Zahlen verdeutlichen, dass mit dem Laser auch ein disseminierter, multipler Befall potentiell kurativ operiert werden kann,** ohne den Patienten stark zu belasten oder durch zu viel entferntes Lungengewebe seine Lungenfunktion stark einzuschränken, was weiter unten diskutiert wird. Ein gutes Beispiel hierfür ist ein Patient mit einem Keimzelltumor des Hodens, dem 2009 bei beidseitigem Befall der Lunge zuerst 20 und dann 7 Rundherde entfernt worden sind, von denen die meisten sich als maligne erwiesen. Wegen begründetem Verdacht auf erneute Filiae erfolgte ein Jahr später eine weitere Operation der zuvor stärker befallenen Seite, bei der von 9 entfernten Gewebeproben nur noch

in zwei regressiv veränderte Tumorzellen nachgewiesen wurden. Der Patient lebte drei Jahre später noch und wies keine Einschränkungen der Lungenfunktion auf. Ein ähnlicher Verlauf ist bei mehreren Operierten dokumentiert worden.

Üblicherweise operiert man bei beidseitigem Lungenbefall zuerst die Seite, die nach der radiologischen Bildgebung als die schwerer Befallene erscheint, um die Resektabilität dort sicherzustellen, bevor man einen Patienten einem weiteren Eingriff aussetzt. So auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv, bei dem immer die Seite mit mehreren, radiologisch bestätigten, Herden zuerst operiert wurde. Bei der Korrelation zwischen der Anzahl der Herde und der Anzahl der Metastasen ist die geringe Korrelation von $\tau = 0.3$ bemerkenswert. Sie bedeutet, dass man nicht allzu präzise von der Anzahl der entfernten Rundherde auf die Anzahl der endgültig gefundenen Metastasen schließen kann. Dies liegt aber eher an der Beschaffenheit der Lunge jedes Einzelnen, denn die Entscheidung, wie viele Herde entnommen werden, trifft der Operateur nach einer gründlichen Inspektion und Palpation. Bei fibrotisch oder narbig verändertem Lungengewebe können mehrere Areale suspekt ausschauen. Um die Chancen auf eine komplette Resektion zu erhöhen wird in diesen Fällen eine größere Anzahl des verdächtigen Gewebes reseziert als bei klaren, homogenen Lungen. Da eine Laserresektion eines Herdes meist schnell geht und deren Gelingen nicht von der Lokalisation der Geschwulst am Rand oder im Zentrum eines Lappens abhängt, ist diese vielfältige Entnahme von Gewebe meistens komplikationslos möglich. So ergibt sich das weniger vorhersehbare Verhältnis von entnommenen Herden und tatsächlich als maligne bestätigten Metastasen.

Die Beobachtung, **dass ein längeres metastasenfreies Intervall mit einer geringeren Zahl an zu entfernenden Rundherden einherging** ($n = 60$, $\tau = -0.1743$, $p_{\tau} = 0.049^*$), deckt sich mit der gesicherten Feststellung, dass ein längeres Krankheitsfreies Intervall ein prognostisch günstiger Faktor ist [41].

4.3.4 Langzeitergebnisse

Von den 82 Personen, die mit Verdacht auf Lungenmetastasen operiert wurden und bei denen ein oder mehrere pulmonale Rundherde entfernt worden sind, fand man bei 22 Probanden in der histopathologischen Untersuchung keinen Hinweis auf Malignität. Alle

Operierten durchliefen vorher diagnostische Maßnahmen, die sämtlich Hinweise auf Metastasierung in die Lunge lieferten. Bei 21 der 22 Patienten ohne Metastasennachweis war ein extrathorakales Tumorleiden aus der Historie bekannt, die jeweiligen Vortherapien der Patienten sind in Kapitel 3.4 beschrieben. Bei einem der 22 Personen war kein Primärtumor bekannt, er wurde mit Verdacht auf ein CUP-Syndrom behandelt. Den fehlenden Nachweis maligner Zellen im histologischen Präparat, trotz eindeutiger Hinweise in der vorher vorgenommenen Diagnostik bei allen Betroffenen, kann man als Ansprechen auf die vorherige nicht-operative Therapie erklären. Es ist davon auszugehen, dass die meisten dieser Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt an Tochtergeschwülsten ihres Primärtumors litten. Da jedoch eine eventuelle Fehldiagnose nicht ausgeschlossen werden kann und vor allem bei den Patienten ohne jegliche vorangehende konservative Therapie die Möglichkeit besteht, dass gar keine Streuung in die Lungen stattgefunden hat, wurden die oben erwähnten Personen nicht in die Auswertung des postoperativen Überlebens eingeschlossen. So werden potentiell verfälschte Ergebnisse verhindert. Aus dem Patientenkollektiv werden hinsichtlich des Überlebens also nur 60 Teilnehmer aufgeführt. Aus der bislang größten internationalen Studie von Pastorino et al [41] wird von einem 5-Jahresüberleben von 36% berichtet bei einem medianen Überleben von 35 Monaten. **Beim Patientenkollektiv dieser Studie lagen die 5-Jahres-Überlebensrate bei 46,3% und das mediane Überleben bei 44,8 Monaten. Da die reicht, kann man von einem verbesserten Überleben als in den Vergleichsstudien nach Metastasektomie in konventioneller Technik sprechen.** Allerdings ist die geringe Anzahl von 60 Patienten aus Würzburg im Vergleich zu beispielsweise 5206 Personen aus dem IRLM deutlich weniger aussagekräftig.

Übereinstimmend mit den historischen Ergebnissen sind die besseren Überlebensraten von Patienten mit komplett resezierten Geschwülsten im Gegensatz zu Personen mit mikro- oder makroskopisch inkomplett resezierten Herden. **Das 5-Jahres-Überleben in der Gruppe deren Resektion als R0 eingestuft worden war liegt mit 54,3% deutlich über den 16,7% aus der Gruppe mit R1 und R2 Resektionen.**

Von vielen Autoren wird die Anzahl der Metastasen als prognostischer Faktor genannt und die besten Überlebenschancen Patienten mit singulären Streuherden zugesprochen. In der vorliegenden Studie gab es zwar ein signifikant besseres Überleben für Patienten mit nur einer Metastase im Vergleich zu denen mit zwei oder drei malignen Rundherden,

im Vergleich zu multiplem Befall von 4 und mehr Filiae konnte aber kein Vorteil nachgewiesen werden. **Man kann bei singulärem Befall von einem prognostisch günstigen Faktor ausgehen, es gibt aber keinen Anhalt für unterschiedliche Prognosen bei 2 oder auch 10 Metastasen.**

