

Diplomarbeit

Geschlechtsspezifische Komplikationsmuster nach einer Bronchialkarzinomresektion

Eingereicht von

Adisa Husic-Behic

Matrikelnummer: 0312568

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der Medizinischen Universität Graz

ausgeführt

**an der klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie der
Universitätsklinik Graz**

unter der Anleitung von

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

und

Univ. Ass. Dr. Nicole Neuböck

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 _____

Unterschrift

Bei der Verfassung dieser Arbeit, habe ich mich dazu entschlossen den Text in der maskulinen Form zu schreiben, außer es sind explizit nur Frauen bzw. Männer gemeint. Bei dieser Art der Formulierung ist gleichzeitig sowohl das männliche, als auch das weibliche Geschlecht berücksichtigt.

... za moje drage roditelje ...

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich ein herzliches Dankeschön an Frau Univ.-Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle - Jüttner aussprechen. Ich hätte mir keine bessere Betreuung für meine Diplomarbeit aussuchen können, nicht nur weil ich auf all meine Fragen immer konkrete Antworten bekommen habe, die mir stets weitergeholfen haben, sondern auch, weil es mir auch eine Freude war mit Ihrer Unterstützung diese Arbeit zu erstellen.

Desweiteren möchte ich mich auch bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Josef Smolle, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit, bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mit mir durch gute und schlechte Zeiten gegangen sind, die mich stets unterstützt haben, die meine Launen wortlos ertragen haben, wenn es wieder einmal stressig wurde, die vor jeder meiner Prüfungen unruhig geschlafen haben, die gezittert haben bis mein Anruf kam, wie es mir ergangen ist und die mir ein wunderbares Zuhause gaben, in das ich mich jederzeit zurückziehen konnte, um wieder ins Gleichgewicht zu kommen.

Ich möchte mich auch bei all den lieben Menschen bedanken, die mir Denkanstöße gegeben haben, wenn ich mit meinem Latein am Ende war und die mich in den Momenten motiviert haben, als ich glaubte es nicht schaffen zu können.

VORWORT

Allmählich wird der Begriff „Gender“ bzw. „Gender – Medizin“ in der Bevölkerung geläufig. Es entwickelt sich in allen Teilbereichen des Lebens, gerade aber auch in der Medizin immer mehr das Bewusstsein dafür, dass Symptome, Diagnostik, Therapie-modalitäten und Verlauf von Erkrankungen geschlechtsspezifisch betrachtet werden müssen.

Das derzeit geläufigste Beispiel für genderspezifische Unterschiede in der Medizin betrifft die Cardiologie: Frauen geben bei einem akuten Myokardinfarkt häufig Schmerzen im Oberbauch und Übelkeit an, Männer hingegen die typischen „Lehrbuchsymptome“ wie Vernichtungsschmerzen retrosternal und Schmerzausstrahlung in den linken Arm und in den Rücken.^{(6) (54)}

Darüber hinaus existieren viele weitere, geschlechtsspezifische Unterschiede: So ist z.B. die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen bei Frauen wesentlich häufiger⁽³⁴⁾ während Wundheilungsstörungen bei Männern öfter als bei Frauen feststellbar sind.⁽⁶⁸⁾

Obwohl beim Bronchuskarzinom Publikationen betreffend Geschlechtsunterschiede für das Langzeitüberleben existieren, wobei Frauen eine bessere Prognose zu haben scheinen^{(18) (2)} ist über diesbezügliche Unterschiede in Bezug auf die unmittelbare perioperative Phase noch sehr wenig bekannt.

Da mich die Genderproblematik in der Medizin von Anfang an interessiert hat, habe ich mich der Fragestellung „Geschlechtsspezifische Komplikationsmuster nach Resektion von Bronchuskarzinomen“ angenommen.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Beim Bronchialkarzinom ist in den letzten Jahrzehnten ein Wandel zu beobachten gewesen. Das Adenokarzinom hat das Plattenepithelkarzinom als häufigsten histologischen Subtyp abgelöst und die Rate an weiblichen Bronchialkarzinompatienten ist deutlich gestiegen. Die 5-Jahres – Überlebensraten letzterer sind im Vergleich zu den männlichen Patienten deutlich höher. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz postoperativer Komplikationen bestehen und ob bzw. welchen Einfluss diese auf die Überlebenszeit haben.

Methoden: Im Rahmen der retrospektiven Single Center Studie wurden die Patienten ermittelt, die im Zeitraum von Jänner 2003 bis Dezember 2007 an der Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie des Universitätsklinikum für Chirurgie Graz wegen eines Bronchuskarzinoms einer Lungenresektion unterzogen worden waren. Aus den auswertbaren Krankengeschichten wurden die Daten extrahiert, anonymisiert und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Die Daten von insgesamt 405 Patienten gingen in die Analyse ein. Das Patientenkollektiv umfasste 260 Männer und 145 Frauen. Das weibliche Kollektiv war im Durchschnitt jünger, als das männliche Kollektiv (62,20 (+/-10,224) vs. 64,06 Jahre(+/-9,147). Die Patientinnen waren kleiner und hatten auch niedrigere Lungenfunktionswerte. FeV1: 2115,66 (+/-440,758) Liter vs. 2596,47 (+/-653,327) Liter, Vo2max: 17,2801 (+/-4,13221) vs. 18,8474 (+/-5,18050) ml/kg/min. Bis auf die Komplikationsformen Embolie und Thrombose, wiesen die Frauen eine niedrigere Komplikationshäufigkeit auf als Männer. Nachblutung (2:11), Reoperation (9:29), Mukostase (25:70), Pneumonie (3:15), Pleuraempyem (2:6), Wundheilungsstörung (2:3), Myokardinfarkt (1:3), Embolie (3:1), Thrombose (4:2). Weitere geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich auch bei der Drainagedauer (Männer 7,60 Tage [+/- 4,105] vs. Frauen 6,97 Tage [+/-3,466]). Bei 0,05 Männern (+/-0,210) und 0,01 Frauen (+/-0,117) wurde eine Pneumothorax - Re-Drainage durchgeführt. Statistisch signifikant war jedoch nur der Unterschied in der Inzidenz einer postoperativen Mukostase ($p = 0,027$). Insgesamt hatten 51/145 Frauen und von 140/260 Männern einen komplikativen Verlauf. (35,17% vs. 53,84%) Die mittlere Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug 55 Monate, wobei die weiblichen Patienten eine um zwei Monate längere Überlebenszeit aufwiesen (55,8 vs. 53,8 Monate), dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,220$). Statistisch signifikant war die Korrelation zwischen Überlebenszeit und Mukostase (57 vs. 48 Monate, $p = 0,045$), Pleuraempyem (56 vs. 33 Monate, $p = 0,028$) sowie Wundheilungsstörung (56 vs. 30 Monate, $p = 0,020$). Von den Risikofaktoren Nikotinabusus, Alkoholkonsum, KHK, COPD und PAVK, hatte nur der Alkoholkonsum einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($p = 0,048$, 56 vs. 53 Monate). Der häufigste Karzinomsubtyp im untersuchten Kollektiv war das Adenokarzinom (38,7%), gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit 30,0%. Bei 13,4% lag eine Mischform, bei 9,2% verschiedene seltene Subtypen des nichtkleinzelligen Karzinoms und bei 3,5% ein pleomorphes Karzinom vor. Patienten mit einem Adenokarzinom zeigten die längste postoperative Überlebenszeit nach dem chirurgischen Eingriff (56 Monate; n.s. gegenüber den anderen Subtypen). Beim Plattenepithelkarzinom oder einer Karzinom-Mischform betrug die mittlere Überlebenszeit 53 Monate, bei pleomorphem Karzinom 41 Monate. Die Tumorstadien hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten in unserem Studienkollektiv. Bei 61,7% des Patientenkollektivs (N=248) wurde im Erhebungszeitraum kein Rezidiv diagnostiziert,

38,3% (N=154) hingegen rezidierten. Die mittlere Überlebenszeit der männlichen Patienten mit einem Rezidiv betrug 39 Monate, die der weiblichen 42 Monate ($p = 0,352$).

Schlussfolgerung. In dem untersuchten Kollektiv von 405 resezierten Patientinnen und Patienten mit Bronchuskarzinom zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens postoperative Komplikationen. Mit Ausnahme von Embolie und Thrombose waren sämtliche Komplikationstypen bei Frauen seltener zu beobachten.

ABSTRACT

Background: In the last decades adenocarcinoma became the most common histological subtype of lung cancer and the number of female patients increased. It became evident, that women have a better 5-year-survival rate than male patients. The aim of this study was to find out, if there are gender specific differences in postoperative complications and if so, whether they influence survival.

Methods: For this retrospective single center study we identified patients resected for non-small-cell lung cancer (NSCLC) from January 2003 to December 2007 at the division of thoracic and hyperbaric surgery, Medical University of Graz. Data were extracted from evaluable records. After anonymisation they were processed for statistical evaluation.

Results: We identified 405 patients (145 women and 260 men). The female patients were on average younger (62.20 [±10.224] vs. 64.06 years [±9.147]), smaller (163.26 [±6.277] vs. 174.51 [±6.767] cm), and had lower values in pulmonary function tests than male patients (2115.66 [±440.758] vs. 2596.47 [±653.327] litres, 17.2801 [±4.13221] vs. 18.8474 [±5.18050] ml/kg/min). The incidence of all postoperative complications except pulmonary embolism and thrombosis was lower for women. Secondary haemorrhage (2 vs. 11), Re-operation (9 vs. 29), mucostasis (25 vs. 70), pneumonia (3:15), thoracic empyema (2:6), wound healing defects (2:3), myocardial infarction (1:3), embolism (3:1), thrombosis (4:2). Further gender related differences concerned the mean duration of drainage (men 7.60 [±4.105] days vs. women 6.97 [±3.466] days). Mucostasis was the sole complication with a statistically significant difference of incidence between men and women ($p = 0.027$). Altogether 51 out of 145 women and 140 out of 140 developed at least one postoperative complication (35.2% vs. 53.8%). The mean survival of the total collective was 55 months. Female patients survived two months longer than male ones. (55.8 vs. 53.8 months, n.s. $p = 0.220$). Mucostasis, pleural empyema and impaired wound healing had a statistically significant impact on the mean survival time (mucostasis 57 vs. 48 months, $p = 0.045$, pleural empyema 56 vs. 33 months, $p = 0.028$, impaired wound healing 56 vs. 30 months, $p = 0.020$). Of the risk factors smoking, alcohol consumption, COPD, coronary heart disease, and atherosclerosis only the consumption of alcohol had a statistically significant influence on survival ($p = 0.048$; 56 vs. 53 months). The most common carcinoma subtype in the study collective (38.7%) was adenocarcinoma. 30.0% patients had a squamous-cell carcinoma, 13.4% a mixed type, 9.2% other rare subtypes of non-small cell lung cancer and 3.5% a pleomorphic carcinoma. Patients with adenocarcinoma had a longer mean postoperative survival than other subtypes (56 months), but difference was not statistically significant. Patients with a squamous-cell carcinoma or a mixed type survived 53 and those pleomorphic carcinoma 41 months. In our study the tumor stage had no significant impact on mean on the mean survival time. 61.7% of patients (N=248) showed no evidence of recurrence within the observation period, whereas 38.3% patients (N=154) had a recurrence. The mean survival time of the male patients with recurrence was 39 months compared to 42 months in female patients with a recurrence but this result was not statistically significant ($p = 0.352$).

Conclusion: We analyzed the data from 405 patients with bronchial carcinoma, who were treated by lung resection. We discovered gender specific differences in postoperative complications. With the exception of embolism and thrombosis, women had lower rates of all types of complication.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	10
1.1 Epidemiologie	11
1.2 Ätiologie:	12
1.2.1 Zigarettenkonsum:.....	13
1.3 Histologische Tumortypen:	15
1.4 Diagnostik:	16
1.4.1 Primärdiagnostik:.....	16
1.4.2 Lokoregionäre Diagnostik:.....	17
1.4.3 Fernmetastasensuche:.....	18
1.4.4 Präoperative Funktionsdiagnostik der Lunge:.....	20
1.1.1.1 Spirometrie:.....	20
1.1.1.2 Spiroergometrie:.....	21
1.1.1.3 Perfusionsscintigrafie:.....	21
1.5 Therapie:	22
1.5.1 Therapie des NSCLC:.....	22
1.5.2 Therapie des SCLC:.....	23
1.6 Tumorstadium:	24
1.7 Einfluss der Immunabwehr:	26
1.7.1 Grundlagen:.....	26
1.7.1.1 Unspezifische Immunabwehr:.....	26
1.7.1.2 Spezifische Immunabwehr:.....	27
1.7.1.3 T-Zellen:.....	27
1.7.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede:.....	27
1.7.3 Körper eigene Abwehr gegen Krebszellen:.....	28
1.8 Verlauf und Prognose:	29
1.9 Überlebenszeiten:	30
2 MATERIAL UND METHODEN:	31
2.1 Folgende Parameter wurden in dieser Studie analysiert:	33
2.1.1 Beschreibung spezifischer Parameter:.....	34
2.1.1.1 Funktionstests:.....	34
2.1.1.2 Chirurgische Verfahren:.....	35
2.1.2 Begleiterkrankungen:.....	38
2.1.3 Komplikationen:.....	39
3 ERGEBNISSE:	40
3.1 Allgemeines:	40
3.2 Funktionsparameter:	41
3.3 Gender und Komplikationen:	41
3.3.1 Gender und Reoperationen:.....	42
3.3.2 Auflistung der Komplikationen im Detail:.....	43
3.4 Überlebensfunktionen	46
3.4.1 Überlebenszeit gesamt:.....	46
3.4.2 Überlebenszeit und Komplikationen:.....	48

3.4.3 Einfluss von Komplikationen auf die Überlebenszeit:.....	49
3.4.4 Überlebenszeiten und Risikofaktoren:.....	51
3.4.5 Überlebenszeit und histologischer Karzinomsubtyp:.....	53
3.4.6 Überlebenszeit und Tumor Sub-stadien:.....	55
3.4.7 Überlebenszeit und Art der Therapie:.....	58
3.4.8 Überlebenszeit der Patienten mit und ohne ein Rezidiv:.....	65
3.4.9 Geschlechtsspezifische Überlebenszeit von Patienten mit einem Rezidiv:.....	66
4 SPEZIELLER TEIL:.....	67
4.1.1 Überlebenszeit von Patienten mit bzw. ohne Sleeve Resection bronchial:.....	67
4.1.2 Überlebenszeit von Patienten mit bzw. ohne Sleeve Resection vascular:.....	68
4.1.3 Vergleichsanalyse: Therapie und pT-1 bzw.pT-2 Tumor - Substadium.....	72
4.1.4 Überlebenszeit von Patienten mit pT-Stadium 1 bzw. pT-Stadium 2:.....	73
5 DISKUSSION.....	77
6 ANHANG.....	81
6.1 Abkürzungsverzeichnis.....	81
6.2 Abbildungsverzeichnis.....	83
6.3 Tabellenverzeichnis.....	85
6.4 Literaturverzeichnis.....	86

1 EINLEITUNG

Wie bereits im Vorwort erwähnt, ist Gender - Medizin ein aktuelles Thema, wobei noch ein großer Bedarf bei der Einbeziehung der Geschlechtsspezifität in der klinischen Forschung besteht, zumal die Ergebnisse von geschlechtsspezifischen Studien erkennen ließen, dass sowohl die Therapie - Compliance als auch das Outcome einer Behandlung verbessert werden, wenn bei der Diagnostik und Therapiewahl zwischen den Geschlechtern differenziert wird.⁽⁶⁹⁾

Die Weltgesundheitsorganisation setzt sich seit 1996 mit geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Medizin auseinander und ist bestrebt, diese Thematik auf verschiedenen Ebenen zu integrieren.⁽⁶⁹⁾

Diese Ebenen reichen von der Molekulargenetik über psychologische, pathophysiologische, pharmakologisch- pharmakodynamische, interventionell- bzw. chirurgisch-technische Bereiche bis hin zur molekularen Bildgebung.^{(82) (50)}

Beim Bronchialkarzinompatienten sind geschlechtsspezifische Unterschiede bereits bekannt. Weibliche Patienten haben beispielsweise eine bessere 5 – Jahres – Überlebensrate, sind bei der Diagnosestellung jünger als die männlichen Bronchialkarzinompatienten und erkranken bevorzugt an einem Adenokarzinom der Lunge.⁽¹⁸⁾

Anhand einer retrospektiven Studie, wurde untersucht ob geschlechtsbezogene postoperative Komplikationsmuster bei Patienten und Patientinnen mit Bronchialkarzinom bestehen und ob bzw. welchen Einfluss diese auf die Überlebenszeiten haben. In diese Studie wurden insgesamt 405 Patienten integriert, die auf der Klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz , von Jänner 2003 bis einschließlich Dezember 2007, operiert worden sind.

1.1 Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom macht 25% aller Karzinome aus. In Europa beträgt die Zahl der Neuerkrankungen zurzeit 52/100.000 Personen/Jahr. Im Jahr 2002 wurde bei 1,35 Millionen Menschen weltweit ein Lungenkrebs diagnostiziert.^{(43) (44)}

Bezogen auf alle Krebserkrankung, hat das Lungenkarzinom die höchste Sterblichkeit.⁽⁷²⁾ Nach wie vor sterben weltweit mehr Männer als Frauen aufgrund eines Bronchialkarzinoms, doch die Mortalität der Frauen nähert sich – möglicherweise infolge geänderten Lebensstils Letzterer – an die der Männer an.^{(90) (44)}

Die Angaben zum Altersgipfel variieren und liegen zwischen 58 und 65 Jahren bzw. 55 bis 66 Jahren.^{(81) (107)} Ein Bronchialkarzinom wird jedoch zunehmend bei jüngeren Personen diagnostiziert.⁽⁷⁾

In den Vereinigten Staaten wurden im Jahr 2010 insgesamt 222.520 neu aufgetretene Fälle geschätzt. Davon waren 116.750 Männer und 105.770 Frauen betroffen. Die geschätzten Todesfälle als Folge eines Bronchialkarzinoms betragen in diesem Jahr 157.300, davon 86.220 Männer und 71.080 Frauen.⁽⁵²⁾

Der Lungenkrebs ist beim Mann nach wie vor die häufigste Krebstodesursache, gefolgt vom Prostatakarzinom. Die häufigste Krebstodesursache bei den Frauen stellt noch das Mammakarzinom dar, aber bereits die zweithäufigste ist das Bronchialkarzinom, wobei bereits prognostiziert wird, dass dieser Tumor auch bei den Frauen zur Haupttodesursache bei Krebserkrankungen werden wird.⁽⁵⁹⁾

In einigen amerikanischen Bundesstaaten wurde nachgewiesen, dass die Mortalitätsrate vom Bronchialkarzinom bei den Frauen bereits höher ist, als die des Mammakarzinoms.⁽⁷³⁾ Das Dickdarmkarzinom rangiert je nach Literaturquelle bei Männern bzw. Frauen an 2. bzw. 3. Stelle der Karzinommortalität.^{(4) (43) (27)}

Die Zahl der neu aufgetretenen Lungenkrebserkrankungen bei der männlichen Population sinkt seit 1990, konkordant zum Zigarettenkonsum, während bei den Frauen die Inzidenz vom Bronchialkarzinom, ebenfalls in Korrelation zum Tabakkonsum steigt.^{(4) (59) (44) (1)}

Es wurde auch ein Zusammenhang zwischen dem Bronchialkarzinom und Ländern mit einem niedrigen sozioökonomischen Status festgestellt werden. Menschen die in einem Land leben, in dem die sozioökonomischen Verhältnisse niedrig sind, rauchen häufiger, ernähren sich schlechter und sind am Arbeitsplatz häufiger Inhalationskarzinogenen ausgesetzt. [Alberg et al., 2007]⁽¹⁾

Die Inzidenz des Bronchuskarzinoms bei Frauen in % verglichen mit der der Männer steigt insgesamt mit dem Alter. In der Population, unter 70 Jahren waren 41% Frauen. Zwischen 70 und 79 Jahren, betrug der Anteil der weiblichen Patienten 43%, und 48% der Bronchuskarzinompatienten bei über 80-Jährigen waren Frauen. [Harichand-Herdt et al., 2009]⁽⁴⁰⁾

In den letzten Jahren ist es auch hier zu einem Wandel gekommen. Daten aus Polen belegen, dass dort der Anteil der Patienten mit Lungenkarzinom bei den Frauen unter 50 Jahren mit 23% höher ist als der Anteil bei den Männern mit 13%. Auch andere Studien belegen, dass die Frauen bei der Diagnosestellung jünger sind als die Männer.

[Harichand-Herdt et al., 2009]⁽⁴⁰⁾

1.2 Ätiologie:

Zumindest 85% der Bronchialkarzinome sind auf den Zigarettenrauch zurückzuführen. Weitere Ursachen sind andere inhalative Noxen wie z.B. Metallstaub, Asbest, Radon oder Uran. Diese Faktoren fallen in die Kategorie der beruflich bedingten Karzinogene und machen 8% der möglichen Ursachen aus. Die Entstehung eines Bronchialkarzinoms basierend auf einer Lungennarbe, z.B. nach Tuberkulose, ist hingegen aus ätiologischer Sicht eher vernachlässigbar. Zu dem Faktor Luftverschmutzung gibt es unterschiedliche Ansichten. Von manchen Autoren wird diese Ursache erst gar nicht erwähnt, während andere ihr einen Anteil von 7% zusprechen.^{(5) (45) (32)}

Unbestritten ist dagegen das Passivrauchen als potentieller Auslösefaktor für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms.^{(32) (44)}

Bereits 1981 haben erste Studien beschrieben, dass Passivrauchen eine mögliche Ursache für einen Lungenkrebs sein kann. Zu diesem Schluss kam man unter anderem, nachdem

ein Anstieg des Lungenkarzinoms unter Nichtraucherinnen zu verzeichnen war, die mit einem Raucher verheiratet waren, zumal das Risiko für Nichtraucher, an einem Lungenkrebs zu erkranken mit Passivrauchbelastung als niedrig eingestuft werden kann. [Alberg et al., 2007]^{(1) (44)}

Ein weiterer ursächlicher Faktor für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms ist die genetische Komponente. Personen die genetisch vorbelastet sind, d.h. wenn beispielsweise ein Elternteil betroffen ist, haben ein 2 – 3fach erhöhtes Risiko auch an einem Bronchialkarzinom zu erkranken.⁽⁴³⁾

1.2.1 Zigarettenkonsum:

Rauchen ist die häufigste Ursache für ein Lungenkarzinom und die häufigste Ursache für die Mehrheit der Todesfälle an einem Lungenkarzinom. Personen die Zigaretten konsumieren, haben im Vergleich zu Nichtrauchern ein 20-fach erhöhtes Risiko an einem Lungenkrebs zu erkranken. Ehemalige Raucher haben selbst nach zwei bis neun Jahren noch ein um vielfach erhöhtes Lungenkarzinomrisiko (Männer 19-faches und Frauen 7-faches Risiko).⁽⁴⁴⁾

Diese Korrelation zwischen Lungenkrebs und Rauchen wurde bereits früh festgestellt, von der Tabakindustrie aber offenbar unterdrückt. Studien aus Großbritannien und den Vereinigten Staaten bereits im Jahr 1950 belegen den Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und Bronchialkarzinom. [Alberg et al., 2007]^{(1) (59)}

Differenziert man das Risiko des Zigarettenkonsums, so zeigt sich, dass das Risiko für die Entstehung eines Lungenkarzinoms auch von der Menge der täglich gerauchten Zigaretten, vom Einstiegsalter und von der Dauer des Konsums abhängig ist.^{(1) (44)}

Die gebräuchliche Maßzahl für die Intensität des Zigarettenkonsums ist das „pack-year“. Ein „pack-year“ bedeutet einen Konsum von 1 Schachtel Zigaretten pro Tag ein Jahr hindurch. Raucht man zwei Schachteln pro Tag im selben Zeitraum, ergibt dies 2 „pack-years“. In Vergleich zu einem Nichtraucher haben Personen die täglich 1 – 14 Zigaretten rauchen (0,005 – 0,7 py) ein 8-fach erhöhtes Risiko. Wenn 15 – 24 Zigaretten (0,75 – 1,2 py) täglich geraucht werden besteht ein 13-fach erhöhtes Risiko und wenn täglich mehr als 25 Zigaretten (1,25 py) konsumiert werden, besteht ein 25-faches Risiko für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms.⁽⁴⁴⁾

Darüber hinaus spielen auch der Teer- und Nikotingehalt der gerauchten Zigaretten eine Rolle bei der Potenzierung des Entartungsrisikos.⁽⁴⁴⁾

Der Zigarettenkonsum hat bei den Frauen später begonnen, als bei den Männern und während sowohl die Zahl der Raucher und als auch die Intensität des Konsums bei den männlichen Rauchern zurückgeht, zeichnet sich bei den weiblichen Rauchern kein Rückgang ab. [Alberg et al., 2007]⁽¹⁾

Allmählich stellt sich daher weltweit ein Gleichstand der Anzahl männlicher und weiblicher Raucher ein. Dieser Trend ist vor allem bei den jugendlichen Rauchern zu beobachten.⁽⁴⁾ In Österreich wurde das geschlechtsbezogene Rauchverhalten zwischen den Jahren 1972 und 1997 von der Statistik Austria verglichen. Die Tendenz, dass immer weniger Männer und immer mehr Frauen rauchen, konnte bestätigt werden. Während im Jahr 1972, 45% der Männer geraucht haben, haben im Jahr 1997 mit einem Anteil von 36% schon weniger Männer Zigaretten konsumiert. Bei den weiblichen Rauchern zeigte sich ein umgekehrtes Bild, denn 1972 haben 13% der Frauen geraucht, während der Anteil der weiblichen Raucher im Jahr 1997 bereits auf 23% gestiegen ist.⁽²⁶⁾

In Österreich gibt es zurzeit 2,3 Millionen (29%) Raucher und Raucherinnen geben, darunter sind 1,2 Millionen Männer und 1,1 Millionen Frauen.⁽²⁶⁾

Auf die Europäische Union bezogen zählen übrigens die österreichischen 15 – Jährigen zu den am meisten Rauchenden Jugendlichen. Die Mädchen haben die Burschen bereits überholt. Hier liegt der Anteil der weiblichen Raucher bei 25% und bei 20% bei den männlichen Rauchern. Weltweit sind unter den 15 - jährigen Jugendlichen dagegen 42% der Burschen und 24% der Mädchen bereits Raucher.⁽²⁶⁾

Die Rauchgewohnheiten der amerikanischen Frauen zeigen seit 1960 einen stetigen Anstieg. Trotzdem sind in USA noch immer Männer häufiger Raucher (22,3%) als Frauen (17,4%). [Harichand-Herdt et al., 2009]⁽⁴⁰⁾

In Hinblick auf die Art des konsumierten Produkts zeigt sich, dass Frauen eher zu den „light“ Zigaretten greifen, als die männlichen Raucher. Dadurch neigen Frauen aber wiederum dazu den Rauch mit tieferen Atemzügen zu inhalieren, um auf die unbewusst gewünschte Nikotindosis zu kommen. Frauen scheinen außerdem für das Entstehen eines Bronchuskarzinoms eine geringere Anzahl an „pack - years“ zu benötigen als Männer. ⁽⁶⁵⁾

1.3 Histologische Tumortypen:

Beim Bronchialkarzinom werden histologischerseits zwei großen Gruppen unterschieden. Das nicht - kleinzellige Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer), stellt einen Anteil von 80% aller Fälle, und die zweite Entität, das kleinzellige Bronchialkarzinom (small cell lung cancer), ist bei 20% der Patienten vorhanden.⁽⁴⁸⁾

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom wird weiter unterteilt in ein Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und ein grosszelliges Karzinom. Zu den NSCLC gehören außerdem das adenosquamöse und undifferenzierte Karzinom.⁽⁷¹⁾

Im Laufe der letzten Jahrzehnte war ein Wandel in der histologischen Differenzierung des Bronchialkarzinoms zu beobachten: Die Häufigkeit des Adenokarzinoms ist gestiegen, während die Inzidenz des squamösen Subtyps deutlich gesunken ist. [Alberg et. al., 2007]⁽¹⁾ Heute ist das Adenokarzinom der häufigste histologische Typ des Bronchialkarzinoms und macht einen Anteil von 45% aus. Das Plattenepithelkarzinom ist für 30 – 40% der Bronchuskarzinomerkrankungen verantwortlich.⁽¹¹⁾

Plattenepithelkarzinome sind bei Männern häufiger, als bei den weiblichen Patienten. Genau umgekehrt ist es beim Adenokarzinom.⁽¹⁵⁾ Mehrere Studien belegen, dass das Adenokarzinom bei den Frauen, unabhängig von deren Rauchstatus, häufiger vorkommt. [Harichand-Herdt et al., 2009]⁽⁴⁰⁾ Keine geschlechtsbezogenen Unterschiede gibt es hingegen bei den Karzinomsubtypen groß- und kleinzelliges Karzinom.⁽¹⁵⁾

Warum es zu diesem Wandel kam ist noch nicht geklärt. Da das Adenokarzinom generell häufiger bei Frauen auftritt, wird ein Zusammenhang mit der allgemein höheren Bronchuskarzinominzidenz bei Frauen vermutet. Ein weiterer Faktor dürfte der vermehrte Konsum von „Light“-Zigaretten sein.^{(83) (78)}

Beim Rauchen von „Light“-Zigaretten wird der Tabakrauch unbewusst viel tiefer inhaliert, wodurch die kanzerogenen Substanzen in die Lungenperipherie gelangt, die typischerweise die Ausgangspunkt für das Adenokarzinom ist.^{(65) (15) (10)}

Darüber hinaus wurde für das Adenokarzinom eine genetische Risikokomponente nachgewiesen, weshalb dieser Tumortyp möglicherweise auch derjenige ist, der bei Nichtrauchern beobachtet werden kann.^{(83) (8)}

1.4 Diagnostik:

Bei der Diagnosestellung eines Lungenkarzinoms erfolgen zunächst eine ausführliche und gezielte Anamneseerhebung und die anschließende physikalische Untersuchung des Patienten.⁽⁸⁸⁾ Dabei können eventuell periphere Lymphknotenmetastasen, vor allem im supraclavikulären Bereich, oder Hautmetastasen,⁽⁷¹⁾ die beim Bronchuskarzinom meist an den Akren oder im Kopfbereich lokalisiert sind^{(85) (3)}, festgestellt werden.

