

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

**Systematische Lymphadenektomie bei zwischen 1996-
2008 an der Universitätsklinik Würzburg operierten
Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom –
eine retrospektive Studie**

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

vorgelegt von
Stefan Arnholdt
aus Haßfurt am Main

Würzburg, Mai 2011

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

Korreferent: Prof. Dr. med. Frank Weidemann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2011

Der Promovend ist Arzt

Meinen lieben Großeltern



Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie des Bronchialkarzinoms.....	1
1.2	Ätiologie	1
1.3	Klassifikation des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	2
1.4	Klinik	5
1.5	Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	6
1.6	Das Lymphsystem der Lunge	6
2	Patienten und Methodik.....	8
2.1	Patienten	8
2.2	Patientenerfassung/Datengewinnung.....	8
2.3	Statistische Methoden.....	10
3	Ergebnisse.....	12
3.1	Patientendemographie.....	12
3.2	Risiken	13
3.2.1	Demographie und Risiken	13
3.3	Tumorart	14
3.4	Nebenerkrankungen	15
3.5	Neo-adjuvante Therapie.....	16
3.6.	Operation	17
3.6.1	Demographie und Operation.....	18
3.6.2	Klinischer Befund und Operation	21
3.7	Lymphknoten	22
3.7.1	Tumorart und Lymphknotenbefund.....	25
3.8	Postoperativer Verlauf	28
3.8.1	Operation und postoperativer Verlauf	30
3.9	Postoperative Komplikationen.....	31
3.9.1	Nebenerkrankungen und Komplikationen.....	34
3.9.2	Operation und Komplikationen	35

3.10	Outcome.....	37
3.10.1	5-Jahres-Überlebensrate.....	37
3.10.2	Risiken	39
3.10.3	Tumorart	40
3.10.4	Tumorstadium.....	42
3.10.5	Nebenerkrankungen	43
3.10.6	Operationen.....	44
3.10.7	Lymphknotenbefund.....	47
4	Diskussion	52
5	Zusammenfassung.....	57
6	Literaturverzeichnis.....	59

1 Einleitung

1.1. Epidemiologie des Bronchialkarzinom

Im Jahr 2006 waren in Europa circa 400 000 Menschen an einem Bronchialkarzinom erkrankt. Damit ist dieses nach dem Mammakarzinom und dem Colonkarzinom die dritthäufigste maligne Neoplasie. Männer erkranken dreimal häufiger an einem Bronchialkarzinom als Frauen. Den Spitzenplatz erringt es jedoch bei den direkten Krebstodesursachen. Etwa 350 000 Menschen erliegen in Europa jedes Jahr diesem Krebsleiden (1)(2).

1.2. Ätiologie

Der Hauptrisikofaktor, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, ist die Inhalation von Zigaretten. Dabei bestimmen Dauer und Menge des Nikotinkonsums das Risiko. Dieses wird mittels Pack-Years ermittelt, (= Zahl der täglich gerauchten Zigarettenpäckchen mal Raucherjahre). Bis zu 90% der Bronchialkarzinomfälle sind auf aktives Tabakrauchen zurückzuführen. (3) Auch das Passivrauchen, das sogenannte „second hand smoking“, ist nach wissenschaftlicher Meinung unweigerlich mit einem erhöhten Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, verbunden. Laut einer Studie des U.S. Department of Health and Human Services steigt dieses im Laufe eines Lebens um 20-30% (28).

Neben dem Zigarettenkonsum sind auch Karzinogene wie Radon, Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Arsen sowie Umweltbelastungen wie Industrie- und Verkehrsabgase, für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms verantwortlich (4)(12).

Ein weiterer Risikofaktor ist die genetische Disposition. Bei einer Lungenkrebserkrankung eines Elternteils erhöht sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Kindergeneration um das Doppelte (40).

1.3. Klassifikation des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

85 % der Lungenkarzinome sind histologisch dem Typ des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) zuzuordnen. Dabei unterscheidet man vor allem Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und großzelliges Bronchialkarzinom. Das Plattenepithel-Ca wird mit ungefähr 40 % vor dem Adeno-Ca (35 %) und dem großzelligen Bronchialkarzinom (10 %) am häufigsten diagnostiziert. Adeno-squamöses Karzinom, Karzinoidtumor und Bronchusdrüsenkarzinom werden am seltensten festgestellt (41).

Darüberhinaus werden die Tumore auch durch ihre Lage unterschieden. Etwa 60 % der Karzinome weisen ein zentrales Wachstum auf. Das Wachstum kann hilusnah an einer Verzweigung eines Hauptbronchus, aber auch an den Aufzweigungen der Haupt- und Lappenbronchien beginnen. Dagegen wachsen die peripheren Karzinome distal der Segmentaufteilung. Als diffus wachsend werden solche klassifiziert, die sich nicht in eines der beiden Wachstumsmuster einordnen lassen (6).

Die Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist für Therapie und Prognose von großer Bedeutung. In dieser Studie beruht sie auf der 6. Auflage der von der UICC (Union contre le cancer) definierten TNM-Klassifikation von 2002. Hier wird die Ausbreitung des Tumors (T), der Befall von Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Metastasen (M) erfasst (9). Seit 2010 gilt die überarbeitete 7. Auflage der TNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung (38).

T - Primärtumor

Tx: Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar.

T0: Kein Anhalt für Primärtumor

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor 3cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)

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

- Tumor mit mehr als 3 cm in größter Ausdehnung

- Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina
- Tumor infiltrierte viscerale Pleura
- Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge

T3: Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen:

- Brustwand
- Zwerchfell
- mediastinale Pleura
- parietales Perikard
- oder Tumor im Hauptbronchus weniger 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen
- oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge

T4: Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen:

- Mediastinum
- Herz
- große Gefäße
- Trachea
- Ösophagus
- Wirbelkörper
- Carina
- oder Tumor mit malignen Pleuraerguss
- oder vom Primärtumor getrennte Tumorherde im gleichen Lappen

N - Regionäre Lymphknoten

Nx: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1: Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen

Hiluslymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)

N2: Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und / oder subcarinalen

Lymphknoten

N3: Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder

kontralateralen Skalenus- oder supraclaviculären Lymphknoten

M – Fernmetastasen

Mx: Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0: Keine Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen vorhanden

Stadien

Nach dem TNM- System der UICC (International Union Against Cancer) von 2002 (8)

Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stadium IIIB	T1-3	N3	M0
	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Das neue TNM-System der UICC, 7.Auflage, gültig seit 01.01.2010 (39).

Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a,b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a,b	N1	M0

	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stadium IIIB	Jedes T	N3	M0
	T4	N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1a,b

1.4. Klinik

Ein Bronchialkarzinom wird in den meisten Fällen erst dann diagnostiziert, wenn der Tumor bereits Nachbarorgane infiltriert hat. Ein mit 75% sehr häufiges, jedoch unspezifisches, da auch bei vielen anderen Erkrankungen vorkommendes Symptom des Lungenkarzinoms ist Husten, der in 35% der Fälle von Hämoptysen begleitet sein kann. Heiserkeit durch eine Rekurrensparese (18%), ipsilateraler Zwerchfellhochstand durch eine Phrenikusparese, Pleuraexsudat (15%), ungewollter Gewichtsverlust (68%), Fieber (20%), Knochenschmerzen (25%) und Fatigue sind typische Spätsymptome, die möglicherweise bereits durch Metastasen verursacht sind. Oftmals können die Patienten dann nicht mehr einer Operation zugeführt werden. Bis zu 80% der initial diagnostizierten Bronchialkarzinome werden als inoperabel eingestuft und palliativ behandelt. Folglich werden nur 20% der betroffenen Patienten einer fakultativ kurablen Therapie zugeführt (5).

Deshalb ist es wichtig, bei therapieresistenten Erkältungskrankheiten, rezidivierenden Pneumonien, trotz Therapie über 4 Wochen andauerndem Husten und atemabhängigen Thoraxschmerzen differentialdiagnostisch an ein Bronchialkarzinom zu denken.

1.5. Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die radikale Entfernung des Tumors ist bei dem nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinom im Frühstadium Therapie der Wahl. Das Malignom sollte nicht UICC Stadium IIIa überschreiten. Die Entfernung des betroffenen Lungenlappens, die so genannte anatomische Resektion mit systematischer Lymphadenektomie, stellt dabei das übliche Operationsverfahren da. Große Tumore können manchmal nur durch Bilobektomie oder Pneumektomie radikal entfernt werden.

Lymphbahnen sind neben den Gefäßen ein potentieller Metastasierungsweg. Bei der systematischen Lymphadenektomie werden deshalb alle ipsilateral, hilär und mediastinal gelegenen Lymphknoten entfernt. Damit können bereits Lymphknotenmetastasen entfernt werden und exakte Angaben zum Staging postoperativ gewonnen werden.

Falls eine Resektion nicht erfolgen kann, erfolgt nach Möglichkeit eine simultane Radio-/Chemotherapie (7). Neue Therapieverfahren richten sich gegen spezifische Wachstumsrezeptoren, wie dem Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Erlotinib zeigte in Studien einen moderaten, jedoch signifikanten Überlebensvorteil (29). Weitere spezifische Therapiekonzepte, wie Bevacizumab, das sich gegen den endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), richtet, befinden sich noch in der Erprobungsphase, zeigen aber vielversprechende Ansätze auf (30).

1.6. Das Lymphsystem der Lunge

Das Lymphsystem der Lunge wird in eine intra- und bronchopulmonale Lymphdrainage unterteilt. Letzere ist wiederum in lobäre und hiläre Lymphknoten gegliedert. Dabei ist der Metastasierungsweg eines Bronchialkarzinoms unabhängig von der Histologie des Primärtumors. Entscheidend ist die Lokalisation. Primarii des rechten Oberlappens drainieren hilär, subcarinär, rechts tracheobronchial und beidseits paratracheal ab. Den Lymphen aus dem Mittellappen und rechten Unterlappen sind meistens die Bifurkationsknoten zwischengeschaltet, von wo aus eine beidseitige Verteilung paratracheal erfolgt. Den Bifurkationsknoten sind im Mittellappen die bronchopulmonalen Lymphknoten vorgeschaltet. Der Lymphabfluß aus dem rechten Unterlappen erfolgt via bronchopulmonale Lymphknoten oder über die Lymphknoten

des Ligamentum pulmonale bzw. paraösophageal. Lymphe des linken Oberlappens hat unterschiedliche Abflussmöglichkeiten. Sie kann zum einen nach mediastinal in die linken tracheobronchialen Lymphknoten beziehungsweise die Bifurkationslymphknoten fließen. Zum anderen kann die Lymphe direkt über die Lymphknoten am Ligamentum Botalli zu den paraaortalen Lymphknotenstationen gelangen und fließt von dort zu den paratrachealen Lymphknoten um schließlich in den linken Venenwinkel zu münden. Dort besteht über die Bifurkationslymphknoten ein Übergang zu kontralateralen Lymphknoten. Die Lymphe aus dem linken Lungenunterlappen kann teils über die bronchopulmonalen Lymphknoten, teils über die Lymphknoten am Ligamentum pulmonale in die Bifurkationslymphknoten abfließen, so dass auch hier ein kontralateraler Lymphknotenbefall auftreten kann (22).

Anatomische Einteilung:

Die entnommenen Lymphknoten werden entsprechend der Kompartimente von Naruke eingeteilt (11).

N2-Lymphknoten:
(1) Hochmediastinal, obere Trachea
(2) Paratracheal
(3) Prä- und retrotracheal
(4) Tracheobronchial
(5) Aortopulmonales Fenster (subaortal)
(6) Präaortal, Aorta ascendens
(7) Subcarinär
(8) Paraösophageal
(9) Lig. Pulmonale
N1-Lymphknoten:
(10) Hilär am Hauptbronchus
(11) Interlobär
(12) Lobär am OL-ML-UL-Bronchus
(13) Segmental
(14) Subsegmental

2 Patienten und Methodik

2.1. Patienten

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die von Januar 1996 bis einschließlich November 2008 in der Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg wegen eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms unter kurativer Resektion und mit radikaler ipsilateraler Lymphknotenadenektomie behandelt wurden.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit Metastasen von nicht pulmonalen Tumoren sowie Patienten, die unter palliativen Therapieansatz operiert wurden. Auch eine inkomplette Datenlage bezüglich des Überlebens des Patienten galt als Ausschlusskriterium. Dies traf jedoch nur bei einem in Russland lebenden Patienten zu, dessen weiterer Krankheitsverlauf nicht evaluiert werden konnte.

Insgesamt wurden für diesen Zeitraum die Daten von 293 Patienten, davon 200 Männer und 93 Frauen, erhoben. Das mittlere Alter betrug 62,9 Jahre. Der jüngste Patient war 19 Jahre, der älteste 80 Jahre alt.

2.2. Patientenerfassung/Datengewinnung

Um für die Studie geeignete Patienten zu generieren, wurden alle OP-Berichte der Jahre 2002 bis 2008 untersucht. Dies geschah, um die Patientendaten, den Zeitpunkt der Operation und die OP-Art zu ermitteln. Anhand der Patientenpersonalien wurden dann die Krankenakten herausgesucht. Alle Patienten waren stationär in der Universitätsklinik Würzburg behandelt worden. Dementsprechend fanden sich die Krankenakten entweder im Archiv der Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßerkrankungen im Original oder auf Mikrofilm abfotografiert sowie ab dem Jahr 2003 im computergestützten Dokumentationsprogramm SAP.

Die Datengewinnung von Patienten, die sich von Januar 2002 bis einschließlich November 2008 zur Behandlung in der Universitätsklinik befanden, erfolgte fortlaufend von Juni 2008 bis Februar 2009. Die Daten der Patienten, die von Januar 1996 bis Dezember 2001 in Behandlung waren, wurden bereits von Herrn Dr. Khaled Hamouda im Zuge seiner Dissertation erhoben (10) und dienten einerseits als Erweiterung und

Vervollständigung des Datensatzes sowie als historisches Vergleichskollektiv andererseits, um gegebenenfalls Tendenzen über die Zeit hinweg aufzeigen zu können.

Die präoperative Diagnostik erfolgte nach standardisierten Empfehlungen und umfasste neben der Erhebung der kompletten Krankengeschichte, der körperlichen Untersuchung, einem Routine-Labor, einem Lungenfunktionstest mit Ganzkörperplethysmographie und einem EKG, auch die radiologische Bildgebung zur Beurteilung der Tumorausbreitung und eventueller Metastasen (Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen, Computertomographie des Thorax, Positronenemissionstomographie, Sonographie des Abdomens und Bronchoskopie). Weitere Staginguntersuchungen, wie zum Beispiel Skelettszintigraphie und CCT, wurden nur bei Patienten mit entsprechenden Symptomen oder bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom zur Histologiegewinnung durchgeführt.

Anhand einer Lungenfunktionsprüfung (Bestimmung vor allem von Vitalkapazität und FEV1) wurde die funktionelle Operabilität beurteilt.

Der operative Zugang erfolgte über eine laterale Standardthorakotomie. Bei bestehender Tumordinfiltration benachbarter Strukturen, wie zum Beispiel der Thoraxwand oder des Perikards, wurde eine en-block-Resektion der Lunge und der infiltrierten Strukturen durchgeführt. Intrapulmonale Lymphknoten wurden mit dem Lungenpräparat zusammen entfernt beziehungsweise interlobär disseziert. Nach dem von Naruke entworfenen Schema, einer en-block-Ausräumung der Lymphknotenlevel, erfolgte die mediastinale Lymphknotendisektion. Sowohl bei rechtsseitig wie bei linksseitig durchgeführten Eingriffen wurden die hochmediastinalen, die paratrachealen, die prätrachealen, die tracheobronchialen, die subcarinalen, die paraösophagealen, die ligamentum-pulmonalen, die hilären, die interlobären, die lobären, sowie segmentalen Lymphknoten entnommen. Bei linksseitigen Eingriffen wurden zusätzlich die aortopulmonalen und präaortalen Lymphknotenstationen exstirpiert. Die entfernten Lymphknoten wurden nach dem von Naruke vorgeschlagenen Schema in die Lymphknotenstationen 1 (hochmediastinal) bis 14 (subsegmental) klassifiziert und der pathologischen Untersuchung zugeführt. Da es in der histologischen Untersuchung sehr schwierig ist, Level 12 von Level 13 oder 14 zu unterscheiden, wurden diese zusammen

ausgewertet. Bei tumorfreien Resektionsrändern wurde der Eingriff als kurativ/radikal (R0-Resektion) definiert.

Die gewonnenen Patientendaten wurden in einer Excel-Tabelle angelegt. Die präoperativen Daten bezogen sich dabei auf die typischen patientenbezogenen Merkmale. Demographische Variablen waren: Alter, Geschlecht, Nebenerkrankungen, präoperativer Hb- und Kreatinin-Wert, Zigarettenkonsum und Exposition mit chemischen Karzinogenen. Außerdem wurden die Daten des Stagings erfasst. Intraoperativ wurden neben OP-Dauer und der Blutkonservengabe auch die OP-Art und die Anzahl der entnommenen Lymphknoten dokumentiert. Die postoperativ erhobenen Daten schlossen Hb- und Kreatinin-Wert, histopathologische Entität des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms sowie Anzahl und Lokalisation der entnommenen befallenen oder tumorfreien Lymphknoten ein. Auf dieser Basis erfolgte die Festlegung des postoperativen Erkrankungsstadiums der Patienten (pTNM-Stadium). Darüber hinaus wurden Komplikationen, Dauer des Krankenhausaufenthalts, die Drainagenfördermenge und der Gebrauch schmerzlindernder Medikamente erfasst.

Der aktuelle Patientenstatus wurde entweder aus den Ambulanzakten oder durch einen an die behandelnden Ärzte versandten Fragebogen erfragt. In Einzelfällen wurden die Hausärzte oder Angehörige der Patienten telefonisch kontaktiert.

2.3. Statistische Methoden

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

- Der *Chi-Quadrat-Test* beschreibt Zusammenhänge zwischen zwei klassifizierten Daten. Falls wegen zu kleiner Erwartungswerte das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nicht zuverlässig war, wurde ein exakter Test nach *Fisher* und *Yates* bzw. ein exakter Test nach *Mehta* und *Patel* durchgeführt.
- Der *U-Test* nach *Mann* und *Whitney* prüft, ob sich Variablen bei zwei Patientengruppen unterscheiden.
- Die einfaktorielle *Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis* ersetzt den U-Test, wenn mehr als zwei Gruppen verglichen wurden.

- Die *Rangkorrelation* nach *Kendall* ist ein Abhängigkeitsmaß zwischen zwei Messwerten, das dann berechnet wird, wenn mindestens eine Verteilung von einer Gaußverteilung abweicht und Rangbindungen vorhanden sind.
- Die Überlebensraten wurden mit der Methode nach *Kaplan* und *Mayer* analysiert und paarweise mit dem log-rank-Test verglichen. Für mehr als zwei Gruppen mit Rangreihenfolge wurde der Test nach *Tarone* berechnet.(10)
- Die *multivariate Überlebensstatistik nach Cox* berechnet aus der Zeit bis „last seen“ und mehreren angegebenen Variablen, den Prädiktoren, den sog. Prognose-Index. Die Prädiktor-Variablen sollten Gauß-verteilt oder bivariat sein. Das Ergebnis ist eine Serie von Tabellen mit den Angaben β , Risikoverhältnis = Hazard-Ratio = HR und p-Wert. Der Prognoseindex kann für jeden Patienten aus der Summe der mit β gewichteten Variablen errechnet werden. Patienten mit hohem Prognoseindex haben eine schlechte Prognose. Diese Analyse wird mit allen denkbaren Prädiktor-Variablen begonnen und nach Entfernung des jeweils schlechtesten Prädiktors solange fortgeführt, bis alle Prädiktoren signifikant sind.

Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lilliefors verwendet.

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

$$p < 0.05^*, p < 0.01^{**}, p < 0.001^{***} \quad (10)$$

Diese retrospektive Studie wurde nach folgendem Plan erstellt:

Zunächst wurden die Patientenpersonalien und darauf folgend die Krankenakten herausgesucht. Diese wurden nach Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und gezielt die prä- und postoperativen Parameter mit Hilfe einer standardisierten Excel-Tabelle dokumentiert. Danach erfolgte die statistische Auswertung der Daten mit dem Statistikprogramm Medas der Firma Grund aus Margetshöchheim.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendemographie

In dieser Studie wurden 293 Patienten analysiert, 200 männliche (68%) und 93 weibliche (32%). Die Patienten waren 19 bis 80 Jahre alt, im Mittel 62.9 ± 10.0 Jahre.

Zwischen den Geschlechtern fand sich kein Altersunterschied. Die männlichen Patienten waren im Mittel 63.1 ± 9.6 Jahre, die Patientinnen waren mit 62.4 ± 10.8 Jahren gleich alt ($p = 0.72$ im U-Test nach Mann und Whitney).

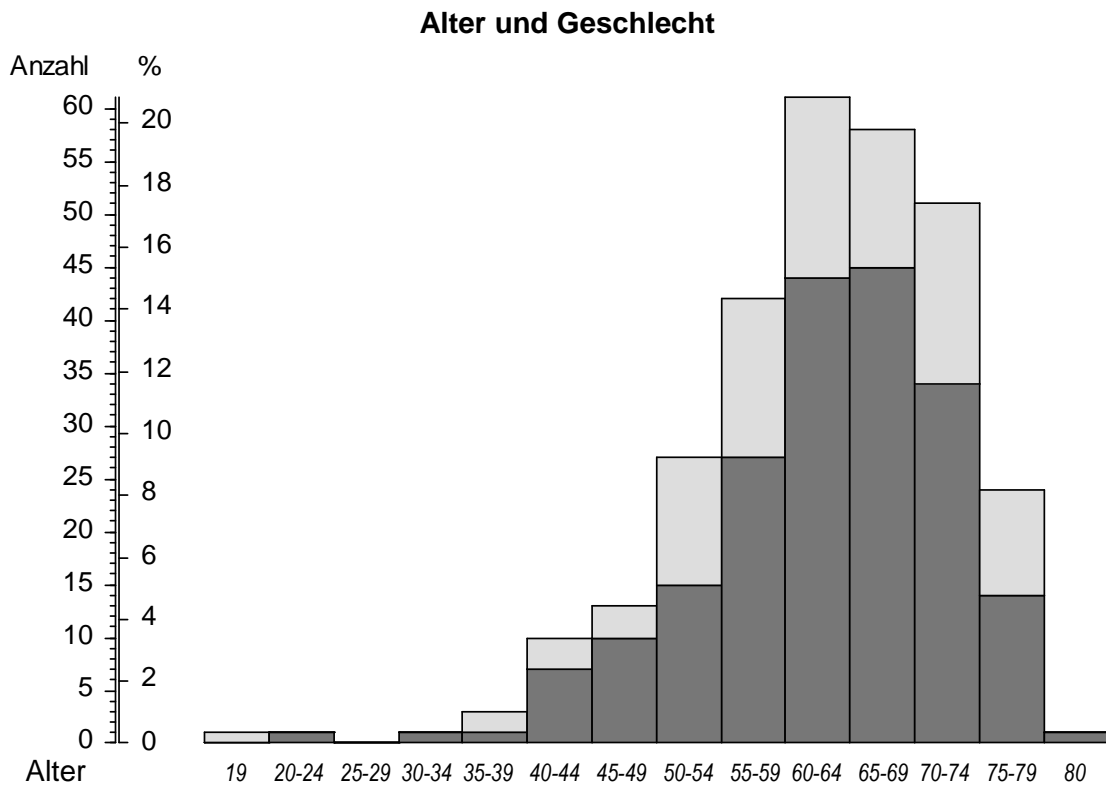


Abbildung 1. Alter und Geschlecht der Patienten. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den genannten Altersgruppen dar. $n = 293$. Die Säulen sind nach Geschlecht unterteilt, ■ = männlich, □ = weiblich.

109 der 293 Patienten (37%) wurden bereits früher beschrieben (10), die übrigen 184 wurden neu erfasst.

Im Alter unterschieden sich die beiden Gruppen nicht, wohl aber im Geschlecht. Das neue Kollektiv enthielt 117/184 (64%) männliche Patienten, das ältere 83/109 (77%, $p = 0.024^*$ im Chi-Quadrat-Test).

3.2 Risiken

Exposition	n von	%	95%-CI	
Rauchen	137 /182	75.27%	68.24%	81.22%
Arbeit	12 /184	6.52%	3.42%	11.38%
Asbest	5 /184	2.72%	0.89%	6.57%
Lacke	5 /184	2.72%	0.89%	6.57%
Staub	5 /184	2.72%	0.89%	6.57%

Patienten mit Rauchen in der Anamnese oder mit beruflicher Exposition. CI = Konfidenzintervall.

Die Exposition wurde nur in der neuen Patientengruppe erfragt.

Anmerkung Lacke: Exposition zu Nitro, Epoxid, Kunststoff und Lösungsmitteln.

Anmerkung Staub: Exposition zu Staub, Zement, Kalk, Beton.

Anmerkung Arbeit: Patienten, die eine der drei Expositionen Asbest, Lacke, Staub oder mehrere gleichzeitig hatten.

45 Patienten (24%) rauchten nicht und gaben auch keine berufliche Exposition an, bei weiteren zwei Patienten ohne berufliche Exposition fehlte die Angabe zur Rauchgewohnheit.

125 Patienten (68%) rauchten, gaben aber keine berufliche Exposition an. Alle 12 Patienten mit beruflicher Exposition rauchten auch.

3.2.1 Demographie und Risiken

Die Raucher unter den Patienten waren signifikant jünger, im Mittel 62.0 ± 9.1 Jahre, als die Nichtraucher mit 66.0 ± 10.9 Jahren ($p = 0.0027^{**}$ im U-Test nach Mann und Whitney). Auch rauchten die männlichen Patienten signifikant häufiger, 105/116 (91%), als die Patientinnen, von denen knapp die Hälfte rauchte, 32/66 (48%, $p < 0.00000005^{***}$ im Chi-Quadrat-Test).

Berufliche Exposition kam bei den 67 Patientinnen nicht vor, während bei den männlichen Patienten der Anteil mit Exposition 12/117 (10%) betrug ($p = 0.0044^{**}$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates).

3.3 Tumorart

Am häufigsten waren die Lungentumoren im rechten Oberlappen (29,69%) lokalisiert, gefolgt vom linken Oberlappen (26,28%). Die histologische Untersuchung der Präparate ergab zu 48,83% Adenokarzinome, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (31,10%) und Karzinoiden (10,03%).

Präoperativ war Stadium IA (31,12%) das am häufigsten eingestufte Tumorstadium, vor Stadium IB (25,52%). Postoperativ wurden die Lungenkarzinome öfter im Stadium IB (27,65%) als IA (27,30%) klassifiziert. Bei einem Patienten konnte nach der neo-adjuvanten Therapie postoperativ kein Tumor mehr nachgewiesen werden.

		Anzahl	%
Tumorlokalisation	OL rechts	87	29.69
	ML rechts	18	6.14
	UL rechts	56	19.11
	OL links	77	26.28
	UL links	38	12.97
	Zentral rechts	13	4.44
	Zentral links	4	1.37
Tumorart (postoperativ)	Plattenepithelkarzinom	93	31.10
	Adenokarzinom	146	48.83
	Großzelliges Karzinom	12	4.01
	Adeno-Squamöses Ca	5	1.67
	Karzinoid	30	10.03
	Mischtumor	5	1.67
	Pulmonales Blastom	2	0.67
Tumorklassifikation präoperativ (klinisches Stadium)	I A	89	31.12
	I B	73	25.52
	II A	10	3.50
	II B	43	15.03
	III A	54	18.88
	III B	4	1.40
	IV	13	4.55
	<i>Fehlende Angabe</i>	7	–
Tumorklassifikation postoperativ (klinisches Stadium, histologisch gesichert)	Okkultes Tumor	1	0.34
	I A	80	27.30
	I B	81	27.65
	II A	18	6.14
	II B	37	12.63
	III A	49	16.72
	III B	11	3.75
	IV	16	5.46

Tabelle 1. Tumorart. Anzahl und Prozentsatz der Patienten (n = 293)

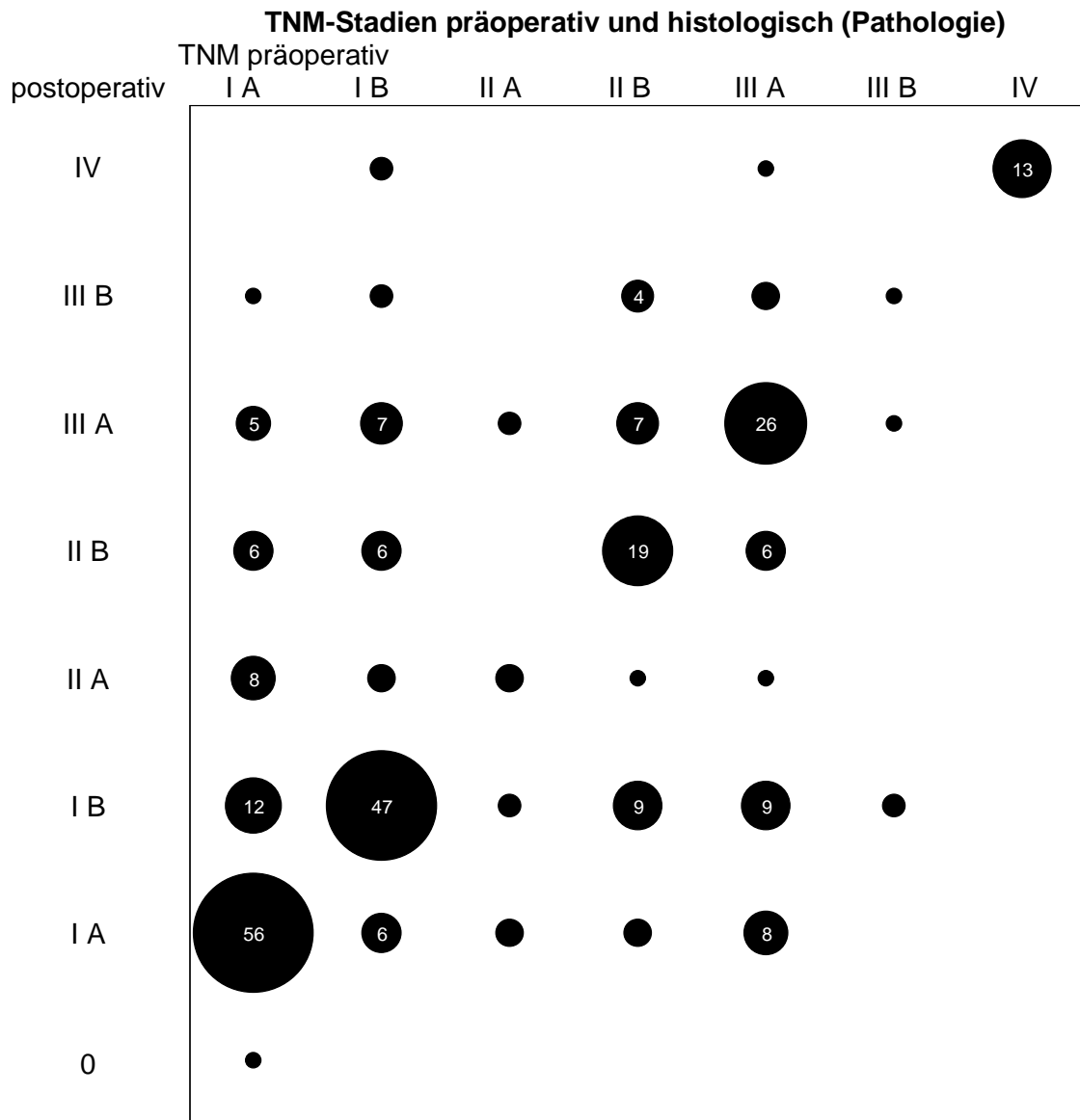


Abbildung 2. Vergleich der präoperativ und mit den postoperativ histologisch bestimmten TNM-Stadien. Die Kreisflächen entsprechen der Anzahl der Patienten in den Gruppen. Die schräge Linie verbindet die Patientengruppen mit gleichgebliebenem Stadium.

3.4 Nebenerkrankungen

Bei 202 der 293 Patienten (69%) wurden Nebenerkrankungen protokolliert. Nebenerkrankungen sind Diagnosen, die mit einer eventuellen Verschlechterung der Lebenserwartung vergesellschaftet sein können. Es waren 140 Patienten mit Nebenerkrankungen (76%) bei den 184 Patienten des neuen Datensatzes und 62/109 (57%) des früheren ($p = 0.00066^{***}$ im Chi-Quadrat-Test).

Im neuen Datensatz sind die Nebenerkrankungen differenziert erhoben (s. Tabelle).

Nebenerkrankung	n	%	95%-CI	
Kardiovaskuläres Risiko	112	60.54%	53.08%	67.56%
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	59	31.89%	25.35%	39.20%
Z.n. Apoplex mit Rest-Befund	10	5.41%	2.62%	10.00%
Leberzirrhose	4	2.16%	0.59%	5.80%
Alkoholschäden	14	7.57%	4.20%	12.62%
Niereninsuffizienz	8	4.32%	1.89%	8.64%
HIV	1	0.54%	0.01%	2.97%
Hepatitis B	3	1.62%	0.34%	4.67%
Hepatitis C	1	0.54%	0.01%	2.97%

Tabelle 2. Nebenerkrankungen. Anzahl und Prozentsatz der n = 185 neuen Patienten, CI = Konfidenzintervall.

Anmerkung: Der Patient mit HIV hatte sowohl Hepatitis B, als auch Hepatitis C und alkoholbedingte Organschäden.

3.5 Neo-adjuvante Therapie

Bei insgesamt 293 Patienten wurde in 17 (5.8%) eine neo-adjuvante Therapie mit dem Ziel des Downstagings durchgeführt, soweit angegeben immer mit einer Chemotherapie, dreimal zusätzlich strahlentherapeutisch. Bei den drei Patienten des früheren Kollektivs fehlte die Angabe zur Radiatio.

Die Stadien vor der neo-adjuvanten Therapie waren 10 mal IIIA (59%), 6 mal IIIB (35%) und 1 mal IV (6%).

3.6 Operation

Operationsart	Anzahl	%
Oberlappenresektion rechts	57	19.45 %
Mittellappenresektion rechts	21	7.17 %
Unterblassenresektion rechts	25	8.53 %
Obere Bilobektomie	23	7.85 %
Untere Bilobektomie	24	8.19 %
Pneumonektomie rechts	24	8.19 %
Oberlappenresektion links	56	19.11 %
Unterblassenresektion links	31	10.52 %
Pneumonektomie links	32	10.58 %

Tabelle 3. Operationsart, Anzahl und Prozentsatz der 293 Patienten.

Die Operationsdauer betrug zwischen 2 und 5.75 Stunden, im Mittel 4.07 ± 1.10 Stunden; der Median war 4 Stunden mit einem 68%-CI von 3 bis 5 Stunden.

Bei 242 Patienten (83%) mussten keine Fremd-Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden, bei 41 Patienten (14%) waren es 1-2 Konzentrate und bei 10 Patienten (3%) waren mehr als zwei Konzentrate erforderlich.

		OPDauer [h]			
	OP-Art	n	MW	ST	
rechts	Oberlappenresektion	56	3.986	1.027	
	Mittellappenresektion	21	4.585	1.125	
	Unterblassenresektion	24	3.392	0.835	
	obere Bilobektomie	23	4.490	1.238	
	untere Bilobektomie	24	4.272	0.872	0.00048***
	Pneumonektomie	24	4.150	1.470	
links	Oberlappenresektion	56	3.942	1.003	
	Unterblassenresektion	30	3.717	1.118	
	Pneumonektomie	31	4.404	0.931	
Gesamt		289	4.066	1.100	–

Tabelle 4. Operationsart und Operationsdauer. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. n = 293 Patienten.

Anmerkung: Die Operationszeiten schließen die sorgfältige, systematische und komplette Lymphknotenadenektomie mit ein.

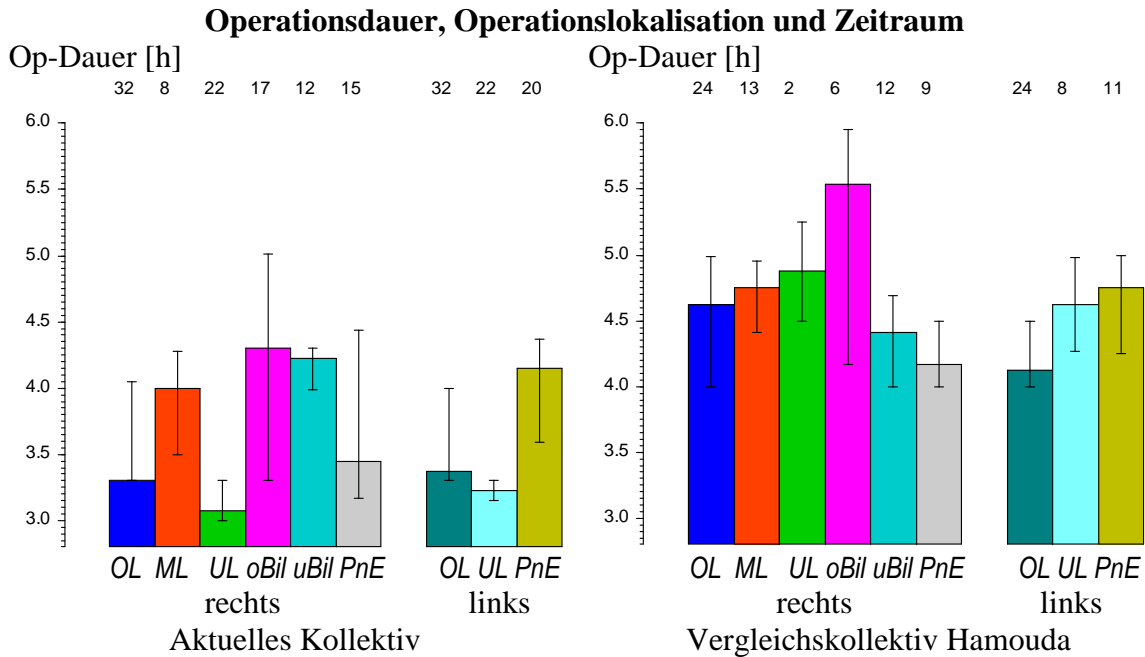


Abbildung 3. Vergleich der Operationsdauer für die verschiedenen Operationsarten und für die beiden Zeiträume. OL = Oberlappen, ML = Mittellappen, UL = Unterlappen, oBil = obere Bilobektomie, uBil = untere Bilobektomie, PnE = Pneumonektomie (jeweils inklusive kompletter, systematischer Lymphknotenadenektomie.)