4.3.5 Komplikationen

In die Analyse der mit dem Eingriff verbundenen, patientenbezogenen Parameter, wie Komplikationen oder Hospitalisierungszeit, fließen die Daten aller 82 Patienten mit ein. **Die bekannt geringe 30-Tage-Letalität nach Resektion pulmonaler Metastasen, welche man von großen Studien kennt (1,3%, bei Pastorino et al [41]), wurde auch in Würzburg mit 1,2% erreicht.** Der einzige Patient, der innerhalb des ersten Monats nach der Operation verstorben ist, litt zusätzlich zu seinem Krebsleiden auch an multiplen kardiologischen, vaskulären, hepatischen und renalen Erkrankungen. Die genaue Ursache seines Versterbens ist nicht bekannt, ein kardiogenes Geschehen kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Bei insgesamt 14,6% der jeweils ersten Eingriffe der Patienten traten peri- oder postoperative Komplikationen auf. Dazu wurden auch eine Harnwegsinfektion und eine pseudomembranöse Colitis nach antibiotischer Prophylaxe gezählt, Komplikationen die als allgemeine Risiken vieler Operationen gelten und nicht konkret mit dem pulmonalen Aspekt zu tun haben. Erfreulicherweise gab es keine perioperative Mortalität. **Auch wurden keine schwerwiegenden Zwischenfälle beobachtet,** mit denen Chirurgen nach Eingriffen dieser Ausmaße sonst häufig konfrontiert werden, wie beispielsweise Multiorganversagen, Ateminsuffizienz mit resultierender Intubationsindikation oder die Notwendigkeit zur Revision. Die am häufigsten vorkommenden Komplikationen waren prothrahierte Fistelungen der liegenden Bülaudrainagen - bei einem Patienten sogar 45 Tage - sowie persistierende Pneumothoraces. Jedes Mal konnte man durch konservative Beobachtung oder einen Wechsel der liegenden Drainage eine Heilung oder deutliche Regredienz des Befundes erzielen. **Nur bei 6% der Patienten bestand ein Pneumothorax,** der auf eine Luftundichtigkeit der Lunge hindeutet und mit dem Chirurgen gewöhnlich häufiger rechnen. Die Resektion von Lungenmetastasen mit dem Laser scheint eine schonende Variante zu sein, pulmonales Gewebe zu entfernen und wirkungsvoll luftdicht zu versiegeln.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit einer höheren Komplikationsrate vergesellschaftet ist, denn bei den drei Patienten, bei denen wegen zu hoher Tumorlast die Operation frühzeitig abgebrochen wurde, sind weder während des Eingriffes noch danach Komplikationen dokumentiert worden. Im Gegensatz dazu scheint das Risiko von Erschwernissen während oder nach der Metastasektomie mit der Anzahl der befallenen Segmente, der daraus entfernten Herde und somit der Eingriffsdauer zu steigen. In Kapitel 3.5 erscheint die Notwendigkeit, während des Lasereingriffes Rundherde teilweise in konventioneller Technik entfernen zu müssen, auf den ersten Blick als Risiko für Erschwernisse. Allerdings muss festgehalten werden, dass bei einem der zwei Patienten aus dieser Gruppe, der intraoperativ nachblutete, bereits eine erhöhte Blutungsneigung bekannt und diese auch Auslöser für die Benutzung des Klammergerätes zur Resektion war. Die 50%ige Komplikationsrate dieser vier Patienten kann also nicht auf die Benutzung zweier Techniken, sondern auch auf den Zustand des Erkrankten zurückgeführt werden. Nach einer bereits stattgefundenen Metastasektomie wurden während oder nach dem zweiten Eingriff mehr Komplikationen beobachtet. Auch hier traten allerdings keine schwerwiegenden, handlungsbedürftigen Nachwirkungen wie Multiorganversagen, Wundheilungsstörungen oder Revisionsindikation auf. Gesamt betrachtet gab es bei 18,4% der einseitig und geplant beidseitig operierten Personen peri- oder postoperative Komplikationen bei mindestens einem Eingriff, wovon perioperative 2,6% ausmachten.

4.3.6 Hospitalisierungszeit, Lebensqualität, Lungenfunktion

Wie bereits erwähnt, wurde der postoperative Verlauf durch schriftliche Befragung der Hausärzte der Patienten eruiert. Angaben über die Lungenfunktion und Lebensqualität waren somit subjektive Einschätzung der behandelnden Ärzte. Da zwei Drittel der beobachteten Patienten regelmäßig, mindestens einmal im Jahr, zum Großteil alle 3 bis 6 Monate, ihren Hausarzt aufsuchten, kann man durch den häufigen Kontakt von einem guten Einschätzungsvermögen seitens der Behandelnden ausgehen. Obwohl nur die vollständigen Daten von knapp 60 Patienten zur Auswertung der postoperativen Lebensqualität und der Lungenfunktion herangezogen werden konnten, **war die überwiegende Resonanz bezüglich der Lebensqualität nach einer Resektion in Lasertechnik positiv.**

Die Angaben „guter“ und „sehr guter“ Lebensqualität waren häufiger vertreten als deren Gegenteil. Bei fast dreiviertel der Patienten wurde die Lungenfunktion als gar nicht oder wenig beeinträchtigt beschrieben. **Eine höhere Anzahl an entfernten Herden ging deutlich mit einer schlechteren Lebensqualität einher**, was sich durch das fortgeschrittene Stadium der Krebserkrankung und vermutlichen weiteren Befall gut erklären lässt. Die 4 Patienten in einem „sehr schlechten“ Zustand waren zum Teil nebendiagnostisch schwer erkrankt und multimorbide. Hier war die Anzahl der entfernten Herde nicht höher als bei denjenigen mit „guter“ Lebensqualität. Patienten, bei denen kein histopathologischer Nachweis von maligner Streuung in die Lungen erbracht werden konnte, ging es signifikant besser, sie wurden häufig als „sehr gut“ befundet. Dies hängt zum Teil mit dem allgemeinen Sistieren der bekannten Tumorerkrankung zusammen. Man kann davon ausgehen, dass eine pulmonale laserchirurgische Operation keine direkten großen Einbußen der Lebensqualität nach sich zieht und das Befinden des Einzelnen mehr von seinem Allgemeinzustand und der Eindämmung der Krebserkrankung abhängen.

Die mediane postoperative Hospitalisationsdauer betrug 9 Tage und lag zwischen 4 und 23 Tagen nach dem ersten Eingriff und bis zu 48 Tagen nach einer zweiten Thorakotomie in Folge. Diese Zahl ist wenig aussagekräftig, da nicht bekannt ist, wie lange die mittlere postoperative Verweildauer an der Universitätsklinik Würzburg nach einer Metastasektomie in konventioneller Technik ist. Ein direkter Vergleich zweier verschiedener Techniken am gleichen Haus wäre wünschenswert, ohne kann keine Aussage getroffen werden, ob die Laserchirurgie die Liegedauer der Patienten verkürzt oder nicht.

4.4 Vergleichbare, internationale aktuelle Studien in Gegenüberstellung

Im Folgenden werden internationale Vergleichsstudien der letzten Jahre mit Fokus auf die Gegenüberstellung von Resektionen mit einem Stapler gegenüber der Lasertechnik zusammengefasst.

Osei-Agyemag et al analysierten im Jahr 2013 retrospektiv die Ergebnisse von allen in der thoraxchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Freiburg in den Jahren 2005 bis 2010 in kurativer Intention durchgeführten pulmonalen Metastasektomien. Von 301 Patienten wurde dabei bei nur 62 (20,6%) ein Laser verwendet, die Restlichen wurden ohne

Lasertechnik, mit einem Klammernahtgerät oder selten einem Elektrokauter operiert. Dabei zeigte sich, dass bei den laserassistierten Eingriffen eine deutlich höhere Anzahl an Metastasen pro Patient (Median 7,0 im Gegensatz zu 2,0 bei der anderen Gruppe) entfernt wurde. Das Ergebnis der vorliegenden Studie befindet sich somit im Mittelfeld, mit einem Median von 4 entfernten Herden und im Mittel 2 histologisch gesicherten Metastasen. Bei Osei-Agyemang unterschieden sich die postoperativen Komplikationsraten bezüglich Parenchymleckage, Empyem oder Herzrhythmusstörungen nach laserchirurgischen Operationen nicht von den Raten nach Eingriffen in konventioneller Technik. Nur die Pneumonie wurde in diesem Kollektiv häufiger beobachtet (11,3% versus 2,9%), wobei allerdings bei der Datenerhebung kein Unterschied gemacht worden ist zwischen einer echten bakteriellen Pneumonie und einer durch die thermisch-mechanische Reizung bedingten Pneumonitis. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchung: Nach der Laserresektion wurden weniger Gewebeproben als R0 eingestuft als nach einer Klemmenresektion, deutlich mehr Resektionsränder wurden mit R1 (16%) und Rx (21%) angegeben. Die Resektionstechnik scheint trotz dieser Tatsache keine Auswirkung auf das Überleben zu haben. Als mögliche Erklärung nennt man hier die erschwerte Untersuchung des Resektatrandes nach einem Lasereingriff auf Grund des circa 0,5 cm breiten Saums koagulierten Gewebes am Präparatrand, weswegen Pathologen den Status häufiger als Rx angeben. Im Vergleich wurde in Würzburg deutlich mehr Patienten (86,7%) ein Resektionsgrad 0 histopathologisch bestätigt. Bei Patienten, die in Freiburg nicht in Lasertechnik operiert worden sind, fiel als signifikanter, prognostisch ungünstiger Faktor das Vorliegen von 3 oder mehr Metastasen auf, bei Laseroperationen hingegen war die Entfernung von mehr als 3 Metastasen nicht mit einer schlechteren Überleben assoziiert. Der Anteil der anatomischen Resektionen war in beiden Gruppen annähernd gleich, bei den Laseroperationen waren aber keine Lob- und Pneumektomien notwendig. Die Autoren deuten an, dass in der anderen Behandlungsgruppe durch den Einsatz des Lasers vermutlich parenchym- und lappensparender hätte operiert werden können [64]

