

Diplomarbeit

**Bronchuskarzinomrezidiv nach Resektion im
Stadium I. Einfluss unterschiedlicher
Therapieformen auf die Überlebenszeit**

eingereicht von

Bernhard Galli

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

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

und

OA Sen. Scientist Dr.ⁱⁿ Nicole Fink-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 24.07.2017

Bernhard Galli eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinen Betreuerinnen, Frau Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Freyja-Maria Smolle-Jüttner und Frau OA Dr.ⁱⁿ Nicole Fink-Neuböck für die Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken. Durch sie wurde mein Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten erheblich erleichtert. Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Josef Smolle für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Insbesondere möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, da ich auch meinem bisherigen Lebensweg stets auf ihre Unterstützung zählen konnte. Sie waren und sind stets bemüht, mir und meinen Brüdern in jeder Hinsicht zur Seite zu stehen. Diese Hingabe und Großzügigkeit sehe ich nicht als Selbstverständlichkeit an und hoffe, zumindest einen Teil davon zurückgeben zu können.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei meinen Freunden und Freundinnen für die schöne gemeinsame Zeit in Graz und auf Reisen bedanken und hoffe, viele Gesichter auch noch nach Abschluss des Studiums regelmäßig zu sehen.

Zusammenfassung

Hintergrund

Für Rezidive eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bestehen keine einheitlichen Therapieschemata. Für Prognosefaktoren und für die Validität der sehr unterschiedlichen Behandlungsmethoden liegen derzeit in der Literatur wenige Daten vor. Ziel dieser Studie war, Faktoren zu eruieren, die mit guten Resultaten nach Auftreten eines Rezidivs zusammenhängen und insbesondere zu ermitteln, ob bestimmte Therapiemethoden gegenüber anderen hinsichtlich der Überlebenszeit überlegen sind.

Material und Methoden

In diese retrospektive Single-Center Studie wurden 373 Patienten und Patientinnen (249 Männer, 124 Frauen) zwischen 18 und 90 Jahren eingeschlossen. Vorerkrankungen und Risikofaktoren, funktionelle Parameter, OP-bezogene Daten, Histologie, Rezidiv – bezogene Parameter sowie, Therapiemodalitäten und Überlebenszeit wurden erhoben und mittels SPSS statistisch ausgewertet.

Resultate

In 319 Fällen (85,52%) war initial eine Lobektomie erfolgt, eine komplette Lymphadenektomie war in 330 Fällen (88,47%) durchgeführt worden. 28,2% der Patienten und Patientinnen hatten eine adjuvante Chemotherapie und/oder Radiotherapie erhalten. Histologisch lagen 169 (45,55%) Adenokarzinome, 113 Plattenepithelkarzinome (30,46%), 62 andere Nichtkleinzeller (16,71%), 14 atypische Karzinoide (3,77%) und 13 pleomorphe Karzinome (3,5%) vor. Bei 133 Patienten und Patientinnen (35,66%) kam es zu einem Rezidiv (44,36% distant, 36,09% lokal, 19,54% kombiniert lokal und distant). In 21 Fällen (5,6%) kam es zu einem second-Primary. Das rezidivfreie Intervall lag bei 25,17 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit nach dem Auftreten eines Rezidivs 14,1 Monaten (8,6-19,6 Monate; 95% KI). Das Überleben von Frauen nach Rezidiv war signifikant höher als das der Männer ($p=0,001$). Distant Rezidive hatten mit 7,5 Monaten gegenüber second Primaries (26 Monate) eine signifikant kürzere

mediane Überlebenszeit ($p=0,02$). Die Therapie des Rezidivs hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit ($p=0,044$) und lag zwischen 26,7 Monaten (Resektion) und 1,93 Monaten (best supportive care).

Diskussion

In unserer Studie zeigte sich, dass die Resektion den anderen Therapiemodalitäten bezüglich der Überlebenszeit nach Rezidiv überlegen war. Dieses Resultat deckt sich mit den Ergebnissen aus der Literatur. Obwohl somit angenommen werden könnte, dass bei Patienten und Patientinnen die die erforderlichen Kriterien erfüllen, eine Resektion des Rezidivs erfolgen sollte, kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden: Bei jüngere Patienten und Patientinnen in gutem AZ besteht eher die funktionelle Resektionstauglichkeit als bei älteren mit Tumorkachexie. Prospektive Studien in größeren Kollektiven sind zur Klärung der Thematik erforderlich.

Abstract

Background

Currently, there are no guidelines for the treatment of recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). Survival following different approaches of treatment as well as other prognostic factors has been analysed in only few studies. We tried to determine factors associated with good results after the recurrence of lung cancer, focusing on the influence of the treatment modality.

Material and Methods

For this retrospective single-centre study, 373 patients (249 men, 124 women) between 18 and 90 years were included. Concomitant diseases and risk factors, functional data, data related to initial, histology, parameters linked to recurrence including treatment and survival were documented. The parameters were statistically evaluated by the use of SPSS®.

Results

Lobectomy was the initial treatment in 319 cases (85,52%). Complete lymph node resection was performed in 330 cases (88,47%). 28,2% of all patients had adjuvant chemo- and/or radiotherapy. The most common histological subtype was adenocarcinoma (N=169; 45,55%), followed by squamous cell carcinoma (N=113; 30,46%), other non-small cell carcinoma (N=62; 16,71%), G2-carcinoid (N=14; 3,72%) and 13 pleomorphic carcinomas (3,5%). 133 patients (35,66%) developed recurrences (distant: 44.36%; loco-regional: 36.09%; combined local/distant: 19.54%). 21 patients (5,63%) developed a second primary. The median recurrence free interval was 25,17 months, whereas the median post-recurrence survival was 14,03 months (8,6 -19,6 months; 95% CI). Women had a significantly better survival rate (p=0,001). Additionally, the type of recurrence had a significant impact on the survival, which ranged between 7,5 months (distant recurrences) and 26 months (second-primary lung cancer; p=0,02). The type of treatment for the recurrence had a significant effect on the survival rate. Best results were seen after resection (26,7 months median survival), whereas the median survival with best supportive care was 1,93 months (p=0,044).

Discussion

Our study has shown that surgery was superior if compared with other treatment modalities in terms of post-recurrence survival time. These results compare favourably with findings of other studies. The data suggest that patients with a history of lung cancer who fit the criteria required for surgery should undergo resection of recurrence. Yet a selection bias cannot be excluded, because younger and fitter patients might be more likely to receive surgical treatment than older ones in poor general condition. This is why there is still a need for prospective studies in larger collectives.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xiii
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie der Lunge	1
1.1.1 Lappengliederung und Bronchien	1
1.1.2 Blutversorgung und Lymphabfluss der Lunge	2
1.1.3 Histologie des Respirationstraktes	4
1.2 Physiologie der Lunge	5
1.2.1 Funktion der Lunge	5
1.2.2 Atemmechanik	6
1.2.3 Lungenvolumina und Kapazitäten, Spirometrie	7
1.3 Bronchialkarzinom	9
1.3.1 Epidemiologie	9
1.3.2 Definition	10
1.3.3 Ätiologie	10
1.3.4 Makroskopie und Topographie der Lungentumoren	11
1.3.5 Metastasierung	12
1.3.6 Histologische Klassifikationen der Lungentumoren	12
1.4 Klinik und Diagnostik der Lungentumoren	15
1.4.1 Klinik	15
1.4.2 Diagnostik der Lungentumoren	17

1.4.3	Grundlagen der Tumorgraduierung (Grading) und Stadieneinteilung (Staging)	19
1.4.4	Techniken der Thoraxchirurgie	23
1.4.5	Lungenresektionen	24
1.5	Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	29
1.5.1	Stadienspezifische Therapie	29
1.5.2	Lokale kurative und palliative Therapieformen	33
1.5.3	Zukünftige Therapieoptionen	34
2	Material und Methoden	36
3	Resultate.....	40
3.1	Allgemeine Resultate	40
3.2	Begleiterkrankungen und Risikofaktoren.....	41
3.3	Chirurgische Therapie des Bronchialkarzinoms	41
3.4	Tumorspezifische Ergebnisse	43
3.4.1	Histologische Klassifikation	43
3.4.2	Staging und Grading.....	44
3.5	Rezidive	46
3.5.1	Einfluss von Risikofaktoren/Begleiterkrankungen auf die Rezidiventstehung	47
3.5.2	Einfluss der primären Therapiemethode auf die Rezidiventstehung ..	47
3.5.3	Einfluss des postoperativen Prozedere auf die Rezidiventstehung ..	48
3.5.4	Einfluss der Tumorhistologie auf die Rezidiventstehung	49
3.5.5	Einfluss des TNM-Status und der Tumordifferenzierung (G) auf die Rezidiventstehung	49
3.5.6	Auflistung der angewandten Therapiemethoden nach einem Rezidiveintritt	50
3.6	Überlebensraten.....	51
3.6.1	Gesamt- und geschlechtsspezifische Überlebensraten	51

3.6.2	Einfluss des histologischen Subtyps auf die Überlebenszeit	53
3.6.3	Einfluss der Rezidivlokalisierung auf die Überlebenszeit	54
3.6.4	Einfluss der Rezidivtherapie auf die Überlebenszeit	55
4	Diskussion	57
5	Literaturverzeichnis	63

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteria
V.	Vena
Vv.	Venae
Rr.	Rami
M.	Musculus
Mm.	Musculi
Nll.	Nodi lymphatici
N.	Nervus
Lig.	Ligamentum
AZV	Atemzugvolumen
IRV	inspiratorisches Reservevolumen
ERV	expiratorisches Reservevolumen
VC	Vitalkapazität
RV	Residualvolumen
FRC	funktionelle Residualkapazität
FEV1	Einsekundenkapazität
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
NSCLC	nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom
SCLC	kleinzelliges Bronchialkarzinom
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
EBUS	endobranchial-ultrasound- guided
MRT	Magnetresonanztomographie

CT	Computertomographie
UICC	Union Internationale contre le Cancer
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
KHK	koronare Herzerkrankung
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
OP	Operation
PCT	(Poly)-Chemotherapie
IORT	intraoperative Radiotherapie
RTX	Radiotherapie
T	Tumorgröße
N	Lymphknotenmetastasierung
M	Fernmetastasen
l	Lymphgefäßinvasion
v	venöse Gefäßinvasion
G	Differenzierung
R	Resektionsrand
UEZ	Überlebenszeit
KI	Konfidenzintervall
PFS	progressionsfreies Intervall
OS	overall survival
RFA	Radiofrequenzablation
PDT	photodynamische Therapie
et. al.	und andere
Abb.	Abbildung
evt.	eventuell

ggf.	gegebenenfalls
u.a.	unter anderem
inkl.	inklusive
z.B.	zum Beispiel
bzw.	beziehungsweise
sog.	sogenannten/sogeananter/ sogeannte
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf	39
Abbildung 2: Lebensstatus	40
Abbildung 3: Operationsmethode	42
Abbildung 4: postoperatives Prozedere.....	43
Abbildung 5: Histologische Tumorklassifikation.....	44
Abbildung 6: T-Stadium, N-Stadium	45
Abbildung 7: Tumorigradung (G)	45
Abbildung 8: Verteilung von Rezidiven bzw. second primary	46
Abbildung 9: Überlebenszeit nach Rezidiv/second primary.....	52
Abbildung 10: Geschlechtsspezifischer Vergleich der Überlebenszeit	53
Abbildung 11: Überlebenszeit und Art des Rezidivs	54
Abbildung 12: Überlebenskurve nach Rezidivtherapie	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Paraneoplasie.....	17
Tabelle 2: TNM-Stadien des Bronchuskarzinoms	22
Tabelle 3: UICC Stadieneinteilung	23
Tabelle 4: Therapieempfehlungen NSCLC.....	33
Tabelle 5: erhobene Parameter.....	38
Tabelle 6: Begleiterkrankungen und Risikofaktoren	41
Tabelle 7: Beziehung Begleiterkrankung/Risikofaktor und Rezidiventstehung	47
Tabelle 8: Beziehung primäre Therapiemethode und Rezidiventstehung	48
Tabelle 9: Postoperatives Prozedere und Rezidiventstehung	49
Tabelle 10: Tumorhistologie und Rezidiventstehung.....	49
Tabelle 11: TNM-Status, G-Status und Rezidiventstehung	50
Tabelle 12: Rezidivtherapie im Detail	51
Tabelle 13: Mediane Überlebenszeit nach Rezidivtherapie.....	55

1 Einleitung

1.1 Anatomie der Lunge

1.1.1 Lappengliederung und Bronchien

Die Lunge wird in zwei Lungenflügel unterteilt (Pulmo dexter et sinister), wobei jeder annähernd die Form eines Kegels besitzt, dessen Basis dem Zwerchfell aufsitzt und dessen Spitze durch die obere Thoraxaperatur in den Halsbereich hineinragt. Aufgrund der Linksverlagerung des Herzens hat der rechte Lungenflügel um 30% mehr Volumen als der linke (1). Das Volumen der Lunge schwankt je nach Füllungszustand zwischen 2-3 Litern bei maximaler Exspiration und 6-8 Litern bei maximaler Inspiration. Die gasaustauschende Oberfläche beider Lungenflügel beträgt etwa 70 m² und kann auf bis zu 140 m² gesteigert werden. Im blutleeren Zustand wiegt die Lunge eines Erwachsenen ca. 550g (2).

Die Lungenspitze (Apex pulmonis) ist abgerundet und liegt in der Pleurakuppel (Cupula pleurae). Dabei überragt sie die erste Rippe und ist 2-3 cm oberhalb der Clavicula zu perkutieren. Die Lungenbasis ruht mit ihrer konkaven Facies diaphragmatica auf dem Zwerchfell. Der scharfe Margo inferior ist dem Recessus costodiaphragmaticus zugewandt und entfaltet ihn zum Teil bei der Einatmung. Die den Rippen zugewandte Facies costalis geht vorne scharf und hinten stumpf in die längliche Facies medialis über. Diese lässt sich nochmals in eine Pars vertebralis und eine Pars mediastinalis unterteilen. An der Facies medialis (mediastinalis) treten die Gefäße, Nerven und Bronchien aus dem Mediastinum in die Lunge ein. Gemeinsam bilden sie die Lungenwurzel (Radix pulmonis). An der Facies mediastinalis gehen auch die beiden Pleurablätter (Pleura visceralis und Pleura parietalis) ineinander über. Im Regelfall besteht die rechte Lunge aus 3 Lappen, die linke aus 2. Die rechte Lunge lässt sich in einen Ober-, Unter- und Mittellappen unterteilen, die linke in Ober- und Unterlappen. Die Lappen werden durch tiefe, bis in Hilumnähe reichende Verschiebespalten voneinander getrennt. Dabei werden die Fissuren von der Pleura visceralis ausgekleidet. Der Zweck

dieser Unterteilung ist es, eine gegenseitige Verschiebung der Lungenlappen während der Atmung zu ermöglichen (1).

Folgende anatomische Abschnitte unterscheidet man anhand der Verzweigungsgeneration und Wandaufbau:

- **Hauptbronchien** (Bronchi principales): diese befinden sich noch außerhalb der Lunge
- **Lappenbronchien** (Bronchi lobares): diese versorgen jeweils einen Lungenlappen
- **Segmentbronchien** (Bronchi segmentales): für jedes Lungensegment (2)

Die weiteren Verzweigungsgenerationen werden im Abschnitt Histologie des Respirationstraktes beschrieben.

1.1.2 Blutversorgung und Lymphabfluss der Lunge

Grundsätzlich werden 2 verschiedene Gefäßsysteme unterschieden, mit denen die Lunge in Verbindung steht: Die Vasa publica (Aa. und Vv. pulmonales) dienen dem Gasaustausch des gesamten Körpers. Die Vasa privata (Aa. und Vv. bronchiales) dienen der Versorgung der Lunge selbst (1).

1.1.2.1 Vasa publica

Das sauerstoffarme Blut wird über die A. pulmonalis vom rechten Herzen in die Lunge geführt. Eine rechte und eine linke A. pulmonalis (A. pulmonalis dextra und sinistra) geht aus dem der rechten Herzkammer entspringendem Truncus pulmonalis hervor. Aus beiden geht eine Oberlappen- und Unterlappenarterie hervor, welche die Segmentarterien abgeben und mit den Segmentbronchien zu den Lungensegmenten führen. Die Kapillaren der A. pulmonalis liegen den feinsten Endverzweigungen des luftführenden Gangsystems, den Alveolen, unmittelbar an, wodurch der Gasaustausch zwischen Luft und Blut erleichtert ist.

Das arterialisierte (sauerstoffreiche) Blut gelangt über die Vv. pulmonales in den linken Vorhof und wird über die linke Kammer, Aorta und Arterien schlussendlich zu den Organen gebracht, wo der Gasaustausch zwischen Blut und Organen, die sog. innere Atmung erfolgt. Üblicherweise münden rechts und links jeweils zwei Lungenvenen (V. pulmonalis superior und inferior) in den linken Vorhof. Die beiden oberen Lungenvenen nehmen im Regelfall das Blut aus dem Ober-(Mittel-)lappen, die unteren das Blut aus dem Unterlappen auf (1).

1.1.2.2 Vasa privata

Die Rr. und Vv. bronchiales sichern die Versorgung der Bronchien, der Wände der großen Gefäße, der pulmonalen Lymphknoten und zum Teil der Pleura visceralis. Die Vv. der peripheren Lungengebiete münden in die Lungenvenen und die zentralen, in Hilumnähe entstehenden in die V. azygos und hemiazygos (1).

1.1.2.3 Lymphgefäße

Die Lymphgefäße der Interlobularsepten stehen mit einem oberflächlichen, weitmaschigen, subpleuralen Lymphgefäßnetz in Verbindung, wobei beide die Lymphe aus der Peripherie des Läppchens aufnehmen. Aus dem Zentrum des Läppchens tritt die Lymphe in blind endende periarterielle Lymphgefäße über. Diese tiefen Lymphgefäße gehen hilumwärts in ein peribronchiales Netzwerk über, welches durch große Lymphgefäße das Hilum verlässt. Die kleinen Nll. pulmonales befinden sich an den Abgängen der Segmentbronchien, die größeren Nll. bronchopulmonales an den Abgängen der Lappenbronchien. Die Lymphe fließt schließlich durch die Trunci bronchomediastinales dexter und sinister (Lymphe aus dem Mediastinum) direkt oder über den Ductus thoracicus und den Ductus lymphaticus dexter in den rechten bzw. linken Venenwinkel (1).

1.1.3 Histologie des Respirationstraktes

Die luftleitenden Atemwege sind mit Schleimhaut ausgekleidet, wobei die lamina epithelialis der nahezu gesamten Schleimhaut einschließlich der Bronchien durch mit Becherzellen eingestreutes, mehrreihiges Flimmerepithel gebildet wird. Da es im menschlichen Körper ausschließlich im Atmungstrakt vorkommt, wird es auch als respiratorisches Epithel bezeichnet (3).

Die Flimmerzellen besitzen auf ihrer Oberfläche bewegliche Zellfortsätze, die Kinozilien oder Flimmerhärchen. Die Becherzellen sind hingegen endoepitheliale, exokrine Drüsenzellen, die Schleimstoffe (Muzine) an die Oberfläche der Schleimhaut abgeben. Die Basalzellen werden als Vorläufer der anderen Zelltypen angesehen und erreichen die freie Epitheloberfläche nicht (3). Darüber hinaus sind im Epithel der Atemwege hormonproduzierende Zellen, sogenannte neuroendokrine Zellen, vorhanden. Von diesen Zellen leiten sich der Karzinoidtumor und das hochmaligne kleinzellige Bronchialkarzinom ab, welches für etwa 25% der Bronchialkarzinome verantwortlich ist (3, 4).

Die Schleimstoffe (Muzine), die von den Becherzellen und den seromukösen Drüsen gebildet werden, bedecken das Epithel an seiner Oberfläche mit einem Schleimteppich. Die in dieser Schleimschicht gebundenen Staubteilchen werden durch die Schlagbewegungen der Kinozilien kontinuierlich rachenwärts befördert und entweder abgehustet oder verschluckt (3).