Die Resektion der Unterlappen war nicht so zeitaufwendig, wie die anderen Operationen.

3.6.1 Demographie und Operation

		n	MW	ST	p
Operationsdauer [h]					
Geschlecht	männlich	198	4.282	1.054	<0.000005***
	weiblich	91	3.596	1.054	
Termin	aktuell	180	3.724	0.958	<0.000005***
	früher	109	4.630	1.090	
EK [Stück]					
Geschlecht	männlich	200	0.630	2.118	0.073
	weiblich	93	0.280	1.077	
Termin	aktuell	184	0.239	1.054	<0.000005***
	früher	109	0.991	2.661	

Tabelle 5. Geschlecht sowie zeitliche Unterschiede in Operationsdauer und der Gabe von Fremd-Erythrozytenkonzentraten (EK). MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Die Operationsdauer hatte sich signifikant von früher 4.38 auf aktuell durchschnittlich 3.43 Stunden verkürzt und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten von 1.0 auf 0.24 pro Patient.

Die Operation der männlichen Patienten dauerte signifikant länger, als die der Patientinnen, auch hatten die männlichen Patienten mehr Erythrozytenkonzentrate benötigt (nicht signifikant).

Die Lokalisation der entfernten Lungenlappen hatte sich mit der Zeit signifikant verändert (s. Abbildung , Tabelle). Häufiger wurde aktuell der rechte Unterlappen entfernt, auch eine obere rechte Bilobektomie und eine linke Bilobektomie waren aktuell häufiger als im Vergleichskollektiv.

		Zeitraum				
		aktuell		früher		
		n	%	n	%	
Rechts	Oberlappen	33	17.93%	24	22.02%	0.0036**
	Mittellappen	8	4.35%	13	11.93%	
	Unterlappen	23	12.50%	2	1.83%	
	obere Bilobektomie	17	9.24%	6	5.50%	
	untere Bilobektomie	12	6.52%	12	11.01%	
	Pneumonektomie	15	8.15%	9	8.26%	
Links	Oberlappen	32	17.39%	24	22.02%	
	Unterlappen	23	12.50%	8	7.34%	
	Pneumonektomie	21	11.41%	11	10.09%	
Gesamt		184	100.00%	109	100.00%	–

Tabelle 6. Lokalisation der entfernten Lungenlappen und Zeitraum der Operation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente sind auf den Zeitraum bezogen. n = 293 Patienten. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Am häufigsten wurde zu jeweils 19% eine Resektion des Oberlappens rechts oder links durchgeführt, gefolgt von einer Pneumonektomie links und einer Unterlappenresektion links, welche jeweils in 10% der Operationen erfolgte.

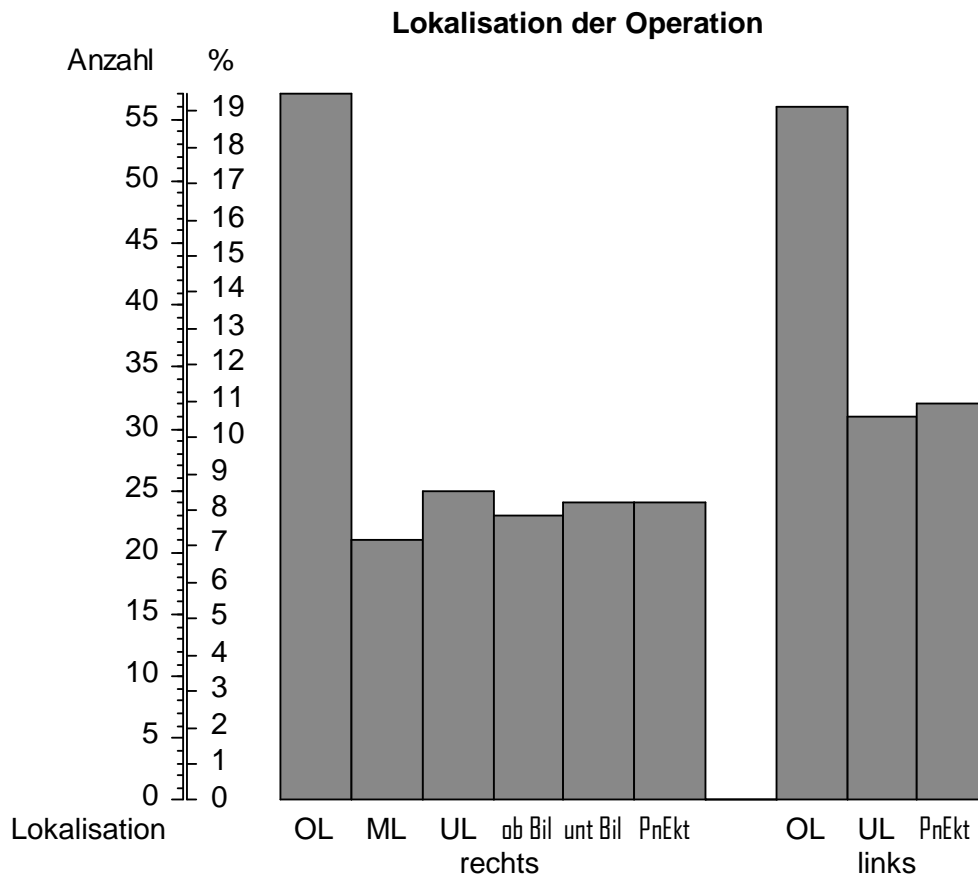


Abbildung 4. Lokalisation der exstirpierten Lungenlappen. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Patienten dar, bezogen auf alle 293 Patienten. ob Bil = obere Bilobektomie, untBil = untere Bilobektomie, PnEkt = Pneumonektomie.

2.2.1. Klinischer Befund und Operation

Hämoglobin, Kreatinin und Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ein Tag vor und nach der Operation, sowie am Entlassungstag.

Der Hämoglobinwert sank im Mittel von präoperativ 13.5 g/dl auf 11.5 g/dl am Entlassungstag. Das Kreatinin sank von 0.85 mg/dl auf 0.82 mg/dl. Die glomeruläre Filtrationsrate steigerte sich im Mittel von 94.4 ml/min auf 101.9 ml/min.

	n	MW	ST	Median	68%-CI		Min	Max
Hb								
präoperativ	182	13.510	1.579	13.600	12.072	15.128	9.6	16.6
postoperativ	182	11.086	1.346	11.100	9.672	12.500	8.5	13.7
Entlassung	183	11.537	1.451	11.500	10.288	13.000	8.6	14.6
Kreatinin								
präoperativ	183	0.850	0.252	0.800	0.700	1.000	0.5	1.7
postoperativ	182	0.745	0.234	0.700	0.500	0.900	0.4	1.4
Entlassung	183	0.820	0.318	0.800	0.600	1.000	0.4	1.6
GFR								
präoperativ	183	94.425	27.022	90.902	70.943	121.003	43.3	168.6
postoperativ	182	111.887	36.715	105.588	79.264	141.969	53.1	222.0
Entlassung	183	101.967	34.499	98.987	77.320	128.874	33.7	183.4

Tabelle 7. Hämoglobin, Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im perioperativen Verlauf. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall.

		n	tau	p
Korrelation mit der Operationsdauer				
Hb	präoperativ	178	-0.0335	0.51
	postoperativ	178	-0.1824	0.00030***
	bei Entlassung	179	-0.0802	0.11
Kreatinin	präoperativ	179	0.1554	0.0020 **
	postoperativ	178	0.1937	0.00012***
	bei Entlassung	179	0.1318	0.0088 **
GFR	präoperativ	179	0.0024	0.96
	postoperativ	178	-0.0757	0.13
	bei Entlassung	179	-0.0011	0.98
Korrelation mit der Zahl der Fremd-Erythrozytenkonzentrate				
Hb	präoperativ	182	-0.2568	<0.000005***
	postoperativ	182	-0.2021	0.00005***
	bei Entlassung	183	-0.0543	0.28
Kreatinin	präoperativ	183	-0.0734	0.14
	postoperativ	182	0.0345	0.49
	bei Entlassung	183	-0.0269	0.59
GFR	präoperativ	183	0.0907	0.068
	postoperativ	182	-0.0198	0.69
	bei Entlassung	183	0.0410	0.41

Tabelle 8. Hämoglobin und Nierenfunktion in Bezug zu Operationsdauer und Zahl der Fremd-Erythrozytenkonzentrate. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Je länger die Operation gedauert hatte, desto niedriger war postoperativ der Hämoglobingehalt. Dies war sicherlich durch die intraoperative Flüssigkeitszufuhr mit kristalloiden Infusionslösungen im Rahmen der Substitutionstherapie durch den Anästhesisten bedingt. Je niedriger der Hämoglobingehalt präoperativ war, desto mehr Erythrozytenkonzentrate wurden verabreicht. Je mehr Erythrozytenkonzentratgabe ein Patient intraoperativ benötigte, desto niedriger war postoperativ sein Hämoglobinwert.

3.7 Lymphknotenbefund

Bei 111 Patienten (60%) waren die Lymphnoten ohne pathologischen Befund, 73 Patienten (40% mit einem 95%-CI von 33%-47%) hatten mindestens einen befallenen Lymphnoten.

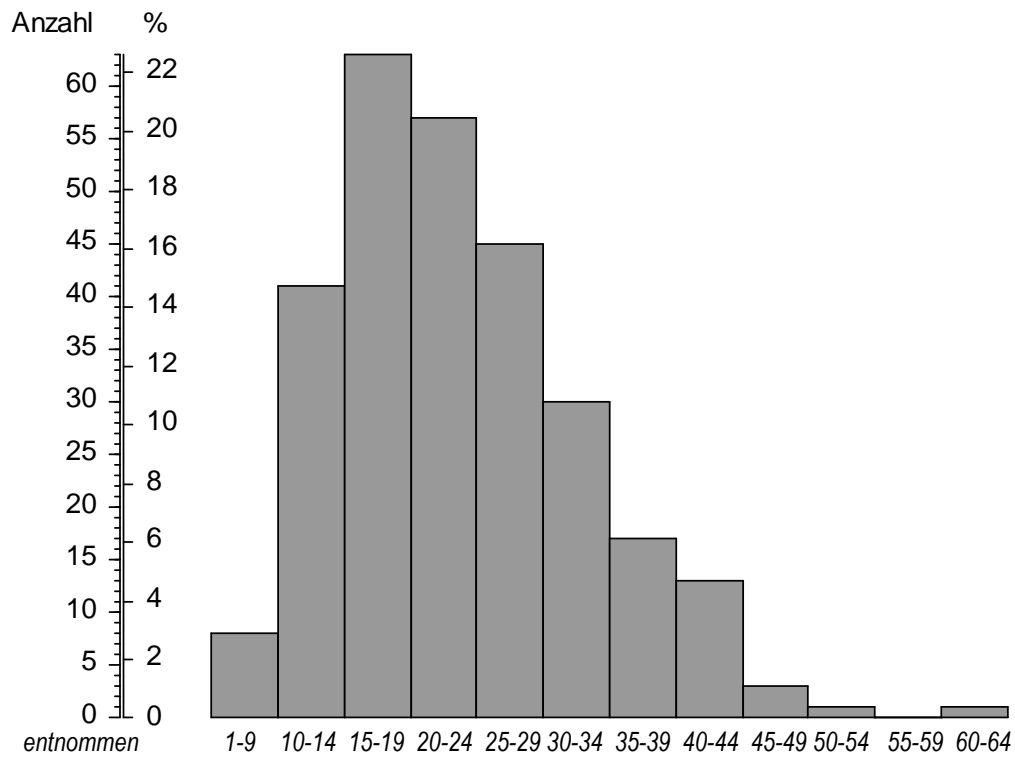


Abbildung 5. Intraoperativ entnommene Lymphknoten. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz aller 293 Patienten.

Intraoperativ wurden 6 bis 63 Lymphknoten entnommen, im Mittel $MW = 23.1 \pm 9.3$ Stück (Median 21, mit einem 68%-CI von 14 bis 32).

	Anzahl	%
1 Hochmediastinal, obere Trachea	6	3.26
2 Paratracheal	8	4.35
3 Prä- und retrotracheal	5	2.72
4 Tracheobronchial	13	7.07
5 Aortopulmonales Fenster (subaortal)	6	7.89
6 Präaortal, Aorta ascendens	4	5.26
7 Subcarinär	10	5.43
8 Paraösophageal	8	4.35
9 Lig. Pulmonale	0	0,00
10 Hilär am Hauptbronchus	19	10.33
11 Interlobär	5	2.72
12 Lobär an einem Bronchus	36	19.57

Tabelle 9. Befall der Lymphknotenlevels. Anzahl und Prozentsatz der 184 Patienten. Lobäre Lymphknotenstationen beinhalten auch segmentale und subsegmentale Levels.

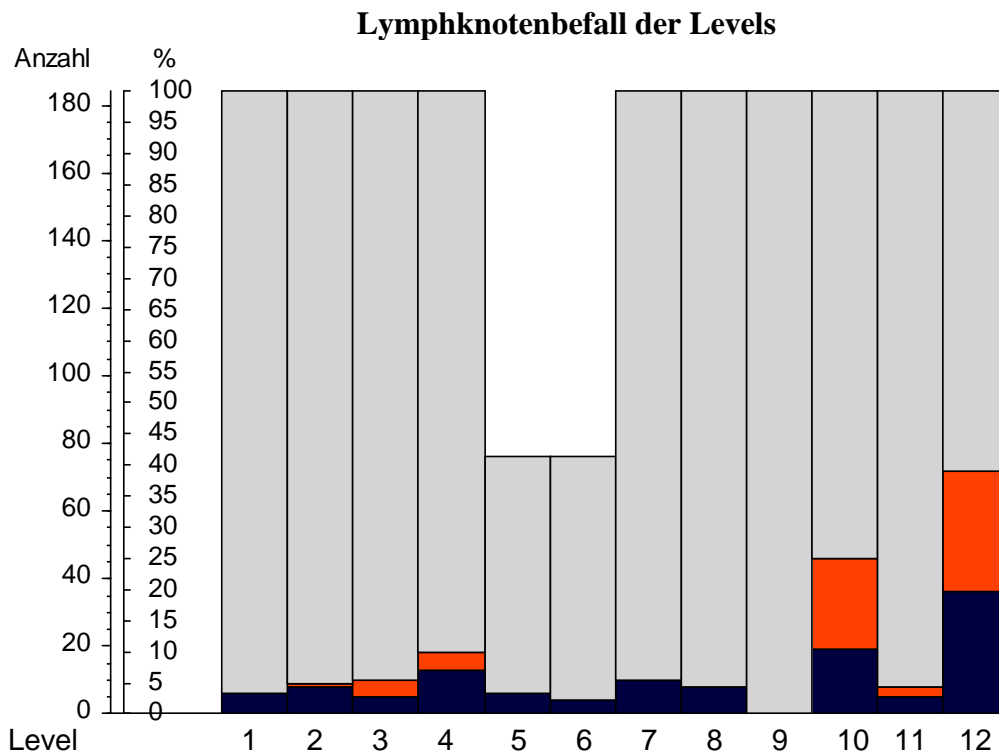


Abbildung 6. Zahl und Prozentsatz der Patienten mit befallenen Lymphknoten in den aufgeführten Levels, n = 184 Patienten. Die Säulen sind aufgeteilt nach ■ = befallen, ■ = übersprungen, ■ = ohne pathologischen Befund.

3.7.1 Tumorart und Lymphknotenbefund

Die Tumorlokalisierung korreliert nicht mit den Lymphknotenbefunden. Nur bei Tumoren im rechten Unterlappen waren besonders häufig die Lymphknoten im subcarinären Level befallen (s. Tabelle). Hier zeigten 5 von 37 Patienten einen Befall von Lymphknoten im subcarinären Level. Bei den anderen Tumorlokalisierungen fanden sich dagegen keine auffälligen Häufungen.

Tumorlokalisation	Level 7: subcarinär				p
	ja		o.B.		
	n	%	n	%	
OL rechts	0	0.00%	50	28.74%	0.023* _{mp}
ML rechts	1	10.00%	8	4.60%	
UL rechts	5	50.00%	32	18.39%	
OL links	1	10.00%	44	25.29%	
UL links	1	10.00%	27	15.52%	
Zentral rechts	2	20.00%	10	5.75%	
Zentral links	0	0.00%	3	1.72%	

Tabelle 10. Lymphnotenbefall im subcarinären Level 7 und Tumorlokalisation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf das Level. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

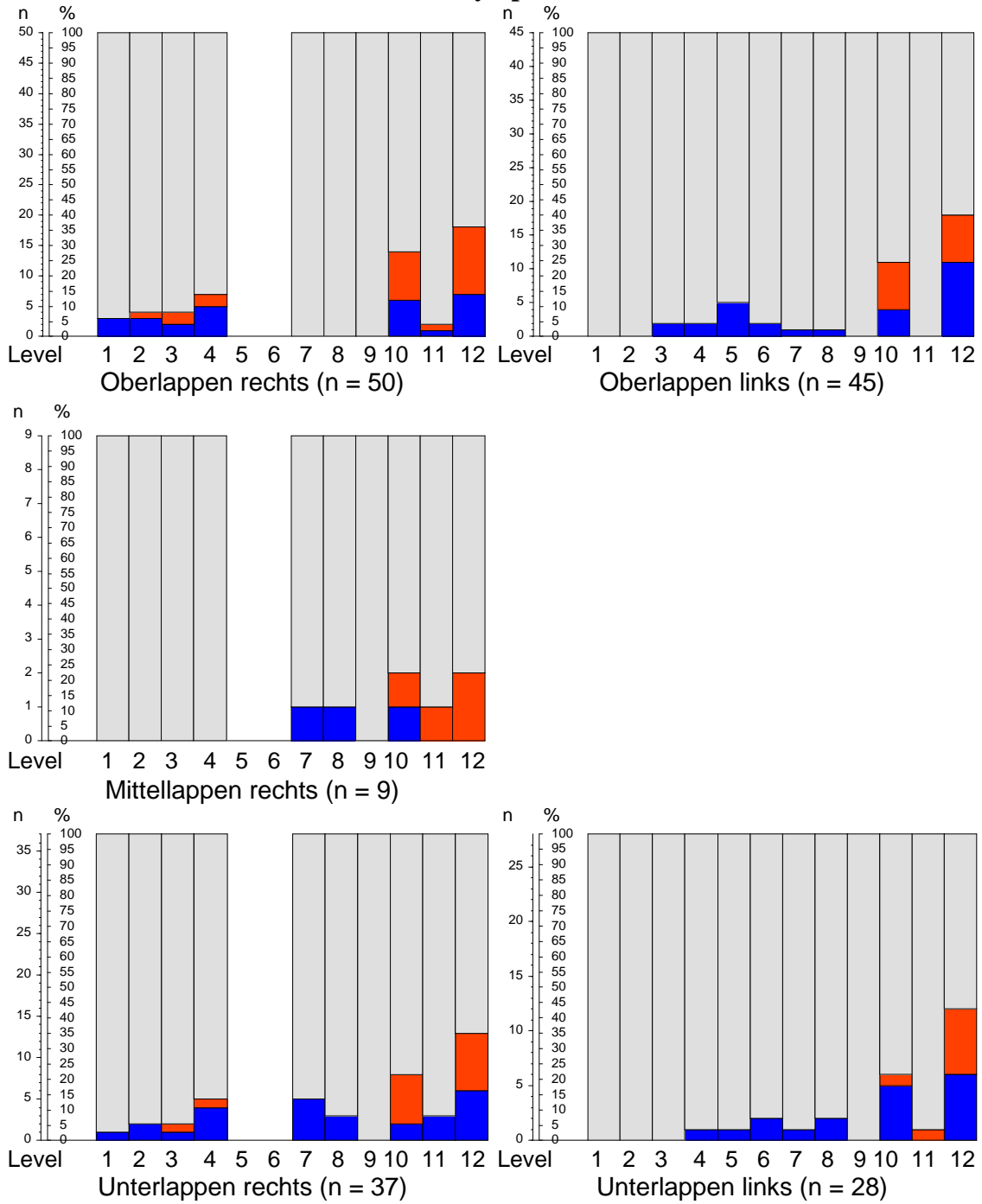
pT	Level 8: Paraösophageal						p
	ja		o.B.		Überspr		
	n	%	n	%	n	%	
pT1	2	25.00%	62	35.43%	–	–	0.036* _{mp}
pT2	3	37.50%	101	57.71%	–	–	
pT3	1	12.50%	6	3.43%	–	–	
pT4	2	25.00%	6	3.43%	–	–	

pT	Level 12: Lobär						p
	ja		o.B.		Überspr		
	n	%	n	%	n	%	
pT1	8	22.22%	48	43.24%	8	22.22%	0.050*
pT2	23	63.89%	57	51.35%	24	66.67%	
pT3	1	2.78%	4	3.60%	2	5.56%	
pT4	4	11.11%	2	1.80%	2	5.56%	

Tabelle 11. Lymphnotenbefall und postoperative Tumorgroße pT. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf das Level. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Bei kleineren Tumoren waren die Levels 8 und 12 seltener befallen. Bei den meisten Patienten lag die postoperative Tumorgroße noch im Bereich pT1 und pT2. Die wenigen Patienten, bei denen die postoperative Tumorgroße bereits die Stadien pT3 und pT4 erreichten, hatten vergleichsweise ein höheres Risiko für einen Lymphknotenbefall im Level 8 und 12.