Die oben angeführte Studie deckt sich sehr gut mit den Ergebnissen anderer Autoren. Wie Osei-Agyemang 2013[64], konnten auch Baier et al 2015[68], A. Rolle et al 2006[42] oder Mineo et al 2001 [63] keinen signifikanten Vorteil bezüglich des Überlebens nach lasertechnischen Resektionen im Vergleich zu anderen chirurgischen Methoden feststellen. Die Überlebensraten für alle Zelltypen in seinem Patientenkollektiv gab Prof A. Rolle

mit 81%, 53% und 35% nach einem, 3 und 5 Jahren an, nach den als R0 eingestuften Resektionen lagen die Überlebensraten sogar bei 85%, 59% und 41%. Aus der gleichen Arbeitsgruppe in Dresden stammen die aktuellsten Ergebnisse von B. Baier, die 237 Patienten mit pulmonalen Metastasen eines Nierenzellkarzinoms untersucht hat. Bei gegebener R0-Resektion, gibt die Autorin eine 5-Jahres-Überlebensrate von 54% bei einem medianen Überleben von 69 Monaten an. In der hier vorliegenden Studie erreichte die Thoraxchirurgie in Würzburg Überlebensraten von 78,9% nach einem Jahr, 62,7% nach 3 Jahren und 46,3% nach 5 Jahren. Von den Patienten, bei denen ein Resektionsgrad 0 erreicht wurde, lebten nach den Zeiträumen noch 87%, 67,4% und 54,3%.

In historischen Kollektiven wird die Anzahl der entfernten Metastasen als prognostischer Faktor dargestellt. Wenngleich sich die meisten Autoren, bei deren Patientenkollektiv die pulmonale Metastasektomie durch atypische Keilresektionen, Segmentresektionen oder Lobektomien durchgeführt worden ist, einig sind, dass das Vorliegen von singulären (Kanzaki et al,2011[69], Borasio et al,2011 [62]) und wenigen malignen Rundherden prognostisch günstiger ist als multiple Metastasierung [41], konnte Dr. A. Rolle keinen signifikanten Unterschied im Überleben bei Patienten mit bis zu 9 pulmonalen sekundären Neoplasien nachweisen [42]. Mehr noch, für Patienten mit 30 und mehr Metastasen zeigte Rolle einen deutlichen Überlebensvorteil nach vollständiger Entfernung. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Kollektiv von B. Baier[68], die auch erst ab 10 gefundenen Metastasen einen signifikanten Überlebensnachteil dokumentierte. Wie bei Osei-Agyemang war auch bei den anderen die mediane Anzahl entfernter Rundherde wesentlich höher als von nicht Laser-assistierten Verfahren bekannt, allerdings wurden bei den Autoren weder vermehrte Pneumoniefälle postoperativ noch eine gestiegene Anzahl an als R1 oder Rx klassifizierten Gewebeproben bemerkt (93% R0-Resektionen bei unilateralem Befall und 75% bei bilateralem Befall bei Rolle et al [42]). In diesem Punkt unterscheiden sich die Ergebnisse der Universität Würzburg von denen aus der Universität Dresden. Wie in 4.3.1 erklärt, gab es in der vorliegenden Arbeit einen Überlebensvorteil für Patienten mit singulären Metastasen gegenüber Patienten mit 2 oder 3 Herden. Besonders hervorzuheben sind die bei der lasertechnischen Resektion raschere Erholungszeit, die verkürzte Hospitalisierungsdauer sowie die kürzere Phase von Undichtigkeit der Lunge, die sowohl Mineo et al [63] als auch Rolle et al [42] notierten. Im direkten Vergleich von Mineo dauerte der mediane postoperative Aufenthalt der Patienten nach Laserresektion 7,34 Tage, während Patienten, die mit dem Stapler operiert worden waren,

9,1 Tage in der Klinik verweilten. In einer Studie von J. Vodicka und V. Spidlen, in der die zehnjährigen Erfahrungen mit pulmonaler Metastasenentfernung einer tschechischen Klinik zusammen getragen wurden, wird die postoperative Hospitalisationsphase mit 7,3 Tagen angegeben. Allerdings wurden dabei Pneumektomien, Resektionen mit einem Stapler und einem Laser gleichermaßen einbezogen [70]. Tendentiell blieben die Patienten in Würzburg, bei durchschnittlich 9 Tage andauerndem postoperativen Aufenthalt nach einem laserchirurgischen Eingriff, länger in der Klinik als an anderen Häusern. Ein Vergleich der einzelnen Ergebnisse fällt allerdings schwer, da unterschiedliche politische und wirtschaftliche Interessen sowie die Bettenkapazität der Kliniken verschiedene postoperative Hospitalisierungsphasen provozieren können.

Bei sämtlichen Studien wird die komplette Resektion als der wichtigste prognostische Faktor mit der größten Auswirkung auf das Überleben angesehen [42, 62-64, 69]. Zusammenfassend zogen die genannten Autoren anhand der bisher erhobenen Daten die Schlussfolgerung, dass die lasertechnische Resektion vor allem bei Patienten mit multiplen Metastasen erhebliche Vorteile aufweist, auch wenn sich die verschiedenen Resektionstechniken bezüglich des Überlebens nicht voneinander unterscheiden.

In den gängigen medizinischen Datenbanken wie PubMed oder Medscape sind keine weiteren Studien zu finden, deren Fokus auf der laserchirurgischen Resektion pulmonaler Metastasen liegt. Es gibt einige Publikationen, die die Metastasektomie aus den Lungen bei unterschiedlichen Primärtumoren analysieren, jedoch erwähnen die Autoren die Lasertechnik lediglich und gehen nicht auf Vor- und Nachteile gegenüber konventionellen Operationen ein. Einen guten Überblick bietet der Artikel von J. Pfannschmid [46], der mit Hilfe einer PubMed Suche internationale Arbeiten, die sich mit dem Thema Lungenmetastasenresektion befassen, zusammengefasst und bewertet hat, wobei die Überlebenszeiten nach den unterschiedlichen Tumorentitäten aufgelistet wurden. Technische Aspekte wurden bei Vergleichen zwischen den Auswirkungen des Nd:YAG 1318nm Lasers und eines Elektrokauters auf das Lungengewebe von A. Kirschbaum [71] sowie P. Scana-gatta [72] beschrieben. Beide Autoren sind sich einig, dass ein Eingriff mit dem Laser schonender ist für das umliegende Gewebe und ein höheres Maß an Luftdichtigkeit und Koagulation ermöglicht. A. Kirschbaum postuliert, dass die Luftdichtigkeit ex vivo auch ohne Übernähung des Lungengewebes mit Nähten nach der Laserresektion gegeben war

[73]. Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf wie Morbidität und Überleben wurden in den Studien nicht untersucht.