Optional ist eine Laboruntersuchung auf Tumormarker (z.B. neuronspezifische Enolase, karzinoembryonales Antigen, Zytokeratinfragment [CYFRA 21-2]).⁽⁸⁸⁾ Die Interpretation der Laborergebnisse sollte jedoch kritisch und in Zusammenschau mit dem klinischen Bild des Patienten erfolgen, da diese Marker nicht unbedingt spezifisch für das Bronchuskarzinom sind. Die Absolutwerte von eindeutig einem Bronchuskarzinom zuordenbaren, erhöhten Markern, sind in erster Linie für die Verlaufsbeurteilung von Bedeutung.^{(71) (22) (14)}

1.4.1 Primärdiagnostik:

In der Primärdiagnostik stellt die radiologische Bildgebung nach wie vor den ersten Schritt dar. Erst danach folgt die Bronchoskopie.⁽⁷¹⁾

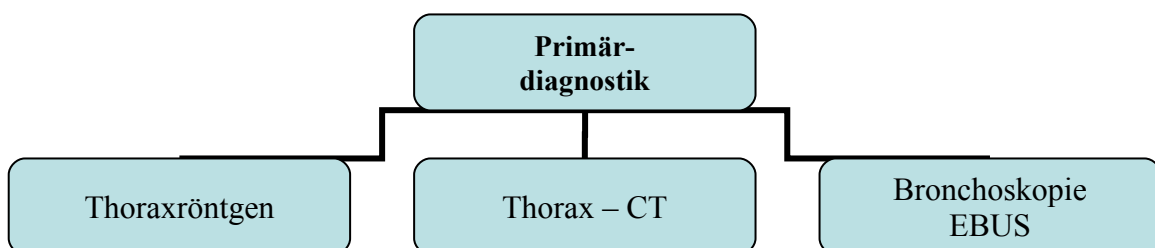


Abbildung 1: Primärdiagnostik beim Bronchialkarzinom^{(43) (32)}

Ein Thoraxröntgen wird obligat in zwei Ebenen (seitlich und a.p.) angefertigt, wobei Tumore ab einer Größe von 5 – 8 mm auf einem derartigen Thorax-Übersichts- Röntgen erkennbar sind.⁽⁸⁸⁾ Sollte das Röntgenbild ein negatives Ergebnis zeigen sind bei klinischem Verdacht auf Bronchuskarzinom als nächste diagnostische Schritte ein CT-Thorax bzw. eine Bronchoskopie einzuleiten. Die Computertomografie ist jedoch auch bei einem positiven Übersichtsröntgenbild unabdingbar.⁽⁹⁰⁾

Anhand der Computertomographie werden die Tumorgöße, topografische Lage des Tumors, Tumorausdehnung und der Lymphknotenstatus beurteilt. Zusätzlich werden die übrigen Strukturen (z.B. abgebildete Knochen, Leber) auf das Vorliegen von Metastasen untersucht.^{(88) (90) (71)}

Bei allen Verdachtsfällen auf ein Bronchuskarzinom muss eine Bronchoskopie erfolgen.⁽¹⁰²⁾ Bei zentralen Tumoren wird deren intrabronchiale Ausdehnung festgestellt, und mittels Biopsie unter direkter Sicht eine Histologie gewonnen.⁽⁷⁸⁾ Bei peripheren Tumoren bzw. bei solchen, die keinen Kontakt zum Bronchuslumen aufweisen, gelingt die makroskopische Darstellung mittels Bronchoskopie nicht, es kann jedoch bildwandlergestützt, bzw. endo-Ultraschall-gestützt (EBUS) in transbronchialer Technik eine Tumorbiopsie erfolgen.^{(90) (7) (23)}

Die Bronchoskopie ermöglicht auch die Gewinnung von zytologischem Material mittels Bürste bzw. mittels Lavage.⁽⁸⁸⁾

Ist es nicht möglich auf bronchoskopischem Weg eine Histologie zu gewinnen, wird die transthoracale Punktion eingesetzt.⁽⁸⁸⁾ Sie erfolgt heute in CT-gezielter Technik und gestattet die Entnahme von Stanzzyllindern für die histologische Aufarbeitung.⁽⁵⁵⁾

1.4.2 Lokoregionäre Diagnostik:

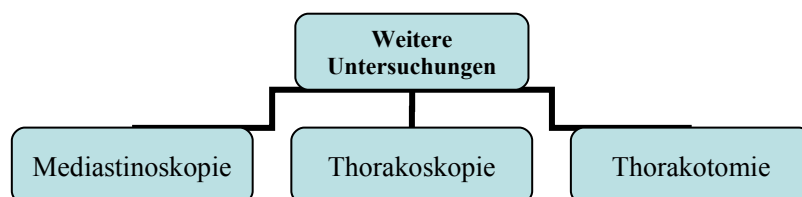


Abbildung 2: Zusätzliche Untersuchungsmethoden ^{(43), (32)}

Die Mediastinoskopie dient der Klärung des Vorliegens paratrachealen Lymphknotenbefalls, bzw. in entsprechend gelagerten Fällen der Gewinnung einer Histologie des Tumors. Bei diesem invasiven Verfahren wird über eine Inzision über dem Jugulum ein Gerät in den prätrachealen Raum bis in Bifurkationshöhe eingeführt. Lymphknoten in diesem Bereich können biopsiert werden. Heute ist die Erfordernis der Mediastinoskopie etwas geringer, da Lymphknotenpositivität auch mittels PET nachgewiesen werden kann. PET-negative Lymphknoten können allerdings dennoch von Tumor befallen sein.^{(38) (88) (10) (30)}

Bei der videoassistierten Thorakoskopie (VATS) wird in minimal invasiver Technik die Pleurahöhle exploriert. Dabei besteht auch die Möglichkeit einer Biopsieentnahme aus der parietalen oder visceralen Pleura, beispielsweise bei Verdacht auf eine Pleurakarzinose, oder aus dem Mediastinum z.B. bei suspektem mediastinalem Lymphknotenbefall, der nicht für die Mediastinoskopie zugänglich ist.^{(38) (102) (53) (5) (88)}

1.4.3 Fernmetastasensuche:

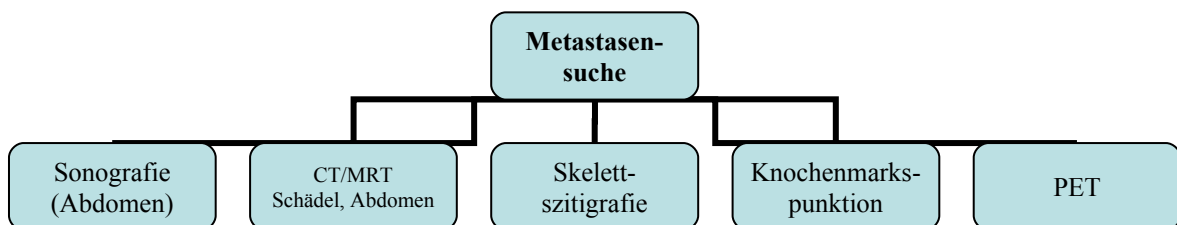


Abbildung 3: Metastasendiagnostik^{(88) (43)}

Die in Abbildung 3 dargestellten Untersuchungsmethoden dienen der Suche bzw. Darstellung möglicher Fernmetastasen und spielen somit eine wichtige Rolle beim TNM-Staging des Lungenkarzinoms.

Eine Abdomensonografie wird zur Beurteilung der Oberbauchorgane, aber vor allem zum Ausschluss von Lebermetastasen, durchgeführt. Ist die Nebennierenregion in dieser Untersuchung nicht aussagekräftig beurteilbar, so ist eine zusätzliche CT – Abdomen

Bildgebung unter Verwendung eines speziellen Nebennierenprotokolls erforderlich. Ansonsten ist eine Computertomographie dieser Region nicht obligat.^{(88) (49)}

Bei Vorliegen eines NSCLC sind in 22% der Fälle auch Hirnmetastasen zu erwarten. [Drings P. et al., 2003]⁽²³⁾ Beim SCLC ist dieser Prozentsatz mit 60% noch deutlich höher. [Drings P. et al., 2003]⁽²³⁾ In 20% bis 40% der Bronchialkarzinompatienten finden sich im Zuge der Erstdiagnose bereits Knochenmetastasen.^{(51) (103)}

Trotz dieser hohen Inzidenzen werden Schädel-CT/MR bzw. Knochenscintigrafie von vielen Einrichtungen beim NSCLC nur bei entsprechender klinischer Symptomatik eingesetzt. Beim SCLC stellen sie dagegen den klinischen Standard dar.^{(90) (23) (88)}

Auch die Knochenmarkpunktion wird nur bei SCLC bei einem kurativen Behandlungsplan zum Ausschluss von Knochenmarksinfiltration durchgeführt.⁽⁸⁸⁾

Die Positronenemissionstomografie (PET) macht sich zunutze, dass Krebszellen eine gesteigerte Glycolyse aufweisen; wodurch tumorbefallenes Gewebe ab einer Größe von ca. 1 cm spezifisch in einem Ganzkörperbild dargestellt werden kann. Der am häufigste verwendete Tracer, ist dabei die F-18-2 Fluordesoxyglucose.^{(88) (44)}

1.4.4 Präoperative Funktionsdiagnostik der Lunge:

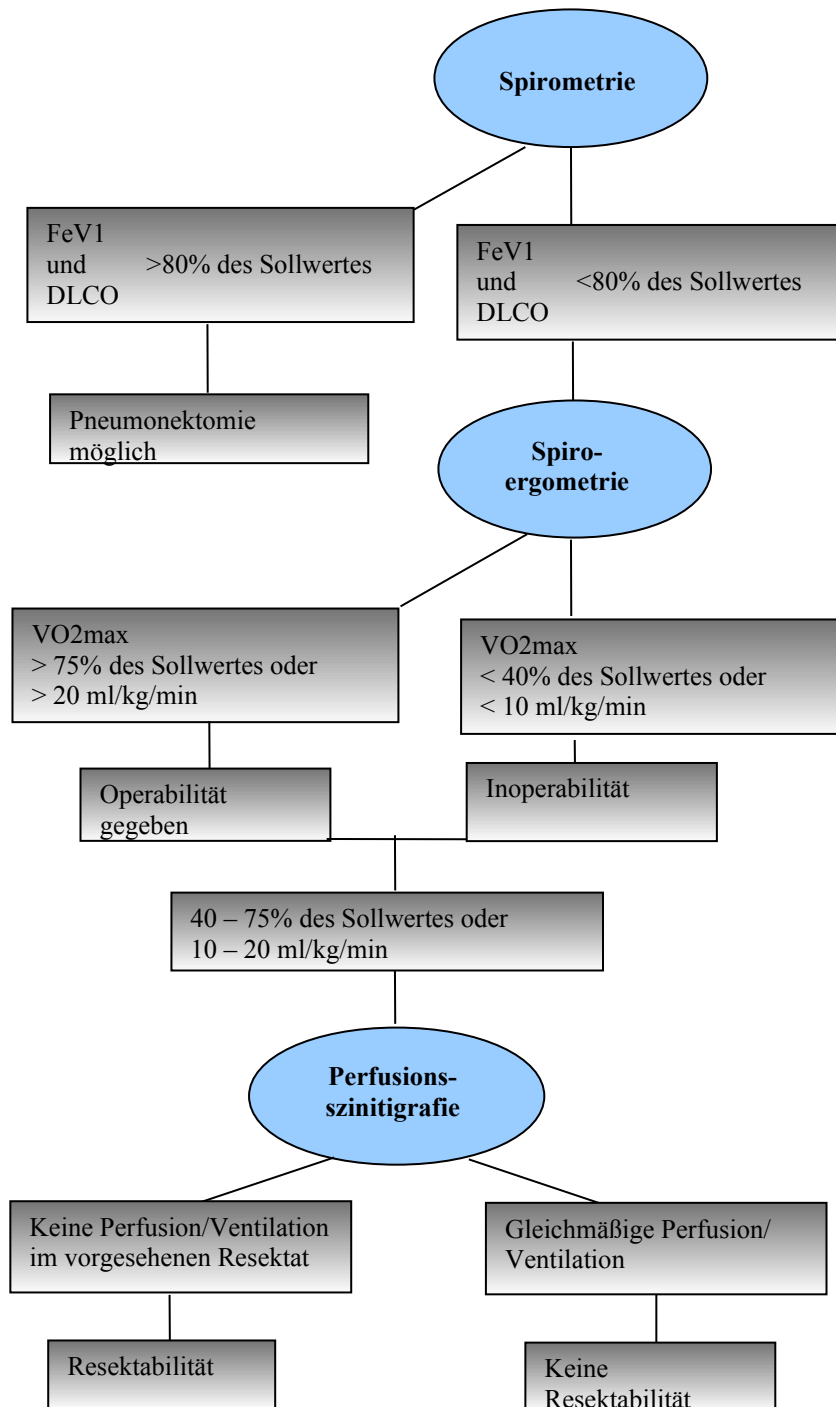


Abbildung 4: Lungenfunktionsdiagnostik ^{(38) (70) (96)}

1.1.1.1 Spirometrie:

Für die präoperative Beurteilung der Lungenfunktion in der Thoraxchirurgie ist aber vor allem die forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1) von Bedeutung. In

bestimmten Fällen wird zusätzlich die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) herangezogen. (siehe auch Kap.: Material und Methoden: Funktionstests).^{(30) (88)}

Methodisch atmet der Patient über ein Mundstück in ein so genanntes Spirometer, das die ein- und ausgeatmeten Lungenvolumina aufzeichnet.⁽⁵⁸⁾

Für die komplexere Body-Plethysmografie wird der Patient in einen kleinen, geschlossenen Raum gebracht, in dem wiederum ein Spirometer integriert ist. So ist es möglich, die ausgeatmeten Volumina und die Thorax-Volumenschwankungen aufzuzeichnen.^{(12), (104)} Eine forcierte Einsekundenkapazität von weniger als 2,0 Litern weist daraufhin, dass mit postoperativen Komplikationen, die Lunge betreffend, zu rechnen ist.⁽⁴³⁾

1.1.1.2 Spiroergometrie:

Dabei wird mittels eines Ergometers und einer dichtsitzenden Atemmaske die Leistungsfähigkeit des Patienten bei gleichzeitiger Aufzeichnung des Sauerstoffverbrauches ermittelt. Die so erfasste Sauerstoffaufnahmekapazität (VO₂) ist ein wichtiger Bestandteil des präoperativen Managements, zur Klärung der funktionellen Operabilität bei grenzwertigen Spirometrieergebnissen.^{(28) (38)}

Bei der Interpretation aller funktioneller Ergebnisse sind Geschlecht, Alter und die Körperoberfläche zu berücksichtigen.⁽³⁷⁾ (Siehe auch Kapitel: Material und Methoden: Funktionstests) Bei allen spirometrischen Verfahren sind die Ergebnisse durch die Mitarbeit des Patienten beeinflusst, aber auch von der muskulären Kraft des Patienten abhängig.⁽¹⁰⁴⁾

1.1.1.3 Perfusionsscintigrafie:

Bei der Perfusionsscintigrafie werden dem Patienten radioaktive Technetium-markierte, Humanalbuminpartikel (MAA) oder markierte Mikrosphären (HAM) venös injiziert. Danach werden Aufnahmen der Lunge in verschiedenen Positionen mit einer Gammakamera angefertigt um ein genaues Bild über die Lungenperfusion und die Abgrenzung der betroffenen Areale zu erhalten.^{(42) (62)}

Diese Untersuchung erlaubt eine zusätzliche Aussage über die funktionelle Operabilität bei einem Lungentumor. Würde z.B. der Wert der forcierten Einsekundenkapazität keine Lobektomie zulassen, kann eine solche dennoch dann möglich sein, wenn die Perfusionsscintigrafie zeigt, dass der zu entfernende Lungenlappen nicht an der Perfusion teilnimmt.⁽⁹⁰⁾

1.5 Therapie:

1.5.1 Therapie des NSCLC:

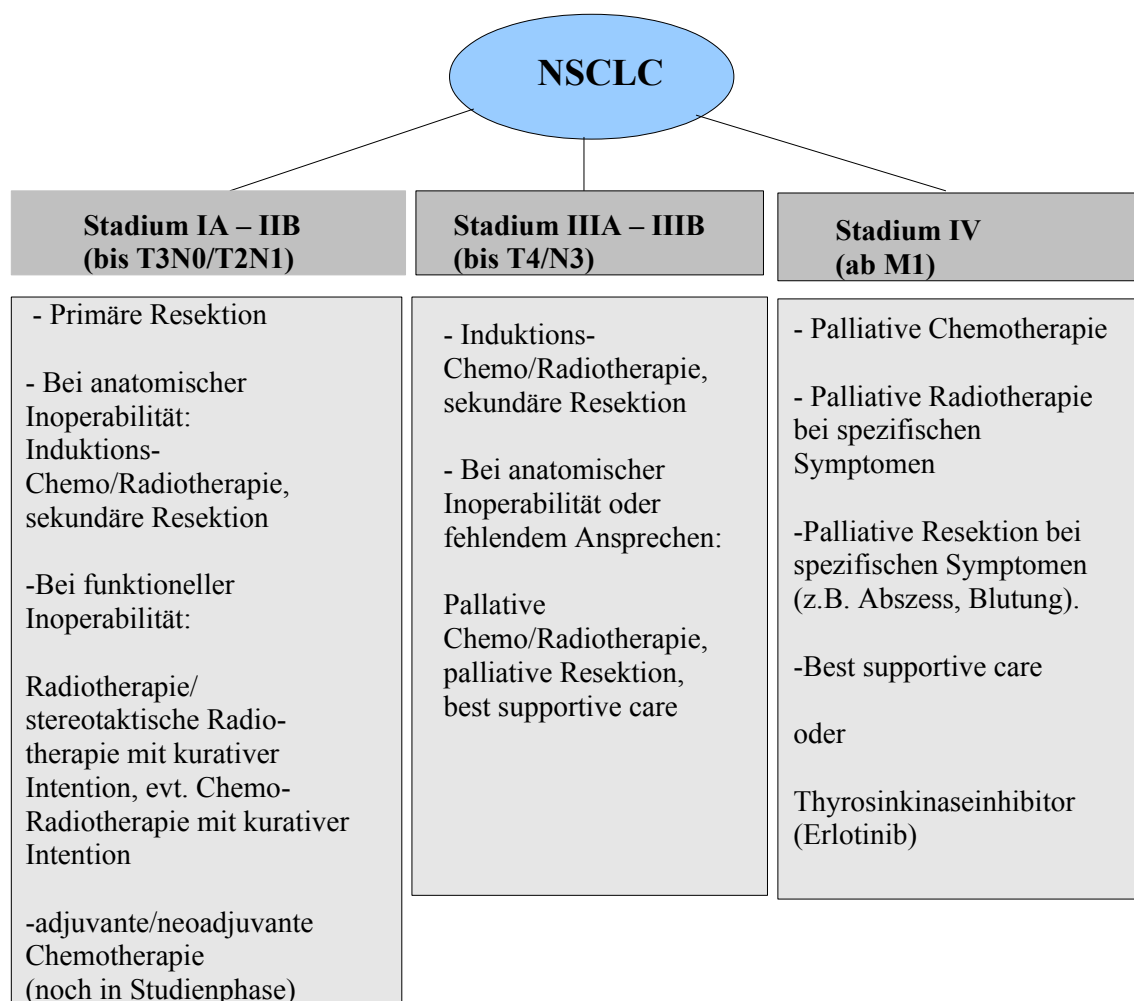


Abbildung 5: Behandlungsoptionen beim einem NSCLC

(43) (110) (44) (23) (89) (31) (61)

Die optimale Therapie eines NSCLC ist die Resektion des tumortragenden Lungengewebes, wobei die Lobektomie aus onkologischer Sicht den Minimaleingriff darstellt.^{(41) (46)} Resektionen unter der Lappenebene (Keilresektion, Segmentresektion)

erhalten zwar mehr funktionsfähiges Lungenparenchym, die Gefahr eines Lokalrezidivs beträgt jedoch auch bei Frühstadien 20% und mehr.^{(90) (56)}

Im Tumorstadium I und II nach UICC, ist die primäre Resektion die Therapie der Wahl.⁽⁴³⁾ Für funktionell inoperable Patienten in diesen frühen Stadien stellt die kurative Radiotherapie (gegebenenfalls in stereotaktischer Technik) eine gute Option dar.⁽⁸⁹⁾

Im Stadium IIIA (nach UICC) ist aufgrund des ausgedehnten Lymphknotenbefalls durch alleinige Resektion keine gute Prognose erzielbar, oft besteht auch primär lokale Inoperabilität. Daher wird in diesem Stadium die Resektion an eine Induktions-Chemo/Radiotherapie angeschlossen. Bei primärer anatomisch/funktioneller Inoperabilität wird eine palliative Chemo/Radiotherapie durchgeführt.^{(110) (31) (89)}

Im Stadium IIIB (nach UICC) sind die therapeutische Vorgehensweisen sehr individuell gestaltet und können von einer neoadjuvanten Radio/Chemotherapie mit anschließender Operation (wie Stadium IIIA) über palliative Chemo/Radiotherapie bzw. palliative Resektion bis zur bestmöglichen symptomatischen Therapie („best supportive care“) reichen.^{(110) (61) (44)} Ausschließlich palliativ und symptomatisch werden sowohl NSCLC als auch SCLC - Tumorpatienten im Stadium IV (nach UICC) therapiert.^{(19) (10)}

1.5.2 Therapie des SCLC:

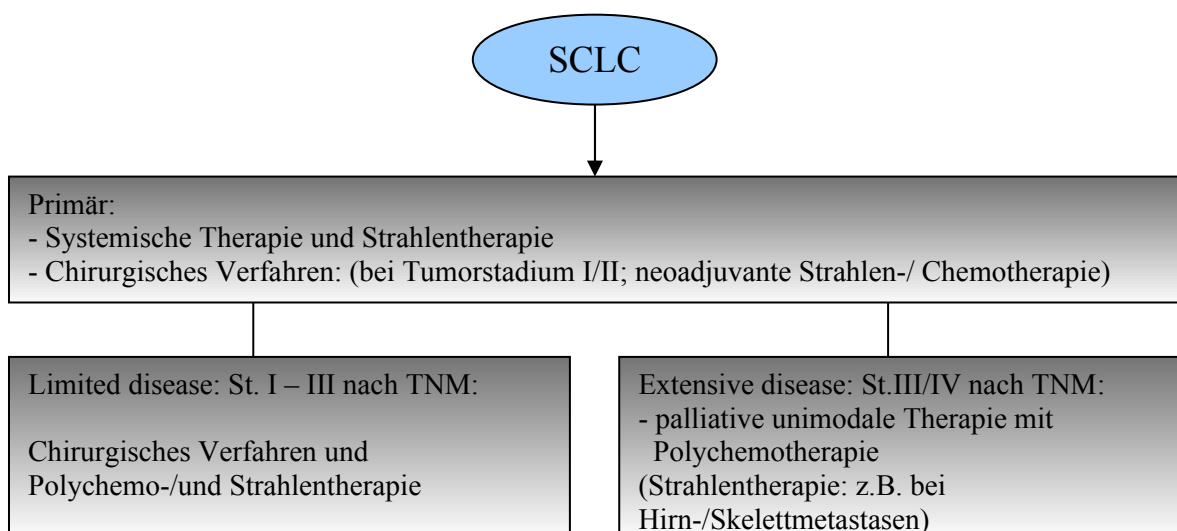


Abbildung 6: Therapieverfahren bei einem SCLC ^{(43) (79)}

Beim SCLC besteht eine kurative Behandlungsmöglichkeit, wenn die Therapie noch zu einem Zeitpunkt eingeleitet wird, indem sich das Bronchialkarzinom noch in einem Frühstadium (limited disease) befindet.^{(10) (110)}

Diese Therapie sieht entweder eine aggressive Chemotherapie oder eine konkomitante Radiochemotherapie vor. Optional ist die Resektion, jedoch immer nur in Kombination mit Chemo bzw. Chemo-Radiotherapie. Das SCLC ist unter anderen dadurch charakterisiert, dass es frühzeitig cerebral metastasiert, daher wird eine prophylaktische Radiatio des ZNS empfohlen.⁽¹¹⁰⁾

Wenn sich der Tumor bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet, also Stadium III/IV bzw. Stadium IV, wird ein palliatives therapeutisches Management, mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie, angesetzt.^{(43) (10)}

1.6 Tumorstadium:

Tumorklassifikation nach TNM	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar, Sputum oder Bronchialsputum mit positiver Zytologie; Tumor nicht sichtbar, weder radiologisch noch bronchoskopisch
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumorgröße ≤ 3 cm, der Tumor ist von Lungengewebe oder visceralen Pleura umgeben, kein Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus
1 a	Tumorgröße ≤ 2 cm, sonst wie T1
1 b	Tumorgröße > 2 cm und ≤ 3 cm, sonst wie T1
T2	Tumorgröße > 3 cm und ≤ 7 cm und eine dieser Kriterien: Befall vom Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Carina Viscerale Pleura ist infiltriert Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht ganze Lunge betroffen
2 a	Tumorgröße > 3 cm und ≤ 5 cm oder Größe ist nicht zu bestimmen, sonst wie T2
2 b	Tumorgröße > 5 cm und ≤ 7 cm, sonst wie T2
T3	Tumorgröße > 7 cm oder Jede Tumorgröße bei Vorliegen einer folgenden Kriterien: direkte Infiltration der Brustwand, direkte Infiltration des Zwerchfells, direkte Infiltration des Nervus phrenicus, direkte Infiltration der mediastinalen Pleura;

	<p>Tumorgröße > 7cm oder</p> <p>Befall vom Hauptbronchus < 2cm distal der Carina aber Carina nicht befallen,</p> <p>Tumorgröße > 7cm oder</p> <p>Tumor mit Atelektasen oder obstruktiver Entzündung der gesamten Lunge oder separate/seperater Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor.</p>
T4	<p>Jede Tumorgröße bei gleichzeitigem Vorliegen einer der folgenden Kriterien: Infiltration Mediastinum, Infiltration Herz, Infiltration großer Gefäße, Infiltration der Trachea, Infiltration des Nervus laryngis recurrens, Infiltration der Speiseröhre, Infiltration der Wirbelkörper, Infiltration der Carina; Oder Es finden sich vom Primärtumor getrennte/getrennter Tumorknoten in einem anderen Lungenlappen der betroffenen Lungenseite;</p>
Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar (regionär)
N0	Keine Lymphknotenmetastasen (regionär)
pN0	Lymphadenektomie (regionär) und histologische Untersuchung von mindestens 6 Lymphknoten und ohne Befund.
N1	Lymphknotenmetastasen: ipsilateral peribronchial Lymphknoten und/oder ipsilaterale Hiluslymphknoten oder intrapulmonale Lymphknoten betroffen.
N2	Lymphknotenmetastasen, ipsilateral mediastinal und/oder subkarinale Lymphknoten betroffen
N3	Lymphknotenmetastasen kontralateral, mediastinale Lymphknoten, kontralaterale Hiluslymphknoten, ipsi- oder kontralaterale Skalenuslymphknoten, oder supraklavikuläre Lymphknoten betroffen.
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine nachweisbaren Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Tumorherde sind in einem kontralateralen Lungelappen, welche vom Primärtumor getrennt sind, Metastasen in der Pleura, maligner Pleura- oder Perikarderguss
M1b	Andere Fernmetastasen

Abbildung 7: TNM – Tumorklassifikation [modifiziert nach (33)]

Tumorklassifikation - UICC			
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I a	T1a, T1b	N0	M0
Stadium I b	T2a	N0	M0
Stadium II a	T2b,	N0,	M0

	T1a, T1b, T2a	N1	
Stadium II b	T2b, T3	N1, N0	M0
Stadium III a	T1a, T1b, T2a, T2b, T3, T4	N2, N1, N2, N0, N1	M0
Stadium III b	Jedes T, T4	N3, N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M 1

Abbildung 8: UICC – Tumorklassifikation [modifiziert nach (33)]

1.7 Einfluss der Immunabwehr:

Die Prognose des Bronchuskarzinoms ist geschlechtsspezifisch unterschiedlich (s. unten). Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Immunabwehr sind bekannt. Außer dem Einfluss der Sexualhormone dürfte auch ein geschlechtsbezogener Unterschied bei den T-Zellen des Immunsystems vorliegen

1.7.1 Grundlagen:

Man unterscheidet zwischen einer spezifischen und einer unspezifischen Immunabwehr. Beide haben eine humorale und zelluläre Komponente.⁽⁹⁷⁾

1.7.1.1 Unspezifische Immunabwehr:

Zu den humoralen Faktoren der unspezifischen Immunabwehr gehören das Lysozym, das C-reaktive Protein, die Interferone und das Komplementsystem, mit der Aufgabe der Schädigung der Zellmembran, der Oponisierung, der Hemmung einer Virusausbreitung und schlussendlich der Zellauflösung der eingedrungenen Fremdzelle.