Tumorlokalisation und Lymphknotenbefall der Levels



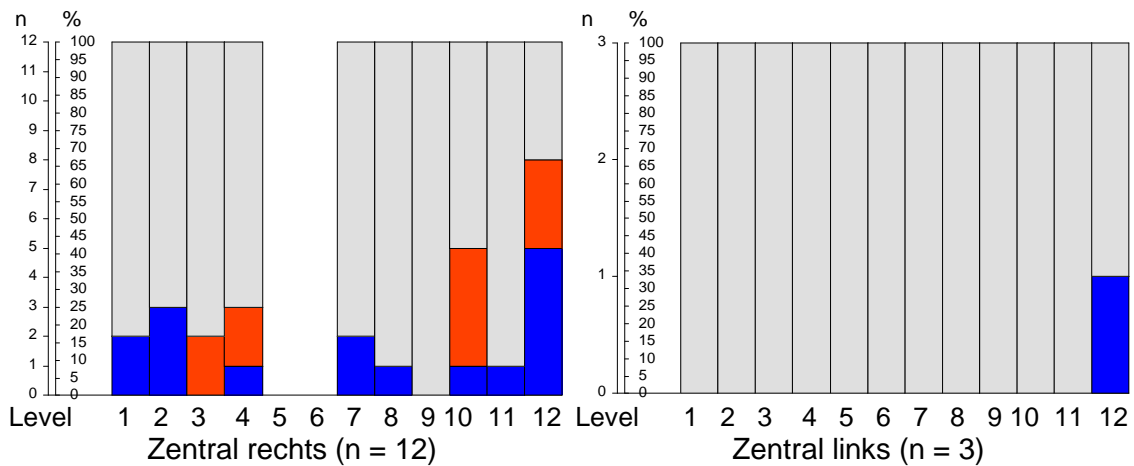


Abbildung 7. Zahl und Prozentsatz der Patienten mit befallenen Lymphknoten in den aufgeführten Levels, getrennt nach Tumorlokalisation, n = 184 Patienten. Die Säulen sind aufgeteilt nach ■ = befallen, ■ = übersprungen, □ = ohne pathologischen Befund.

3.8 Postoperativer Verlauf

Bei 50 von 184 Patienten (27%) wurden nach Beendigung des Klinikaufenthaltes noch vorübergehend Gaben von Novalgin erforderlich.

Die Aufenthaltsdauer hatte sich in der Gegenüberstellung zum historischen Vergleichskollektiv um 4 Tage reduziert von 25.2 ± 19.6 auf 21.3 ± 11.4 Tage ($p < 0.00002^{***}$ im U-Test nach Mann und Whitney), in den letzten beiden Jahren betrug sie nur noch 10.3 ± 3.5 Tage.

	n	Median	68%-CI		min.	max.
Intensivstation gesamt [d]	184	1.0	1.0	2.0	1	113
Intensivstation postop [d]	184	1.0	1.0	1.0	1	113
Intensivstation Rückverleg. [d]	184	0.0	0.0	0.0	0	33
Beatmungsdauer [d]	184	0.0	0.0	0.0	0	76
Klinikaufenthalt [d]	184	18.0	15.0	26.0	9	114
Drainagemenge [ml]	177	1875.0	900.0	3583.6	50	12355
Drainagedauer [d]	181	6.0	1.0	11.6	1	63
PCA-Pumpe [d]	176	3.0	2.0	4.0	0	9
PCA-Pumpe [ml]	169	96.5	48.0	187.5	0	500
Novalgin [d]	182	9.0	4.0	14.4	0	33

Tabelle 12. Postoperative Therapiedauer und Drainagemengen. CI = Konfidenzintervall. n = 184.

Korrelation des Alters bei Operation mit	n	tau	p
Intensivstation gesamt [d]	184	0.1327	0.0075 **
Intensivstation postop [d]	184	0.1241	0.012 *
Intensivstation Rückverlegung [d]	184	0.1084	0.029 *
Beatmungsdauer [d]	184	0.0813	0.10
Klinikaufenthalt [d]	184	0.0892	0.072
Drainagemenge [ml]	176	0.1234	0.015 *
Drainagedauer [d]	180	0.1119	0.026 *
PCA-Pumpe [d]	175	-0.0287	0.57
PCA-Pumpe [ml]	168	-0.1555	0.0028 **
Novalgin [d]	181	-0.0201	0.69

Tabelle 13. Alter und postoperative Therapiedauer. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Je älter die Patienten waren, desto länger lagen sie auf der Intensivstation, desto länger mussten sie beatmet werden und desto länger benötigten sie insgesamt bis zur Entlassung aus der Klinik (s. Tabelle). Auch die Drainagedauer war bei älteren Patienten verlängert und die geförderte Drainagemenge höher. Die PCA-Pumpe dagegen wurde bei älteren Patienten kürzer eingesetzt und die benötigte Infusionsmenge war signifikant geringer.

Korrelation mit der Zahl der Nebenerkrankungen	n	tau	p
Intensivstation nach Rückverlegung [d]	184	0.1275	0.010 *
Drainagefördermenge [ml]	176	0.0910	0.073
Drainagedauer [d]	180	0.1146	0.022 *
Klinik-Aufenthalt [d]	184	0.1209	0.015 *

Tabelle 14. Zahl der Nebenerkrankungen und postoperativer Verlauf. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Je mehr Nebenerkrankungen ein Patient hatte, desto länger dauerte sein Intensivaufenthalt.

3.8.1 Operation und postoperativer Verlauf

Korrelation mit der Operationsdauer

	n	tau	p
Intensivstation [d]	180	0.2121	0.00002***
Intensivaufenthalt direkt nach OP [d]	180	0.2129	0.00002***
Intensivaufenthalt nach Rückverlegung [d]	180	0.0672	0.18
Beatmungsdauer [d]	180	0.1543	0.0021 **
Dauer des Klinikaufenthaltes [d]	180	0.1825	0.00028***

Tabelle 15. Operationsdauer und postoperativer Verlauf. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Je länger die Operation gedauert hatte, desto länger verbrachte der Patient postoperativ auf der Intensivstation, desto länger musste er beatmet werden und desto länger blieb er insgesamt in der Klinik.

Operationsart	n	MW	ST	p
Drainagemenge [ml]				
Oberlappen rechts	29	2237.59	1389	
Mittellappen rechts	8	1555.63	663	
Unterbappen rechts	23	2788.04	1400	
Obere rechte Bilobektomie	16	3065.94	1495	
Untere rechte Bilobektomie	12	2818.33	1247	<0.000005***
Pneumonektomie rechts	15	646.67	436	
Oberlappen links	32	3190.78	2554	
Unterbappen links	22	2227.73	1291	
Pneumonektomie links	19	740.79	332	
Drainagedauer [d]				
Oberlappen rechts	30	8.7667	4.7971	
Mittellappen rechts	8	5.5000	1.5119	
Unterbappen rechts	23	7.8261	2.9488	
Obere rechte Bilobektomie	17	11.0000	8.6458	
Untere rechte Bilobektomie	12	8.9167	4.2310	<0.000005***
Pneumonektomie rechts	15	1.0667	0.2582	
Oberlappen links	32	10.4688	10.9190	
Unterbappen links	23	7.3478	3.1566	
Pneumonektomie links	20	1.6000	1.3534	

Tabelle 16. Operationsart, Drainagemenge und -Dauer. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Die größte Drainagemenge ergab sich bei oberen Bilobektomien und Oberlappen-Resektionen, die geringste bei Pneumonektomien. Letzteres ist natürlich, da nach Pneumonektomien die Drainage in der Regel spätestens bereits ein bis zwei Tage nach der Operation entfernt wird.

3.9 Postoperative Komplikationen

Schwere Komplikation	n	%	95%-CI	
Revidierte Bronchusstumpfinsuffizienz	5	2.72%	0.89%	6.57%
Revidierte persistierende Parenchymfistelung	1	4.35%	1.90%	8.69%
Reintubationspflichtige Atelektase/Dystelektase	2	0.54%	0.01%	2.99%
Multiorganversagen	5	2.72%	0.89%	6.57%

Tabelle 17. Komplikationen, Zahl und Prozentsatz der 184 Patienten. CI = Konfidenzintervall.

Die 13 schweren Komplikationen setzten sich meist aus mehreren Symptomen zusammen:

- Drei Patienten erlitten eine Bronchusstumpfinsuffizienz, die revidiert werden musste, ohne weitere Komplikationen
- Ein Patient erlitt eine Bronchusstumpfinsuffizienz, die revidiert werden musste und verstarb innerhalb von 30 Tagen. Zudem litt er unter einer respiratorischen Insuffizienz und Nachblutung.
- Ein Patient erlitt eine Revision erfordernde Bronchusstumpfinsuffizienz, sowie eine Parenchymfistelung, die unter konsequenter Sogtherapie sistierte.
- Ein Patient erlitt eine konservativ behandelte Bronchusstumpfinsuffizienz, sowie eine reintubationspflichtige Atelektase, als auch eine respiratorische Insuffizienz mit Rhythmusstörung.
- Ein Patient erlitt eine reintubationspflichtige Atelektase mit einer respiratorischen Insuffizienz und verstarb innerhalb von 30 Tagen.
- Ein Patient erlitt eine Parenchymfistelung, die eine operative Revision erforderte.
- Ein Patient erlitt neben einer konservativ behandelten Bronchusstumpfinsuffizienz, Rhythmusstörungen und ein Multiorganversagen, an dem er verstarb.
- Drei Patienten erlitten ein Multiorganversagen und verstarben innerhalb von 30 Tagen.
- Ein Patient erlitt ein Multiorganversagen, von dem er sich erholte.

Im Folgenden werden auch allgemeine Komplikationen erfasst, die ohne Revision beziehungsweise Reintubation konservativ auf Station behandelt werden konnten.

Zahl Komplikationen	Insgesamt		schwere Komplikationen	
	Anzahl	%	Anzahl	%
1	41	22.28 %	5	2.72 %
2	9	4.98 %	3	1.63 %
3	2	1.09 %	1	0.54 %
4	4	2.17 %	4	2.17 %
keine	128	69.57 %	171	92.93 %

Tabelle 18. Zahl der Komplikationen bei einem Patienten. n = 184 Patienten.

Von den operierten Patienten blieben 128 (70%) ganz ohne Komplikationen, 41 (22%) litten unter einer Komplikation, es gab aber auch 4 Komplikationen beim gleichen Patienten. 13 Patienten (7.03%, mit einem 95%-CI von 3.8% bis 12.0%) erlitten schwere Komplikationen, d.h. Komplikationen die eine Revision erforderten oder ein Multiorganversagen zur Folge hatten.

Komplikation	n	%	95%-CI	
Blutung, Nachblutung	2	1.09%	0.13%	3.87%
Bronchusstumpfsuffizienz	8	4.35%	1.90%	8.69%
persistierende Parenchymfistelung	8	4.35%	1.90%	8.69%
Atelektase/Dystelektase	7	3.80%	1.54%	7.99%
Rekurrensparese	3	1.63%	0.34%	4.69%
Respiratorische Insuffizienz	13	7.07%	3.82%	12.04%
Chylothorax	1	0.54%	0.01%	2.99%
Rhythmusstörung/Vorhofflimmern	28	15.22%	10.51%	21.42%
Niereninsuffizienz/Nierenversagen	1	0.54%	0.01%	2.99%
Multiorganversagen/Sepsis	5	2.72%	0.89%	6.57%
Tod (30d)	5	2.72%	0.89%	6.57%

Tabelle 19. Komplikationen, Zahl und Prozentsatz der 184 Patienten. CI = Konfidenzintervall. Für einige Patienten sind mehrere Komplikationen tabelliert.

Anmerkung Blutung: Vermehrte Blutungsneigung in den postoperativen Stunden aufgrund diffuser Gerinnungsstörung. Ein Revisionseingriff wurde nicht notwendig.

Anmerkung respiratorische Insuffizienz: Therapie erfolgte durch Atemtherapie. Eine Reintubation war nicht notwendig.

Anmerkung Rhythmusstörung: Intermittierendes Vorhofflimmern, das unter medikamentöser Therapie im Verlauf in einen stabilen Sinusrhythmus konvertiert werden konnte.

Anmerkung Persistierende Parenchymfistelung: Fistelung, die unter konsequenter Sog-Therapie (-20 cm H₂O) nach maximal 10 Tagen sistierte. Ein Patient musste revidiert werden.

Anmerkung Recurrensparese: Bei allen 3 Patienten traten die Beschwerden passager auf. Die Symptome verschwanden innerhalb der nächsten 3 Monate.

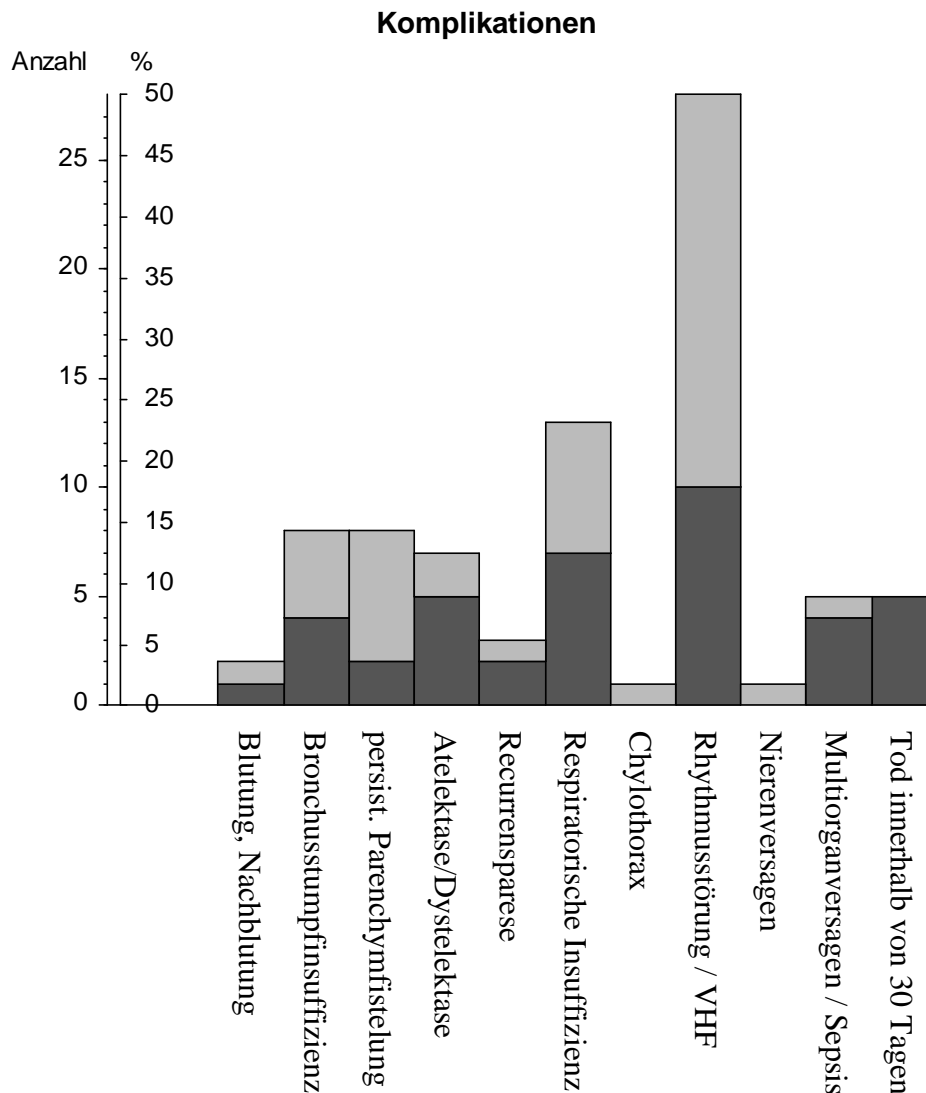


Abbildung 8. Komplikationen, Zahl und Prozentsatz der 184 Patienten. ■ = zusammen mit anderen Komplikationen, ■ = einzige Komplikation. VHF = Vorhofflimmern .

In der früher bereits beschriebenen Gruppe traten insgesamt 11/98 (10%) schwere Komplikationen auf, in der neuen Gruppe waren es 13/184 (7%). Diese geringere Rate war aber nicht signifikant ($p = 0.37$ im Chi-Quadrat-Test).

3.9.1 Nebenerkrankungen und Komplikationen

Generell gesehen hatten die Patienten mit Nebenerkrankungen häufiger Komplikationen, 47/140 (34%) als die Patienten ohne Nebenerkrankungen, von denen nur 9/44 (20%) postoperativ Komplikationen erlitten, der Unterschied war aber nicht signifikant ($p = 0.090$ im Chi-Quadrat-Test).

Alle drei Patienten mit Hepatitis B hatten Komplikationen ($p = 0.027^*$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates).

Bei allen 13 Patienten mit schweren Komplikationen bestanden präoperativ Nebenerkrankungen, während bei den 44 Patienten ohne Nebenerkrankungen keine schweren Komplikationen vorkamen ($p = 0.040^*$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates). Von den 14 Patienten mit Alkoholschäden hatten drei (21%) schwere Komplikationen, von den übrigen 170 nur 10 (6%), was aber nicht signifikant war ($p = 0.064$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates). Auch bei den beiden Patienten mit HIV und mit Hepatitis C traten schwere postoperative Komplikationen auf.