Eine Dissertation aus dem Jahre 2012 befasst sich mit dem ‚*Langzeitüberleben und den Komplikationen nach pulmonaler Metastasen Chirurgie in den Jahren 1994 bis 2004 in der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein*‘ [74]. Darin werden keine laserchirurgischen Eingriffe beschrieben, sondern Entfernungen von pulmonalen Metastasen in konventioneller Technik mit Staplern oder Klammergeräten. Da die Zielsetzung und die Größe des Patientenkollektivs (92 Personen) denen der vorliegenden Studie ähneln, lag ein Vergleich nahe. Hierbei ist aufgefallen, dass nach den konventionell durchgeführten Resektionen vielfältigere Komplikationen zu verzeichnen waren. Während das Auftreten von Pneumothoraces, prolongierter Fistelung an der Drainage, Pleuraergüssen, Nachblutungen und Pneumonien in beiden Arbeiten beschrieben ist, gab es nach den laserchirurgischen Eingriffen an der Universitätsklinik in Würzburg im Gegensatz zum Kollektiv in Schleswig-Holstein keine Bronchusstumpfinuffizienzen, Belüftungsstörungen mit bronchoskopischer Intervention, Sepsis, Wundheilungsstörungen, Pleuraempyeme, Phrenicus- oder Recurrensparesen oder die Notwendigkeit einer operativen Revision. Die postoperative Komplikationsrate nach den Eingriffen in konventioneller Technik von 12,8% ist zwar nur gering größer als die Rate von 10,9% nach Laseroperationen, allerdings erscheinen die Komplikationen in der anderen Arbeit schwerwiegender. Die Annahme, dass ein laserchirurgischer Eingriff entsprechend schonender und komplikationsärmer ist liegt nahe.

Zwei weitere aktuelle Studien aus den Jahren 2014 und 2015 von S. Sponholz und S. Bölükbas [59, 75] untersuchten die Langzeitergebnisse nach pulmonaler Metastasektomie von 165 Patienten mit Kolorektalkarzinomen. Bei den operativen Verfahren wurde nur zwischen atypischen Keilresektion mit Laser oder mit Stapler im Vergleich zu Segment-, Lob- und Pneumektomien unterschieden. In jenem Kollektiv wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt zwischen den Überlebensraten von Patienten mit unterschiedlichen Operationsverfahren, wobei das mediane Überleben höher ausfiel nach atypischer Keilresektion als nach Segment- und Lobektomien. Ein Vergleich der Lasertechnik mit der konventionellen Methode wurde von den Autoren nicht gezogen.

4.5 kritische Wertung und Ausblick

Im Vergleich zu anderen Studien befindet sich die Größe des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit von 82 Personen im mittleren Feld. Prof. A. Rolle und Dr. Oseig-Agyemag hatten zwar jeweils fast vier Mal so viele Patienten in ihren Kollektiva, davon wurden in der zweiten Studie jedoch nur 62 Laser-Operationen dokumentiert. Es fehlen Publikationen zum direkten Vergleich der Hospitalisationsdauer nach konventionellen Keilresektionen aus der Lunge an der thoraxchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg. Grundsätzlich wäre eine größer angelegte Studie mit mehr Patienten und einem mindestens 10-jährigen Beobachtungszeitraum postoperativ nötig, um verlässliche Schätzungen nach Kaplan-Meier durchzuführen und somit eventuelle Überlebensvorteile zu erkennen. Die Anzahl der Publikationen der letzten Jahre zum Thema pulmonale Metastasektomie in laserchirurgischer Technik ist ausbaufähig und für konkrete Prognosen aktuell nicht ausreichend. In London wird seit 2010 versuchsweise in der PulMiCC Studie geprüft, ob eine randomisierte Studie zur Messung der Auswirkung pulmonaler Metastasektomien bei Kolonkarzinomen durchführbar wäre. Ergebnisse werden im Jahr 2025 erwartet, der Fokus liegt darauf festzustellen, ob die operative Behandlung die Überlebensraten steigert oder nicht [76, 77].

5 Zusammenfassung

Bei vielen onkologischen Krankheitsbildern geht die Metastasierung des Primärtumors mit einer gravierenden Verschlechterung der Prognose einher. Sehr häufig sind pulmonale Filiae die ersten und einzigen Anzeichen einer Streuung des Tumors. Die chirurgische, komplette Resektion der Metastasen stellt aktuell in den meisten Fällen die einzige potentiell kurative Therapiemöglichkeit dar. Aus diesem Grund wurden im Laufe der Jahre eine Vielzahl verschiedener Techniken angewendet und analysiert. Eine erst seit dem 21. Jahrhundert weitflächiger verbreitet Technik ist hierbei die Resektion mit Hilfe eines Neodym Lasers der Wellenlänge 1318nm, die als gewebesparend, schonend und effektiv gilt. Mit dem Laser kann man gleichzeitig schneiden, koagulieren und versiegeln, was zu einer hohen Luftdichtigkeit und geringerer Luft- oder Blutleckage ins gesunde Gewebe während oder nach der Operation führt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die 115 in den Jahren 2006 bis 2010 an der Universitätsklinik Würzburg mit Hilfe eines Martin® Nd:YAG MY40 1.3 Lasers durchgeführten pulmonalen Metastasenresektionen zu analysieren und die Langzeitergebnisse der insgesamt 82 Patienten bezüglich Überleben, Mortalität und postoperativer Morbidität zu dokumentieren und mit historischen Kollektiven zu vergleichen. Außerdem wurden unter anderem Komplikationen, Hospitalisierungszeit und Lebensqualität nach der chirurgischen Laseroperation beleuchtet und versucht, deren Ergebnisse und Faktoren mit anderen Operationsmethoden zu vergleichen

Die ausgewerteten Daten zeigen, dass sich die Komplikationsrate nach einem Lasereingriff nicht signifikant von konventionellen Techniken unterscheidet. In Würzburg waren keine schwerwiegenden postoperativen oder perioperativen Probleme zu verzeichnen und in keinem Fall eine operative Revision nötig. Die als bekanntes Risiko geltenden Pneumothoraces machten in Würzburg einen Anteil von nur 6% aus, postoperative Weichteilemphyseme wurden nicht beobachtet. Beides ist ein Hinweis auf eine bessere Luftdichtigkeit nach dem Lasereingriff als nach Operationen mit einem Stapling Device.

Die Hospitalisierungszeit der Patienten aus der vorliegenden Studie scheint mit im Mittel 9 Tagen länger zu sein als von anderen Autoren dokumentiert. Ob dies einen Nachteil der Lasertechnik gegenüber konventionellen Verfahren widerspiegelt, ist nicht klar festzustellen, da ein Vergleich zwischen verschiedenen nationalen und internationalen Kliniken

schwierig ist. Hierfür wäre die Kenntnis der medianen postoperativen Hospitalisierungsdauer nach einer Metastasektomie in konventioneller Technik in Würzburg nötig, welche aktuell nicht vorliegt.

Nach knapp 5 Jahren Erfahrungen an der Universitätsklinik Würzburg lassen die vorliegenden Ergebnisse den Schluss zu, dass die Laser-assistierte Resektion eine schonende, den Patienten wenig belastende Technik ist, mit der effektiv und gründlich onkologische Metastasenentfernungen durchgeführt werden können. Ein klarer Vorteil liegt in der scheinbar unlimitierten Wiederholbarkeit des Eingriffs, bei dem im Vergleich zu anderen Verfahren weniger Lungengewebe entfernt wird, sodass die Patienten auch nach zwei oder drei Thorakotomien geringe Einschränkungen ihrer Lungenfunktion aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit deutlich bestätigt haben sich bereits bekannte Prognosefaktoren wie die komplette Resektion oder das Vorhandensein von nur singulären Metastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten, die nach der histopathologischen Untersuchung als R0 reseziert klassifiziert worden sind, war mit 54,3% wesentlich höher als das entsprechende 16,7%ige Überleben von Patienten, deren Resektionsgrad R1 oder R2 betrug. Beide Überlebensraten waren signifikant höher als in Vergleichskollektiven. Ebenfalls bessere Raten, als aus anderen Studien bekannt, zeigten sich bei der Auswirkung von verschiedenen Metastasenanzahlen: In der Gruppe der Personen mit nur einer pulmonalen Metastase lebten nach 5 Jahren noch 77%, während vom Rest des Kollektivs 30% bis 37% nach 5 Jahren noch am Leben waren. Es kann zudem kein Überlebensvorteil bei Patienten mit zwei gegenüber 4 und mehr nachgewiesenen Filiae beobachtet werden, wie es anderweitig beschrieben wurde.