Granulozyten, Makrophagen und natürliche Killerzellen stellen die zelluläre Komponente der unspezifischen Immunabwehr dar. Diese Zellen werden zunächst durch Chemokine angelockt um die Fremdzelle dann zu phagozytieren.^{(58) (97)}

1.7.1.2 Spezifische Immunabwehr:

Die Zellen der spezifischen Immunabwehr sind die T- und B-Lymphozyten. Nach dem ersten Kontakt mit einem Antigen werden sie zu sogenannten Effektorzellen. B-Zellen werden dabei zu Plasmazellen und B-Gedächtniszellen und die T-Zellen werden zu T-Killerzellen, T-Gedächtniszellen und T-Helferzellen.

Die humorale Komponente stellen dabei die Plasmazellen dar. Deren Aufgabe ist es Antikörper (Immunglobuline IgG, IgM, IgE, IgD) zu bilden und eine schneller Immunantwort beim zweiten Kontakt mit dem gleichen Antigen zu ermöglichen.⁽⁵⁸⁾

1.7.1.3 T-Zellen:

Die T-Helferzellen sind an der Aktivierung von Makrophagen, also der Entzündungsreaktion, und der Aktivierung von B-Zellen, d.h. der Immunglobulinbildung, beteiligt und stellen die zelluläre Komponente der spezifischen Immunabwehr dar.

Die zytotoxischen T-Zellen spielen bei der Zerstörung einer „entfremdeten“ Zelle, z.B. durch ein Virus verursacht, eine entscheidende Rolle.⁽⁵⁸⁾

Die T-Helferzellen werden noch weiter untergliedert in T-Helfer-1-Zellen und T-Helfer-2-Zellen, wobei die T_H^1 - Zellen proinflammatorische Zytokine produzieren und die T_H^2 – Zellen die Produktion von Antikörpern stimulieren und im Gegensatz zu den T_H^1 – Zellen, produzieren sie antinflammatorische Botenstoffe.^{(34) (58)}

T_H^2 – Zellen und die von ihnen gebildeten Botenstoffe haben im Vergleich zu den T_H^1 – Zellen ein geringeres Potential bei der Abwehr.⁽³⁹⁾

1.7.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede:

Generell ist das Immunsystem von Frauen stärker reagibel, wobei die weiblichen Hormone, als ein wesentlicher Einflussfaktor diskutiert werden. So treten z.B. Autoimmunerkrankungen bei Frauen signifikant häufiger auf als bei Männern.⁽³⁴⁾

In Tierversuchen konnte der Einfluss der Sexualhormone auf das Immunsystem belegt werden. Die T- und B - Zell Immunantwort wird sowohl vom Östrogen als auch vom Testosteron beeinflusst. Das Testosteron erniedrigt sowohl die Hypersensibilität vom verzögerten Typ, als auch die Antikörperantwort. Beim Östrogeneinfluss wird auch die

Hypersensibilität vom verzögerten Typ gesenkt, aber im Gegensatz zum Testosteron, wird die humorale Antikörperantwort unter Östrogeneinfluss erhöht. [Carlsten H. et al., 1989]⁽¹⁷⁾

Auch in einer Studie aus dem Jahr 2009 wurde ein immunfördernder Effekt von Östrogen bei den getesteten Mäusen belegt. Dabei wurde die Wirkung von Estradiol auf die Endotoxinerkennenden Rezeptoren geprüft. Es zeigte sich, dass eine Abnahme des endogenen Östrogens zu einer Reduzierung von pro- und antiinflammatorischen Zytokinproduktion führte. Außerdem kam es zu einer Reduktion der Lipopolysaccharidbindenden Proteine und einer reduzierten Freisetzung von Toll-like-Rezeptor 4 in den Makrophagen, welche nach exogener Zufuhr von Estradiol wieder anstiegen. [Rettew J.A. et al., 2009]⁽⁸⁴⁾

Toll – like – Rezeptoren sind Mustererkennungsrezeptoren und finden sich auf den Zellen der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr und unterstützen damit auch die Regulation der Abwehr. Der Toll- like – Rezeptor 4 (TLR 4) ist für die Erkennung von Lipopolysacchariden zuständig, welche sich z.B. in der Zellwand von gram-negativen Bakterien finden. Er vermittelt Signale und führt zu einer Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen.^{(75) (47)}

Konkrete Unterschiede finden sich bei der genaueren Betrachtung der T-Helferzellen (T_H^1 und T_H^2). Es konnte beobachtet werden, dass die Immunantwort bei den Frauen größtenteils über die T-Helfer-1-Zellen und bei den Männern vor allem über die T-Helfer-2-Zellen vermittelt wird.⁽³⁴⁾

Außerdem kommt es bei schwangeren Frauen zu einem T_H^2 – Shift und dient der Erhaltung der Schwangerschaft und dem Schutz des heranwachsenden Foetus.⁽³⁴⁾

1.7.3 Körpereigene Abwehr gegen Krebszellen:

Zu diesem Abwehrsystem gehören grundsätzlich Makrophagen, Lymphozyten, natürliche Killerzellen und verschiedene Zytokine, mit dem Ziel dienen, die fremden Zellen zu beseitigen. Makrophagen exprimieren im aktivierten Zustand den Tumor – Nekrose – Faktor (TNF), welcher zum Untergang der Tumorzelle führt. Die Makrophagen können

Tumorzellen auch phagozytieren. Auch die natürlichen Killerzellen sind für die Erkennung und Zerstörung der fremden Zellen verantwortlich.⁽³⁹⁾

Krebszellen exprimieren an ihrer Oberfläche Krebs-Zell-Antigene, welche von Lymphozyten erkannt werden können. Nach einer Erkennung wird von den Lymphozyten der Zerstörungsprozesse eingeleitet. Daran sind die T-Helfer-1- (T_H^1) und T-Helfer-2-Zellen (T_H^2) beteiligt, wobei die T_H^1 -Zellen zytotoxisch sind und die T_H^2 -Zellen Antikörper gegen die Krebs-Zellantigene bilden. Diese beiden Gruppen der T-Helferzellen, erzeugen wiederum Zytokine (z.B. Interferone und Interleukine), die den antitumoralen Prozess unterstützen.⁽³⁹⁾

Dieses System bricht jedoch zusammen, wenn es zur Bildung von Immunkomplexen kommt, also einem Komplex aus Antikörper und Krebszell-Antigen. Wenn eine große Zahl solcher Komplexe gebildet wird, sind die Makrophagen überfordert und können nicht mehr suffizient phagozytieren. Dies reduziert nicht nur die antitumorale Immunabwehr, sondern auch die gesamte Abwehrlage.⁽³⁹⁾

1.8 Verlauf und Prognose:

Bei vielen Patienten wird das Bronchialkarzinom erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und ist zum diesem Zeitpunkt häufig nicht mehr operable.^{(43) (90)}

Andererseits sind auch Frühstadien oft aus funktionellen Gründen nichtresektabel, da langjähriger Zigarettenkonsum auch zu chronisch obstruktiven Lungenveränderungen, koronarer Herzkrankheit bzw. vaskulären Problemen kommt, die die Resektabilität verunmöglichen.⁽⁹⁰⁾ Eine Resektion ist bezogen auf alle diagnostizierten Fälle nur in rund 1/3 möglich.⁽⁴³⁾

Bezogen auf den histologischen Subtyp hat das kleinzellige Bronchialkarzinom trotz seiner initial hohen Chemosensitivität von allen malignen Tumortypen der Lunge die schlechteste Prognose, weil rasch Rezidive aus chemoresistenten Tumorzellklonen entstehen.^{(38) (35)}

Die Prognose des Plattenepithel- oder Adenokarzinoms ist annähernd gleich. Die 5 – Jahres – Überlebensrate des großzelligen Karzinoms ist schlechter als die des Platten- und Adenokarzinoms.⁽²⁴⁾

Als prognostisch ungünstig wird die Konstellation angesehen, wenn ein NSCLC im UICC II und II Stadium vorliegt, der Patient männlich ist und sich in einem höheren Alter befindet.⁽⁹⁰⁾ Als prognostisch günstig gilt hingegen weibliches Geschlecht, bei Vorliegen eines Adenokarzinoms oder gut differenzierter Tumoren, bei denen es noch zu keinen Lymph- bzw. Gefäßeinbrüchen gekommen ist. [Harichand-Herdt et al., 2009]⁽⁴⁰⁾

In einer Studie wurde in einem Zeitraum von 1998 – 2005, die Überlebenszeit männlicher (N=671) und weiblicher operierten Patienten (N=414) mit den Tumorstadien I,II und III korreliert. Auch unter Einbeziehen von Alter, Histologie und Erkrankungsstadium war die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Frauen in allen Tumorstadien höher als bei den Männern (gesamt: 60% vs. 50%). [Cerfolio et al., 2006]⁽¹⁸⁾

Eine Untersuchung von Patienten mit Tumorstadium II und III die eine neoadjuvante Chemotherapie bekommen hatten, zeigte wiederum bei den Frauen ein besseres Ansprechen auf die Therapie als bei den Männern. (79% vs. 51% Ansprechrate) [Cerfolio et al, 2006]⁽¹⁸⁾

Generell lässt sich feststellen, dass die Prognose des Bronchialkarzinoms seit 25 Jahren als nahezu unverändert gilt.⁽⁸³⁾

1.9 Überlebenszeiten:

Die Prognose von NSCLC und SCLC unterscheidet sich deutlich:

Die 5-Jahres Überlebensrate des SCLC liegt unter Ausschöpfung aller Therapieoptionen bei lediglich 1%. (Unbehandelt <3 Monate, mit Chemotherapie 7 – 15 Monate)⁽⁴⁵⁾

Günstig ist die Situation beim NSCLC. In dem Review von Alberg⁽¹⁾, lag die 5 – Jahres – Überlebensrate für NSCLC zusammengefasst für alle Stadien und Therapieformen lag im Zeitraum zwischen dem Jahr 1995 bis 2001 bei 15,7%. Beim lokal begrenzten Bronchialkarzinom (N0–Stadium) war die 5 – Jahres – Überlebensrate bei 49%, beim regional begrenzten (N1- und N2-Stadium) bei 16% und bei Vorliegen von Fernmetastasen bei 2%.⁽¹⁾

Alberg et al⁽¹⁾ berichten in ihrem Review über eine 5-Jahres – Überlebensrate für NSCLC von 15,7%, in einem Zeitraum zwischen dem Jahr 1995 – 2001, zusammengefasst für alle Stadien und Therapieformen. Beim lokal begrenzten Bronchialkarzinom (N0–Stadium) lag die 5 – Jahres – Überlebensrate bei 49%, beim regional begrenzten (N1- und N2-Stadium) bei 16% und bei Vorliegen von Fernmetastasen bei 2%.

Anderen Autoren geben für das NSCLC eine Gesamt-5 – Jahres – Überlebensrate von 10% bzw. 13% an. [Paetz B. et al., 2004]⁽⁷⁷⁾, [Schneider P. et al., 2004]⁽⁹⁰⁾

Die 5-Jahres-Überlebensrate des Plattenepithelkarzinoms wird – wiederum zusammengefasst für alle Stadien - mit 22% und die des Adenokarzinoms mit 23% beziffert. [Drings P. et al., 2002]⁽²⁴⁾ Das Plattenepithelkarzinom wird nach dem Differenzierungsgrad noch weiter unterschieden. Bei einer R0 – Tumorresektion und einem hochdifferenzierten Plattenepithelkarzinom (G1) beträgt die 5- Jahres – Überlebensrate 40%, beim mäßig differenzierten (G2) 20% und bei einem schlecht differenzierten Plattenepithelkarzinom (G3) 7%. [Drings P. et al., 2002]⁽²⁴⁾ Bei Vorliegen eines großzelligen Karzinoms beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 15%. [Drings P. et al., 2002]⁽²⁴⁾

2 MATERIAL UND METHODEN:

Für diese retrospektive Single Center Studie wurde Daten im Zeitraum von Jänner 2003 – einschließlich Dezember 2007, mit insgesamt 405 Patienten, herangezogen.

Bei der Datensuche habe ich in der Anfangsphase der Studienvorbereitung vor allem mit den Operationsbüchern, der klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie des Universitätsklinikums Graz, gearbeitet. Von Interesse waren dabei die Operationsbücher der Jahre 2003, 2004, 2005, 2006 und 2007.

Anhand dieser wurden die Patienten ermittelt, an denen in diesem Zeitraum Lungenresektionen wegen eines Bronchuskarzinoms durchgeführt worden waren. Auf dieser Basis wurden in Summe 612 Patienten gezählt.

Nachdem ich das potentielle Patientenkollektiv aus den Operationsbüchern gefiltert hatte, kompilierte ich die studienrelevanten Daten (siehe unten) in einer Excel-Tabelle. In dieser Phase habe ich ausschließlich mit MEDOCS gearbeitet, wobei ich die meisten

Informationen aus den Anästhesiebögen, den Operationsberichten, den histologischen Befunden und den Arztbriefen entnehmen konnte.

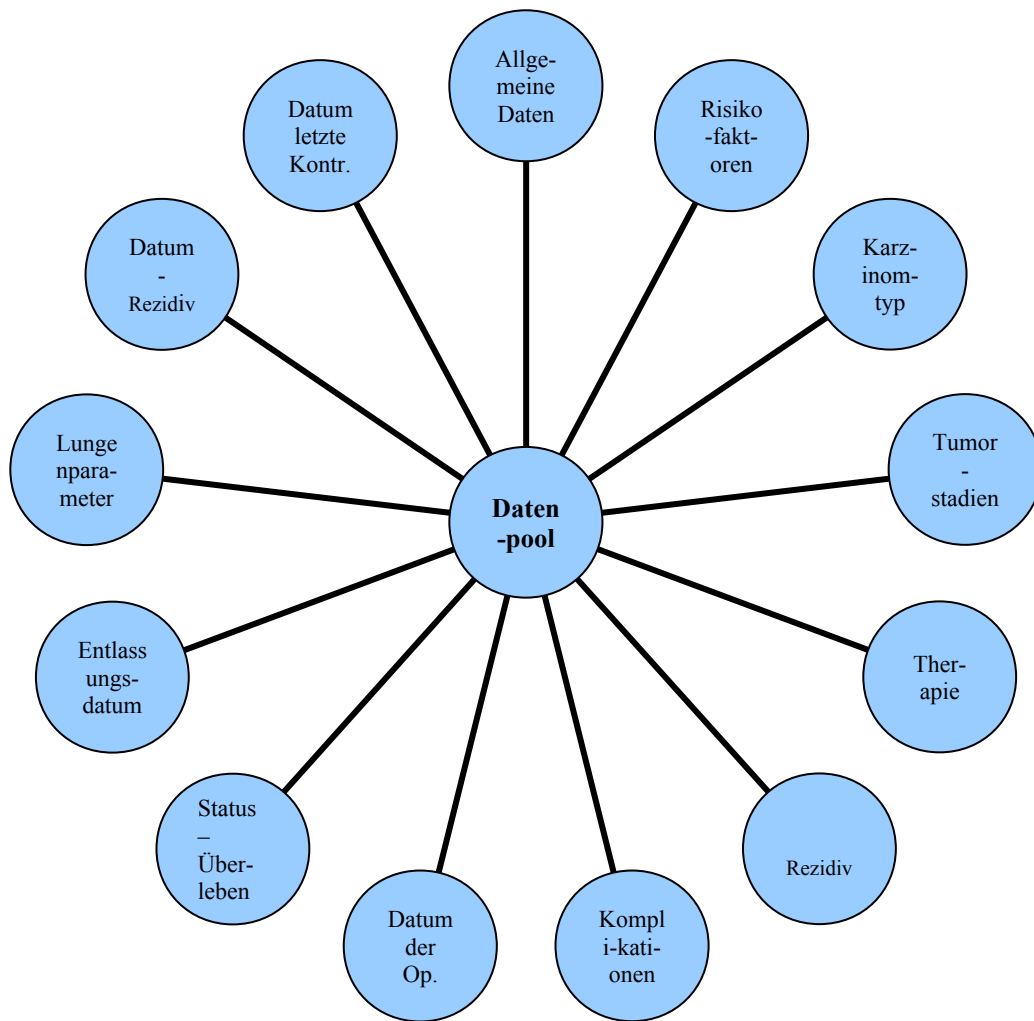
In der letzten Phase der Studienvorbereitung benötigte ich zur Vervollständigung der Excel-Tabelle, von einigen Patienten die archivierten Krankenakten, weil nicht alle Daten im MEDOC - System zu finden waren. Da von einigen Patienten nicht alle erforderlichen Daten eingeholt werden konnten, bzw. das Aktenstudium ergab, dass eine primär geplante Operation sekundär abgesagt worden war, ergaben sich als endgültiges Studienkollektiv 405 Patienten.

Danach wurde die Excel-Datentabelle mit den 405 Patienten anonymisiert, und zur statistischen Auswertung freigegeben.

Tabelle 1: Liste der Patienten, welche im Laufe der Studienvorbereitung ausgeschlossen wurden

Gesamtanzahl der Patienten	Jahr	Keine Operation	Unvollständige Akte
36	2003	23	13
44	2004	26	18
46	2005	39	7
38	2006	26	12
43	2007	37	6
207		151	56

Abbildung 9: Schematische Darstellung der Datenerhebung



2.1 Folgende Parameter wurden in dieser Studie analysiert:

➤ **Allgemeine Daten:**

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht.

➤ **Risikofaktoren:**

Nikotinanamnese, Alkoholanamnese, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Allergien. Es wurden keine „Pack Years“ angegeben und auch die Stadien der Erkrankungen die unter Risikofaktoren aufgelistet sind, wurden nicht näher aufgeschlüsselt.

➤ **Karzinomtyp:**

Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, andere nicht-kleinzellige Karzinome, pleomorphes Karzinom, Mischformen.

➤ **Tumorstadien:**

pT-Stadien, pN-Stadien, v-Stadium, I-Stadium, M-Stadium pulmo, M-Stadium pleura, R-Stadium.

➤ **Therapie:**

Präoperative Chemotherapie, Art der Resektion (minimal resection, Lobektomie, Bronchoplastik/Angioplastik, Pneumonektomie, zentrale Erweiterung, Thoraxwandresektion, IORT), mediastinale Lymphadenektomie, postoperative Strahlentherapie, postoperative Chemotherapie.

➤ **Komplikationen:**

Nachblutung, Reoperation, Drainagedauer, Re-Drainage, Pneumonie, Wundheilungsstörung, Embolie, Chylothorax, Mucostase, Pleuraempyem, Thrombose, Myokardinfarkt.

➤ **Lungenfunktionsparameter:**

FeV1 (Liter) und Vo2max (ml/kg/min).

Statistik: Die Kriterien wurden als binomische Variable bzw. als numerische Größen ausgedrückt.

2.1.1 Beschreibung spezifischer Parameter:

2.1.1.1 Funktionstests:

FeV1: forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde:

Das FeV1 wird ermittelt, in dem der Patient zunächst maximal einatmet, und danach möglichst rasch die gesamte, inspirierte Luft wieder auszuatmen. Die innerhalb der ersten Sekunde der Ausatmung geförderte Luftmenge, sollte bei einem gesunden, erwachsenen

Menschen zwischen 3 – 3,5 Litern liegen.⁽¹⁰¹⁾ Für eine mit ausreichender Lebensqualität vereinbare Restfunktion sollte nach Resektion eines Lungenabschnittes zumindest 1 Liter FeV1 verbleiben.^{(90) (23)}

Obstruktive Lungenerkrankungen führen zur Reduktion der FeV1.⁽¹⁰¹⁾

Eine grenzwertig niedrige FeV1 ist in ihrer Aussagekraft bezüglich Resektionstauglichkeit nur im Zusammenhang mit der quantifizierenden Ventilations-Perfusionsszintigrafie interpretierbar.^{(90) (78)} In letzterer wird mittels Radionukliden und Abbildung auf einer Gamma – Kamera evaluiert, (siehe auch „Präoperative Funktionsdiagnostik der Lunge“) in welchem Maß die einzelnen Lungenabschnitte an der Ventilation bzw. Perfusion teilnehmen.⁽¹⁰⁶⁾ So ist unter Umständen eine sehr niedrige Ausgangs-FeV1 trotzdem mit Resektibilität vereinbar, wenn das vorgesehene Resektat nicht mehr an der Perfusion bzw. Ventilation teilnimmt.⁽⁹⁰⁾

VO2max: maximale Sauerstoffaufnahme

Der VO2max – Wert ist abhängig von Geschlecht, Alter und Körpergewicht, jedoch auch vom individuellen Trainingszustand. Ab dem 25. Lebensjahr beginnt die VO2 max. zu sinken um im Alter von 60 Jahren nur ein Drittel des Maximalwertes zu betragen.⁽⁵⁸⁾

Für eine Lungenresektion sollte die VO2 max. idealer Weise mindestens 20 ml/kg/min betragen. Wenn der Wert unter 10 ml/kg/min liegt, ist ein resektiver Eingriff an der Lunge nicht zulässig. In intermediären Fällen wird zusätzlich die zu erwartende Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid bewertet.⁽⁸⁸⁾

2.1.1.2 Chirurgische Verfahren:

Minimal resection:

Eine minimal resection ist gleichbedeutend mit einer Segmentresektion bzw. einer Keilresektion und wird z.B. bei Patienten durchgeführt, bei denen eine Pneumonektomie oder eine Lobektomie aus funktionellen Gründen nicht möglich ist.⁽²⁰⁾

Der Unterschied zwischen den beiden Resektionsvarianten besteht darin, dass bei einer Segmentresektion, ein anatomisches Segment, bei einer Keilresektion dagegen das tumortragende Areal ohne Rücksicht auf Segmentgrenzen „keilförmig“ entfernt wird.

Die Segmentresektion ist technisch aufwändig und erfordert gute Kenntnisse der Segmentanatomie.^{(102) (46) (78)}

Wegen der vergleichsweise hohen Lokalrezidivwahrscheinlichkeit stellt die Minimalresection für Bronchuskarzinome nur eine Ausweichvariante dar.⁽⁹⁰⁾

Am häufigsten wird das Verfahren bei Metastasen, benignen Tumoren, entzündlichen Erkrankungen bzw. diagnostischen Probeentnahmen angewandt.^{(102) (9) (111)}

Lobektomie:

Bei diesem Verfahren wird ein Lobus d.h. ein Lappen der rechten oder linken Lunge entfernt. Die Lobektomie stellt das Standardverfahren für die Resektion des Bronchialkarzinoms dar.⁽⁷⁷⁾

Funktionell ist dafür eine FeV1 von mindestens 1,5 Litern erforderlich.⁽¹¹²⁾ Technisch werden die tributäre Vene, die zuführenden Äste der Arteria pulmonalis und der Bronchus separat dargestellt, mit dem mechanischen Nahtgerät verschlossen und peripher durchtrennt. Auch das Ligamentum pulmonale sowie allfällige parenchymatösen Verbindungen zwischen den Lobi werden durchtrennt.^{(102) (46)}

Bronchoplastik/Angioplastik:

Eine Bronchoplastik wird dann angewendet, wenn aufgrund der Tumorlokalisierung bzw. Tumorausdehnung eine „klassische“ Lobektomie nicht erfolgen kann oder wenn ein Patient nicht die notwendigen funktionellen Reserven für eine konventionelle Resektion aufweist.^{(102) (76)} Dabei wird der tumortragende Lappen typischerweise mit einer Bronchus- bzw. Gefäßmanschette reseziert, und die Bronchus- bzw. Gefäßstümpfe End-zu-End miteinander anastomosiert.⁽²³⁾

In anderen Fällen, wo eine klassische Naht des Bronchus bzw. Gefäßes nicht möglich ist, werden Kipp-Plastiken oder die Implantation von Patches aus gestieltem autologen Material (am Bronchus) bzw. von synthetischem Material (Gefäße) vorgenommen. Postoperativ sind routinemäßige bronchoskopische Kontrollen der Nahtstellen erforderlich.⁽⁷⁸⁾
(57)

Pneumonektomie:

Ein gesamter Lungenflügel wird entfernt. Dies ist erforderlich, wenn der Tumor entweder so weit zentral liegt, dass auch durch broncho- oder angioplastische Methoden keine

Parenchymerhaltung möglich ist, oder wenn ein Tumor beide oder (im Fall der rechten Lunge) alle drei Lungenlappen weitreichend infiltriert. Arteria pulmonalis, Vena pulmonalis superior und inferior, sowie der Hauptbronchus werden zentral nach mechanischer Naht abgesetzt. Der Bronchusstumpf wird zur Vermeidung einer Heilungsstörung mit vitalem Gewebe (z.B. Pleura, gestieltes Perikard) gedeckt. Um die Resektion technisch zu ermöglichen, kann es nötig sein auch das Perikard zu eröffnen. Für eine Pneumonektomie sollte die FeV1 mindestens 2,5 Liter betragen.^{(53) (102) (95)}

Zentrale Erweiterung:

Die Indikation für eine zentrale Erweiterung der Resektion wird dann gestellt, wenn das Bronchialkarzinom auch auf benachbarte Organe wie z.B. den Perikard, linken Vorhof, Ösophagus oder große Gefäße übergreift.⁽³⁶⁾

In komplexen Verfahren, oft auch unter Anwendung der Herzlungenmaschine, wird die tumortragende Lunge aus den zentralen Strukturen exzidiert, und die Rekonstruktion vorgenommen.⁽⁸⁶⁾

Thoraxwandresektion:

Eine Thoraxwandresektion kommt zum Tragen, wenn ein Bronchuskarzinom in Thoraxwand bzw. Zwerchfell infiltriert. Dabei werden die betroffenen Rippen und die dazugehörige Zwischenrippenmuskulatur en bloc mit der tumortragenden Lunge reseziert. Der dadurch entstandene Defekt der Brustwand wird mit einem Kunststoffnetz und vitalem Weichteilgewebe (meist gestielte Muskellappen) verschlossen. Das Zwerchfell kann nach Teilresektion entweder direkt genäht, oder durch einen flüssigkeitsdichten Patch (z.B. Gore- Tex) verschlossen werden.^{(90) (95) (92)}

IORT:

IORT bedeutet intraoperative Radiotherapie und zählt zu der Strahlentherapie, mit dem Vorteil, dass die im Bereich des Strahlungsgebiets liegenden, gesunden Strukturen optimal geschont werden können.⁽⁷⁷⁾

Der tumortragende Lungenabschnitt wird über Thorakotomie exponiert, das tumortragende Areal durch Aufsetzen eines Plexiglaskegels von der Umgebung isoliert. Zur additiven Abschirmung der Umgebung werden Aluminiumplatten verwendet. Auf diese Weise mit einer sehr hohen Einzeldosis (bis zu 10-mal so hoch, wie eine übliche Einzeldosis) bestrahlt werden, ohne benachbarte Organe zu schädigen.^{(98) (102) (74)}

Danach wird der Thorax wieder verschlossen. Postoperativ wird eine normal fraktionierte, externe Bestrahlungsserie angeschlossen. Eine IORT wird in Betracht gezogen werden, wenn bei einem Bronchialkarzinompatienten eine Resektion des aus funktionellen Gründen nicht möglich ist.^{(64) (102)}

Mediastinale Lymphadenektomie:

Die komplette mediastinale Lymphadenektomie wird als Standardverfahren bei allen resektiven Verfahren bei Bronchialkarzinomen durchgeführt, und dient sowohl dem exakten Staging, als auch der locoregionären Rezidivprophylaxe.^{(94) (90)}

2.1.2 Begleiterkrankungen:

COPD: (chronic obstructive pulmonary disease)

Die COPD besteht in einer chronischen Entzündung der Bronchien. Die unter anderem resultierende Schleimhautschwellung führt zu einem Ventilmechanismus, der die Inspiration zulässt, jedoch ein Hindernis bei der Expiration darstellt. Dadurch entsteht eine Überblähung der Lunge.^{(32) (87) (60)}

Klinisch besteht Dyspnoe, reichlich Expectorations von zähem Schleim und Husten.

