

Diplomarbeit

**Korrelation von ASA-Klassifikation bzw. weiteren
anästhesiologischen Scores und Verlauf nach
Resektion nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome**

eingereicht von

Elena Weisser

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare
Chirurgie**

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 03.11.2021

Elena Weisser eh.

Danksagungen

Zu Beginn meiner Arbeit, möchte ich mich bei all jenen Menschen bedanken, die es mir ermöglichten, diesen Abschluss zu erlangen.

Herzlichen Dank an Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, die mir als Betreuerin und Mentorin stets mit großer Geduld und Expertise zur Seite stand.

Auch möchte ich meinen Dank an Univ. Prof. Dr. Josef Smolle aussprechen für die großartige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Assoz. Prof. Dr. Jörg Lindenmann hat sich bereit erklärt, mein spezielles Forschungsmodul zu betreuen, wofür ich ausgesprochen dankbar bin.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die mich während meines gesamten Studiums in jeder erdenklichen Hinsicht unterstützt haben. Meine Dankbarkeit für jeden Einzelnen von euch lässt sich nicht gebührend in Worte fassen.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract	x
1 Einleitung	11
1.1 Präoperative Risikostratifizierung	11
1.2 Risikoscores	11
1.2.1 ASA-Klassifikation	11
1.2.2 Cardiac Risk Index (CRI) by Goldman	14
1.2.3 Revised Cardiac Risk Index (RCRI) by Lee	16
1.3 Bronchialkarzinom	17
1.3.1 Risikofaktoren und Pathogenese	18
1.3.2 Epidemiologie	19
1.3.3 Klinik und Diagnostik	19
1.3.4 Therapie	21
1.3.5 Prognose	21
2 Fragestellung und Zielsetzung	22
3 Material und Methoden	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.3 Definition der relevanten Parameter	24
3.4 Statistische Auswertung	28
3.4.1 Deskriptive Statistik und Erstellung von Abbildungen	28
3.4.2 Schließende Statistik und Signifikanztests	29
3.4.3 Überlebensanalysen	30
4 Ergebnisse	31
4.1 Studienpopulation	31
4.2 Risikoscores	32
4.2.1 Gruppenvergleiche der Risikoscores	33

4.3	Tumorbezogene Parameter	34
4.3.1	Lappen.....	35
4.3.2	Histologischer Subtyp.....	35
4.3.3	Tumorstadium.....	35
4.3.4	Art der Resektion	36
4.3.5	Rezidiv.....	36
4.4	Überleben und Todesursachen	37
4.5	Überlebenszeitanalysen	37
4.5.1	Gruppenvergleiche betreffend Gesamtüberleben	38
4.5.2	Gruppenvergleiche betreffend nicht-Tumor-assoziiertes Überleben.	40
4.5.3	Gruppenvergleiche betreffend rezidivfreies Überleben.....	41
4.5.4	Multivariable Analyse mit Berücksichtigung der Tumorparameter	43
5	Diskussion.....	44
5.1	Conclusio	48
	Literaturverzeichnis	49

Glossar und Abkürzungen

bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich
Carcinoma in situ	Tumor ohne invasives Tumorwachstum
CRI	Cardiac Risk Index (by Goldman)
CUP-Syndrom	Cancer of unknown primary origin – Karzinom bei unbekanntem Primärtumor
et al.	et alii/aliae – und andere
evtl.	eventuell
HCO₃	Bikarbonat – eine der Formen, in welcher Kohlendioxid im Blut vorkommt
i.e.	id est – das ist
K⁺	Kalium
m	männlich
NSCLC	non-small-cell lung cancer – nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
Packungsjahr (py)	Zahl der täglich gerauchten Packungen x Raucherjahre
paCO₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
paO₂	Sauerstoff-Partialdruck
PDU	Präoperative Durchuntersuchung
PNU	Präoperative Narkose-Untersuchung
RCRI	Revised Cardiac Risk Index (by Lee)
SCLC	small-cell lung cancer – kleinzelliges Bronchialkarzinom
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
TIA	Transitorische ischämische Attacke
v.a.	vor allem
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Deskriptive und Schließende Statistik Überblick	29
Abbildung 2 Überlebenszeitanalysen Überblick	31
Abbildung 3 Todesursachen nach Häufigkeit	37
Abbildung 4 Gesamtüberleben Kaplan-Meier Kurve	38
Abbildung 5 Rezidivfreies Überleben Kaplan-Meier Kurve	38
Abbildung 6 Gesamtüberleben Kaplan-Meier Kurven, stratifiziert nach ASA- Risikoscore	39
Abbildung 7 Gesamtüberleben Kaplan-Meier Kurven, stratifiziert nach dem Lee RCRI	39
Abbildung 8 Nicht-Tumor-assoziiertes Überleben, stratifiziert nach ASA Risikoscore	40
Abbildung 9 Nicht-Tumor-assoziiertes Überleben, stratifiziert nach Lee RCRI.....	41
Abbildung 10 Rezidivfreies Überleben, stratifiziert nach ASA Risikoscore.....	42
Abbildung 11 Rezidivfreies Überleben, stratifiziert nach Lee RCRI	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ASA Klassifikation modifiziert nach (6)	12
Tabelle 2 ASA-Klassen mit Beispielen modifiziert nach (6).....	13
Tabelle 3 Goldman Kriterien modifiziert nach (4,5)	15
Tabelle 4 Cardiac Risk Index by Goldman modifiziert nach (4,5).....	16
Tabelle 5 Lee Kriterien modifiziert nach (2)	17
Tabelle 6 Revised Cardiac Risk Index by Lee modifiziert nach (12).....	17
Tabelle 7 Tumorstadien Bronchialkarzinom modifiziert nach (17)	20
Tabelle 8 Stadienabhängige 5-Jahresüberlebenszeit modifiziert nach (17)	22
Tabelle 9 Zusammensetzung der Studienpopulation	32
Tabelle 10 Übersicht Risikoscores	33
Tabelle 11 Übersicht Tumoreigenschaften	35
Tabelle 12 Übersicht Resektionsarten.....	36
Tabelle 13 Multivariable, schrittweise Analyse basierend auf dem Cox proportional hazard model.....	43

Zusammenfassung

Zielsetzung: Das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom („non-small-cell lung cancer“ NSCLC) ist weltweit eines der häufigsten Karzinome beider Geschlechter mit einer äußerst schlechten Prognose. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob bei Patient*innen nach Resektion eines NSCLC unter kurativem Ansatz zwischen der ASA-Klassifikation, dem Lee RCRI, dem Goldman CRI sowie weiteren anästhesiologischen Risiko-Parametern und dem post-Resektionsverlauf eine Korrelation hergestellt werden kann.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten aller Patient*innen, die im Zeitraum zwischen 1/2004 und 12/2007 wegen eines Bronchialkarzinoms an der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie des LKH-Universitätsklinikum Graz reseziert wurden, analysiert. Es existierte bereits eine Excel-Tabelle mit Angaben zu personenbezogenen und tumorbezogenen Parametern, sowie cardiopulmonalen Funktionsparametern und diversen Daten zu Operation und Verlauf. Diese wurde um die ASA, Goldman und Lee-Risikoscores ergänzt, die der PDU bzw. PNU entnommen wurde.

Ergebnisse: Von den ursprünglichen 342 Studienteilnehmer*innen, erfüllten 99 (100%) die Einschlusskriterien. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 50.5%, und die 5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate bei 47.5%. Zwischen keinem der Risikoscores zeigte sich eine Korrelation: ASA und Lee ($r=0.07$), ASA und Goldman ($r=0.012$), Lee und Goldman ($r=0.018$). In der multivariaten Analyse aller potentiellen Einflussfaktoren konnte eine starke Korrelation zwischen der ASA Klassifikation und dem Gesamtüberleben ($p=0.004$), sowie dem nicht-Tumor-assoziierten Überleben ($p=0.007$) hergestellt werden. Der Lymphknotenstatus pN hingegen, hatte einen starken prädiktiven Wert bzgl. des rezidivfreien Überlebens ($p=0.007$) und Tumor-assoziierten Überlebens ($p=0.005$). Für Goldman und Lee konnte keine Korrelation mit einer der Überlebenszeiten hergestellt werden. Nach 5 Jahren wurden das Versterben am primären Bronchialkarzinom, sowie das Auftreten eines Rezidivs seltener, der Abwärtstrend blieb aber bestehen.

Zusammenfassung: Die ASA-Klassifikation hat einen starken prädiktiven Wert auf das nicht-Tumor-assoziierte Überleben und das Gesamtüberleben. Auf das Tumor-assoziierte Überleben und das rezidivfreie Überleben wurde als starker Einflussfaktor der Lymphknotenstatus pN identifiziert. Somit ermöglicht der ASA-Risikoscore in Kombination mit pN eine gute Einschätzung des post-

Resektionsverlaufes von Patienten mit einem NSCLC. Das Versterben am primären Bronchialkarzinom sowie das Auftreten eines Rezidivs wird im Langzeitverlauf unwahrscheinlicher, kann jedoch auch nach 10 Jahren nicht ausgeschlossen werden.

Schlagwörter: NSCLC – ASA-Klassifikation – CRI by Goldman – RCRI by Lee – post-Resektionsverlauf – prädiktiver Wert

Abstract

Aim: Non-small-cell lung cancer (NSCLC) is one of the most common carcinomas worldwide. Despite diagnostic and therapeutic progress, it's prognosis is still poor. The aim of this study was to determine, whether functional parameters as depicted by the American Association of Anesthesiologists (ASA)-classification, the Goldman Cardiac Risk Index (CRI) and the Lee Revised Cardiac Risk Index (RCRI) have a predictive prognostic value for the post-resection course in NSCLC of all stages.

Methods: In this retrospective study the data of all patients with NSCLC who underwent resection with curative intention at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery of the Medical University of Graz since 2008 and who had an at least 10 years follow-up were analysed.

Results: Out of the original 342 participants in the study, 99 (100%) fulfilled the criteria for inclusion. The 5-years survival rate was 50.5% and the 5-years recurrence-free survival rate was 47.5%. There was no interdependence between any of the risk scores: ASA and Lee ($r=0.07$), ASA and Goldman ($r=0.012$), Lee and Goldman ($r=0.018$). In the multivariate analysis of all potential parameters a strong correlation between ASA classification and overall survival ($p=0.004$), as well as non-tumour associated survival ($p=0.007$) was determined. Lymph node status pN, on the other hand, had a strong predictive value for recurrence-free survival ($p=0.007$) and tumour associated survival ($p=0.005$). Goldman and Lee did not show a correlation with any of the survival rates. Though both recurrence and death from NSCLC became more unlikely after 5 years, the tumor-associated survival curve and recurrence-free survival curve continued to decline.

Conclusion: The ASA-classification has a strong predictive value on non-tumour associated survival and overall survival. pN was identified as the strong independent factor predicting tumour associated survival and recurrence-free survival.

Keywords: NSCLC – ASA-Classification – CRI by Goldman – RCRI by Lee – post-resection course – predictive value

1 Einleitung

1.1 Präoperative Risikostratifizierung

Verschiedene operative Eingriffe gehen mit unterschiedlichem perioperativen Risiko einher (1). Es sind immer mehrere Faktoren zu berücksichtigen, um das Gesamtrisiko einschätzen zu können, i.e. der Patient mit seiner aktuellen Erkrankung, sowie evtl. Begleiterkrankungen, der operative Eingriff an sich und das Anästhesierisiko (2). Um die Patientensicherheit und einen sicheren Arbeitsablauf zu gewährleisten, haben sich international unterschiedliche Scores zur Einschätzung des perioperativen Risikos etabliert (1). So können sich Ärzte fachübergreifend rasch über den Gesamtzustand eines Patienten orientieren (2). Kardiale Risikofaktoren werden vor allem durch den Cardiac Risk Index by Goldman, der 1977 veröffentlicht wurde, bzw. die 1999 überarbeitete Version des Revised Cardiac Risk Index by Lee berücksichtigt (3,4). Die ursprünglich für die statistische Vergleichbarkeit von retrospektiven Analysen 1941 entwickelte Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA), erfasst den physikalischen Status von Patienten (3,5). Diese drei Risikoindices wurden am LKH-Universitätsklinikum Graz an der Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie bei den Patienten vor Resektionen von nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen („non-small-cell lung cancer“ NSCLC) erhoben und sollen in den folgenden Kapiteln weiter erläutert werden.