Aufgrund der geringen Fallzahl von 60 Patienten unter Vorbehalt, zeigte sich die Bestätigung der zuvor aufgestellten Hypothese, dass in Würzburg das Überleben der Patienten nach einem Lasereingriff signifikant besser war als in historischen Kollektiven. Das hier präsente 5-Jahres-Überleben von 46,3% (Standardabweichung von 38,9% bis 53,7%) bei einem medianen Überleben von 44,8 Monaten liegt deutlich über der 5-Jahres-Überlebensrate von 36%, die vom International Registry of Lung Metastases nach einer Zusammentragung von 5.206 Fällen pulmonaler Metastasektomie in konventionellen Techniken veröffentlicht wurde. Andere Autoren konnten dagegen keinen Vorteil der Laserchirurgie gegenüber konventionellen Methoden bezüglich des Überlebens feststellen.

Tendenziell deutet diese Arbeit darauf hin, dass das Überleben eines Patienten, der sich einer Metastasenresektion unterzieht, von der angewendeten Technik anhängen kann. Um dies zu untermauern, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und einem längeren Beobachtungszeitraum nötig.

6 Literaturverzeichnis

1. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 2013.
2. Husmann, G., et al., *Krebs in Deutschland 2005/2006-Häufigkeiten und Trends*. 2010.
3. Balch, C.M., et al., *Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2001. **19**(16): p. 3635-3648.
4. Fidler, I.J., *The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited*. *Nature Reviews Cancer*, 2003. **3**(6): p. 453-458.
5. Poste, G. and I.J. Fidler, *The pathogenesis of cancer metastasis*. *Nature*, 1980. **283**(5743): p. 139-146.
6. Nguyen, D.X., P.D. Bos, and J. Massagué, *Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization*. *Nature Reviews Cancer*, 2009. **9**(4): p. 274-284.
7. Nguyen, D.X. and J. Massagué, *Genetic determinants of cancer metastasis*. *Nature Reviews Genetics*, 2007. **8**(5): p. 341-352.
8. Engers, R. and H. Gabbert, *Basismechanismen der Metastasierung*. *Der Onkologe*, 1998. **4**(8): p. 682-688.
9. Weiss, L., *Fundamental aspects of metastasis*. 1976: North-Holland Pub. Co.
10. Paget, S., *The distribution of secondary growths in cancer of the breast*. *The Lancet*, 1889. **133**(3421): p. 571-573.
11. Ribatti, D., G. Mangialardi, and A. Vacca, *Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination*. *Clinical and experimental medicine*, 2006. **6**(4): p. 145-149.
12. Ewing, J., *Neoplastic diseases. A treatise on tumors*. *The American Journal of the Medical Sciences*, 1928. **176**(2): p. 278.
13. Flier, J.S., L.H. Underhill, and B.R. Zetter, *The cellular basis of site-specific tumor metastasis*. *New England Journal of Medicine*, 1990. **322**(9): p. 605-612.
14. Dail, D.H., *Metastases to and from the lung*, in *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology*. 2008, Springer. p. 735-766.
15. Colby, T., M. Koss, and W. Travis, *Tumors metastatic to the lung*. *Atlas of tumor pathology*, 3rd Ser, Fasc, 1995. **13**: p. 517-546.
16. Willis, R., *The spread of tumors in the human body*. 1973.
17. Abrams, H.L., R. Spiro, and N. Goldstein, *Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases*. *Cancer*, 1950. **3**(1): p. 74-85.
18. Farrell Jr, J.T., *Pulmonary Metastasis: A Pathologic, Clinical, Roentgenologic Study Based on 78 Cases Seen at Necropsy 1*. *Radiology*, 1935. **24**(4): p. 444-451.
19. Mountain, C.F., M.J. McMurtrey, and K.E. Hermes, *Surgery for pulmonary metastasis: a 20-year experience*. *The Annals of thoracic surgery*, 1984. **38**(4): p. 323-330.
20. Gilbert, H. and A. Kagan, *Metastases: incidence, detection, and evaluation without histologic confirmation*. *Fundamental Aspects of Metastasis*. Amsterdam, The Netherlands: North Holland Publishing Company, 1976: p. 385-405.
21. Schirren, J., et al., *Chirurgische Therapie von Lungenmetastasen*, in *Kompendium Internistische Onkologie*. 2006, Springer. p. 958-993.
22. Dienemann, H., et al., *Lungenmetastasen*. *Der Onkologe*, 2004. **10**(5): p. 458-473.
23. Waldmann, A., et al., *S3-Leitlinien-gerechte Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2008. **105**(18): p. 337-43.
24. Limmer, S., *Lungenmetastasen: Diagnostik-Therapie-Tumorspezifisches Vorgehen*. 2014: Springer-Verlag.

25. Schmiegel, W., et al., *S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ –Aktualisierung 2008. Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (8.–9. Juni 2007)*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2008. **46**(8): p. 799-840.
26. Van Schil, P.E., W. den Hengst, and J.M. Hendriks, *Lungenmetastasen: Isolierte Lungenperfusion–Klinische Studien, in Regionale Therapie maligner Tumoren*. 2013, Springer. p. 393-402.
27. Rau, B., D. Kandioler, and G. Stamatis, *Lungenmetastasen, in Chirurgische Onkologie*. 2008, Springer. p. 133-143.
28. Vogl, T.J., et al., *Transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases*. European radiology, 2008. **18**(11): p. 2449-2455.
29. Siewert, J.R., M. Rothmund, and V. Schumpelick, *Onkologische Chirurgie*. 2010: Springer.
30. Dupuy, D.E., et al., *Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung*. American Journal of Roentgenology, 2000. **174**(1): p. 57-59.
31. Bömches, A.A., *Radiofrequenzablation von primären und sekundären Lungentumoren*. Tübingen, Eberhard-Karls-Universität, Inaugural Dissertation, 2010
32. Landreneau, R.J., et al., *Therapeutic video-assisted thoracoscopic surgical resection of colorectal pulmonary metastases*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2000. **18**(6): p. 671-677.
33. Stoica, S.C. and W.S. Walker, *Video assisted thoracoscopic surgery*. Postgraduate medical journal, 2000. **76**(899): p. 547-550.
34. Pfannschmidt, J. and H. Dienemann, *Aktueller Stand in der chirurgischen Therapie von Lungenmetastasen*. Zentralblatt für Chirurgie, 2009. **134**(05): p. 418-424.
35. Koong, H.N., U. Pastorino, and R.J. Ginsberg, *Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases?* The Annals of thoracic surgery, 1999. **68**(6): p. 2039-2043.
36. Internullo, E., et al., *Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons*. Journal of Thoracic Oncology, 2008. **3**(11): p. 1257-1266.
37. Robert, J.H., et al., *The surgical treatment of lung metastases: an update*. Critical reviews in oncology/hematology, 1998. **28**(2): p. 91-96.
38. Bertolotti, M., *The history of the laser*. 2004: CRC press.
39. Einstein, A., *Strahlungsemission und absorption nach der Quantentheorie*. Deutsche Physikalische Gesellschaft, 1916. **18**: p. 318-323.
40. KLS Martin Group, L., *Medizinische LASER-Systeme - LASER Grundlagen*. 2006.
41. Pastorino, U., et al., *Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1997. **113**(1): p. 37-49.
42. Rolle, A., et al., *Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2006. **131**(6): p. 1236-1242.
43. Bortz, J. *Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler. 2. vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage 1985*. Springer-Verlag. ISBN 3-540-13705-x.
44. Pox, C., et al., *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0–Juni 2013 AWMF-Registernummer: 021/007OL*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2013. **51**(08): p. 753-854.
45. S., B., *Osteosarkome. Interdisziplinäre S1 Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie*. 2011.
46. Pfannschmidt, J., et al., *Surgical intervention for pulmonary metastases*. Deutsches Ärzteblatt International, 2012. **109**(40): p. 652.