Von einer COPD stricht man, wenn die betroffene Person an zwei hintereinander folgenden Jahren, für mindestens drei Monate pro Jahr, an den meisten Tagen hustet und Auswurf hat. Symptome höhergradiger COPD sind wiederkehrende Lungeninfekte und Gewichtsverlust.⁽³²⁾

Die Stadieneinteilung der COPD in „leicht, mittel, schwer, sehr schwer“ erfolgt hauptsächlich nach dem FeV1/FVC (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde/forcierte vitale Kapazität) – Quotienten. Je niedriger die Werte, desto höher das Stadium.⁽³²⁾

KHK: (Koronare Herzkrankheit)

Bedingt durch arteriosklerotische Veränderungen sind die Koronararterien verengt. Dieser Umstand führt zu einer vermehrten Beanspruchung des Herzmuskels und mit

fortschreitender Dauer entwickeln sich eine Herzinsuffizienz und Sauerstoffminderversorgung des Herzmuskels.⁽⁹⁷⁾

Infolge der erhöhten kardialen Belastung intra- und postoperativ stellt eine KHK einen Risikofaktor für Komplikationen während oder nach Lungenresektionen dar.^{(90) (63)}

PAVK: (Periphere arterielle Verschlusskrankheit)

PAVK betrifft die arteriellen Gefäße der Extremitäten und ist charakterisiert durch arteriosklerotische Veränderung und in weiterer Folge durch Verschlüsse der Gefäße. Bei Patienten mit PAVK ist jedoch die schlechte Perfusion meist nicht auf die Extremitäten beschränkt, sondern betrifft meist auch andere Körperregionen.⁽⁹³⁾

2.1.3 Komplikationen:

Mukostase:

Aufgrund gestörter Abflussmechanismen, z.B. infolge einer zirkulären bronchialen Anastomose oder durch schmerzbedingt erschwertes Expectoration kann es zu einer intrabronchialen Ansammlung von Schleim kommen. Aggraviert wird die Situation durch die bei vielen Patienten mit Bronchialkarzinom vorbestehende COPD. Gelingt es nicht, durch antiobstruktive oder mukolytische Maßnahmen eine Expectoration zu erzielen, müssen regelmäßige fiberbronchoskopische Bronchialtoiletten so lange durchgeführt werden, bis ein spontanes Abhusten möglich ist.⁽⁵³⁾

Postoperativer Chylothorax:

Ein Chylothorax entsteht, wenn Chylus-hältige Lymphe aus dem Bauchraum über den Ductus thoracicus oder dessen Nebenäste in den Pleuraraum übertritt. Dies kann in Folge einer unbemerkten, intraoperativen Läsion der betreffenden Lymphgefäße vor allem nach Resektion großer, zentraler Tumoren geschehen. Die in die Pleura abgesonderte Chylusmenge pro Tag kann bis zu mehreren Litern betragen.^{(72) (9)}

Die Therapie besteht einerseits in der Ernährungsumstellung auf mittelkettige Triglyceride (sogenannte MCT-Diät), die nicht den Chylusfluss fördern, andererseits in Re-Drainage bzw. Belassen einer liegenden Drainage. Kommt der Chylusfluss nicht spontan zum Stehen, muss eventuell über Re-Thoractomie der Ductus thoracicus verschlossen werden.

^{(9) (108)}

Postoperatives Pleuraempyem:

Ein Pleuraempyem ist die Ansammlung von Eiter innerhalb des Pleuraspalts als Folge einer Entzündung der Pleura visceralis bzw. parietalis. Postoperativ entsteht es nur selten durch intraoperative Verschleppung von Keimen in die Pleurahöhle.⁽¹⁶⁾

Die häufigste Ursache ist eine chronische Fistel aus der Lungenoberfläche bzw. aus dem Bronchusstumpf, die zweithäufigste stellt eine bis in den Pleuraspalt reichende Wundheilungsstörung („Platzthorax“) dar.^{(23) (62) (109)}

Die Therapie beinhaltet praktisch immer eine Re-Operation (Drainage oder Re-Thorakotomie).^{(16) (9)}

Postoperativer Pneumothorax:

Bei einem Pneumothorax befindet sich Luft im Pleuraspalt, der pleurale Unterdruck ist dabei aufgehoben, die Lunge kollabiert zum Teil oder vollständig. Die Luft kann postoperativ von außen (z.B. über ein defektes Drainagesystem), viel häufiger aber von innen über noch nicht verheilte Fisteln an der Lungenoberfläche oder Fisteln am Bronchus in die Pleurahöhle eindringen. Die Therapie besteht in der Re-Drainage bzw. eventuell in einer Re-Thorakotomie.^{(29) (13) (62) (25)}

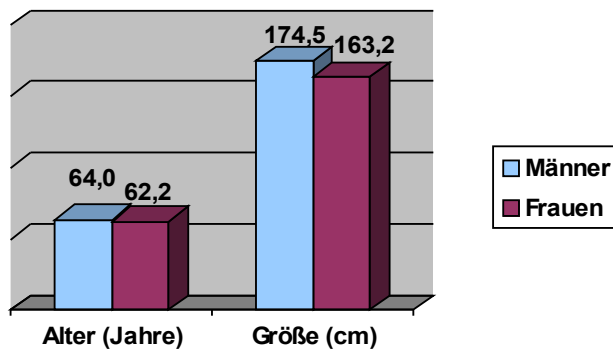
3 ERGEBNISSE:

3.1 Allgemeines:

Für diese Studie wurden die Daten von insgesamt 405 Patienten, in einem Zeitraum von fünf Jahren, herangezogen. In diesem Patientenkollektiv waren 260 männliche und 145 weibliche Patienten. Bei der Ergebnisauswertung zeigte sich, dass die in die Studie integrierten Frauen im Durchschnitt jünger und kleiner waren, als die männlichen Studienteilnehmer. (Abb. 10) Im Vergleich zu den männlichen Patienten, hatten die weiblichen Patienten niedrigere Werte bei den Funktionsparametern FeV1 und Vo2max. (Abb. 11 und 12)

Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 64,0 Jahren und bei 62,2 Jahren bei den Frauen. (Standardabweichung: Männer/Frauen: 9,1/10,2 Jahre).

Abbildung 10: Durchschnittsalter- und gröÙe der Patienten



Die männlichen Patienten waren mit durchschnittlichen 174,5 cm größer als die Frauen mit 163,2 cm. (Standardabweichung: Männer/Frauen: 6,7/6,2 cm).

3.2 Funktionsparameter:

Das FeV1 und VO₂ max der Frauen lag mit 2115,6 Litern bzw. 17,2ml/kg/min unter dem der Männer mit 2596,4 Litern bzw. 18,8 ml/kg/min. (Standardabweichung: Männer /Frauen: 653,3/440,7 Liter bzw. 5,1/4,1 ml/kg/min). (Abb. 11 und 12)

Abbildung 12: Vo2max: Männer und Frauen

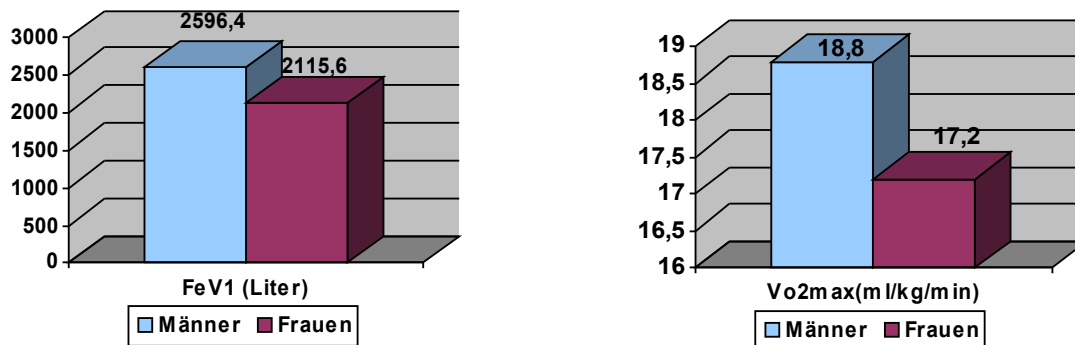


Abbildung 11: FeV1: Männer und Frauen

3.3 Gender und Komplikationen:

Dieser Teil der statistischen Auswertung bezieht sich auf die folgenden möglichen postoperativen Komplikationen:

- Nachblutung,
- Reoperation,
- Pneumonie,
- Wundheilungsstörung,
- Embolie,
- perioperativer Exitus.
- Chylothorax,
- Mucostase,
- Pleuraempyem,
- Thrombose,
- Myokardinfarkt,

Von 145 weiblichen Patienten hatten 51 eine postoperative Komplikation, wogegen von 260 männlichen Patienten 140 einen komplikativen Verlauf zeigten. Bei sieben von neun ausgewerteten Komplikationen, hatten die weiblichen Patienten eine niedrigere Häufigkeitsrate, als die männlichen Bronchialkarzinompatienten. Die postoperativen Komplikationen Thrombose und Embolie traten bei den Frauen häufiger auf als bei den Männern. Insgesamt war eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer postoperativen Komplikation bei dem männlichen Patientenkollektiv zu verzeichnen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich dabei bei der Inzidenz von Mucostase, die bei Frauen signifikant seltener war (p 0,027). Mit 95 Fällen war die Mucostase die häufigste Komplikation, gefolgt von Reoperation ($N=38$) und Pneumonie ($N=18$). Die restlichen Komplikationen unterscheiden sich in der Inzidenz nur unwesentlich voneinander. Bei keinem Patienten trat ein postoperativer Chylothorax auf und es kam auch zu keinem perioperativen Exitus innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen.

3.3.1 Gender und Reoperationen:

Die Notwendigkeit einer Reoperation bzw. einer Pneumothorax-Re-Drainage bestand bei den Frauen seltener, als bei den Männern. Auch bei der durchschnittlichen Dauer einer postoperativen Drainage hatten die Frauen eine kürzere Verweildauer.

Die männlichen Patienten hatten im Durchschnitt 0,14 Reoperationen und die weiblichen Patienten 0,06 Reoperationen. (Standardabweichung: Männer/Frauen: 0,41/0,23). (Abb.13) Die durchschnittliche Drainagedauer war bei den Männern mit 7,6 Tagen etwas höher als bei den Frauen mit 6,9 Tagen. (Standardabweichung: Männer/Frauen: 4,1/3,4 Tage). (Abb. 14)

Abbildung 13: Häufigkeit: Reoperation und Pneumothrax-Re-Drainage

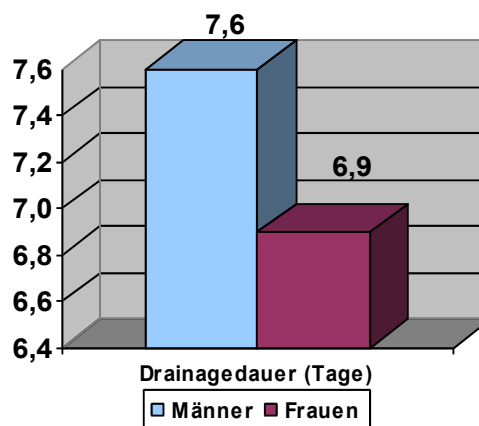
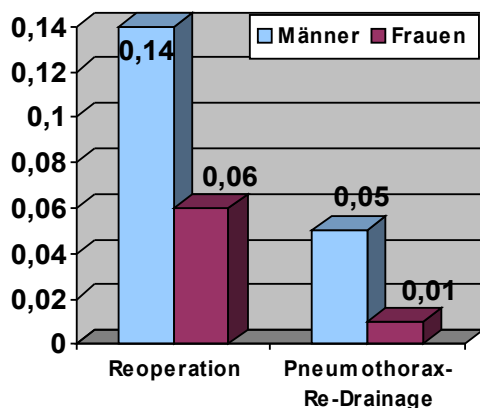


Abbildung 14: Drainagedauer

Zu einer Pneumothorax - Re-Drainage kam es bei 0,05 Männern und 0,01 Frauen. (Standardabweichung: Männer/Frauen: 0,21/0,11). (Abb. 13)

3.3.2 Auflistung der Komplikationen im Detail:

Nachblutung:

13 von 405 Patienten hatten eine Nachblutung (11 Männer [4,2%] und 2 Frauen [1,4%]). (p 0,119)

Reoperation:

Bei 38 von 405 Patienten war eine Reoperation nötig (29 Männer [11,2%] und 9 Frauen [6,2%]). (p 0,102)

Mucostase:

Bei 95 von 405 Patienten kam es nach der Operation zur Mucostase (70 Männer [26,9%] und 25 Frauen [17,2%]). (p 0,027)

Pneumonie:

Bei 18 von 405 Patienten entwickelte sich eine Pneumonie (15 Männer [5,8%] und 3 Frauen [2,1%]). (p 0,083)

Pleuraempyem:

Bei 8 von 405 Patienten trat nach der Resektion ein Pleuraempyem auf (6 Männer [2,3%] und 2 Frauen [1,4%]). (p 0,520).

Wundheilungsstörung:

5 von 405 Patienten hatten eine postoperative Wundheilungsstörung (3 Männer [1,2%] und 2 Frauen [1,4%]). (p 0,844)

Thrombose:

Bei 6 von 405 Patienten trat postoperativ eine Thrombose auf (2 Männer [0,8%] und 4 Frauen [2,8%]). (p 0,122).

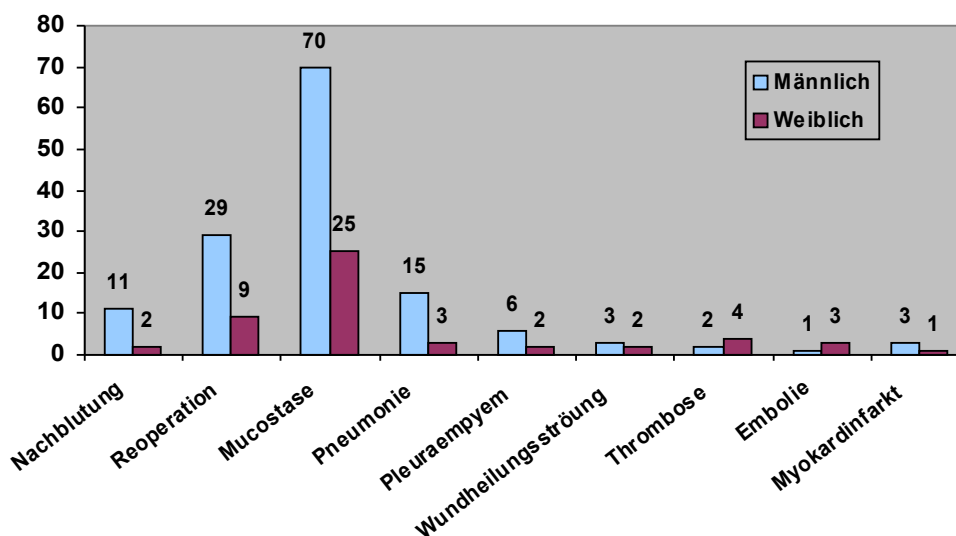
Embolie:

Eine postoperative Embolie entwickelten 4 von 405 Patienten (1 Mann [0,4%] und 3 Frauen [2,1%]). (p 0,100).

Myokardinfarkt:

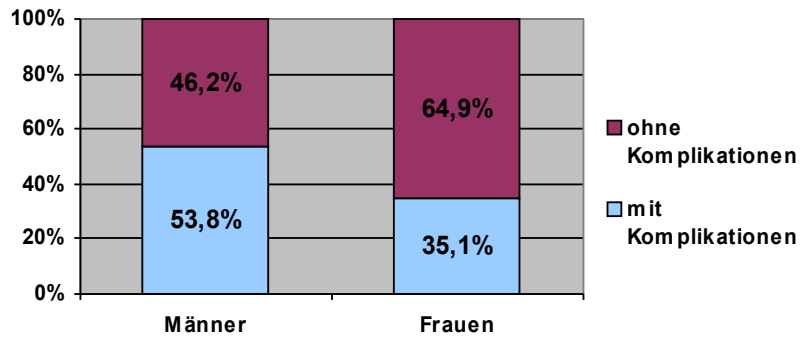
4 von 405 Patienten erlitten postoperativ einen Myokardinfarkt (3 Männer [1,2%] und 1 Frau [0,7%]). (p 0,651)

Abbildung 15: Gender und Komplikationen



Aus Abbildung 15 ist ersichtlich, dass die Anzahl der Fälle mit einer postoperativ aufgetretenen Mucostase, welche insgesamt die häufigste (N=95) Komplikation war, bei den männlichen Patienten höher ist. Außerdem ist bei den Komplikationen einer Reoperation, Pneumonie und Nachblutung ein zahlenmäßig häufigeres Vorkommen bei den Männern zu erkennen. Abbildung 15 zeigt auch, dass die Anzahl der Komplikationen, bis auf die der Thrombose und Embolie, bei dem männlichen Patientenkollektiv höher ist.

Abbildung 16: Geschlechtsspezifische Komplikationswahrscheinlichkeit



In Abbildung 16 wird die geschlechtsbezogene Wahrscheinlichkeit, für das Auftreten von postoperativen Komplikationen, dargestellt.

Des Weiteren ist aus der Abb. 16 ersichtlich, dass Männer mit 53,8%, im Vergleich zu den Frauen mit 35,1%, eine höhere postoperative Komplikationswahrscheinlichkeit haben.

Abbildung 17: Komplikationen in Prozentzahlen dargestellt

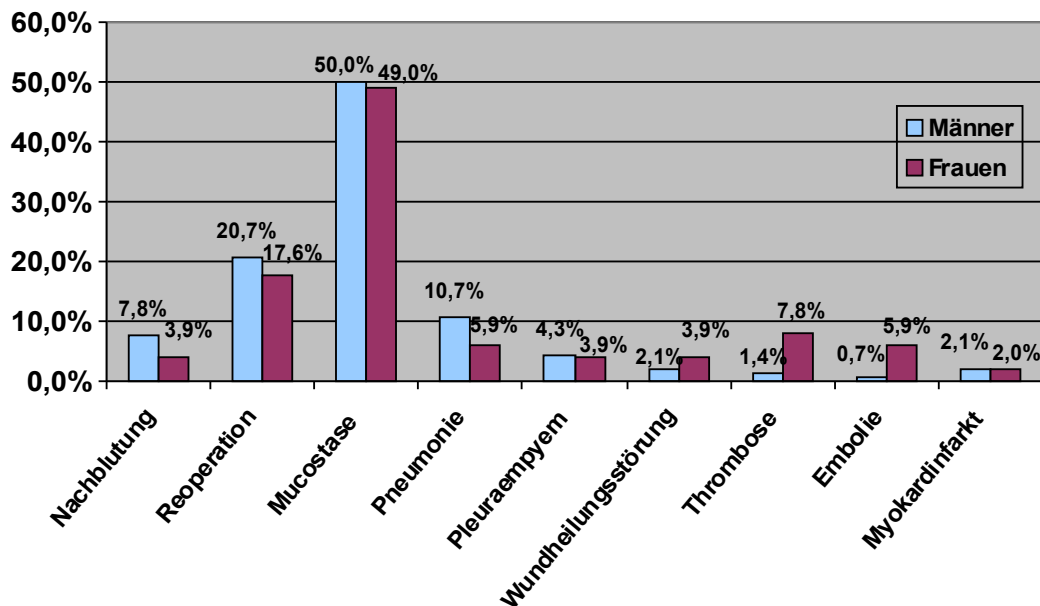


Abbildung 17 zeigt die Prozentzahlen der einzelnen Komplikationen, bezogen auf die Gesamtsumme der postoperativen Komplikationen des jeweiligen Geschlechts. Daraus ist zu entnehmen, dass dabei nur geringe Unterschiede zwischen den männlichen und weiblichen Patienten zu verzeichnen waren. Bei den männlichen resezidierten Bronchialkarzinompatienten ergibt sich dabei häufiger eine postoperative Nachblutung, Reoperation, Mucostase, Pneumonie, Pleuraempyem und ein Myokard-

infarkt. Dagegen lag bei dem weiblichen Patientenkollektiv häufiger eine postoperative Wundheilungsstörung, Thrombose und Embolie vor.

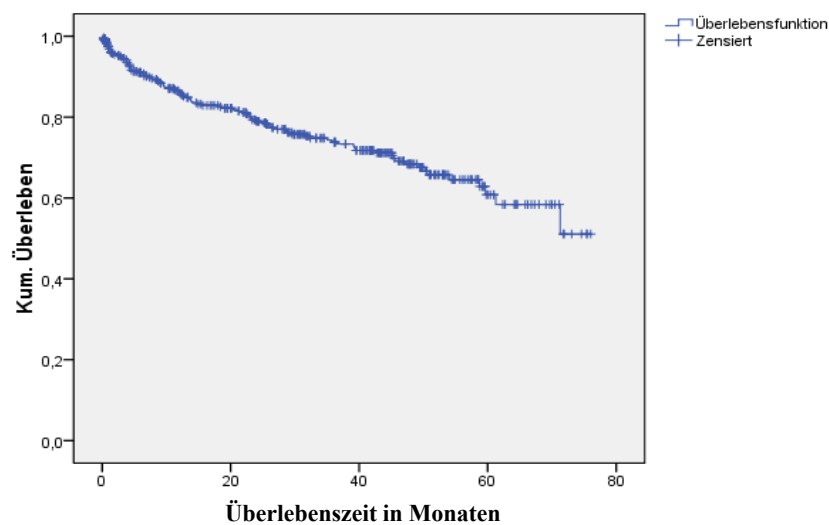
3.4 Überlebensfunktionen

3.4.1 Überlebenszeit gesamt:

Die mittlere Überlebenszeit des Gesamtkollektivs beträgt 55,5 Monate, mit einer unteren Grenze von 52,1 Monaten und einer oberen Grenze von 58,8 Monaten. (Abb. 18)

Die operierten weiblichen Bronchialkarzinompatienten hatten im Durchschnitt eine zwei Monate längere Überlebenszeit, als die männlichen Patienten. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant. (Abb. 19; p 0,220)

Abbildung 18: Überlebenszeit in Monaten



Die mittlere Überlebenszeit beträgt bei den männlichen Patienten 53,8 Monate, wobei die obere Grenze bei 57,9 Monaten und die untere Grenze bei 49,7 Monaten ist.

Bei den weiblichen Patienten lag die mittlere Überlebenszeit bei 55,8 Monaten, wobei die obere Grenze bei 60,9 Monaten lag und die untere Grenze bei 50,6 Monaten. (Abb. 20)

Abbildung 19: Überlebenszeiten: Männer und Frauen

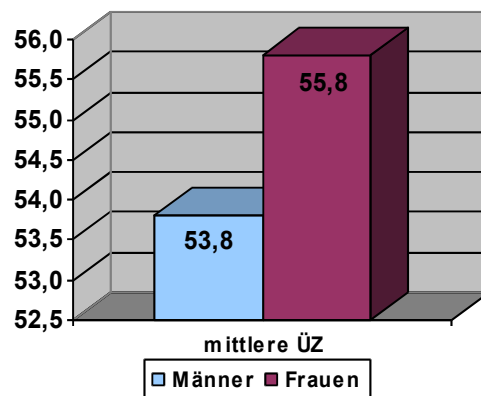
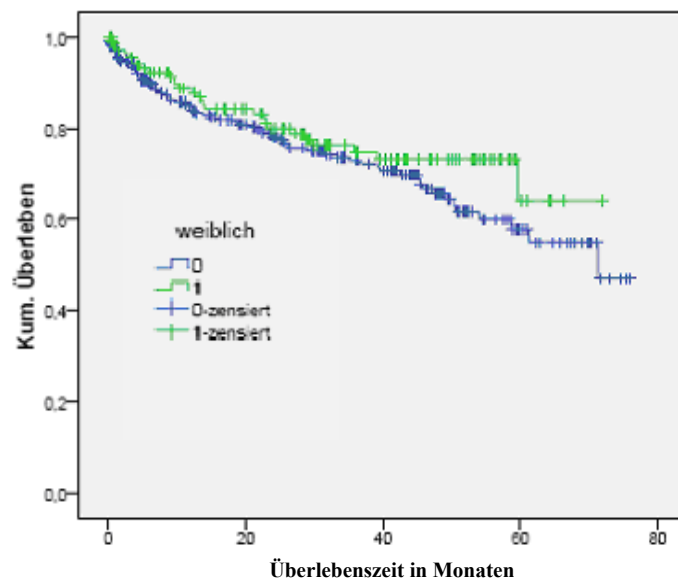


Abbildung 20: Mittlere ÜZ (Monate)

Bei einem p von 0,220 zeigte sich keine statistische Signifikanz, bezogen auf die mittlere Überlebenszeit bei weiblichen und männlichen resezierten Bronchialkarzinompatienten.

3.4.2 Überlebenszeit und Komplikationen:

Tabelle 2: Überlebenszeit und postoperative Komplikationen

	Gesamtzahl der Patienten	Ja/Nein	Verstorben/Lebt (zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle)	Mittlere ÜZ (Monate) bei vorliegen dieser Komplikation (untere/obere Grenze)	Mittlere ÜZ (Monate) bei nicht vorliegen dieser Komplikation (untere/obere Grenze)	p
Nachblutung	403	12/391	99/304	48,3 (34,5/62,1)	55,5 (52,1/58,9)	0,925
Chylothorax	403	0/403		Nicht berechnet	Nicht berechnet	
Reoperation	403	37/366	99/304	45,8 (35,0/56,6)	56,1 (52,6/59,6)	0,153
Mucostase	403	95/308	99/304	47,9 (41,0/54,8)	57,0 (53,0/60,7)	0,045
Pneumonie	403	18/385	99/304	41,1 (26,2/55,9)	56,0 (52,6/59,4)	0,134
Pleuraempyem	403	8/395	99/304	33,4 (13,9/53,0)	55,9 (52,5/59,3)	0,028
Wundheilungsstörung	403	5/398	99/304	30,2 (21,1/39,3)	55,9 (52,6/59,3)	0,020
Thrombose	403	6/397	99/304	51,9 (40,8/63,0)	55,3 (52,0/58,7)	0,543
Embolie	403	4/399	99/304	42,7 (28,3/57,1)	55,5 (52,1/58,8)	0,985
Myokardinfarkt	403	4/399	99/304	43,3 (33,8/52,8)	55,6 (52,2/59,0)	0,606
Pneumothorax-Re-Drainage	403	14/389	99/304	44,8 (37,0/52,5)	55,2 (51,8/58,6)	0,265
Perioperativer Exitus	405	0/405		Nicht berechnet	Nicht berechnet	

3.4.3 Einfluss von Komplikationen auf die Überlebenszeit:

Tabelle 2 kann man entnehmen, dass die Komplikationen Mucostase (p 0,045), Pleuraempyem (p 0,028) oder Wundheilungsstörung (p 0,020) die mittlere Überlebenszeit statistisch signifikant verringern. Bei einer Mucostase handelt es sich dabei um einen Unterschied von 9,1 Monaten, beim Pleuraempyem von 22,5 Monaten und bei Entwicklung einer Wundheilungsstörung von 25,7 Monaten. (Abb. 21)

Abbildung 21: Mittlere Überlebenszeit mit/ohne Komplikation

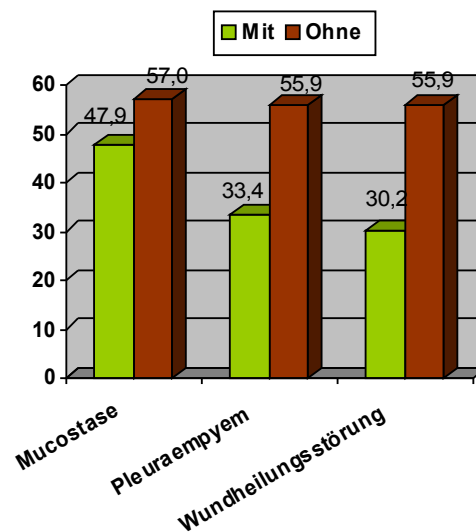


Abbildung 22: ÜZ: mit und ohne Mucostase

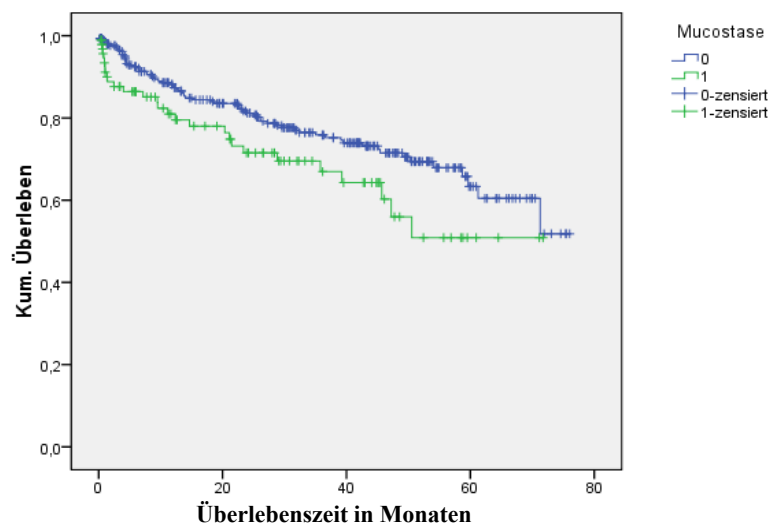
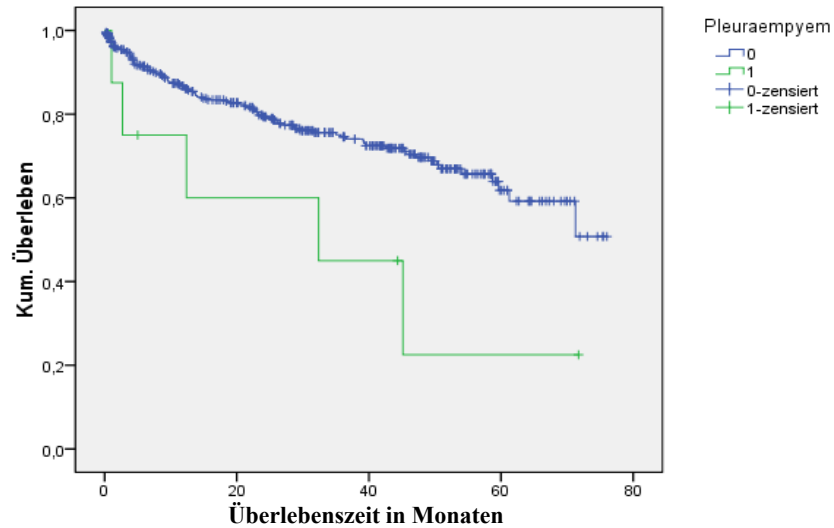