1.2 Risikoscores

1.2.1 ASA-Klassifikation

Die ursprüngliche Intention der ASA-Klassifikation war es, den physischen Zustand von Patienten unter Berücksichtigung relevanter Vorerkrankungen valide und reproduzierbar zu beschreiben und so statistische Auswertungen für wissenschaftliche Zwecke zu ermöglichen (3,6). Die auf Basis der ASA-

Klassifikation erstellten Studien ergaben eine so gute Korrelation mit der Prognose, dass der Score international seit vielen Jahren im klinischen Alltag eingesetzt wird. Morbidität, Mortalität und das Auftreten von postoperativen Komplikationen lassen sich mit hoher Treffsicherheit prognostizieren (5,6). Die Klassifikation ist weltweit verbreitet und wurde bereits vielfach überarbeitet. In der neuesten Version, mit Veröffentlichung im Jahr 2021, lautet die Definition der 6 Klassen, wie in Tabelle 1 veranschaulicht, folgendermaßen (6):

Klasse	Definition
I	Ein normal(er) gesunder Patient
II	Ein Patient mit milder systemischer Erkrankung
III	Ein Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
IV	Ein Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellt
V	Ein moribunder Patient, der voraussichtlich ohne operativen/interventionellen Eingriff nicht überleben wird
VI	Ein hirntoter Patient, dessen Organe zur Spende entnommen werden

Tabelle 1 ASA Klassifikation modifiziert nach (6)

Eine wichtige Limitation der ASA-Klassifikation, die trotz wiederholten Überarbeitungen bisher nicht eliminiert werden konnte, ist die Subjektivität der Einschätzung eines Patienten durch die Anästhesisten. So wurde in zahlreichen Untersuchungen diesbezüglich eine hohe Variabilität beobachtet (6–8). Bereits in der Version des Jahres 2010, entschied sich deshalb die US-amerikanische Fachgesellschaft dazu, Beispiele von chronischen Erkrankungen oder akuten Krankheitszuständen für die jeweiligen Klassen anzuführen. Dies führte bei der Verwendung der ASA-Klassifikation durch Anästhesisten sowie Nicht-Anästhesisten in einer Untersuchung zu einer deutlich verbesserten Eingruppierung hypothetischer Patienten (6,9). In der aktuellen Version von 2021 wurde versucht, eine weitere Hilfestellung zu bieten, die die korrekte Klassifikation bestimmter Patientengruppen erleichtern soll. So wurden zusätzlich Beispiele für Schwangere bzw. Patientinnen vor gynäkologischen/geburtshilflichen Eingriffen und für pädiatrische Patienten eingefügt, da bisher gerade bei der Klassifikation dieser Patientengruppen eine besonders große Unsicherheit bestand (6,10,11). Man hofft dadurch die Variabilität weiter zu verkleinern (6). Weil die

Studienpopulation in der retrospektiven Analyse dieser Arbeit ausschließlich erwachsene Patienten umfasst, sind in Tabelle 2 die Beispiele für erwachsene Patienten aufgeführt.

Klasse	Beispiele erwachsener Patienten
I	<ul style="list-style-type: none"> • Gesund • Nichtraucher • Kein oder minimaler Alkoholkonsum
II	<ul style="list-style-type: none"> • milde Erkrankungen ausschließlich ohne wesentliche/substanzielle funktionelle Einschränkungen • derzeitiger Raucher • regelmäßiger Alkoholkonsum bei gesellschaftlichen Anlässen („social drinker“) • Schwangerschaft • Adipositas (BMI 30–40 kg/m²) • gut eingestellte(r) Diabetes mellitus/arterielle Hypertonie • milde Lungenerkrankung
III	<ul style="list-style-type: none"> • substanzielle funktionelle Einschränkungen • eine oder mehrere moderate oder schwere Erkrankungen • schlecht eingestellte(r) Diabetes mellitus/arterielle Hypertonie • Adipositas (BMI ≥ 40 kg/m²) • aktive Hepatitis • Alkoholabhängigkeit oder -abusus • Träger von Herzschrittmachern • terminale Niereninsuffizienz mit regelmäßigen Dialyseintervallen • zurückliegende(r) (> 3 Monate) Myokardinfarkt, Apoplex, TIA oder Vorgeschichte von cAVK bzw. Implantation von cerebralen Stents
IV	<ul style="list-style-type: none"> • frische(r) (< 3 Monate) Myokardinfarkt, Apoplex, TIA oder Vorgeschichte von cAVK bzw. Implantation von cerebralen Stents • fortbestehende kardiale Ischämie • oder schwere Herzklappendysfunktion • schwere Reduktion der Ejektionsfraktion • Schock • Sepsis • Disseminierte intravasale Coagulopathie (DIC) • akutes Nierenversagen oder terminales Nierenversagen ohne regelmäßige Dialysetherapie
V	<ul style="list-style-type: none"> • rupturiertes Aortenaneurysma (thorakal/abdominal) • massives Trauma • intrakranielle Blutung mit Masseneffekt • Darmischämie im Zusammenhang mit einer schweren kardialen Pathologie oder einem Multiorganversagen
VI	Ein hirntoter Patient

Tabelle 2 ASA-Klassen mit Beispielen modifiziert nach (6)

1.2.2 Cardiac Risk Index (CRI) by Goldman

Dieser von Goldman et al. 1977 erstmals veröffentlichte Index, bezieht sich auf das chirurgische Risiko für postoperative, kardiovaskuläre Komplikationen von Patienten mit Herzerkrankungen, die sich einem nicht-herzchirurgischen Eingriff unterziehen. Dabei definierten Goldman et al. 9 unabhängige Faktoren, die je nach Schweregrad mit Punkten beziffert werden. Eine genaue Auflistung dieser Faktoren wird in Tabelle 3 dargestellt. Maximal können 53 Punkte erreicht werden, die Patienten werden entsprechend der Punktezahl in Klassen eingeteilt. Für diese Klassen kann ein errechnetes Risiko für eine lebensbedrohliche, kardiale Komplikation abgelesen werden. Je höher die Punktezahl, desto höher die Risikogruppe (4,5). Eine Zusammenfassung dieses Scores findet sich in Tabelle 4.

Kriterien		Punkte
Medizinische Vorgeschichte		
	Alter >70	5
	Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten	10
Gefäßstatus		
	S3-Gallop oder erweiterte Jugularvenen	11
	Deutliche valvuläre Aortenstenose	3
EKG		
	Kein Sinusrhythmus oder supraventrikuläre Extrasystolen	7
	>5 ventrikuläre Extrasystolen	7
Körperlicher Status		
	paO ₂ < 60 oder paCO ₂ > 50 mmHg, K ⁺ < 3,0 oder HCO ₃ < 20 mval/l, Harnstoff 50 mg/dl oder Kreatinin 3 mg/dl; SGOT pathologisch, Zeichen chronischer Lebererkrankung; Bettlägerigkeit aus nichtkardialen Ursachen	3
Operation		
	Intraperitoneal, intrathorakal oder Aorta	3
	Notoperation	4
Maximale Punkte		53

Tabelle 3 Goldman Kriterien modifiziert nach (4,5)

Point total	Class	Risik of life-threatening complications
0-5	I	0.7%
6-12	II	5%
13-25	III	11%
≥ 26	IV	22%

Tabelle 4 Cardiac Risk Index by Goldman modifiziert nach (4,5)

Der Goldman Cardiac Risk Index wurde mehrmals modifiziert und 1999 durch den Revised Cardiac Risk Index von Lee ergänzt (3).

1.2.3 Revised Cardiac Risk Index (RCRI) by Lee

Der Revised Cardiac Risk Index (RCRI) wurde von Lee et al. 1999 nach dem Vorbild von Goldman's CRI veröffentlicht (3). Grundsätzlich bleibt die Intention des Scores gleich, auch das Prinzip, dass Punkte für vorher definierte Faktoren vergeben werden und dass die Patienten je nach Punktezahl in Risiko-Klassen eingeteilt werden, wurde beibehalten (siehe Tabelle 6). Allerdings haben Lee et al. den Score in der aktuellen Version auf 5 unabhängige Faktoren gekürzt (siehe Tabelle 5). Des Weiteren ist im RCRI genau definiert, welche 5 großen kardialen Komplikationen prognostiziert werden sollen. Diese sind: postoperativer Herzinfarkt, Lungenödem, Kammerflimmern oder Herzkreislaufstilland und totaler AV-Block (2,12,13).

Kriterien	Punkte
Koronare Herzkrankheit	1
Herzinsuffizienz	1
Zerebrovaskuläre Insuffizienz (Apoplex oder TIA)	1
Diabetes mellitus (insulinpflichtig)	1
Niereninsuffizienz (Kreatinin >2 mg/dl)	1
Maximale Punkte	5

Tabelle 5 Lee Kriterien modifiziert nach (2)

Point total	Class	Risk of major cardiac event	
0	I	0.4%	very low
1	II	0.9%	low
2	III	6.6%	moderate
≥ 3	IV	≥ 11%	high

Tabelle 6 Revised Cardiac Risk Index by Lee modifiziert nach (12)

Insgesamt wird der Wert des kardialen Risikoindex, sei es CRI oder RCRI, jedoch zunehmend angezweifelt. Die beiden Klassifikationen verlieren immer mehr an Relevanz, da die kardialen Komplikationen im Vergleich zu anderen, nicht kardialen perioperativen Komplikationen selten sind (3,5).

1.3 Bronchialkarzinom

Bösartige Neubildungen der Lunge bzw. des Bronchialsystems gehören bei beiden Geschlechtern weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen und Krebstodesursachen. Derzeit sind etwa 25% aller männlichen und 12% aller weiblichen Krebsfälle durch Bronchialkarzinome bedingt. Es wird zwischen den zwei Typen kleinzelliger Bronchialkarzinome („small-cell lung cancer“ SCLC) - etwa 15% aller Fälle - und der größeren Gruppe nicht kleinzelliger Bronchialkarzinome („non-small-cell lung cancer“ NSCLC) unterschieden, welche

rund 85% aller Fälle verursachen. NSCLC umfassen die beiden großen Subgruppen der Adeno- und Plattenepithelkarzinome sowie weitere seltenere Typen wie großzellige, pleomorphe oder embryonale Karzinome (14–16). Während sich das SCLC zum Zeitpunkt der Diagnose fast ausnahmslos bereits in einem Stadium befindet, in dem eine Resektion auch nach Induktionstherapie nicht mehr indiziert ist, stellt die Resektion beim NSCLC den zentralen Angelpunkt für eine kurative Behandlung dar.

1.3.1 Risikofaktoren und Pathogenese

Bei der Entstehung eines Bronchialkarzinoms spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Bei den karzinogenen Substanzen, ist nach wie vor Nikotinabusus der Hauptrisikofaktor für Bronchialkarzinome. Rund 85% aller Bronchialkarzinome sind durch Zigarettenkonsum verursacht. Da eine Dosis/Wirkungsbeziehung besteht, werden Dauer und Ausmaß des Zigarettenkonsums international in Form von Packungsjahren („pack-years“; 1 pack-year = 1 Packung Zigaretten pro Tag ein Jahr hindurch; bei 2 Packungen pro Tag wird ein „pack-year bereits nach 6 Monaten erreicht) angegeben. So hat z.B. eine Person mit 40py ein 10-fach erhöhtes Bronchialkarzinomrisiko. Besteht zusätzlich eine berufliche Exposition mit Karzinogenen, potenziert sich das Bronchialkarzinomrisiko. Ein weiterer aggravierender Faktor ist der Beginn des Zigarettenkonsums. Liegt dieser im Jugendalter, ist das Krebsrisiko bis zu 30-fach erhöht. Aber auch das Passivrauchen erhöht das Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken um den Faktor 2.

Berufliche Karzinogene sind isoliert betrachtet für etwa 5% aller Bronchialkarzinome verantwortlich, wobei der Großteil der Tumore mit Asbest in Verbindung gebracht werden kann. Umweltbedingte Kanzerogene wie z.B. Radonemanation aus Böden und andere Risikofaktoren wie Lungennarben, haben eine nachgeordnete Relevanz. Besteht bei Patienten eine genetische Disposition mit einem an Bronchialkarzinom erkrankten Elternteil, ist das Risiko 2-3-fach erhöht (14,15).

1.3.2 Epidemiologie

Epidemiologisch besteht vor allem bedingt durch unterschiedliche Exposition gegenüber Risikofaktoren eine ungleiche Geschlechterverteilung. Männer erkranken derzeit 3-mal so häufig an einem Bronchialkarzinom wie Frauen (m:w=3:1). Betrachtet man die Untergruppe der Adenokarzinome isoliert, sind jedoch Frauen etwa 6-mal so häufig betroffen wie Männer (m:w=1:6). Das Adenokarzinom ist zudem das häufigste Bronchialkarzinom bei Patient*innen ohne Raucheranamnese.