3.9.2 Operation und Komplikationen

Sowohl Operationsdauer, als auch Operationsart hatten einen Einfluss auf die postoperativen Komplikationen.

Je länger die Operation dauerte, desto mehr Komplikationen traten bei den Patienten auf ($\tau = 0.09$, $p = 0.064$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

Blutungen traten in zwei Fällen nach signifikant längeren Operationen auf (s. Tabelle 20).

postop. Komplikation		Operationsdauer [h]			p
		n	MW	ST	
Blutung/Nachblutung	ja	2	5.225	0.318	0.033*
	nein	178	3.708	0.949	

Tabelle 20. Operationsdauer und postoperative Komplikationen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Wenn die unteren Lungenlappen oder der ganze Lungenflügel entfernt werden mussten, traten mehr Rhythmusstörungen auf.

Operationsart	Rhythmusstörungen / VHF		
	ja		nein
	n	%	n
Oberlappen rechts	9	27.27%	24
Mittellappen rechts	0	0.00%	8
Unterbappen rechts	4	17.39%	19
Obere rechte Bilobektomie	1	5.88%	16
Unter rechte Bilobektomie	2	16.67%	10
Pneumonektomie rechts	3	20.00%	12
Oberlappen links	2	6.25%	30
Unterbappen links	1	4.35%	22
Pneumonektomie links	6	28.57%	15

Tabelle 21. Operationsart und Komplikation postoperative Rhythmusstörungen. Anzahl und Prozentsatz von 184 Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Operationsart. VHF = Vorhofflimmern. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

3.10 Outcome

3.10.1 5-Jahres-Überlebensrate

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten wurde nach Kaplan-Meier bestimmt. Ein Jahr nach der Operation betrug die Überlebensrate 88.2%, im darauf folgenden Jahr 74.2%. Fünf Jahre nach dem Eingriff lebten noch 44.6% der Patienten.

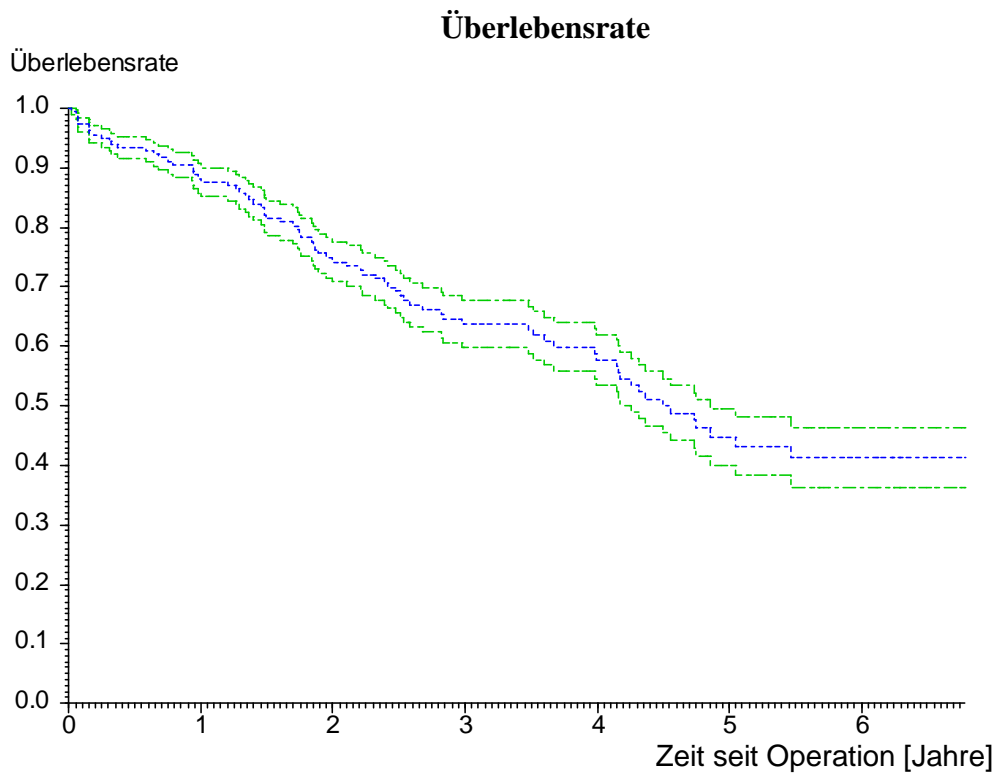


Abbildung 9. Überlebensrate nach Operation. Anteil der noch lebenden Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist. Die mittlere gepunktete Linie ist die Überlebensrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Überlebensrate nach oben und unten.

Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Überlebensrate [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	184	100.0	-	-
½	165	93.4	91.6	95.3
1	149	88.2	85.8	90.6
2	109	74.2	70.8	77.6
3	76	63.7	59.8	67.6
4	55	57.8	53.5	62.0
5	28	44.6	40.0	49.6

Tabelle 22. Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren nach Kaplan und Meier. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben. (n = 184)

Zeit [Jahre]	Gruppe					
	Gesamt (n = 293)	aktuelle Gruppe n = 184		Vergleichskollektiv n = 109		
	Anz.	Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate	
0	293	184	100.00	109	100.00	
½	265	165	93.42	100	95.24	
1	243	149	88.21	94	89.52	
2	190	109	74.22	81	78.03	
3	143	76	63.71	67	64.54	
4	116	55	57.79	61	59.64	
5	82	28	44.83	54	55.66	

Tabelle 23. Aktuelle und frühere Patientengruppe und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach aktueller und früherer Gruppe. ($p = 0.30$ im log-rank-Test)

Im Vergleich der beiden Kollektive fällt in der Überlebensrate der Unterschied des Überlebens nach 5 Jahren auf. Während im Vergleichskollektiv zu diesem Zeitpunkt noch 55.66% der Patienten lebten, waren es in der aktuellen Gruppe nur 44.83%. Das lässt sich mit dem inhomogenen Patientenkollektiv erklären. Während in der Vergleichsgruppe lediglich 3.3% ein Stadium IIIB oder IV aufwiesen, waren es in der aktuellen Gruppe 9.2%.

3.10.2 Risiken und Outcome

Raucher hatten eine signifikant niedrigere Überlebensrate als Nichtraucher. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Nichtraucher beträgt 57.93%, die der Zigarettenkonsumenten dagegen nur 39.87%.

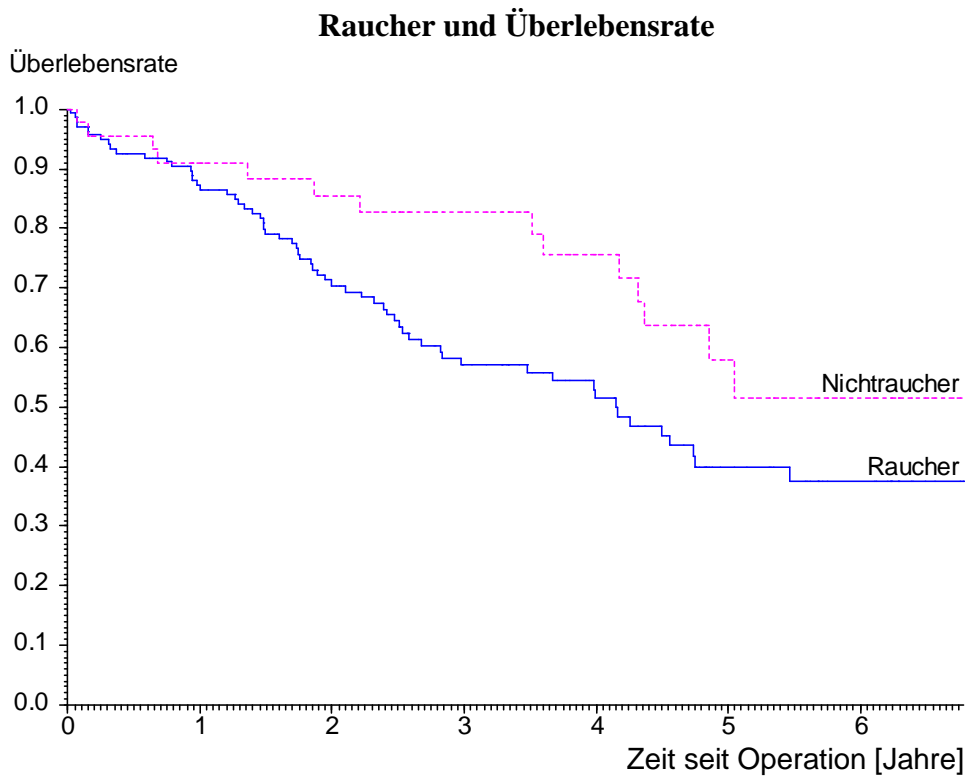


Abbildung 10. Überlebensrate Nichtraucher und Raucher. Anteil der zu jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach Rauchgewohnheit.

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 182) Anz.	Gruppe			
		Raucher (n = 137)		Nichtraucher (n = 45)	
		Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate
0	182	137	100.00	45	100.00
½	163	122	92.61	41	95.56
1	147	112	87.19	35	90.83
2	108	77	70.33	31	85.41
3	76	50	57.02	26	82.65
4	55	35	51.46	20	75.47
5	28	19	39.87	9	57.93

Tabelle 24. Raucher und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Rauchern und Nichtrauchern. ($p = 0.042^*$ im log-rank-Test)

3.10.3 Tumorart und Outcome

Die Überlebensrate in Hinblick auf die Tumorhistologie.

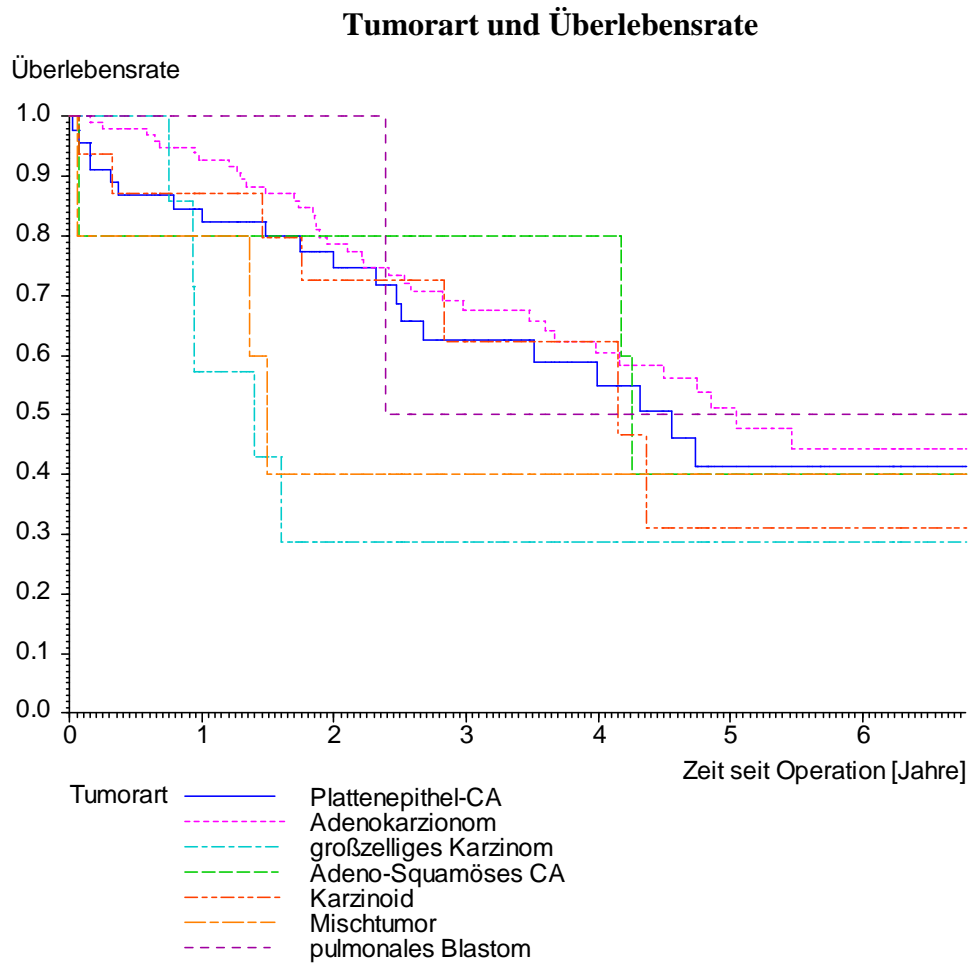


Abbildung 11. Überlebensrate und Tumorart. Anteil der zu jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach Tumorart.

Zeit	Tumorart														
	Alle	PE		AdenoCa		großzell.		AdenoSq		Karzinoid		Mischtu		p.Blastom	
	184	(n = 46)		(n = 103)		(n = 7)		(n = 5)		(n = 16)		(n = 5)		(n = 2)	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	184	46	100	103	100	7	100	5	100	16	100	5	100	2	100
½	165	39	87	96	98	7	100	4	80	13	87	4	80	2	100
1	149	37	85	86	93	4	57	4	80	12	87	4	80	2	100
2	109	27	75	64	79	2	29	4	80	8	73	2	40	2	100
3	76	18	62	44	68	2	29	4	80	6	62	1	40	1	50
4	55	14	55	31	60	1	29	4	80	4	62	0	40	1	50
5	28	8	41	16	51	0	29	2	40	1	31	0	40	1	50

Tabelle 25. Tumorart und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Tumorart.

Signifikante Unterschiede waren zwischen Adeno-Carzinom und großzelligem Karzinom zu erkennen. Auffällige, aber nicht signifikante zwischen Plattenepithel-Karzinom und großzelligem Karzinom, sowie zwischen Adeno-Karzinom und Mischttumor. Bei großzelligem Karzinom und bei Mischttumor wurden die schlechtesten Überlebensraten beobachtet und bei Adenokarzinom und adeno-squamösem Karzinom die besten.

3.10.4 Tumorstadium und Outcome

Tumorstadium und Überlebensrate

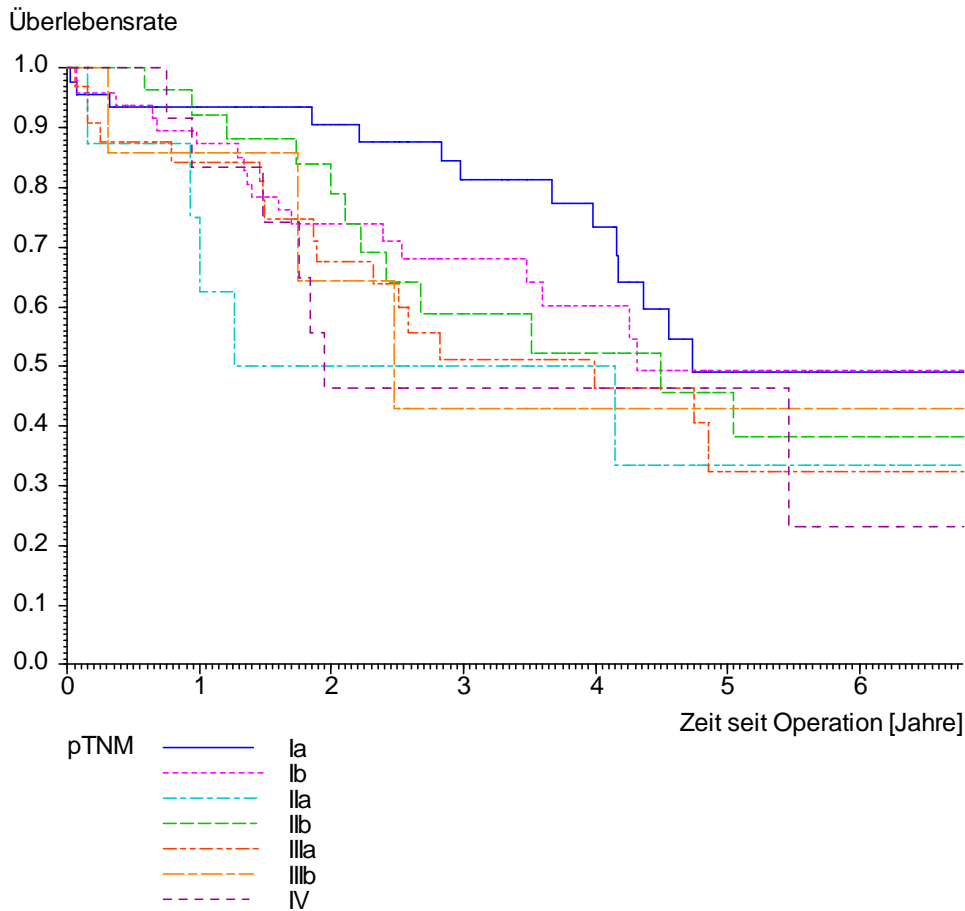


Abbildung 12. Überlebensrate und postoperatives Tumorstadium. Anteil der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach Tumorstadium.

Zeit	Alle n	histologisches Tumorstadium													
		Ia (n = 46)		Ib (n = 48)		IIa (n = 8)		IIb (n = 27)		IIIa (n = 33)		IIIb (n = 8)		IV (n = 13)	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	183	46	100	48	100	8	100	27	100	33	100	8	100	13	100
½	164	41	93	44	94	7	88	27	100	27	88	5	86	13	100
1	148	39	93	40	87	6	75	23	92	26	84	4	86	10	83
2	108	32	91	29	74	4	50	16	79	19	68	3	64	5	46
3	75	24	81	22	68	3	50	11	59	11	51	1	43	3	46
4	54	18	73	11	60	3	50	8	52	10	46	1	43	3	46
5	28	6	49	8	49	2	33	6	46	4	32	0	43	2	46

Tabelle 26. Postoperatives Tumorstadium und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Tumorstadium. $p = 0.027^*$ im Test auf Trend nach Tarone

3.10.5 Nebenerkrankungen und Outcome

Patienten, bei denen eine Alkoholabhängigkeit bekannt war, wiesen eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate auf, als diejenigen, die keinen Alkoholabusus hatten.