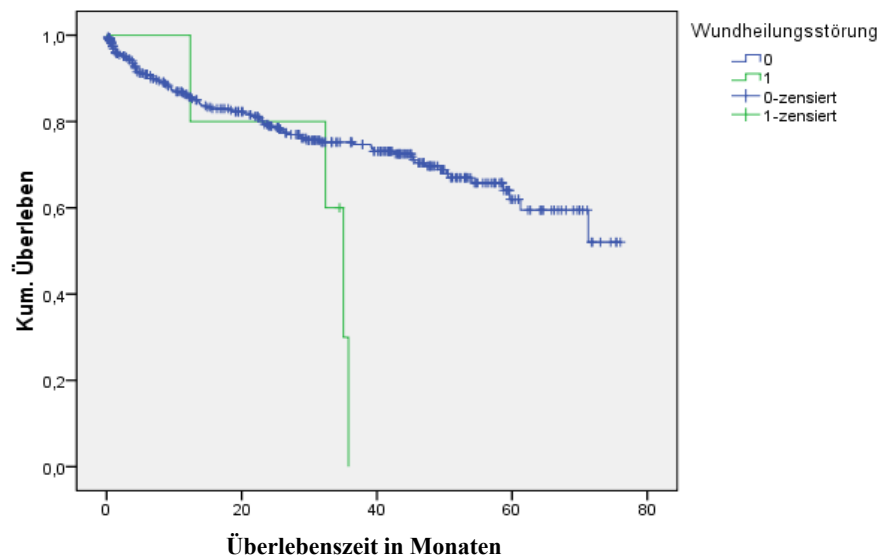
Abbildung 22 ist zu entnehmen, dass die mittlere Überlebenszeit bei den Patienten mit Mucostase 47,9 Monate beträgt und ohne diese Komplikation 57,0 Monate. ($p=0,045$)

Abbildung 23: ÜZ mit/ohne Pleuraempyem



Bei Entwicklung eines Pleuraempyems beträgt die mittlere Überlebenszeit 33,4 Monate und ohne Pleuraempyem 55,9 Monate ($p=0,028$). (Abb. 23)

Abbildung 24: ÜZ mit/ohne Wundheilungsstörung



Beim Vorliegen einer Wundheilungsstörung beträgt die mittlere ÜZ 30,2 Monate und ohne diese Komplikation liegt sie bei 55,9 Monaten. ($p=0,020$) (Abb. 24)

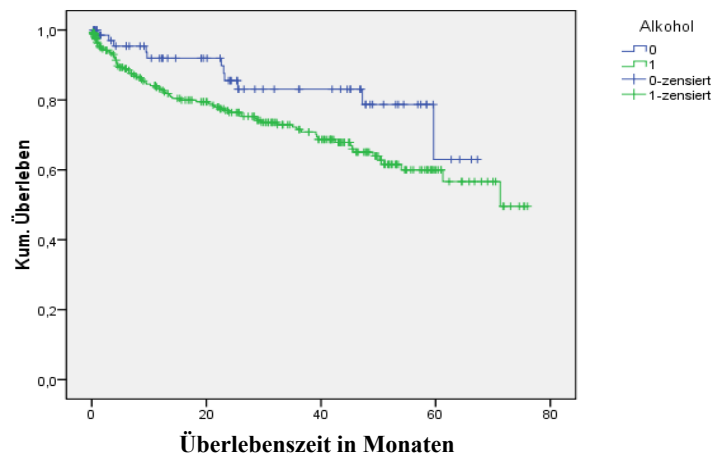
3.4.4 Überlebenszeiten und Risikofaktoren:

Tabelle 3: Überlebenszeit und Risikofaktoren

	Gesamtzahl der Patienten	Ja/Nein	Verstorben/ Lebt (zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle)	Mittlere ÜZ (Monate) bei positiver Anamnese (untere/obere Grenze)	Mittlere ÜZ (Monate) bei negativer Anamnese (untere/obere Grenze)	p
Nikotin-anamnese	392	316/76	96/296	54,3 (50,0/58,1)	58,2 (51,9/64,5)	0,129
Alkohol	350	275/75	88/262	53,5 (49,5/57,6)	56,3 (50,6/62,0)	0,048
COPD	401	214/187	99/302	55,7 (51,3/60,2)	54,5 (49,4/59,5)	0,747
KHK	403	85/318	99/304	50,6 (43,4/57,8)	56,7 (52,9/60,4)	0,151
PAVK	403	38/365	99/304	59,0 (48,5/69,6)	55,0 (51,5/58,5)	0,513
Allergie	401	83/318	99/402	54,1 (46,8/61,4)	55,2 (51,5/59,0)	0,772

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, dass sich die mittlere Überlebenszeit nur bei positiver bzw. negativer Alkohol-anamnese statistisch signifikant unterscheidet. (p 0,048) Die übrigen untersuchten Risikofaktoren hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit.

Abbildung 25: Überlebenszeit bei positiver/negativer Alkohol-anamnese



Die mittlere Überlebenszeit beträgt bei Patienten die angegeben hatten regelmäßig Alkohol zu konsumieren (N= 275) 53,5 Monate, verglichen mit 56,3 Monaten bei Patienten, die einen Alkoholkonsum negiert hatten (N=75). (Abb. 25)

Außerdem wurde bei der präoperativen Anamneseerhebung und Untersuchung der in die Studie eingeschlossenen Patienten erhoben, dass 316 von 392 Patienten Zigaretten konsumieren bzw. in der Vergangenheit konsumiert haben.

Als Vorerkrankung hatten 214 von 401 Patienten eine COPD, 85 von 403 Patienten eine KHK und 38 von 403 Patienten eine PAVK. Eine Allergie wurde bei 83 von 401 Patienten erhoben. (Abb. 26)

Abbildung 26: Risikofaktoren

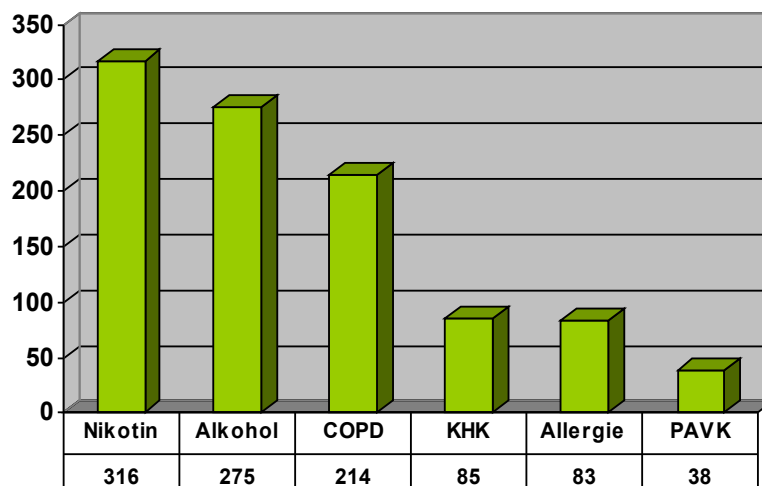


Abbildung 27: Risikofaktoren in Prozent

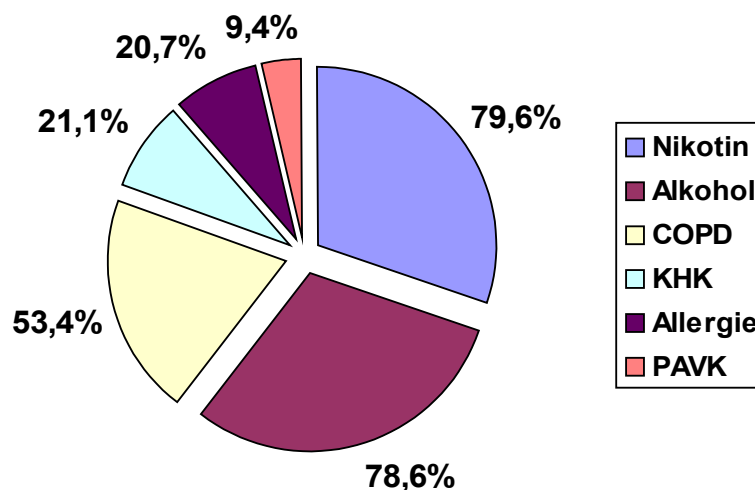


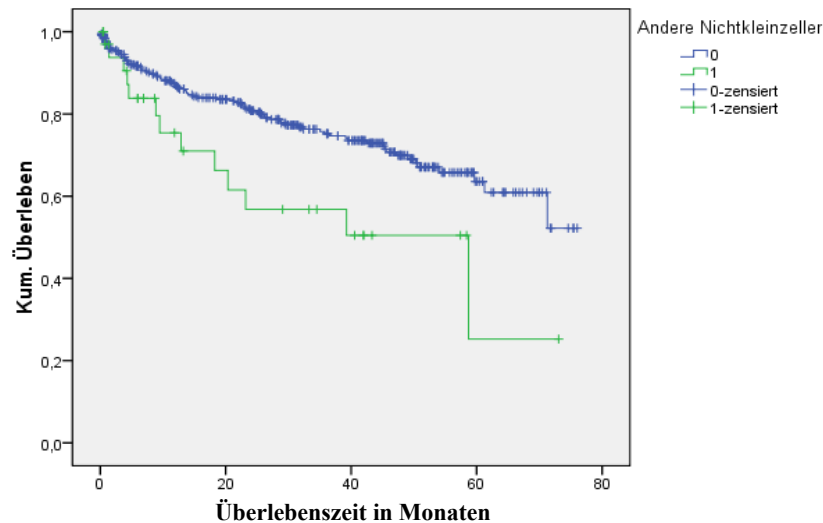
Abbildung 27 stellt die Häufigkeit der untersuchten Risikofaktoren in Prozentzahlen dar. Mit 81% war der Nikotinkonsum am häufigsten, knapp gefolgt von Alkoholkonsum. Mit 53% steht der Risikofaktor COPD an dritter Stelle.

3.4.5 Überlebenszeit und histologischer Karzinomsubtyp:

Tabelle 4: Überlebenszeit und Karzinomtyp

	Gesamtzahl der Patienten	Ja/Nein	Verstorben/Lebt (zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle)	Mittlere ÜZ (Monate) bei Vorliegen dieses Karzinomtyps (untere/obere Grenze)	Mittlere ÜZ (Monate) bei Nicht-Vorliegen dieses Karzinomtyps (untere/obere Grenze)	p
Plattenepithelkarzinom	403	121/282	99/304	53,0 (47,5/58,5)	55,8 (51,5/59,8)	0,633
Adenokarzinom	403	156/247	108/295	56,2 (51,2/61,3)	53,9 (49,8/57,9)	0,602
Andere Nichtkleinzeller	403	37/366	99/304	40,4 (28,6/52,3)	56,6 (53,1/60,0)	0,014
Pleomorphes Karzinom	403	14/389	99/304	41,2 (29,3/53,2)	55,5 (52,1/58,9)	0,863
Mischformen	403	54/349	99/304	53,4 (46,2/60,7)	54,9 (51,4/58,5)	0,468

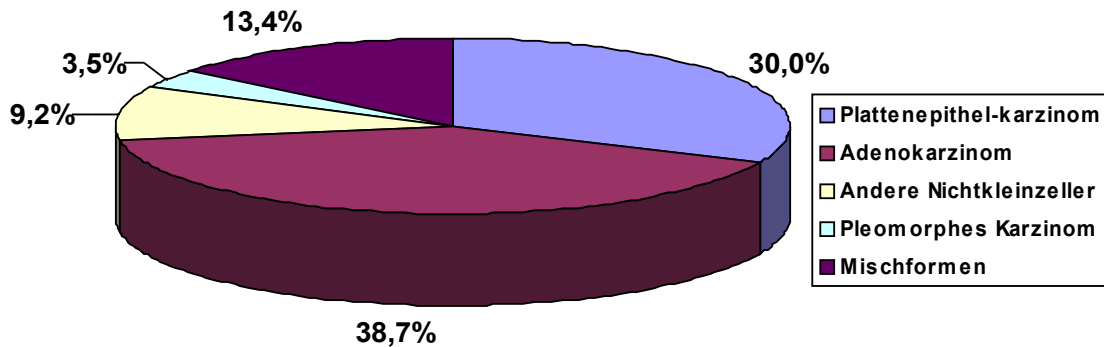
Abbildung 28: Überlebenszeit bei "andere Nichtkleinzeller"



Von 403 Patienten hatten 156 den histologischen Karzinomsubtypen Adenokarzinom. Ein Plattenepithelkarzinom wurde bei 121 Patienten diagnostiziert. Die histologisch verifizierten Mischformen und die Differenzierung eines pleomorphen Karzinoms waren bei 54 bzw. bei 14 Bronchialkarzinompatienten vorzufinden. Der Karzinomsubtyp „andere Nichtkleinzeller“ wurde bei insgesamt 37 Patienten erhoben. (Tabelle 4)

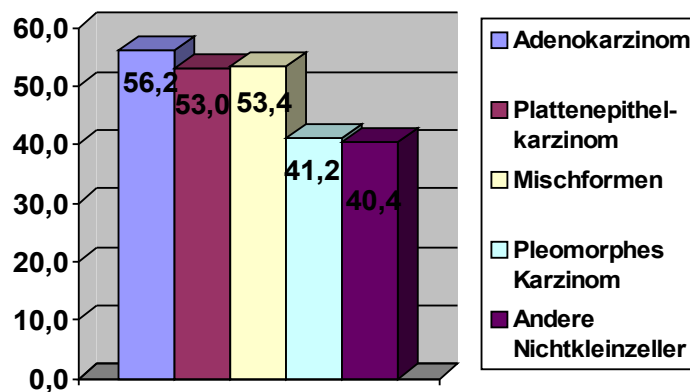
Eine statistische Signifikanz ($p=0,014$) fand sich bei dem Karzinomsubtypen „andere Nichtkleinzeller“. Bei Vorliegen beträgt die mittlere Überlebenszeit 40,4 Monate und bei Nichtvorliegen dieses Karzinomtyps 56,6 Monate. (Abb. 28) Die seltenen Nichtkleinzeller - Subtypen hatten somit eine schlechtere Prognose.

Abbildung 29: Histologische Karzinomsubtypen in Prozent



Aus der Abbildung 29 ist ersichtlich, dass das Adenokarzinom im untersuchten Kollektiv mit 38,7% der häufigste Karzinomtyp war, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit 30,0%.

Abbildung 30: Vergleichende Darstellung der mittleren ÜZ der jeweiligen Karzinomtypen (in Monaten)



In Abb. 30 werden die mittleren Überlebenszeiten aller Karzinomtypen graphisch dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass Patienten mit einem Adenokarzinom die höchste Überlebenszeit (56,2 Monate) hatten, wogegen die niedrigste Überlebenszeit (40,4 Monate) bei Patienten mit dem Karzinomsubtypen „anderen Nichtkleinzeller“ zu verzeichnen war. Das Plattenepithelkarzinom und die Karzinom-Mischformen hatten eine ähnliche mittlere Überlebenszeit von 53,0 bzw. 53,4 Monaten und beim Karzinomsubtyp „pleomorphes Karzinom“ ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 41,2 Monaten.

3.4.6 Überlebenszeit und Tumor Sub-stadien:

Tabelle 5: Überlebenszeit und Tumorstadium

	Gesamtzahl der Patienten	Ja/Nein	Verstorben/Lebt (zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle)	Mittlere ÜZ (Monate) bei Vorliegen dieser Tumorstadiums (untere/obere Grenze)	Mittlere ÜZ (Monate) bei Nicht-Vorliegen dieser Tumorstadiums (untere/obere Grenze)	p
Gesamt pT-Stadium – 0 pT-Stadium – 1 pT-Stadium – 2 pT-Stadium – 3 pT-Stadium – 3/4 pT-Stadium – 4 Tis	399	2 218 144 20 1 13 1		Nicht berechnet	Nicht berechnet	
Gesamt pN-Stadium – 0 pN-Stadium – 1 pN-Stadium – 2 pN-Stadium – 3 pN-Stadium – 4	396	223 112 59 1 1		Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,000
v-Stadium	396	64/332	96/300	45,4 (38,2/52,7)	56,6 (53,1/60,2)	0,195
I-Stadium	396	110/286	96/300	53,9 (47,9/60,0)	56,2 (52,3/60,0)	0,747
M-Stadium pulmo	396	10/386	96/300	48,9 (28,6/69,3)	55,8 (52,4/59,2)	0,803
M-Stadium pleura	396	21/375	96/300	46,0 (30,8/61,2)	56,0 (52,6/59,4)	0,619
Gesamt R-Stadium – 0 R-Stadium – 1 R-Stadium – 2	396	379 16 1		Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,404

In Tabelle 5 wurde die mittlere Überlebenszeit der Tumorstadien ermittelt. Bei v (Blutgefäßeinbruch), l (Lymphgefäßeinbruch), M-pulmo (Metastase im resezierten Lappen) und M-pleura (Pleurametastase an der resezierten Lunge), zeigten sich im Vergleich mit Patienten, die für dieses Sub-Stadium negativ waren, kein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Überlebenszeit. Als Einzelmerkmale hatten diese Faktoren somit keinen prognostischen Einfluss.

Des Weiteren ist aus Tabelle 5 ersichtlich, dass die Tumorstadien pT (N=399), pN (N=396) und R-Stadium (N=396) in den histologischen Befunden am häufigsten diagnostiziert wurden. Ein Einbruch in die Blutgefäße wurde bei 64 von 396 Patienten (16,2%) und ein Befall der Lymphgefäße bei 110 Patienten (27,8%) festgestellt. 10 von 396 Bronchialkarzinompatienten (2,5%) hatten im operativ entfernten Lungengewebe Metastasen und bei 21 Patienten (5,3%) waren Metastasen in der Pleura der resezierten Lungen zu finden. Bei insgesamt 17 von 396 Patienten war der Resektionsrand des entnommenen Lungparenchyms nicht tumorfrei. Davon hatten 16 Patienten (4,0%) ein R1-Stadium und 1 Patient (0,25%) ein R2-Stadium.

Abbildung 31: pN-Stadien in %

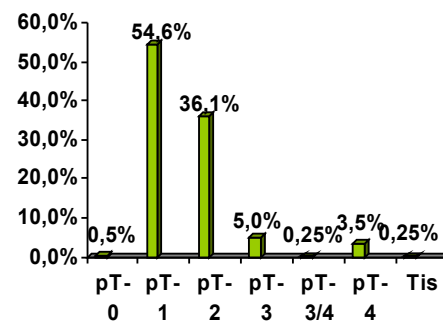
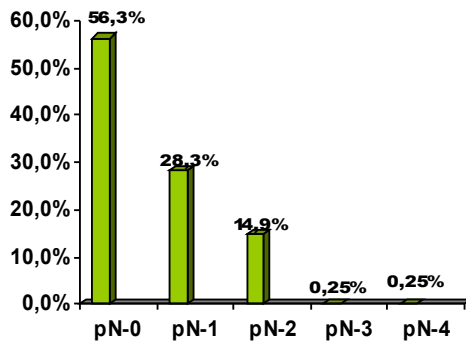


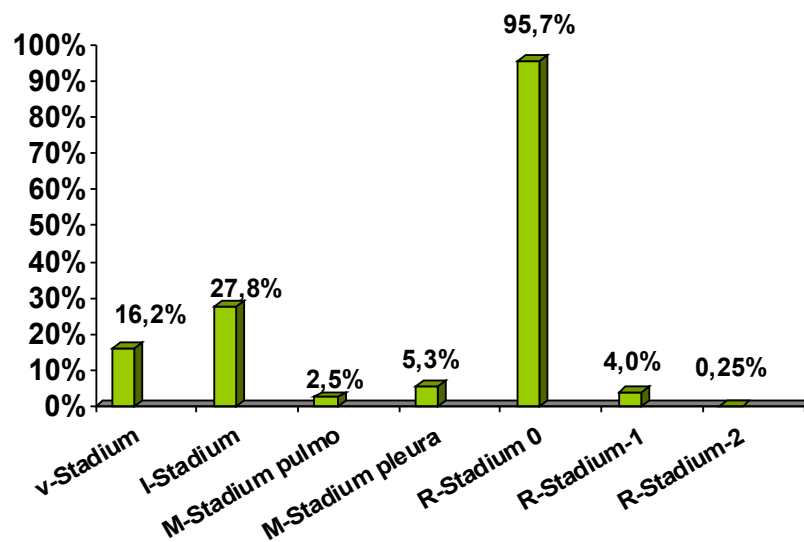
Abbildung 32: pT-Stadien in %

Aus Abbildung 31 ist ersichtlich, dass bei den N-Stadien, das pN-Stadium 0 mit 56,3% (N=223) am häufigsten vorlag. Ein pN-Stadium 1 hatten 28,3% (N=112), ein pN-Stadium

2 hatten 14,9% (N=59) und einen Anteil von jeweils 0,25% (N=1) hatten die pN-Stadien 3 und 4.

Abb. 32 lässt erkennen, dass das pT-Stadium 1 mit 54,6% (N=218) am häufigsten bei den T-Stadien vertreten war. Bei 36,1% (N=144) der Patienten wurde ein pT-2 Stadium diagnostiziert, das pT-3 Stadium bei 5,0% (N=20) der Bronchialkarzinompatienten und ein pT-4 Stadium hatten 3,5% (N=13) aller Patienten. Die Tumorstadien pT-3/4 und Tis wurden jeweils bei 0,25% (N=1) der Patienten festgestellt und ein pT-0 Stadium bei 0,5% (N=2).

Abbildung 33: Alle anderen Tumorstadien in %



Aus Abb. 33 ist ersichtlich, dass die Kategorien v, I, Mpulmo, Mpleura im Kollektiv selten vertreten waren. Bei 96% der Patienten gelang eine R0-Resektion.

3.4.7 Überlebenszeit und Art der Therapie:

Tabelle 6: Überlebenszeit und Therapie

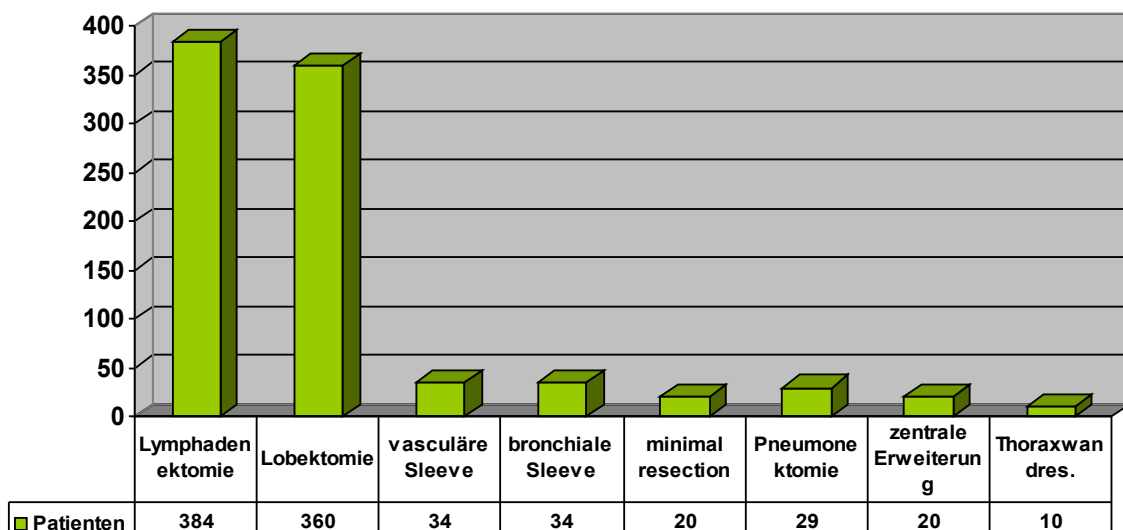
	Gesamtzahl der Patienten	Ja/Nein	Verstorben/Lebt (zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle)	Mittlere ÜZ (Monate) bei durchgeführter Therapie (untere/obere Grenze)	Mittlere ÜZ (Monate) bei nicht durchgeführter Therapie (untere/obere Grenze)	p
Präoperative Chemotherapie	402	46/356	99/303	41,6 (31,3/52,0)	57,4 (53,9/60,8)	0,003
Minimal Resection	403	20/383	99/304	46,3 (31,8/60,7)	55,9 (52,4/59)	0,241
Lobektomie	403	360/43	99/304	57,9 (54,5/61,3)	37,2 (26,7/47,7)	0,000
Sleeve resection bronchial	403	34/396	99/304	11,2 (0,0/26,0) Sleeve 1 37,0 (29,7/44,3) Sleeve 2	56,2 (52,8/59,7)	0,095
Sleeve resection vascular	403	34/369	99/304	9,0 (0,0/20,5) Angioplastik 35,9 (29,0/42,8) Sleeve 2	56,4 (52,9/59,8)	0,002
Pneumonektomie	403	29/374	99/304	42,6 (29,1/56,2)	56,8 (53,4/60,1)	0,003
Zentrale Erweiterung:	402	20/383	99/303	34,6 (23,7/45,5)	56,0 (52,6/59,4)	0,050
Thoraxwandresektion	403	10/393	99/304	36,8 (14,9/58,7)	55,7 (52,3/59,1)	0,117
IORT	403	6/397	99/304	14,5 (2,6/26,4)	56,1 (52,8/59,5)	0,000
Mediastinale Lymphadenektomie	403	384/19	99/304	56,7 (53,3/60,0)	27,3 (14,7/39,8)	0,000
Postoperative Chemotherapie	402	111/291	99/303	53,8 (47,9/59,8)	56,1 (52,2/60,1)	0,685
Postoperative Strahlentherapie	401	37/364	99/302	41,2 (31,0/51,3)	56,9 (53,4/60,4)	0,005

Die Auflistung der mittleren ÜZ in Bezug auf die angewandten Therapieoptionen hat gezeigt, dass unterschiedliche Optionen mit signifikant unterschiedlichen Überlebenszeiten in Verbindung stehen. (Tabelle 6)

In unserer Studie stellen die mediastinale Lymphadenektomie (N=384) und Lobektomie (N=360) mit Abstand die häufigsten chirurgischen Interventionen dar. Eine Lymphadenektomie wurde bei 95,3% der Patienten gemacht und eine Lobektomie bei insgesamt 89,3%. (Abb. 34)

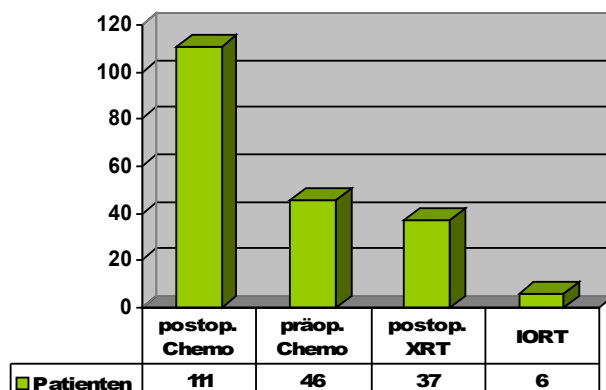
Eine vasculäre und bronchiale Sleeve Resektion wurde bei jeweils 8,4% der Patienten (N=34) angewendet, eine minimal resection (N=20) bei 4,9%, eine zentrale Erweiterung (N=20) des Eingriffs bei 4,9%, eine Pneumonektomie (N=29) bei 7,2% und eine Thoraxwandresektion (N=10) bei 2,5% der Bronchialkarzinompatienten. (Abb. 34)

Abbildung 34: Häufigkeitsangaben der Resektionsverfahren



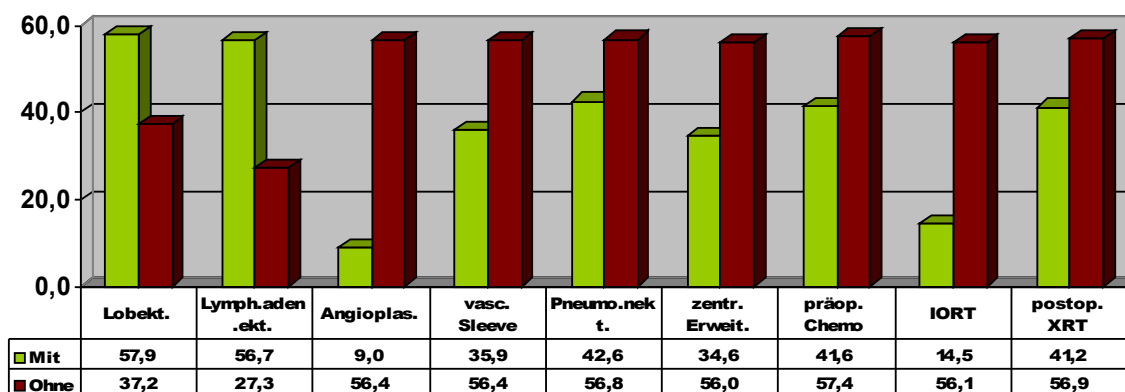
Bei der Auswertung der zusätzlichen Therapieoptionen stellte sich heraus, dass 27,6% der Patienten (N=111) einer postoperativen Chemotherapie erhalten haben. 11,4 % des Patientenkollektivs (N=46) erhielt eine präoperative Chemotherapie, 9,2% (N=37) eine postoperative Strahlentherapie und bei 1,5% erfolgte eine intraoperative Radiotherapie. (Abb. 35)