47. Weinlechner, J., *Tumoren an der Brust und deren Behandlung (Resektion der Rippen, Eröffnung der Brusthöhle, partielle Entfernung der Lunge)*. Wiener Medizinische Wochenschrift, 1882: p. 20-1.
48. Barney, J.D. and E.J. Churchill, *Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung cured by nephrectomy and lobectomy*. Journal of Urology, 1939. **42**(Sept): p. 269-274.
49. Martini, N., et al., *Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma*. The Annals of thoracic surgery, 1971. **12**(3): p. 271-280.
50. McCormack, P. *Surgical resection of pulmonary metastases*. in *Seminars in surgical oncology*. 1990. Wiley Online Library.
51. Erhunmwunsee, L. and T.A. D'Amico, *Surgical management of pulmonary metastases*. The Annals of thoracic surgery, 2009. **88**(6): p. 2052-2060.
52. ESTS. Available from: www.ests.org.
53. Statistisches Bundesamt, *Statistisches Jahrbuch*. 2011; Available from: www.destatis.de.
54. Piltz, S., et al., *Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases*. The Annals of thoracic surgery, 2002. **73**(4): p. 1082-1087.
55. Suri, R.M., et al., *Pulmonary resection for metastatic malignant fibrous histiocytoma: an analysis of prognostic factors*. The Annals of thoracic surgery, 2005. **80**(5): p. 1847-1852.
56. Welter, S., et al., *Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer*. The Annals of thoracic surgery, 2007. **84**(1): p. 203-210.
57. Diemel, K.-D., H.-J. Klippe, and D. Branscheid, *Pulmonary metastasectomy for osteosarcoma: is it justified?*, in *Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas*. 2009, Springer. p. 183-208.
58. Younes, R., F.C. Abrao, and J. Gross, *Pulmonary metastasectomy for malignant melanoma: prognostic factors for long-term survival*. Melanoma research, 2013. **23**(4): p. 307-311.
59. Sponholz, S., *Die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen und prognostische Faktoren bezogen auf das Langzeitüberleben nach pulmonaler Metastasektomie bei kolorektalem Karzinom*. Marburg, Philipps-Universität, Inaugural-Dissertation 2014
60. Keller, C.K. and S.K. Geberth, *Raumforderungen in der Niere*. Praxis der Nephrologie, 2007: p. 93-104.
61. Malek, N., T. Greten, and S. Kubicka, *Systemische Therapie von Leber- und Gallenwegstumoren*. Der Internist, 2007. **48**(1): p. 46-50.
62. Borasio, P., et al., *Role of surgical resection in colorectal lung metastases: analysis of 137 patients*. International journal of colorectal disease, 2011. **26**(2): p. 183-190.
63. Mineo, T.C., et al., *Pulmonary metastasectomy: might the type of resection affect survival?* Journal of surgical oncology, 2001. **76**(1): p. 47-52.
64. Osei-Agyemang, T., et al., *Pulmonale Metastasektomie: Analyse technischer und onkologischer Ergebnisse bei 301 Patienten mit Fokus auf die Laserresektion*. Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2013. **138**(S 01): p. S45-S51.
65. Casiraghi, M., et al., *A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases"*. Journal of thoracic oncology, 2011. **6**(8): p. 1373-1378.
66. Krege, P.D.S., J. Hartmann, and H. Rübben, *Chemotherapie des Hodentumors*. Der Urologe, 2006. **45**(5): p. 600-604.
67. Schmelz, H.U. and T. Nestler, *Hodentumoren*, in *Facharztwissen Urologie*. 2014, Springer. p. 263-290.

68. Baier, B., et al., *Retrospective survival analysis of 237 consecutive patients with multiple pulmonary metastases from advanced renal cell carcinoma exclusively resected by a 1318-nm laser*. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 2015: p. ivv120.
69. Kanzaki, R., et al., *Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2011. **39**(2): p. 167-172.
70. Vodicka, J., et al., *[Surgical therapy of pulmonary metastases of colorectal cancer--ten-year results]*. Rozhledy v chirurgii: mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti, 2012. **91**(2): p. 81-86.
71. Kirschbaum, A., et al., *Comparison of local tissue damage: monopolar cutter versus Nd: YAG laser for lung parenchyma resection. An experimental study*. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 2013: p. ivt419.
72. Scanagatta, P., et al., *Pulmonary resections: cytostructural effects of different-wavelength lasers versus electrocautery*. Tumori, 2012. **98**(1): p. 90-3.
73. Kirschbaum, A., et al., *Airtightness of lung parenchyma without a closing suture after atypical resection using the Nd: YAG Laser LIMAX® 120*. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 2014. **18**(1): p. 92-95.
74. Angel, S.A., *Langzeitüberleben und Komplikationen nach pulmonaler Metastasen Chirurgie in den Jahren 1994 bis 2004 in der Klinik für Allgemein-und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel*. 2012, Kiel, Christian-Albrechts-Universität, Inaugural-Dissertation, 2012.
75. Sponholz, S., et al., *Leber-und Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms*. Der Chirurg, 2015: p. 1-6.
76. Migliore, M., et al., *Finding the evidence for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMicc trial*. Future Oncology, 2015. **11**(2s): p. 15-18.
77. Treasure, T., et al., *The need to determine whether lung metastasectomy improves survival in advanced colorectal cancer*. British Medical Journal, 2014. **348**.

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
ca	circa
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
Co2	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CUP	cancer of unknown primary
DFI	Disease free intervall
Gy	Gray
h	Stunden
IRLM	International registry of lung metastases
kJ	Kilojoule
Max	Maximum
Min	Minimum
Min	Minuten
Mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Metastase
MW	Mittelwert
n	Anzahl
Nd	Neodym
NHL	Non-Hodgin-Lymphom
nm	Nannometer
OP	Operation
PEB-Schema	Chemotherapieschema mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin
SN	Schnitt-Naht-Zeit
ST	Standardabweichung
TIA	transitorische ischämische Attacke
VATS	Videoassistierte thorakoskopische Chirurgie
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1 - Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 nach Geschlecht	1
Abbildung 2 - Relative Häufigkeit von pulmonalen Filiae	3
Abbildung 3- Einwirkungen des Laserstrahls auf umliegendes Gewebe	10
Abbildung 4 - Lasertechnische Operation am Klinikum Bamberg.	12
Abbildung 5 –Anzahl und Geschlecht der Patienten.	21
Abbildung 6 - disease free intervall	29
Abbildung 7- Laser-Energie nach der Zahl der entfernten Herde.	33
Abbildung 8- Alter und vitale Metastasen	40
Abbildung 9 - Anzahl der Metastasen im Vergleich zur Anzahl der entfernten Herde	44
Abbildung 10- Komplikationen während der und nach den Primäreingriffen	46
Abbildung 11- Beeinträchtigung der postoperativen Lungenfunktion.	51
Abbildung 12 – postoperative Lebensqualität	51
Abbildung 13 - Anteil der rezidierten pulmonalen Metastasierung nach dem letzten laserchirurgischen Eingriff.	52
Abbildung 14 - Anteil der rezidierten pulmonalen Metastasierung nach dem letzten laserchirurgischen Eingriff ohne die unbekanntten Fälle.	52
Abbildung 15 – Gesamtüberleben	55
Abbildung 16 - Vortherapie und Überlebensrate.	56
Abbildung 17 - Überlebensrate bei ein- oder beidseitiger laserchirurgischer Operation	57
Abbildung 18 – Überlebensrate nach Anzahl der malignen Herde.	58
Abbildung 19 - Resektionsgrad und Überlebensrate	59