Im Bronchialbaum bezeichnet man Äste, die in ihrer Wand Knorpel und gemischte Drüsen beinhalten als Bronchi, während Äste ohne Knorpel und gemischte Drüsen als Bronchioli bezeichnet werden (3). Das mehrreihige Flimmerepithel der oberen Luftwege bis hin zu den mittelgroßen Bronchien wird in den kleinen Bronchien allmählich einreihig. In den Bronchioli findet sich einreihiges Flimmerepithel und die Anzahl der Becherzellen nimmt gegen Ende der konduktiven Wege immer mehr ab, bis sie in den Bronchioli terminales weitestgehend fehlen und weiter distal davon schließlich nicht mehr zu finden sind. Es tauchen stattdessen Clara-Zellen auf, die als sekretorische Zellen der distalen Luftwege fungieren und im Dienste der natürlichen Abwehr stehen (4).

Am distalen Ende des Bronchialbaumes befinden sich schließlich die Alveolen. Dabei handelt es sich um Luft gefüllte, polygonale Räume mit einem Durchmesser von ca. 250 µm. Sie sind durch dünne Wände (Interalveolarsepten) voneinander getrennt, wobei diese als stabile Träger des außerordentlich dichtmaschigen Kapillarnetzes des kleinen Kreislaufes dienen. Die Oberfläche der Kapillaren in den Septen misst ca. 120m². Das Alveolarepithel besteht aus zwei Zelltypen: Die Pneumozyten Typ I (Alveolarepithelzellen Typ I; kurz Typ-I-Zellen), überziehen mit ihrem Zelleib die Kapillaren und bedecken den größten Teil der Alveole (ca. 95%). Gemeinsam mit dem Kapillarepithel und einer dazwischen liegenden Basallamina bilden sie die Blut-Luft-Schranke, an der der Gasaustausch stattfindet. Die Pneumozyten Typ II (Typ-II-Zellen) produzieren den zu 90% aus Phospholipiden und zu 10% aus Surfactant-Proteinen bestehenden Surfactant. Durch die Phospholipide wird die Oberflächenspannung des Flüssigkeitsfilms, der dem Alveolarepithel aufliegt, vermindert. Die Oberflächenspannung an der Wasser/Luft-Grenze wäre ansonsten so hoch, dass die Alveolen bei Expiration kollabieren würden und so Atelektasen (= nicht entfaltete Alveolen) entstehen würden (4).

Die zelluläre Abwehr wird von den zum Monozyten-Phagozyten-System gehörenden Alveolarmakrophagen übernommen. Sie räumen Staubpartikel, Keime, tote Zellen usw. aus den Alveolen und zilienfreien terminalen Luftwegen ab und wandern entweder in die mit Flimmerepithel ausgestatteten Luftwege, wo sie mit dem Schleimteppich abtransportiert werden, oder in die Bindegewebsstraßen des Lungenparenchyms migrieren. Dort bleiben sie entweder liegen, oder sie gelangen über die Lymphbahnen in die regionären Lymphknoten (Entstehung von anthrakotischen Lymphknoten) (4).

1.2 Physiologie der Lunge

1.2.1 Funktion der Lunge

Die Hauptaufgabe der Lunge besteht in der Aufnahme von Sauerstoff (O₂) aus der Atmosphäre und der Abgabe von Kohlendioxid (CO₂), der aus dem Metabolismus entsteht. Weiters ist sie auch wesentlich an der Regulierung des Säure-Basen-

Haushaltes beteiligt. Die Tätigkeit der Lunge wird durch Chemorezeptoren reguliert, die den Partialdruck von O₂ (P_{O₂}), CO₂ (P_{CO₂}), sowie die H⁺-Konzentration (pH) in Blut und Liquor messen. Auch für die Immunabwehr spielt die Lunge eine wichtige Rolle, indem Bakterien während der Passage durch das Lungenkapillargebiet eliminiert werden. Schließlich kann die Lunge auch zu einem endokrinen Organ, z.B. im Rahmen von Tumorerkrankungen, werden (5).

1.2.2 Atemmechanik

Damit überhaupt Luft in die Lunge gelangt, muss eine treibende Druckdifferenz (Strömungsdruck) aufgebaut werden. Dies wird bewerkstelligt, indem das Lungenvolumen vergrößert wird, wobei die Lunge indirekt bewegt werden muss, da sie selbst über keine Muskeln verfügt. Das Zwerchfell (Diaphragma), welches die sog. Bauchatmung antreibt, ist der wichtigste Atemmuskel. Die sog. Brustatmung wird über zahlreiche Thoraxmuskeln vermittelt. Inspiratorisch wirksam sind die Mm. scaleni, Mm. intercostales externi, Mm. intercartilaginei und Mm. serrati posteriores und inferiores. Die Ausatmung erfolgt meist durch Entspannung der inspiratorisch wirksamen Muskeln, jedoch werden bei forcierter Atmung zusätzlich expiratorisch wirksame Muskeln aktiviert (Mm. intercostales interni, Mm. transversus thoracis und M. subcostalis) (5).

1.2.2.1 Compliance

Lunge und Thoraxwand besitzen sehr unterschiedliche elastische Eigenschaften, wobei ihre Dehnbarkeit (Compliance) durch folgende Faktoren bestimmt wird:

- Neben elastischen Fasern und der Verbindung zwischen Alveolen und übrigem Lungengewebe sind besonders die in den Alveolen wirkenden Oberflächenkräfte für die Compliance der Lunge von Bedeutung. Bei einer suffizienten Produktion von Surfactant ist die Compliance der Lunge bei niedrigen Lungenvolumina sehr groß und wird bei zunehmender Füllung immer kleiner.

- Im Gegensatz dazu wird die Compliance des Thorax maßgeblich durch die passiven Eigenschaften der Bänder und Muskeln bestimmt und ist im Bereich der Atemmittellage (=natürliche Stellung des Thorax) am größten. Außerdem wird die Compliance des Thorax aktiv durch die Brustwandmuskulatur und das Zwerchfell beeinflusst (5).

Aus diesen unterschiedlichen elastischen Eigenschaften ergeben sich verschiedene Druck-Volumen-Kurven für Lunge und Thoraxwand, die ihre Compliance widerspiegeln (5).

Die Atemruhelage wird bei demjenigen Volumen erreicht, bei dem sich die passiven Retraktionskräfte von Lunge und Thorax exakt im Gleichgewicht befinden. Dabei ist die Lunge bestrebt, ein kleineres Volumen zu erreichen, während der Thorax die Tendenz hat sich auszudehnen. Dadurch ergibt sich ein negativer interpleuraler Druck von $-5 \text{ cm H}_2\text{O}$, wodurch eine flexible Anhaftung der Lunge an die durch Muskelkraft aktiv bewegbare Thoraxwand gewährleistet wird (5).

1.2.3 Lungenvolumina und Kapazitäten, Spirometrie

Die Messung der Lungenvolumina und Lungenkapazitäten gehört im Rahmen der perioperativen Durchuntersuchung (PDU) zum Standardprozedere vor einer thoraxchirurgischen Operation, weshalb hier näher auf die Definition der einzelnen Werte eingegangen werden soll.

Bei Lungenvolumina handelt es sich um einzeln messbare Atemgrößen, während die Lungenkapazitäten Atemgrößen beschreiben, welche sich aus mehreren Lungenvolumina zusammensetzen (5).

- **Totalkapazität (= maximales Lungenvolumen):** beschreibt das Gasvolumen, das sich maximal in der Lunge befinden kann
- **Atemzugvolumen (AZV):** Volumen, das mit jedem Atemzug ein- und ausgeatmet wird. Das **Ruhe-AZV** beträgt ungefähr 0,5 l und kann bei Belastung um ein Mehrfaches gesteigert werden. Das

Atemminutenvolumen errechnet sich aus dem **AZV** und der **Atemfrequenz**.

- **Inspiratorisches Reservevolumen (IRV):** Das IRV beschreibt das Volumen, welches zusätzlich zu jedem normalen Atemzug noch maximal eingeatmet werden kann.
- **Expiratorisches Reservevolumen (ERV):** Das ERV ist definiert als jenes Volumen, das zusätzlich zur normalen Expiration maximal ausgeatmet werden kann.
- **Vitalkapazität (VC):** ergibt sich aus der Summe von Atemzugvolumen, ex- und inspiratorischem Reservevolumen
- **Residualvolumen (RV):** Auch nach maximaler Expiration verbleibt ein Restvolumen in der Lunge, das als Residualvolumen bezeichnet wird. Es lässt sich durch den Abzug der Vitalkapazität von der Totalkapazität berechnen und beträgt ungefähr ein Viertel des Gesamtvolumens.
- **Funktionelle Residualkapazität (FRC):** Die FRC ist definiert als Volumen, das sich bei normaler Atmung nach der Expiration noch in der Lunge befindet und ergibt sich aus der Summe des Residualvolumens und des expiratorischem Reservevolumens.
- **Totraumventilation und alveoläre Ventilation:** Das Gasvolumen der Lunge setzt sich in Atemruhelage aus dem anatomischen Totraum und dem Alveolarraum zusammen, wobei das Volumen des Totraums etwa 150 ml und das des Alveolarraums etwa 3-4 l beträgt. Im Totraum findet kein Gasaustausch, sondern lediglich Konvektion statt, während zwischen dem Gasgemisch im Alveolarraum (Alveolarluft) und dem Blut der eigentliche Gasaustausch stattfindet (5).

Als wichtige Untersuchungsmethode zur Überprüfung der Lungenfunktion hat sich die Spirometrie etabliert. Mit ihrer Hilfe lassen sich sowohl statische Größen (VC, IRV, ERV, AZV), als auch dynamische Größen (z.B. Einsekundenkapazität) messen (5).

1.2.5.1 Einsekundenkapazität

Sie wird mithilfe des Tiffeneau-Tests bestimmt, bei dem die Person nach maximaler Inspiration so schnell und tief wie möglich ausatmet. Dadurch ergibt sich eine Fluss-Volumen-Kurve der Lunge, anhand welcher sich ein erhöhter Atemwegwiderstand direkt ablesen lässt. Sie wird meist als relative Einsekundenkapazität ($rFEV_1$) in Bezug auf die Vitalkapazität angegeben und beträgt normalerweise etwa 80%.

Eine verringerte Einsekundenkapazität ist ein Hinweis für eine obstruktive Ventilationsstörung, wohingegen sie bei restriktiven Ventilationsstörungen normalerweise im Normbereich liegt. Für die Funktionsuntersuchung vor Lungenresektionen gilt die Faustregel, dass die für die postoperative Situation errechnete FEV1 über 1 Liter liegen muss, damit Resektabilität gegeben ist (5).

1.3 Bronchialkarzinom

1.3.1 Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom ist sowohl in Hinblick auf die Inzidenz als auch auf die Mortalität die häufigste Krebsart weltweit und betrifft etwa 25% aller männlichen und 12% aller weiblichen Krebspatienten und Krebspatientinnen (6, 7). Die Inzidenz beträgt in Europa 52/100.000 Personen/Jahr, wobei dreimal so viele Männer als Frauen betroffen sind (Ausnahme Adenokarzinom: m:w = 1:6).

Während das Bronchialkarzinom bei Frauen auf Platz 3 der häufigsten Krebserkrankungen gelistet wird (nach Brust- und Darmkrebs), handelt es sich bei Männern um die häufigste Krebserkrankung (7). Seit 1985 ist die geschätzte Anzahl der Lungenkrebserkrankungen um 51% angestiegen (ein Anstieg von 44% bei Männern und 76% bei Frauen). Heute treten etwa 50% der Lungenkrebserkrankungen in Entwicklungsländern auf, während im Jahr 1980 noch 69% der Fälle in Industrienationen registriert wurden (6).

1.3.2 Definition

Beim Bronchialkarzinom (syn: Lungenkarzinom) handelt es sich um maligne Tumoren, die von Vorläuferzellen (Stammzellen) in den Bronchien, Bronchiolen und der terminalen bronchioalveolären Einheit entstammen. Es handelt sich dabei um organspezifische, nicht embryonale Stammzellen der zentralen und peripheren Atemwege (8).

1.3.3 Ätiologie

In 85-90% führt der Tabakkonsum zur Entstehung eines Bronchialkarzinoms (8, 9). Unter den ca. 7000 im Tabak vorkommenden chemischen Substanzen befinden sich ca. 60 Substanzen, die sich im Tierversuch bereits isoliert als hochwirksame Kanzerogene herausgestellt haben (8). Zu diesen Kanzerogenen zählen unter anderem polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine, *N*-Nitrosamine und andere organische als auch anorganische Komponenten (6).

Der Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und dem Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken lässt sich wie folgt verdeutlichen: Das Risiko eines Nichtraucher oder einer Nichtraucherin an einem Bronchialkarzinom zu erkranken beträgt 3,4/100.000/Jahr; bei einem Konsum von 10 Zigaretten pro Tag steigt es auf 51,5 und bei einem Konsum von 40 Zigaretten pro Tag auf 217,5. Die bisherigen Untersuchungen haben ergeben, dass das "Passivrauchen" für die Entwicklung bösartiger Lungentumoren gleichbedeutend mit dem aktiven Rauchen einzuschätzen ist (8). Mit der Prävalenz des Zigarettenkonsums geht – zeitversetzt – die Inzidenz des Bronchialkarzinoms parallel. 2014 lag der prozentuelle Anteil der aktiven Raucher und Raucherinnen ab 15 Jahren innerhalb der Bevölkerung der Europäischen Union bei 24,9%, wobei Männer einen höheren Anteil (28,7%) als Frauen (19,5%) hatten. 19,2% der befragten Teilnehmer und Teilnehmerinnen gaben an, täglich irgendein Tabakerzeugnis zu konsumieren und weitere 4,7% gelegentlich. In Österreich, das in der Rauchprävention in Europa derzeit das Schlusslicht bildet, liegt der Wert der aktiven Raucher und Raucherinnen bei

30,0%, wovon sich 24,3% als tägliche und 5,7% als gelegentliche Raucher und Raucherinnen bezeichnen (10, 11). Hervorzuheben ist, dass der Anteil der aktiven Raucher und Raucherinnen innerhalb der Gruppe der 15- bis unter 30-jährigen bei 39,2% liegt (30,1% täglich, 9,1% gelegentlich) (12).

Bei kleinzelligen und Plattenepithelkarzinomen ist der Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Erkrankung ausgeprägter als bei Adenokarzinomen (13). Adenokarzinome treten auch bei Nichtrauchern und Nichtraucherinnen auf, wobei sich diese in ihren genetischen Eigenschaften deutlich von Karzinomen unterscheiden, die durch das Rauchen verursacht wurden. Zumeist handelt es sich dabei um gut differenzierte Adenokarzinome (8).

Neben dem Zigarettenrauch gibt es noch weitere "pulmonale Kanzerogene", die jedoch eine vergleichsweise untergeordnete Rolle spielen. Beruflich bedingte Schadstoffbelastungen wie z.B. Asbestfeinstaub, Kokereigase, radioaktive Strahlung, Arsen, Holzfeinstaub u.a. haben als Kokanzerogene in Kombination mit Zigarettenrauch Bedeutung (8). In 5% der Fälle wird Luftverschmutzung als Ursache vermutet (inkl. Passivrauchen), in 2% bleibt sie jedoch unbekannt. Die Einzelrisiken multiplizieren sich bei Vorliegen mehrerer Risiken (9).

1.3.4 Makroskopie und Topographie der Lungentumoren

In Hinblick auf die Früherkennung, Operabilität und Metastasierungsmuster ist die Topographie der Entwicklung maligner Lungentumoren wichtig. Es können hierbei unterschieden werden:

- zentrale hilusnahe Tumoren: Sie entgehen häufig der Frühdiagnose. Histologisch handelt es sich vor allem Plattenepithel- und kleinzellige Karzinome.
- periphere Tumoren: Diese können radiologisch frühzeitig – meist als Zufallsbefund - diagnostiziert werden. Am häufigsten liegen Adenokarzinome vor.

- diffus infiltrierende: Sie haben radiologisch ein „pneumonieartiges“ Muster. Histologisch handelt es sich um Adenokarzinome, die die Alveolen „tapetenartig“ auskleiden (8).

1.3.5 Metastasierung

Neben den Komplikationen durch den Primärtumor selbst werden Krankheitsverlauf und Todesursachen wesentlich vom Metastasierungsmuster beeinflusst.

Lymphogen erfolgt die Tumorausbreitung in folgende Lymphknotenstationen:

- in die regionalen ipsilateralen intrapulmonalen, peribronchialen oder Hilus-Lymphknoten
- in die ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
- in die entfernteren Lymphknotenstationen (axilläre, supraclaviculäre, zervikale und intraabdominale)

Ein Überspringen einzelner Lymphknotenstationen kann durchaus vorkommen. Man spricht dabei von sogenannten "skip lesions".

Hämotogen metastasiert das Bronchialkarzinom in: die gegenseitige Lungenhälfte, Pleura, Peritoneum, ZNS, Skelett (Wirbelsäule, proximale Teile der langen Röhrenknochen), Leber, Lunge, Nebennieren und Haut. Es kommt nicht selten vor, dass Lungentumoren primär durch ihre Fernmetastasen (z.B. bei Hirnoperationen) diagnostiziert werden (8, 14, 15).

1.3.6 Histologische Klassifikationen der Lungentumoren

Lungenkarzinome werden nach ihrer vorherrschenden histologischen Zellform charakterisiert. Dabei werden Plattenepithel-, Adeno- und großzellige Karzinome (NSCLC) den kleinzelligen Karzinomen (SCLC) gegenübergestellt (13).

1.3.6.1 Plattenepithelkarzinom

Die relative Häufigkeiten des Plattenepithelkarzinoms hat in den letzten Jahren deutlich abgenommen (8). Die Neubildung ist bevorzugt zentral lokalisiert (80% Segmentbronchien, je 10% in Stamm- und Lappenbronchien) (16). Es handelt sich um einen malignen epithelialen Tumor mit Verhornungszeichen und/oder Nachweis von Interzellularbrücken, der sich vom Bronchialepithel ableitet (13). Das Karzinom entsteht über eine plattenepitheliale Metaplasie und Plattenepitheldysplasie bis zum Carcinoma in situ, das letztlich invasiv wird. Das Plattenepithelkarzinom zeigt unterschiedliche Differenzierungsgrade (8). Die Kenntnis der in der WHO-Klassifikation genannten Subtypen hat für den Pathologen insbesondere differentialdiagnostische Bedeutung als z.B. das kleinzellige oder basaloide Plattenepithelkarzinom von einem kleinzelligen Lungenkarzinom abgegrenzt werden muss (13).

1.3.6.2 Adenokarzinom

Heute sind Adenokarzinome die häufigsten Karzinomtypen. Sie machen in den meisten der hochindustrialisierten Länder etwa 42% aller malignen Lungentumoren aus. Sie können jedoch nicht als eine Entität aufgefasst werden, sondern unterscheiden sich untereinander durch eine Reihe genetischer Veränderungen. Man unterscheidet dominant azinäre, papilläre, mikropapilläre und solide Formen, sowie die schleimbildenden Adenokarzinome und einige Sonderformen (8). Die Kenntnis dieser Subtypen ist für den Pathologen von differentialdiagnostischer Bedeutung, da die häufig kleinen, peripheren Adenokarzinome gegenüber Metastasen extrapulmonaler Malignome abgegrenzt werden müssen (13).

1.3.6.3 Kombinationsformen

Bei den meisten nicht kleinzelligen Karzinomen lässt sich ein heterogenes Differenzierungsmuster feststellen. So zeigen sich bei Plattenepithelkarzinomen unterschiedlich differenzierte Anteile. Bei Adenokarzinomen sind verschiedene Wachstumsformen innerhalb eines Tumor nicht selten (z.B. azinär und papillär). Mischtumoren aus Plattenepithel- und Adenokarzinomen sind relativ häufig (adenosquamöses Karzinom). Dies hat insbesondere bei der Beurteilungen von Biopsien große Bedeutung, da im Biopstat meist nur eine Komponente vorhanden ist. Die tatsächliche Entität ist in diesen Fällen erst im definitiven Resektat diagnostizierbar (8).

1.3.6.4 Sarkomatoides Karzinom

Dazu zählt man kombinierte Karzinome, die aus einer spindelzelligen oder riesenzelligen Komponente und einem nicht kleinzelligen Karzinomtyp bestehen. Karzinomsarkome und pulmonale Blastome zählen ebenfalls zu dieser Gruppe. Prinzipiell handelt es sich hierbei um hochmaligne Tumoren, die schlecht auf eine konventionelle Chemotherapie ansprechen (8).