Bei Männern stellt das Bronchialkarzinom die häufigste Krebstodesursache dar und ist nach dem Prostatakarzinom insgesamt das zweithäufigste Karzinom. Bei Frauen ist es nach dem Mammakarzinom und dem kolorektalen Karzinom das dritthäufigste Karzinom, stellt jedoch die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Die Inzidenz wird in Europa derzeit auf 52/100.000 Personen pro Jahr geschätzt (14).

1.3.3 Klinik und Diagnostik

Das Frühstadium des Bronchialkarzinoms ist fast immer symptomlos. Treten erste Symptome auf, liegt meist bereits eine weiter fortgeschrittene Erkrankung vor. Husten, Dyspnoe und Thoraxschmerzen sind zudem unspezifisch und werden oft längere Zeit hindurch verkannt. In weiterer Folge können Hämoptysen oder eine B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Fieber, sowie Gewichtsabnahme auftreten. Spätsymptome sind Rekurrensparese, Phrenikusparese, obere Einflusstauung, maligner Pleuraerguss oder Manifestationen von Organmetastasen. Über mehr als 3 Wochen therapierefraktäre „Infekte“ des unteren Respirationstrakts sind jedenfalls bei Patienten über 40 Jahren immer karzinomverdächtig, insbesondere wenn eine positive Raucheranamnese vorliegt (14,15).

Besteht der Verdacht auf ein Bronchialkarzinom, sind Thoraxröntgen und/oder Thorax-CT der erste diagnostische Schritt. Die histologische Diagnosesicherung erfolgt durch transthoracale, CT-gezielte Punktion, durch bronchoskopische Verfahren oder in Einzelfällen durch chirurgische Maßnahmen wie Mediastino- bzw. Thoracoskopie. Dabei wird auch der für die Prognose maßgebliche

Lymphknotenstatus erhoben. Fernmetastasen werden durch PET-CT und gegebenenfalls ergänzende Bildgebung (MRT) ausgeschlossen.

Tumorstadien

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a,b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c

Tabelle 7 Tumorstadien Bronchialkarzinom modifiziert nach (17)

1.3.4 Therapie

Trotz der Fortschritte der onkologischen Systemtherapie und radioonkologischer Verfahren stellt die Resektion für das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom („non-small-cell lung cancer“ NSCLC) nach wie vor die Therapiemethode mit den besten Heilungschancen dar. Bei Fehlen von Fernmetastasen, visceralen Pleurametastasen bzw. von kontralateralen Lymphknotenmetastasen sowie fehlendem Tumoreinbruch in zentrale mediastinale Strukturen (Stadien IA bis IIIA; siehe Tabelle 7) ist die Resektion indiziert. Je nach Ausgangssituation kann eine präoperative systemische Induktionstherapie erforderlich sein. Die Resektion muss in jedem Fall die Entfernung des Primums in sano und die komplette, mediastinale Lymphknotendisektion beinhalten (17).

Die Lobektomie d.h. die Entfernung eines einzelnen (bzw. auf der rechten Seite ggf. zweier) Lungenlappens mit mediastinaler Lymphknotendisektion ist aus onkologischer Sicht das kleinste, anzustrebende Resektionsausmaß. Anatomische Segmentresektionen kombiniert mit mediastinaler Lymphknotendisektion sind jedoch aus funktioneller Sicht oft die einzige Möglichkeit zur Tumorentfernung und werden daher in Einzelfällen beschränkt. Deren onkologische Resultate sind denen der Lobektomie geringgradig unterlegen. Obwohl durch broncho- und angioplastische Verfahren (sogenannte Manschetten- bzw. „Sleeve“- Resektion) der Parenchymverlust auch bei zentralem Tumorsitz in sehr vielen Fällen auf einen oder (rechts) 2 Lappen beschränkt werden kann, ist mitunter die Pneumonektomie nicht zu vermeiden. Sie führt infolge des Verlusts von 50% der Atemoberfläche und der Lungenstrombahn jedoch zu gravierender, funktioneller Einschränkung (15,17,18).

1.3.5 Prognose

Die Prognose des Bronchialkarzinoms wird durch Zelltyp, Ausbreitungsmuster (Lymphknotenbefall, Pleurabefall, Fernmetastasen) aber auch durch die Größe und Lage des Primums bestimmt. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt für neu diagnostizierte Bronchialkarzinome aller Zelltypen (bei Betrachtung aller Stadien zum Diagnosezeitpunkt) derzeit etwa 15%. Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose sind allerdings fast 2/3 aller Fälle inoperabel. Die auf die Tumorstadien (siehe

Tabelle 7) bezogenen 5-Jahres Überlebensraten resezierter Patienten mit nicht kleinzelligem Subtyp („non-small-cell lung cancer“ NSCLC) stellen sich wie folgt dar.

Die Stadien IA und IB beschreiben einen T1- oder T2-Tumor ohne Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen. Für das postoperativ gesicherte Stadium IA beträgt die 5-Jahres Überlebensrate 69% bis 89%, für das Stadium IB 52% bis 75%. Die Stadien IIA und IIB (N1-Status) beschreiben einen T1- oder T2-Tumor mit Befall intrapulmonaler und/oder hilärer Lymphknoten. Die Operation in Form der Lobektomie, ergänzt durch ipsilaterale Lymphknotendisektion, ist Bestandteil der Behandlung im Stadium IIA und IIB (N1). Das 5-Jahresüberleben beträgt 45% bis 52% für das Stadium IIA, 33% für das Stadium IIB (N1) und 24% bis 44% für das Stadium IIIA (17).

Tumorstadium	5-Jahresüberleben
IA	69-89%
IB	52-75%
IIA	45-52%
IIB	33%
IIIA	24-44%

Tabelle 8 Stadienabhängige 5-Jahresüberlebenszeit modifiziert nach (17)

2 Fragestellung und Zielsetzung

Obwohl das post-Resektionsüberleben von Patient*innen mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom („non-small-cell lung cancer“ NSCLC) in erster Linie von Tumorstadium sowie Art der Resektion abhängt (19), können auch Begleiterkrankungen Einfluss auf den onkologischen Verlauf haben (20,21).

Die ASA-Klassifikation sowie die von Goldmann bzw. Lee entwickelten Scores werden präoperativ für die anästhesiologische Risikoeinschätzung – die auch das Vorhandensein von Begleiterkrankungen einbezieht - herangezogen und stellen für Lungenresektionen wichtige Entscheidungshilfen dar. Zur Frage, inwieweit diese prädiktiven Wert für die onkologische Prognose haben, existiert bisher kaum Literatur.

Fragestellung Besteht bei Patient*innen nach kurativer Resektion eines NSCLC eine Korrelation zwischen der ASA-Klassifikation, bzw. dem Lee RCRI, oder dem Goldman CRI sowie weiteren anästhesiologischen Risiko-Parametern und dem Verlauf eine Korrelation?

Hypothese Die Scores nach ASA, Lee und Goldman haben einen prädiktiven Wert hinsichtlich des Verlaufes bei Patient*innen nach Resektion eines NSCLC.

Hauptzielgröße Als Hauptzielgröße wurde die Überlebenszeit nach Resektion definiert.

Nebenzielgrößen Als Nebenzielgrößen wurden die Parameter rezidivfreie Überlebenszeit, Tumor-assoziiertes Überleben, nicht-Tumor-assoziiertes Überleben, tumorbezogene Daten (pT, pN, v, l, maximaler Tumordurchmesser), Geschlecht, biometrische Daten (Körpergröße, Gewicht, BMI, Alter), cardiopulmonale Funktionsparameter, Co-Morbidität, Art der Resektion und Todesursachen analysiert.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten aller Patient*innen, die wegen eines nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms („non-small-cell lung cancer“ NSCLC) zwischen 1/2004 und 12/2007 an der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie der Medizinischen Universität Graz reseziert wurden, analysiert. Die Daten wurden auf einem Passwort-geschützten Computer eingetragen und vor der Auswertung pseudonymisiert. Die präoperative Erhebung des Lee RCRI wurde am LKH-Universitätsklinikum Graz erst nach dem 06.09.2006 eingeführt, bei allen Patient*innen mit OP-Datum bis inklusive

06.09.2006 fehlte daher dieser Score. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK 29-193 ex 16/17).

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Behandlungszeitraum zwischen 1/2004 und 12/2007
- Patienten beiderlei Geschlechts
- Alter: 20 bis 99 Jahre
- ASA-, Lee- bzw. Goldmann-Score vorhanden
- ASA>0 und 0> Lee <4
- Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom („non-small-cell lung cancer“ NSCLC), unter kurativer Intention reseziert

Ausschlusskriterien

- ASA-, Lee- bzw. Goldmann-Score nicht erhebbar
- ASA=0 und Lee >3
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom („small-cell lung cancer“ SCLC)
- Resektion unter palliativer Intention
- Lungenresektionen aus anderen Indikationen

3.3 Definition der relevanten Parameter

Stetig Als stetig oder metrisch werden definitionsgemäß jene Parameter bezeichnet, die auf einer gleichabständigen Skala gemessen werden. Sie werden auch als intervallskaliert oder verhältnisskaliert bezeichnet (22,23).

In vorliegender Studie handelt es sich konkret um folgende Parameter:

- Biometrische Daten: Körpergröße, Gewicht, BMI, Alter bei Eingriff
- Tumorbezogene Daten: Tumor Diameter

Kategorial Als kategorial oder nominal bezeichnet man Parameter, deren Merkmale sich in Kategorien einteilen lassen (22,23).

In vorliegender Studie handelt es sich konkret um folgende Parameter:

- Personenbezogene Daten: Geschlecht
- Tumorbezogene Daten: Lappen, Rezidiv
- Histologische Differenzierung: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom, pleomorphes Karzinom, Mischform
- Tumorstadium: G, pT, pN, v, I, Mpulmo, Mpleura
- Art der Resektion: Lobektomie, Sleeve-Resektion, Pneumektomie, zentrale Erweiterung, Thoraxwandresektion, komplette Lymphadenektomie
- Überlebensstatus: überlebt, perioperativer Exitus, verstorben
- Todesursachen: verstorben wegen primärem Bronchialkarzinom, verstorben wegen Tumor insgesamt, verstorben wegen anderem Tumor, verstorben wegen nicht Tumor
- Risikoscores: ASA, Lee, Goldmann

Im folgenden Abschnitt werden einige komplexe erhobene Parameter näher erläutert.

Risikoscores

American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikation: schätzt den physischen Zustand von Patient*innen, unter Berücksichtigung der Vorerkrankungen, ein und wird als Risikoklassifikation für chirurgische bzw. prä-interventionelle Patient*innen verwendet (6,24). Die Einteilung erfolgt in die Klassen 1 bis 6, die wie folgt definiert werden: (6) Klasse I (gesunder/e Patient*in), Klasse II (Patient*in mit milder systemischer Erkrankung), Klasse III (Patient*in mit schwerer systemischer Erkrankung), Klasse IV (Patient*in mit schwerer

systemischer Erkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellt), Klasse V (moribunder/e Patient*in, der/die voraussichtlich ohne operativen/interventionellen Eingriff nicht überleben wird) und Klasse VI (hirntoter/e Patient*in, dessen/deren Organe zur Spende entnommen werden) (6).

In die vorliegende Studie wurden Patient*innen der Grade 1 bis 4 aufgenommen.

Revised Cardiac Risk Index (RCRI) by Lee: Er bewertet bei chirurgischen Eingriffen (ausgenommen herzchirurgische Eingriffe) das perioperative Risiko für kardiale Komplikationen. Der Score besteht aus 6 unabhängigen, jeweils als gleich gewerteten Variablen (jeweils 1 Punkt), die in Summe einen Score zwischen 0 und 6 Punkte ergeben (3,13). Auf der Basis dieses Scores, wird der/die Patient*in in 4 Klassen eingeteilt, für die das kardiale Komplikationsrisiko wie folgt definiert ist: (12) Very low (class I, risk=0.4%), low (class II, risk=0.9%), moderate (class III, risk=6.6%) or high (class IV, risk \geq 11%) (12).

In der vorliegenden Studie wurden die Klassen I bis IV eingeschlossen.

Cardiac Risk Index (CRI) by Goldman: Der Index bewertet das perioperative Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen an Patient*innen mit Herzerkrankungen (5). Der Goldman-Index besteht aus 9 unabhängigen Variablen, die unterschiedlich gewichtet werden (3 – 11 Punkte). Insgesamt kann ein Höchstscore von 53 Punkten erreicht werden (5). Auf der Basis dieses Scores wird eine Einteilung in 4 Klassen vorgenommen, für die das Risiko einer lebensbedrohlichen Komplikation wie folgt definiert ist: (4) Class I (risk=0.7%), class II (risk=5%), class III (risk=11%) and class IV (risk=22%) (4).