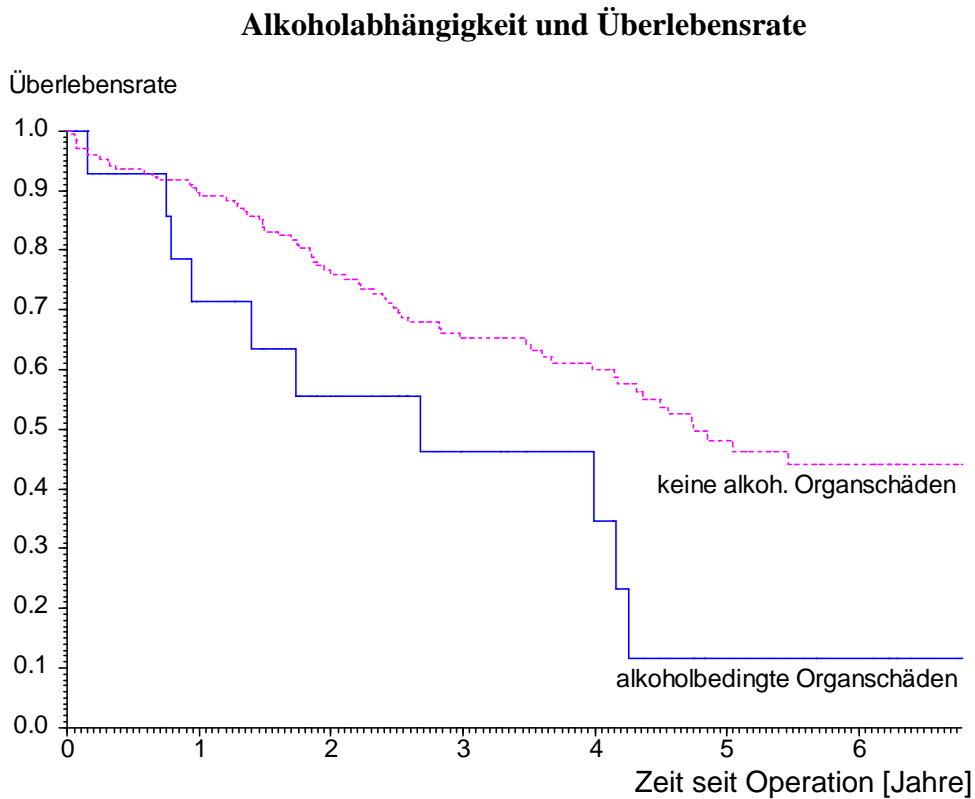


Abbildung 13. Überlebensrate und Alkoholabhängigkeit. Anteil der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach alkoholbedingten Organschäden

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 185) Anz.	alkoholabhängig			
		ja (n = 14) Anz Üb-Rate		nein (n = 170) Anz Üb-Rate	
0	184	14	100.00	170	100.00
½	165	13	92.86	152	93.47
1	149	9	71.43	140	89.70
2	109	7	55.56	102	75.86
3	76	5	46.30	71	65.20
4	55	3	34.72	52	59.89
5	28	1	11.57	27	48.04

Tabelle 27. Alkoholabhängigkeit mit Organschäden und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Alkoholabhängigkeit. ($p = 0.013^*$ im log-rank-Test)

3.10.6 Operation und Outcome

Die Überlebensrate in Hinblick auf die verschiedenen Operationsarten. Signifikante Unterschiede im log-rank-Test fanden sich für: Unterlappen rechts – Pneumonektomie links ($p = 0.030^*$), Oberlappen links – Pneumonektomie links ($p = 0.028^*$), und nicht signifikant für Unterlappen links – Pneumonektomie links ($p = 0.085$).

Art der Exzision und Überlebensrate

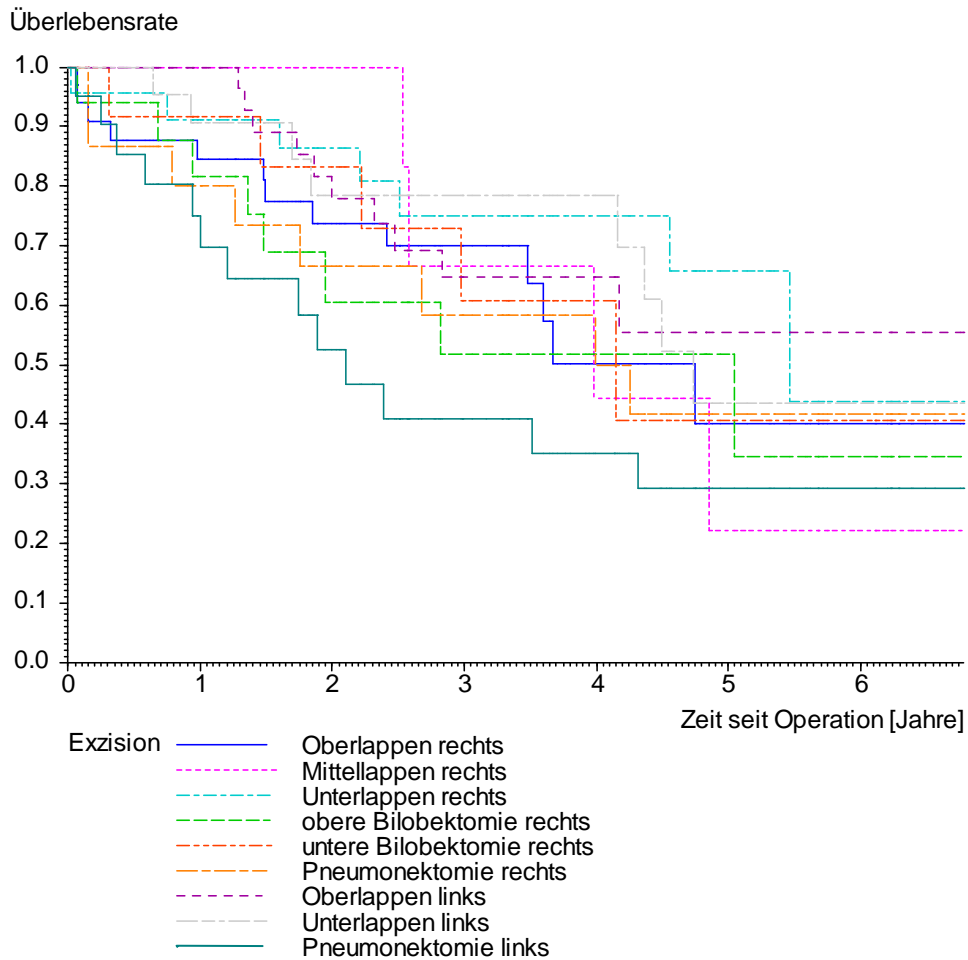


Abbildung 14. Entfernte Lungenlappen und Überlebensrate

Die Überlebensrate der Patienten, deren Operationsdauer weniger als 4 Stunden betrug, war signifikant länger als die derer, deren Operation länger dauerte.

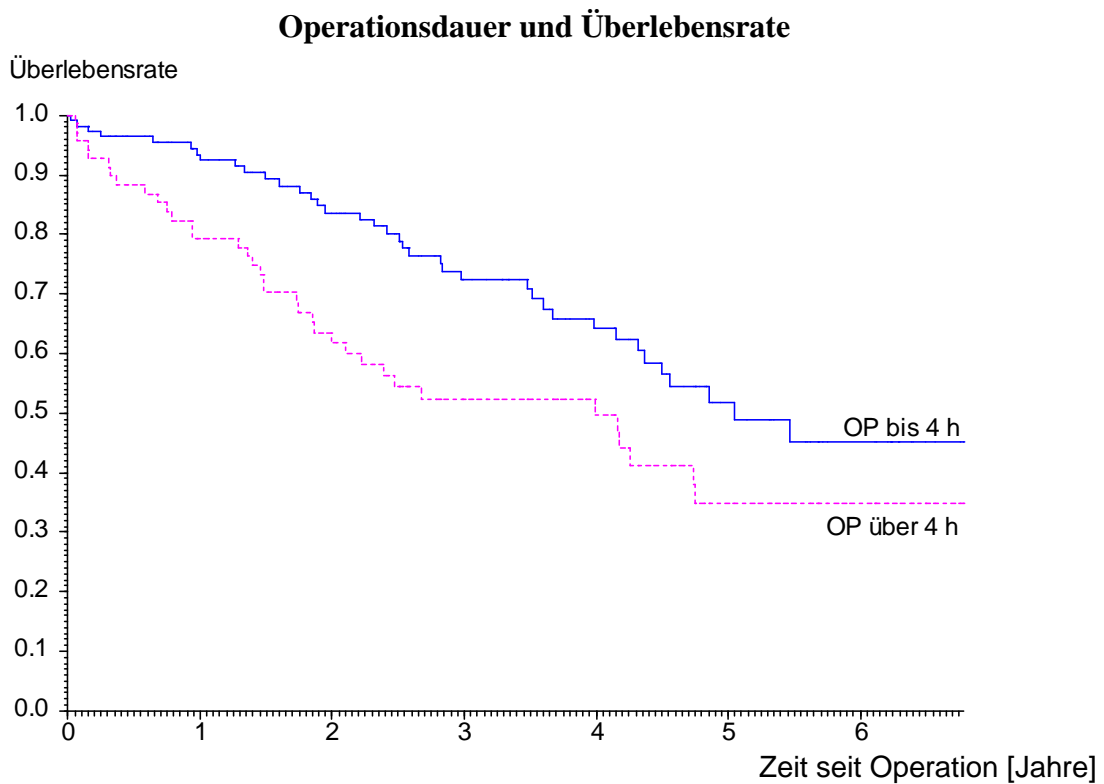


Abbildung 15. Überlebensrate und Operationsdauer. Anteil der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach Operationsdauer.

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 180) Anz.	Operationsdauer			
		bis 4 Stunden (n = 111)		über 4 Stunden (n = 69)	
		Anz.	Üb-Rate	Anz.	Üb-Rate
0	180	111	100.00	69	100.00
½	161	102	96.36	59	88.31
1	145	92	93.41	53	79.33
2	109	73	83.65	36	61.81
3	76	53	72.34	23	52.33
4	55	37	64.14	18	49.58
5	28	17	51.83	11	34.96

Tabelle 28. Operationsdauer und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt in zwei Gruppen nach Operationsdauer. ($p = 0.012^*$ im log-rank-Test)

Die Überlebensrate im Hinblick auf intraoperative Fremdblutgabe. Für Patienten, die intraoperativ viele Erythrozytenkonzentrate erhielten, war die Überlebensrate signifikant schlechter.

Fremdblutgabe und Überlebensrate

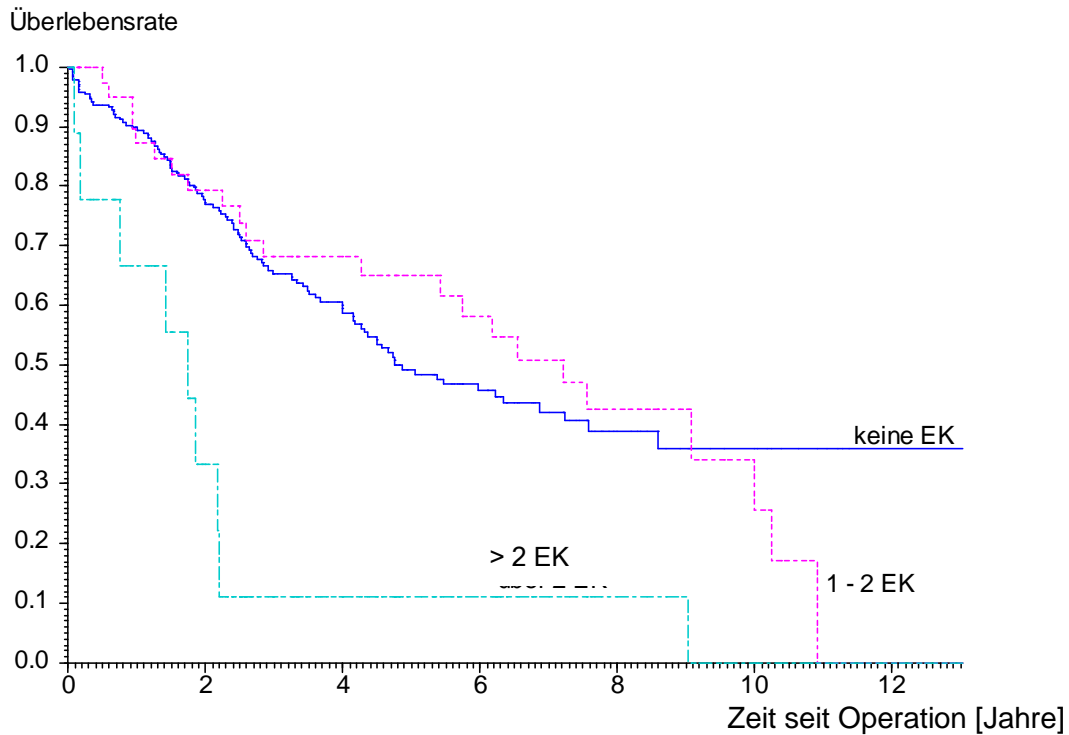


Abbildung 16. Überlebensrate und Erythrozytenkonzentrate (EK). Anteil der zu jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach Fremdblutgabe.

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 293) Anz.	Fremdblutgabe					
		keine EK (n = 242) Anz	1-2 EK (n = 41) Üb-Rate		über 2 EK (n = 10) Anz Üb-Rate		
0	293	242	100.00	41	100.00	10	100.00
½	265	219	93.74	39	100.00	7	77.78
1	243	203	89.84	34	87.18	6	66.67
2	190	157	76.84	30	79.40	3	33.33
3	143	118	65.41	24	68.15	1	11.11
4	116	92	58.73	23	68.15	1	11.11
5	82	62	49.22	19	65.05	1	11.11

Tabelle 29. Fremdblutgabe und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Fremdblutgabe. keine – 1 bis 2: $p = 0.84$, keine – 3 und mehr: $p < 0.000047^{***}$. 1 bis 2 – 3 und mehr: $p = 0.00023^{***}$ im log-rank-Test. $p = 0.039^*$ im Test auf Trend nach Tarone.

3.10.7 Lymphnotenbefund und Outcome

Die Überlebensrate in Hinblick auf Befall des paraösophagealen Lymphknotenlevels. Bei Befall der paraösophagealen Lymphknotenstation hatten Patienten eine signifikant schlechtere Prognose.

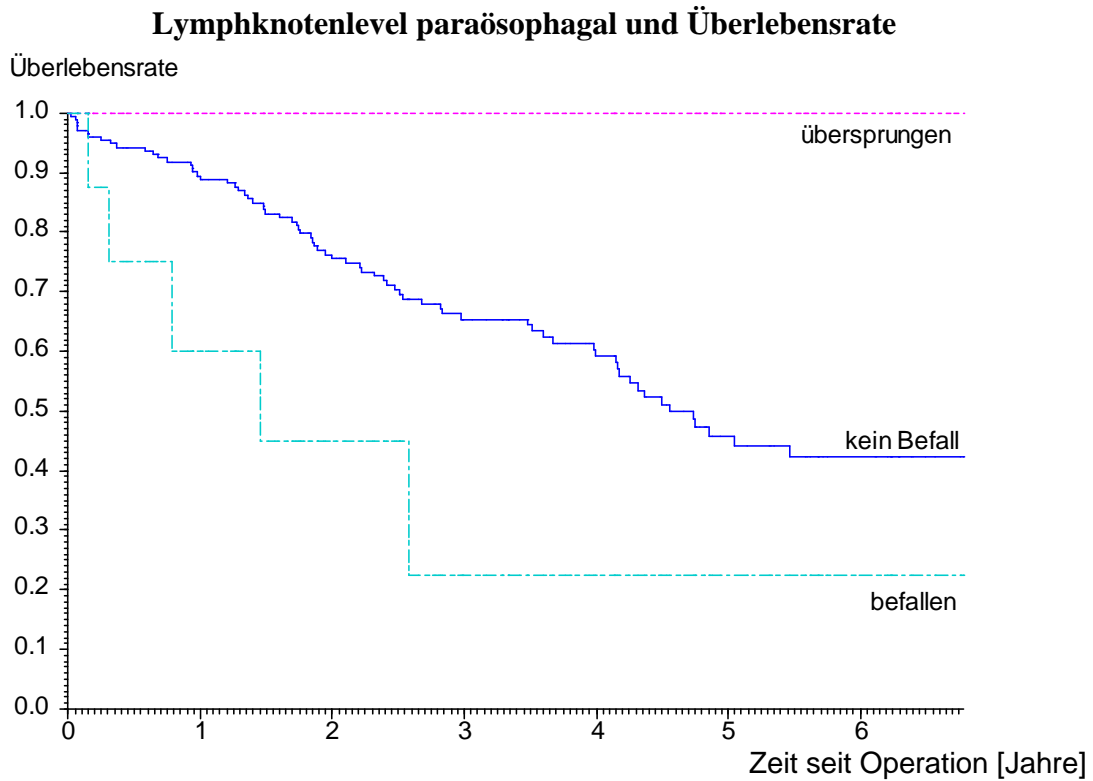


Abbildung 17. Überlebensrate und Befall des paraösophagealen Lymphknotenlevels.

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 184) Anz.	paraösophageale Lymphknotenstation					
		kein Befall (n = 176) Anz	übersprungen (n = 0)		befallen (n = 8)		
			Üb-Rate	Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate
0	184	176	100.00	0	100.00	8	100.00
½	165	159	94.27	0	100.00	6	75.00
1	149	145	89.45	0	100.00	4	60.00
2	109	107	75.55	0	100.00	2	45.00
3	76	75	65.44	0	100.00	1	22.50
4	55	54	59.26	0	100.00	1	22.50
5	28	28	45.74	0	100.00	0	22.50

Tabelle 30. Befall des paraösophagealen Lymphknotenlevels und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Befall des hilären Lymphknotenlevels. Nicht befallen – befallen: $p = 0.018^*$ im log-rank-Test.

Lymphknotenlevel hilär und Überlebensrate

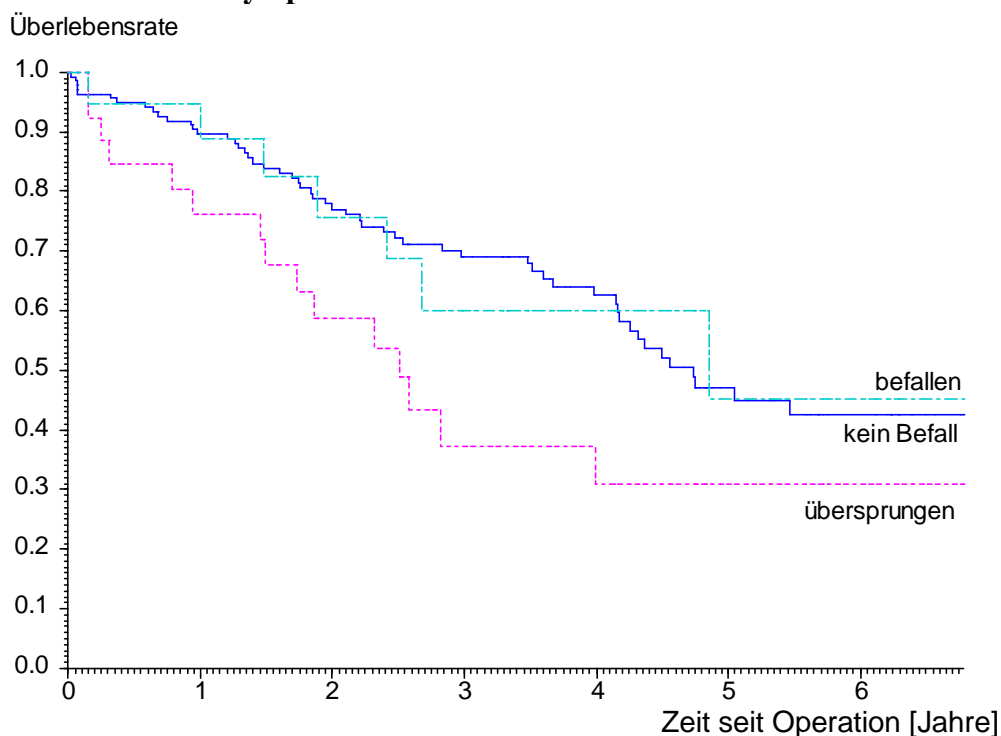


Abbildung 18. Überlebensrate und Befall des hilären Lymphknotenlevels.