1.3.6.5 Großzelliges Karzinom

Das großzellige Karzinom ist ein undifferenzierter Tumor der nicht-kleinzelligen Entität (NSCLC), bei dem die Merkmale eines kleinzelligen Karzinoms sowie eine glanduläre oder plattenepitheliale Differenzierung nicht nachzuweisen sind. Daher handelt es sich auch den Kriterien der WHO-Klassifikation um eine Ausschlussdiagnose (13). Es lassen sich großzellige neuroendokrine, basaloide, hellzellige und lymphoepitheliomähnliche Formen unterscheiden (8).

1.3.6.6 Neuroendokrine Tumoren

Unter dieser Bezeichnung werden die Karzinoide, das großzellige neuroendokrine und das kleinzellige neuroendokrine Karzinom zusammengefasst. Das klein- und großzellige neuroendokrine Karzinom sind hochmaligne Karzinome, während die Karzinoide als niedrig- bzw. intermediär maligne Tumore aufgefasst werden (8).

1.3.6.7 Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom

Das kleinzellige Karzinom weist im Gegensatz zu den anderen Karzinomformen einen auffallend kleinen Zellkern und einen schmalen Zytoplasmasaum auf. Es handelt sich um ein niedrig differenziertes, hochmalignes Neuroendokrines Karzinom, das wahrscheinlich aus den bronchialen zentralen Stammzellen entsteht (8).

1.4 Klinik und Diagnostik der Lungentumoren

1.4.1 Klinik

Im Frühstadium eines Bronchialkarzinoms besteht im Allgemeinen keine Symptomatik. Ein typisches Warnsymptom existiert nicht und häufig wird der Tumor im Rahmen eines Thoraxröntgens zufällig entdeckt. Spezifische Symptome wie über Wochen anhaltender Husten, Hämoptysen, Atemnot oder Schmerzen im Brustbereich, ständige Abgeschlagenheit, verminderte Belastbarkeit und Gewichtsverlust sind fast ausschließlich in Spätstadien zu beobachten. Symptome, die infolge von Infiltration des Tumors in die Nachbarorgane oder durch extrathorakale Metastasen verursacht werden, signalisieren meist eine sehr ernste Prognose: Infiltration des N. recurrens bedingt infolge einer Recurrensparese Heiserkeit, Tumore an der Pleurakuppel mit Infiltration der Thoraxwand und des Plexus brachialis (sog. Pancoasttumor) führen

zu therapierefraktären Schmerzen und zu neurologischen Ausfällen des betroffenen Armes (Fehldiagnose: Schulter-Arm-Syndrom). Weitere typische Symptome weit fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms sind das Horner-Syndrom (Miosis, Ptosis, Enophthalmus durch Infiltration des Ganglion stellatum), Dysphagie (Infiltration des Ösophagus), obere Einflusstauung (Einengung/Thrombosierung der V. cava superior), Skelettschmerzen (Knochenmetastasen), Kapselspannungsschmerz und Hepatomegalie (Lebermetastasen), Kopfschmerzen, Doppelbilder, Krampfanfall (cerebrale Filiae), Dyspnoe (maligner Pleuraerguss bei Carzinosis pleurae) (17, 18).

Paraneoplastische Syndrome sind beim Bronchialkarzinom mitunter vorhanden (18). Als Paraneoplasien bezeichnet man Krankheitszeichen, die an das Vorhandensein einer Tumorkrankheit gebunden sind, jedoch von dieser räumlich getrennt auftreten. Sie können als Frühsymptome der Tumorerkrankung auftreten, bzw. deren Verlauf komplizieren und die Prognose ungünstig beeinflussen. Die Inzidenz von Paraneoplasien ist beim kleinzelligen Bronchialkarzinom deutlich höher, als bei allen anderen Tumorerkrankungen der Lunge (17). Die unterschiedlichen paraneoplastischen Syndrome entstehen aufgrund der Abgabe von Hormonen und Peptiden durch die Tumorzellen (18).

Beispiele für paraneoplastische Syndrome beim Bronchialkarzinom (Tab.1):

Allgemeine Paraneoplasien
<ul style="list-style-type: none"> • Fieber, Trommelschlägelfinger, Uhrglasnägel • Anorexie, Kachexie
Endokrinologische Paraneoplasien
<ul style="list-style-type: none"> • Ektopes Cushing-Syndrom (ACTH-Sekretion) • Schwarz-Bartter-Syndrom (ADH-Sekretion) • Hyperkalzämie (Parathormon und "Related Peptides", Knochemetastasierung) • Flush-Syndrom (Serotonin, biogene Amine)
Neurologische Paraneoplasien
<ul style="list-style-type: none"> • Lambert-Eaton-Syndrom

<ul style="list-style-type: none"> • Sensomotorische Neuropathie
Hämatologische Paraneoplasien
<ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Eosinophilie • Thrombozytose

Tabelle 1: Paraneoplasien (17, 18)

1.4.2 Diagnostik der Lungentumoren

Ziele der Diagnostik sind die histologische Diagnosesicherung, die Klassifikation des Tumors (Typing, Grading), die Feststellung der anatomischen Ausbreitung (Staging) und die Definition gesicherter oder wahrscheinlicher Prognosefaktoren (17).

Bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom erfolgen nach der Anamneseerhebung die klinische Untersuchung, Basis-Laboruntersuchung und das Thoraxröntgen in 2 Ebenen (17, 18).

Erhärtet sich der Verdacht, werden weitere Untersuchungen angeschlossen.

a) Bildgebende Untersuchungen:

- Computertomographie: Die Untersuchung ist unerlässlich zur überlagerungsfreien Darstellung des Tumors in allen Thoraxregionen und zum Ausschluss regionaler und extrathorakaler Metastasierung (17). Da der Tumor oft nur schwer von benachbarten kollabierten oder konsolidierten Lungenbezirken abzugrenzen ist, wird i.v. Kontrastmittel verabreicht, durch das der vergleichsweise besser perfundierte Tumor deutlich darstellbar wird. Die mediastinalen Lymphknoten können anhand ihrer Größe und Form beurteilt werden: Vergrößerte, bzw. runde Lymphknoten müssen als verdächtig auf Tumorbefall gelten. Finden sich Läsionen an den Nebennieren, muss durch ein spezifisches Nebennierenprotokoll die Differentialdiagnose zwischen Adenom und Metastase gestellt werden. Hepatische bzw. pleurale Metastasierung bzw. Pericarderguss sind meist

gut darstellbar. Frühe Stadien einer ossären Metastasierung sind dagegen mittels CT nicht nachweisbar (19).

- Sonographie: Bei Verdacht auf hepatische Metastasierung kann die Sonografie häufig weiteren, diagnostischen Aufschluss geben (17).
- MRT: Ergänzend zum CT wird sie mitunter bei Pancoast-Tumoren zur genaueren Differenzierung der Infiltrationstiefe in vasculäre und neurale Strukturen eingesetzt. Bei Verdacht auf cerebrale Filisierung ist die MRT dem CT des Neurocraniums deutlich überlegen (17–19).
- PET: Die ^{18}F -FDG-PET, die den vergleichsweise erhöhten Glucosemetabolismus der meisten malignen Tumore nützt, ist für das Staging des Bronchialkarzinoms unabdingbar. Sowohl Lymphknotenmetastasen als auch anderweitig distante Filisierung (mit Ausnahme cerebraler Metastasen) sind in den meisten Fällen durch pathologische Mehrspeicherung des Tracers gut darstellbar. Speichert allerdings das Primum nicht (was mitunter bei Adenokarzinomen der Fall ist), hat die Untersuchung leider keine Aussagekraft. Falsch-positive Ergebnisse der PET-Untersuchung können unspezifisch entzündlich, posttraumatisch oder durch granulomatöse Prozesse (z.B. Sarkoidose oder Tuberkulose) bedingt sein (17, 19).

b) Invasive Diagnostik

- Bronchoskopie: Sie wird heute fast ausschließlich mit flexiblen Geräten durchgeführt und erlaubt Visualisierung und Biopsie endobronchialen Tumorbefalls bis auf die Ebene der Subsegmentbronchien. Durch Kombination mit einer Endosonographie können extrabronchiale Strukturen (in erster Linie Lymphknoten) ultraschallgezielt zur Gewinnung cytologischen Materials feinnadelpunktiert werden (17, 18).
- Oesophagoskopie: Besteht der Verdacht auf Tumorinfiltration des Oesophagus muss die Oesophagoskopie erfolgen. Nötigenfalls kann bei Vorliegen einer tracheo/broncho-oesophagealen Fistel ein Stent platziert werden (11).
- Mediastinoskopie: Kann bei Vorliegen paratrachealer bzw. subcarinaler Lymphknoten mittels EBUS-Cytologie keine Diagnose gestellt werden, ist

die gezielte, offene Biopsie der Knoten über Mediastinoskopie möglich. Dabei wird das Mediastinoskopierohr in Intubationsnarkose nach suprajugulärer Eröffnung in das Spatium prätracheale eingebracht, von wo aus die Lymphknoten gut darstellbar sind (11)

- CT-gezielte transthoracale Biopsie: Die CT-gezielte transthorakale Biopsie erlaubt die Punktion von bronchoskopisch nicht zugänglichen intrapulmonalen Herden bis zu einer minimalen Größe von etwa 10 mm. Dabei werden Stanzzyylinder gewonnen, die eine histologische Diagnose zulassen (9, 11).
- Diagnostische, videoassistierte Thoracoskopie: Bei Verdacht auf Pleurakarzinose kann mittels Thoracoskopie sehr einfach ein pleurales Biopat gewonnen werden. Weitere Einsatzbereiche sind die Biopsie von durch EBUS bzw. Mediastinoskopie nicht erreichbaren Lymphknoten bzw. die Keilresektion peripherer, aus Gründen der anatomischen Lage für CT-gezielte Punktion nicht zugänglichen pulmonalen Läsionen (11).

c) Laboruntersuchungen

- Tumormarker (z.B. CEA=karzinoembryonales Antigen, TPA=tissue polypeptide antigen, ACTH, Calcitonin) haben beim Bronchialkarzinom nur eine begrenzte klinische Bedeutung (Ausnahme: kleinzelliges Bronchialkarzinom). Sie eignen sich in keinem Fall zur Früherkennung oder Screening (17).

1.4.3 Grundlagen der Tumorgraduierung (Grading) und Stadieneinteilung (Staging)

1.4.3.1 Grading

Die Graduierung eines Tumors beschreibt die Einstufung des Malignitätsgrades aufgrund histologischer und zytologischer Kriterien. Zu diesen Kriterien zählen Kernatypien, Mitosezahl und Differenzierung (Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe).

Für die meisten Organ- und Weichgewebstumoren sind Gradingssysteme erstellt worden, die eine Korrelation zur Prognose aufweisen. Die gängigste Einteilung ist:

- Grad 1 (G1) = gut (hoch) differenziert
- Grad 2 (G2) = mäßig (mittelgradig) differenziert
- Grad 3 (G3) = schlecht (niedrig) differenziert
- ggf. Grad 4 (G4) für undifferenzierte anaplastische Tumoren (8)

1.4.3.2 Staging des Bronchialkarzinoms

Für die Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms wird das TNM-System eingesetzt. Es werden Größe bzw. Ausdehnung des Primärtumors (T), die Lokalisation der Lymphknotenmetastasierung (N) und Vorliegen von Fernmetastasen bzw. pleuraler Befall berücksichtigt. Die klinische (prätherapeutische) TNM-Klassifikation (cTNM) ergibt sich aufgrund klinischer Untersuchungen, wie z.B. bildgebende Verfahren, Endoskopie, chirurgische Biopsie etc., die pathologische TNM-Klassifikation (pTNM) hingegen auf der Basis der Befundung von Resektaten (8).

Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß der Klassifikation der UICC (Tab.2, 3):

T-Status	
T X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Tumorzellen im Sputum oder Bronchialsekret ohne bildgebend oder bronchoskopisch nachweisbarem Tumor
T 0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T 1	Tumordurchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lunge oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus tumorfrei, bronchoskopisch kein Hinweis für eine Infiltration proximal eines

	Lappenbronchus
T 2	<p>Tumor mit wenigstens einem der Charakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einer Größe > 3 cm • Befall des Hauptbronchus, jedoch ≥ 2 cm distal der Hauptkarina • Infiltration der viszeralen Pleura • Assoziierter Atelektase, aber nicht der ganzen Lunge
T 3	<p>Tumor jeder Größe mit Infiltration der Brustwand oder des Zwerchfells oder der mediastinalen Pleura oder des parietalen Perikards</p> <p>Oder Tumor im Hauptbronchus ≤ 2 cm distal der Karina</p> <p>Oder Tumor mit Atelektase oder Infiltration der ganzen Lungenseite</p>
T 4	<p>Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Hauptkarina oder Tumor mit malignem Pleuraerguss oder Tumor mit Satellitenherden im ipsilateralen tumortragenden Lungenlappen</p>
N-Status	
N X	Regionale Lymphknoten nicht ausreichend untersucht/können nicht beurteilt werden
N 0	Kein Nachweis regionärer

	Lymphknotenmetastasen
N 1	Ipsilateral peribronchilär/hilär Lymphknotenmetastasen
N 2	Ipsilateral mediastinal und/oder subkarinal Lymphknotenmetastasen
N 3	Kontralateral mediastinal/hilär Lymphknotenmetastasen und/oder in ipsi-/kontralateralen Skalenus- oder supraklavikularen Lymphknoten
M-Status	
M X	Untersuchungen zum Ausschluss von Fernmetastasen nicht hinreichend durchgeführt
M 0	Keine Fernmetastasen
M 1	Fernmetastasen, einschließlich vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem anderen Lungenlappen (ipsi- und kontralateral)

Tabelle 2: TNM-Stadien des Bronchialkarzinoms (13, 17)

Stadieneinteilung nach TNM-Deskriptoren (UICC, 1997, in: Mountain, 1997)	
Stadium	TNM-Klassifikation
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0

	T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0 T1-3 N2 M0
IV	Jedes T jedes N M1

Tabelle 3: UICC Stadieneinteilung (13, 17)

1.4.4 Techniken der Thoraxchirurgie

1.5.3.1 Operabilität

Um die Voraussetzung für die Indikation zur Operation zu erfüllen, muss vorab die funktionelle Operabilität geklärt werden. Dazu wird die spirometrische Bestimmung des absoluten Liter-Sekunden-Volumens FEV1 (1-Sekunden-Ausatemkapazität) durchgeführt. Da die Resektion eines Lungenlappens einen Verlust von rund 500 bis 700 ml Volumen bedeutet, dürfen je nach geplanter Operation sollten folgende Werte hierbei nicht unterschritten werden:

- Pneumonektomie: >2,5l
- Lobektomie: >1,75l
- Segmentresektion: >1,5l (20)

Für den Fall, dass diese Werte nicht erreicht werden, lässt sich aus den Werten der quantifizierten Perfusionszintigraphie der Lunge, die die Perfusion der Lungenregionen differenziert darstellt, die sog. "FEV1 predicted" ("prognostiziert") berechnen. Ist z.B. der zu resezierende Lappen nicht oder kaum perfundiert, ist die Berechnung des Parenchymverlusts entsprechend zu korrigieren.

Zusätzlich werden bei Patienten mit eingeschränkter cardiopulmonaler Funktion im Zuge einer Spiro-Ergometrie das Blutdruck- und Frequenzverhalten, die maximal erreichte Wattleistung sowie der Sauerstoffverbrauch bestimmt.

Je nach geplantem Eingriff ergeben sich die Kategorien „operabel“, „hohes Risiko“ und „inoperabel“, wobei ein Wert von <0,8l in jedem Fall Inoperabilität bedeutet (20).

1.4.4.1 Zugangswege

Als Standardzugang für die Lungen- und Tracheobronchialchirurgie hat sich die laterale bzw. anterolaterale Thorakotomie im 4. (Tracheal-, und Bifurkationschirurgie), 5. (Oberlappenprozesse, Pneumonektomie), bzw. 6. Interkostalraum (Pneumonektomie, Unterlappenprozesse) etabliert. Von ventral erfolgt der Zugang über die mediane, longitudinale bzw. quere Sternotomie im 5. Interkostalraum (21).

Postoperative Interkostalneuralgien sind nach lateraler Thorakotomie häufig und nicht selten hartnäckig. Der Verschluss ist bei lateralen Thorakotomien praktisch sofort belastungsstabil. Sternotomien bedürfen einer Entlastungszeit von rund 3 Monaten (Knochenheilungszeit) (21).

1.4.5 Lungenresektionen

Neben den Unterschieden der vaskulären und bronchialen Anatomie zwischen der rechten und linken Lunge weist das Organ einen hohen Grad individueller Variabilität auf, weshalb in jedem Fall die bronchiale und vaskuläre Anatomie exakt zu klären ist. Es ist darauf zu achten, dass bei zentral gelegenen Tumoren alle Abtragungsstellen auf Tumorfreiheit zu untersuchen sind, bevor die erste Resektionslinie gesetzt werden darf. Um die Tumorzellausschwemmung zu reduzieren, wird der venöse Abstrom nach Möglichkeit zuerst präpariert und durch Anschlingen gedrosselt (21).

1.4.5.1 Pneumonektomie

Unter einer Pneumonektomie versteht man die Entfernung der Lunge oder residuellen Lungengewebes nach einer vorhergegangenen ipsilateralen Resektion (22). Die Pneumonektomie zeichnet sich durch ein signifikantes perioperatives Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aus (22, 23). Speziell die Pneumonektomie der

rechten Seite ist mit einer hohen Komplikationsrate vergesellschaftet. Ursachen dafür sind der vergleichsweise größere Parenchymverlust und die exponiertere Lage des Hauptbronchusstumpfs, die leichter zu bronchopleuralen Fisteln führt (24). Die Indikation zur Pneumonektomie stellt sich bei Karzinomen, bei denen weder durch herkömmliche noch durch bronchoplastische und/oder angioplastische Lobektomie ein tumorfreier Resektionsrand erreicht werden kann. Dabei liegt ein Befall des Hauptbronchus oder des proximalen extraperikardialen Anteils der Pulmonalarterie vor bzw. eine Kombination aus zentraler Infiltration mehrerer Lungenlappen mit Tumordinfiltration der Pulmonalarterie vor. Aufgrund des Einsatzes modifizierter broncho- bzw. angioplastischer Resektionstechniken (Manschettenresektion oder Sleeve-Lobektomie) werden Pneumonektomien heute selten durchgeführt (25). Bei der Pneumonektomie werden der Stamm der A. pulmonalis (auf der linken Seite immer distal des Lig. Botalli), die V. pulmonalis superior und inferior präpariert und angeschlungen. Im Gegensatz zum N. recurrens muss der N. phrenicus nicht geschont werden, da die Zwerchfellfunktion der resezierten Seite hinfällig ist. Wenn bei der Durchtrennung des Lig. pulmonale ein Gefäß zentral nicht exakt darstellbar ist, kann es erforderlich werden das Perikard zu eröffnen und die Anschlingung intraperikardial durchzuführen. Nachdem der Bronchus identifiziert und die Resektabilität geklärt ist, werden die Gefäße mittels mechanischem Nähapparat nach zentral hin verschlossen. Es ist darauf zu achten, dass nach peripher vor der Durchtrennung Klemmen oder Umstechungsnähte gesetzt werden, da es ansonsten aufgrund des geringen Widerstandes in der Lungenstrombahn zu heftigem Blutverlust auch aus der arteriellen Peripherie kommt, solange noch ein Gefäß offen ist. Der Hauptbronchus wird ebenfalls maschinell verschlossen und glatt abgesetzt, wobei bei rigiden, verkalkten Knorpelspangen vitales Gewebe (z.B. ein gestielter Pleuralappen bzw. ein an A.V. pericardiacophrenica gestielter Lappen) über den verschlossenen Bronchus gesteppt wird. Vor dem Verschluss der Thorakotomie wird ein Drain in die Pleurahöhle eingelegt, der lediglich an ein Rückschlagventil, jedoch nie an eine Saugung gebracht werden darf, da aufgrund der fehlenden Lunge (fehlendes "Widerlager") die Gefahr eines Mediastinalshifts zur resezierten Seite hin besteht (21).