Anhang

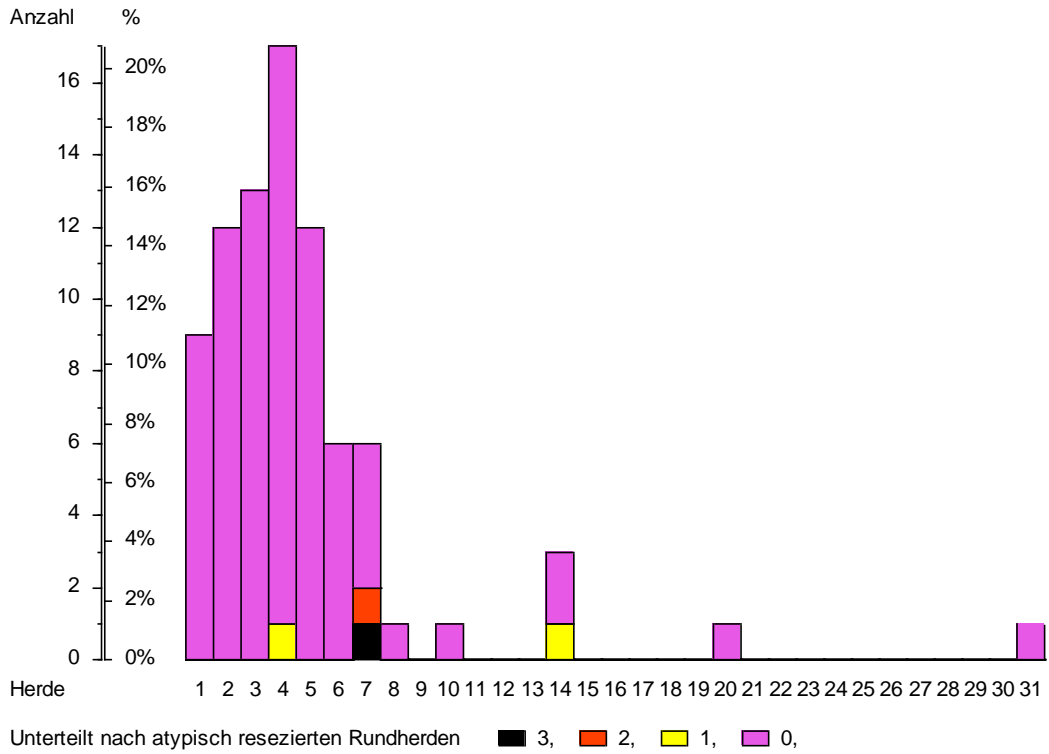


Abbildung 20 - Resezierte Rundherde

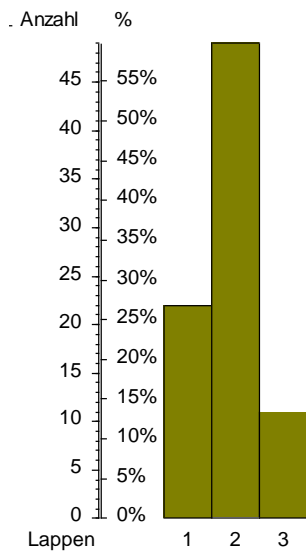


Abbildung 21 - Zahl der betroffenen Lungenlappen

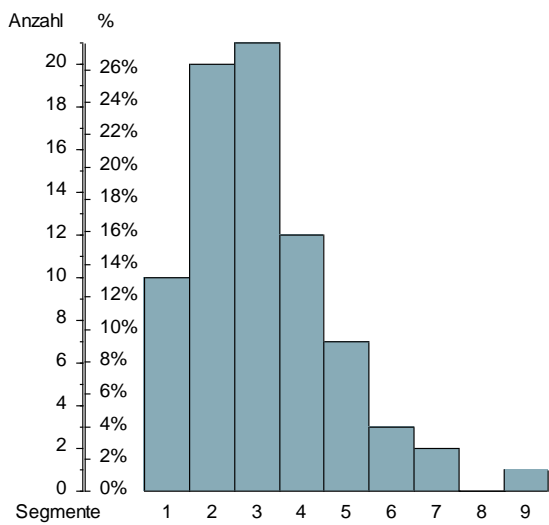


Abbildung 22 - Zahl der herdtragenden Segmente

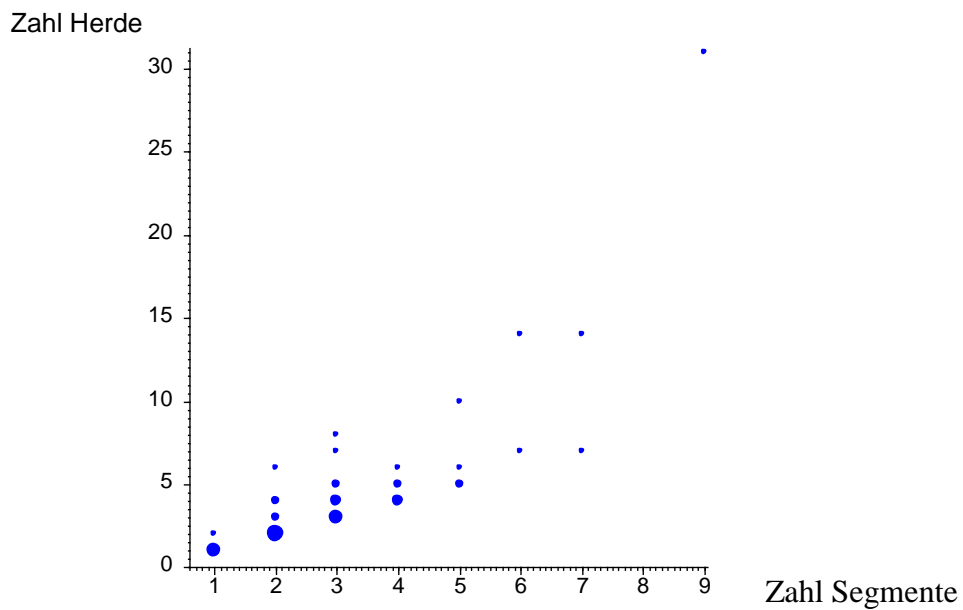


Abbildung 23 - Anzahl der Segmente und Anzahl der entfernten Herde. $n = 76$. Bei mehreren gleichen Herd-Anzahlen beim gleichen Segment sind die Punkte entsprechend dicker gezeichnet.