Abbildung 35: Häufigkeitsangaben der zusätzlichen Therapieoptionen



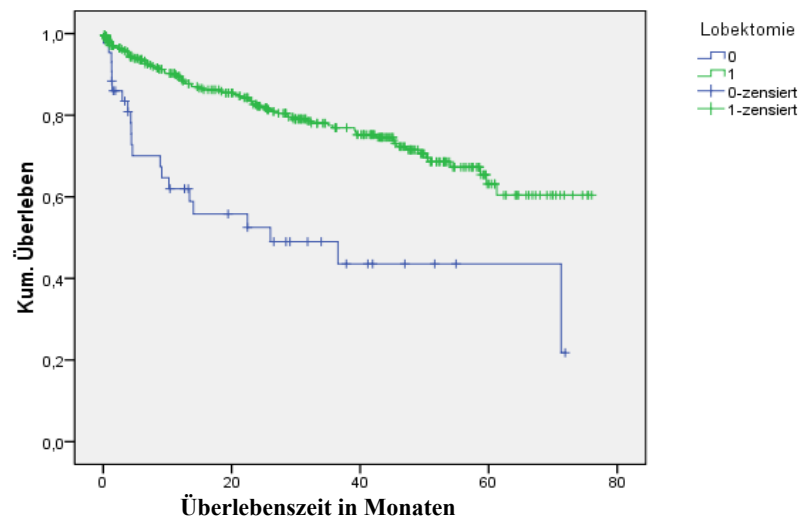
Die Gegenüberstellung der Überlebenszeit und den oben genannten Therapiemöglichkeiten ergab, dass die Durchführung einer Lobektomie und/oder einer kompletten mediastinalen Lymphadenektomie einen positiven Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit hatten. Beide Maßnahmen sind statistisch signifikant ($p < 0,0001$). (Tabelle 6 und Abb. 36)

Abbildung 36: Mittlere Überlebenszeit (Monate): mit/ohne Intervention



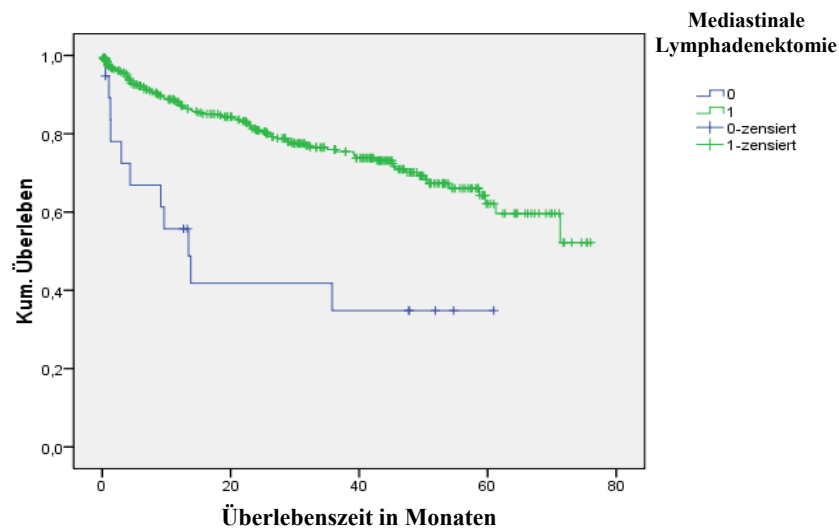
Ein statistisch signifikantes Ergebnis war auch bei der präoperativen Chemotherapie, einer Sleeve vascular, einer Pneumonektomie, einer zentrale Erweiterung, einer IORT und einer postoperativen Strahlentherapie festzustellen, jedoch hatten diese Maßnahmen keinen lebensverlängernden Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit. (Tabelle 6, Abb. und 36)
Keinen signifikanten Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit hatten hingegen die minimal resection, die Thoraxwandresektion und die postoperative Chemotherapie.

Abbildung 37: ÜZ mit/ohne Lobektomie



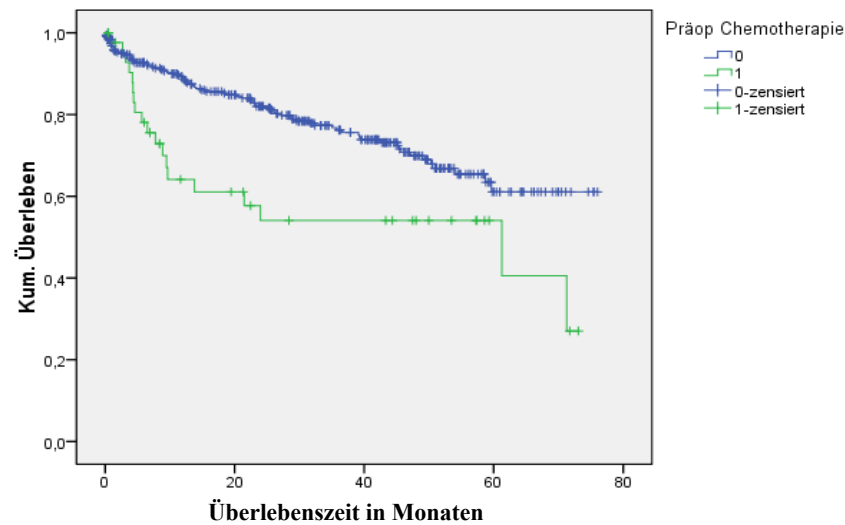
Eine Lobektomie erfolgte bei 89,3% der Patienten (N=360). Im Vergleich zu allen anderen Resektionsformen zeigt die Lobektomie ein signifikant besseres Ergebnis ($p < 0,0001$). Die mittlere ÜZ beträgt nach Lobektomie 57,9 Monate, nach anderen Resektionstypen 37,2 Monate. (Abb. 36, 37)

Abbildung 38: ÜZ mit/ohne mediastinale Lymphadenektomie



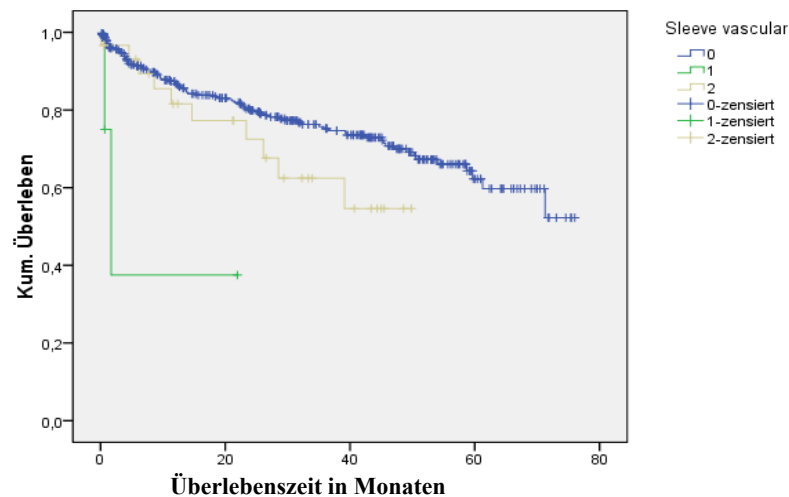
Bei 384 von 403 (95,3%) Patienten wurde eine komplette mediastinale Lymphadenektomie durchgeführt. Diese Patienten hatten eine mittlere ÜZ von 56,7 Monaten. Im Vergleich dazu hatten die Patienten ohne mediastinale Lymphadenektomie eine mittlere ÜZ von 27,3 Monaten ($p < 0,0001$; Abb. 36, 38).

Abbildung 39: Mittlere ÜZ mit/ohne präoperative Chemotherapie



Die mittlere ÜZ der Patienten nach präoperativer Chemotherapie beträgt 41,6 Monate und ohne diese 57,4 Monate ($p=0,003$; Abb. 39, 36). Allerdings befanden sich die präoperativ therapierten Patienten initial in einem höheren Tumorstadium.

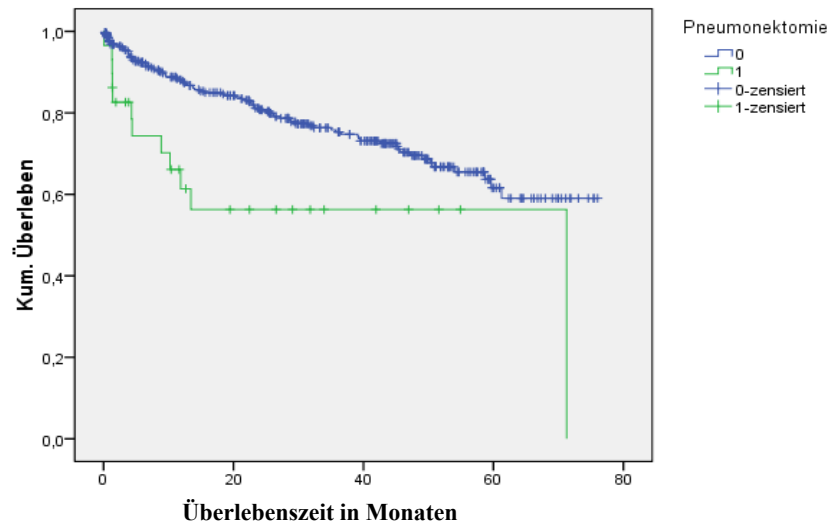
Abbildung 40: Mittlere ÜZ mit/ohne Sleeve resection vascular



Eine Angioplastik wurde bei 0,99% ($N=4$) und eine vasculäre Sleeve resection wurde bei 7,44% ($N=30$) der Patienten durchgeführt.

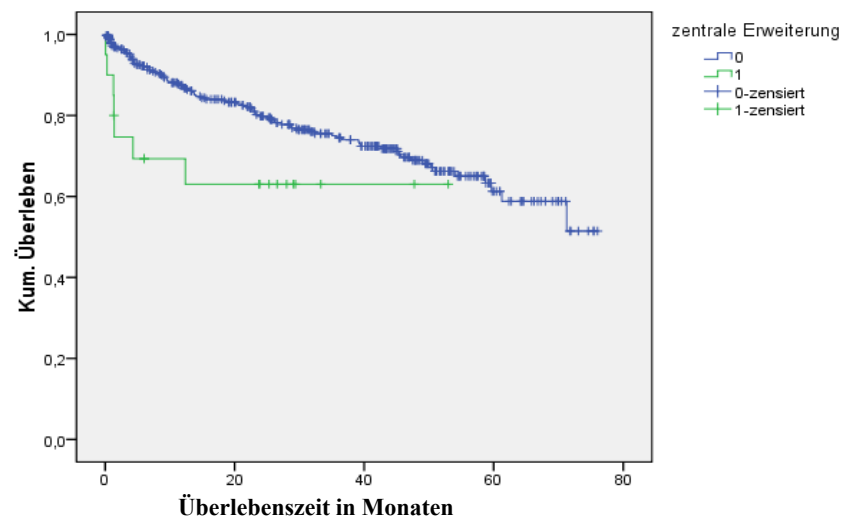
Bei Durchführung einer Angioplastik bzw. vasculärer Sleeve resection betrug die mittlere Überlebenszeit 9,0 bzw. 35,9 Monate. Im Vergleich dazu betrug die mittlere Überlebenszeit ohne jeglichen angioplastischen Eingriffe 56,4 Monate ($p=0,002$; Abb. 40, 36).

Abbildung 41: Mittlere ÜZ mit/ohne Pneumonektomie



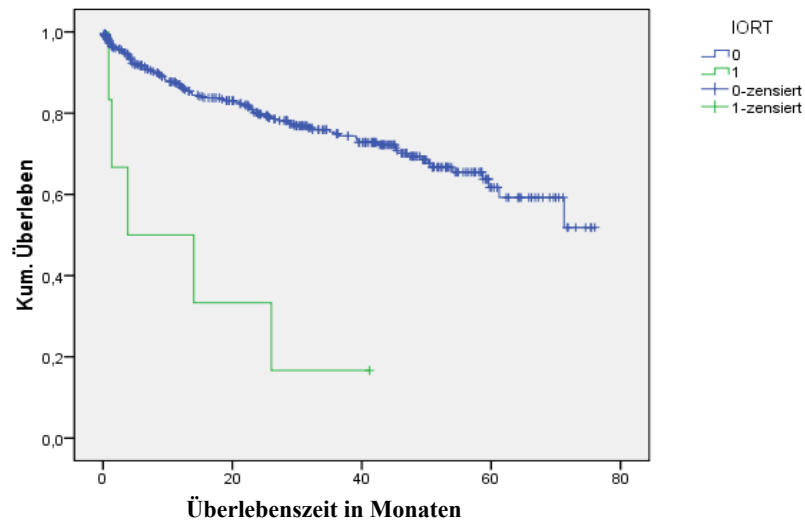
Bei 29 von 403 Patienten (7,2%) erfolgte eine Pneumonektomie. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit einer Pneumonektomie beträgt 42,6 Monate und ohne diese 56,8 Monate. ($p=0,003$; Abb. 41, 36).

Abbildung 42: ÜZ mit/ohne zentrale Erweiterung



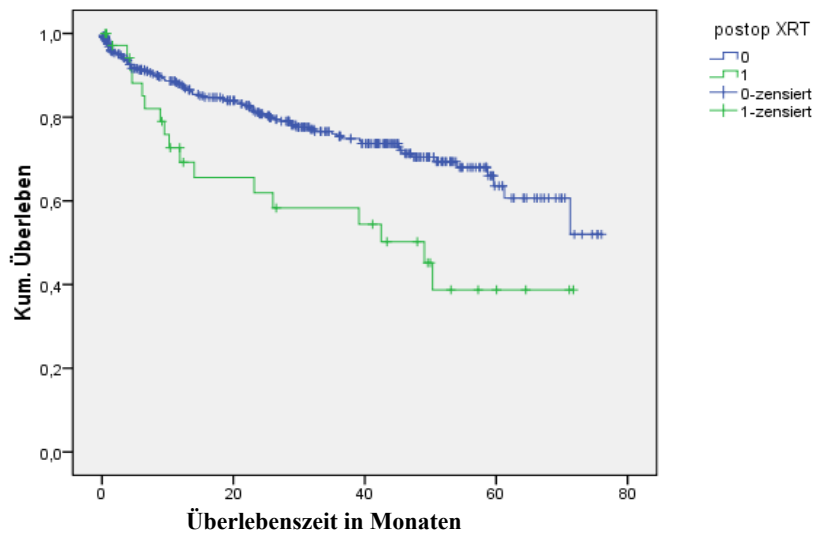
Bei 20 von 402 Patienten (4,9%), erfolgte eine zentrale Erweiterung des Eingriffs. Die mittlere Überlebenszeit betrug bei diesen Patienten 34,6 Monate. Patienten ohne eine zentrale Erweiterung hatten eine mittlere ÜZ von 56,0 Monaten ($p=0,050$; Abb. 42, 36).

Abbildung 43: ÜZ mit/ohne IORT



Eine intraoperative Radiotherapie (IORT) wurde bei 6 von 403 Patienten durchgeführt (1,5%). Diese Patienten hatten eine mittlere ÜZ von 14,5 Monaten, im Vergleich zu denen ohne eine IORT mit 56,1 Monaten ($p < 0.0001$; Abb. 43, 36).

Abbildung 44: ÜZ mit/ohne postoperative Strahlentherapie



37 von 401 Patienten (9,2%) erhielten eine postoperative Strahlentherapie. In diesem Fall betrug die mittlere ÜZ 41,2 Monate. Die Patienten ohne eine postoperative XRT hatten eine mittlere ÜZ von 56,9 Monaten ($p = 0,005$; Abb. 44, 36).

3.4.8 Überlebenszeit der Patienten mit und ohne ein Rezidiv:

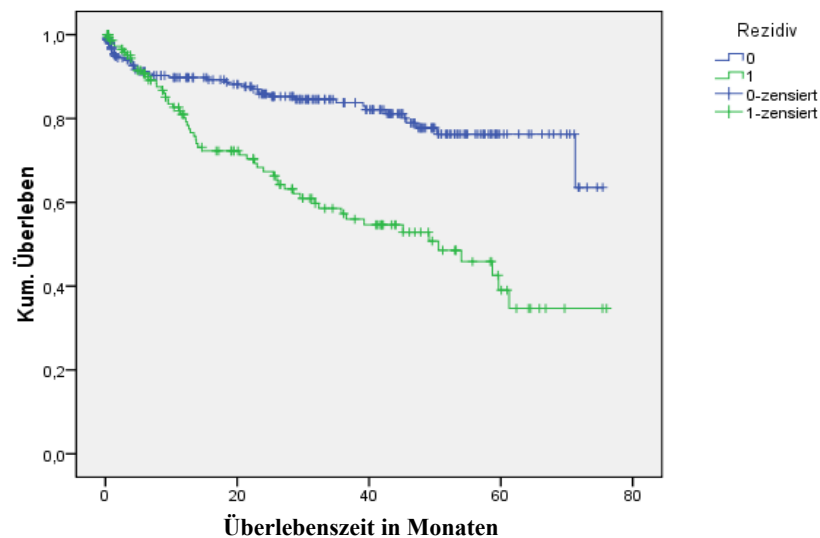
Bei 248 Patienten (61,7%) wurde kein Rezidiv diagnostiziert, davon sind 41 Patienten verstorben bzw. nicht mehr zur Kontrolle erschienen. 154 Patienten (38,3%) hatten ein Rezidiv, davon sind 58 Patienten verstorben bzw. nicht mehr zur Kontrolle erschienen.

Die mittlere Überlebenszeit von Patienten die kein Rezidiv hatten beträgt 62,1 Monate, mit einer unteren Grenze von 58,4 Monaten und einer oberen Grenze von 65,7 Monaten.

Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit einem Rezidiv beträgt 44,8 Monate, mit einer unteren Grenze von 39,2 Monaten und einer oberen Grenze von 50,4 Monaten.

Bei einem p von 0,000 zeigte sich ein deutlicher, statistisch hoch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit (Abb. 45).

Abbildung 45: Mittlerer ÜZ mit/ohne ein Rezidiv



3.4.9 Geschlechtsspezifische Überlebenszeit von Patienten mit einem Rezidiv:

Die mittlere Überlebenszeit der männlichen Patienten mit einem Rezidiv beträgt 39,5 Monate, mit einer unteren Grenze von 35,4 Monaten und einer oberen Grenze von 43,5 Monaten (Abb. 47). (Median: 37,8 Monate)

Die mittlere Überlebenszeit der weiblichen Patienten mit einem Rezidiv beträgt 41,6 Monate, mit einer unteren Grenze von 36,3 Monaten und einer oberen Grenze von 46,9 Monaten (Abb. 47). (Median: 51,3 Monate)

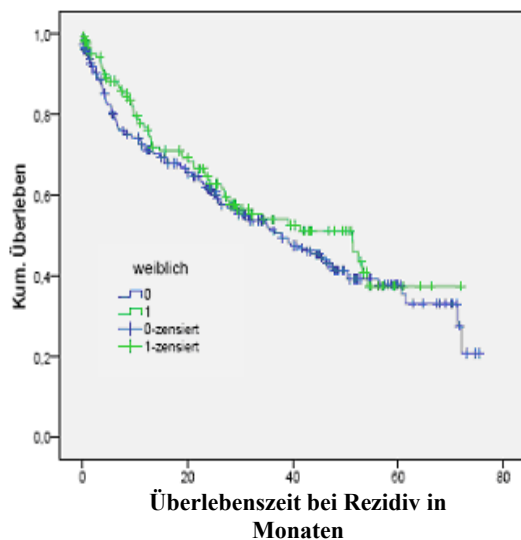
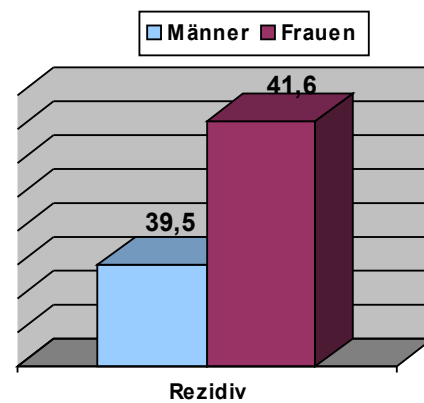


Abbildung 46: Überlebenszeit bei einem Rezidiv

Bei einem p von 0,352 zeigte sich keine statistische Signifikanz in der Überlebenszeit bei einem Rezidiv zwischen den männlichen und weiblichen Patienten (Abb. 46).

Abbildung 47: Mittlere ÜZ (Monate):
Männer und Frauen



4 SPEZIELLER TEIL:

Die nachfolgende Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf die Therapieoptionen einer vasculären bzw. bronchialen Sleeve - Lobektomie oder Pneumonektomie bezogen auf die Tumorstadien pT-1, pT-2 und pT-3/4.

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit hatten dabei die bronchiale Sleeve – Lobektomie, als auch die vasculäre Sleeve – Lobektomie bei Vorliegen des Tumorstadiums pT-1.

4.1.1 Überlebenszeit von Patienten mit bzw. ohne Sleeve Resection bronchial:

Tabelle 7: Überlebenszeit von Patienten mit/ohne bronchiale Sleeve resection

Kriterien		Patienten - Gesamt	Patienten mit/ohne Sleeve Resection bronchial	Patienten Verstorben/Lebt Sleeve Resection bronchial	Mittlere ÜZ (Monate) ohne Sleeve Resection bronchial (untere/obere Grenze)	Mittlere ÜZ (Monate) mit Sleeve Resection Bronchial (untere/obere Grenze)	p																																												
Lobektomie	x	203	13/190	34/169	63,5 (59,4/67,5)	36,8 (25,7/47,8)	0,016																																												
pT-1	x							Lobektomie	x	128	14/114	40/88	48,3 (42,2/54,4)	37,9 (28,3/47,5)	0,896	pT-2	x	Lobektomie	x	24	1/23	4/20	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,605	pT-3/4	x	Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien.						pT-1	x	Pneumonektomie	x	15	2/13	6/9	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,289	pT-2	x	Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien	
Lobektomie	x	128	14/114	40/88	48,3 (42,2/54,4)	37,9 (28,3/47,5)	0,896																																												
pT-2	x							Lobektomie	x	24	1/23	4/20	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,605	pT-3/4	x	Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien.						pT-1	x	Pneumonektomie	x	15	2/13	6/9	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,289	pT-2	x	Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien						pT-3/4	x				
Lobektomie	x	24	1/23	4/20	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,605																																												
pT-3/4	x							Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien.						pT-1	x	Pneumonektomie	x	15	2/13	6/9	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,289	pT-2	x	Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien						pT-3/4	x														
Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien.																																																	
pT-1	x							Pneumonektomie	x	15	2/13	6/9	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,289	pT-2	x	Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien						pT-3/4	x																								
Pneumonektomie	x	15	2/13	6/9	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,289																																												
pT-2	x							Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien						pT-3/4	x																																		
Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien																																																	
pT-3/4	x																																																		

4.1.2 Überlebenszeit von Patienten mit bzw. ohne Sleeve Resection vascular:

Tabelle 8: Überlebenszeit von Patienten mit/ohne vasculäre Sleeve resection

Kriterien		Patienten - Gesamt	Patienten mit/ohne Sleeve Resection vascular	Patienten Verstorben/Lebt Sleeve Resection vascular	Mittlere ÜZ (Monate) ohne Sleeve Resection vascular (untere/obere Grenze)	Mittlere ÜZ (Monate) mit Sleeve Resection vascular (untere/obere Grenze)	p																																																				
Lobektomie	x	203	13/190	34/168	64,0 (60,0/68,0)	28,8 (17,5/40,1)	0,000																																																				
pT-1	x							Lobektomie	x	128	17/111	40/88	48,1 (41,9/54,2)	39,9 (31,6/48,2)	0,647	pT-2	x	Lobektomie	x	24	1/23	4/20	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,605	pT-3/4	x									Pneumonektomie	x	5	1/4	1/4	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,617	pT-1	x	Pneumonektomie	x	15	1/14	6/9	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,479	pT-2	x	Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien	
Lobektomie	x	128	17/111	40/88	48,1 (41,9/54,2)	39,9 (31,6/48,2)	0,647																																																				
pT-2	x							Lobektomie	x	24	1/23	4/20	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,605	pT-3/4	x									Pneumonektomie	x	5	1/4	1/4	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,617	pT-1	x	Pneumonektomie	x	15	1/14	6/9	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,479	pT-2	x	Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien						pT-3/4	x				
Lobektomie	x	24	1/23	4/20	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,605																																																				
pT-3/4	x															Pneumonektomie	x	5	1/4	1/4	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,617	pT-1	x	Pneumonektomie	x	15	1/14	6/9	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,479	pT-2	x	Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien						pT-3/4	x														
Pneumonektomie	x	5	1/4	1/4	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,617																																																				
pT-1	x							Pneumonektomie	x	15	1/14	6/9	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,479	pT-2	x	Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien						pT-3/4	x																																
Pneumonektomie	x	15	1/14	6/9	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,479																																																				
pT-2	x							Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien						pT-3/4	x																																										
Pneumonektomie	x	Kein Patient erfüllte diese Kriterien																																																									
pT-3/4	x																																																										

Tabelle 8 ist zu entnehmen, dass bei insgesamt 28 (7,9%) von 355 Patienten eine bronchiale Sleeve – Lobektomie mit einem histologisch verifiziertem pT - Tumorstadium durchgeführt wurde. Bei 13 Patienten (3,7%) im pT-1 Tumorstadium, bei 14 Patienten (3,9%) im pT-2 Stadium und bei einem Patienten (0,28%) im pT-3/4 Stadium.

Eine statistische Signifikanz bei der mittleren Überlebenszeit ergab sich beim pT1-Tumorstadium. ($p=0,016$)

Weiters ist aus Tabelle 8 ersichtlich, dass eine Pneumonektomie bei 2 von 15 Patienten durchgeführt wurde. Diese zwei Patienten hatten ein pT-2 Tumorstadium und es konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

Auf Grund niedriger Fallzahlen, wurden die Überlebenszeiten von Patienten mit/ohne Sleeve Resection bronchial bei gleichzeitigem Vorliegen von Lobektomie und pT3/4-Stadium, Pneumonektomie und pT1-Stadium, Pneumonektomie und pT2-Stadium, nicht berechnet.

Keinerlei Berechnungen konnte auch bei den Kriterien Pneumonektomie und pT3/4-Stadium durchgeführt werden, da diese kein Patient erfüllte. (Tabelle 8)

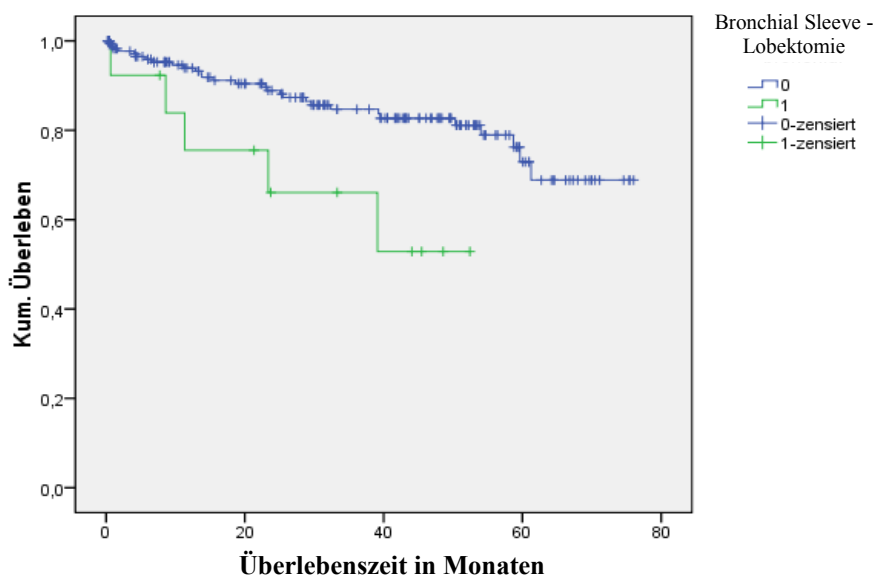
In Tabelle 9 ist dargestellt, dass eine vasculäre Sleeve Lobektomie bei 31 (8,7%) von 355 Patienten, mit einem histologisch gesicherten pT - Tumorstadium, erfolgt ist. Davon hatten 13 (3,7%) Patienten ein Tumorstadium pT-1, 17 (4,8%) Patienten ein pT-2 Stadium und ein Patient (0,28%) ein Stadium pT-3/4.