In der vorliegenden Studie wurden die Punkte des Goldman CRI aus dem Befund der präoperativen, anästhesiologischen Untersuchung übernommen. Eine Einteilung in die 4 Gruppen war anästhesiologischerseits nicht erfolgt.

Tumorbezogene Daten inkl. Tumorstadium

Tumor Diameter: Der maximale Tumordurchmesser in cm wurde aus dem makro-pathologischen Befund vor der Präparatfixation entnommen (25).

TNM Klassifikation: pT: bezeichnet die Tumorgröße. pT=Tis (Tis: Carcinoma in situ), pT=0 (T0 kein Primärtumor identifiziert), pT=1 (T1 Durchmesser \leq 3cm umgeben von visceraler Pleura), pT=2 (T2 Durchmesser $>$ 3 und \leq 5cm, oder Tumor jeder Größe mit Infiltration der viszeralen Pleura, oder Tumor mit Infiltration des Hauptbronchus \geq 2cm distal der Carina, oder tumorbedingte Atelektase oder obstruktive Pneumonie bis in den Hilusbereich, Teile der Lunge aber nicht die gesamte Lunge umfassend), pT=3 (Durchmesser $>$ 7cm, oder Tumor jeder Größe mit Infiltration von Thoraxwand, Diaphragma, N. phrenicus, mediastinale Pleura oder parietale Pleura, oder Tumor mit Infiltration des Hauptbronchus $<$ 2cm distal der Carina, oder tumorbedingte Atelektase oder obstruktive Pneumonie die gesamte Lunge umfassend, oder zusätzliche(r) Tumor(en) im selben Lungenlappen), pT=4 (Tumor jeder Größe mit Infiltration von Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina, oder zusätzliche(r) Tumor(en) in anderem ipsilateralem Lungenlappen) (25).

pN: bezeichnet den Lymphknotenbefall. pN= 0 (keine regionären Lymphknotenmetastase), pN=1 (N1 Lymphknotenmetastase oder direkte Ausbreitung ipsilateral peribronchial oder perihilär und intrapulmonal), pN=2 (N2 Lymphknotenmetastase oder direkte Ausbreitung ipsilateral mediastinal oder subcarinal), pN=3 (N3 Lymphknotenmetastase kontralateral mediastinal, hilär oder tief zervikal; oder Lymphknotenmetastase ipsilateral: tief zervikal oder supraklavikulär) (25).

v: bezeichnet in der erweiterten TNM Klassifikation die Veneninvasion v=0 (Tumorzelleinbruch in Venen nicht nachweisbar), v=1 (mikroskopische Invasion) und v=2 (makroskopische Invasion erkennbar) (26).

I: bezeichnet in der erweiterten TNM-Klassifikation die Lymphgefäßinvasion. I=0 (keine Tumorzellen in Lymphbahnen nachweisbar) und I=1 (Tumorzellen in Lymphbahnen der Tumorregion auffindbar) (26).

Biometrische Daten

BMI: wurde aus den gemessenen Parametern Größe (m) und Gewicht (kg) berechnet und auf die Zehntelstelle nach der Kommastelle gerundet.

3.4 Statistische Auswertung

Die Statistische Analyse erfolgte nach Pseudonymisierung der Daten unter Verwendung von STATA Version 15.1. (StataCorp LLC).

3.4.1 Deskriptive Statistik und Erstellung von Abbildungen

Begonnen wurde mit einer deskriptiven Statistik und Darstellung dieser in geeigneten Abbildungen. Für die wichtigsten stetigen Basisparameter wurden Median, Mittelwert, Standardabweichung, Interquartilabstand, Minimum und Maximum berechnet. Dann wurden die stetigen Parameter grafisch durch Quantil-Plots und rechnerisch durch den Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung geprüft ($p < 0.05$ nicht normalverteilte Daten), als Voraussetzung für die richtige Wahl der folgenden Signifikanztests. Bei nicht normalverteilten Parametern wurden statt des Mittelwerts der Median und statt der Standardabweichung der Interquartilabstand als Streuungsmaß herangezogen. Zusammenhänge stetiger Variablen wurden durch die Rang-Korrelation nach Spearman dargestellt (22).

Für die Häufigkeiten der wichtigsten kategorialen Basisparameter wurden die absolute, relative und kumulative Häufigkeit berechnet und grafisch dargestellt. Zusammenhänge kategorialer Variablen wurden in Kreuztabellen beschrieben. Bei $>2 \times 2$ Kategorien der Variablen ASA, Lee und Goldman wurde die Korrelation im Chi2-Test dargestellt und zusätzlich mittels Rang-Korrelation nach Spearman überprüft, weil bei den vielen Ausprägungen von Goldmann die Felder für den Chi2-Test zu gering besetzt waren (22).

3.4.2 Schließende Statistik und Signifikanztests

In der schließenden Statistik wurden deskriptiv analysierte und dargestellte Zusammenhänge durch geeignete Signifikanztests als statistisch signifikant belegt ($p < 0.05$). Um eine signifikante Korrelation zwischen den kategorialen Variablen ASA, Lee und Goldman darzustellen, wurde die Beziehung mittels Rang-Korrelation nach Spearman überprüft und der r-Wert berechnet (22). Zur besseren Nachvollziehbarkeit ist der statistische Prozess in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

Visual Paradigm Online Free Edition

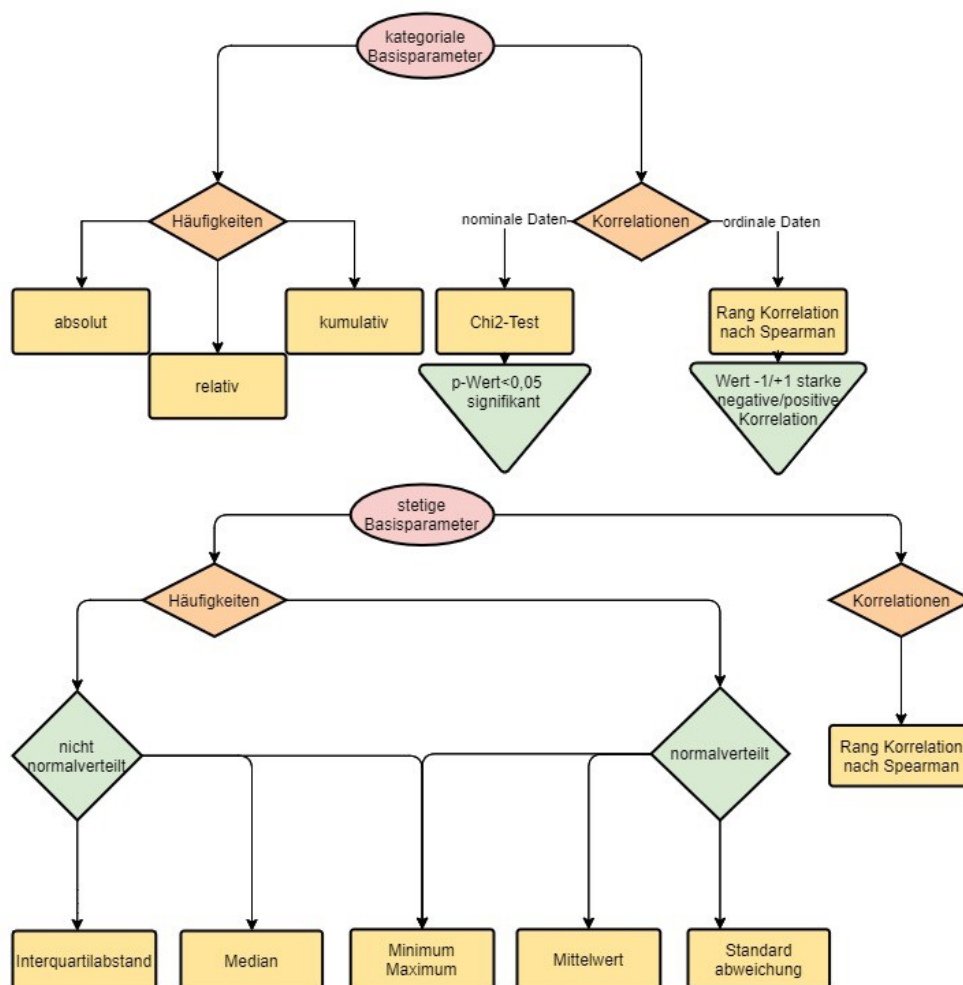


Abbildung 1 Deskriptive und Schließende Statistik Überblick

3.4.3 Überlebensanalysen

Begonnen wurde mit der deskriptiven Analyse: Zuerst wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren eine Überlebensstatistik inklusive Konfidenzintervall (95%) erstellt und die Wahrscheinlichkeit zu jedem Zeitpunkt, dass das Ereignis noch nicht eingetreten ist, berechnet. Das Ergebnis wurde mit einer Kaplan-Meier Kurve einschließlich 95%-Konfidenzintervall grafisch dargestellt. Dieser Vorgang wurde getrennt für das Gesamtüberleben (berücksichtigt sämtliche Todesfälle), Tumor-assoziiertes Überleben (berücksichtigt Todesfälle infolge des Tumors), nicht-Tumor-assoziiertes Überleben (berücksichtigt Todesfälle, die nicht Tumor-bedingt sind) und für das rezidivfreie Überleben berechnet.

In weiterer Folge wurden diese Darstellungen nach den ASA- und den Lee-Kategorien stratifiziert.

Als statistischer Test für die Überlebensanalysen wurde die Cox-Regression (Cox proportional hazard model) verwendet, wobei $p < 0.05$ als statistisch signifikant angenommen wurde. Multivariable Analysen wurden ebenfalls mittels Cox-Regression unter Verwendung eines schrittweisen Vorgehens durchgeführt, wobei als Schwellenwert für die Aufnahme eines Kriteriums in das finale Modell $p < 0.1$ angesetzt wurde (27).

Abbildung 2 gibt einen Überblick über alle durchgeführten Überlebenszeitanalysen.

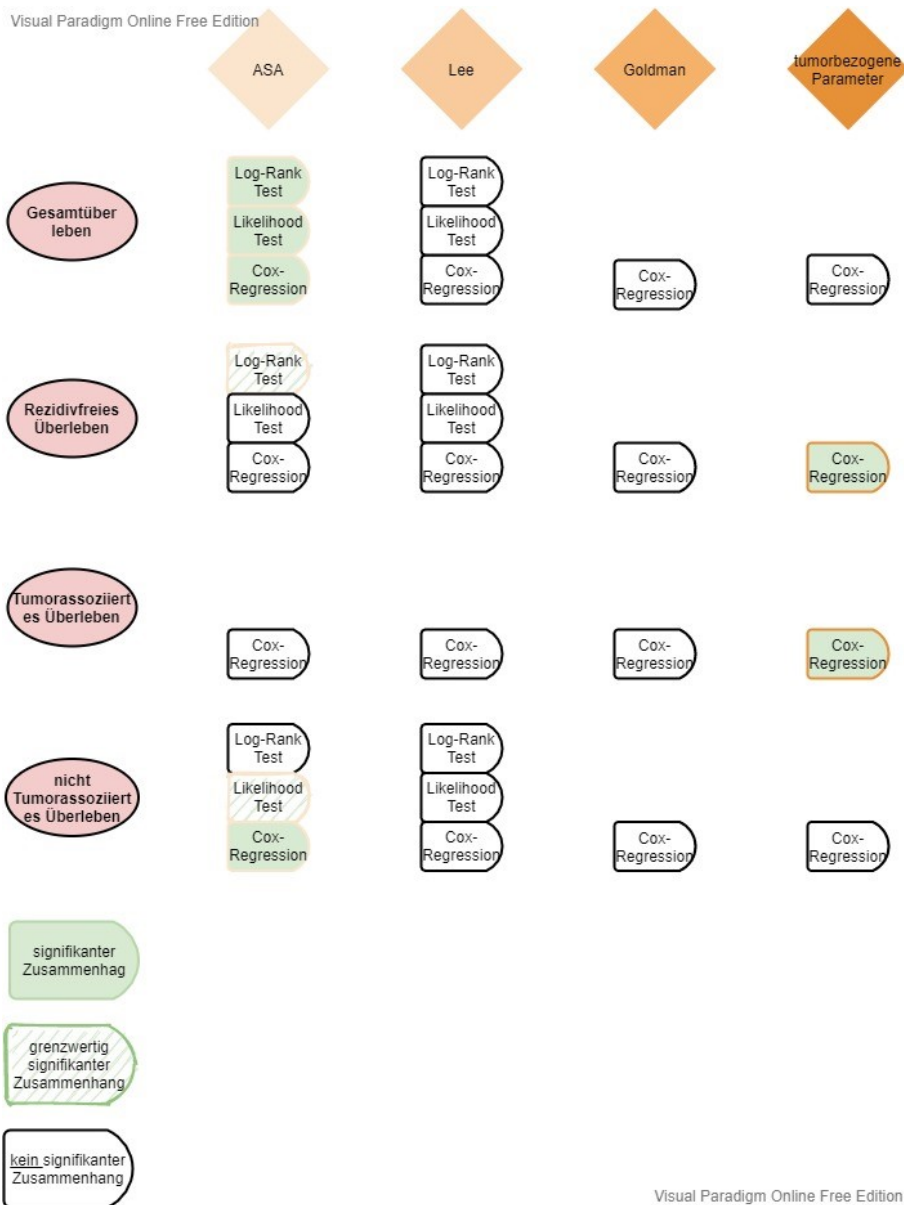


Abbildung 2 Überlebenszeitanalysen Überblick

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Zwischen 1/2004 und 12/2007 wurden 342 Patient*innen wegen eines nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms („non-small-cell lung cancer“ NSCLC) an der Klinischen Abteilung Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Medizinischen Universität Graz unter kurativer Intention reseziert. Nach Anwendung der Ein- und

Ausschlusskriterien umfasste die Studienpopulation 99 Patient*innen (40 Frauen [40.4%], 59 Männer [59.6%]). Das mittlere Alter lag bei 65.4 Jahren (37.5 bis 84 Jahre). Der durchschnittliche BMI betrug 25.9 (18.8 – 36.3). (siehe Tabelle 9).