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 184) Anz.	Hiläre Lymphknotenstation					
		kein Befall (n = 138) Anz	übersprungen (n = 27)		befallen (n = 19)		
			Üb-Rate	Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate
0	184	138	100.00	27	100.00	19	100.00
½	165	126	94.90	21	84.62	18	94.74
1	149	115	89.57	18	76.15	16	94.74
2	109	85	76.98	13	58.67	11	75.60
3	76	63	69.11	6	37.25	7	60.14
4	55	44	62.64	5	31.04	6	60.14
5	28	23	47.11	2	31.04	3	45.10

Tabelle 31. Befall des hilären Lymphknotenlevels und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Befall des hilären Lymphknotenlevels. Nicht befallen-befallen: $p = 0.88$, nicht befallen – übersprungen: $p = 0.026^*$. befallen – übersprungen: $p = 0.16$ im log-rank-Test.

Für die hiläre Lymphknotenstation hatten befallene und nicht befallene etwa die gleiche Prognose, war aber diese Station übersprungen, dann war die Prognose signifikant schlechter.

Lymphknotenlevel lobär und Überlebensrate

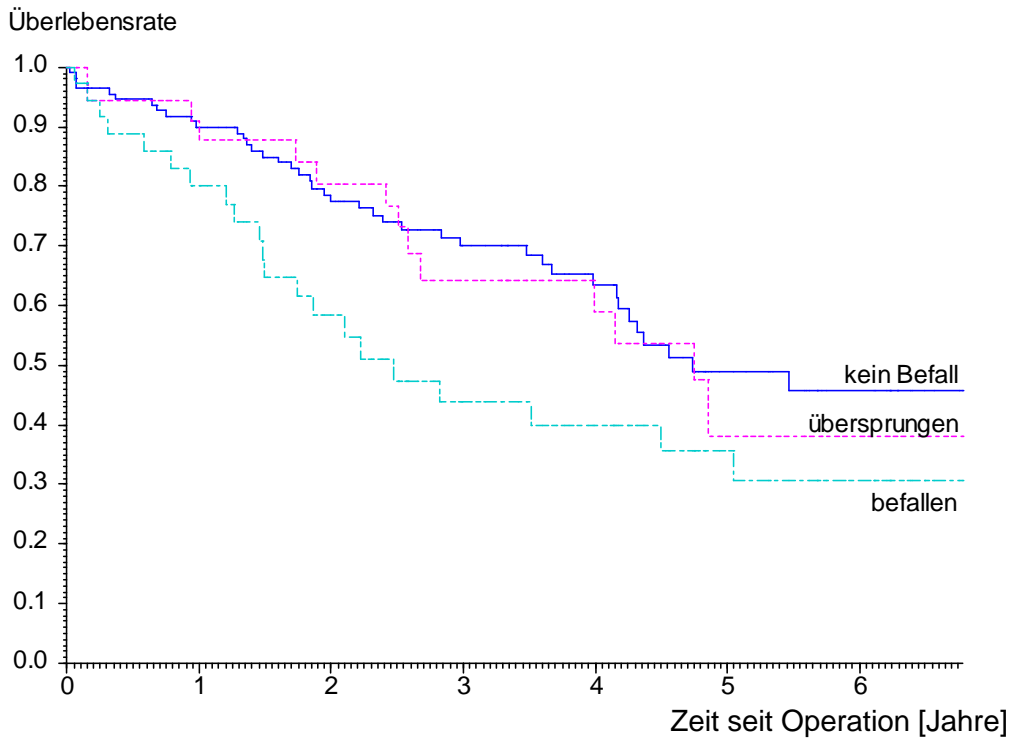


Abbildung 19. Überlebensrate und Befall des lobären Lymphknotenlevels.

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 184) Anz.	Lobäre Lymphknotenstation					
		kein Befall (n = 112)		übersprungen (n = 36)		befallen (n = 36)	
		Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate
0	184	112	100.00	36	100.00	36	100.00
½	165	102	94.61	32	94.29	31	88.89
1	149	94	89.94	28	91.03	27	80.09
2	109	70	77.48	22	80.47	17	58.36
3	76	51	70.08	13	64.26	12	43.77
4	55	34	63.40	11	58.90	10	39.79
5	28	17	48.93	4	38.08	7	35.81

Tabelle 32. Befall des lobären Lymphknotenlevels und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Befall des lobären Lymphknotenlevels. Nicht befallen-befallen: $p = 0.023^*$, nicht befallen – übersprungen: $p = 0.76$. befallen – übersprungen: $p = 0.15$ im log-rank-Test.

Bei Befall der lobären Lymphknotenstation war die Überlebensrate signifikant schlechter, während der Unterschied zwischen freien und übersprungenen lobären Lymphknoten nicht signifikant war.

Zusammenfassend wird hier die Überlebensrate der Patienten differenziert nach der postoperativen N-Klassifikation verglichen. pN0-Patienten hatten dabei eine signifikant längere Überlebensdauer als pN1-, und pN2-Patienten.

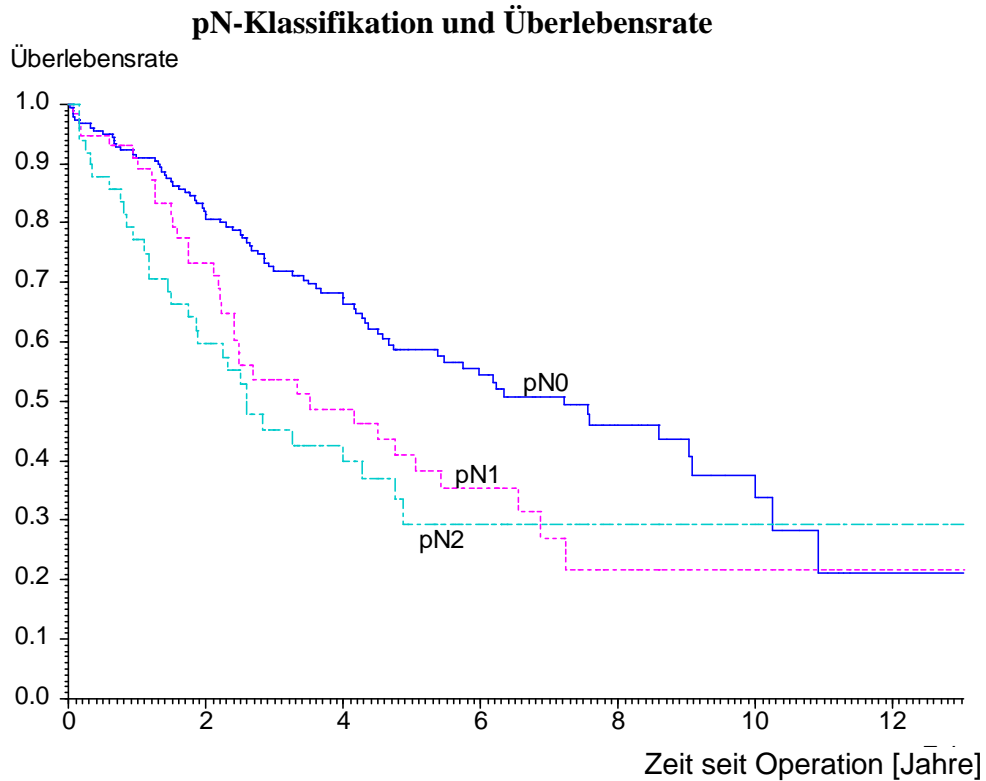


Abbildung 20. Überlebensrate und pN-Klasse. Anteil der zu jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach der postoperativen N-Klassifikation.

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 292) Anz.	pN-Klasse					
		N0 (n = 181)		N1 (n = 59)		N2 (n = 52)	
		Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate
0	292	181	100.00	59	100.00	52	100.00
½	264	169	95.56	53	94.77	42	87.76
1	242	158	91.03	48	91.08	36	77.10
2	189	128	80.72	34	73.30	27	59.75
3	142	102	71.95	23	53.72	17	45.17
4	115	81	66.48	19	48.71	15	39.85
5	82	59	58.65	16	41.02	7	29.44

Tabelle 33. pN-Klasse und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach pN. pN0 – pN1: $p = 0.014^*$, pN0 – pN2: $p = 0.00045^{***}$, pN1 – pN2: $p = 0.44$ im log-rank-Test. $p = 0.00018^{***}$ im Test auf Trend nach Tarone.

Multivariat betrachtet hatten folgende Parameter einen Einfluss auf die Überlebensrate:

Prediktor	n	beta	Str(β)	HR	68%-CI von HR	p(chi)
berufl.Belast.Lacke	184	1.560	0.591	4.757	2.634 8.592	0.0083 **
Alkoholabusus	184	0.925	0.359	2.521	1.760 3.612	0.010 *
OP-Dauer	180	0.211	0.123	1.235	1.092 1.396	0.087
Lobärer Lymphknotenbefall	184	0.768	0.268	2.154	1.648 2.816	0.0042 **

Tabelle 34. Multivariate Überlebensstatistik. HR = Hazard Rate, CI = Konfidenzintervall.

4 Diskussion

Über die Radikalität der Lymphknotenentfernung bei einer Operation des Bronchialkarzinoms in kurativer Absicht werden unterschiedliche Meinungen vertreten. So wird von manchen Wissenschaftlern bezweifelt, dass eine systematische Lymphknotendissektion eine Verbesserung der Überlebenszeit mit sich bringt. Sie argumentieren vielmehr, dass eine radikale Lymphknotenentfernung eine höhere Mortalitäts- und Morbiditätsrate aufweise (14). Befürworter der extensiven ipsilateralen Mediastinumausräumung argumentieren, dass durch die ausgedehnte Lymphknotenentfernung eine sichere Stadieneinteilung erfolgen kann. Dadurch kann wiederum ein stadiengerechter Therapieplan erstellt werden und dem Patienten die damit effektivste Behandlung ermöglicht werden (7). Ferner können sie aufzeigen, dass eine systematische Lymphknotenadenektomie kein vergrößertes peri- und postoperatives Mortalitätsrisiko mit sich bringt (15). Studien belegen dazu, dass die 5-Jahresüberlebenszeit von Patienten, die sich einer radikalen Lymphadenektomie unterzogen, signifikant verlängert werden konnte (16).

Verfechter der systematischen Lymphknotendissektion weisen darauf hin, dass man weder von der Tumorlokalisation noch von der Tumorgroße Rückschlüsse auf das Befallsmuster der Lymphknoten ziehen kann. Vielmehr gibt es eine große Variabilität des Lymphknotenbefalls und in bis zu 34% übersprungene Lymphknotenstationen, sogenannte Skip-Metastasen. Sie fordern für kurative Operationen grundsätzlich eine radikale systematische Lymphknotenentfernung (17)(20). Dies stellt inzwischen auch den internationalen Standard dar.

Ein relativ neues Verfahren der Lungenteilresektion bei Bronchialkarzinomen, das derzeit nur bei niedrig klassifizierten Tumorstadien (T1) Anwendung findet, ist die minimal-invasive video-assistierte thoroskopische Operationstechnik (VATS-Lobektomie). Vorteile der VATS-Lobektomie bestehen gerade für ältere Patienten in der schonenderen Operationstechnik im Vergleich zur Thorakotomie. So bestehen bei minimal-invasiv operierten Patienten postoperativ nicht nur weniger Komplikationen, sondern können Rekonvaleszente die Klinik auch früher verlassen (31). Im Vergleich zur Thorakotomie ist die VATS-Lobektomie auch signifikant kostengünstiger (32). Die Überlebensrate ist im Stadium I der Thorakotomie vergleichbar (33).

Auch für die Lymphknotengewinnung werden patientenschonende Resektionsverfahren erprobt. Hierbei stellt die video-assistierte mediastinoskopische Lymphadenektomie (VAMLA) im Vergleich zur offenen systematischen Lymphknotendisektion ein vielversprechendes Verfahren dar (34)(35). Nach *Witte et al.* konnten durch VAMLA sogar mehr Lymphknoten systematisch gesammelt werden, als in der herkömmlichen offenen Verfahrensweise (36). Ziel ist es, die beiden minimal-invasiven und dennoch radikalen Konzepte miteinander durchzuführen. Erste Studien zeigen, dass kombinierte VATS und VAMLA keine prolongierte Operationszeit sowie postoperativ keine Morbiditätssteigerung aufweisen (37).

Der Anteil von Frauen, die an einem Bronchialkarzinom erkranken, nahm in den vergangenen Jahren stetig zu. So versterben mittlerweile jedes Jahr mehr Frauen an einem Lungenkarzinom, als an Tumoren der Ovarien, des Uterus und der Mammæ zusammengerechnet (23). In unserer Studie kann diese Beobachtung bestätigt werden. In dem Kollektiv von 2002 bis November 2008 waren signifikant mehr Frauen unter den operierten Patienten als in dem älteren Kollektiv. Zurückzuführen ist dies vor allem auf einen in den letzten Jahrzehnten verstärkten Tabakkonsum bei Frauen (13)(23).

Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate betrug in unserem Kollektiv 44,6%. Die Überlebenszeit hängt vom Lymphknotenbefall und dem daraus ermittelten Tumorstadium ab. Patienten in einem pathologisch gesichertem N0-Stadium hatten eine durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate von 58,65%. Bei Patienten mit N1-Stadium betrug diese 41,02% und bei Patienten in N2-Stadium 29,44%. Unterteilt in die postoperativ durch histologische Untersuchung ermittelten Stadien, ergab sich für Patienten im Stadium IA und IB eine 5-Jahresüberlebenszeit von 49%, für IIA 33%, IIB 46%. Patienten im Stadium IIIA hatten in unserer Studie mit einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 32% das schlechteste Ergebnis, Stadium IIIB 43%, IV 40%. In der Literatur beträgt die 5-Jahresüberlebenszeit bei postoperativ gesichertem Stadium IA 69% bis 89% (18), für das Stadium IB 52% bis 75% (19). Für das Stadium IIA 45% (18) bis 52% (19), 33% für das Stadium IIB (18), sowie 24% (18) bis 44% (19) für das Stadium IIIA.

Innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verstarben in unserem Patientengut 5 Personen. Dies entspricht 2,72% aller operierten Patienten und liegt am unteren Rand der publizierten perioperativen Letalitätsrate von 1-12% (21).

Postoperativ erlitten 30% unserer Patienten mindestens eine Komplikation und 7,07% eine schwere Komplikation, die einen Revisionseingriff erforderte. Im Vergleich mit anderen Studienergebnissen liegt dies knapp unterhalb der publizierten Daten. So ergab die Arbeit von *Harpole et al.* eine Komplikationsrate nach Lobektomie von 23,8% und nach Pneumektomie von 25,7% (24). Es sollte aber hervorgehoben werden, dass die Komplikationskriterien in unserer Studie weitaus strenger gefasst wurden als in dieser Vergleichsstudie. So werden zum Beispiel bei *Harpole et al.* Blutungen erst dann als Komplikation eingeteilt, wenn der Patient über 4 Blutkonserven transfundiert bekommen musste. Herzrhythmusstörungen und Vorhofflimmern wurden gar nicht dokumentiert. Vergleicht man wichtige Komplikationen direkt mit anderen Studienergebnissen, so ergibt sich folgendes Bild: 8 unserer Patienten mussten postoperativ wegen einer Bronchusstumpfsuffizienz behandelt, 5 davon nochmals operiert werden. Dies ergibt einen Anteil von 4,35% aller Patienten. Der Anteil der überlieferten Bronchusstumpfsuffizienzen variiert in der Literatur und wird in einer Spanne von 1-10% angegeben (25). Herzrhythmusstörungen wurden bei 15,22% der Patienten postoperativ diagnostiziert und liegen damit unter den Angaben anderer Studienergebnisse (26)(27).

In unserer Studie wurden intraoperativ im Mittel 23,1 Lymphknoten mit einer Spannweite von 6 bis 63 Lymphknoten entfernt. *Gail et al.* konnten in ihrer prospektiven, randomisierten Multicenterstudie ACOSOG Z0030 darlegen, dass im Durchschnitt 18 Lymphknoten pro systematischer Lymphadenektomie von den Operateuren entnommen wurden (42). Derzeitige Empfehlungen variieren derzeit noch zwischen mindestens 6 bis zu 16 entfernter Lymphknoten (43)(44). Demnach ist dies die Mindestanzahl der untersuchten Lymphknoten um das genaue Tumorstadium zu bestimmen und den Patienten der effektivsten Therapie zuzuführen.

In unserer Studie korrelierte die Tumorlokalisierung nicht mit dem Lymphknotenbefund. Einzig auffällig war eine Häufung zwischen dem Primarius im rechten Unterlappen und Lymphknotenmetastasen im subcarinären Level. Dieser Zusammenhang wird auch von anderen Studienergebnissen unterstützt (45)(46). Diesem Level sollte also bei einer

operativen Therapie eines Tumors des rechten Unterlappens besondere Aufmerksamkeit geschenkt und auf eine sorgfältige Präparation, sowie komplette Ausräumung geachtet werden.

Patienten, die Tabak konsumierten, wiesen in ihrer 5-Jahres-Überlebensrate eine signifikant schlechtere Prognose ($p = 0,042$) auf als Nichtraucher. *Tsao et al.* konnten in ihrer retrospektiven Längsschnittuntersuchung mit 1370 Patienten darlegen, dass Patienten, die in ihrem Leben noch nie geraucht hatten, ein signifikant besseres Überleben hatten, als frühere oder noch aktive Raucher (47). *Zhou et al.* zeigten, dass die Prognose bei diagnostiziertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom desto besser ist, je früher das Rauchen beendet worden ist. Während noch aktive Raucher eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50% hatten, lag sie bei 54% bei Nichtrauchern seit 1-8 Jahren, 59% seit 9-17 Jahren und 76% bei Personen, die noch nie rauchten (48). Doch auch bei neu diagnostizierten Patienten ist eine Tabakkarenz anzustreben. So ist nicht nur die Überlebenswahrscheinlichkeit höher, sondern auch das Rezidivrisiko deutlich erniedrigt (49).

In unserer Studie konnten wir ebenfalls belegen, dass pathologischer Alkoholkonsum zu einem signifikant kürzeren Überleben führt. So hatten Patienten, die eine Alkoholabhängigkeit angaben, eine 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 11,57%, die übrigen jedoch 48,04% ($p = 0,013$). Bei dieser Thematik ist die Datenlage bislang uneinheitlich. Während *Tammemagi et al.* die schlechte Überlebensrate Alkoholabhängiger auf die größere Prävalenz der durch Alkohol verursachten Komorbiditäten zurückführen (50), sehen *Douglas et al.* im Alkoholabusus einen unabhängigen Prädiktor des Überlebens (51).

In unserer Studie benötigten 83% der Patienten intraoperativ keine Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. 14% erhielten 1 bis 2 Blutkonserven und nur 3% unserer Patienten bedurften mehr als 2 Blutkonserven. Die Auswirkung von intraoperativen Bluttransfusionen auf das weitere Überleben der Patienten war in den vergangenen Jahren Bestandteil großer und kontroverser Diskussionen (52)(53). Während *Rzyman et al.* weder für eine allogene noch für eine autologe Bluttransfusion einen negativen Einfluss auf das Überleben nachweisen konnten (54), berichteten *Nosotti et al.* in ihrer prospektiven Studie über ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben von Patienten, die bei gleichem Tumorstadium und derselben Operation intraoperativ

Bluttransfusionen erhielten (55). Letzteres findet teilweise auch in unseren Ergebnissen Unterstützung. So hatten Patienten, die mehr als 2 Blutkonserven bedurften ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten, die keine oder bis zu 2 Erythrozytenkonzentrate erhielten ($p = 0,000047$; $p = 0,00023$). Allerdings haben auch die Patienten ohne Transfusion eine schlechtere, aber nicht signifikante Prognose als diejenigen, die 1-2 Blutkonserven erhielten. Die Aussagekraft unserer Studie ist in diesem Punkt dadurch eingeschränkt, dass Patienten nicht nach ihrem klinischen Stadium klassifiziert und direkt miteinander verglichen wurden. So kann der Überlebensvorteil darin begründet sein, dass Patienten ohne Transfusion beziehungsweise mit wenig Transfusionen in einem niedrigeren Tumorstadium waren und damit einer weniger ausgedehnten Operation bedurften. Somit könnte die niedrigere Überlebensrate der Patienten mit vielen intraoperativen Transfusionen auf den direkten Effekt eines fortgeschrittenen Tumorstadiums zurückzuführen sein.