1.4.5.2 Manschettenresektion (Sleeve-Resektion)

Bei dieser Operationstechnik können bei Tumoreinbruch in das zentrale Bronchialsystem oder die A. pulmonalis diese Strukturen reseziert und anastomosiert werden. Beispielsweise wird bei einer Oberlappenmanschettenresektion im Bereich des Hauptbronchus sowie des Intermediärbronchus abgesetzt und diese anschließend miteinander End-zu-End anastomosiert. Sinngemäß kann eine Manschettenresektion auch an den Ästen der Pulmonalarterie erforderlich sein (sog. Vascular Sleeve Resection). In seltenen Fällen werden beide Verfahren kombiniert („Double-Sleeve“-Resektion). Der Zweck dieses Verfahrens ist es, soviel Parenchym wie möglich zu erhalten und eine bessere postoperative Funktion der Lunge zu gewährleisten. Vom onkologischen Standpunkt ist eine korrekt durchgeführte Manschettenresektion der Pneumonektomie gleichwertig. Daher sollte die Manschettenresektion immer einer Pneumonektomie vorgezogen werden (26).

1.4.5.3 Lobektomie

Eine Lobektomie ist indiziert, wenn sich das Karzinom auf einen Lungenlappen beschränkt. Neben der Entfernung eines Lappens (Lobektomie) besteht auch die Möglichkeit, eine Bilobektomie durchzuführen. Dabei werden entweder der rechte Oberlappen und der Mittellappen („obere Bilobektomie“), oder häufiger der rechte Mittellappen mit dem rechten Unterlappen („untere Bilobektomie“) entfernt. Die Bilobektomie ist indiziert, wenn der Tumor in einen zweiten Lungenlappen einwächst, oder wenn der Intermediärbronchus durch Tumorerinfiltration betroffen und die Durchführung einer Sleeve-Lobektomie nicht mehr möglich ist. Seltener kann eine Bilobektomie bei einer Tumorerinfiltration der Interlobärarterien bzw. bei ausgeprägten Lymphknotenmetastasen notwendig sein (25).

Die Lobektomie gestaltet sich technisch aufwändiger als die Pneumonektomie. Nachdem die obere bzw. untere bzw. mittlere Mittellappenvene identifiziert und präpariert worden sind, wird das Lig. pulmonale durchtrennt. Die das Resektat

drainierende Vene wird angeschlungen und gegebenenfalls gedrosselt. Bei der Lobektomie muss der N. phrenicus unbedingt geschont werden. Die den Lappen versorgenden, segmentalen Pulmonalarterienäste werden schrittweise präpariert und angeschlungen und nach Identifikation des Bronchus werden die jeweilige Pulmonalvene mit dem Nähapparat, die Segmentarterien dagegen mittels Ligaturen und Durchstechungsligaturen verschlossen. Im Gegensatz dazu erfolgt die Bronchusnaht wiederum mechanisch, wobei eine Stumpfdeckung meist nicht notwendig ist. Ist eine Septierung des Lappenspalts nicht sichtbar, erfolgt das Absetzen des Resektats unter Belüftung der Restlunge. Dadurch bleibt das Resektat atelektatisch, da der Bronchus schon durchtrennt ist. Dieses Vorgehen erleichtert die Identifikation der Lappengrenzen. Der (die) restliche(n) Lappen wird (werden) an der Pleura verankert, um eine Torsion um den Lungenstiel zu verhindern. Vor dem Thorakotomieverschluss werden zwei Saugdrains eingelegt (21).

1.4.5.4 Segmentresektion

Sowohl die Segment- als auch die unten angeführte Keilresektion kommt nur bei stark eingeschränkter Lungenfunktion zum Einsatz (20). Um eine Resektion einzelner Lungensegmente bzw. Gruppe von Segmenten durchzuführen, ist eine exakte anatomische Kenntnis der vorliegenden Strukturen notwendig, da die periphere Aufzweigung des bronchovaskulären "Baums" präpariert werden muss. Der Lumenverschluss erfolgt allseits mittels Durchstechungen. Durch das Belüften der Restlunge nach Naht und Absetzen des Bronchus wird das Auffinden der Segmentgrenzen erleichtert. Es gibt nur wenige Indikationen für eine Segmentresektion, welche im Wesentlichen benigne Läsionen umfassen (21).

1.4.5.5 Subsegmentresektion (sog. Keil- bzw. Klemmenresektion), E nukleation

Diese Operationstechnik wird für kleine, periphere Läsionen angewendet, die aufgrund ihrer Histologie keine Indikation für eine Lobektomie darstellen. Durch einfache Techniken können diese Läsionen im Gesunden entfernt werden. Die Subsegmentresektion kommt auch bei der offenen Lungenbiopsie zum Einsatz.

- Keilresektion (Klemmenresektion): Dabei wird ein befallenes keil- oder kegelförmiges Lungenareal entfernt, wobei der Sicherheitsabstand zur pathologischen Läsion etwa einen Zentimeter beträgt. Entweder werden die Resektionsränder mit der Nahtmaschine verschlossen, oder mittels manuellen Widerlagernähten gesichert. Diese Operationstechnik eignet sich zur Durchführung mittels Videothorakoskopie.
- E nukleation: Diese Technik ermöglicht es, Läsionen mit Kapseln unmittelbar an deren Oberfläche aus der Lunge auszuschälen. Es ist darauf zu achten, dass größere Blutungen bzw. Luffisteln mit gezielten Umstechungen versorgt und kleinere Wunden elektrokoagulatorisch gestillt werden (21).

1.4.5.6 Lymphadenektomie

Da die Lunge ein dichtes Netz von Lymphkapillaren und -gefäßen besitzt, ist eine genau Kenntnis der pulmonalen bzw. mediastinalen Lymphflüsse sowie der exakten Einteilung und Benennung der einzelnen intrathorakalen bzw. mediastinalen Lymphknoten für den Thoraxchirurgen oder die Thoraxchirurgin essentiell (25).

Obwohl ein Konsensus darüber besteht, dass das Lymphknotenstaging beim NSCLC so genau wie möglich durchgeführt werden sollte, bleibt das geforderte Ausmaß der mediastinalen Lymphknotendissektion umstritten (27–29). Es zeigt sich, dass in jenen Fällen, bei denen eine komplette Lymphadenektomie durchgeführt wurde, eine höhere Überlebensrate festgestellt werden konnte als

bei denjenigen Fällen, bei denen nur ein mediastinales Lymphknotensampling zum Einsatz kam (30, 31).

1.5 Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die Wachstumstendenz der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome ist zumeist mäßig. Trotz neuer, individualisierter Verfahren der tumorspezifischen Systemtherapie und trotz der Möglichkeit computerassistent geplanter, hochdosierter Radiotherapie besteht nach wie vor nach Resektion die beste Langzeitprognose. Daher wird die Resektion entweder primär oder im Rahmen multimodaler Therapieverfahren als zentrale Behandlungsoption eingesetzt. Sollte eine Mischform zwischen klein- und großzelligem Tumor vorliegen, ist die kleinzellige Komponente entscheidend für die Therapiewahl und Prognose (21).

1.5.1 Stadienspezifische Therapie

1.5.1.1 Stadium I und II NSCLC

Die Stadien I und II stellen Frühstadium des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms dar, liegen jedoch nur bei etwa 25-30% der Erkrankten vor (32). Die primäre Resektion ist weithin als optimale Therapie bei Stadium I und II NSCLC akzeptiert (25, 32). Es gibt allerdings bisher keine prospektive randomisierte Studie, die eine alleinige operative Therapie mit einer alleinigen Radiotherapie, Chemotherapie oder anderweitig ablativen Therapie (z.B. Radiofrequenzablation) bei ansonsten gesunden Stadium I und II NSCLC-Patienten und Patientinnen vergleicht (32, 33). Die Empfehlung für die primäre Resektion basiert daher nur auf retrospektiven Daten, die ein besseres Überleben nach einer Operation gegenüber anderen Behandlungsformen wahrscheinlich machen. Demnach liegt die 5-Jahres Überlebensprognose nach Resektion beim Stadium I bei 60-80% und beim Stadium II bei 30-50%. Wird ein Frühstadium eines Bronchialkarzinoms in keiner Weise tumorspezifisch therapiert („wait and see“; „natürlicher Verlauf der

Erkrankung") liegt die tumorassoziierte 2-Jahres Überlebensprognose bei ca. 20%, die 5-Jahres Überlebensprognose bei 15% (32).

Die primäre Radiotherapie stellt weiterhin die vorrangig zu wählende kurative Therapieform bei Patienten und Patientinnen dar, die entweder eine chirurgische Therapie ablehnen, oder von einem multidisziplinärem Team als funktionell inoperabel eingestuft worden sind. Es zeigt sich zunehmend, dass eine stereotaktische Bestrahlung bei Hochrisiko- und inoperablen Patienten und Patientinnen zu einer besseren lokalen Kontrolle der Erkrankungen führt als die standardisierte Radiotherapie. Die Rolle der ablativen Therapie bei Hochrisiko-Stadium I-Patienten und Patientinnen nimmt zu. Dabei hat sich die Radiofrequenzablation, die am besten untersuchte Form der ablativen Therapien, bisher effektiv bei der Behandlung von inoperablen Patienten und Patientinnen mit kleinen (<3 cm) peripheren Stadium I NSCLC gezeigt (32).

Die Lobektomie stellt das onkologisch optimale Verfahren in den Frühstadien dar. Bei Patienten und Patientinnen mit eingeschränkter cardiopulmonaler Leistungsbreite wird bei entsprechender anatomischer Lage des Tumors versucht, durch anatomische Segmentresektion oder in Einzelfällen durch Keilresektion („limited resection“) den Tumor bei geringerem Parenchymverlust zu entfernen. Die onkologischen Ergebnisse nach limited Resection sind allerdings schlechter als nach Lobektomie (34, 35). Die adjuvante externe Strahlentherapie nach limited Resection ist zurzeit Gegenstand intensiver Forschung (32).

Bei jedem Patienten/jeder Patientin, bei dem/der ein kurativer Ansatz gewählt wird, sollte nach Möglichkeit eine systematische mediastinale Lymphadenektomie durchgeführt werden. Das Verfahren führt nicht zur Erhöhung der Morbidität (32).

Während der Benefit einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium I unklar bleibt, wird sie im Stadium II empfohlen (32). Eine adjuvante Strahlentherapie ist nach Lobektomie und Lymphadenektomie im Stadium I und II nicht indiziert (14).

1.5.1.2 Stadium III NSCLC

Das lokal fortgeschrittene NSCLC Stadium III ist heterogen, und bedarf intensiver, multidisziplinärer Therapieverfahren (36). Im Stadium IIIA besteht die Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie bzw. bei gutem initialem AZ eventuell auch Chemoradiotherapie. Kommt es zum Ansprechen, wird die Resektion angeschlossen. Basierend auf der histopathologisch verifizierten Ansprechrate und dem intraoperativen Befund kann postoperativ weitere Chemotherapie bzw. nach initialer Chemotherapie evt. externe Radiatio angeschlossen werden. Im Stadium IIIB besteht keine Operationsindikation (25). Die Radiochemotherapie bleibt, sofern der Allgemeinzustand der Patienten und Patientinnen dies zulässt, weiterhin der Standard der Behandlung von funktionell oder onkologisch nicht resezierbaren Tumoren (36). Individualisierte Therapie auf der Basis immunhistochemischer Befunde (Rezeptorstatus, Mutationsanalyse in den Tumorzellen), Immuntherapie und andere nicht-zytotoxische Therapieformen werden bereits eingesetzt. Sie sind Gegenstand der aktuellen Forschung und könnten in Zukunft eine immer bedeutendere Rolle spielen (36).

1.5.1.2 Stadium IV NSCLC

Eine platinbasierte duale Chemotherapie bleibt weiterhin Standard in der Behandlung des Stadium IV NSCLC bei Patienten und Patientinnen in gutem Allgemeinzustand. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Kombination mit einem dritten Chemotherapeutikum eine Verbesserung der Prognose mit sich bringt. Mit einer Ausnahme, nämlich Bevacizumab, zeigt auch die Kombination mit Biopharmazeutika keine Verbesserung der Überlebensprognose. Bevacizumab, das als antiangiogenetisches Agens wirksam ist, wird in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel bei Patienten und Patientinnen im Stadium IV mit gutem Allgemeinzustand eingesetzt. Die Voraussetzung für die Anwendung von Bevacizumab ist das Vorliegen einer nicht-plattenepithelialen Histologie, einem Fehlen von Hirnmetastasen und Hämoptysen und einer fehlenden Indikation für die Therapie mit Antikoagulanzen (37). In einer Studie von Johnson et al. (38) , in

der eine herkömmliche Therapie mittels Carboplatin plus Paclitaxel und eine Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel plus Bevacizumab verglichen wurde, zeigte die Kombinationstherapie mit Bevacizumab eine Ansprechrate von 31,5% (vs. 18,8%), eine durchschnittliche Progressionsfreie Zeit von 7,4 Monaten (vs. 4,2) und einen leichten Anstieg der Überlebenszeit auf 17,7 Monate (vs. 14,9).

Obwohl bei den meisten älteren Patienten und Patientinnen nicht zuletzt wegen der Sorge bezüglich reduzierter Nierenfunktion eine platinfreie Monochemotherapie angewandt wird, hat sich gezeigt, dass ältere Patienten und Patientinnen mit einem gutem Allgemeinzustand und ohne Komorbiditäten ähnlich von einer dualen platinbasierten Chemotherapie zu profitieren scheinen wie jüngere verglichene Patienten und Patientinnen. Da das Stadium IV NSCLC unheilbar ist, sind Aspekte der Lebensqualität sehr wichtig. Die Konsequenzen der Diagnose und die Auswirkungen der vorhandenen Therapieoptionen auf die Lebensführung müssen daher eingehend mit den Patienten besprochen werden (37).

Die Entwicklung der Systemtherapie erlaubt jedoch auch bei Stadium IV in einzelnen Indikationen die Therapieerweiterung: Bei singulären Hirn- Nebennieren- oder Lungenmetastasen und gutem AZ kann nach Metastasenresektion bzw. Gamma-Knife-Therapie oder Radiofrequenzablation eine Resektion des Primärtumors im Intervall überlegt werden (20).

1.5.1.3 Zusammenfassung der Therapieempfehlungen

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom: Therapieempfehlungen				
UICC-Stadium	neoadjuvante Therapie	Operation	adjuvante Therapie	palliative Maßnahmen
I	-	X	-	-
II	-	X	X	-
IIIA	X	X	X	-

IIIB	-	-	-	X
IV	-	-	-	X

Tabelle 4: Therapieempfehlungen NSCLC (26)

1.5.2 Lokale kurative und palliative Therapieformen

Als Alternative zu den oben genannten Verfahren stehen eine Reihe lokaler, sowohl in kurativer als auch in palliativer Intention für Primärtumoren bzw. Metastasen anwendbare Therapieformen zur Verfügung.

1.5.2.1 Photodynamische Therapie (PDT)

Die photodynamische Therapie (PDT) stellt einen nichtchirurgischen Ansatz zur Therapie endoluminaler Obstruktion dar (39). Das Behandlungsprinzip besteht darin, einen photosensitiven Wirkstoff innerhalb des Tumors zu applizieren, der mittels Licht einer spezifischen Wellenlänge aktiviert wird, wodurch es zu photochemischen und photobiologischen Prozessen kommt, die eine Schädigung des Tumors veranlassen (40). Das Therapiespektrum der PDT ist weitreichend und umfasst die Behandlung von Frühstadien des NSCLC als auch die Behandlung von lokal fortgeschrittenen und metastatischen Lungentumoren. Im palliativen Setting wird sie vor allem zur Reduktion von obstruktiven, endobronchialen Läsionen eingesetzt (11, 41).

1.5.2.2 Stereotaktische Radiatio („Gamma-Knife Therapie“)

Bei der stereotaktischen Radiatio handelt es sich um eine effektive und gewebsschonende Art der externen Bestrahlung, bei der hohe Strahlendosen durch spezielle Planungs- und Applikationstechniken mit wenig Belastung für das

umgebende Gewebe angewandt werden können. Sie zeichnet sich daher durch eine geringe Morbidität und einer hohen lokalen Kontrollrate aus und wird vornehmlich für die Therapie von cerebralen Metastasen bzw. für funktionell nicht resektable pulmonale Einzelläsionen ohne enge Beziehung zu zentralen Strukturen und unter einer Größe von 3 cm Durchmesser eingesetzt (42–44) .

1.5.2.3 Brachytherapie

Bei der Brachytherapie (oder Kurzdistanztherapie) handelt es sich ebenfalls um eine radiotherapeutische Behandlungsform, bei der die Strahlenquelle jedoch direkt am Tumor lokalisiert ist. Das Ziel dabei ist eine sehr hohe Dosis im klinischen Zielvolumen bei gleichzeitig steilem Dosisabfall zum umgebenden Normalgewebe hin (45).

1.5.2.4 Radiofrequenzablation (RFA)

Die RFA ist eine lokale Therapieform, bei der mittels Radiowellen Hitze im Tumor erzeugt wird, wodurch es zu einer Nekrose kommt (46). Die Applikatorsonde wird CT-gezielt zentral in isolierte Läsionen gelegt, die keine enge anatomische Beziehung zu großen Gefäßen bzw. Bronchien haben dürfen. Die RFA stellt ein sicheres und effektives Prozedere zur Behandlung von isolierten, irresektablen pulmonalen Rezidiven bzw. Primärtumoren dar und wird auch für singuläre hepatische bzw. suprarenale Metastasen verwendet. Wie bei der stereotaktischen Radiatio ist die Methode auf eine Läsionsgröße von unter 3 cm limitiert (47, 48).

1.5.3 Zukünftige Therapieoptionen

Da die meisten Fälle von NSCLC erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, liegt die 5-Jahres-Überlebensprognose des neu-

diagnostizierten Gesamtkollektivs unter 10%. Dieses Resultat verdeutlicht den Bedarf an neuen Therapieformen. Die Immuntherapie stellt einen dieser neuen Therapieansätze dar. Ziel der Entwicklungsarbeit sind Wirkstoffe, die das Immunsystem dahingehend manipulieren den Tumor gezielt anzugreifen, während Nebenwirkungen der Therapie weitestgehend vermieden werden. Diese Induktion bzw. Potenzierung der immunologischen Antwort mittels immunotheapeutischer Manipulation ist ein derzeit häufig untersuchter Ansatz in der Lungenkrebstherapie. Antigen-spezifische-, Tumorzell-, und dendritische Zellen basierte Vakzine haben in Phase II Studien versprechende Resultate gezeigt. Weitere Studien sind notwendig, um den optimalen Therapiezeitpunkt zu bestimmen (z.B. in einem adjuvanten oder metastatischem Setting) (49, 50).

2 Material und Methoden

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer retrospektiven Analyse und wurde als Single-Center-Studie an der klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und hyperbare Chirurgie des Universitätsklinikums Graz durchgeführt. Eine Liste mit 570 Patienten und Patientinnen im UICC-Stadium I und II, die zwischen August 1992 und Jänner 2012 operiert worden waren, lag bereits an der Abteilung vor. Es wurde entschlossen, die statistische Auswertung auf die in der Liste vorhandenen Fälle mit Stadium II auszuweiten.

Für die Studie waren folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Alter zwischen 18 und 90 Jahren
- primär kurativer Therapieansatz
- vorliegen einer nicht-kleinzelligen Tumorphistologie
- initiales UICC-Tumorstadium I oder II (pTNM-Stadium)

Nach Durchsicht der Datensätze und Entfernung von Fällen, die nicht den genannten Kriterien entsprachen, konnte schließlich ein Pool von 373 Patienten und Patientinnen gesammelt und statistisch ausgewertet werden. Die erforderlichen Daten wurden mithilfe des krankenhausinternen Kommunikationsnetzwerkes openMEDOCS® erhoben, und anschließend anonymisiert.

Folgende Parameter wurden erhoben (Tab.5):

Erhobene Parameter	
Personenbezogene Daten	Name
	Geburtsdatum
	Alter
	Geschlecht
	Größe
	Gewicht
Risikofaktoren/Begleiterkrankungen	Nikotinanamnese

	Alkoholanamnese
	COPD
	KHK
	PAVK
	Allergie
Spirometrische Untersuchungsergebnisse	FeV1 (Liter)
	VO2 max.
OP-bezogene Daten	OP-Datum
	OP-Methode: <ul style="list-style-type: none"> • Minimal Resection • Lobektomie • Sleeve Resection bronchial • Sleeve Resection vascular • Pneumonektomie • IORT • komplette Lymphadenektomie
	Perioperativer Exitus
	Entlassungsdatum
Tumorhistologie	Plattenepithelkarzinom
	Adenokarzinom
	Carcinoid
	Pleomorphes Karzinom
	Andere Nichtkleinzeller
Staging und Grading	pT-Stadium
	pN-Stadium
	pM-Stadium
	Venöser Gefäßeinbruch
	Lymphgefäßeinbruch
	Resektionsrand
	Differenzierung (G-Stadium)
Postoperatives Management	(Poly-) Chemotherapie
	Radiotherapie

	PCT+RTX
Rezidiv	Zeitpunkt Rezidiv
	Lokalisation Rezidiv: <ul style="list-style-type: none"> • Lokalrezidiv • Fernrezidiv • Lokal-+Fernrezidiv • Second Primary
	Therapie Rezidiv: <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie • Radiotherapie und/oder Lokalthherapie • OP • OP und Chemotherapie/Radiotherapie • Best supportive care
Verlaufsparameter	Rezidivfreies Intervall
	Rezidivüberlebenszeit
	Überlebenszeit bis Rezidiv
	Überlebenszeit nach Rezidiv
	Gesamtüberlebenszeit
	Datum letzte Kontrolle
	Lebensstatus
	Ggf. Todesursache

Tabelle 5: erhobene Parameter

Statistische Auswertung:

Es erfolgte die explorative Analyse der retrospektiv erhobenen Daten mittels SPSS®. Die Überprüfung möglicher Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern erfolgte unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests. Gepaarte Werte wurden mittels t-Test überprüft, während die Überlebenszeit mittels Kaplan-Maier-Überlebenskurven und Unterschiede zwischen Überlebenskurven mittels Log-

Rank-Test (Mantel-Haeszal Test) berechnet wurden. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt.

Der Ablauf der Studie ist in Abb.1 dargestellt:

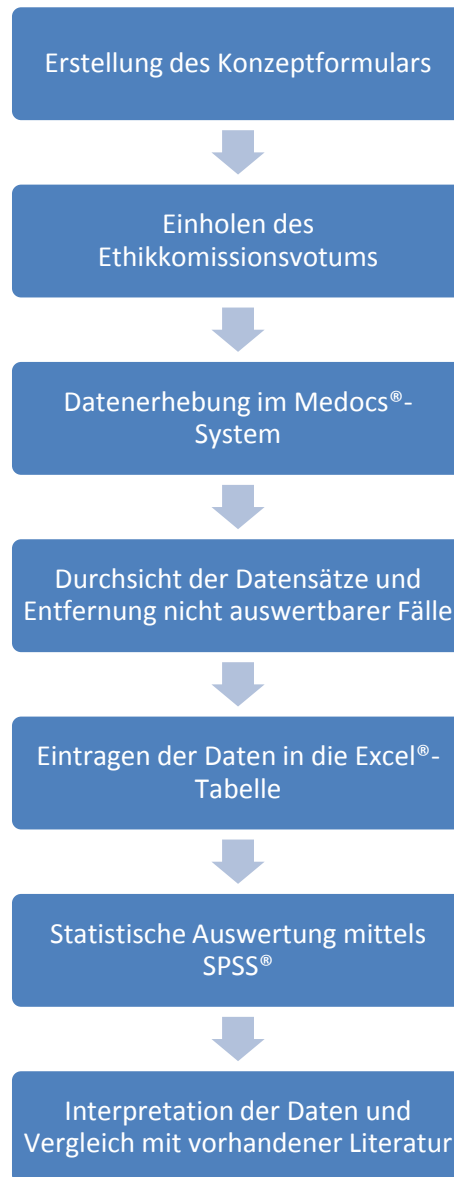


Abbildung 1: Studienablauf

3 Resultate

3.1 Allgemeine Resultate

In dem Kollektiv von 373 Patienten befanden sich 249 Männer (66,75%) und 124 Frauen (33,24%). Das durchschnittliche Alter betrug 64 Jahre (36 bis 87 Jahre).

Das Durchschnittsgewicht betrug 77,07 kg (43 – 170 kg), die Durchschnittsgröße 170,2 cm (148 – 195 cm). Von 274 Patienten und Patientinnen waren 106 an den Folgen des Bronchuskarzinoms verstorben. Weitere 29 Patienten und Patientinnen waren aus anderer Ursache verstorben. 139 Patienten und Patientinnen waren zum Endpunkt der Datenerhebung am Leben (Abb.2). Der aktuelle Lebensstatus von 99 Patienten und Patientinnen konnte nicht erhoben werden.

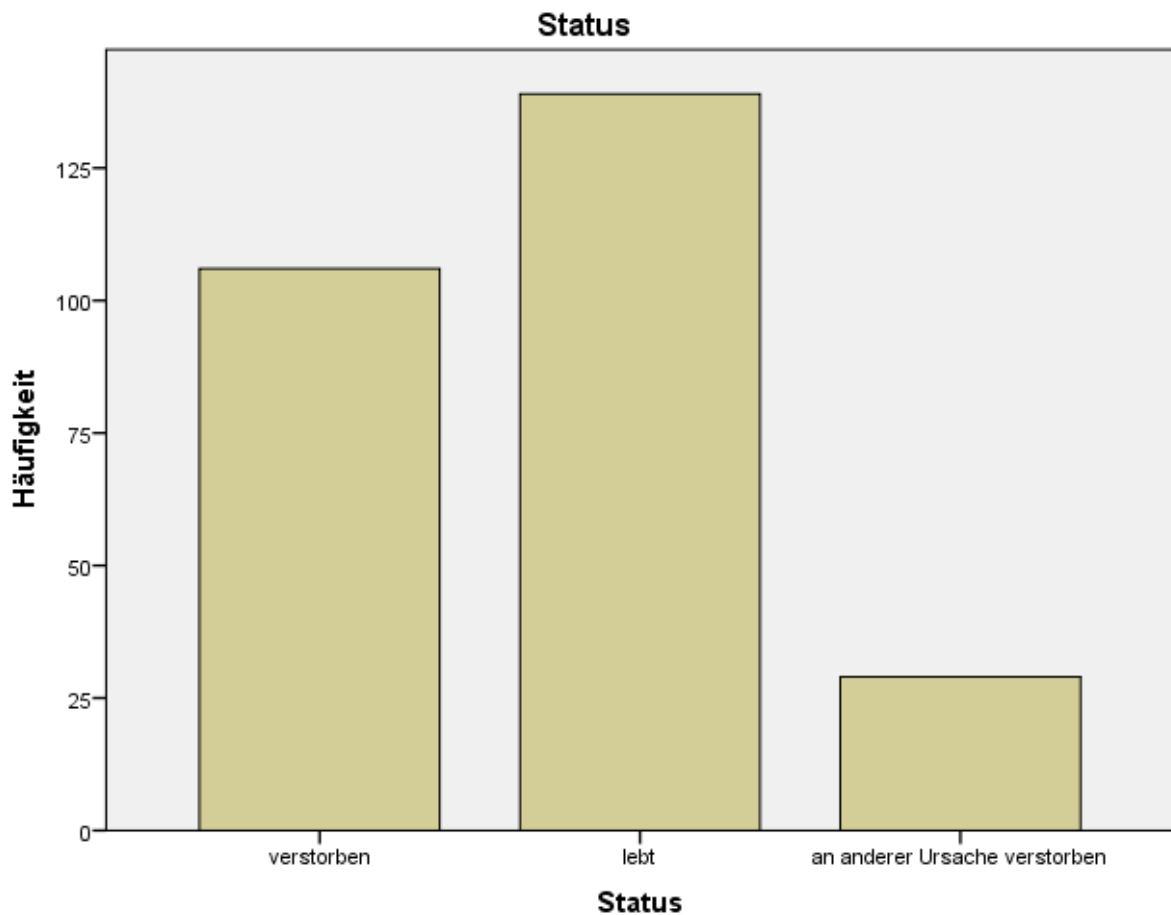


Abbildung 2: Lebensstatus

3.2 Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

Informationen betreffend Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren waren jeweils nicht für alle Patienten bzw. Patientinnen erhebbar.

Eine COPD lag bei 172 von 344 auswertbaren (50,0%) vor. Unter 341 auswertbaren Fällen war bei 74 Patienten und Patientinnen (21,7%) eine koronare Herzkrankheit dokumentiert. 28 von 340 auswertbaren Patienten und Patientinnen (8,23%) litten an einer PAVK. Eine Allergie bestand bei 91 von 341 auswertbaren Fällen (26,69%) (Tab.6).

Eine positive Nikotinanamnese ließ sich bei 254 von 354 auswertbaren Patienten und Patientinnen (71,75%) erheben. In 262 von 340 Fällen (77,06%) war regelmäßiger, täglicher Alkoholkonsum angegeben worden (Tab.6).

Begleiterkrankung/ Risikofaktor	Gesamtkollektiv	Anzahl Fälle	Prozentueller Anteil
Nikotinanamnese	354	254	71,75%
Alkoholanamnese	340	262	77,06%
COPD	344	172	50,0%
Allergie	341	91	26,69%
KHK	341	74	21,7%
PAVK	340	28	8,23%

Tabelle 6: Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

3.3 Chirurgische Therapie des Bronchialkarzinoms

Bei 319 von 373 Patienten bzw. Patientinnen (85,52%) war eine Lobektomie bzw. Bi-Lobektomie durchgeführt worden. Mit absteigender Häufigkeit wurden eine Minimal Resection (N=35; 9,38%), eine bronchiale Sleeve Resection (N=18; 4,83%), eine Pneumonektomie (N=13; 3,49%) eine intraoperative Radiotherapie (N=6; 1,61%) bzw. eine vaskuläre Sleeve Resection (N=2; 0,54%) angewandt. In

330 der 372 Fälle (88,47%) wurde eine komplette Lymphadenektomie durchgeführt (Abb.3). Die Gesamtzahl von 393 durchgeführten Therapien ergibt sich dadurch, dass in 20 Fällen zwei Operationsverfahren simultan angewendet wurden.

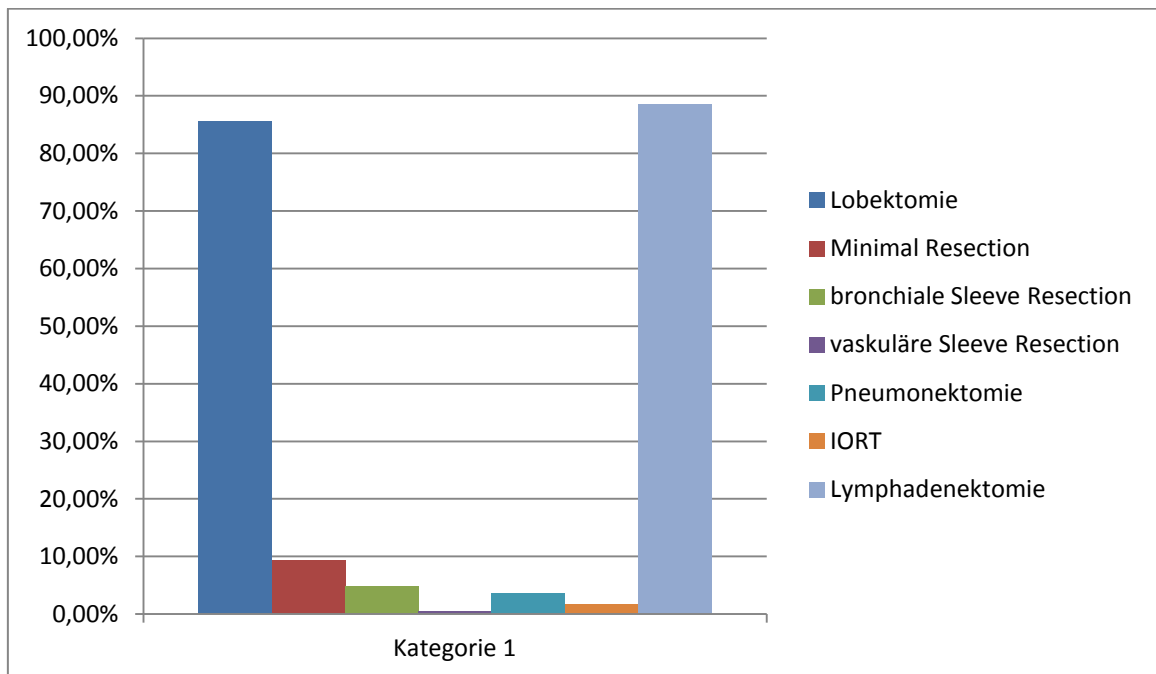


Abbildung 3: Operationsmethode

Keiner der Patienten bzw. keine der Patientinnen verstarb perioperativ. In 257 von 358 Fällen (71,79%) war laut Beschluss des interdisziplinären Tumorboards keine weitere onkologische Therapie erforderlich. 84 Patienten und Patientinnen (23,46%) erhielten eine adjuvante Polychemotherapie, 13 Patienten und Patientinnen (3,63%) eine adjuvante Radiotherapie. Bei 4 Patienten und Patientinnen (1,12%) entschied man sich zu einer Kombination aus adjuvanter Polychemo- und Radiotherapie (Abb.4).

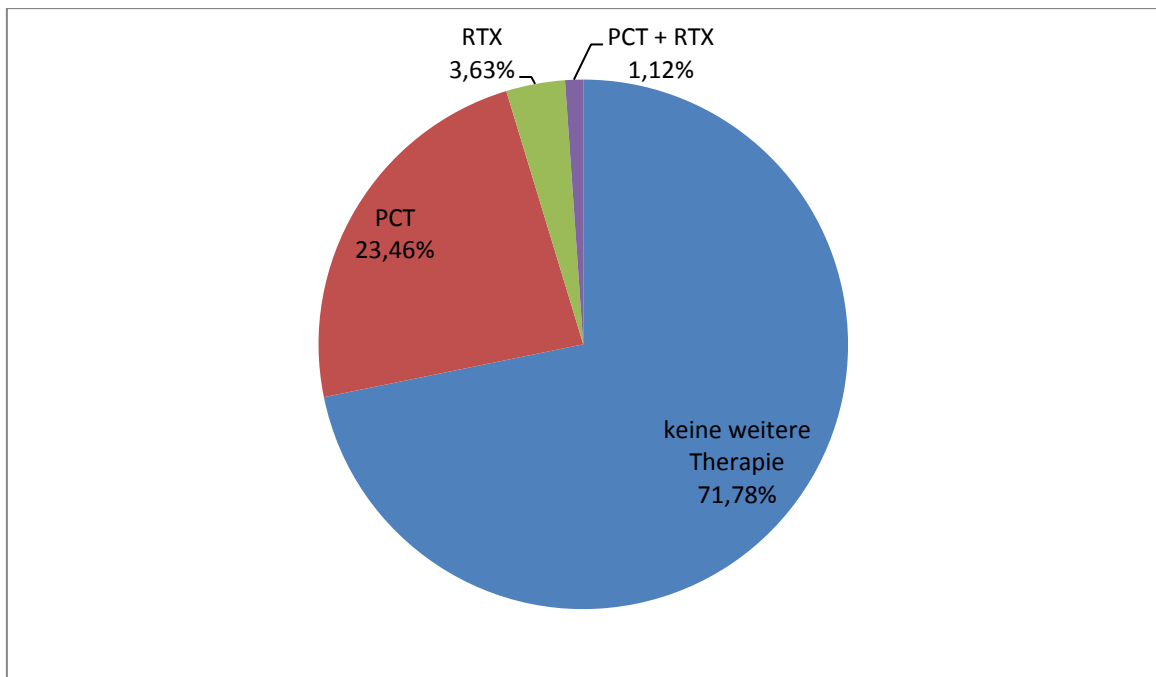


Abbildung 4: postoperatives Prozedere

3.4 Tumorspezifische Ergebnisse

3.4.1 Histologische Klassifikation

Adenokarzinome waren mit 169 Fällen (45,55%) am häufigsten, gefolgt von 113 Plattenepithelkarzinomen (30,46%), 62 anderen Nichtkleinzellern, v.a. vom grosszelligen Typ (16,71%), 14 Karzinoiden (3,77%) und 13 pleomorphen Karzinomen (3,50%). In zwei Fällen waren die histologische Tumorklassifikation nicht erhebbar (Abb.5).

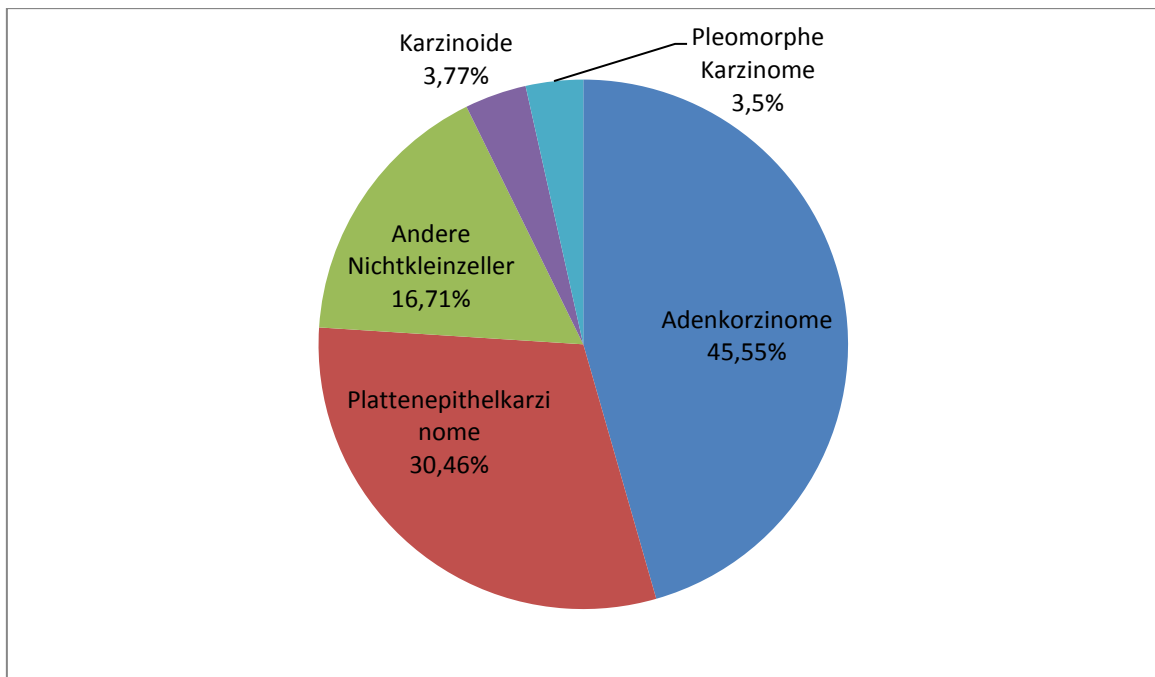


Abbildung 5: Histologische Tumorklassifikation

3.4.2 Staging und Grading

Ein vollständiger histologischer Befund war nicht in allen Fällen vorhanden. Das Verhältnis von T1 zu T2-Tumoren lag bei 81,72% (N=295) zu 18,28% (N=66). Ein N1 Status lag in 27,74% (N=91) der Fälle vor, in 72,26% (N=237) war kein Lymphknotenbefall nachweisbar (Abb.6). In 73 Fällen lag eine vaskuläre Invasion des Tumors vor (v1); im Gegensatz dazu lag in 20 Fällen ein v0-Befund vor. 99 Tumoren wiesen einen Lymphgefäßeinbruch (l1) auf, während dies in 19 Tumoren nicht nachgewiesen werden konnte. In 97,79% (N=177) der Tumoren wurde eine R0-Resektion erzielt. Bei 3 Patienten und Patientinnen (1,66%) konnte ein mikroskopischer Residualtumor (R1) festgestellt werden und in einem Fall (0,55%) hatte die Resektion makroskopisch nicht in sano erfolgen können. Schlecht differenzierte Tumoren (G3) waren mit 47,49% (N=170) am häufigsten auf. Mittel differenzierte Tumoren (G2) konnten in 37,71% (N=135) und gut differenzierte Tumoren (G1) nur in 14,8% (N=53) der Fälle kategorisiert werden (Abb.7).