Merkmal	Anzahl
Patient*innen Gesamt	99 (100%)
Geschlecht	
	Männlich 59 (59.6%)
	Weiblich 40 (40.4%)
Alter	
	Mittelwert (+/-SD) 65.4 (+/-9.9)
	Minimum 37.5
	Maximum 84
BMI	
	Mittelwert (+/-SD) 25.9 (+/-4.0)
	Minimum 18.8
	Maximum 36.3

Tabelle 9 Zusammensetzung der Studienpopulation

4.2 Risikoscores

58 (58.6%) Patient*innen waren der ASA-Klasse 3 zugeordnet, gefolgt von 30 (30.3%) Patient*innen in Klasse 2, 6 (6.1%) Patient*innen in Klasse 1, und nur 5 (5.1%) Patient*innen in Klasse 4.

Höhere Risikostufen des Lee RCRI waren selten. Die meisten Patient*innen (N=43; [43.4%]) waren als low risk (Klasse1) eingestuft, moderate risk (Klasse 2) umfasste 42 (42.4%) Patient*innen. 14 Patient*innen (14.1%) waren als high risk (Klasse 3) definiert worden.

Der Goldman CRI wurde als Punktescore erhoben, der minimal erreichte Wert betrug 0, der maximale 22 (Mittelwert: 4.5). Die Risikoklassifizierung der Patient*innen entsprechend der 3 Scores ist in Tabelle 10 dargestellt.

Risikoscore		Anzahl
Patient*innen Gesamt		99 (100%)
ASA		
	Klasse 1	6 (6.1%)
	Klasse 2	30 (30.3%)
	Klasse 3	58 (58.6%)
	Klasse 4	5 (5.1%)
Lee RCRI		
	Klasse 1	43 (43.4%)
	Klasse 2	42 (42.4%)
	Klasse 3	14 (14.1%)
Goldman CRI		
	Mittelwert (+/-SD)	4.5 (+/-4.3)
	Minimum	0
	Maximum	22

Tabelle 10 Übersicht Risikoscores

4.2.1 Gruppenvergleiche der Risikoscores

Im Chi2-Test zeigte sich der Zusammenhang zwischen ASA und Lee RCRI nur marginal statistisch signifikant ($p=0.041$) und jener zwischen Lee RCRI und Goldman CRI nicht statistisch signifikant ($p=0.103$). In der Korrelationsanalyse nach Spearman, die im Gegensatz zum Chi2-Test das ordinale Skalenniveau berücksichtigt, zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen ASA und Goldman CRI ($r=0.25$, $p=0.012$) sowie zwischen Lee RCRI und Goldman

CRI ($r=0.23$, $p=0.018$). Die Korrelation zwischen ASA und Lee RCRI zeigte einen positiven Trend, war aber nicht signifikant ($r=0.18$, $p=0.069$).

4.3 Tumorbezogene Parameter

Tumorbezogener Parameter	Anzahl
Gesamt	99 (100%)
Lappen	
Oberlappen	66 (68%)
Mittellappen	2 (2%)
Unterbappen	29 (30%)
Histologischer Subtyp	
Adenokarzinom	38 (38.4%)
Plattenepithelkarzinom	32 (32.3%)
großzelliges Karzinom	21 (21.2%)
pleomorphes Karzinom	4 (4%)
Mischformen	26 (26.3%)
TNM	
G1	13 (13.1%)
G2	33 (33.3%)
G3	53 (53.5%)
pT 0	2 (2%)
pT 1	47 (47.5%)
pT 2	42 (42.4%)
pT 3	2 (2%)
pT 4	6 (6%)
pN 0	62 (62.6%)

	pN 1	25 (25.3%)
	pN 2	12 (12.1%)
	v0	72 (72.7%)
	v1	27 (27.3%)
	I0	56 (56.6%)
	I1	43 (43.4%)
Rezidiv		55 (55.6%)

Tabelle 11 Übersicht Tumoreigenschaften

4.3.1 Lappen

Die Oberlappen waren die häufigste Tumorlokalisation (N=66 [68%]), gefolgt von Unterlappen (N=29 [30%]) und Mittellappen (N=2 [2%]; siehe Tabelle 11).

4.3.2 Histologischer Subtyp

In 38 (38%) Fällen lag ein Adenokarzinom, in 32 (32%) ein Plattenepithelkarzinom vor. Die anderen Subtypen (großzelliges und pleomorphes Karzinom sowie Mischformen) waren deutlich seltener (siehe Tabelle 11).

4.3.3 Tumorstadium

Am häufigsten fanden sich die frühen T-Stadien (pT1: N= 47 [47.5%], pT2: N= 42 [42.4%]). pT0 war bei 2 Patient*innen (2%) nach Induktion feststellbar, pT3 fand sich in weiteren 2 (2%) und pT4 in 6 (6%) Fällen.

Fast zwei Drittel der Studienpopulation wies keinen Tumorbefall der regionären Lymphknoten auf (pN0: N= 62 [62.6%]) Bei 25 Patient*innen (25.3%) lag Tumorerkrankung auf dem Level pN1, bei 12 (12.1%) Patient*innen waren die Lymphknoten des Levels pN2 vorhanden.

Bei 72 (72.7%) Patient*innen war keine Veneninvasion (v0) durch den Tumor nachweisbar, in 27 (27.3%) Fällen war Tumorinfiltration in venösen Gefäßen (v1) vorhanden.

Lymphgefäßinvasion durch Tumorzellen (l1) war bei 43 (43.4%) der Patient*innen darstellbar, in 56 (56.6%) Fällen war zum Zeitpunkt der Resektion keine Lymphgefäßinvasion vorhanden (l0) (siehe Tabelle 11).

4.3.4 Art der Resektion

Eine komplette Lymphadenektomie erfolgte bei ausnahmslos allen 99 Patient*innen des Studienkollektivs.

Bei 82 (82.8%) Patient*innen wurde eine Lobektomie, und bei 10 (10.1%) eine Sleeve-Lobektomie durchgeführt. Eine Pneumektomie war in 7 (7.1%) Fällen erforderlich. Eine zentrale Erweiterung des Eingriffs war bei 9 (9.1%) Patient*innen, eine Thoraxwandresektion in 2 (2%) Fällen nötig (siehe Tabelle 12).

Parameter	Anzahl
Gesamt	99 (100%)
Resektionsart	
Lobektomie	82 (82.8%)
Sleeveresection	10 (10.1%)
Pneumonektomie	7 (7.1%)
Zentrale Erweiterung	9 (9.1%)
Thoraxwandresektion	2 (2%)
Komplette Lymphadenektomie	99 (100%)

Tabelle 12 Übersicht Resektionsarten

4.3.5 Rezidiv

Ein Rezidiv des Bronchialkarzinoms wurde innerhalb des Erhebungszeitraums in 55 (55.6%) Fällen beobachtet.

4.4 Überleben und Todesursachen

Während des Beobachtungszeitraums verstarben 69 (69.7%) Patient*innen, 3 davon (3%) perioperativ.

Fast die Hälfte der Patient*innen (N= 48 [48.5%]), verstarb am für die Resektion ursächlichen Bronchialkarzinom, 17 (17.2%) Patient*innen an nichttumorösen Erkrankungen. 3 (3%) Patient*innen, verstarben an einem anderen Malignom. In 2 Fällen (2%) lag ein zweites, vom Primärtumor unabhängiges Bronchialkarzinom („second primary“) als Todesursache vor (siehe Abbildung 3).

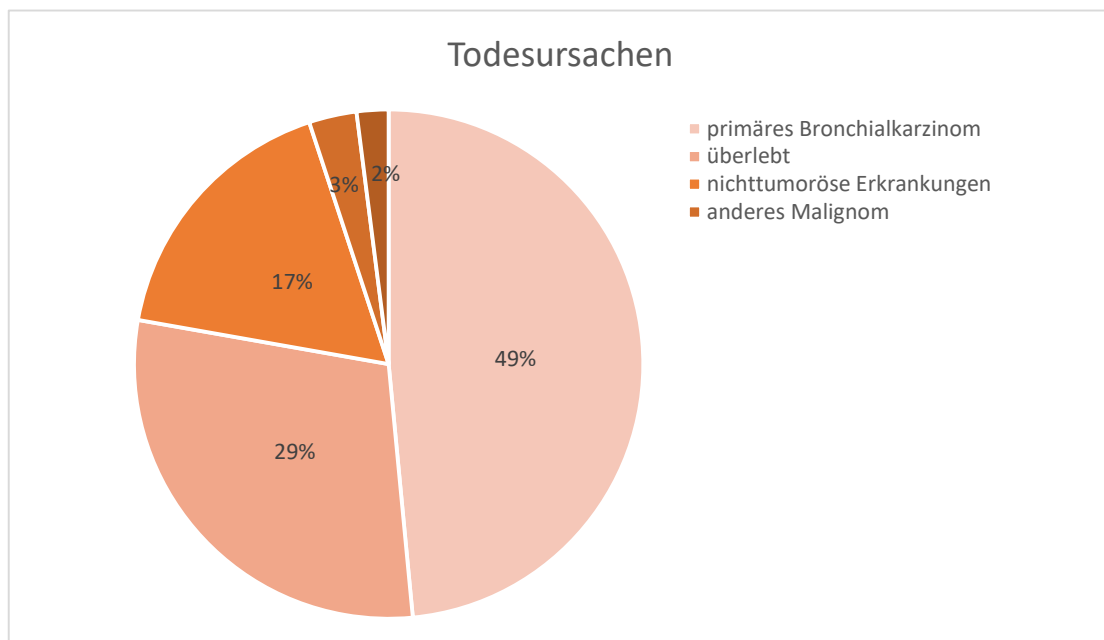


Abbildung 3 Todesursachen nach Häufigkeit

4.5 Überlebenszeitanalysen

In der Analyse des Gesamtüberlebens zeigte sich in der Studienpopulation eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50.5% (Abb. 4). Die rezidivfreie Überlebensrate war nach 5 Jahren bei 47.5% (Abb. 5).

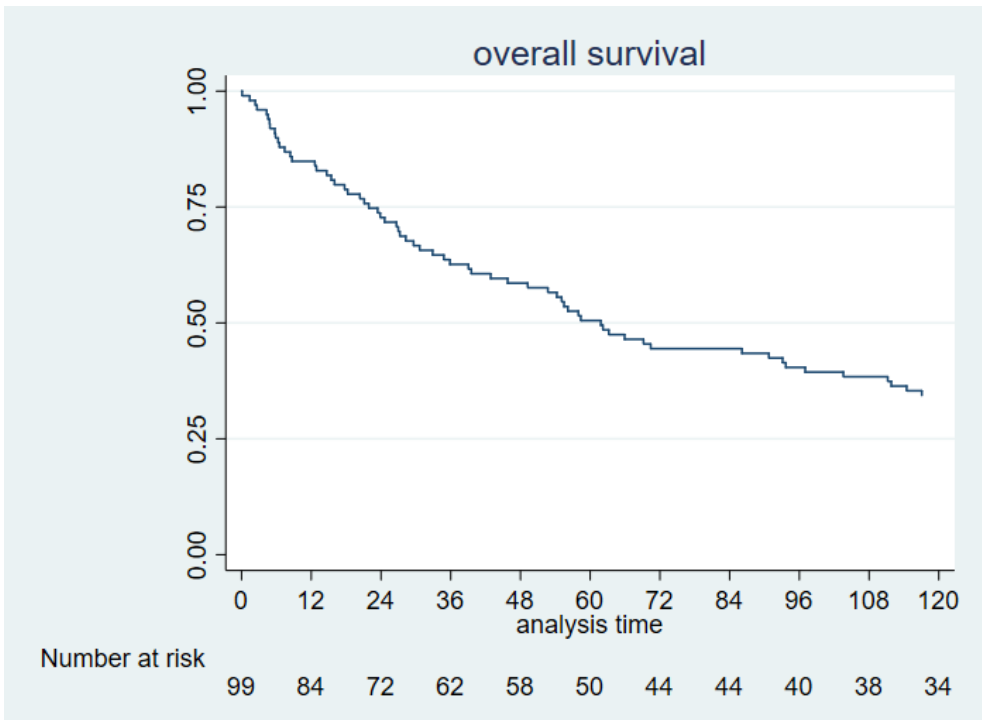


Abbildung 4 Gesamtüberleben Kaplan-Meier Kurve

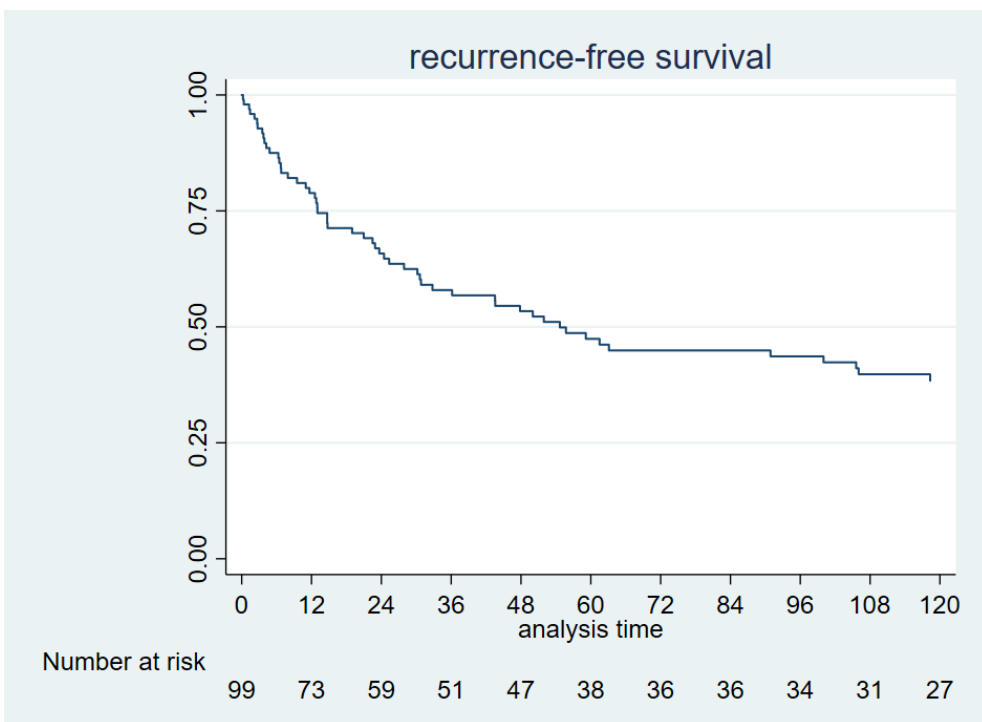


Abbildung 5 Rezidivfreies Überleben Kaplan-Meier Kurve

4.5.1 Gruppenvergleiche betreffend Gesamtüberleben

Abbildung 6 zeigt die unterschiedlichen Überlebenskurven stratifiziert nach dem ASA Risikoscore, Abb. 7 nach dem Lee RCRI.

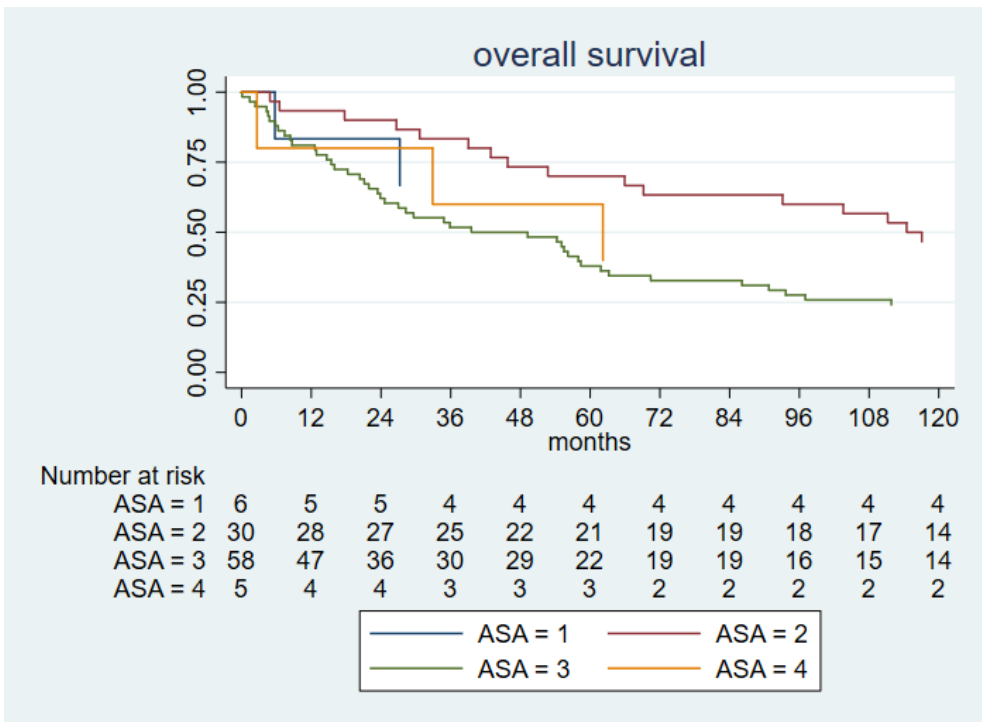


Abbildung 6 Gesamtüberleben Kaplan-Meier Kurven, stratifiziert nach ASA-Risikoscore

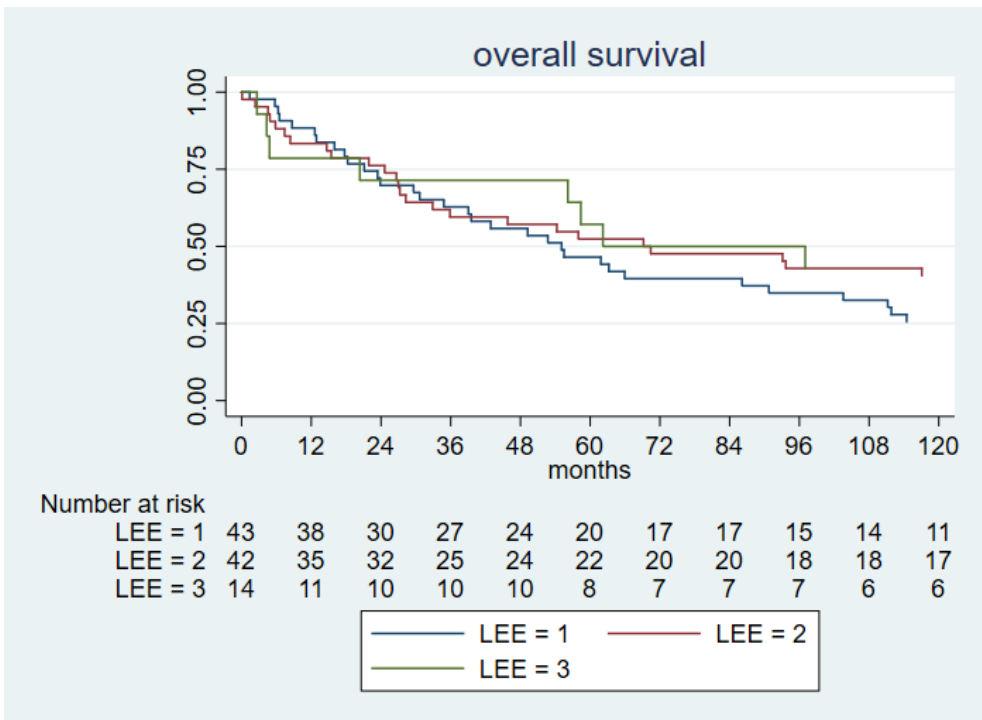


Abbildung 7 Gesamtüberleben Kaplan-Meier Kurven, stratifiziert nach dem Lee RCRI

Der ASA-Risikoscore hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Cox-proportional hazard model: $\text{Chi}^2=7.00$, $p=0.0082$; Hazard Ratio 1.59 ± 0.28). Dagegen zeigte der Lee RCRI keine statistische Signifikanz ($p=0.225$), und auch der Goldman CRI hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0.942$).

4.5.2 Gruppenvergleiche betreffend nicht-Tumor-assoziertes Überleben

Für das nicht-Tumor-assozierte Überleben konnte wiederum nur eine Korrelation mit ASA festgestellt werden (Cox proportional hazard model: $z=2.12$, $p=0.034$, Hazard ratio 2.18 ± 0.80 ; Abb. 8) während Lee RCRI ($p=0.522$; Abb. 9) und Goldman CRI ($p=0.960$) keinen prädiktiven Wert hinsichtlich des nicht-Tumor-assozierten Überlebens hatten.

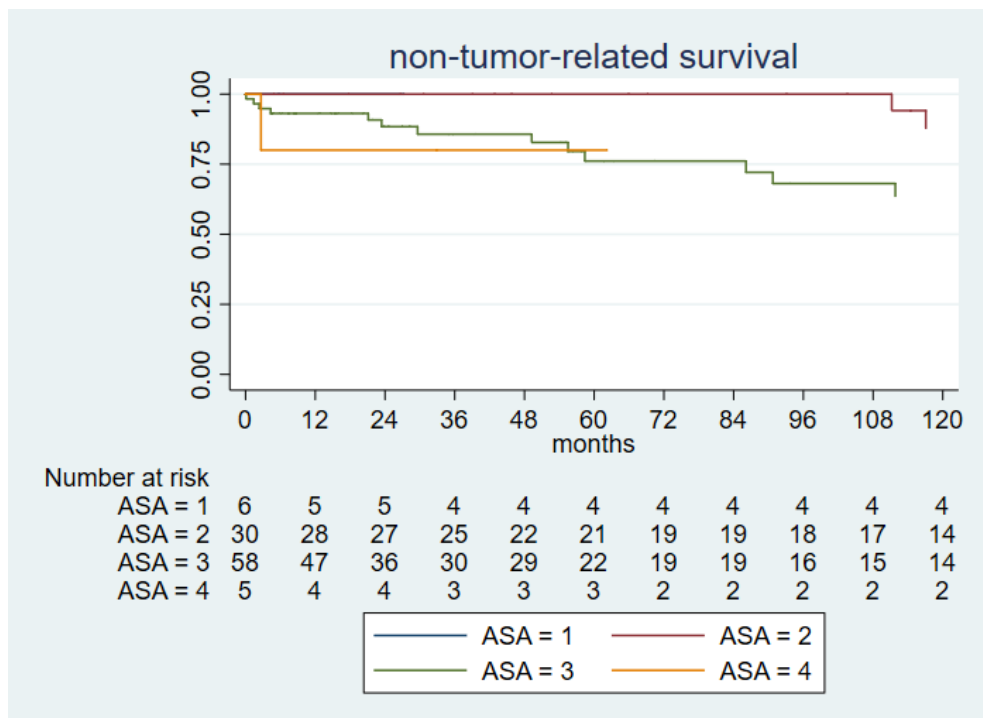


Abbildung 8 Nicht-Tumor-assoziertes Überleben, stratifiziert nach ASA Risikoscore

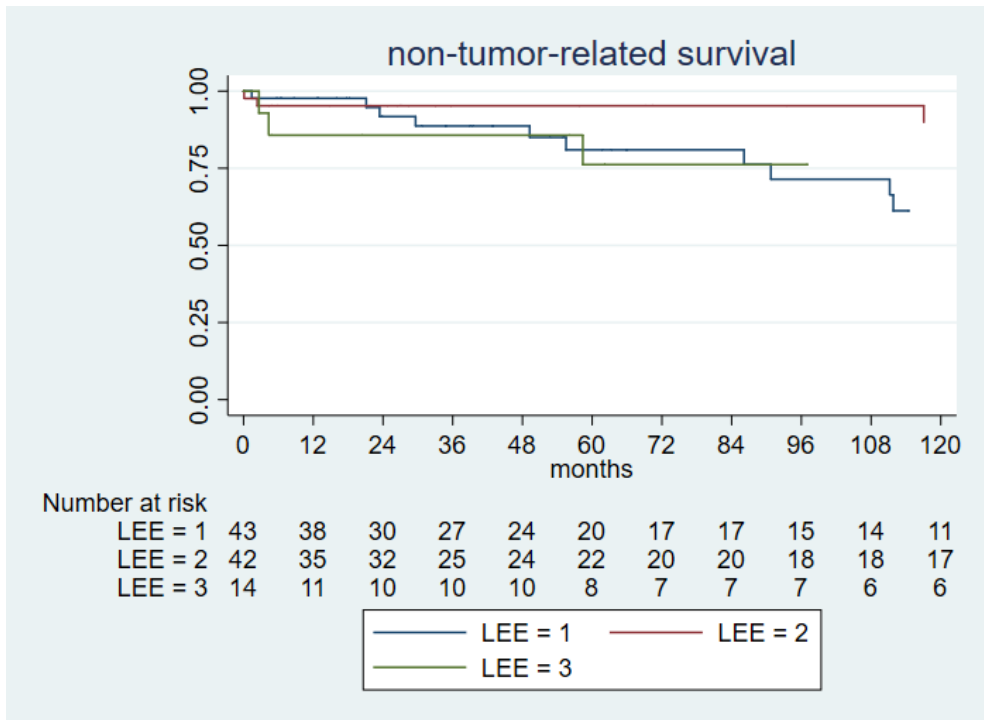


Abbildung 9 Nicht-Tumor-assoziiertes Überleben, stratifiziert nach Lee RCRI

4.5.3 Gruppenvergleiche betreffend rezidivfreies Überleben

Für diesen Faktor zeigte sich keiner der drei Risikofaktoren statistisch signifikant, somit hatten weder die ASA-Klassifikation (Cox proportional hazard model: $p=0.197$; Abb. 10), noch der Lee RCRI ($p=0.666$; Abb. 11) oder der Goldman CRI ($p=0.543$) eine Aussagekraft hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens.

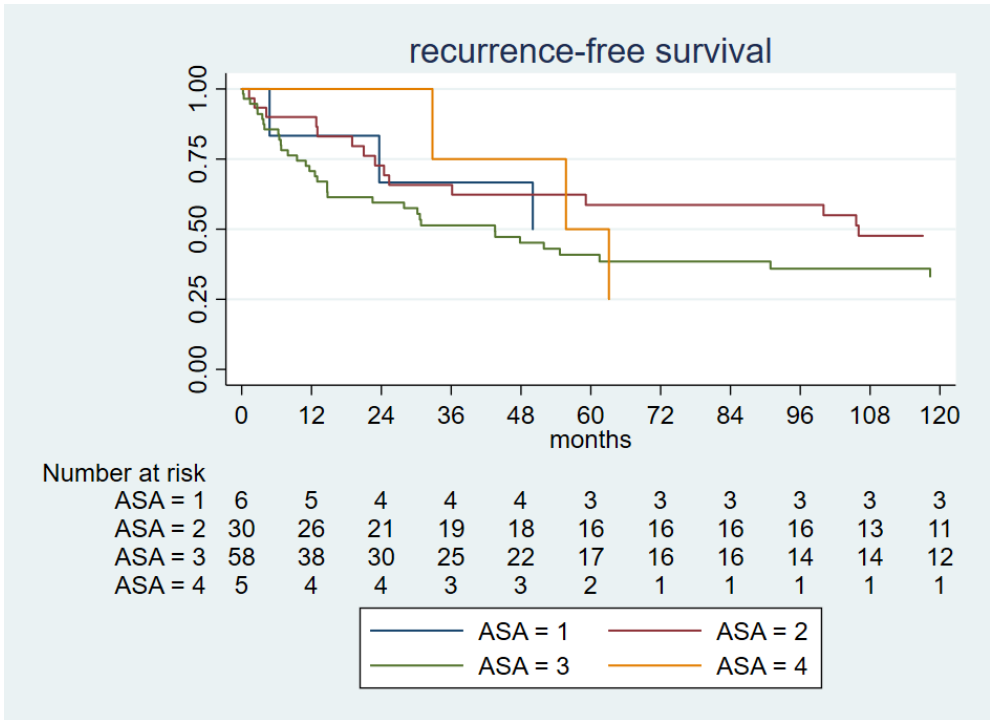


Abbildung 10 Rezidivfreies Überleben, stratifiziert nach ASA Risikoscore

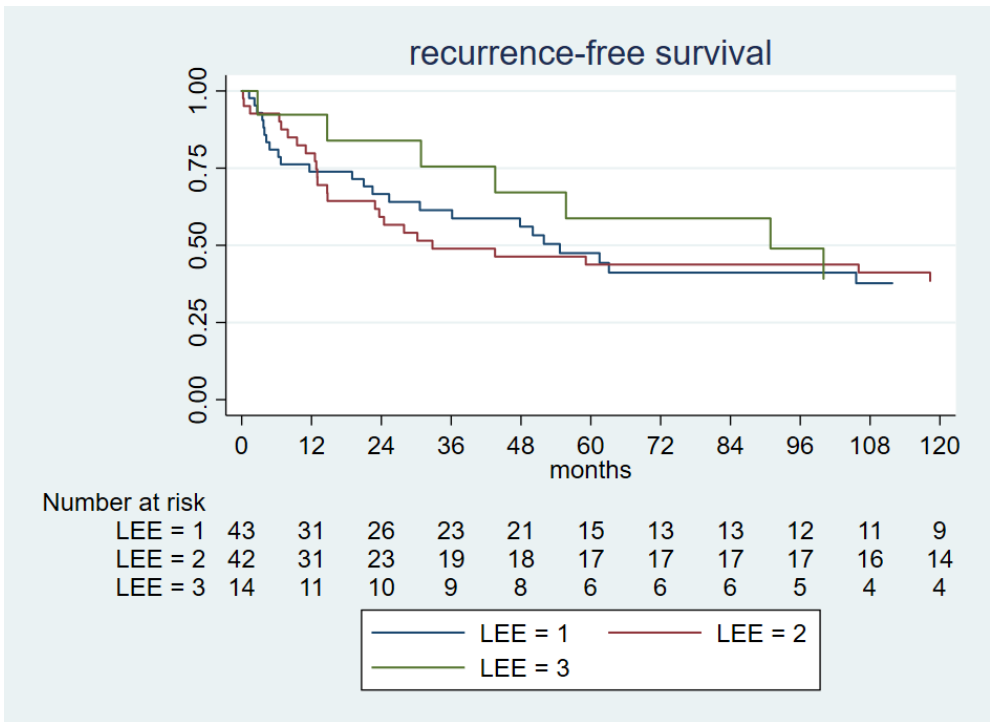


Abbildung 11 Rezidivfreies Überleben, stratifiziert nach Lee RCRI

4.5.4 Multivariable Analyse mit Berücksichtigung der Tumorparameter

In der multivariablen Analyse wurden zusätzlich zu den Risikoscores (ASA Risikoscore, Lee RCRI und Goldman CRI) Tumor-spezifische Kriterien (pT, pN, Veneneinbruch, Lymphgefäßeinbruch und Tumordurchmesser) berücksichtigt. Die Analyse erfolgte schrittweise mit dem Cox proportional hazard model. Tabelle 13 zeigt die Kriterien, die in das jeweilige Modell Eingang gefunden haben.

Das Gesamtüberleben wird durch den ASA Risikoscore, pN und pT beeinflusst. Dagegen werden das rezidivfreie Überleben und das Tumor-assoziierte Überleben nur durch pN signifikant beeinflusst, und das nicht-Tumor-assoziierte Überleben ausschließlich durch den ASA Risikoscore.

Zielkriterium	Einflussfaktoren multivariablen Modell	im p-Wert
Gesamtüberleben	ASA	0.004
	pN	0.064
	pT	0.090
Rezidivfreies Überleben	pN	0.007
Nicht-Tumor-assoziiertes Überleben	ASA	0.034
Tumor-assoziiertes Überleben	pN	0.005

Tabelle 13 Multivariable, schrittweise Analyse basierend auf dem Cox proportional hazard model

5 Diskussion

Die Inzidenz des Bronchialkarzinoms in Europa beträgt derzeit 52/100.000 Personen pro Jahr, davon entfallen etwa 85% auf nicht kleinzellige Subtypen („non-small-cell lung cancer“ NSCLC) (14), die aus onkologischer bzw. funktioneller Sicht zumindest teilweise einer Resektion zugeführt werden können. Die präoperativ erstellten, funktionellen Risikoscores, die vor allem Begleiterkrankungen erfassen, stellen für die Resektionsindikation wichtige Entscheidungshilfen dar (19–21).

Obwohl lange davon ausgegangen war, dass die für die Abschätzung des perioperativen Verlaufs designten Scores allenfalls für das nicht-tumorbezogene Überleben von Bedeutung sein könnten, existieren erste, kontroversiell diskutierte Hinweise, dass auch Korrelationen mit dem onkologischen Verlauf bestehen (28).

Bisherige Studien unterschieden allerdings nicht zwischen klein- und nicht-kleinzelligen Subtypen (29,30), untersuchten nur bestimmte Altersgruppen (20) oder hatten Einschränkungen hinsichtlich des Krankheitsstadiums (19,20) oder der Resektionsart (19,29). Sämtliche Studien, die den physikalischen Status von Patienten als Einflussfaktor identifizierten, beschränkten sich nur auf den Risikoscore der American Society of Anesthesiologists (ASA-Risikoscore) (19–21,29,31,32). Eine Gruppe von Autoren untersuchte den Goldman Cardiac Risk Index (CRI) als zusätzlichen Einflussfaktor (28). Bezüglich der Überlebenszeiten berücksichtigten die Studien zum Einfluss des ASA-Scores überwiegend die perioperative Mortalität (18,19,27,29,31), wenige Autoren analysierten Korrelationen zur 30-Tage Mortalität (27,29) bzw. zur 5-Jahres Überlebensrate (19,20). Der Bezug funktioneller Parameter zur 2- bzw. 5 Jahres rezidivfreien Überlebensrate wurde nur in einer Studie untersucht (20).

Im Gegensatz dazu wurden in der vorliegenden Studie die 3 Risikoscores nach ASA, Goldmann und Lee mit biometrischen und tumorbezogenen Parametern sowie mit Tumor- und nicht-Tumor-assoziiertes Überlebenszeit korreliert.

Merkmale der Studienpopulation

Das mittlere Lebensalter der Studienpopulation bei Resektion lag mit 65.4 Jahren höher als das der Gesamtbevölkerung, das zwischen 55 und 60 Lebensjahren anzunehmen ist (14). Die Geschlechterverteilung ergab mit rund 60% Männern und 40% Frauen einen höheren weiblichen Anteil, als in der Literatur angegeben (14). Die im Europäischen Vergleich sehr hohe Prävalenz an weiblichen Rauchern in Österreich könnte dieser Beobachtung zugrunde liegen (33).

BMI

Mit einem Mittelwert von 25.9 lag der BMI der Studienpopulation an der oberen Grenze der Norm. Cata et al. beschrieben in ihren Untersuchungen, dass ein BMI von ≥ 25 kg/m² mit einem niedrigeren rezidivfreien Überleben sowie Gesamtüberleben einhergeht (21). Diese Korrelation konnte in vorliegender Studie nicht hergestellt werden, der BMI hatte auf keine Qualität der Überlebenszeit (Tumor- bzw. nicht- Tumor-assoziiert) einen statistisch signifikanten Einfluss.

Risikoscores

Die Eingangshypothese dieser wissenschaftlichen Arbeit bzgl. des prädiktiven Wertes von ASA, Lee und Goldman auf den Verlauf von Patient*innen nach Resektion eines NSCLC, bestätigte sich nur für die ASA-Klassifikation, nicht jedoch für den Lee RCRI oder Goldman CRI. Die vorliegende Studie zeigte den signifikanten, prädiktiven Wert des ASA-Scorings für alle nicht-Tumor-assoziierten Überlebenszeiten, jedoch auch die Limitationen dieser Klassifikation bzgl. Tumor-assoziierten Überlebenszeiten. Die fehlende Korrelation von Lee und Goldman für das perioperative Überleben in dieser Analyse deckte sich mit den Ergebnissen von Prause et al (28).

American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikation

Die Tatsache, dass der körperliche Zustand der wichtigste Faktor für die perioperative Morbidität und Mortalität ist, ist seit langer Zeit bekannt (5). Die ASA-Klassifikation erlaubt es, trotz relativ einfacher Kriterien, den physischen Status mit ausreichender Objektivität zu beurteilen. Die prognostische Bedeutung der ASA-Klassifikation für den perioperativen Verlauf im klinischen Alltag wurde in zahlreichen Studien statistisch belegt und ist unumstritten.

In der vorliegenden Studie wurde das ASA-Scoring darüber hinaus als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben und nicht-Tumor-assoziierte Überleben identifiziert. Eine Korrelation des ASA-Scores mit dem Tumor-assoziierten bzw. rezidivfreien Überleben konnte dagegen nicht hergestellt werden. Die Aussagekraft der ASA-Klassifikation für die Langzeitprognose des Bronchialkarzinoms ist überraschend, da die Zielsetzung bei der Entwicklung der Klassifikation ursprünglich nicht die präoperative Risikoeinschätzung von Patienten war, sondern die Schaffung eines für retrospektive, statistische Analysen geeigneten Scoringsystems. Offenbar führt das Einbeziehen relevanter Organerkrankungen in den Score zu einer indirekten Abbildung des zukünftigen Gesundheitsrisikos, unabhängig vom aktuellen, lungenresektiven Eingriff (3,6,24). Trotz ihrer Meriten sollte die ASA-Klassifikation jedoch nicht als alleiniger Prädiktor für das perioperative Risiko für individuelle Patienten herangezogen werden, da letzteres multifaktoriell bedingt ist (24).

Lee Revised Cardiac Risk Index (RCRI) und Goldman Cardiac Risk Index (CRI)

Historisch betrachtet ist der RCRI by Lee mit 5 unabhängigen Variablen eine überarbeitete Version des CRI by Goldman, der ursprünglich 9 Variable aufwies (3). Beide Scores dienen der Voraussage cardialer, perioperativer Events (3). In der vorliegenden Studie korrelierten CRI und RCRI überraschend schlecht. Das könnte auf der Tatsache beruhen, dass der RCRI von den Untersuchern in die vorgesehenen Klassen eingeteilt worden war, während dies bei Goldman nicht der Fall war. In der retrospektiven Analyse war ein direkter Vergleich daher schwierig.

Keiner der beiden Scores hatte einen statistischen Einfluss auf Gesamtüberlebenszeit, Tumor-assoziierte oder nicht-Tumor-assoziierte Überlebenszeit. Dieses Resultat steht im Einklang mit einer Untersuchung zur perioperativen Mortalität thoraxchirurgischer Patient*innen bei der Goldmann bzw. Lee idente Ergebnisse zeigten (28). Auch der generell schlechte prädiktive Wert von CRI und RCRI bezüglich Morbidität und Mortalität wird durch die aktuellen Ergebnisse bestätigt (3). Inwieweit die Erhebung beider Scores in Zukunft erforderlich ist, und inwieweit die Aussagekraft durch Einbeziehung von Laborparametern optimierbar ist (34), ist zu diskutieren.

Tumorbezogene Parameter

Das TNM-Stadium ist der wichtigste prognostische Faktor für das Auftreten von Rezidiven und für die Überlebenszeiten bei NSCLC (25). Die vorliegende Analyse bestätigte pN als den am besten mit rezidivfreiem und Tumor-assoziiertem Überleben korrelierenden Parameter.

Limitationen und Stärken

Für die vorliegende Studie gelten alle limitierenden Faktoren einer retrospektiven Analyse, die dem Level einer prospektiven Studie in der evidenzbasierten Medizin immer unterlegen ist. Insbesondere die Daten der anästhesiologischen, präoperativen Funktionsdiagnostik stammten zu einem Großteil von eingescannten Dokumenten, auf denen der Score handschriftlich vermerkt wurde und fallweise schlecht erkennbar war. Zudem war die Zahl der anästhesiologischen Untersucher sehr groß. Insbesondere die ASA-Klassifikation lässt Interpretationsspielraum bei der Vergabe der Klassen zu, sodass bei der Einschätzung der Patienten durch unterschiedliche Anästhesisten eine gewisse Subjektivität nicht auszuschließen ist (5,6,24). Für den Goldman CRI wurde nur der Score erhoben, die Patienten aber nicht in die 4 Klassen eingeteilt, wie es beim Lee RCRI der Fall war. Somit war ein Vergleich mit den anderen Risikoscores nur eingeschränkt möglich. Zusätzlich waren mit dem Goldman CRI aufgrund der hohen Varianz und vergleichsweise kleinen Gruppen gewisse Tests

nicht möglich bzw. die Power deutlich herabgesetzt. Auch die Klassen 1 und 4 von ASA waren sehr gering besetzt, weswegen Schlussfolgerungen nur für die Klassifikation als Gesamtes und nicht für einzelne Klassen getroffen werden können.

Die streng gewählten Einschlusskriterien führten dazu, dass die Stärke dieser Studie insbesondere in der repräsentativen Studienpopulation liegt. Die Geschlechterverteilung ist annähernd gleich und die Altersstruktur sowie die Resektionsausmaße und die histologischen Subtypen entsprechen denen anderer Studien in der Literatur. Die Beobachtungszeit von 144 Monaten gestattet eine verlässliche Aussage über den Langzeitverlauf.

5.1 Conclusio

In der vorliegenden Studie wurde an Patient*innen der Klinischen Abteilung Thorax- und Hyperbare Chirurgie an der Medizinischen Universität Graz, die wegen eines nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms („non-small-cell lung cancer“ NSCLC) reseziert worden waren, der prädiktive Wert der präoperativ erhobenen Risikoscores ASA, Lee sowie Goldman auf das Überleben geprüft und verglichen. Die starke Aussagekraft des ASA Risikoscores v.a. in Bezug auf das nicht-Tumor-assoziierte Überleben und das Gesamtüberleben konnte durch multiple Tests bewiesen werden. Die Scores nach Lee und Goldman haben dagegen keine Aussagekraft bezüglich des post-Resektionsverlaufes von Patient*innen mit einem NSCLC. Das Versterben am primären Bronchialkarzinom, sowie das Auftreten eines Rezidivs werden nach 5 Jahren seltener, der Abwärtstrend bleibt aber bis 10 Jahre postresektionell bestehen.

Literaturverzeichnis

1. Wilhelm W. Praxis der Anästhesiologie. 1. Auflage. Heidelberg: Springer; 2018. 1–14 p.
2. Rossaint R, Werner C, Zwißler B, Hüppe T, Wilhelm W. Die Anästhesiologie. 4. Auflage. Berlin: Springer; 2019. 1–6 p.
3. Barnett S, Moonesinghe SR. Clinical risk scores to guide perioperative management. *Postgrad Med J*. 2011;87(1030):535–41.
4. Goldman L, Caldera D, Nussbaum S, Southwick F, Krogstad D, Murray B, et al. Goldman 1977. *New Engl J Med*. 1977;297(16):845–50.
5. Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 6. Auflage. Heidelberg: Springer; 2005. 99–126 p.
6. Böhmer A, Defosse J, Geldner G, Rossaint R, Zacharowski K, Zwißler B, et al. The updated ASA classification. *Anesthesiol und Intensivmed*. 2021;62(5):223–8.
7. Riley RH, Holman CDJ, Fletcher DR. Inter-rater reliability of the ASA physical status classification in a sample of anaesthetists in Western Australia. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42(5):614–8.
8. Haynes SR, Lawler PGP. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia*. 1995;50(June 1994):195–9.
9. Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, Zehm CF, Shabot SM, Minhajuddin A, et al. Adding Examples to the ASA-Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients. *Anesthesiology*. 2017;(4):614–22.
10. Aplin S, Hons M, Fanzca II, Baines D. Use of the ASA Physical Status Grading System in pediatric practice. *Pediatr Anesth*. 2007;216–22.
11. Leahy I, Berry JG, Johnson CJ, Crofton C, Staffa SJ, Ferrari L. Does the Current American Society of Anesthesiologists Represent the Chronic Disease Burden in Children Undergoing General Anesthesia? *Anesth Analg*. 2018;1–6.
12. Mureddu GF. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2017;87(2):16–20.
13. Rentsch M, Khandoga A, Angele M, Werner J, Käab S. Komplikationsmanagement in der Chirurgie. 1. Auflage. Heidelberg: Springer; 2015. 37–48 p.
14. Herold G. Innere Medizin. Köln; 2019. 400–405 p.

15. Schneider P, Kruschewski M, Buhr HJ, Gröne J, Frick AE, Leschber G. Thoraxchirurgie für den Allgemein- und Viszeralchirurgen. 2. Auflage. Springer; 2018. 171–194 p.
16. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, et al. Harrisons Innere Medizin. 19. Auflag. Thieme; 2016. 615–634 p.
17. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie, und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Leitlinienprogr Onkol. 2018;110–1, 153–9.
18. Drings P, Dienemann H, Wannemacher M. Management des Lungenkarzinoms. Springer; 2003. 177–302 p.
19. Siemel W, Dango S, Kirschbaum A, Cucuruz B, Hörth W, Stremmel C, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2008;33(4):728–34.
20. Brock M V., Kim MP, Hooker CM, Alberg AJ, Jordan MM, Roig CM, et al. Pulmonary resection in octogenarians with stage I nonsmall cell lung cancer: A 22-year experience. Ann Thorac Surg. 2004;77(1):271–7.
21. Cata JP, Gottumukkala V, Thakar D, Keerty D, Gebhardt R, Liu DD. Effects of postoperative epidural analgesia on recurrence-free and overall survival in patients with nonsmall cell lung cancer. J Clin Anesth [Internet]. 2014;26(1):3–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2013.06.007>
22. Keller D (Statistik und B. Statistische Datenanalyse - die Grundlagen. Keller D (Statistik und B, editor. Daniela Keller - www.statistik-und-beratung.de; 2020. 3–21 p.
23. Du Prel JB, Röhrig B, Hommel G, Blettner M. Auswahl statistischer Testverfahren - Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl. 2010;107(19):343–8.
24. Mak PHK, Campbell RCH, Irwin MG. The ASA physical status classification: Inter-observer consistency. Anaesth Intensive Care. 2002;30(5):633–40.
25. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. Cancer Treat Res. 2016;31(10):1609–13.
26. Dietrich JW, Antwerpes F, Christof A-M, Kropf E. TNM-Klassifikation - DocCheck Flexikon [Internet]. Available from:

<https://flexikon.doccheck.com/de/TNM-Klassifikation>

27. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse: Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl. 2011;108(10):163–9.
28. Prause G, Offner A, Ratzenhofer-Komenda B, Vicenzi M, Smolle J, Smolle-Jüttner F. Comparison of two preoperative indices to predict perioperative mortality in non-cardiac thoracic surgery. Eur J Cardio-thoracic Surg. 1997;11(4):670–5.
29. Powell ES, Pearce AC, Cook D, Davies P, Bishay E, Bowler GMR, et al. UK pneumonectomy outcome study (UKPOS): A prospective observational study of pneumonectomy outcome. J Cardiothorac Surg. 2009;4:1–8.
30. Myrdal G, Gustafsson G, Lambe M, Hörte LG, Ståhle E. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2001;20(4):694–9.
31. Ciszewski P, Tyczka J, Nadolski J, Roszak M, Dyszkiewicz W. Lower preoperative fluctuation of heart rate variability is an independent risk factor for postoperative atrial fibrillation in patients undergoing major pulmonary resection. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;17(4):680–6.
32. Licker M, De Perrot M, Höhn L, Tschopp JM, Robert J, Frey JG, et al. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. Eur J Cardio-thoracic Surg. 1999;15(3):314–9.
33. Statista. Tabakkonsum - Länder mit dem höchsten Raucheranteil unter Frauen 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1041906/umfrage/laender-weltweit-mit-dem-hoechsten-anteil-taeglicher-raucher-unter-frauen/>
34. Choi J, Cho DK, Song Y, Hahn J, Choi S, Gwon H, et al. Preoperative NT-proBNP and CRP predict perioperative major cardiovascular events in non-cardiac surgery. Heart. 2010;56–62.