Die vorliegende retrospektive Studie versucht zu klären, ob Zusammenhänge einzelner Parameter miteinander bestehen. Eine retrospektive Studie kann allerdings nicht mit der erforderlichen Sicherheit feststellen, inwieweit ein prognostischer Einfluss auf den klassifizierten Merkmalen beruht. Dazu wäre eine prospektiv randomisierte Studie notwendig. Idealerweise sollte diese im Rahmen einer Multicenterstudie durchgeführt werden. Die Beteiligung vieler Fachzentren ermöglicht eine hohe Patientenzahl. In einem solchen Studiendesign wären für die Partizipanten alle Parameter, wie zum Beispiel die Komplikationen, gleich und ohne Interpretationsspielraum definiert. Bei einer Multicenterstudie sollten vor allem auch die postoperative Therapie, die Chemotherapie beziehungsweise die Bestrahlung, die Rehabilitation, sowie die psychoonkologische Betreuung näher betrachtet werden, da diese Parameter einen wichtigen Beitrag zum Langzeitüberleben der Patienten leisten.

5 Zusammenfassung

Das Bronchialkarzinom ist das am häufigsten zum Tode führende Malignom. Seine gerade bei Frauen weiter steigende Inzidenz unterstreicht seine gesellschaftliche Bedeutung und die Notwendigkeit die Therapiemöglichkeiten weiter zu verbessern.

Diese Studie durchleuchtet die Auswirkung einer kurativ intendierten chirurgischen Entfernung eines Bronchialkarzinoms mit systematischer Lymphadenektomie auf die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten, sowie den Einfluss der intraoperativen Gabe von Erythrozytenkonzentraten.

Dabei wurden die Daten von insgesamt 293 Patienten retrospektiv untersucht, die sich von Januar 1996 bis November 2008 einer Thorakotomie mit systematischer Lymphknotendisektion aufgrund eines Bronchialkarzinoms unterziehen mussten.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für das Gesamtkollektiv 44,83%. Dabei ist diese nur in geringem Maß von dem Tumorstadium abhängig, vielmehr vom Lymphknotenstadium. Patienten mit einem pN2-Tumorbefall hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 29,44%, während Patienten ohne Lymphknotenbefall (pN0) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 58,65% aufwiesen.

In unserer Studie korrelierte die Tumorlokalisierung nicht mit einem bestimmten Lymphknotenbefallsmuster. Es wurde ein regelmäßiges Lymphknotenskippping bezüglich des Metastasierungsweges festgestellt, welches sich durch Querverbindungen zwischen den Stationen erklären lassen könnte. Deshalb sollte immer eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden.

Die durchschnittliche Operationszeit von Hautschnitt bis Wundverschluss betrug 4,07 Stunden. Je länger ein Patient operiert wurde, desto länger musste er postoperativ auf Intensivstation und Normalstation behandelt werden. Patienten, die länger als 4 Stunden operiert werden mussten, hatten eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten, die kürzer als 4 Stunden operiert wurden (34,96% vs. 51,83%, $p=0,012$).

83% der Patienten benötigten intraoperativ keine Erythrozytenkonzentrattransfusion, 14% erhielten 1 bis 2 und die restlichen 3% benötigten über 3 Erythrozytenkonzentrate. Letztere hatten dabei eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate. Auch wenn unsere Studie die Zusammenhänge zwischen intraoperativer Gabe von Erythrozytenkonzentraten und der Verschlechterung der Langzeitprognose nicht klären

kann, zeigt diese Untersuchung, dass nach Möglichkeit eine intraoperative Bluttransfusion vermieden werden sollte.

6 Literaturverzeichnis

1. Ferlay, J.; Autier, P.; Boniol, M.; Heanue, M.; Colombet, M.; Boyle, P. (2007): Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. In: *Annals of Oncology*, Jg. 18, H. 3, S. 581–592
2. Jemal, A.; Siegel, R.; Ward, E.; Hao, Y.; Xu, J.; Thun, M.J. (2009): Cancer Statistics, 2009. In: *A Cancer Journal for Clinicians*, Jg. 59, H. 4, S. 225–249, zuletzt geprüft am 31.08.2009.
3. Gesundheitsbericht für Deutschland (2006). Kapitel 1.2.6.1, Lungenkarzinom, Recherchiert im September 2009 in www.gbe-bund.de
4. Enomoto, M.; Tierney, W.J.; Nazaki, K. (2008): Risk of human health by particulate matter as a source of air pollution. Comparison with tobacco smoking. In: *The Journal of Toxicological Sciences*, Jg. 33, H. 3, S. 251–267.
5. Spiro, S.G.; Gould, M.K.; Colice, G.L. (2007): Initial Evaluation of the Patient with Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, Jg. 132, H. 3, S. 149–160
6. Grundmann, E.; Roessner, A.; Dombrowski, F. (2004): *Allgemeine Pathologie ; 39 Tabellen*. 10., aktualisierte Aufl. München: Urban & Fischer (GK2).
7. Siewert, J.R. (2006): *Chirurgie. Mit integriertem Fallquiz - 40 Fälle nach neuer AO*. 8., komplett überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch).
8. UICC International Union Against Cancer (2002) *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, 6. Auflage
9. Wittekind, C. (2005): *TNM atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours*. 5. ed., 2004. Berlin: Springer.
10. Hamouda, K. (2005): *Lymphknotendissektion bei operativer Behandlung des Bronchial-Carcinoms*. Inaugural. Würzburg. Bayerische Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg, Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie.
11. Rami-Porta, R.; Crowley, J.J.; Goldstraw, P. (2009): The Revised TNM Staging System for Lung Cancer. In: *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, Jg. 15, H. 1, S. 1–9.

12. Schmid, K.; Kuwert, T.; Drexler, H. (2010): Radon in Indoor Spaces. An Underestimated Risk Factor for Lung Cancer in Environmental Medicine. In: *Dtsch Arztebl Int*, Jg. 107, H. 11, S. 181–186.
13. Alberg, A.J.; Ford, J.G.; Samet, J.M. (2007): Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). In: *Chest*, Jg. 132, H. 3, S. 29S-55S.
14. Izbicki, J.R.; Passlick, B.; Pantel, K.; Pichimeier, U.; Hosch, S.B.; Karg, O.; Thetter, O. (1998): Effectiveness of Radical Systematic Mediastinal Lymphadenectomy in Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. Results of a Prospective Randomized Trial. In: *Annals of Surgery*, Jg. 227, H. 1, S. 138–144.
15. Izbicki, J.R.; Thetter, O.; Habekost M. (1994): Radical systematic lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: A prospective controlled randomized clinical trial. In: *Br J Surg*, Jg.81, S. 229-235.
16. Wu, Y.; Huang, Z.; Wang, S.; Yang, X.; Ou, W. (2002): A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. In: *Lung Cancer*, Jg. 36, H. 1, S. 1–6.
17. Schinkel, C.; Dienemann, H.; Reinmiedl, J.; Hoffmann, H.; Müller, C.; Schildberg, F. W. (1999): Verteilungsmuster und Befall regionärer Lymphknoten bei nicht-kleinzelligem Bronchialcarcinom. In: *Der Chirurg*, Jg. 70, H. 2, S. 179–183.
18. Mountain, C.F. (1997): Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. In: *Chest*, Jg. 111, H. 6, S. 1710–1717.
19. Okada, M.; Nishio, W.; Sakamoto, T.; Uchino, K.; Yuki, T.; Nakagawa, A.; Tsubota, N. (2004): Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection. In: *Ann Thorac Surg*, Jg. 77, H. 6, S. 1926–1931.
20. Graham, A.N.; Chan, K.J.; Pastorino, U.; Goldstraw, P. (1999): Systematic Nodal Dissection in the Intrathoracic Staging of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. In: *J Thorac Cardiovasc Surg*, Jg. 117, H. 2, S. 246–251.
21. Bernard, A.; Ferrand, L.; Hagry, O.; Benoit, L; Cheynel, N.; Favre, J.P. (2000): Identification of Prognostic Factors Determining Risk Groups for Lung Resection. In: *Ann Thorac Surg*, Jg. 70, H. 4, S. 1161–1167.

22. Shields, T.W.; Locicero, J.; Ponn, R.B.; Rusch, V.W. (2005): General thoracic surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Volume 1, Chapter 6, S. 74-90.
23. Rivera, M.P. (2009): Lung cancer in women: the differences in epidemiology, biology and treatment outcomes. In: Expert Review of Respiratory Medicine, Jg. 3, H. 6, S. 627–634.
24. Harpole, D.H.; DeCamp, M.; Daley, J.; Hur, K.; Oprian, C.A.; Henderson, W.G.; Khuri, S.F. (1999): Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. In: The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery, Jg. 117, H. 5, S. 969-979
25. Shields, T.W.; Locicero, J.; Ponn, R.B.; Rusch, V.W. (2005): General thoracic surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Volume 1, Chapter 37, S. 554-586.
26. Mitsudomi, T.; Mizoue, T.; Yoshimatsu, T.; Oyama, T.; Nakanishi, R.; Okabayashi, K.; Osaki, T.; Kume, T.; Yasumoto, K.; Sugimachi, K. (1996): Postoperative complications after pneumonectomy for treatment of lung cancer: multivariate analysis. In: Journal of Surgical Oncology, Jg. 61, H. 3, S. 218-222
27. Amar, D.; Roistacher, N.; Burt, M.; Reinsel, R.; Ginsberg, R.; Wilson, R. (1995): Clinical and echocardiographic correlates of symptomatic tachydysrhythmias after noncardiac thoracic surgery. In: Chest, Jg. 108, H. 2, S. 349-354
28. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General— Executive Summary. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006; S. 423-506
29. Shepherd, F.A.; Pereira, J.R.; Ciuleanu, T.; Tan, E.H.; Hirsh, V.; Thongprasert, S.; Campos, D.; Maoleekoonpiroj, S.; Smylie, M.; Martins, R.; van Kooten, M.; Dediu, M.; Findlay, B.; Tu, D.; Johnston, D.; Bezjak, A.; Clark, G.; Santabárbara, P.; Seymour, L. (2005): Erlotinib in Previously Treated Non– Small-Cell Lung Cancer. In: N Engl J Med, Jg.353, H. 3, S.123-132

30. Reck, M.; Pawel, von J.; Zatloukal, P.; Ramlau, R.; Gorbounova, V.; Hirsh, V.; Leighl, N.; Mezger, J.; Archer, V.; Moore, N.; Manegold, C. (2009): Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. In: *J Clin Oncol*, Jg. 27, H. 8, S.1227-1234
31. Cattaneo, S.M.; Park, B.J.; Wilton, A.S.; Seshan, V.E.; Bains, M.S.; Downey, R.J. (2008): Use of Video-Assisted Thoracic Surgery for Lobectomy in the Elderly Results in Fewer Complications. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 85, H. 1, S. 231–236.
32. Casali, G.; Walker, W.S. (2009): Video-assisted thoracic surgery lobectomy: can we afford it? In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Jg. 35, H. 3, S. 423–428.
33. Sugi, K.; Kaneda, Y.; Esato, K. (2000): Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. In: *World Journal of Surgery*, Jg. 24, H. 1, S. 27–31.
34. Leschber, G.; Holinka, G.; Linder, A. (2003): Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) – a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. In: *Eur J Cardiothorac Surg*, Jg. 24, H. 2, S. 192–195.
35. Hürtgen, M.; Friedela, G.; Toomesa, H.; Fritz, P. (2002): Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) – technique and first results. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Jg. 21, H. 2, S. 348–351.
36. Witte, B.; Hürtgen, M. (2007): Video-Assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy (VAMLA). In: *Journal of Thoracic Oncology*, Jg. 2, H. 4, S. 367–369.
37. Witte, B.; Messerschmidt, A.; Hillebrand, H.; Groß, S.; Wolf, M.; Kriegel, E.; Neumeister, W.; Hürtgen, M. (2009): Combined videothoracoscopic and videomediastinoscopic approach improves radicality of minimally invasive mediastinal lymphadenectomy for early stage lung carcinoma. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Jg. 35, H. 2, S. 343–347.
38. Wohlschläger, J.; Wittekind C.; Theegarten, D. (2010): Neue TNM-Klassifikation maligner Lungentumoren. In: *Der Pathologe*, Jg. 31, H. 5, S. 355–360.

39. Detterbeck, F.C.; Boffa, D.J.; Tanoue, L.T. (2009): The New Lung Cancer Staging System. In: *Chest*, Jg. 136, H. 1, S. 260–271.
40. Broman, K.; Pohlabein, H.; Jahn, I.; Ahrens, W.; Jöckel, KH. (2000): Aggregation of Lung Cancer in Families: Results from a Population-based Case-Control Study in Germany. In: *American Journal of Epidemiology*, Jg. 152, H. 6, S. 497–505.
41. Brambilla, E.; Lantuejoul, S. (2009): Chapter 2. Pathology and immunohistochemistry of lung cancer. In: *European Respiratory Monograph*, Jg. 44, S. 15–35.
42. Darling, G.E.; Allen, M.S.; Decker, P.A.; Ballman, K.; Malthaner, R.A.; Inculet, R.I.; Jones, D.R.; McKenna, R.J.; Landreneau, R.J.; Putnam, J.B. (2010): Number of Lymph Nodes Harvested from a Mediastinal Lymphadenectomy: Results of the Randomized, Prospective ACOSOG Z0030 Trial. In: *Chest*. Prepublished online September 9, 2010; DOI 10.1378/chest.10-0859
43. Gajra, A.; Newman, N.; Gamble, G.P.; Kohman, L.J.; Graziano, S.L. (2003): Effect of Number of Lymph Nodes Sampled on Outcome in Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. In: *Journal of Clinical Oncology*, Jg. 21, H. 6, S. 1029–1034.
44. Ludwig, M.S.; Goodman, M.; Miller, D.L.; Johnstone, P.A.S. (2005): Postoperative Survival and the Number of Lymph Nodes Sampled During Resection of Node-Negative Non-Small Cell Lung Cancer. In: *Chest*, Jg. 128, H. 3, S. 1545–1550.
45. Ichinose, Y.; Kato, H.; Koike, T.; Tsuchiya, R.; Fujisawa, T.; Shimizu, N. et al. (2001): Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: The significance of primary tumor location and N2 station. In: *J Thorac Cardiovasc Surg*, Jg. 122, H. 4, S. 803–808.
46. Inoue, M.; Sawabata, N.; Takeda, S.; Ohta, M.; Ohno, Y.; Maeda, H. (2004): Results of surgical intervention for p-stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. In: *J Thorac Cardiovasc Surg*, Jg. 127, H. 4, S. 1100–1106.

47. Tsao, A.S.; Liu, D.; Lee, J.J.; Spitz, M.; Hong, W.K. (2006): Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. In: *Cancer*, Jg. 106, H. 11, S. 2428–2436.
48. Zhou, W.; Heist, R.S.; Liu, G.; Park, S.; Neuberg, D.S.; Asomaning, K. et al. (2006): Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. In: *Lung Cancer*, Jg. 53, H. 5, S. 375–380.
49. Parsons, A.; Daley, A.; Begh, R.; Aveyard, P. (2010): Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. In: *British Medical Journal*, 340:b5569
50. Tammemagi, C.M.; Neslund-Dudas, C.; Simoff, M.; Kvale, P. (2004): In lung cancer patients, age, race-ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predicts treatment and survival. In: *Journal of Clinical Epidemiology*, Jg. 57, H. 6, S. 597–609.
51. Paull, D.E.; Updyke, G.M.; Baumann, M.A.; Chin, H.W.; Little, A.G.; Adebajo, S.A. (2005): Alcohol Abuse Predicts Progression of Disease and Death in Patients with Lung Cancer. In: *Ann Thorac Surg*, Jg. 80, H. 3, S. 1033–1039.
52. Blumberg, N.; Triulzi, D.J.; Heal, J.M. (1990): Transfusion-induced immunomodulation and its clinical consequences. In: *Transfus Med Rev*, Jg. 4, H. 1, S. 24–35.
53. Landers, D.F.; Hill, G.E.; Wong, K.C.; Fox, I.J. (1996): Blood transfusion-induced immunomodulation. In: *Anesth Analg*, Jg. 82, S. 187–204.
54. Rzyman, W.; Dziadziuszko, R.; Skokowski, J.; Wilimski, R.; Raiter, A.; Szymanowska, A.; Jassem, J. (2003): The influence of blood transfusion on survival in operated non-small cell lung cancer patients. In: *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 126, H. 3, S. 755–760.
55. Nosotti, M.; Rebulli, P.; Riccardi, D.; Baisi, A.; Bellaviti, N.; Rosso, L.; Santambrogio, L. (2003): Correlation Between Perioperative Blood Transfusion and Prognosis of Patients Subjected to Surgery for Stage I Lung Cancer. In: *Chest*, Jg. 124, H. 1, S. 102–107.

Danksagung

Dem Ärztlichen Direktor der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie, Herrn Professor Dr. Rainer G. Leyh, danke ich für die Möglichkeit, an seiner Klinik promovieren zu können.

Meinem wissenschaftlichen Lehrer Herrn PD Dr. Thomas Bohrer danke ich herzlich für die hervorragende und konstruktive Zusammenarbeit. Mit seiner Geduld und seinen wertvollen Ratschlägen war er mir jederzeit eine verlässliche Stütze.

Ebenso bin ich Herrn Dr. Khaled Hamouda für die Idee zur Bearbeitung des Themas und für die freundschaftliche und hilfreiche Betreuung dieser Doktorarbeit zu Dank verpflichtet.

Mein spezieller Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Imme Haubitz für ihre vorbildliche und unkomplizierte Unterstützung in statistischen Fragen und ihrer schier unendlichen Geduld.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder Jörg bedanken, ohne deren zuverlässige und liebevolle Unterstützung mein Studium und diese Promotionsarbeit nicht möglich gewesen wären.

Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Stefan Arnholdt
Geburtsdatum: 13.10.1984
Geburtsort: Nürnberg
Eltern: Dr. med. Werner Arnholdt
Ayten Arnholdt, geb. Kamalioglu
Familienstand: ledig
Konfession: evangelisch-lutherisch
Staatsangehörigkeit: deutsch

Werdegang:

1991-1995 Grundschule Haßfurt
1995-2004 Regiomontanus-Gymnasium Haßfurt; Abschluss: Abitur
07.04-03.05 Zivildienst beim Bayerischen Roten Kreuz in Haßfurt
04.05-03.07 Vorklinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Frühjahr 2007 Ärztliche Vorprüfung
04.07- 03.11 Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Frühjahr 2011 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Würzburg, Mai 2011

Stefan Arnholdt