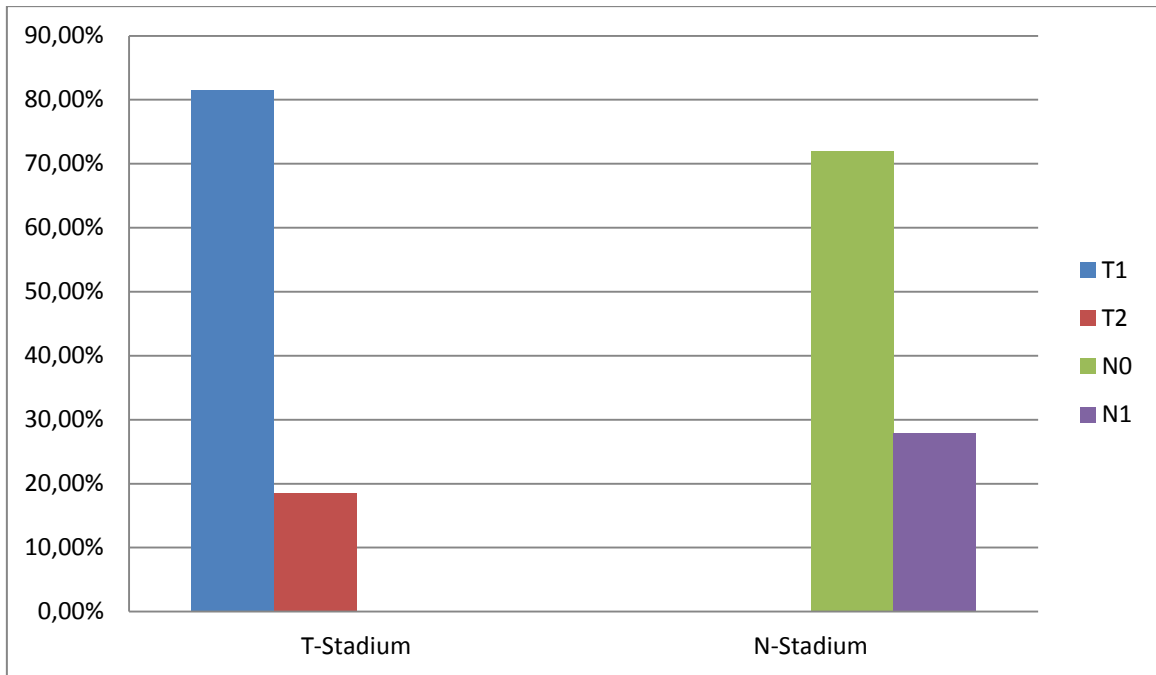


Abbildung 6: T-Stadium, N-Stadium

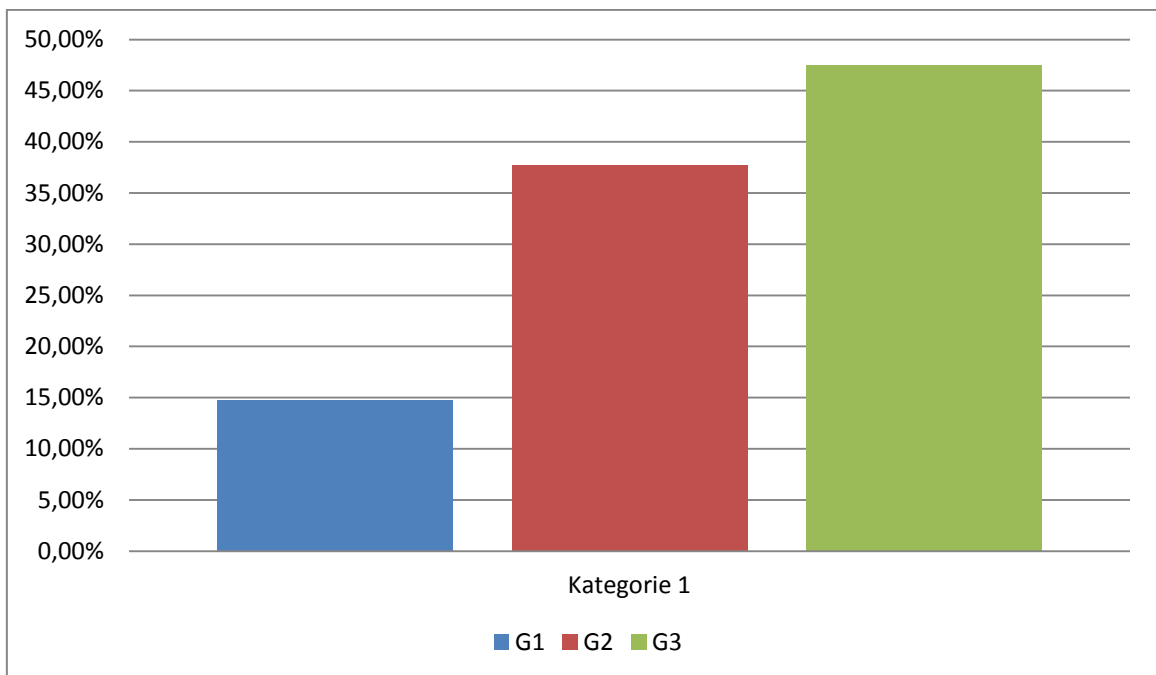


Abbildung 7: Tumorgrading (G)

3.5 Rezidive

Bei 133 von 373 Patienten und Patientinnen trat ein Rezidiv auf, entsprechend einer Rate von 35,66%. Am häufigsten waren isoliert distante Rezidive mit 59 Fällen (44,36%), isolierte loko-regionäre Rezidive wurden in 48 Fällen (36,09%) beobachtet. Eine Kombination aus loko-regionärem Rezidiv und Fernmetastasen lag in 26 Fällen (19,54%) vor. Das mediane rezidivfreie Intervall lag bei 25,17 Monaten. Ein second-Primary trat bei 21 von 373 Patienten bzw. Patientinnen (5,63%) auf (Abb.8).

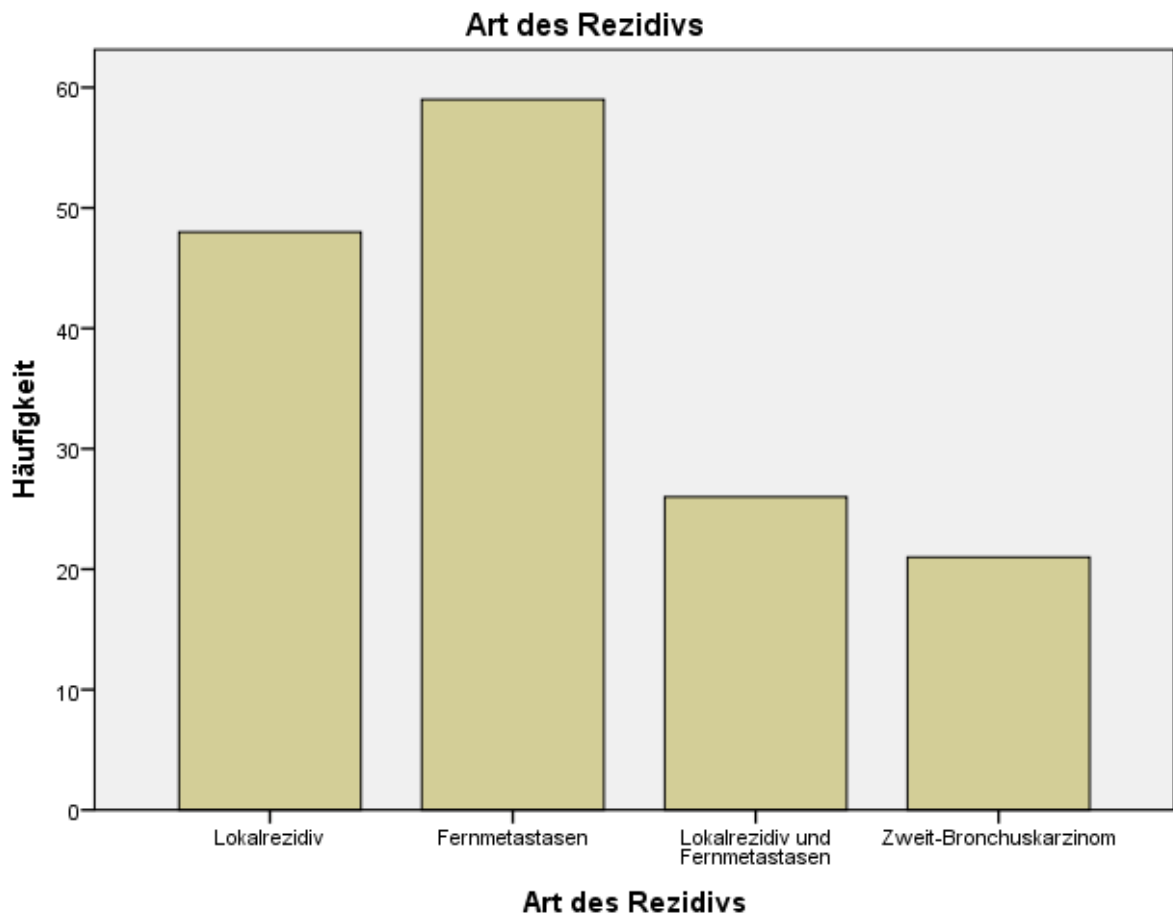


Abbildung 8: Verteilung von Rezidiven bzw. second primary

3.5.1 Einfluss von Risikofaktoren/Begleiterkrankungen auf die Rezidiventstehung

Es wurde untersucht, ob ein potentieller Zusammenhang zwischen einem Risikofaktor bzw. einer Begleiterkrankung und dem Auftreten von Rezidiven besteht. Es zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen, die an einer COPD litten, statistisch signifikant häufiger ein Tumorrezidiv entwickelten (Tab.7). In diesem Zusammenhang korrelierte auch ein reduzierter FeV1-Wert mit einer erhöhten Rezidivrate ($p=0,041$).

Risikofaktor/Begleiterkrankung		Rezidivrate	Gesamtzahl	p-Wert
Geschlecht	m	43,37%	249	0,482
	w	41,13%	124	
Nikotinanamnese		43,6%	254	0,106
Alkoholanamnese		39,3%	262	0,116
COPD		48,3%	172	0,016
KHK		50,0%	74	0,109
PAVK		35,7%	28	0,555
Allergie		35,2%	91	0,172

Tabelle 7: Beziehung Begleiterkrankung/Risikofaktor und Rezidiventstehung

3.5.2 Einfluss der primären Therapiemethode auf die Rezidiventstehung

Keine der primären Therapiemethoden war mit einem signifikant häufigeren Auftreten von Rezidiven verbunden, obwohl nach Minimal Resection bzw. IORT eine Tendenz dazu bestand (Tab.8).

Therapiemethode	Rezidivrate	Gesamtzahl	p-Wert
Minimal Resection	57,1%	35	0,073
Lobektomie	40,6%	319	0,137
Bronchiale Sleeve Resection	44,4%	18	1,00
Vaskuläre Sleeve Resection	50,0%	2	1,00
Pneumonektomie	23,1%	13	0,252
IORT	83,6%	6	0,087
Komplette Lymphadenektomie	41,2%	330	0,719

Tabelle 8: Beziehung primäre Therapiemethode und Rezidiventstehung

3.5.3 Einfluss des postoperativen Prozedere auf die Rezidiventstehung

Abhängig vom gewählten postoperativen Prozedere konnte eine deutlich signifikant unterschiedliche Rezidivrate festgestellt werden ($p=0,001$). Bei Patienten und Patientinnen die eine Kombination aus Chemotherapie und Radiotherapie erhielten kam es in 100% zu einem Rezidiv. Bei der Radiotherapie lag der prozentuelle Anteil bei 61,5% während es bei Fällen mit einer postoperativen Chemotherapie in 54,8% zu einem Rezidiv gekommen war. Im Gegensatz dazu trat bei Patienten und Patientinnen, die keine postoperative Therapie erhielten, in 36,6% ein Rezidiv auf (Tab.9).

Postoperatives Prozedere	Rezidivrate	Gesamtzahl	p-Wert
Keine weitere Therapie	36,6%	257	0,001
Chemotherapie	54,8%	84	
Radiotherapie	61,5%	13	

Chemotherapie+Radiotherapie	100%	4	
-----------------------------	------	---	--

Tabelle 9: Postoperatives Prozedere und Rezidiventstehung

3.5.4 Einfluss der Tumorhistologie auf die Rezidiventstehung

Der Vergleich der einzelnen Tumorentitäten konnte keinen Hinweis für das bevorzugte Auftreten von Rezidiven bei Vorliegen eines histologischen Subtyps erbringen (Tab.10).

Histologische Klassifikation	Rezidivrate	Gesamtzahl	p-Wert
Plattenepithelkarzinom	40,7%	113	0,733
Adenokarzinom	40,9%	169	0,674
Pleomorphes Karzinom	69,2%	13	0,82
Karzinoid	42,9%	14	1,00
Andere Nichtkleinzeller	43,5%	62	0,888

Tabelle 10: Tumorhistologie und Rezidiventstehung

3.5.5 Einfluss des TNM-Status und der Tumordifferenzierung (G) auf die Rezidiventstehung

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven N1-Status und einer erhöhten Rezidivrate festgestellt werden ($p=0,018$). Während es innerhalb der Gruppe N0 in 37,13% zu einem Rezidiv kam, lag dieser Wert innerhalb der Gruppe mit einem N1-Status bei 52,7%. T-Status, lymphatischer und venöser Gefäßeinbruch (I1, v1), R-Status sowie die Tumordifferenzierung (G) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate (Tab.11). Da ein M1-Status nicht mit den Tumorstadien I und II einhergeht, wird dieses Kriterium hier nicht angeführt.

TNM-Status, G-Status		Gesamtzahl	Rezidivrate	p-Wert
T-Status	T1	295	40,0%	0,16
	T2	66	51,5%	
N-Status	N0	237	37,13%	0,018
	N1	91	52,7%	
v-Status	v0	20	25,0%	0,075
	v1	73	49,3%	
l-Status	l0	19	31,6%	0,617
	l1	99	38,4%	
R-Status	R0	177	40,1%	0,314
	R1	3	66,7%	
	R2	1	100,0%	
G-Status	G1	53	30,2%	0,119
	G2	135	46,7%	
	G3	170	42,9%	

Tabelle 11: TNM-Status, G-Status und Rezidiventstehung

3.5.6 Auflistung der angewandten Therapiemethoden nach einem Rezidiveintritt

Zur Behandlung eines Rezidives kamen folgende Therapiemethoden (alleine, in Kombination oder hintereinander) zum Einsatz (Tab.12):

Chemotherapie			
Second-Line-Chemotherapie		Third-Line-Chemotherapie	
Chemotherapeutikum	Anzahl	Chemotherapeutikum	Anzahl
Carboplatin/Gemcitabine	18	Erlotinib	11
Cisplatin/Gemcitabine	12	Taxotere	10
Gemcitabine	5	Pemetrexed	7
Vinorelbin	5	Gemcitabine	4
Cisplatin/Vinorelbin	5	Navelbine	3

Cisplatin/Pemetrexed	3	Carboplatin	2
Docetaxel	3	Bevacizumab/Erlotinib	1
Erlotinib	3	Carboplatin/Gemcitabine	1
Carboplatin/Etoposid	2	Cisplatin/Pemetrexed	1
Carboplatin/Pemetrexed	2	Cisplatin/Navelbine	1
Carboplatin/Vinorelbin	2	Carboplatin/Navelbine	1
Cisplatin/Taxotere	1		
Pemetrexed	1		
Cisplatin/Etoposid	1		
Summe	63	Summe	42
Radiotherapie und andere Lokaltherapie		Chirurgische Therapie	
<i>Therapiemethode</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Therapiemethode</i>	<i>Anzahl</i>
Sonstige Bestrahlung	41	Kraniotomie/Metastasektomie	10
Gamma-Knife	11	Sonstige Metastasektomie	8
PDT	9	Ergänzungspneumonektomie	6
Radiofrequenzablation	4	Ergänzungsglobektomie	4
Stereotaktische Bestrahlung	4	Segmentresektion	4
Brachytherapie	3	Wedge-Resection	4
Summe	72	Summe	36

Tabelle 12: Rezidivtherapie im Detail

3.6 Überlebensraten

3.6.1 Gesamt- und geschlechtsspezifische Überlebensraten

Die mediane Gesamtüberlebenszeit nach dem Auftreten eines Rezidivs bzw. Second Primary betrug 14,03 Monate (8,58 bis 19,59 Monate innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls) (Abb.9).

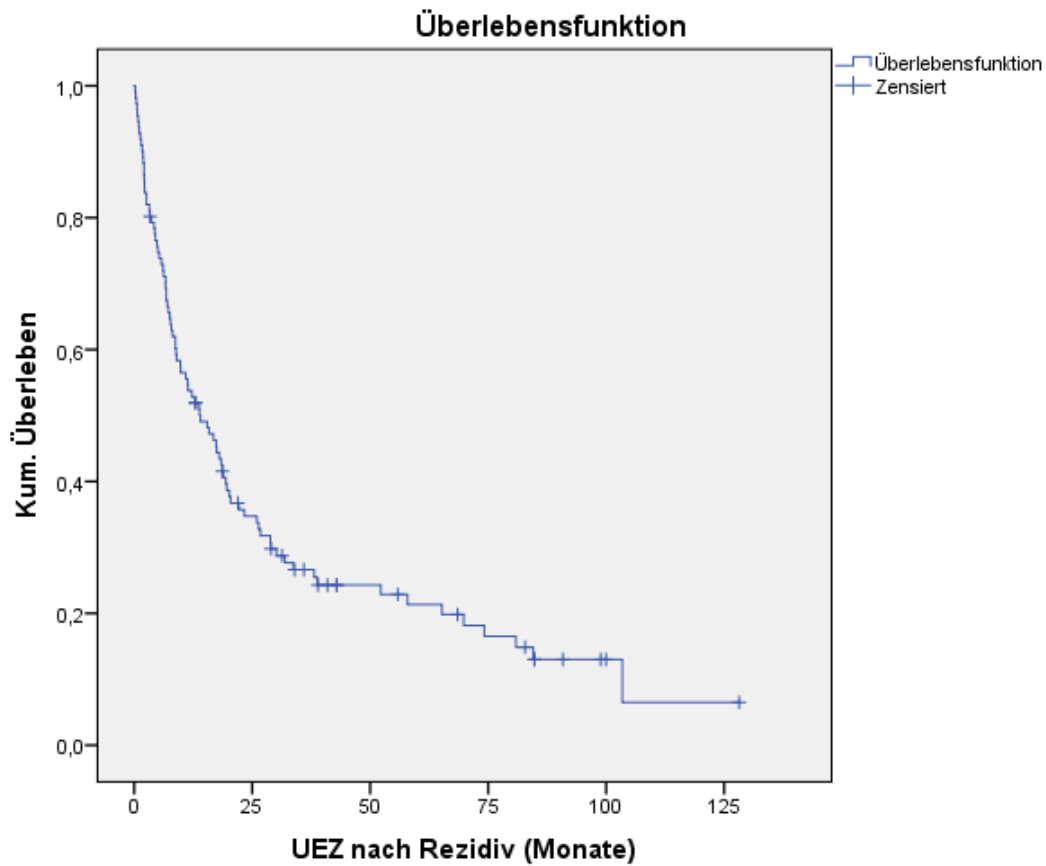


Abbildung 9: Überlebenszeit nach Rezidiv/second primary

Im geschlechtsspezifischen Vergleich zeigt sich, dass die mediane Überlebenszeit nach einem Rezidiv/Second Primary bei Männern statistisch signifikant geringer als die von Frauen war ($p=0,001$). Sie betrug bei Männern 9,84 Monate (5,80-13,87 Monate; 95% KI), bei Frauen hingegen 38,78 Monate (12,70-64,87 Monate; 95% KI) (Abb.10).

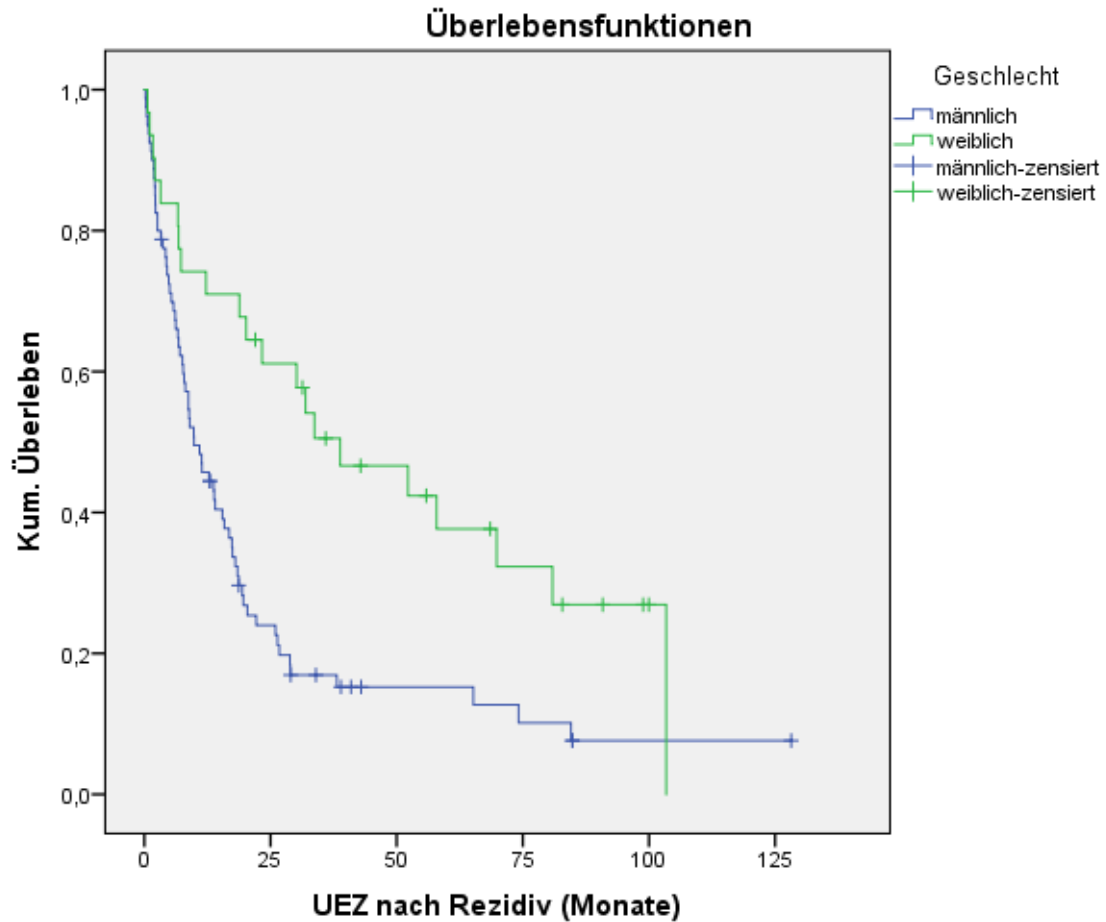


Abbildung 10: Geschlechtsspezifischer Vergleich der Überlebenszeit

3.6.2 Einfluss des histologischen Subtyps auf die Überlebenszeit

Ein signifikanter Unterschied der Überlebenskurven nach einem Rezidiv/Second Primary bezogen auf die initiale Tumorphistologie konnte nicht festgestellt werden. Der Vergleich der zwei dominierenden Tumorentitäten Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom ergab eine mediane Überlebenszeit von 17,34 Monaten (11,95- 22,73 Monate; 95% KI) beim Adenokarzinom und 18,85 Monate (4,11-33,5 Monate; 95% KI) beim Plattenepithelkarzinom.

3.6.3 Einfluss der Rezidivlokalisierung auf die Überlebenszeit

Beim Vergleich der Rezidivlokalisierungen hinsichtlich der Überlebenszeit zeigten sich signifikante Unterschiede ($p= 0.02$): Die längste mediane Überlebenszeit mit 26 Monaten (16,20-35,80 Monate; 95% KI) war bei Zweit-Bronchuskarzinom zu beobachten. Isolierte, lokoregionäre Rezidive hatten eine mediane Überlebenszeit von 20,18 Monaten (7,85-32,54 Monate; 95% KI) und kombiniert lokal/distante Rezidive führten zu Überlebenszeiten von median 13,84 Monaten (0-28,21 Monate; 95% KI). Die kürzeste mediane Überlebensdauer mit 7,54 Monaten (5,67-9,52 Monate; 95% KI) fand sich bei Patienten und Patientinnen mit einem distanten Rezidiv (Abb.11).

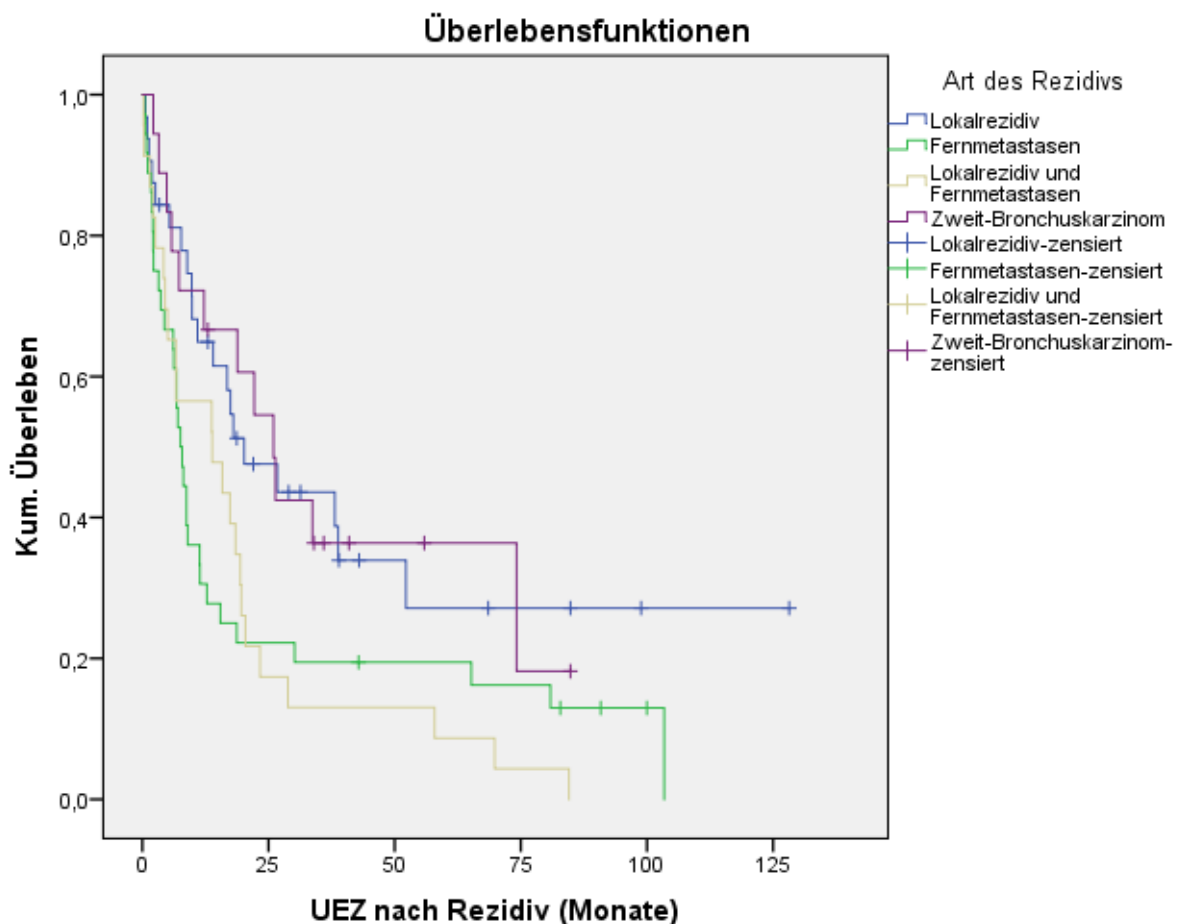


Abbildung 11: Überlebenszeit und Art des Rezidivs

3.6.4 Einfluss der Rezidivtherapie auf die Überlebenszeit

Die Überlebenszeit nach folgenden Therapieoptionen wurde verglichen: Polychemotherapie (PCT), externe Radiotherapie und/oder Lokalthherapie (zusammengefasst als RTX), Kombination PCT + RTX, Operation, Operation + PCT oder RTX und keine spezifische Therapie. Das Ergebnis war statistisch signifikant mit einem **p-Wert von 0,044**.

In der folgenden Tabelle sind die unterschiedlichen Therapiemethoden und die mittleren Überlebenszeit in absteigender Reihenfolge aufgelistet (Tab.13).

In Abb. 12 sind die Überlebenskurven der einzelnen Rezidivtherapien graphisch dargestellt.

Therapiemethode	Fallzahl	Mediane Überlebenszeit in Monaten
Operation	11	26,75 (5,77-47,74; 95% KI)
PCT + RTX	22	18,69 (11,61-25,64; 95% KI)
Operation + PCT/RTX	14	18,03 (8,52-27,55; 95% KI)
PCT	25	11,41 (3,01-13,81; 95% KI)
RTX	17	6,79 (4,80-8,77; 95% KI)
Keine spezifische Therapie	18	1,93 (1,12-2,76; 95% KI)

Tabelle 13: Mediane Überlebenszeit nach Rezidivtherapie

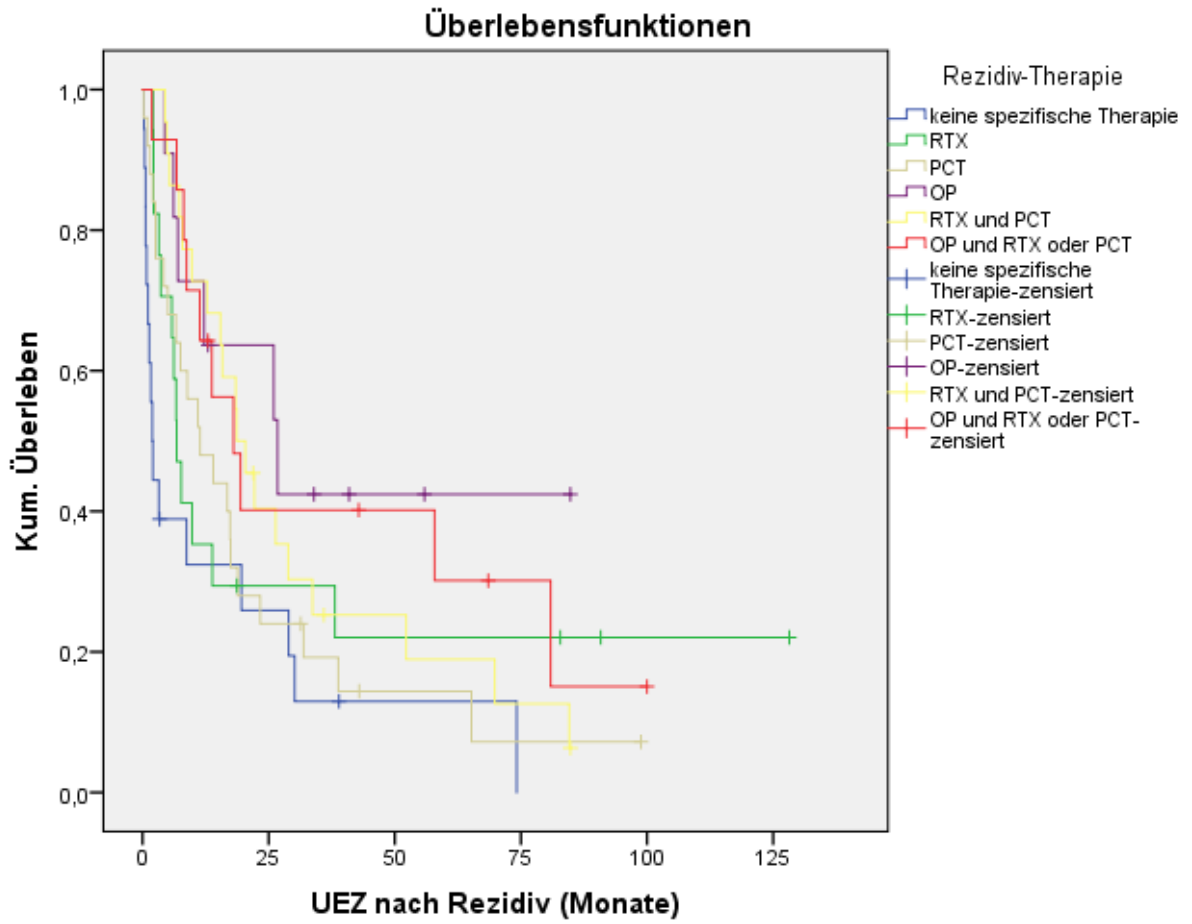


Abbildung 12: Überlebenskurve nach Rezidivtherapie

4 Diskussion

Obwohl Rezidivraten und Überlebenszeiten von resezierten Bronchuskarzinomen in zahlreichen Publikationen analysiert wurden, liegen nur wenige Daten über die Therapie bzw. den posttherapeutischen Verlauf von Rezidiven vor. Daher gibt es auch noch keine einheitlichen Therapieschemata, die das therapeutische Vorgehen nach Auftreten eines Rezidives regeln (51). Ziel dieser Studie war es daher, den Einfluss unterschiedlicher Therapieoptionen auf die Überlebenszeit bei Vorliegen eines Rezidivs zu untersuchen.

Die Rezidivrate des NSCLC liegt je nach Stadium zwischen 30-55%, wobei sie in den Frühstadien I und II mit ca. 36% angegeben wird. In unserem Gesamtkollektiv kam es in 35,66% zu einem Rezidiv, womit der in der Literatur angegebene Wert bestätigt wurde (52, 53). Nach Resektion im Frühstadium des NSCLC scheinen folgende Faktoren das Auftreten eines Rezidives zu begünstigen: Positiver Raucherstatus, Tumorgröße, Vorliegen eines Adenokarzinoms und eine angio- bzw. lymphatische Invasion (54–58). In unserer Studie bestätigte sich keines dieser Merkmale als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs. Es konnte auch kein Zusammenhang zwischen dem Tumordifferenzierungsgrade und der Rezidivrate hergestellt werden. Damit widerspricht das Ergebnis dieser Studie der Untersuchung von Choi et al. (57), der einen solchen Zusammenhang fand. Ein positiver N1-Status war dagegen mit einem signifikant erhöhten Rezidivrisiko verbunden ($p=0,018$). Laut Demir et al. (59) und Marra et al. (60) sind in diesem Zusammenhang Lokalisation und die Anzahl der befallenen Lymphknoten von entscheidender Bedeutung: Ein positiver N1-Status in multiplen, hilären und interlobären Lymphknoten ist gegenüber peripherem bzw. und intralobärem Lymphknotenbefall prognostisch ungünstiger. Eine Differenzierung hinsichtlich der Lokalisation befallener Lymphknoten war in der vorliegenden, retrospektiven Analyse nicht möglich.

Mehrere Begleiterkrankungen wurden bezüglich eines potentiellen Einflusses auf die Rezidivrate untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen, die unter einer COPD litten, statistisch signifikant häufiger ein Rezidiv entwickelten ($p=0,016$). In diesem Zusammenhang korrelierte auch ein reduzierter FeV1-Wert

mit einer erhöhten Rezidivrate ($p=0,041$). Der prognostisch nachteilige Effekt einer präexistenten COPD sowohl auf die progressionsfreie Zeit (PFS) als auch auf das Overall Survival (OS) konnte in anderen Studien ebenfalls festgestellt werden (61, 62). Dieser Zusammenhang wird dadurch erklärt, dass es bei COPD zu einer chronischen Entzündungsreaktion kommt, wodurch sich ein fortlaufender Zyklus aus Zelluntergang und Reparatur etabliert. Dieser Mechanismus führt letztlich zu einem erhöhten Risiko einer Transformation von normalem broncho-pulmonalen Epithel zu malignem Gewebe (63).

In der Literatur wird beschrieben, dass sowohl die progressions- als auch die Gesamtüberlebenszeit bei Nichtraucherinnen und Nichtrauchern besonders im Stadium I länger waren als die des rauchenden Kollektivs, jedoch war dieser Benefit in fortgeschrittenen Stadien nur mehr gering bis nicht mehr gegeben (64, 65). Der – in der Literatur ebenfalls im Zusammenhang mit chronischer Entzündungsreaktion und chronischer Carcinogenexposition beschriebene Effekt (64, 65)– war jedoch bei unserem Kollektiv nicht mit einer signifikant geringeren Rezidivrate verbunden ($p=0,106$). Im Geschlechtervergleich zeigte sich, dass die mediane Überlebenszeit nach Rezidiveintritt bei Frauen statistisch signifikant länger als die der Männer war (38,79 vs. 9,84 Monate; $p=0,001$). Der Vergleich mit anderen Studien untermauert die Beobachtung, dass bei NSCLC das männliche Geschlecht eine deutlich schlechtere Prognose aufweist. Als Gründe werden in der Literatur das im Durchschnitt niedrigere Lebensalter der Frauen zum Diagnosezeitpunkt, die geringere Prävalenz des Tabakkonsums bzw. im Fall von Tabakkonsum die geringere Zahl an Packyears angeführt. Darüber hinaus entwickeln Frauen häufiger Adenokarzinome die zum Diagnosezeitpunkt meist ein niedrigeres Tumorstadium als die von Männern aufweisen. Schließlich sind prognostisch günstige molekularpathologische Merkmale bei Frauen häufiger (66–68).

Die Wirksamkeit und die Effektivität der postoperativen (adjuvanten) Chemotherapie wurde mehrfach untersucht. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist ein Benefit durch eine platinbasierte Chemotherapie im Stadium II und III gegeben, während ein Nutzen im Stadium IA nicht gegeben und im Stadium IB strittig zu sein scheint (69–71).

Sirzen et al. (72) kamen in ihrem Review zu der Schlussfolgerung, dass eine postoperative Radiatio im Stadium I und II zu keinem Überlebensvorteil gegenüber Patienten und Patientinnen führte, bei denen nach der Operation lediglich regelmäßige Kontrollen veranlasst wurden. Solomon und Bunn (73) konnten in einer Meta-Analyse feststellen, dass sich eine postoperative Radiatio sogar negativ auf die Überlebensrate auswirkt. In unserer Studie zeigte sich, dass die Rezidivraten abhängig vom gewählten postoperativem Prozedere signifikant unterschiedlich waren ($p=0,001$). Unter 358 Patienten und Patientinnen kam es innerhalb der Gruppe, die eine Chemotherapie in Kombination mit einer Bestrahlungstherapie erhielt ($n=4$) in allen Fällen zu einem Rezidiv. Nach Radiotherapie ($n=13$) lag dieser Wert immerhin noch bei 61,5% und innerhalb der Gruppe, die postoperativ eine Chemotherapie erhielt ($n=84$) bei 54,8%. Die mit Abstand niedrigste Rezidivrate (36,6%) fand sich innerhalb der Gruppe, die keine postoperative Therapie erhielt ($n=257$). Da die Indikation zu adjuvanter Therapie allerdings an höhere Tumorstadien gekoppelt ist, sind die Ergebnisse als Selektionsbias zu interpretieren.

Das häufigere Auftreten von distanten Rezidiven (44,36%) im Vergleich zu 36,09% loko-regionären Rezidiven deckt sich mit den Beobachtungen von Uramoto et al. und Boyd et. al. (53, 74). In beiden Studien lag die Kombination von lokoregionärem und distantem Rezidiv an zweiter Stelle, wogegen diese in unserem Kollektiv nur in 19,54% festgestellt wurde und somit an dritter Stelle lag.

Entgegen den Ergebnissen in der Literatur zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit bei den verschiedenen histologischen Subtypen. Namentlich das Adenokarzinom hatte in unserem Kollektiv keine bessere Prognose (75).

Das mediane rezidivfreie Intervall betrug 25,17 Monate und lag damit deutlich über den in der Literatur angegebenen Werten (11,5-15,4 Monate) (76–79).

Andererseits lag die mediane Überlebenszeit nach Rezidiv bei 14,03 Monaten. In der Literatur wurden Werten zwischen 13,93 und 46,6 Monaten angegeben. Dabei dürften jedoch zum Teil Zweitkarzinome – die eine signifikant bessere Prognose aufweisen – als Rezidive klassifiziert worden sein (77, 78, 80, 81).

Eine zentrale Fragestellung in dieser Studie betraf den Einfluss des gewählten Therapieverfahrens auf die Überlebenszeit nach Rezidiv. Tatsächlich zeigte ein Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten mittels Log-Rank Test einen statistisch signifikante Unterschiede. Die mediane Überlebenszeit lag zwischen 1,93 Monaten bei Patienten und Patientinnen, bei denen keine spezifische Therapie durchgeführt wurde und 26,75 Monaten bei Patienten und Patientinnen, bei denen man sich für eine Operation entschied. Dazwischen lagen die Kombination aus Polychemotherapie und Radiotherapie mit 18,69 Monaten, die Kombination aus Operation und PCT oder RTX mit 18,03 Monaten, die Polychemotherapie mit 11,41 Monaten und die Radiotherapie mit 6,79 Monaten. Ein Selektionsbias ist jedoch wahrscheinlich, da gerade bei Patienten in gutem AZ und mit noch nicht disseminiertem bzw. nur lokoregionärem Rezidiv die aggressiveren Therapiemodalitäten eingesetzt wurden.

Takenaka et al. (51) fanden in ihrer retrospektiven Analyse bei Patienten und Patientinnen, die nach Lokalrezidiv mit einer Kombination aus Radiotherapie und platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden, eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten. Als günstige prognostische Faktoren identifizierten sie guten Performance-Status, die Wahl des Chemotherapeutikums (Cisplatin-basierte Therapie war Carboplatin-basierter Therapie überlegen) und initiale OP-Methode (die Pneumonektomie führte im Vergleich mit der Lobektomie zu geringerer Überlebensrate). Ähnliche Resultate zeigte die Studie von Bar et al. (82), die ebenfalls die Wirksamkeit der Chemoradiotherapie bei lokoregionärem Rezidiv untersuchte. Yoshino et al. (78), die verschiedene Therapieoptionen bei Vorliegen von Fernrezidiven untersuchten, fanden nach Chemotherapie ohne Radiotherapie einen prognostischen Benefit, der jedoch nicht signifikant war.

Song et al. (77) hatten das Outcome von 72 Patienten und Patientinnen untersucht, bei denen es nach einer R0-Resektion im Stadium I zu einem Rezidiv gekommen war. Entgegen den Beobachtungen anderer Studien traten lokoregionäre bzw. distante Rezidive in jeweils 50% der Fälle auf. Die Behandlung erfolgte in 39% mittels Resektion, mittels Chemotherapie und/oder Radiotherapie in 53%, und mittels Radiofrequenzablation in 3%. 6% der Patientinnen bzw. Patienten lehnten jegliche Therapie des Rezidivs ab. Die mediane Überlebenszeit nach Rezidiv betrug 43,6 Monate. Yano et al. (83) verglichen bei 17 Patienten und

Patientinnen nach dem Auftreten von oligometastatischen Rezidiven (1-3 Rezidivlokalisationen) den Erfolg unterschiedlicher Therapieverfahren. Lokale Maßnahmen (Operation, Radiotherapie) war gegenüber systemischer Chemotherapie hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit überlegen. Aufgrund der geringen Fallzahl ist jedoch die Aussagekraft dieser Studie gering. In der Studie von Sugimura et al. (76) war mit Ausnahme der Radiotherapie jede Art von Rezidivtherapie einem Therapieverzicht deutlich überlegen. Im Vergleich zu einem Therapieverzicht wiesen folgende Therapieoptionen das geringste relative Risiko auf, frühzeitig an einem Rezidiv zu sterben: Operation, Operation+Bestrahlung und Radiochemotherapie. Die chirurgische Resektion war vor allem bei Rezidivlokalisation in Lunge bzw. Mediastinum bzw. im Cerebrum von Vorteil. Die Resektion als Therapie von Rezidiven wird – unter der Voraussetzung der Resektabilität – auch von Yoshino et al (78) empfohlen. Hishida et al. (84) beschrieben ebenfalls die Überlegenheit der Resektion in der Rezidivtherapie, allerdings unter der Voraussetzung des Vorliegens eines vorangegangenen Stadium I. Initiales Stadium II und III sehen sie als Kontraindikation für eine operative Therapie an, speziell wenn es sich um eine extrapulmonale Rezidivlokalisation handelt, da die Prognose meistens sehr schlecht ist und die Patienten und Patientinnen vermutlich kaum von dieser Therapie profitieren können.

Aufgrund der geringen Fallzahlen und der vorwiegend multimodalen Anwendung wurden photodynamische Therapie (PDT), Brachytherapie, stereotaktische Radiotherapie und Radiofrequenzablation als lokale Formen der Rezidivtherapie gemeinsam mit der externen Radiatio betrachtet. Unsere Ergebnisse sind dabei mit denen in der Literatur durchaus vergleichbar. Simone et al. (41) gingen in ihrem Review davon aus, dass die PDT am effektivsten im Rahmen einer multimodalen Therapie ist. Auch in unserem Kollektiv konnte die Kombination einer PDT mit einer externen Radiotherapie oder Brachytherapie die lokale Tumorkontrolle und die Symptomreduktion verbessern. Bowden et al. (85) konnten eine mediane Überlebenszeit von 8,5 Monaten nach einer stereotaktischer Radiotherapie von cerebralen Metastasen feststellen. Huo et al. (86) fanden in ihrem mittels Brachytherapie behandeltem Kollektiv ein medianes Gesamtüberleben von 21 Monaten. Schoellnast et al. (87) inkludierten in ihre

Studie zur Radiofrequenzablation nichtresektabler Rezidive von Bronchialkarzinom 39 Fälle, bei denen eine RFA als salvage tool angewendet wurde. Das mediane OS lag hierbei bei 21 Monaten.

Conclusio

Der Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur zeigt die Notwendigkeit für die Etablierung von einheitlichen Therapieschemata für die Behandlung von Bronchialkarzinomrezidiven. Zur Erzielung einer entsprechenden, Aussagekraft und Fallzahl wären prospektive Multi-Center-Studien erforderlich. Auf der Basis der bisherigen Datenlage, die auch von unserer Studie untermauert wird, scheint die Operation im Vergleich mit den anderen Therapiemethoden zu guten Resultaten zu führen. Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand, Rezidivlokalisierung und Art, sowie Resektabilität und voraussichtliches Resektionsausmaß müssen jedoch angesichts der meist palliativen Intention sorgfältig in die Überlegungen einbezogen werden.. Eindeutig ersichtlich ist jedoch, dass im Hinblick auf die Post-Rezidiv Überlebenszeit jegliche Therapie einem rein supportiven Prozedere überlegen ist.

5 Literaturverzeichnis

1. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. Waldeyer: Anatomie des Menschen ; Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19. Aufl. s.l.: Walter de Gruyter GmbH Co.KG; 2012. (De Gruyter Studium).
2. Aumüller G, editor. Anatomie. 3. aktual. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. (Duale Reihe).
3. Hartmann M, Pabst M-A, Dohr G, editors. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie: Licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas. 5., überarbeitete Auflage; 2011.
4. Lüllmann-Rauch R, editor. Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.
5. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, editors. Physiologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. (Duale Reihe).
6. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med 2011; 32(4):605–44.
7. Herold G, editor. Innere Medizin 2014: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2014.
8. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H et al., editors. Pathologie: 150 Tabellen ; [+ im Web, mediscript]. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012.
9. Baenkler H-W, Goldschmidt H, Hahn J-M, editors. Kurzlehrbuch Innere Medizin. 3. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2015.
10. Eurostat. Tabakkonsum: Jeder Vierte ab 15 Jahren in der Europäischen Union ist aktiver Raucher; 2016 [cited 2017 Jul 23]. Available from: URL: <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7762301/3-07122016-AP-DE.pdf>.
11. Smolle-Jüttner FM. Lungenchirurgie, Bronchuskarzinom [cited 2017 Jul 18]. Available from: URL:

https://vmc.medunigraz.at/moodle/pluginfile.php/61688/mod_resource/content/5/vmc%20Lungenchirurgie%20neu.pdf.

12. Statistik Austria. Aktueller Raucherstatus 2014; 2015 [cited 2017 Jul 23].

Available from: URL:

http://www.statistik.at/wcm/idc/idcplg?IdcService=GET_PDF_FILE&RevisionSelectionMethod=LatestReleased&dDocName=105592.

13. Hiddemann W, editor. Spezieller Teil: Solide Tumoren, Lymphome, Leukämien ; mit 483 Tabellen. 2., aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2010. (Die Onkologie/ W. Hiddemann ... ; Teil 2).

14. Possinger K, Regierer AC, editors. Facharztwissen Hämatologie Onkologie. 3. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2015.

15. Sedlacek HH, editor. Onkologie: Die Tumorerkrankungen des Menschen ; Entstehung, Abwehr und Behandlungsmöglichkeiten. Berlin, Boston: De Gruyter; 2013.

16. Thomas C, editor. Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik. 14., neu bearb. und aktualisierte Aufl. // 14., neu bearb. u. aktual. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2006. (Pathologie).

17. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, editors. Innere Medizin: 1200 Tabellen, 200 Kasuistiken, 450 Zusammenfassungen, 180 Praxisfragen ; [mit dem Plus im Web]. 6., komplett überarb. Aufl., [Nachdr.]. München: Elsevier Urban & Fischer; 2010.

18. Henne-Bruns D, Barth E, editors. Chirurgie: 292 Tabellen. 4., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).

19. Hricak H, editor. Bildgebung in der Onkologie: Diagnostik und Bewertung - das Wesentliche für das Konsil. 1. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2009.

20. End A, Smolle-Jüttner FM, Schmid T. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. Austrian Society of Surgical Oncology (Hrsg.), Manual der chirurgischen Krebstherapie, Krause und Pachernegg, Gablitz 2011; (4. Auflage):177–82. Available from: URL: <http://www.kup.at/kup/pdf/10374.pdf>.

21. Tscheliessnigg K-H, Altziebler S, editors. Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie. 3. Aufl. Wien: Maudrich; 2005.

22. Jungraithmayr W, Hasse J, Olschewski M, Stoelben E. Indications and results of completion pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(1):189–96.
23. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD, Chin C, Sheng S, Wisnivesky J et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *The Annals of Thoracic Surgery* 2010; 90(3):927-34; discussion 934-5.
24. Darling GE, Abdurahman A, Yi Q-L, Johnston M, Waddell TK, Pierre A et al. Risk of a right pneumonectomy: role of bronchopleural fistula. *The Annals of Thoracic Surgery* 2005; 79(2):433–7.
25. Lindenmann J. Thoraxchirurgische Standardeingriffe zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. *Interdisziplinäre Onkologie* 2013; (1):13–21. Available from: URL: <http://www.kup.at/kup/pdf/11239.pdf>.
26. Schumpelick V, editor. *Kurzlehrbuch Chirurgie: 187 Tabellen*. 8., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
27. Lardinois D, Leyn P de, van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(5):787–92.
28. Zhong W, Yang X, Bai J, Yang J, Manegold C, Wu Y. Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34(1):187–95.
29. Koulaxouzidis G, Karagkiouzis G, Konstantinou M, Gkiozos I, Syrigos K. Sampling versus systematic full lymphatic dissection in surgical treatment of non-small cell lung cancer. *Oncol Rev* 2013; 7(1):e2.
30. Wu Y-l, Huang Z-f, Wang S-y, Yang X-n, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36(1):1–6.
31. Mokhles S, Macbeth F, Treasure T, Younes RN, Rintoul RC, Fiorentino F et al. Systematic lymphadenectomy versus sampling of ipsilateral mediastinal lymph-nodes during lobectomy for non-small-cell lung cancer: a systematic review of randomized trials and a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017.

32. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl):e278S-313S.
33. Smythe WR. Treatment of Stage I Non-small Cell Lung Carcinoma*. *Chest* 2003; 123(1_suppl):181S.
34. Liu Y, Huang C, Liu H, Chen Y, Li S. Sublobectomy versus lobectomy for stage IA (T1a) non-small-cell lung cancer: a meta-analysis study. *World J Surg Oncol* 2014; 12:138.
35. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery* 1995; 60(3):615–23.
36. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2017; 8(1):1–20.
37. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB et al. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):277S-289S.
38. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(11):2184–91.
39. Ernst A, Garland R, Beamis JF, JR. Photodynamic Therapy in Lung Caancer. *Journal of Bronchology* 1999; (6):285–8.
40. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M et al. Photodynamic Therapy. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90(12):889–905.
41. Simone CB, Friedberg JS, Glatstein E, Stevenson JP, Sterman DH, Hahn SM et al. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2012; 4(1):63–75.

42. Sheehan JP, Sun M-H, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J Neurosurg* 2002; 97(6):1276–81.
43. Zairi F, Ouammou Y, Le Rhun E, Aboukais R, Blond S, Vermandel M et al. Relevance of gamma knife radiosurgery alone for the treatment of non-small cell lung cancer brain metastases. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 125:87–93.
44. Peterson HE, Larson EW, Fairbanks RK, MacKay AR, Lamoreaux WT, Call JA et al. Gamma knife treatment of brainstem metastases. *Int J Mol Sci* 2014; 15(6):9748–61.
45. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage; 2017. (Duale Reihe). Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-004-132212>.*
46. Shah DR, Green S, Elliot A, McGahan JP, Khatri VP. Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 5(4):71–80.
47. Simanek V, Klecka J, Treska V, Ohlidalova K, Mirka H. Radiofrequency ablation of non-resectable lung tumors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014; 158(3):451–4.
48. Bargellini I, Bozzi E, Cioni R, Parentini B, Bartolozzi C. Radiofrequency ablation of lung tumours. *Insights Imaging* 2011; 2(5):567–76.
49. Reck M. What future opportunities may immuno-oncology provide for improving the treatment of patients with lung cancer? *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 8:viii28-34.
50. Ruiz R, Hunis B, Raez LE. Immunotherapeutic agents in non-small-cell lung cancer finally coming to the front lines. *Curr Oncol Rep* 2014; 16(9):400.
51. Takenaka T, Takenoyama M, Toyozawa R, Inamasu E, Yoshida T, Toyokawa G et al. Concurrent chemoradiotherapy for patients with postoperative recurrence of surgically resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2015; 16(1):51–6.

52. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer* 2009; 115(22):5218–27.
53. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3(4):242–9.
54. Wu C-F, Fu J-Y, Yeh C-J, Liu Y-H, Hsieh M-J, Wu Y-C et al. Recurrence Risk Factors Analysis for Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(32):e1337.
55. Al-Alao BS, Gately K, Nicholson S, McGovern E, Young VK, O'Byrne KJ. Prognostic impact of vascular and lymphovascular invasion in early lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014; 22(1):55–64.
56. Harpole DH, Herndon JE, Young WG, Wolfe WG, Sabiston DC. Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995; 76(5):787–96.
57. Choi PJ, Jeong SS, Yoon SS. Prognosis of recurrence after complete resection in early-stage non-small cell lung cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 46(6):449–56.
58. Cangemi V, Volpino P, D'Andrea N, Puopolo M, Fabrizi S, Lonardo MT et al. Local and/or distant recurrences in T1-2/N0-1 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9(9):473–8.
59. Demir A, Turna A, Kocaturk C, Gunluoglu MZ, Aydogmus U, Urer N et al. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 lymph node involvement in non-small cell lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery* 2009; 87(4):1014–22.
60. Marra A, Hillejan L, Zabora G, Fujimoto T, Greschuchna D, Stamatis G. Pathologic N1 non-small cell lung cancer: correlation between pattern of lymphatic spread and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(3):543–53.
61. Zhai R, Yu X, Shafer A, Wain JC, Christiani DC. The impact of coexisting COPD on survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer undergoing surgical resection. *Chest* 2014; 145(2):346–53.
62. Qiang G, Liang C, Xiao F, Yu Q, Wen H, Song Z et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative recurrence in patients with

resected non-small-cell lung cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11:43–9.

63. O'Callaghan DS, O'Donnell D, O'Connell F, O'Byrne KJ. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2010; 5(12):2024–36.

64. Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest* 2007; 132(1):185–92.

65. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. The prognostic impact of cigarette smoking on patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(4):735–42.

66. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC3, Marks RS, Jett JR, Aubry M-C et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *The Annals of Thoracic Surgery* 2004; 78(1):209-15; discussion 215.

67. Alexiou C, Onyeaka CVP, Beggs D, Akar R, Beggs L, Salama FD et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(2):319–25.

68. Hsu L-H, Chu N-M, Liu C-C, Tsai SYC, You D-L, Ko J-S et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer* 2009; 66(2):262–7.

69. Heon S, Johnson BE. Adjuvant chemotherapy for surgically resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(3):S39-42.

70. Tsuboi M, Ohira T, Saji H, Miyajima K, Kajiwara N, Uchida O et al. The present status of postoperative adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13(2):73–7.

71. Johnson BE, Rabin MS. Patient subsets benefiting from adjuvant therapy following surgical resection of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13 Pt 2):5022s-5026s.

72. Sirzen F, Kjellen E, Sorenson S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2003; 42(5-6):493–515.
73. Solomon B, Bunn PA, JR. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 2007; 25(4):217–25.
74. Boyd JA, Hubbs JL, Kim DW, Hollis D, Marks LB, Kelsey CR. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure. *J Thorac Oncol* 2010; 5(2):211–4.
75. Takahashi Y, Horio H, Hato T, Harada M, Matsutani N, Kawamura M. Predictors of post-recurrence survival in patients with non-small-cell lung cancer initially completely resected. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 21(1):14–20.
76. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C et al. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *The Annals of Thoracic Surgery* 2007; 83(2):409-17; discussion 417-8.
77. Song IH, Yeom SW, Heo S, Choi WS, Yang HC, Jheon S et al. Prognostic factors for post-recurrence survival in patients with completely resected Stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45(2):262–7.
78. Yoshino I, Yohena T, Kitajima M, Ushijima C, Nishioka K, Ichinose Y et al. Survival of non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence at distant organs. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7(4):204–9.
79. Hung J-J, Jeng W-J, Hsu W-H, Wu K-J, Chou T-Y, Hsieh C-C et al. Prognostic factors of postrecurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with distant metastasis. *Thorax* 2010; 65(3):241–5.
80. Sasaki H, Suzuki A, Tatematsu T, Shitara M, Hikosaka Y, Okuda K et al. Prognosis of recurrent non-small cell lung cancer following complete resection. *Oncol Lett* 2014; 7(4):1300–4.
81. Nakagawa T, Okumura N, Ohata K, Igai H, Matsuoka T, Kameyama K. Postrecurrence survival in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34(3):499–504.

82. Bar J, Ng D, Moretto P, Goss GD, Sun A, Macrae R et al. Chemoradiotherapy for locoregional recurrence of non-small-cell lung cancer after surgical resection: a retrospective analysis. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(2):200–4.
83. Yano T, Okamoto T, Haro A, Fukuyama S, Yoshida T, Kohno M et al. Local treatment of oligometastatic recurrence in patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 82(3):431–5.
84. Hishida T, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Ishii G-i, Iwasaki M et al. Is surgical resection indicated for a solitary non-small cell lung cancer recurrence? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(4):838–42.
85. Bowden G, Kano H, Caparosa E, Park S-H, Niranjana A, Flickinger J et al. Gamma knife radiosurgery for the management of cerebral metastases from non-small cell lung cancer. *J Neurosurg* 2015; 122(4):766–72.
86. Huo X, Wang H, Yang J, Li X, Yan W, Huo B et al. Effectiveness and safety of CT-guided (125)I seed brachytherapy for postoperative locoregional recurrence in patients with non-small cell lung cancer. *Brachytherapy* 2016; 15(3):370–80.
87. Schoellnast H, Deodhar A, Hsu M, Moskowitz C, Nehmeh SA, Thornton RH et al. Recurrent non-small cell lung cancer: evaluation of CT-guided radiofrequency ablation as salvage therapy. *Acta Radiol* 2012; 53(8):893–9.