Ein statistisch hoch signifikantes Ergebnis ergab sich bei einer vasculären Sleeve - Lobektomie mit einem Tumorstadium pT-1. ($p<0,0001$)

Eine Pneumonektomie wurde bei 2 von 19 Patienten gemacht. 1 Patient hatte ein pT-1 Tumorstadium und 1 Patient ein pT-2 Stadium. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz. (Tabelle 9)

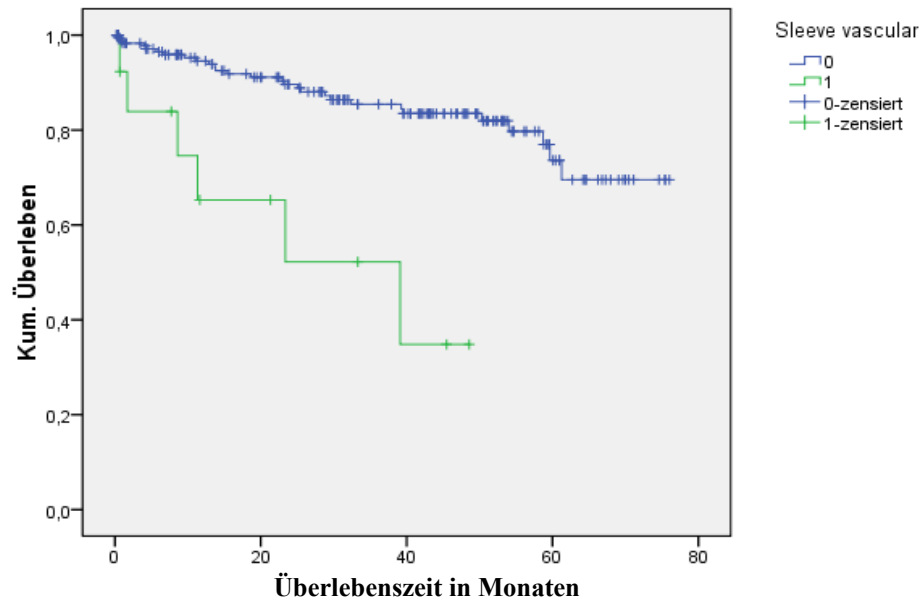
Auch bei der Überlebenszeit von Patienten mit/ohne Sleeve Resection vascular bei gleichzeitigem Vorliegen von Lobektomie und pT3/4-Stadium, Pneumonektomie und pT1-Stadium, Pneumonektomie und pT2-Stadium, war eine Berechnung der Überlebenszeit, aufgrund einer niedrigen Fallzahl nicht sinnvoll. Die Kriterien Pneumonektomie und pT3/4-Stadium erfüllte auch hier kein Patient. (Tabelle 9)

Abbildung 48: ÜZ bei bronchialer Sleeve - Lobektomie



Eine statistische Signifikanz ($p = 0,016$) zeigte sich bei der mittleren Überlebenszeit der Patienten mit einem Tumorstadium pT-1, bei denen eine bronchiale Sleeve - Lobektomie durchgeführt wurde. Die mittlere ÜZ beträgt 36,8 Monate bei Patienten mit bronchialer Sleeve – Lobektomie, gegenüber 63,5 Monaten ohne bronchiale Sleeve - Lobektomie (Abb. 48).

Abbildung 49: ÜZ mit/ohne vaskuläre Sleeve - Lobektomie



Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch bei der vasculären Sleeve Lobektomie bei Patienten mit einem pT-1 Stadium. Die mittlere ÜZ der Patienten ohne eine vasculäre Sleeve Resektion beträgt 64,0 Monate gegenüber 28,8 Monate ohne einen solchen Eingriff (Abb. 49; $p < 0,0001$)

4.1.3 Vergleichsanalyse: Therapie und pT-1 bzw.pT-2 Tumor - Substadium

Tabelle 9: Vergleichsanalyse: Therapie und Stadium

	Gesamt	Patienten welche diese Therapie erhalten haben	Patienten welche dieses Therapie nicht erhalten haben	p
Präop. Chemoth. pT-1 pT-2	361	21 18	197 125	0,376
Minimal resection pT-1 pT-2	362	14 4	204 140	0,118
Lobektomie pT-1 pT-2	362	203 128	15 16	0,159
Bronchiale Sleeve res pT-1 pT-2	362	14 16	204 128	0,154
Vaskuläre Sleeve res pT-1 pT-2	362	14 18	204 126	0,015
Pneumonektomie pT-1 pT-2	362	6 15	212 129	0,002
Zentrale Erweiterung pT-1 pT-2	362	6 7	212 137	0,291
Thoraxwandresektion pT-1 pT-2	362	0 1	218 143	0,218
IORT pT-1 pT-2	362	4 1	214 143	0,363
Mediastinale Lymphadenektomie pT-1 pT-2	362	211 136	7 8	0,273

Tabelle 9 zeigt die Häufigkeit der Anwendung der Therapieverfahren präoperative Chemotherapie, Minimal resection, Lobektomie, bronchiale/ vaskuläre Sleeve Resektion, Pneumonektomie, zentrale Erweiterung, Thoraxwandresektion, IORT und mediastinale Lymphadenektomie mit den Tumorstadien pT-1 bzw. pT-2. Mit der Ausnahme von vaskulärer Sleeve Resektion (p 0,015) und der Pneumonektomie (p 0,002), jeweils im Stadium pT-1, bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Anwendung der Verfahren.

4.1.4 Überlebenszeit von Patienten mit pT-Stadium 1 bzw. pT-Stadium 2:

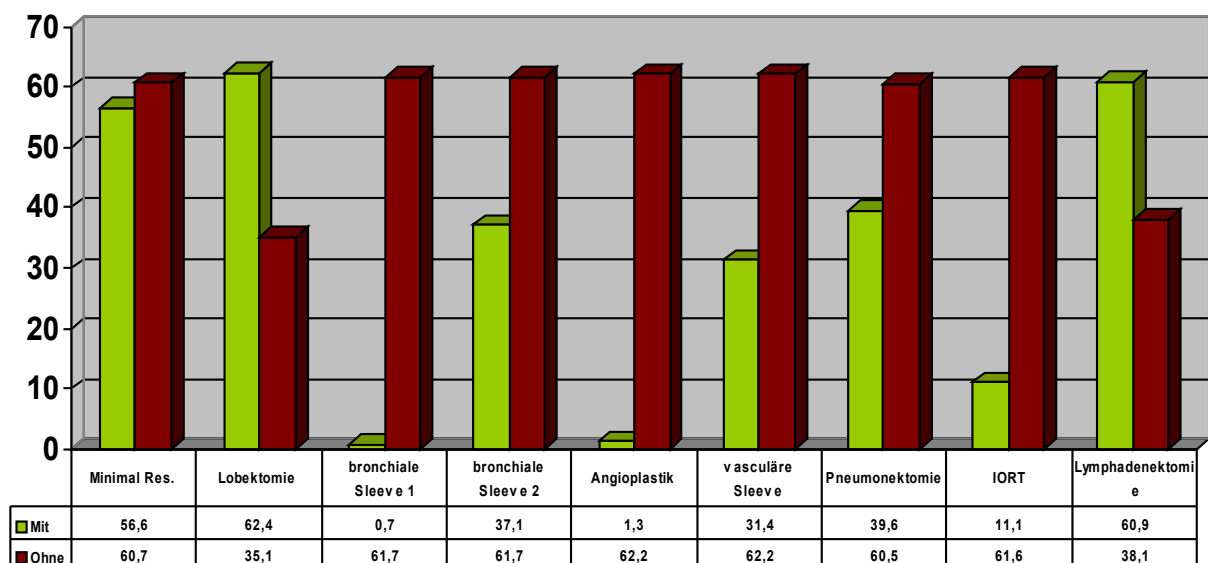
Tabelle 10: Überlebenszeit von Patienten mit pT-Stadium 1/pT-Stadium 2

	Gesamt- zahl	Patienten mit Therapie/ Verstorben (zum Zeit- punkt der letzten Kontrolle)	Patienten ohne Therapie/ Verstorben (zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle)	Mittlere ÜZ (Monate) bei durchgeführter Therapie (untere/obere Grenze)	Mittlere ÜZ (Monate) bei nicht durchgeführter Therapie (untere/obere Grenze)	p
Minimal Resection						
pT-1	217	14/4	203/38	56,6 (41,3/71,9)	60,7 (56,5/64,9)	0,540
pT-2	144	4/3	140/43	27,0 (4,1/49,8)	49,4 (44,0/54,9)	0,088
Lobektomie						
pT-1	217	203/34	14/8	62,4 (58,3/66,4)	35,1 (19,0/51,3)	0,000
pT-2	144	128/40	16/6	48,5 (42,7/54,3)	49,4 (32,3/66,5)	0,782
Bronchiale Sleeve res.						
pT-1	217	14/6	203/36	0,7 (0,7/0,7) Sleeve 1 37,1(26,3/47,8) Sleeve 2	61,7 (57,6/65,7)	0,000
pT-2	144	16/4	128/42	41,0(32,1/49,8) Sleeve 2	47,8 (42,0/53,5)	0,532
Vasculäre Sleeve res.						
pT-1	217	14/7	203/35	1,3 (0,5/2,1) Angioplastik 31,4 (20,3/42,4) Sleeve 2	62,2 (58,1/66,2)	0,000
pT-2	144	18/4	126/42	40,6 (32,8/48,4) Sleeve 2	47,9 (42,2/53,7)	0,523
Pneumonektomie						
pT-1	217	5/1	212/41	39,6 (26,7/52,4)	60,5 (56,4/64,6)	0,685
pT-2	144	15/6	129/40	47,2 (28,7/65,6)	48,7 (43,0/54,5)	0,585
Zentrale Erweiterung						
pT-1	217	6/0	211/42	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,321
pT-2	144	7/2	137/44	38,6 (22,0/55,2)	48,2 (42,7/53,8)	0,827
Thoraxwandresek.						
pT-1	217	0/0	217/42	Nicht berechnet	60,4 (56,4/64,5)	
pT-2	144	1/0	143/46	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,781
IORT						
pT-1	217	4/4	213/38	11,1 (0,4/22,3)	61,6 (57,6/65,6)	0,000
pT-2	144	1/0	143/46	Nicht berechnet	Nicht berechnet	0,517
Mediastinale Lymphadenektomie						
pT-1	217	210/39	7/3	60,9 (56,8/65,0)	38,1 (18,5/57,8)	0,174
pT-2	144	136/41	8/5	49,9 (44,4/55,3)	18,9 (4,3/33,6)	0,004

Der Vergleich der Überlebenszeiten der Patienten mit Tumorstadium pT-1 bzw. pT-2 bezogen auf die unterschiedlichen Therapieverfahren ist in Tabelle 11 dargestellt. Von Bedeutung sind dabei vor allem die Ergebnisse der Lobektomie und der mediastinalen Lymphadenektomie. Eine Lobektomie im pT-1 Stadium führt zu einer besseren Überlebenszeit, im Vergleich zur Überlebenszeit im pT-2 Stadium (62,4 vs. 48,5 Monate). Der chirurgische Eingriff einer mediastinalen Lymphadenektomie ergab in unserer Studie sowohl im Stadium pT-1 als auch im pT-2 Stadium einen verlängernden Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit. (60,9 und 49,9 Monate vs. 38,1 und 18,9 Monate).

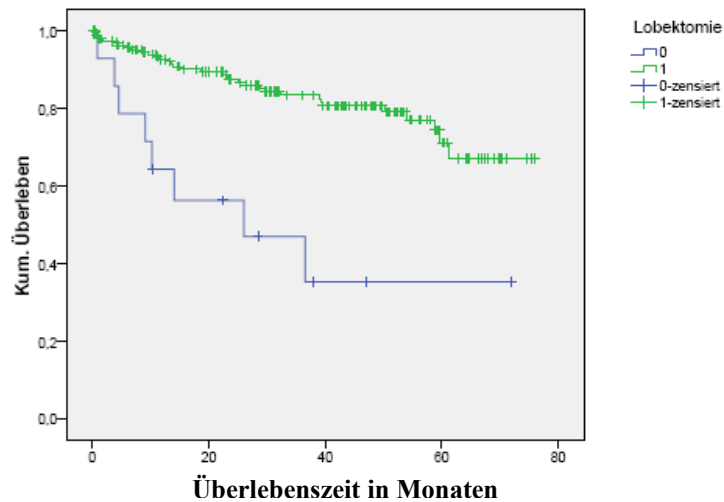
Die Abbildung 50 stellt die Überlebenszeiten mit und ohne Therapie in vergleichender Form dar und soll in erster Linie verdeutlichen, dass die mittlere Überlebenszeit höher ist, wenn die Patienten in einem pT-1 Tumorstadium einer Lobektomie bzw. mediastinale Lymphadenektomie unterzogen wurden, im Vergleich zum Patientenkollektiv ohne diese chirurgischen Verfahren.

Abbildung 50: Mittler ÜZ (Monate) bei pT-1 Tumorstadium mit/ohne Intervention



Bei 93,5% der Patienten (203 von 217) mit einem pT-1 Stadium erfolgte eine Lobektomie. Deren mittlere Überlebenszeit betrug 62,4 Monate, verglichen mit 35,1 Monaten, wenn in diesem Stadium keine Lobektomie erfolgt war ($p < 0,0001$; [Abb. 50, 51]). Dieses Ergebnis war statistisch hoch signifikant. Eine mediastinale Lymphadenektomie wurde in diesem Stadium bei 96,7% (210 von 217) durchgeführt. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit einer Lymphadenektomie betrug dabei 60,9 Monate im Vergleich zu den Patienten ohne eine Lymphadenektomie mit 38,1 Monaten. (Abb. 50) Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p 0,174$).

Abbildung 51: ÜZ mit/ohne Lobektomie bei pT-1 Tumorstadium



Auf Grund der niedrigen Fallzahlen bei der bronchialen Sleeve Resektion bzw. der Vaskulären und der IORT, sind die signifikanten Ergebnisse wenig aussagekräftig und daher nur eingeschränkt verwertbar (Tabelle 10 und Abb. 52, 53, 54).

Abbildung 52: ÜZ bei bronchialer Sleeve Resektion

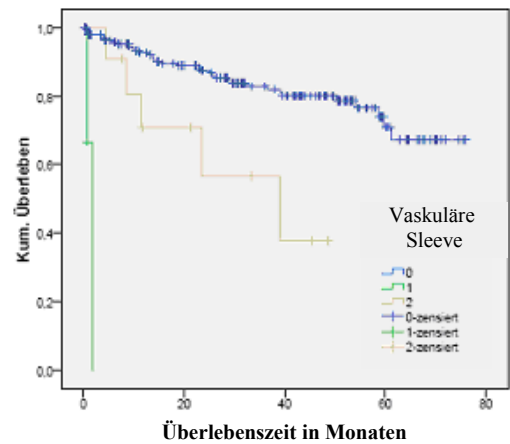
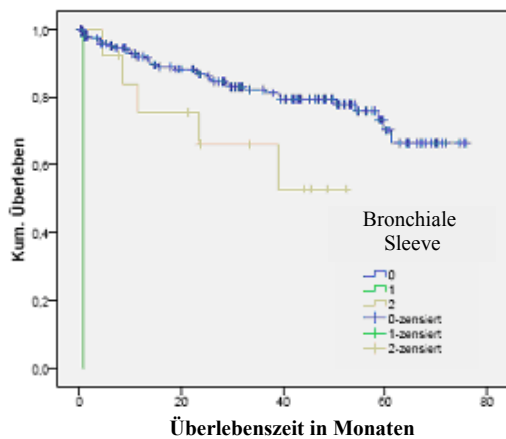


Abbildung 53: ÜZ bei vaskulärer Sleeve Resektion

Abbildung 54: ÜZ bei IORT

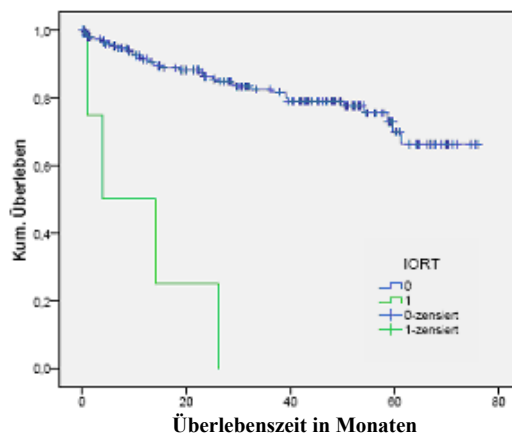
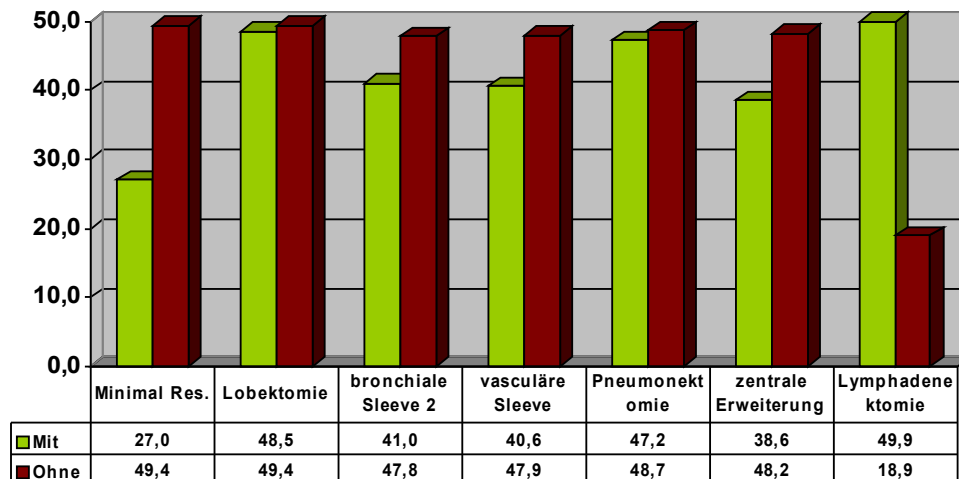


Abbildung 55: Mittlere ÜZ (Monate) bei einem pT-2 Tumorstadium mit/ohne Intervention

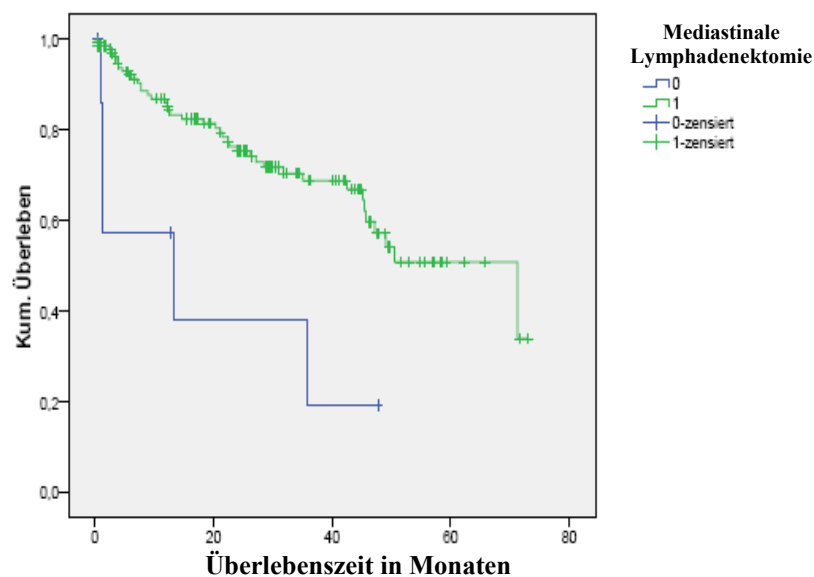


Die Abb. 55 soll graphisch unterstreichen, dass eine mediastinale Lymphadenektomie beim unserem Patientenkollektiv mit einem pT-2 Stadium zu einer deutlichen Verlängerung der mittleren Überlebenszeit geführt hat. Im Gegensatz zu diesem chirurgischen Eingriff im pT-1 Stadium, ist dieses Ergebnis statistisch signifikant (p 0,004).

Statistisch nicht signifikant ist hingegen im Vergleich zum pT-1 Stadium die mittlere ÜZ bei Patienten in diesem Tumorstadium und einer Lobektomie (88,8%; 128 von 144). Die mittlere ÜZ betrug dabei 48,5 Monate und ohne eine Lobektomie 49,4 Monate (p>0,005).

Bei 94,4% aller Patienten (136 von 144) mit einem pT-Stadium 2 wurde eine mediastinale Lymphadenektomie durchgeführt. Die mittlere ÜZ betrug bei diesen Patienten 49,9 Monate, gegenüber 18,9 Monaten ohne Lymphadenektomie. (Abb. 55, 56)

Abbildung 56: ÜZ mit/ohne mediastinale Lymphadenektomie bei Tumorstadium pT-2



5 DISKUSSION

Der Schwerpunkt unserer Studie bezog sich auf die Frage, ob bei den postoperativen Komplikationen geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen und ob bzw. welchen Einfluss diese auf die mittlere Überlebenszeit der Bronchialkarzinompatienten haben.

Neben den allgemeinen Komplikationen die prinzipiell nach jedem chirurgischen Eingriff auftreten können, wie kardiovaskuläre Probleme (Rhythmusstörungen, Pulmonalembolie, Myokardinfarkt), ein nosokomialer Infekte, Thrombosen, Embolien oder Sepsis, existieren solche die für Lungenoperationen spezifisch sind.^{(53) (94) (46) (38)} Zu diesen zählen in erster Linie Schleimretention mit Atelektasenbildung, Pneumonie, bronchopleurale Fisteln, Pneumothorax, Weichteilemphysem, Insuffizienz des Bronchusstumpfes, respiratorische Insuffizienz, seröser oder chylöser Pleuraerguss, postoperativer Hämatothorax und postoperatives Pleuraempyem.^{(105) (80) (94) (53) (66)} Unter Umständen erfordern diese Komplikationen Re-Thoracotomien, endoskopische Interventionen oder Drainagetherapie, in vielen Fällen sind sie auch konservativ beherrschbar.⁽⁸⁰⁾

Für die Beantwortung unserer Fragestellung haben wir eine Reihe ausgewählter Komplikationen ausgewertet. In unserem Kollektiv von 405 Patienten wurden großteils (89,3%) Lobektomien vorgenommen, wodurch eine große Homogenität entsteht. 191 der 405 Patienten entwickelten eine postoperative Komplikation. Es zeigte sich dabei, dass generell für die männlichen Bronchuskarzinompatienten eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, postoperative Komplikationsmuster zu entwickeln, als für die weiblichen (53,8% vs. 35,1%).

Die häufigsten Komplikationen in dem untersuchten Kollektiv waren die Mukostase (44,1%), chirurgische Komplikationen, die eine Reoperation erforderten (17,4%) und Pneumonie (7,9%). Mit Ausnahme von Embolie und Thrombose, hatten Frauen generell eine niedrigere Rate, bezogen auf die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Komplikationen. Statistisch signifikant war der Unterschied jedoch nur für die geschlechtsbezogene Inzidenz der postoperativen Mukostase. (p 0,027) Etwas relativiert wird das Ergebnis, wenn man die postoperativen Komplikationen auf die Komplikations-Gesamtsumme des jeweiligen Geschlechts bezieht. Hier zeigte sich teilweise nur ein minimaler Unterschied, zwischen den Geschlechtern.

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit mit $p < 0.05$ hatten die Komplikationen Mucostase (48 vs. 57 Monate), Pleuraempyem (33 vs. 56 Monate) und Wundheilungsstörung (30 vs. 56 Monate), wobei Patienten und Patientinnen, die eine derartige Komplikation entwickelt hatten, im Vergleich zu denen ohne diese Komplikationen auch im weiteren Verlauf kürzer lebten. Diesbezüglich existieren keine aussagekräftigen Vergleichsdaten in der Literatur.

Die mittlere Überlebenszeit in unserem Patientenkollektiv betrug 55 Monaten ab Operation. Es stellte sich heraus, dass die weiblichen Patienten (55,8 Monate) eine zwei Monate längere Überlebenszeit hatten als die männlichen Patienten (53,8 Monate). Dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Ein Zusammenhang mit der allgemein niedrigeren postoperativen Komplikationsrate lässt sich hierbei ebenfalls nicht herstellen.

Einen weiteren Aspekt in diesem Zusammenhang stellt auch das Alter der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer dar. Die Patientinnen in unserer Studie waren im Durchschnitt 62 Jahre alt und damit jünger als die männlichen Patienten, bei denen das Durchschnittsalter bei 64 Jahren lag.

Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei einem Review von Harichand-Herdt aus dem Jahr 2009.⁽⁴⁰⁾ Eine weitere Arbeit vom Jahr 2007 konnte statistisch signifikant belegen ($p < 0,001$), dass das weibliche Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der chirurgischen Therapie jünger war (63,0 vs. 65,1 Jahre). [Strand et al., 2007]⁽¹⁰⁰⁾

Das im Vergleich zu den behandelten Männern jüngere Alter der Patientinnen scheidet jedoch als Ursache für die geringere Komplikationsrate aus. Stolz et al.,⁽⁹⁹⁾ haben 2003 eine Studie veröffentlicht, welche zwei Altersgruppen den postoperativen Komplikationen nach einer Lungenresektion gegenüber gestellt haben. Eine Gruppe bildeten 60 – 69-jährige Patienten und die zweite Gruppe über 70-jährige Patienten. Das Resultat dieser Studie deutete daraufhin, dass das Patientenalter keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate hat. (30,0% vs. 35,6%)

Die Analyse der Risikofaktoren zeigte, dass 79,6% des Studienkollektivs eine positive Rauchanamnese und 78,6% eine positive Alkoholanamnese aufwiesen. 53,4% des Kollektivs litt unter COPD und 21,1% der Patienten und Patientinnen hatten eine KHK. Bei 20,7% der Patienten

und Patientinnen war eine Allergie bekannt und 9,4% hatten eine PAVK. Bei der Beurteilung und Auswertung der Korrelation dieser Faktoren mit der Überlebenszeit hat sich gezeigt, dass der Alkoholkonsum als einziger Risikofaktor einen signifikanten Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit hatte. Patienten und Patientinnen mit Alkoholkonsum in der Anamnese lebten kürzer als solche ohne positive Alkoholanamnese (53 vs. 56 Monate, p 0,048).

Da in der Literatur keine vergleichbaren Studienergebnisse zu finden waren, können nur indirekte Vergleiche mit ähnlichen Untersuchungen gezogen werden.

Sen et al. 2010,⁽⁹¹⁾ untersuchten die Inzidenz von ARDS (adult respiratory distress syndrome) nach Lungenresektionen. Das Studienkollektiv bestand aus 143 Patienten, wobei 53,7% aufgrund eines Malignoms der Lunge operiert wurden. Einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer postoperativen ARDS hatte dabei unter anderem anamnestischer, regelmäßiger Alkoholkonsum. Auch andere Autoren beschreiben, dass chronischer Alkoholkonsum zu einer veränderten Immunantwort führt und dass daraus auch eine erhöhte postoperative Infektionsrate resultiert. [Lau et al, 2009]⁽⁶⁷⁾

In Zusammenschau dieser Ergebnisse kann der vorsichtige Verdacht ausgesprochen werden, dass regelmäßiger Alkoholkonsum bei Bronchuskarzinompatienten und –patientinnen zu einer höheren Komplikationsrate führt, und in weiterer Folge auch die mittlere Überlebenszeit beeinflusst. Um diesen Verdacht bestätigen zu können, wären aber noch weitere Untersuchungen in dieser Richtung nötig.

Alle anderen Risikofaktoren bzw. Co-Morbiditäten zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit des Studienkollektivs. Interessanterweise hatte auch eine positive Raucheranamnese keine Konsequenz bezüglich der mittleren Überlebenszeit.

Diese Ergebnisse stehen in einem gewissen Widerspruch zur den Daten aus der Literatur:

In einer retrospektiven Studie untersuchten Dancewicz Maciej et al.⁽²¹⁾ 2006, die Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate nach Pneumonektomie. Sie fanden, dass eine COPD, eine chronische Herzkrankheit und Übergewicht einen statistisch signifikanten Einfluss auf die postoperativen Komplikationen Arrhythmie, akute respiratorische Insuffizienz, bronchopleurale Fistelbildung und einem Hämatothorax haben. Untersucht wurden dabei 121 Bronchialkarzinompatienten mit einem NSCLC bei denen eine Pneumonektomie durchgeführt wurde. Zwischen den Geschlechtern wurde dabei nicht unterschieden.

Aufgrund der niedrigen Rate an Pneumonektomien in unserem Kollektiv fallen die Co-Morbiditäten bei den untersuchten Patientinnen und Patienten nicht in dieser Weise ins Gewicht.

Conclusio: In dem von uns untersuchten Kollektiv von 405 Patientinnen und Patienten mit Bronchuskarzinom die durch Lungenresektion behandelt wurden, zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede im Hinblick auf postoperative Komplikationen. Mit Ausnahme von Embolie und Thrombose waren sämtliche Komplikationstypen bei Frauen seltener zu beobachten. Bei einigen Parametern waren die Unterschiede, trotz der geringen Fallzahlen signifikant. Die tendenziell längere Überlebenszeit von Frauen mit Bronchuskarzinom ist bekannt. Es soll Gegenstand weiterer Untersuchungen sein zu analysieren, inwieweit die unterschiedliche, postoperative Komplikationsrate auf diesen Überlebensvorteil Einfluss hat.

6 ANHANG

6.1 Abkürzungsverzeichnis

a.p.:	anterior-posterior
Abb.:	Abbildung
ARDS:	adult respiratory distress syndrome
Bzw.:	Beziehungsweise
cm:	Zentimeter
COPD:	Chronic obstructive pulmonary disease, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT:	Computertomographie
D.h.:	Das heißt
DLCO:	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
EBUS:	Endobronchialer Ultraschall
EGFR:	Epidermal growth factor receptor
et. al:	et alii
FeV1:	forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
FVC:	forcierte vital Kapazität
HAM:	Mikrosphären (radioaktiv markiert)
IgD:	Immunglobulin D
IgE:	Immunglobulin E
IgG:	Immunglobulin G
IgM:	Immunglobulin M
IORT:	Intraoperative Radiotherapie
KHK:	Koronare Herzkrankheit
Kontr.	Kontrolle
MAA:	Humanalbuminpartikel (radioaktiv markiert)

MCT:	Mittelkettige Triglyceride
ml/kg/min:	Milliliter/Kilogramm/Minute
mm:	Millimeter
MRT:	Magnetresonanztomographie
n.s.	nicht signifikant
NSCLC:	Non – small cell lung cancer
Op.:	Operation
p.y.:	pack years
PAVK:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET:	Positronenemissionstomographie
s. unten:	siehe unten
SCLC:	Small cell lung cancer
T _H ¹ – Zellen:	T-Helfer-1-Zellen
T _H ² – Zellen:	T-Helfer-2-Zellen
TLR:	Toll-like-Rezeptor
TNF:	Tumor-Nekrose-Faktor
UICC:	Union for International Cancer Control
ÜZ:	Überlebenszeit
VATS:	Videoassistierte Thorakoskopie
VO ₂ :	Sauerstoffaufnahmekapazität
VO ₂ max:	Maximale Sauerstoffaufnahme
vs.:	versus
XRT:	Strahlentherapie
z.B.:	zum Beispiel
ZNS:	Zentrales Nervensystem

6.2 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: PRIMÄRDIAGNOSTIK BEIM BRONCHIALKARZINOM.....	16
ABBILDUNG 2: ZUSÄTZLICHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN (37), (27).....	17
ABBILDUNG 3: METASTASENDIAGNOSTIK (72) (37).....	18
ABBILDUNG 4: LUNGENFUNKTIONSDIAGNOSTIK (32) (58).....	20
ABBILDUNG 5: BEHANDLUNGSOPTIONEN BEIM EINEM NSCLC [(37) (89) (38)]	22
ABBILDUNG 6: THERAPIEVERFAHREN BEI EINEM SCLC (37) (66).....	23
ABBILDUNG 7: TNM – TUMORKLASSIFIKATION [MODIFIZIERT NACH (28)].....	25
ABBILDUNG 8: UICC – TUMORKLASSIFIKATION [MODIFIZIERT NACH (28)].....	26
ABBILDUNG 9: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER DATENERHEBUNG.....	33
ABBILDUNG 10: DURCHSCHNITTSALTER- UND GRÖSSE DER PATIENTEN.....	41
ABBILDUNG 11: FEV1: MÄNNER UND FRAUEN.....	41
ABBILDUNG 12: VO2MAX: MÄNNER UND FRAUEN.....	41
ABBILDUNG 13: HÄUFIGKEIT: REOPERATION UND PNEUMOTHORAX-RE-DRAINAGE.....	43
ABBILDUNG 14: DRAINAGEDAUER.....	43
ABBILDUNG 15: GENDER UND KOMPLIKATIONEN.....	44
ABBILDUNG 16: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KOMPLIKATIONSWAHRSCHEINLICHKEIT.....	45
ABBILDUNG 17: KOMPLIKATIONEN IN PROZENTZAHLEN DARGESTELLT.....	45
ABBILDUNG 18: ÜBERLEBENSZEIT IN MONATEN.....	46
ABBILDUNG 19: ÜBERLEBENSZEITEN: MÄNNER UND FRAUEN.....	47
ABBILDUNG 20: MITTLERE ÜZ (MONATE).....	47
ABBILDUNG 21: MITTLERE ÜBERLEBENSZEIT MIT/OHNE KOMPLIKATION.....	49
ABBILDUNG 22: ÜZ: MIT UND OHNE MUCOSTASE.....	49
ABBILDUNG 23: ÜZ MIT/OHNE PLEURAEMPYEM.....	50
ABBILDUNG 24: ÜZ MIT/OHNE WUNDHEILUNGSSTÖRUNG.....	50
ABBILDUNG 25: ÜBERLEBENSZEIT BEI POSITIVER/NEGATIVER ALKOHOLANAMNESE.....	51
ABBILDUNG 26: RISIKOFAKTOREN.....	52
ABBILDUNG 27: RISIKOFAKTOREN IN PROZENT.....	52
ABBILDUNG 28: ÜBERLEBENSZEIT BEI "ANDERE NICKTKLEINZELLER".....	53
ABBILDUNG 29: HISTOLOGISCHE KARZINOMSUBTYPEN IN PROZENT.....	54
ABBILDUNG 30: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER MITTLEREN ÜZ DER JEWEILIGEN KARZINOMTYPEN ...	54
ABBILDUNG 31: pN-STADIEN IN %.....	56
ABBILDUNG 32: pT-STADIEN IN %.....	56

ABBILDUNG 33: ALLE ANDEREN TUMORSTADIEN IN %	57
ABBILDUNG 34: HÄUFIGKEITSANGABEN DER RESEKTIONSVERFAHREN	59
ABBILDUNG 35: HÄUFIGKEITSANGABEN DER ZUSÄTZLICHEN THERAPIEOPTIONEN	60
ABBILDUNG 36: MITTLERE ÜBERLEBENSZEIT (MONATE): MIT/OHNE INTERVENTION	60
ABBILDUNG 37: ÜZ MIT/OHNE LOBEKTOMIE	61
ABBILDUNG 38: ÜZ MIT/OHNE MEDIASTINALE LYMPHADENEKTOMIE	61
ABBILDUNG 39: MITTLERE ÜZ MIT/OHNE PRÄOPERATIVE CHEMOTHERAPIE	62
ABBILDUNG 40: MITTLERE ÜZ MIT/OHNE SLEEVE RESECTION VASCULAR	62
ABBILDUNG 41: MITTLERE ÜZ MIT/OHNE PNEUMONEKTOMIE	63
ABBILDUNG 42: ÜZ MIT/OHNE ZENTRALE ERWEITERUNG	63
ABBILDUNG 43: ÜZ MIT/OHNE IORT	64
ABBILDUNG 44: ÜZ MIT/OHNE POSTOPERATIVE STRAHLENTHERAPIE	64
ABBILDUNG 45: MITTLER ÜZ MIT/OHNE EIN REZIDIV	65
ABBILDUNG 46: ÜBERLEBENSZEIT BEI EINEM REZIDIV	66
ABBILDUNG 47: MITTLERE ÜZ (MONATE):	66
ABBILDUNG 48: ÜZ BEI BRONCHIALER SLEEVE - LOBEKTOMIE	70
ABBILDUNG 49: ÜZ MIT/OHNE VASKULÄRE SLEEVE - LOBEKTOMIE	71
ABBILDUNG 50: MITTLER ÜZ (MONATE) BEI pT-1 TUMORSTADIUM MIT/OHNE INTERVENTION	74
ABBILDUNG 51: ÜZ MIT/OHNE LOBEKTOMIE BEI pT-1 TUMORSTADIUM	75
ABBILDUNG 52: ÜZ BEI BRONCHIALER SLEEVE RESEKTION	75
ABBILDUNG 53: ÜZ BEI VASKULÄRER SLEEVE RESEKTION	75
ABBILDUNG 54: ÜZ BEI IORT	75
ABBILDUNG 55: MITTLERE ÜZ (MONATE) BEI EINEM pT-2 TUMORSTADIUM MIT/OHNE INTERVENTION	76
ABBILDUNG 56: ÜZ MIT/OHNE MEDIASTINALE LYMPHADENEKTOMIE BEI TUMORSTADIUM pT-2	76

6.3 TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: LISTE DER PATIENTEN, WELCHE IM LAUFE DER STUDIENVORBEREITUNG AUSGESCHLOSSEN WURDEN.....	32
TABELLE 2: ÜBERLEBENSZEIT UND POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	48
TABELLE 3: ÜBERLEBENSZEIT UND RISIKOFAKTOREN.....	51
TABELLE 4: ÜBERLEBENSZEIT UND KARZINOMTYP.....	53
TABELLE 5: ÜBERLEBENSZEIT UND TUMORSTADIUM.....	55
TABELLE 6: ÜBERLEBENSZEIT UND THERAPIE.....	58
TABELLE 7: ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT/OHNE BRONCHIALE SLEEVE RESECTION.....	67
TABELLE 8: ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT/OHNE VASCULÄRE SLEEVE RESECTION.....	68
TABELLE 9: VERGLEICHSANALYSE: THERAPIE UND STADIUM.....	72
TABELLE 10: ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT pT-STADIUM 1/pT-STADIUM 2.....	73

6.4 Literaturverzeichnis

- 1: Alberg Anthony J, Ford Jean G, Samet Jonathan M. Epidemiology of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest,2007:132; S.29-55.
- 2: B. Jennifer, T. Fu Ying Kau, D. Richard, Kalemkerian Severson and Gregory P. Lung cancer in women: Analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and end result database. Chest,2005:127; S.768-777.
- 3: Bahar T, Borman H, Ertas NM, Seyhan T. Three years survival after diagnosis of finger metastasis from end-stage lung cancer. Dermatologic Surgery,2008:34:8; S.1128-1130.
- 4: Balke Johannes. Genderspezifische Gesundheitsförderung für Männer: Konzeptionelle Grundlagen für die Praxis. Hamburg:Diplomica Verlag GmbH;2009. S. 11, 20-21.
- 5: Barnauere I. Das Zweit-kompakt:Innere Medizin. Heidelberg:Springer Medizin Verlag;2007. S. 105.
- 6: Bauer Kerstin, Ennker Jürgen. Herzkranzgefäße: Operationen am Herzen. 2.Auflage. : Steinkopff Verlag; 2003. S.93.
- 7: Bazlen Ulrike, Schmidt Doris. Chirurgie. . München: Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2005. S.132, 149-150.
- 8: Beise Uwe, Heimes Silke, Schwarz Werner. Gesundheits- und Krankheitslehre. 2.Auflage. : Springer-Verlag; 2009. S.82.
- 9: Berchtold Rudolf. Chirurgie. 6.Auflage. : Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2008. S.603, 610-611, 619-621.
- 10: Block Lutz H, Sitzwohl Christian. Der Respirationstrakt, präklinische und klinische Grundlagen. 7.Auflage. : Facultas Verlag; 2010. S.80, 92, 94, 153.
- 11: Böcker W, Denk H, Heit Ph U. Pathologie. 3.Auflage. München: Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2004. S.621-623.
- 12: Bösch Dennis, Crièe Carl-Peter. Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung. 2.Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. S.46-48.
- 13: Braun Jörg. Klinikleitfaden Innere Medizin. 11.Auflage. : Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2009. S.264-265.
- 14: Bruhn Hans D. Onkologische Therapie: Behandlung von Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren: mit diagnostischen Hinweisen. Stuttgart:Schattauer Verlag;2004. S. 46-49.
- 15: Bubendorf L, Feichter GE, Obermann EC, Dalquen P. Pathologie:Zytopathologie. 3.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. S.286-288.

- 16: Bungeroth Ulrike. Basic Pulmologie. :Elsevier, Urban&Fischer Verlag;2005. S. 73-74.
- 17: Carlsten H, Holmdahl R, Tarkowski A, Nilsson LA. Oestradiol- and testosterone- mediated effects on the immune system in normal and autoimmune mice are genetically linked and inherited as dominant traits. Immunology,1989;; S.68;209-214.
- 18: Cerfolio Robert James, Bryant Ayesha S., Scott Ethan, Sharma Manisha, Robert Francisco, Spencer Sharon A., Garver Robert I. Women with pathologic stage I, II and III non-small cell lung cancer have better survival than men. Chest,2006:130; S.1796-1803.
- 19: Classen. Innere Medizin. 6.Auflage. München: Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2009. S.357-358.
- 20: Crabbe Mark M, Patrissi GA, Fontenelle Larry J. Minimal resection for bronchogenic carcinoma: Should this be standard therapy?. Chest,1989;; S.95; 968-971.
- 21: Dancewicz Maciej, Kowalewski Jausz and Peplinski Janusz. Factors associated with perioperative complications after pneumonectomy for primary carcinoma of the lung. Interact.Cardio.Vasc.Thorac.Surg,2006:5; S.97-100.
- 22: Dormann A, Luley C, Heer C. Laborwerte. 5.Auflage. München: Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2008. S.241-242.
- 23: Drings Peter, Dienemann Hendrik, Wannemacher Michael. Management des Lungenkarzinoms:Onkologie aktuell. :Springer-Verlag;2003. S. 53, 59-60, 214-220, 362, 370, 411-412.
- 24: Drings Peter, Hasse J, Hermanek P.. Klassifikation maligner Thoraxtumoren: Lunge - Pleura - Mediastinum. :Springer Verlag;2002. S. 101-102.
- 25: Durai R, Hoque H, Davies TW. Managing a ChestTube and Drainage System. AORN Journal,2010:91:2; S.275-283.
- 26: Eisenbach-Stangl Irmgard, Lentner Susanne, Mader Rudolf. Männer Frauen Sucht. Wien:Facultas Verlags- und Buchhandels AG;2005. S. 205.
- 27: Elser Martina. Zur Epidemiologie von Krebserkrankungen und zur Versorgungssituation von schwerstkranken und sterbenden Krebspatienten auf einer Palliativstation: Studienarbeit. Norderstedt:GRIN Verlag;2009. S. 17.
- 28: Friedrich Oliver. Das Erste-kompakt: Physiologie. Stuttgart:Springer Medizin Verlag;2007. S. 127-128.
- 29: Gestel van Arnoldus. Physiotherapie bei chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen: Evidenzbasierte Praxis. :Springer Verlag;2009. S. 15.
- 30: Gnant Michael, Schlag Peter. Chirurgische Onkologie: Strategien und Standards für die Praxis. Wien:Springer Verlag;2008. S. 10-11, 123-124.

- 31: Green MR. Sequential chemotherapy and radiotherapy for initial management of Stage IIIA and Stage IIIB non-small cell lung cancer - Induction chemotherapy. Lung cancer,1991;7:1-2; S.77-84.
- 32: Greten Heiner, Rinninger Franz, Greten Tim. Innere Medizin. 13.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S.427-428, 430, 476-480.
- 33: Gump V, Henß H. Klinisches Krebsregister, Kodierhilfe Stand Januar 2010.. abgerufen am:2011 Apr 19.http://www.uniklinik-freiburg.de/tumorzentrum/live/Wir-ueberuns/Klin-Krebsregister/dokumentation/kodierung/cccf_kkr_kodierhilfe_lungenkrebs.pdf
- 34: Güntürkün Onur. Gehirn und Geschlecht: Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Mann und Frau. . Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. S.160-162, 260-262.
- 35: Gutova M, Najbauer J, Gevorgyan A, Metz MZ, Weng Y, Shih CC, Aboody KS. Identification of uPAR-positive chemoresistant cells in small cell lung cancer. PloS,2007;2:2; S.243.
- 36: Haas Norbert. Zurück in die Zukunft: 120. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. :Springer-Verlag;2003. S. 184.
- 37: Haber Paul. Lungenfunktion und Spiroergometrie: Interpretation und Befunderstellung. 2.Auflage. Wien: Springer -Verlag; 2007. S.133.
- 38: Hachenberg Thomas, Welte Tobias, Fischer Stefan. Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie. :Georg Thieme Verlag;2010. S. 29, 89-90, 200-201, 205,.
- 39: Häge Walter. Biologische Krebsabwehr: Krebsprophylaxe und Krebsbehandlung durch neue Zellsymbiose-Therapie. :Radionik Verlag e.K;2006. S. 216-218.
- 40: Harichand-Herdt Seema and Ramalingam Suresh S.. Gender - Associated Differences in Lung Cancer: Clinical Characteristics and Treatment Outcomes in Women. Seminars in Oncology,2009;36:6; S.572-580.
- 41: Henne-Bruns Doris, Dürig Michael, Kremer Bern. Chirurgie. 3.Auflage. : Thieme Verlag; 2008. S.959.
- 42: Hermann Hans-Joachim. Nuklearmedizin: Unter Mitarbeit von Anke Ohmstede. :Elsevier, Urban&Fischer Verlag;2004. S. 160-162.
- 43: Herold G. Innere Medizin. Heidelberg:Springer Medizin Verlag;2010. S. 381-386.
- 44: Hiddemann Wolfgang, Claus R. Bartram. Die Onkologie Teil 1: Epidemiologie, Pathogenese, Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien. 2. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. S.377, 273-276, 1224, 1241-1246.
- 45: Hien Peter. Praktische Pneumologie: für Internisten und Allgemeinmediziner. Nienburg:Springer-Verlag;2000. S. 435-438.
- 46: Hirner Andreas, Weise Kuno. Chirurgie Schnitt für Schnitt. :Georg Thieme Verlag;2004. S.

185, 706, 691.

- 47: Holländer Georg A. Immunologie: Grundlagen für Klinik und Praxis. :Elsevier, Urban&Fischer Verlag;2005. S. 8-10.
- 48: Hricak Hedvig. Bildgebung in der Onkologie: Diagnostik und Bewertung, das Wesentliche für das Konsil. München:Elsevier, Urban&Fischer Verlag;2009. S. 67.
- 49: Ilias Ioannis, Sahdev Anju, Reznick Rodney H, Grossman Ashley B and Pacak Karel. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. Endocrine-Related Cancer,2007;14; S.587-599.
- 50: Iozzo P. Metabolic toxicity of the heart: Insights from molecular imaging. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,2010;20:3; S.147-156.
- 51: Jaukovic L, Ajdinovic B, Jaukovic Z, Dugonjic S. Incidence and imaging characteristics of skeletal metastases detected by bone scintigraphy in lung cancer patients. Vojnostanitetski pregled.Military-medical and pharmaceutical review,2006;63:12; S.1001-1005.
- 52: Jemal Ahmedin, Siegel Rebecca, Xu Jiaquan, Ward Elizabeth. Cancer Statistics 2010. Cancer J. Clin,2010; S.60;277-300.
- 53: Jurowich Chirstian. Perioperatives Management in der Visceral- und Thoraxchirurgie. Deutscher Ärzteverlag:Deutscher Ärzteverlag;2003. S. 28, 42, 72-74.
- 54: Kämper Harald. Notfälle in der Heilpraktikerpraxis: Wissen für die Praxis und Prüfung. . : F. Haug Verlag; 2010. S.73-75.
- 55: Kaufmann Günter Werner. Röntgenfibel. 3.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2001. S.386-388.
- 56: Kelsey CR, Marks LB, Hallis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA, Boyd JA. Local recurrence after surgery or early stage lung cancer: An 11-year experience with 975 patients. Cancer,2009;115:22; S.5218-5227.
- 57: Kim MP, Ernst A, DeCamp MM, Gangadharan SP. Endobronchial ultrasound-facilitated videoassisted lobectomy with wedge bronchoplasty for typical carcinoid tumor of the right middle lobe. Chest,2008;133:6; S..
- 58: Klinke Rainer, Silbernagl Stefan. Lehrbuch der Physiologie. 4.Auflage. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag; 2003. S.198-208, 223, 530.
- 59: Klotz Theodor. Der frühe Tod des starken Geschlechts. :Cuvillier Verlag;1998. S. 59-60.
- 60: Köhler Dieter, Schönhofer Bernd, Voshaar Thomas. Pneumologe: Ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis. Stuttgart:Georg Thieme Verlag;2009. S. 7-9.
- 61: Komaki R. Clinical outcomes and treatment planning strategies for advanced-stage non-small lung cancer (NSCLC) treated by intensity modulated radiation therapy (IMRT) or 3

- dimensional conformal radiation therapy (3 DCRT) with concurrent chemotherapy (CCT). Journal of Thoracic Oncology. Conference: 2nd European Lung Cancer Conference Geneva Switzerland,2010.; S.28-29.
- 62: Konietzko Nikolaus, Wendel H.. Erkrankungen der Lunge. Berlin:Walter de Gruyter;1994. S. 793.
- 63: Kretz Franz-Josef. Anästhesie und Intensivmedizin. Heidelberg:Springer Medizin Verlag;2006. S. 221.
- 64: Krukemeyer Manfred Georg. Strahlenmedizin: ein Leitfaden für den Praktiker. :Walter de Gruyter;2004. S. 299.
- 65: Kuhlmann Ellen, Kolip Petra. Gender und Public Health: Grundlegende Orientierung für Forschung, Praxis und Politik. Weinheim und München:Juventa Verlag;2005. S. 54-55.
- 66: Larsen Reinhard. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 7.Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. S.381.
- 67: Lau Alexandra, Von Dossow Vera, Sander Michael, Mac Guill Martin, Lanzke Nadine, Spies Claudia. Alcohol use disorder and perioperative immune dysfunction. Anest.Analg,2009:108; S.Seite 916-20.
- 68: Lippert Hans. Wundatlas: Kompendium der komplexen Wundbehandlung. 2.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. S.37.
- 69: Lohff Brigitte.Gender Medizin: Geschlechtsspezifische Aspekte für die kinische Praxis.2008. abgerufen am:.
- 70: Löllgen Herbert, Erdmann Erland, Gitt Anselm K.. Ergometrie: Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. 3.Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. S.190.
- 71: Matthys Heinrich, Seeger Werner. Klinische Pneumologie. 3.Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2002. S.275-280, 289.
- 72: Matthys Heinrich, Seeger Werner. Klinische Pneumologie. 4.Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. S.530, 591-592.
- 73: Mc Duffe Helen, Klaassen David J., Dosman James A.. Female - male differences in patients with primary lung cancer. ,1987.; S.59; 1825-1830.
- 74: Neuboeck N, Lindenmann J, Matzi V, Jakse G, Oechs A, Kapp S, Maier A, Smolle-Juttner FM. Intraoperative radiotherapy (IORT)- Alternative treatment in functionally nonresectable non small cell lung cancer (NSCLC). European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca,2010:42:5; S.209-213.
- 75: Neumann Jürgen. Immunbiologie: Eine Einführung. Berlin Heidelberg:Springer Verlag;2008. S. 132-133, 161-162.

- 76: Noruke Tsuguo. Bronchoplastic and bronchovascular procedures of the tracheobronchial tree in the management of primary lung cancer. *Chest*;96; S.53-56.
- 77: Paetz Burkhard, Benzinger-König Brigitte. *Chirurgie für Pflegeberufe*. 20.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004. S.213, 265, 272.
- 78: Pearson Griffith F, Cooper Joel D, Deslauriers Jean, Ginsherb Robert J, Hiebert Clement A, Patterson Alexander G, Urschel Harold C Jr. *Thoracic Surgery*. 2.Auflage. : Churchill Livingstone; 2002. S..
- 79: Pfeifer Ben, Preiß Joachim, Unger Clemens. *Onkologie integrativ: Konventionelle und komplementäre Therapie*. :Elsevier, Urban&Fischer Verlag;2006. S. 491.
- 80: Pichlmaier H. *Thoraxchirurgie*. 3.Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005. S.183-184.
- 81: Pirker Robert, Fiegl Michael, Huber Heinz. *Klinische Onkologie: Band 5 von Facultas-Studienbücher / Medizin*. . : Facultas Verlag; 1996. S.218.
- 82: Pohost GM, Stevens SM. Noninvasive testing for women with suspected coronary artery disease. *Current Cardiology Reports*,2006;8:1; S.1-2.
- 83: Pokieser Leopoldine. *Klinische Zytologie der Lunge und Pleura: Handbuch und Farbatlas*. :Springer-Verlag;2001. S. 86, 78.
- 84: Rettew Jennifer A, Huet Yvette M, and Marriott Ian. Estrogens Augment Cell Surface TLR4 Expression on Murine Macrophages and Regulate Sepsis Susceptibility in Vivo. *Endocrinology*,2009; S.150; 3877-3884.
- 85: Rubinstein RY, Baredes S, Caputo J, Galati L, Schwartz RA. Cutaneous metastatic lung cancer: Literature review and report of a tumor on the nose from a large cell undifferentiated carcinoma. *Ear, Nose and Throat Journal*,2000;79:2; S.96-101.
- 86: Sai N, Maeda M, Miyahara K, Sakurai H, Nakayama M, Takemura H. A case of primary squamous cell lung cancer invadin the wall of the distal aortic arch and the left subclavian artery: successful surgical management using ECC with selective cerebral perfusion. *Nippon Geka Gakkai zasshi*,1998;99:4; S.264-267.
- 87: Schauerte Gerd, Geiger Peter. *Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)*. Eschborn:Govi-Verlag;2006. S. 22-23.
- 88: Schmid Christof, Stockhausen Dietrich. *Leitfaden Thoraxchirurgie*. Darmstadt:Steinkopff Verlag;2005. S. 2-4, 5-9.
- 89: Schmoll Hans-Joachim. *Kompendium internistische Onkologie: Standard in Diagnostik und Therapie*. 4.Auflage. : Springer Verlag; 2005. S.3487-3508.
- 90: Schneider P, Kruschewski Martin, Buhr HJ. *Thoraxchirurgie: klinische Strategien und perioperatives Management für Allgemeinchirurgen*. Heidelberg:Springer Verlag;2004. S. 22-

- 27, 124, 132, 138-141, 151-154, 160.
- 91: Sen Serdar, Sen Selda, Sentürk Ekrem, Kanlioglu Kuman Nilgün. Postresectional lung injury in thoracic surgery pre and intraoperative risk factors: a retrospective clinical study of a hundred forty-three cases. *Journal of Cardiothoracic Surgery*,2010;5;62; S.Seite 1-6.
- 92: Shields Thomas. *General Thoracic Surgery*. 7.Auflage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. S.861-864.
- 93: Siewert J Rüdiger. *Basiswissen Chirurgie*. Heidelberg:Springer Medizin Verlag;2007. S. 201-204.
- 94: Siewert Jörg R. *Chirurgie*. 8.Auflage. Göttingen: Springer-Verlag; 2006. S.148-149, 312-313, 335-337.
- 95: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. 3.Auflage. : Springer Verlag; 2010. S.432, 437-446.
- 96: Siewert Rüdiger J. *Chirurgie*. 7.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2000. S.304-306.
- 97: Silbernagl Stefan, Lang Florian. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. 2.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. S.42-47, 218-227.
- 98: Smolle-Juettner FM, Geyer E, Kapp KS, Ratzenhofer B, Stuecklschweiger G, Kaufmann NB, Smolle J, Pongratz GM, Hackl A, Friehs G. Evaluating intraoperative radiation therapy (IORT) and external beam radiation therapy (EBRT) in non-small lung cancer (NSCLC). Five years experience. *European journal of cardio-thoracic surgery: official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*,1994;8:10; S.511-518.
- 99: Stolz Alan, Schützner Jan, Simonek Jan, Lischke Robert and Pafko Pavel. Comparison of postoperative complications of 60- and 70-year-old patients after lung surgery. *Interact.Cardio.Vasc.Thorac.Surg*,2003;2; S.620-623.
- 100: Strand Trond-Eirik, Rostad Hans, Damhuis A.M., Norstein Jarle . Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude. *Thorax*,2007;62; S.Seite 991-997.
- 101: Striebel Hans Walter. *Die Anästhesie: Fachspezifische Anästhesie: Aufwachraum, lebensrettende Sofortmassnahmen: Grundlagen Band I*. 2.Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2010. S.29-31.
- 102: Tscheliessnigg KH, Uranüs S, Pierer G. *Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie*. Stuttgart:Wilhelm Maudrich;2005. S. 295-301.
- 103: Tsuya A, Fukuoka M. Bone metastases in lung cancer. *Clinical calcium*,2008;18:4; S.455-459.
- 104: Ulmer Wolfgang T. *Lungenfunktions-Manual: nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie*. 2.Auflage. : Georg Thieme Verlag; 2004. S.9, 17-18.

- 105: Van Aken Hugo. Intensivmedizin. 2.Auflage. : Georg Thieme Verlag; 2007. S.923-930.
- 106: Vogl Thomas J, Reith Wolfgang, Rummeny Ernst J. Diagnostische und interventionelle Radiologie. :Springer-Verlag;2009. S. 507.
- 107: Wappler Frank, Tonner Peter, Bürkle Hartmut. Anästhsie und Begleiterkrankungen: perioperatives Management des kranken Patienten. . Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. S.129.
- 108: Weigel Bernhard. Praxisbuch Unfallchirurgie: Band I. :Springer Verlag;2005. S. 110.
- 109: Welvaart WN, Oosterhuis JWA, Paul MA. Negative pressure dressing for radiation-associated wound dehiscence after posterolateral thoracotomy. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery,2009;8:5; S.558-559.
- 110: Wolff Hanns Peter, Wehrauch Thomas R.. Internistische Therapie 2006/2007. 16.Auflage. München: Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2006. S.811-814.
- 111: Zimmer Michael. Chirurgie: Orthopädie, Urologie: kompakte Darstellung der Fachgebiete unter Berücksichtigung der Ausbildungs- und Prüfungsverordnung für Pflegeberufe. 6.Auflage. München: Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2006. S.243.
- 112: Zünd Michael, Lüdin Markus, Lange Jochen. Klinikmanual für Chirurgie. Heidelberg:Springer Medizin Verlag;2008. S. 238.