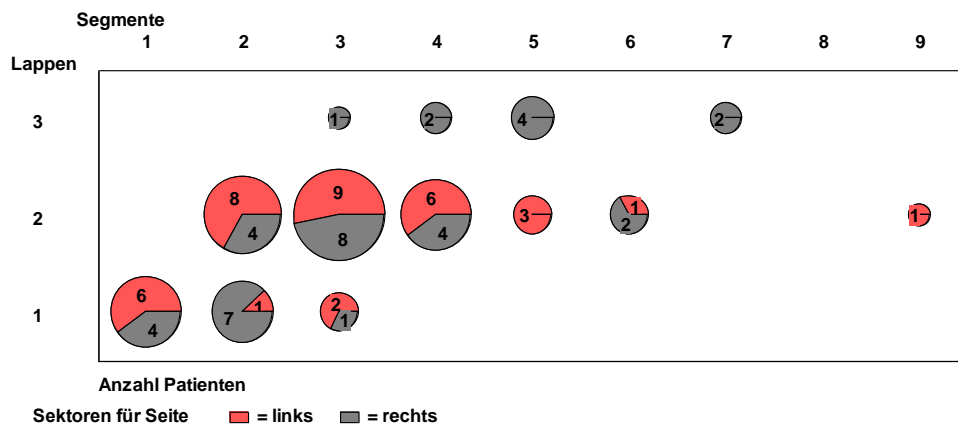


Abbildung 24 - Anzahl der Lungenlappen und Segmente

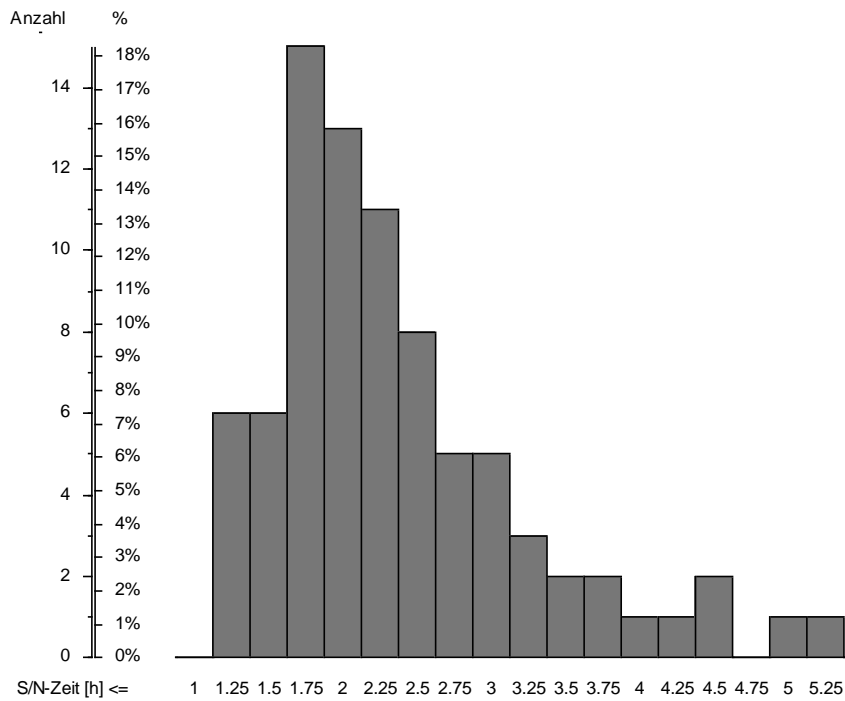


Abbildung 25 - Operationsdauer (Schnitt-Naht-Zeit).

Anzahl = Anzahl entfernter Rundherde. % = Prozentanteil aller Patienten

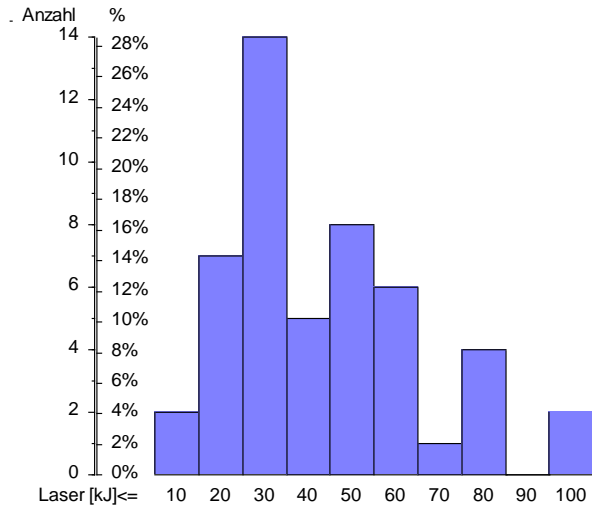


Abbildung 26 - Verabreichte Laserenergie. n = 49

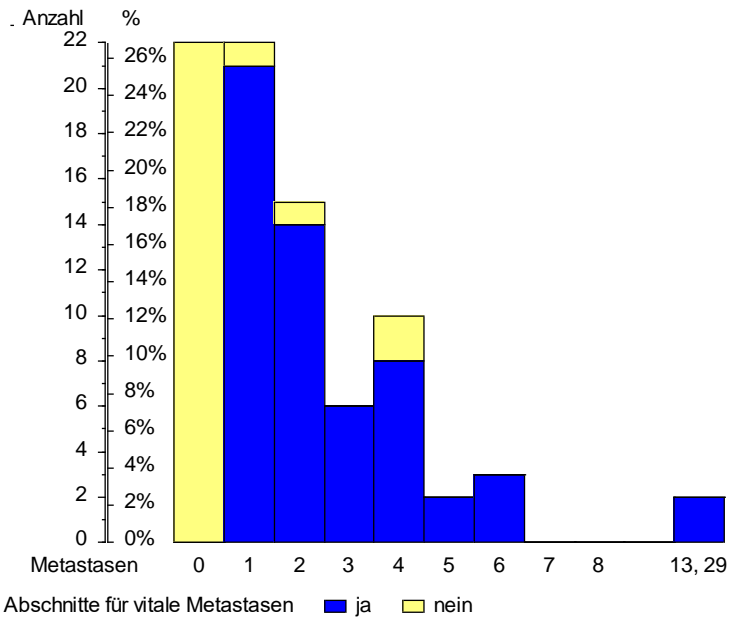


Abbildung 27 - Anzahl der Metastasen und der Metastasen mit avitalen Zellen

Danksagung

Herrn Dr. med. Thomas Bohrer, Privatdozenten an der Universität Würzburg und Leiter des Schwerpunktes Thoraxchirurgie am Klinikum Bamberg, danke ich sehr für die mir gegebene Möglichkeit diese Arbeit durchzuführen. Die klare Themastellung, seine hervorragende Betreuung und stetige Hilfsbereitschaft sind bewundernswert. Er stand mir jederzeit mir Rat und Tat und guten Vorschlägen zur Seite. Ebenso für die langwierige Arbeit des Korrekturlesens und seine unerschütterte Geduld bei allen meinen Fragen gilt ihm mein herzlichster Dank.

Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle auch meinen Eltern danken, für ihre tatkräftige und emotionale Unterstützung, das unerschütterte Vertrauen und den Glauben an mich, sowie für die manchmal nötigen motivierenden Worte. Ohne Sie hätte ich den schönen Weg, auf dem ich mich gerade befinde, nicht gehen können.

Danke an Milan, der immer für mich da ist, stets das Richtige sagen kann um mich zu inspirieren und zu ermuntern und in jeder Situation hinter mir steht – auch während langwieriger Schreibtischepisoden.

Lebenslauf

Name: Katharina Kierstein
Email: katharina.kierstein@googlemail.com



Ausbildung:

1994 - 1998 Kerschensteiner Grundschule in Schweinfurt
1998 - 2007 Konrad Celtis Gymnasium in Schweinfurt, Abitur
2007 - 2014 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg. 2 Freisemester für internationalen Austausch.
Nov 2014 Erfolgreiches Ablegen der ärztlichen Prüfung

medizinische Praktika:

Aug 2007 - März 2009 Insgesamt 3 Monate Pflegepraktika
- Kreiskrankenhaus, Chrzanow, Polen
- Marktkrankenhaus, Werneck
- Krankenhaus St. Josef, Schweinfurt
-
Sept/Okt 2010 Famulatur im Dialysezentrum Würzburg bei Prof. Dr. L. Schramm
Feb/März 2011 Famulatur in der Unfallchirurgie der Universitätsklinik Dresden
August 2012 Famulatur im St Mary's Hospital, Peramiho, Tansania
März 2013 Famulatur in der Pädiatrie in Rio de Janeiro, Brasilien
April 2013 Blockpraktikum der Gynäkologie, Krankenhaus Landshut-Achdorf
Aug – Dez 2013 1. Tertial des PJ, **Gynäkologie** im Kantonsspital St Gallen, Schweiz
Dez 2013 – Apr 2014 2. Tertial des PJ, **Innere Medizin** im Rotkreuzkrankenhaus, München
Apr – Jul 2014 3. Tertial des PJ, **Chirurgie** im Klinikum Coburg

Berufliche Erfahrung im medizinischen Bereich:

Sept 2009 – Dez 2010
Anstellung als Perfusionistin bei der DSO (Deutsche Stiftung für Organtransplantationen) mit wöchentlichen Bereitschaftsdiensten und Assistenz bei Organentnahmen.

Juli 2015 - jetzt
Assistenzärztin am Städtischen Klinikum München, Neuperlach
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe