

Prognosebestimmung durch den  
Tumorzellnachweis in der intraoperativen  
Pleuralavage beim Bronchialkarzinom

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Claudia Christina Bernholt, geb. Wölfer  
aus Bad Homburg v.d.H.

Gießen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie

Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie

Leiter: Professor Dr. med. K. Schwemmler

des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. K. Schwemmler

Gutachter: PD Dr. med. Walmrath

Tag der Disputation: 5. März 2002

## **Inhaltsverzeichnis:**

1.	Einleitung	1
1.1.	Häufigkeit des Bronchialkarzinoms	1
1.2.	Ätiologie des Bronchialkarzinoms	2
1.3.	Histologische Klassifizierung des Bronchialkarzinoms	3
1.4.	Klinische Klassifizierung der Bronchialkarzinome	4
1.4.1.	TNM-Klassifikation	4
1.4.2.	Stadieneinteilung	7
1.4.3.	Histopathologisches Grading	9
1.4.4.	R-Klassifikation	11
1.5.	Lokalisation	11
1.6.	Metastasierung	11
1.6.1.	Lymphogene Metastasierung	12
1.6.2.	Hämatogene Metastasierung	13
1.7.	Diagnose	14
1.8.	Therapie	15
1.8.1.	Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms	15
1.8.2.	Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom	16
1.9.	Prognose	18
1.9.1.	Allgemein	18
1.9.2.	Prognose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms	18
1.9.3.	Prognose des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	19
2.	Fragestellung	21
3.	Patienten und Methoden	22
3.1.	Patientenauswahl	22
3.2.	Methodik	22
3.3.	Erfassung zur Nachbeobachtung	22
3.4.	Statistik	26
4.	Ergebnisse	27
4.1.	Patientenkollektiv	27
4.2.	Operationsmethoden und postoperative Letalität	27
4.3.	Histologie der Resektate	28

4.4.	Stadieneinteilung aller lavagierten Patienten	29
4.5.	Zytologische Ergebnisse der intraoperativen Pleuralavage	30
4.5.1.	In Abhängigkeit zum Tumorstadium	30
4.5.2.	In Abhängigkeit zur Histologie	31
4.6.	Kumulative Überlebensraten und mediane Überlebenszeiten des gesamten Patientenkollektives	32
4.6.1.	Kumulative Überlebensraten	32
4.6.2.	Mediane Überlebenszeiten in Abhängigkeit zu den Altersgruppen	33
4.6.3.	Kumulative Überlebensraten in Abhängigkeit zu dem zytologischen Ergebnis der Lavage I/II	33
4.6.4.	Kumulative Überlebensraten in Abhängigkeit zum Tumorstadium	34
4.6.5.	Kumulative Überlebensraten in Abhängigkeit zur Zytologie und den Tumorstadien (UICC)	35
4.7.	Residualtumorfrees Kollektiv	38
4.7.1.	Überlebensraten in Korrelation zu der Histologie	38
4.7.2.	Überlebensraten in Abhängigkeit zur Histologie und der intraoperativen Pleuralavage	39
4.7.3.	Überlebensraten und Zytologie	40
4.7.4.	Stadieneinteilung	41
4.7.5.	Überlebensraten und Tumorstadien	41
4.7.6.	Überlebensraten und Überlebenszeit im Vergleich mit Stadium und Zytologie	42
4.7.7.	Überlebensraten und pT-Kategorie	44
4.7.8.	Überlebensraten nach der pT-Kategorie und den Lavageergebnissen	45
4.7.9.	Überlebensraten und pN-Kategorie	47
4.7.10.	Überlebensraten nach der pN-Kategorie und den Lavageergebnissen	48
4.8.	Häufigkeit von Rezidiven und Metastasen	50
4.8.1.	Auftreten von Rezidiven und Metastasen in Korrelation zu der Zytologie vor Resektion	51
4.8.2.	nach Resektion	52
4.8.3.a-e)	Rezidive und Metastasen in Korrelation zu der UICC-Stadieneinteilung	54
4.8.4.a-c)	Rezidive und Metastasen in Abhängigkeit zur Zytologie vor Resektion und der Stadieneinteilung nach UICC	56
4.8.5. a-c)	nach Resektion	58

5. Diskussion	62
6. Zusammenfassung	69
7. Literatur	70
8. Lebenslauf	87

## **1. Einleitung:**

### **1.1. Häufigkeit des Bronchialkarzinoms**

Das Bronchialkarzinom ist der häufigste und weitverbreiteste maligne Tumor in den Industrieländern, weltweit die zweithäufigste Krebsart [5, 85]. Es wird angenommen, daß Anfang des 21sten Jahrhundert weltweit zwei Millionen Menschen am Lungenkrebs sterben werden [15].

Nach Angaben des Bundesgesundheitsamtes der Bundesrepublik Deutschland standen 1993 Luftröhrenkrebs, Bronchialkrebs und Lungenkrebs an erster Stelle der Todesursachen bösartiger Neubildungen bei Männern, gefolgt von dem der Prostata und des Mastdarmes. Frauen starben am häufigsten an Brustdrüsenkrebs und Magenkrebs, gefolgt von den Tumoren des Atemtraktes [19].

In Deutschland werden etwa 40 000 Neuerkrankungen pro Jahr registriert [4].

Seit dem Ende der fünfziger Jahre ist ein steiler Anstieg der Sterbefälle auf Grund eines Bronchialkarzinoms zu erkennen, nämlich nach Angaben der WHO bei Männern um 76%, bei Frauen um 135% bis zum Anfang der 80er Jahren [126].

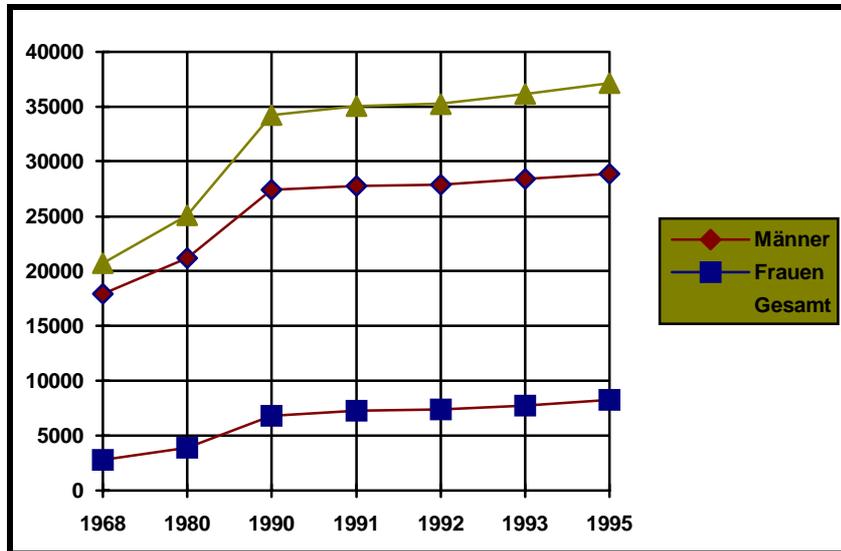
Das statistische Bundesamt registrierte 1995 37 147 Todesfälle an Krebsen des Atemtraktes in Gesamtdeutschland, im Jahre 1990 dagegen waren es 34 218, das heißt 2 929 mehr Sterbefälle innerhalb von 5 Jahren [115] (Abb. 1).

Aufgeteilt nach Geschlechtern nimmt die Letalität bei Frauen in den westlichen Industrienationen zu [61, 85]. So gab es beim weiblichen Geschlecht in Deutschland 1995 2 475 mehr Sterbefälle als im Jahr 1990, während bei den Männern im gleichen Zeitraum nur 1 464 Fälle mehr registriert wurden [115].

Bis zum heutigen Zeitpunkt liegt die Relation der Bronchialkrebserkrankung bei Männer: Frauen noch etwa bei 7:1. Selbst nach etwa zwei bis neun Jahren der Nikotinabstinenz besteht bei Männern ein 19,68 fach erhöhtes Risiko für die Erkrankung, bei Frauen nur ein 7,43 fach erhöhtes [73].

Es wird aber erwartet, daß der Lungenkrebs bei Frauen bald die zur Zeit noch häufigeren Krebsarten verdrängen wird, wie es schon jetzt in den USA der Fall ist [62, 128]. Dies ist auf den erhöhten Zigarettenkonsum der Frauen in den letzten 15-20 Jahren zurückzuführen [109].

Abb. 1: Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der Luftröhre, Bronchien und Lunge. BRD 1968 -1995 (nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 1968 - 1995)



## 1.2. Ätiologie des Bronchialkarzinoms

Die Inhalation exogener chemischer Karzinogene ist ursächlich für die Entstehung des Bronchialkarzinoms [29].

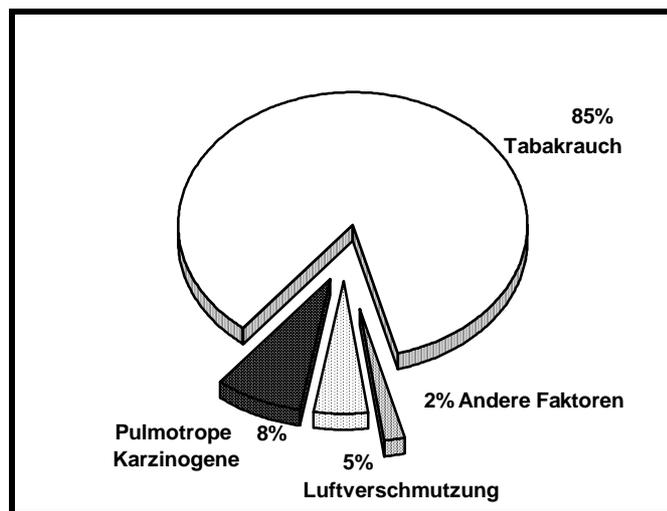
Die Karzinomentwicklung kann bis zu 20 Jahre dauern [31, 74]. Vorwiegend sind segmentale Bronchien betroffen, die auf jahrelange rezidivierende Entzündungen der empfindlichen Bronchialschleimhaut mit dysplastischen Umbauprozessen der Epithelzellen und des Stromas reagieren [70, 84]. Zu den Reizstoffen zählen insbesondere der Zigarettenrauch, chemische und physikalische Verbindungen, Asbest und atmosphärische Verschmutzung [3] (Abb. 2).

Die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag ist maßgeblich für die Entstehung eines Lungentumores. Gegenüber dem Nichtraucher besteht bei 25 Zigaretten/Tag eine 25 fache größere Wahrscheinlichkeit, an Lungenkrebs zu erkranken [85]. Zunehmend wird diskutiert, daß nach Aufgabe des Rauchens sich das Risiko an Bronchialkrebs zu erkranken in Relation zu den Abstinenzjahren verringert [76]. Nach zwanzig Jahren Rauchabstinenz scheint zumindest bei Frauen kein größeres Risiko für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms mehr vorzuliegen, nach dreißig Jahren Abstinenz liegt bei Männern immerhin ein noch zweifaches Risiko vor [73].

Offenbar sind auch Passivraucher betroffen [54]. Eine Studie in Amerika zeigt ein gehäuftes Auftreten von Bronchialkrebs bei Frauen, die ständig Zigarettenrauch im privaten Bereich

ausgesetzt waren [6]. Mitraucher, zum Beispiel im Zusammenleben mit einem stark rauchenden Partner, haben ein 1,3 bis 1,4 fach höheres Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken [76, 117].

Abb. 2: *Geschätzte Anteile der Faktoren, die für die Verursachung des Bronchialkarzinoms verantwortlich sind [nach MORR 1995]*



### 1.3. Histologische Klassifizierung des Bronchialkarzinoms

Die World Health Organization [126] differenziert folgende Tumortypen: das Plattenepithelkarzinom, das kleinzellige Karzinom, das Adenokarzinom, das großzellige Karzinom, das adenosquamöse Karzinom und seltene Tumoren (Abb. 3). Die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome besitzen histologisch keine kleinzelligen Anteile und entsprechen auch nicht typischen Karzinoidtumoren [24].

Sonderformen sind das Frühkarzinom ("early cancer"), das okkulte Karzinom, das Mikrokarzinom und Tumorlets (atypische Epithelproliferate im Bereich der bronchoalveolären Endstrecken), die nicht in der histologischen Klassifikation speziell berücksichtigt werden [84].

Im Laufe des letzten Jahrzehnts kann man Veränderungen in der Verteilung der histologischen Typen beobachten. Während das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom vorrangig bei Männern auftritt, ist das Adenokarzinom bei Frauen seit den 70er Jahren zum häufigsten Tumortyp geworden [16, 29, 130]. Eine Studie von Drings und Wannemacher über 3823 Patienten zeigte eine umgekehrte Proportionalität der beiden Haupt-Karzinomtypen: Plattenepithelkarzinom: m = 40%, w = 20%; Adenokarzinom: m = 24%, w = 46% [29].

Das Plattenepithelkarzinom kommt bei Raucherinnen bevorzugt vor, während die Passivraucherinnen, deren Anzahl immer weiter steigt, eher von Adenokarzinomen befallen werden [52, 84]. Jahn et al. verglichen Raucherinnen mit Nichtraucherinnen [52]. Dabei zeigte sich, daß 54% der Nichtraucherinnen an einem Adenokarzinom litten, 21% an einem Plattenepithelkarzinom, jeweils 7% an einem kleinzelligen oder nichtklassifizierten Karzinom und 4% an einem großzelligen Karzinom. Bei Raucherinnen lag in 20% der Fälle ein Plattenepithelkarzinom vor, in 44 % ein kleinzelliges Karzinom, in 12% ein Adenokarzinom und in 4% ein großzelliges Karzinom. Nicht näher klassifiziert wurden 5% der Karzinome.

#### **1.4. Klinische Klassifizierung der Bronchialkarzinome:**

##### **1.4.1. TNM-Klassifikation:**

Die präoperative TNM-Klassifikation ist entscheidend für Prognose und Therapie des Bronchialkarzinoms. Die Abkürzung T steht hier für die Ausbreitung des Primärtumors, N für die Ausdehnung auf die regionären Lymphknoten und M für die Fernmetastasierung (Abb. 4).

Abb. 3: *Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren nach der World Health Organization (WHO 1990)*

- I Plattenepithelkarzinom
  - Variante:
    - a) spindelzelliges Plattenepithelkarzinom
  
- II. Kleinzelliges Bronchialkarzinom
  - a) oat-cell type
  - b) intermediate cell type
  - c) combined oat-cell carcinoma
  
- III. Adenokarzinome
  - a) azinäres Adenokarzinom
  - b) papilläres Adenokarzinom
  - c) bronchioalveoläres Karzinom
  - d) solides, schleimbildendes Adenokarzinom
  
- IV. Großzelliges Bronchialkarzinom
  - Variante:
    - a) großzelliges Karzinom mit Riesenzellen
    - b) hellzelliges Bronchialkarzinom
  
- V. kombiniertes adenosquamöses Karzinome
  
- VI. Karzinoidtumor
  
- VII. Karzinom der Bronchialwanddrüsen
  - a) zylindromatöses Adenokarzinom (Zylindrom)
  - b) Mukoepidermoidkarzinom
  - c) andere Formen
  
- VIII. andere Formen

Abb. 4: *TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms* [aus UICC 1997]

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden, oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T2	Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung - Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung - Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina - Tumor infiltriert viszerale Pleura - assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte Tumorherde im gleichen Lappen; oder Tumor mit malignem Pleuraerguß
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hiluslymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors in intrapulmonale Lymphknoten)
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen, einschließlich vom Primärtumor getrennter Tumorherde in einem anderen Lungenlappen (ipsilateral oder kontralateral)

### 1.4.2. Stadieneinteilung:

Die Ergebnisse der Lungen-, Pleura-, und Lymphknotenbiopsien werden neben den klinischen Untersuchungsergebnissen zu dem klinischen c-TNM-Staging zusammengezogen. Der Pathologe erstellt dann das postoperative Staging p-TNM anhand der Tumorresektate, welches das Ausbreitungsstadium des Primärtumors, die Infiltrationstiefe und den Lymphknotenbefall (es sollten in dem Lymphadenektomiepräparat 6 Lymphknoten vorliegen) beschreibt [84].

Das UICC erstellte eine Staging-Klassifikation, die in Abb. 5 dargestellt ist [118, 119]. Eine Verdeutlichung der Lokalisation des Tumors und dessen Ausbreitung nach den verschiedenen TNM-Stadien zeigt die Abb. 7.

Für das kleinzellige Bronchialkarzinom wurde allerdings eine andere Einteilung entwickelt, die sich wegen der unterschiedlichen Primärtherapie und Entwicklung des Tumors als erfolgreich erwiesen hat. Das kleinzellige Bronchialkarzinom wird in die Kategorien *Limited disease* und *Extensive disease* aufgeteilt (Abb. 6). *Limited disease* (LD) beschreibt ein Karzinomstadium, in dem die Therapie noch kurativ durchgeführt werden kann - dort ist nur eine Thoraxhälfte betroffen mit hilären und mediastinalen Lymphknoten, aber ohne Pleurabefall (entspricht Stadium I-IIIa). Beim *Extensive disease* (ED) können dagegen nur palliative Maßnahmen ergriffen werden entsprechend einem Befall beider Thoraxhälften (entspricht Stadium IV) [37, 49]. Die Prognose beim *Extensive disease* ist entscheidend von der Metastasierungsart abhängig, so daß eine weitere Einteilung erfolgte in ED I (auf den Thorax begrenzte Ausbreitung) und in ED II (Fernmetastasen erhebbar).

Da das TNM-System sowohl für kleinzellige als auch für nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome angewandt werden kann, fordert unter anderem Zöchbauer et al., nur noch die TNM-Einteilung für alle Bronchialkarzinome zu verwenden [132]. Besonders das noch operable *Limited disease* kann durch das TNM-System und die UICC-Stadieneinteilung beschrieben werden, damit eine bessere Diagnostik und Behandlung erfolgen kann [4, 90].

Abb. 5: Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms (aus UICC 1997/1992)

### Stadiengruppierung

Okkultes Karzinom		TX	N0	M0
Stadium 0	Tis		N0	M0
Stadium I A	T1		N0	M0
I B	T2		N0	M0
(1992: Stadium I T1			N0	M0,
T2			N0	M0)
Stadium II A	T1		N1	M0
II B	T2		N1	M0
	T3		N0	M0
(1992: Stadium II T1			N1	M0,
T2			N1	M0)
Stadium IIIA	T1		N2	M0
	T2		N2	M0
	T3		N1,N2	M0
(1992: Stadium IIIA: T3			N0,N1,N2,M0)	
Stadium IIIB	jedes T		N3	M0
	T4	jedes N		M0
Stadium IV	jedes T	jedes N		M1

Abb. 6: *Klassifikation kleinzelliger Bronchialkarzinome nach "Veterans Administration Lung Cancer Group" [aus MORR 1995]*

"limited disease"

- Tumor in einer Thoraxhälfte
- ipsilaterale, hiläre, mediastinale und supraclaviculäre Lymphknoten
- kein Pleuraerguß
- keine Rekurrensparese
- kein V.-cava-sup.- Syndrom

"extensive disease"

- Befall beider Thoraxhälften
- kontralateraler Lymphknotenbefall
- Pleuraerguß
- Rekurrensparese
- V.-cava-sup.-Syndrom
- extrathorakale Metastasen

### **1.4.3. Histopathologisches Grading :**

Das Tumorgrading benennt den geweblichen und zytologischen Differenzierungsgrad [84]. Der Malignitätsgrad ergibt sich aus Differenzierung, Proliferation, Nekroseneigung, Invasivität und Metastasierungsfähigkeit [23]. (Abb. 8). Besonders beim Plattenepithelkarzinom ist das Grading von Bedeutung. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom läßt sich ein Grading nicht durchführen [84].

Abb. 7: Schematische Übersicht verschiedener Befundkombinationen nach dem TNM-System als Grundlage der klinischen Stadieneinteilung (Stadium I-IIIb) [nach MOUNTAIN 1986 und UICC]

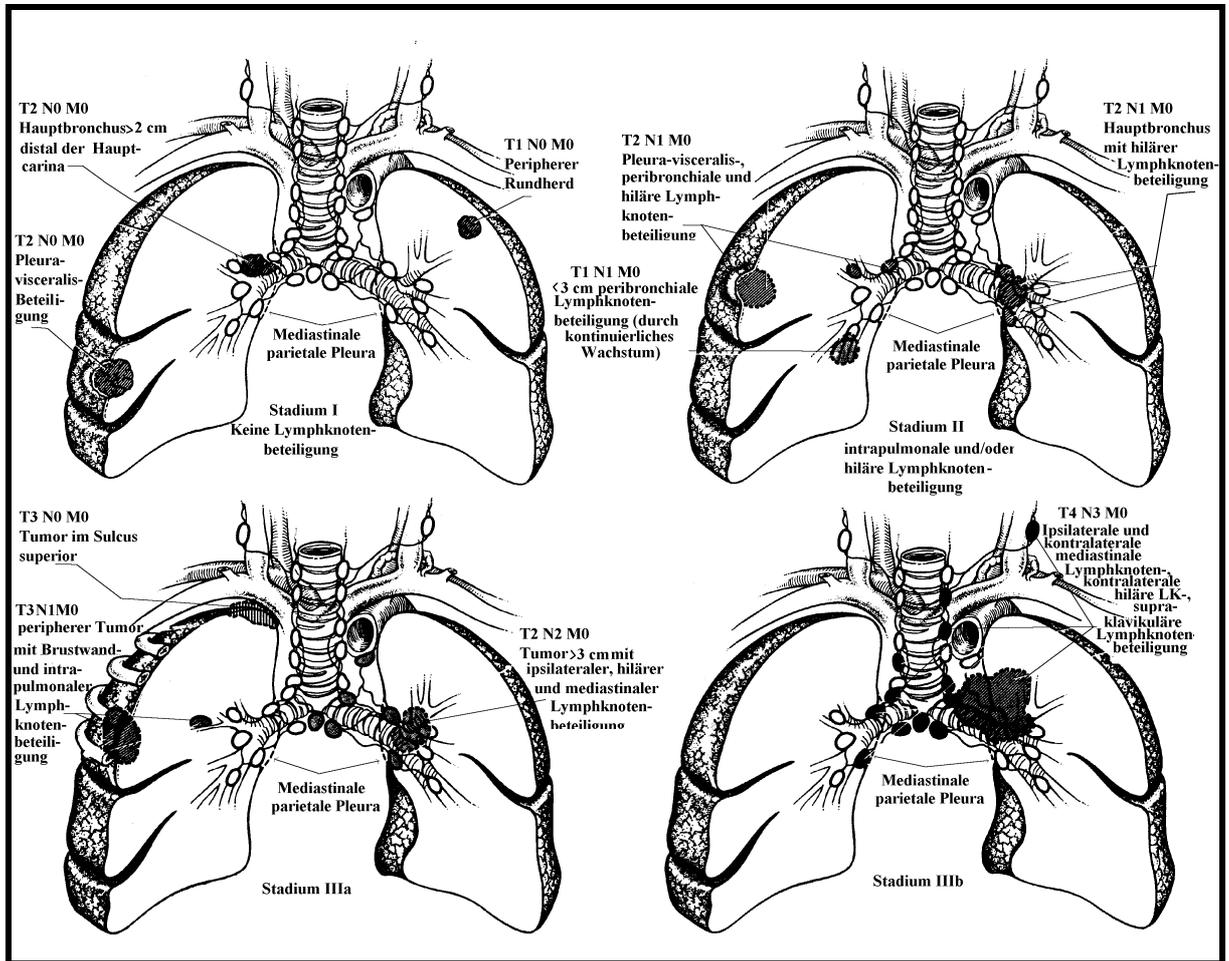


Abb. 8: Histopathologisches Grading der Lungentumoren [aus UICC 1997]

GX	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

#### 1.4.4. R-Klassifikation:

Sie gibt an, ob postoperativ noch ein Residualtumor nachweisbar ist, oder nicht (Abb. 9).

Abb.9: R-Klassifikation [aus UICC 1997]

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

#### 1.5. Lokalisation:

Bevorzugter ist die rechte Lunge betroffen. Sie weist ein größeres Ventilationsvolumen auf und damit auch eine größere Kontaktfläche für die Karzinogene [83]. Beidseits entstehen Karzinome häufiger in den Oberlappen als in den übrigen Lappen [84].

70-80% der Lungentumore liegen zentral, (hilusnahe), 20-30% peripher. Nur eine geringe Anzahl von 1-2% entfällt auf diffus wachsende Tumoren im bronchoalveolären Bereich [35, 84].

Der Sitz der Bronchialkarzinome ist insofern prognostisch bedeutsam, als die unterschiedliche Lokalisation auch eine unterschiedliche Tumorausbreitung nach sich zieht. Die zentralen Karzinome infiltrieren die Lappenbronchien und führen zu Atelektasen der abhängigen Lungenabschnitte, wenn es zu einem Bronchusverschluß kommt. Periphere Tumoren können die viscerale Pleura infiltrieren, in fortgeschrittenen Stadien auch die parietale Pleura, Brustwand, Mediastinum oder das Zwerchfell. Erstsymptom kann dann der Thoraxschmerz sein [18, 75, 132].

#### 1.6. Metastasierung:

Das Bronchialkarzinom kann prinzipiell in alle Organe metastasieren [34]. Bevorzugt werden Lunge, Leber, Gehirn und das Skelett [70, 76, 120]. Es ist zwischen hämatogener und lymphogener Metastasierung zu unterscheiden [76].

### 1.6.1. Lymphogene Metastasierung:

Die Lymphgefäße der Lunge liegen subpleural und intrapulmonal. Klappen gewährleisten eine gerichtete Strömung. Die intrapulmonalen Lymphbahnen passieren die ipsilateralen hilären (regionalen) Lymphknoten, bevor sie ins Mediastinum gelangen, um dort zum Beispiel - je nach Ursprungslappen und Seite - in die tracheobronchialen Lymphknoten zu gelangen [104].

Greschuchna und Maaßen sehen nach mediastinoskopischen Untersuchungen Metastasierungswege keine "gesetzmäßige" Ausbreitung der Tumorzellen, auch wenn überwiegend ganz bestimmte Lymphknotengruppen zuerst befallen werden. Zudem stellten sie fest, daß die nächstgelegenen Lymphknotenstationen bei der Ausbreitung des Bronchialkarzinoms übersprungen werden können (Skip-Metastasen), so daß Biopsen als präoperative Stagingmethode sowohl von hilusnahen als auch hilusfernen Lymphknotenstationen vorgenommen werden sollten [43, 62].

Wenn die regionären intrapulmonalen und hilären Lymphknoten befallen sind, entspricht das dem N1-Stadium. Bei einem N2-Stadium (ipsilaterale mediastinale Lymphknotenmetastasen) verschlechtert sich die Prognose erheblich [56].

Eine systemische Ausbreitung wird möglich, wenn die Tumorzellen in den Ductus thoracicus oder in lymphovenöse Anastomosen gelangen. Eine Beteiligung der Pleurablätter entsteht, wenn die Lymphbahnklappen durch Tumorzellen verlegt sind und sich die physiologische Flußrichtung ändert [104].

Die in klinischen Studien erfaßten lymphogenen Metastasierungen zeigt Abb. 10.

Abb. 10: *Lymphknotenmetastasen des Bronchialkarzinoms in Prozent* [nach SCHILDBERG et al. 1996]

• tracheobronchial und mediastinal	69,7%
• abdominal	20,7%
• zervikal	17,4%
• retroperitoneal	8,1%
• axillär	6,6%
• parapankreatisch	6,5%
• supraclavikulär	4,2%

### 1.6.2. Hämatogene Metastasierung:

Die hämatogene Metastasierung des Bronchialkarzinoms ist unterschiedlich.

Drings beschreibt die häufigsten Metastasierungsorte bei 624 Patienten nach dem primären Staging. Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom hatten in 42% (n=78) Lebermetastasen, in 35% (n=64) Skelettmetastasen, in 22% (n=41) Lymphknotenmetastasen, in 11% (n=20) Nebennierenmetastasen und in 6% (n=11) Gehirnetastasen. Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen waren Lungenmetastasen am häufigsten (40%, n=156), gefolgt von Skelettmetastasen (33%, n=129) und Lebermetastasen (17%, n=65). 11% (n=42) hatten Nebennierenmetastasen und 7% (n=26) Gehirnetastasen. Bei den gemeinsam ausgewerteten restlichen Karzinomtypen lagen in 40% (n=20) Lebermetastasen vor, in jeweils 36% (n=18) Lungen- bzw. Skelettmetastasen, in 2% (n=11) Nebennierenmetastasen und 6% (n=3) Gehirnetastasen [26] (Tab. 1).

Tab. 1: Verteilung der Fernmetastasen beim primären Staging (M1-Patienten)

[DRINGS 1991]

n gesamt = 624	<b>Kleinzellige Karzinome (n=185)</b>	<b>Nichtkleinzellige Karzinome (n=389)</b>	<b>Karzinome ohne nähere Klassifizierung (n=50)</b>
<b>Lunge</b>	n=32 (17%)	n=156 (40%)	n=18 (36%)
<b>Pleura</b>	n=7 (4%)	n=44 (11%)	n=4 (8%)
<b>Leber</b>	n=78 (42%)	n=65 (17%)	n=20 (40%)
<b>Nebenniere</b>	n=20 (11%)	n=42 (11%)	n=11 (22%)
<b>Skelett</b>	n=64 (35%)	n=129 (33%)	n=18 (36%)
<b>Gehirn</b>	n=11 (6%)	n=26 (7%)	n=3 (6%)
<b>Lymphknoten (extrathorakal)</b>	n=41 (22%)	n=28 (8%)	n=10 (20%)
<b>Sonstige</b>	n=14 (8%)	n=20 (5%)	n=1 (2%)

## 1.7. Diagnose des Bronchialkarzinoms:

Ziel ist es, bei vorliegendem Karzinomverdacht möglichst schnell die Diagnose und Tumorausdehnung zu sichern und dem Patienten somit ein bestmögliches Therapieschema anbieten zu können.

Im allgemeinen wird eine Stufendiagnostik durchgeführt, bestehend aus Basisdiagnostik und weiterführender Diagnostik [4, 45].

Zuerst sollte eine gründliche Anamneseerhebung mit körperlichem Untersuchungsbefund erfolgen. Eine Thorax-Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen ist selbstverständlich, allerdings beruht der Verdacht zumeist schon auf einem röntgenologischen Zufallsbefund, ohne daß der Patient Beschwerden bisher verspürt hatte [76].

Wenn Beschwerden wie rezidivierender Husten, Dyspnoe, Hämoptysen, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber, progrediente Heiserkeit oder auch Gliederschmerzen aufgetreten sind, ist zumeist auch ein fortgeschrittener Befund zu erheben [76].

Eine zusätzlich Durchleuchtung wird bei unklarem Befund durchgeführt. Laboruntersuchungen (BSG, Blutbild,  $\gamma$ -GT, alkalische Phosphatase und LDH) sind obligat wie auch heutzutage die Durchführung einer Computertomographie des Thorax und des Abdomens im Rahmen des Stagings.

Sollte ein unklarer Rundherd gesichert werden, schließt sich eine Bronchoskopie an (zuvorige Lungenfunktionsbestimmung). Bei 60-70% der Patienten kann so die Histologie gesichert werden. Zusätzlich kann gegebenenfalls eine Aussage bezüglich der Operabilität gemacht werden (zum Beispiel endobronchiales Tumorwachstum) [27].

Die weiterführende Diagnostik dient zur Festlegung der präoperativen Stadieneinteilung bei gesichertem Karzinom, aber auch, wenn die histologische Sicherung durch die Bronchoskopie nicht möglich ist (zum Beispiel bei peripheren oder kleineren Tumoren): Bronchoskopie zum Beispiel mit BAL oder transbronchialer Biopsie, Mediastinoskopie (höchste Sensitivität bezüglich mediastinaler Lymphknoten), transthorakale Nadelbiopsie, Thorakoskopie (auch mit Erweiterung zur diagnostischen Thorakotomie). Letztlich sollte noch der Ausschluß von Fernmetastasen erfolgen: Abdomensonographie, Computertomographie, eventuell Skelettszintigraphie und Computertomographie des Schädels durchgeführt [38, 45,76].

Angiographien (Pulmonalango-/Cavographie) werden bei Verdacht auf Infiltration dieser Gefäße durchgeführt. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom werden auch Knochenmarksbiopsien zur Bestimmung der Tumorprogression durchgeführt [38].

Umstritten ist es, ob Tumormarkeruntersuchungen Hinweise auf das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms geben können (NSE, SCC, CEA) [77, 133]. Bei Verdacht auf paraneoplastische Syndrome können zusätzlich ADH, ACTH und Kalzitinin bestimmt werden [45].

Falls grundsätzlich Operabilität vorliegen sollte, wird ergänzend eine Lungenszintigraphie durchgeführt, um die postoperativ vorhandene Restkapazität abschätzen zu können [4].

## **1.8. Therapie des Bronchialkarzinoms:**

Die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung des Tumors einschließlich der regionären Lymphknoten. Das Ausmaß des Eingriffes hängt von der Größe und der Lokalisation des Karzinoms ab [26, 85].

### **1.8.1. Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms:**

Das kleinzellige Karzinom spricht in der Regel gut auf eine Chemotherapie an, gegebenenfalls in Kombination mit einer Radiotherapie [14, 107].

Die Operation bleibt daher auf frühe Krankheitsstadien begrenzt, die kurativ beseitigt werden können (T1,T2). Außerdem können in fortgeschrittenen Stadien Palliativeingriffe notwendig werden [4, 25, 72, 107].

Die TNM-Stadien II-IV werden vorrangig zytostatisch oder mit einer Radiochemotherapie behandelt [1, 76]. Die Radiotherapie ist indiziert, wenn ein Lymphknotenbefall angenommen werden muß, außerdem als Zusatzbehandlung des Primärtumors und als Schädelbestrahlung zur Prophylaxe von Hirnmetastasen [132].

Die Chemotherapie sieht eine Kombinationstherapie verschiedener Zytostatika vor, die in der maximal tolerierbaren Dosis verabreicht werden [41, 64, 109, 131]. Bewährt haben sich folgende Kombinationen: Doxorubicin + Cyclophosphamid + Vincristin, Epirubicin + Cyclophosphamid + Vincristin, Cisplatin + Etoposid, Carboplatin + Vincristin + Etoposid [1, 4, 26].

Im Stadium des *Limited Disease* und des *Extensive Disease I* werden etwa 4-6 Zyklen der Chemotherapie verabreicht, mit nachfolgender Bestrahlung des Primärtumors. Nebenwirkungsarme Chemotherapeutika werden bei Patienten über 75 Jahre, bei schlechtem Allgemeinzustand und im Stadium *ED II* empfohlen, besonders in der Anwendung als Monotherapie von Etoposid [1, 4].

Die Strahlensensibilität der kleinzelligen Bronchialkarzinome führt dazu, daß alle Tumore dieser Histologie nach der Chemotherapie mit der Radiotherapie behandelt werden. Es ist hierbei unerheblich, welches Tumorstadium erhoben wird. Bei niedrigeren Tumorstadien wird das Tumor- und Lymphabflußgebiet mitbestrahlt, sowie der Hirnschädel als prophylaktische Maßnahme [24, 46].

### 1.8.2. Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms:

Die Therapie der Wahl der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome ist eine stadienadaptierte chirurgische Behandlung, falls der Tumor nicht schon inoperabel ist [103]. Die Operabilität wird unter anderem von folgenden Parametern bestimmt: Stadium der Erkrankung, pulmonale Funktion (wichtigster Parameter sind Vitalkapazität und FEV<sub>1</sub>) und geschätzte postoperative Restfunktion der Lunge berechnet mit der Lungenperfusionsszintigraphie, die kardiale Funktion und auch der Allgemeinzustand des Patienten. Bei fehlender Operabilität durch Obstruktion kann diese in einzelnen Fällen durch Nikotinabstinenz und Atemübungen wiederhergestellt werden [4, 22, 24, 60, 103].

Standardeingriff ist die Lobektomie mit mediastinaler Lymphknotendisektion. Obere- und unterer Bilobektomie und Pneumektomien sind nur sinnvoll, wenn der Tumor zwei Lappen erfaßt hat, oder der Hauptbronchus einbezogen ist. [17, 53]. Die Pneumektomie als Standardeingriff, vor 40 Jahren bevorzugt, hat sich nicht bewährt. Die Ergebnisse sind nicht besser, die Letalität aber deutlich größer [24, 29, 107]. Wenn anatomisch möglich, sollten Manschettenresektionen oder andere parenchymsparende Resektionen bevorzugt werden, um die Lungenfunktion nicht mehr als nötig zu reduzieren [62].

Wenn trotz vorherigem Stagings erst nach Eröffnung des Brustraumes Inoperabilität festgestellt wird, muß die Operation bei der explorativen Thorakotomie beendet werden. Durch moderne Untersuchungsverfahren läßt sich eine nutzlose Eröffnung der Brusthöhle fast immer vermeiden [120].

Eine systematische Lymphknotendisektion muß bei jeder Operation erfolgen [24, 29, 103]. Die Lymphknotendisektion erlaubt auch eine präzisere postoperative Stadieneinteilung zur Festlegung einer Zusatztherapie und zur Abschätzung der Prognose [29, 62, 105].

Watanabe konnte mit sorgfältiger Lymphknotendisektionen die Ergebnisse bei der Behandlung des Bronchialkarzinoms deutlich verbessern (entsprechend einem Lymphknotenplan der Japan Lung Cancer Society). Bezüglich der N-Klassifikation (NO/N1/N2) fanden sich Fünf-Jahres-Überlebensraten von 67%, 47% und 24% [116, 125].

Im Stadium I und II ist noch eine kurative Resektion zu erwarten, eventuell auch im Stadium IIIA. Umstritten sind eingeschränkt operative Verfahren. In einer Studie der Lung Cancer Study Group beschäftigten sich Ginsberg und Rubinstein 1994 mit der Frage, ob eine limitierte Resektion (Segment- oder Keilresektion) von Vorteil gegenüber einer Lobektomie bei einem T1N0 Tumor wäre. Die Auswertungen ergaben allerdings eine höhere lokale Rezidivrate in der bisherigen Nachbeobachtung von drei Jahren (15%/5%) [40].

Diskutiert wird noch der Einsatz von adjuvanter Chemotherapie. Die Radiotherapie bringt bei RO-operierten Patienten keine Vorteile: In der PORT-Studie von 1998 wurde aus neun randomisierten Studien eine Gruppe von Patienten mit komplett reseziertem

nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (n=1072) Patienten mit zusätzlicher postoperativer Strahlentherapie (n=1056) gegenübergestellt. Es zeigte sich eine Verschlechterung der Überlebensraten um etwa 21% bei der kombinierten Therapie, die am ausgeprägtestens bei N0/N1-Tumoren war. Weitere Studien zur Abklärung des Effektes der Strahlentherapie auf höhergradige Tumoren sollten noch erfolgen [95].

Im Stadium III hat sich eine Unterteilung in Stadium IIIA mit einem N2-Befall der gleichen Seite und Stadium IIIB mit Lymphknotenmetastasen auf der Gegenseite bewährt [103]. Allgemein gilt bei einem N2-Lymphknotenbefall, daß die Entscheidung zur Operation abhängt von der Ausdehnung des Lymphknotenbefalles. Nur bei dem Pancoast-Tumor steht die Therapie der Wahl fest: präoperative Radiotherapie, Operation und postoperative Radiotherapie [62]. Der Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie beim N2-Befall wird noch diskutiert [132]. Positive Ergebnisse sind allerdings schon in zwei Phase-III Studien nachgewiesen worden, in denen eine Induktionschemotherapie vor chirurgischem Eingriff bei N2-Lymphknotenbefall/Stadium IIIA durchgeführt wurde [92, 98, 99].

Im Stadium IIIB mit N3-Befall ist eine operative Therapie nicht lebensverlängernd, und wird nur bei günstiger Konstellation (junges Alter, gute funktionelle Reserven) durchgeführt. Zum Teil wird sie mit Radio- als auch Chemotherapie kombiniert [29, 103], wahrscheinlich ist eine chirurgische Therapie wegen Erfolglosigkeit obsolet [132].

Bei dem inoperablen Stadium IIIA/B sollte die Therapie aus einer Kombination aus Chemo- und Radiotherapie bestehen, ohne daß Studien den Erfolg bisher belegen.

Im Stadium IV kann man eine Chemotherapie im Sinne der "best supportive care" versuchen. Die Lebensqualität kann gegebenenfalls angehoben werden, die Lebenszeit kann verlängert werden.

Die Radiotherapie von Wirbelsäulenmetastasen kann zur Schmerzlinderung eingesetzt werden. Manchmal sind palliative Operationen zum Beispiel bei zerfallenden Tumoren, Tumorblutungen oder Schmerzen sinnvoll. [46, 62]

Die chirurgische Technik unterscheidet sich nicht von der kurativer Eingriffe [29, 103].

Die Operationsletalität, die größtenteils auf kardiopulmonalem Versagen beruht, ist auf Grund verbesserter Anästhesie- und Operationstechniken erheblich reduziert worden [37]. Die Mortalität bei Pneumektomien liegt unter 6%, bei Lobektomien bei ca. 3% und bei kleineren Eingriffen unter 1%. Sie hängt erheblich vom Ausbreitungsgrad des Tumors, dem Allgemeinzustand des Patienten und von Begleiterkrankungen ab [34, 103].

## **1.9. Prognose des Bronchialkarzinoms**

### **1.9.1. Allgemein**

Insgesamt gesehen ist die Prognose des Bronchialkarzinoms schlecht und hat sich trotz aller Behandlungsfortschritte nicht verbessert. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind weniger als die Hälfte aller am Bronchialkarzinom erkrankten Patienten noch operabel, eine potentiell kurative Operation ist nur noch bei etwa 25-30% aller Patienten möglich [24, 76, 77, 100].

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt global zwischen 5 und 10% [48, 85, 60, 100, 112]. Dabei variieren die Überlebensraten entsprechend den Tumorstadien und nach dem Zelltyp. Die Angaben in der Literatur schwanken gewaltig. In einer amerikanischen Studie mit operierten Patienten im Stadium I (n = 598), die ein nicht-kleinzelliges Karzinom hatten, ist zum Beispiel eine Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensrate von 75% beziehungsweise 67% angegeben. Dabei hatten Patienten mit einem T1N0-Tumor eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 82%, eine 74%ige Zehn-Jahres-Überlebensrate. Bei einem T2-Tumor sanken die Überlebensraten auf 68 bzw. 60% [66].

### **1.9.2. Prognose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

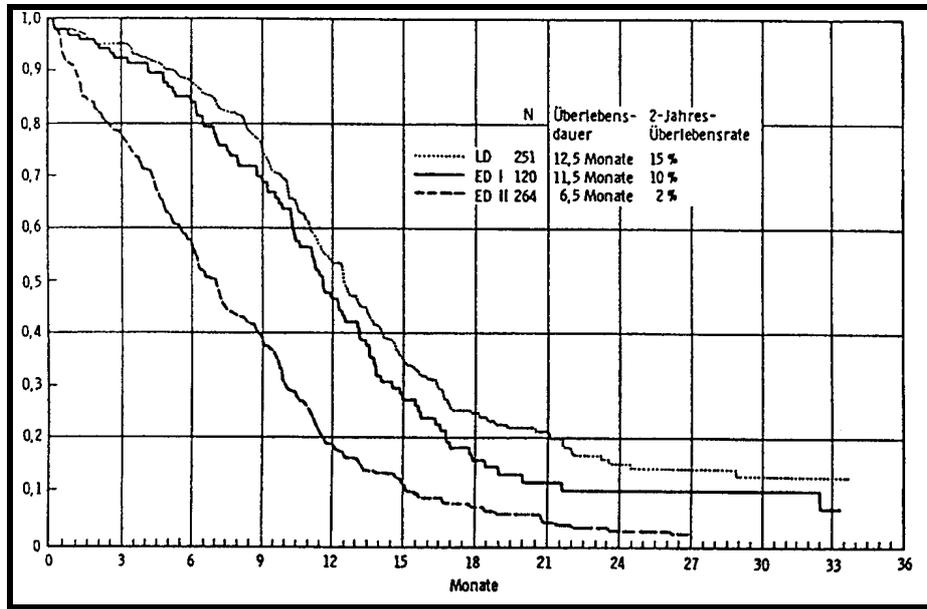
Die Prognose des kleinzelligen Karzinoms ist unter allen Bronchialtumoren am schlechtesten, weil man mit Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Prognose in ca. 75% rechnen muß [45].

Die frühe Metastasierung dieses Tumors erschwert die Therapie, zumal der Primärtumor selten kurativ operiert werden kann [84]. Bei diesem Tumor spielen bestimmte Charakteristika wie zum Beispiel Geschlecht des Patienten, Tumorausbreitung, Laborparameter wie LDH und GOT, Allgemeinzustand des Patienten und Rauchgewohnheiten eine Rolle [47].

Aber selbst mit einer verbesserten Zytostatikatherapie kann kaum ein Patient geheilt werden. Aus der Bösartigkeit dieses Tumors resultiert eine niedrige Fünf-Jahres - Überlebensrate von 1-10% [1, 26, 71, 77].

Abbildung 11 zeigt ein Diagramm zur Überlebensdauer von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom auch in Abhängigkeit der Tumorstadieneinteilung *limited* und *extensive disease*, wobei das Stadium des *extensive disease* noch unterteilt wurde in I und II. Erkrankungen, die auf den Thoraxraum begrenzt blieben wurden als Untergruppe I beschrieben, hämatogene Fernmetastasierung mit II.

Abb. 11 : Überlebensdauer beim kleinzelligen Bronchialkarzinom abhängig vom klinischen Tumorstadium, LD=Limited Disease, ED=Extensive Disease [aus DRINGS und VOGT-MOYKOPF 1991]



### 1.9.3. Prognose des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms:

Wie oben schon erwähnt, differieren die Überlebensraten der verschiedenen Studien. Allerdings ist beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im allgemeinen eine bessere Überlebensrate zu erwarten als beim kleinzelligen Karzinom. Insgesamt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 8-13% [62].

Entscheidend für die Prognose des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms aller Stadien sind die Ausbreitung des Tumors, der Karnofsky-Index (Leistungsindex) und die pulmonale/kardiale Funktion [24].

Bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen der Stadien I und II wird die Prognose von der Tumorgröße und dem Lymphknotenbefall bestimmt [77, 121].

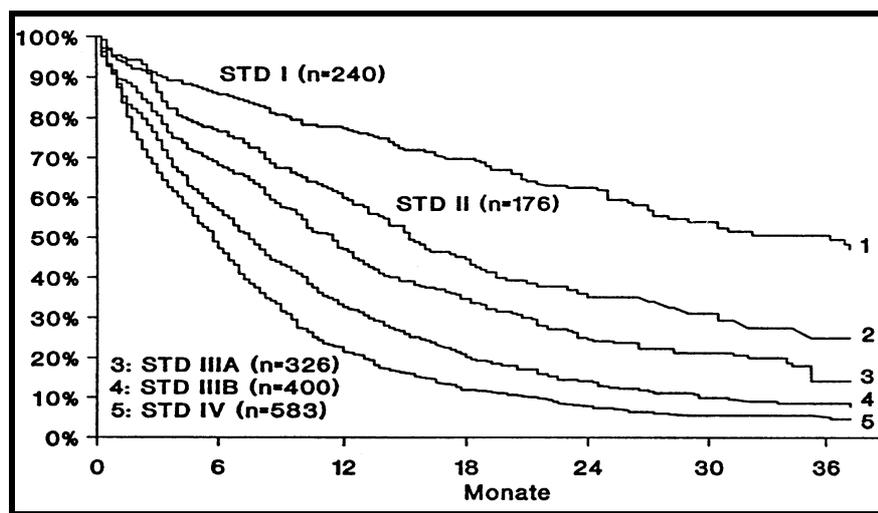
Die Prognose des Stadium III und IV hängt vom Gewichtsverlust des Patienten, dessen Allgemeinzustand, vom Geschlecht (Frauen haben bessere Überlebenschancen), der Metastasierung und unter anderem auch vom Anstieg der Laktatdehydrogenase im Serum ab [32, 42, 88]. Der histologische Typ ist im Gegensatz zu den Stadien I und II nicht maßgeblich für die Überlebenschancen der Patienten im fortgeschrittenem Stadium [113].

Patienten im Stadium I haben die beste Überlebenschance, mit allen weiteren Stadien nimmt die Überlebensrate rapide ab (Abb. 12). Besonders auffällig ist der Unterschied zwischen Stadium I und II [7]. So liegen die Überlebensraten mit Therapie im Stadium I in verschiedenen Studien zwischen 50 und 70%, dagegen in Stadium II nur noch bei zwischen 30 und 50% [33, 35, 62, 69, 110, 129].

Naturgemäß ist die Prognose im Stadium III noch schlechter. In diesem Stadium überleben höchstens 30% die ersten fünf Jahre nach der Operation, meistens wesentlich weniger [67, 102]. Aufgeteilt nach den Patienten mit N2-Lymphknotenstatus überleben nur etwa 10-15% die nächsten fünf Jahre nach Resektion [62, 86]. Im Stadium IIIB überleben nur noch 5% der Patienten nach alleiniger Strahlentherapie 5 Jahre. Das Vorliegen eines malignen Pleuraergusses (T4) reduziert die 5-Jahres-Überlebensrate auf unter 2% [62].

Patienten mit Fernmetastasierung haben unterschiedliche Überlebenserwartungen. So hat Organbefall mit einem einzelnen metastatischen Herd eine bessere Prognose als multipler Befall des Organs [21]. So kann eine einzelne Gehirnmetastase noch kurativ chirurgisch entfernt werden, die Überlebensrate der ersten fünf Jahre liegt dabei bei 10-20% [94].

Abb. 12: *Prognose des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms in Abhängigkeit von den Tumorstadien (klinische Klassifikation) [aus DRINGS und VOGT-MOYKOPF 1991]*



## **2. Fragestellung:**

Die Prognose des Bronchialkarzinoms ist stadienabhängig infaust. Die in den nächsten Jahren steigende Inzidenz erfordert neben weiter verbesserten Diagnosemöglichkeiten auch eine Verbesserung der Therapie. Zumindest wäre eine Präzisierung der Prognose wichtig, um Patienten eingreifende und belastende Behandlungen zu ersparen.

Als damals neuer Ansatzpunkt wurde 1958 durch Spjut et al. zum ersten Mal eine intraoperative Pleuralavage durchgeführt. Nach einem Eingriff an der tumorbefallenen Lunge wurde die Resektionshöhle gespült und die Spülflüssigkeit zytologisch untersucht. Es wurden zwar Tumorzellen gefunden, aber noch keine Relevanz zur Prognostik untersucht [114].

Inzwischen wurden in prospektiven Studien auch zahlreiche präoperative Spülungen der Pleurahöhle durchgeführt, um aus der Aussaat von Tumorzellen diagnostische Rückschlüsse ziehen zu können [8, 9, 10, 30, 59].

Ob ein Tumorzellnachweis in der Pleurahöhle (sowohl prä - als auch postoperativ) möglich und eine Prognoserelevanz auch über einen längeren Beobachtungszeitraum zu erkennen ist, soll in dieser Arbeit untersucht werden. Dazu wurden Metastasen und Rezidive erfaßt und die Überlebenszeit festgestellt.

### **3. Patienten und Methoden:**

#### **3.1. Patientenauswahl:**

Zu der untersuchten Patientengruppe gehörten 337 Patienten (von insgesamt 531 ohne Vorbehandlung operierten Patienten), die zwischen dem 01.01.1986 und dem 29.12.1994 an der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen wegen eines Bronchialkarzinoms thorakotomiert wurden und deren Überlebenszeit bis zum 30. Juni 1997 nachverfolgt wurde. Bezüglich eines Residualtumores wurde das Patientenkollektiv bis zum 30. Juni 1998 nachverfolgt.

Voraussetzung war eine intraoperative Pleuralavage. Ausschlußkriterien waren eine Vorbehandlung (Radio- oder Chemotherapie oder beides) wegen eines Bronchialkarzinoms oder eines anderen Malignoms, sowie ein Pleuraerguß.

#### **3.2. Methodik:**

337 an Bronchialkrebs erkrankte Patienten unterzogen sich intraoperativ zwei Pleuralavagen. Eine wurde unmittelbar nach der Thorakotomie (Lavage I) ohne Manipulation an der Lunge und die zweite nach Tumorresektion und Lymphknotendissektion durchgeführt (Lavage II). Die Pleurahöhle wurde jeweils eine Minute mit 300 ml physiologischer Kochsalzlösung ausgespült, danach die abgesaugte Lösung mit 1000 Einheiten Heparin und 50 ml Eblerscher Lösung (isopropylalkoholhaltiger Polyäthylenglykol) versetzt.

Danach wurden von den Lavageflüssigkeiten (I+II) jeweils 12 Zytozentrifugate angefertigt und nach Papanicolaou gefärbt. Der Rest des Zentrifugates wurde zwei Tage mit 3%iger Essigsäure und 98% Alkohol fixiert, in Parafin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die Präparate wurden nach den Kriterien von Papanicolaou beurteilt.

#### **3.3. Erfassung zur Nachbeobachtung:**

Für die Festlegung der Überlebenszeiten wurde der 30.06.1997 als Stichtag gewählt. Spätere Todesfälle wurden in dieser Studie also nicht mehr berücksichtigt. Noch ein weiteres Jahr (bis zum 30. Juni 1998) wurde beobachtet, ob sich ein Residualtumor manifestierte oder nicht.

Akten des Tumorarchivs der Universitätsklinik Gießen ergaben Aufschluß über den Krankheitsverlauf: Ergebnisse von Nachsorgeuntersuchungen und Todesdaten.

Wenn darüber keine Daten existierten, wurde ein an die Hausärzte gerichteter Erfassungsbogen mit beigefügtem Antwortbogen erstellt (Abb. 13 + Abb. 14).

Andere Daten wie histologische Diagnose, Tumorsitz oder Stadieneinteilung, wurde den Operationsberichten oder einem entsprechenden Erfassungsbogen entnommen (Abb. 16)

Es erfolgte bei den Patienten, die bis Ende 1994 operiert worden waren, kein Restaging nach der TNM-Version von 1997.

*Abb. 13: Patientenbogen zur schriftlichen Befragung der behandelnden Hausärzte*

Datum:

Anrede:

da wir im Rahmen einer Studie die Todesursache des/der von Ihnen betreuten Patienten/in

Patientenname:

geboren am:

Adresse:

benötigen, möchten wir Sie bitten, uns diese noch fehlende Information mitzuteilen.

Insbesondere von Interesse ist es, ob ein Rezidiv oder Metastasen aufgetreten sind.

Für eine Nachricht darüber wären wir Ihnen dankbar.

Mit freundlichen Grüßen,

(Prof. Dr. K.Schwemmler)

(Dr. J.Buhr)

Anlage

1 Formblatt mit der Bitte, dieses ausgefüllt zurückzusenden

Abb. 14: Antwortbogen der behandelnden Hausärzte

<u>Betrifft:</u>	
Name:	
Adresse:	
Geburtsdatum:	
Todesdatum:	
<input type="checkbox"/>	Patient war seit .....nicht mehr in Behandlung
<input type="checkbox"/>	Patient ist verstorben an
<input type="checkbox"/>	Rezidiv
<input type="checkbox"/>	Metastase
<input type="checkbox"/>	anderer Tumor
<input type="checkbox"/>	tumorunabhängige Erkrankung
Datum	
Stempel	Unterschrift

Abb. 15: *Bearbeitungsbogen zur Erfassung der Patienten, bei denen eine intraoperative Pleuralavage durchgeführt wurde*

INTRAOPERATIVE PLEURALAVAGE	
Name:	Geschlecht:
geb.:	Alter:
wohnhalt:	
Hausarzt:	
einweisende Klinik:	
Operationstag:	
Operationsart:	
HISTOLOGIE:	
Typing (nach WHO):	
Grading:	
Tumorgröße (L x B x H in cm):	
Bezug zur Pleura (min.Abstand in cm, Infiltration):	
Lymphangiosis carcinomatosa:	
Lymphknoten (Sitz, Anzahl):	
Tumorsitz (zentral/peripher):	
Lungenlappen (OL, ML, UL):	
rechts/links:	
pTNM-Klassifikation (nach UICC 1997):	
pTNM:	Stadium:
Ergebnis der LAVAGE (Ergebnis nach Papanicolaou):	
Lavage I:	
Lavage II:	
POSTOPERATIVER VERLAUF	
verstorben:	Todestag:
lebt:	

### **3.4. Statistik:**

Die kumulativen Überlebensraten sowie die rezidivfreien Überlebensraten zur Beurteilung der Langzeitprognose wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet [KAPLAN ET MEIER 1958, MARUBINI ET VALSECCHI 1995].

Der Logrank-Test wurde zur Überprüfung von signifikanten Unterschieden bei der Berechnung der Überlebenskurven der verschiedenen Kollektive verwandt [MANTEL ET HAENSZEL 1959], zusätzlich zur weiteren Signifikanzberechnung wurde der Chi-Quadrat-Test benutzt.

Die Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows durchgeführt.

## **4. Ergebnisse:**

### **4.1. Patientenkollektiv:**

293 (86,9%) der 337 Patienten waren männlich, 44 (13,1%) weiblich mit einem Altersgipfel zwischen 50 und 70 Jahren. Das Durchschnittsalter liegt bei 61,7 Jahren (Tab. 2)

*Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektives*

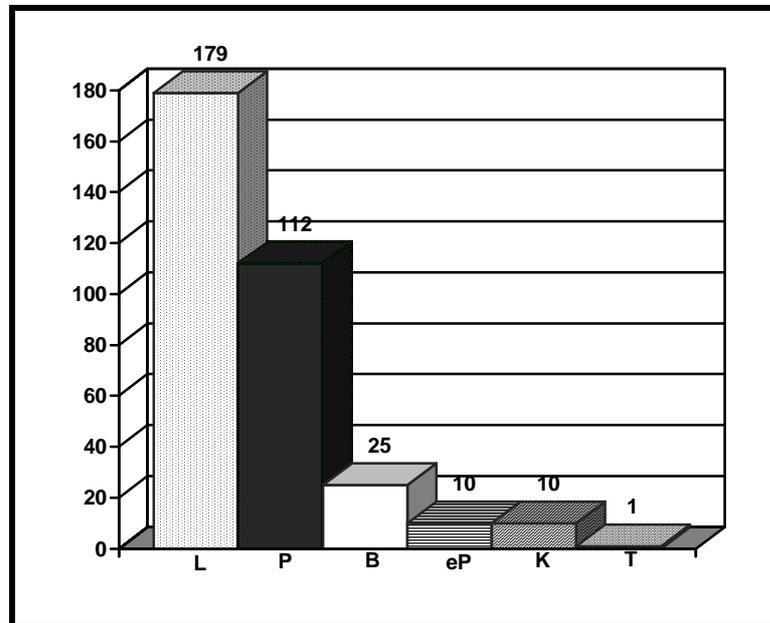
<b>Alter in Jahren</b>	<b>bis 50</b>	<b>51 - 60</b>	<b>61 - 70</b>	<b>über 70</b>	
<b>männlich</b>	26	85	129	53	293
<b>weiblich</b>	3	12	19	10	44
<b>gesamt</b>	29	97	148	63	337

### **4.2. Operationsmethoden und postoperative Letalität:**

Es wurden 179 (53,1%) Lobektomien, 112 (33,2%) Pneumektomien, 25 (7,4%) Bilobektomien, 10(3%) erweiterte Pneumektomien, 10 (3%) Keilexzisionen und 1 (0,3%) lokale Tumorexzision durchgeführt (Abb.16).

Postoperativ, das heißt innerhalb der ersten 30 Tage, verstarben 21 Patienten (5,6%), davon hatten sich 11 einer Pneumektomie, 9 einer Lobektomie und einer einer Bilobektomie unterzogen.

Abb. 16: Angewandte Operationsmethoden (n=337)  
*L = Lobektomien, P = Pneumektomien, B = Bilobektomien, eP = erweiterte Pneumektomien, K = Keilexzisionen, T = lokale Tumorexzision*

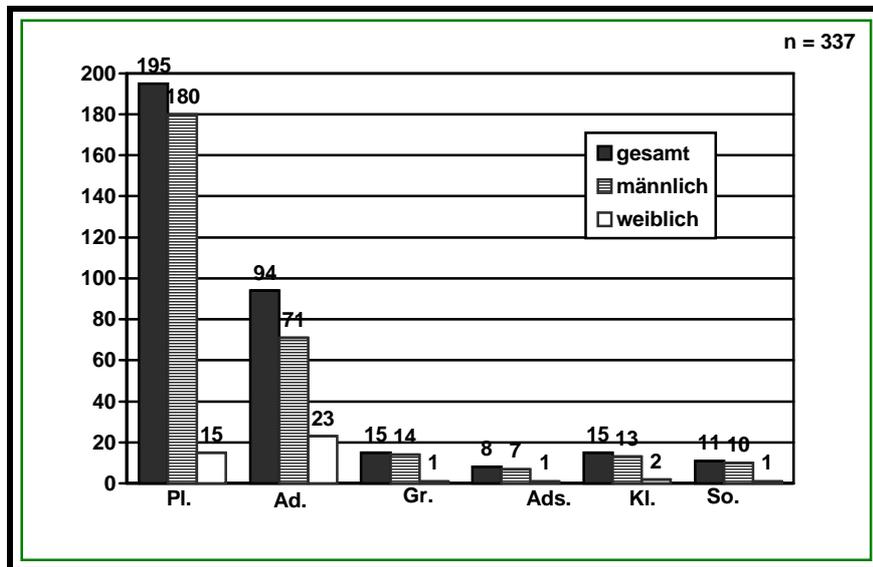


#### 4.3. Histologie der Resektate:

Nach der histologischen Beurteilung ergab sich die in Abb. 17 dargestellte Konstellation. 57,9% (n=195) aller 337 Patienten erkrankten am Plattenepithelkarzinom, gefolgt von 27,8% (n=94), die nachweislich ein Adenokarzinom hatten. Kleinzellige und großzellige Karzinome waren gleich mit 4,5% (n=15) vertreten, danach die übrigen Sonderformen mit 3,2% (n=11). Am wenigsten war das adenosquamöses Karzinom vertreten (2,1%/n=7).

Bei Männern war das Plattenepithelkarzinom (n=180) am häufigsten, bei Frauen das Adenokarzinom (n=23).

Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der Bronchialkarzinomtypen in Relation zur Geschlechterverteilung [Plattenepithelkarzinom (Pl.), Adenokarzinom (Ad.), Großzelliges Karzinom (Gr.), Adenosquamöses Karzinom (Ads.), Kleinzelliges Karzinom (Kl.), Sonstiges (So.)]



#### 4.4. Stadieneinteilung aller lavagierten Patienten:

Von den 337 lavagierten Patienten waren 161 Patienten dem pTNM - Stadium I zugeordnet, 55 Patienten dem Stadium II, 80 Patienten dem Stadium III A, 27 Patienten dem Stadium III B und 14 Patienten dem Stadium IV (Tab. 3).

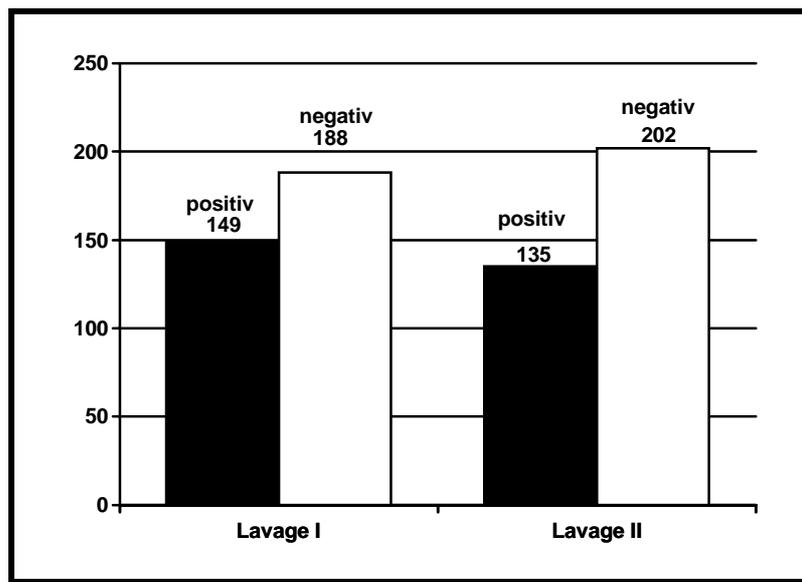
Tab. 3: Stadieneinteilung des gesamten Patientenkollektives nach der p-TNM-Klassifikation ((UICC 1992)

Stadieneinteilung	n=337
Stadium I	161
Stadium II	55
Stadium III A	80
Stadium III B	27
Stadium IV	14

#### 4.5. Zytologische Ergebnisse der intraoperativen Pleuralavage:

Eine positive Tumorzytologie fand sich in 149 Fällen in der Lavage I (44,3%). In der Lavage II waren es 135 Fälle (40,1%). Negativ waren die Zytologien in 188 Fällen in der Lavage I (55,7%) gegenüber 202 negativen Ergebnissen in Lavage II (59,9%) (Abb. 18).

Abb. 18: Zytologieergebnisse der intraoperativen Pleuralavage:



##### 4.5.1: Zytologische Ergebnisse der intraoperativen Pleuralavage in Abhängigkeit zum Tumorstadium:

Abhängig von der Stadieneinteilung (I-III A) fanden sich folgende Lavageergebnisse: im Stadium I gab es in der Lavage I 44 (27,7%) positive, 115 (72,3%) negative Ergebnisse, im Stadium II 26 (47,3%) positive und 29 (52,7%) negative ( $p=0,03$ ), im Stadium III A 49 (61,3%) positive und 31 (38,7%) negative Ergebnisse.

Bezogen auf die Lavage II ergaben sich 39 (24,5%) positive und 120 (75,5%) negative Befunde im Stadium I, im Stadium II 24 (43,6%) positive und 31 (56,4%) negative Zytologien. Im Stadium III A 45 (56,25%) positive und 35 (43,75%) negative (Abb. 19).

#### 4.5.2. Zytologische Ergebnisse der intraoperativen Pleuralavage in Abhängigkeit zur Histologie:

Bei dem kleinzelligen Karzinom zeigt sich am häufigsten ein positives Zytologieergebnis in beiden Lavagen I/II (66,7% [n=10]/46,7% [n=7]), danach folgt das großzellige Karzinom mit (53,3% [n=8]/46,7% [n=7]). In Lavage I folgt dann das Adenokarzinom (43,6% [n=41]), danach das Plattenepithelkarzinom (42,6% [n=84]). In Lavage II folgt bezüglich des positiven Tumorzellnachweises dem Großzelligen Karzinom zuerst das Plattenepithelkarzinom mit 41,8% [n= 82] und dann das Adenokarzinom mit 35,1% [n=33] (Tab. 3).

Abb. 19: Zytologische Ergebnisse der intraoperativen Pleuralavage I und II in Abhängigkeit zum Tumorstadium (UICC)

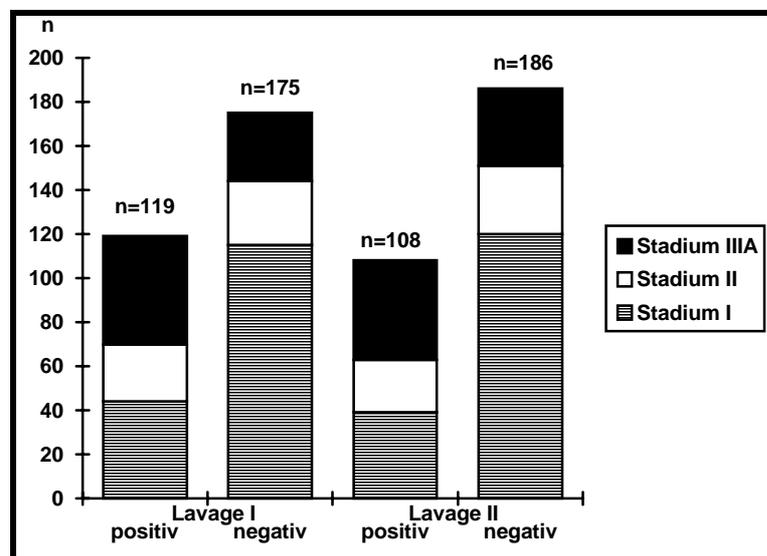


Tabelle 4: Zytologische Ergebnisse der intraoperativen Pleuralavage in Abhängigkeit zur Histologie

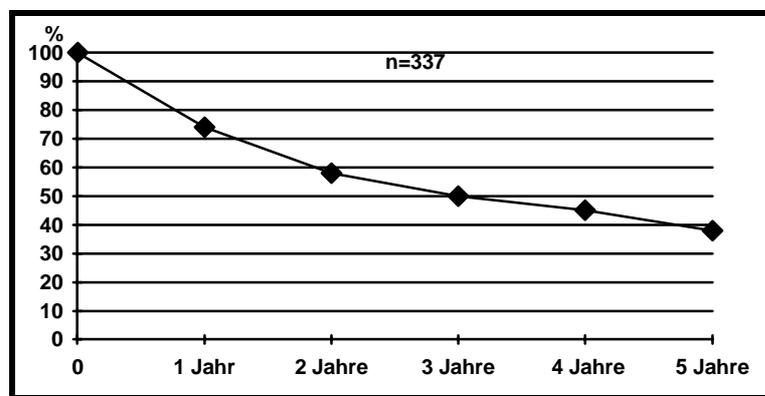
	LAVAGE I		LAVAGE II		n= 337
	positiv	negativ	positiv	negativ	
<b>Plattenepithelca.</b>	83 (42,6%)	112 (57,4%)	82 (41,8%)	113 (57,9%)	195
<b>Kleinzelliges Ca.</b>	10 (66,7%)	5 (33,3%)	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15
<b>Adenoca.</b>	41 (43,6%)	53 (56,4%)	33 (35,1%)	61 (64,9%)	94
<b>Großzelliges Ca.</b>	8 (53,3%)	7 (46,7%)	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15
<b>Adenosquamöses Ca.</b>	2 (28,6)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7
<b>Sonstige Karzinome</b>	5 (45,5%)	6 (54,5%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	11

#### 4.6. Kumulative Überlebensraten und mediane Überlebenszeiten des gesamten Patientenkollektives:

##### 4.6.1. Kumulative Überlebensraten des gesamten Patientenkollektives:

Von den insgesamt 337 Patienten lebten 72% ( $\pm 5,0\%$ ) noch ein Jahr postoperativ, nach fünf Jahren nur noch 33,1% ( $\pm 6,0\%$ ) (Abb.20). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4,77 Jahre.

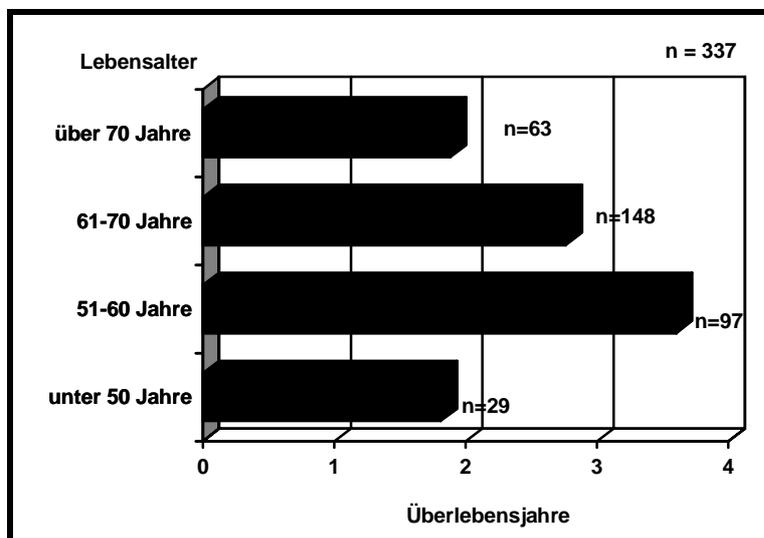
Abb. 20: Kumulative Überlebensraten Gesamtkollektiv (n=337)



#### 4.6.2. Mediane Überlebenszeiten in Abhängigkeit zu den Altersgruppen des Gesamtkollektives:

Berechnet am Gesamtkollektiv ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 2,8 Jahren. Aufgeteilt in vier Altersgruppen ergaben sich mediane Überlebenszeiten zwischen 3,6 (51-60 Jahre) und 1,8 (bis 50 Jahre) Jahren. Am häufigsten ist die Patientengruppe zwischen 61 und 70 Jahren vertreten. Diese Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 2,8 Jahren (Abb. 21).

Abb. 21: *Mediane Überlebenszeit in Bezug zum Lebensalter*



#### 4.6.3. Kumulative Überlebensraten in Abhängigkeit zu dem zytologischen Ergebnis der Lavage I/II des Gesamtkollektives:

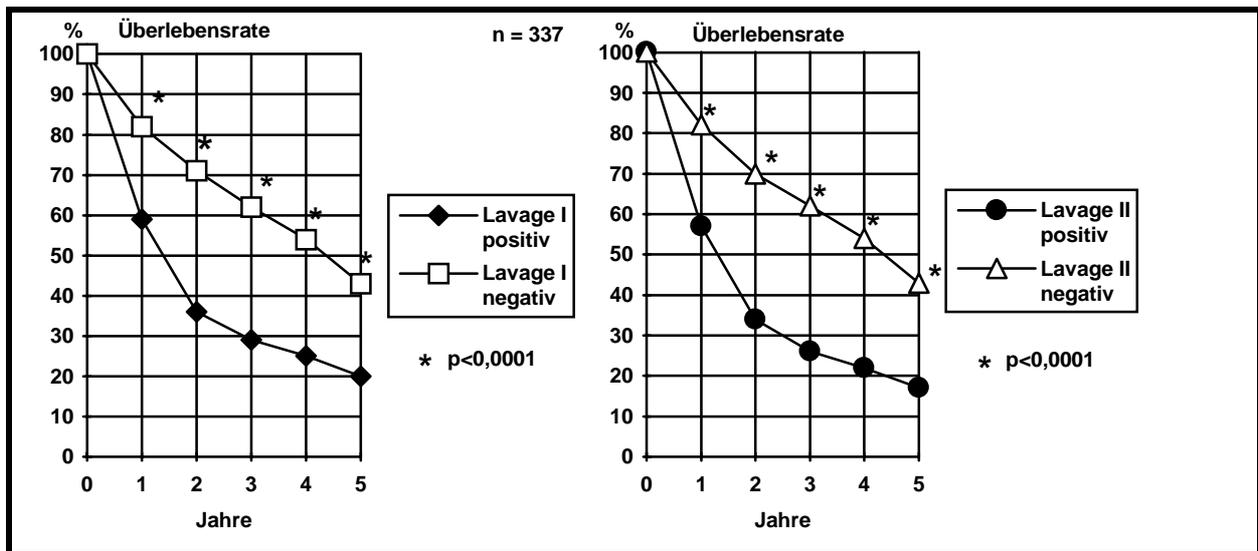
Bei einem positiven Ergebnis in der Lavage I (149 Patienten) lag die Ein-Jahres-Überlebensrate bei 59,1% ( $\pm 8,1\%$ ), nach fünf Jahren betrug sie 20,4% ( $\pm 7,4\%$ ), die mediane Überlebenszeit war 1,25 Jahren.

Demgegenüber hatte die Gruppe mit negativem Ergebnis in der Lavage I (188 Patienten) eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 82,3% ( $\pm 5,6\%$ ), die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag bei 43,3% ( $\pm 8,7\%$ ), die mediane Überlebenszeit betrug 4,62 Jahren ( $p < 0,0001$ , Überlebensraten bei positive Zytologie vs. negativer).

Die Lavage II brachte ein ähnliches Ergebnis bezüglich der Überlebensraten. Bei positiver Lavage II (135 Patienten) betrug die Ein-Jahres-Überlebensrate 57% ( $\pm 8,5\%$ ), nach fünf Jahren lag sie bei 17,6% ( $\pm 7,2\%$ ), die mediane Überlebenszeit betrug 1,21 Jahre.

Bei negativer Lavage II (202 Patienten) lebten noch 82% ( $\pm 5,4\%$ ) nach einem Jahr, nach fünf Jahren noch 43,7% ( $\pm 8,4\%$ ) bei einer mediane Überlebenszeit von 4,67 Jahren ( $p < 0,0001$ , Überlebensraten bei positive Zytologie vs. negativer) (Abb. 24).

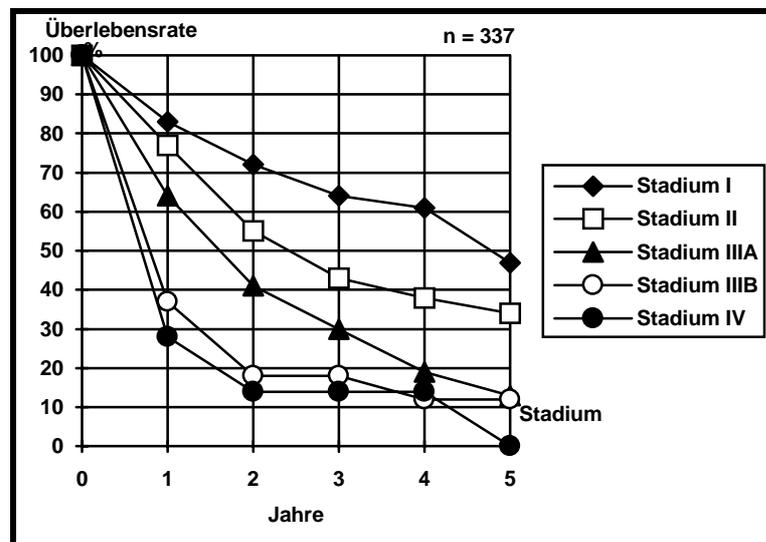
Abb. 22: Überlebensraten in Abhängigkeit zu den Lavageergebnissen



#### 4.6.4. Kumulative Überlebensraten in Abhängigkeit zum Tumorstadium:

Im Stadium I bestand eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 47,7% ( $\pm 9,6\%$ ), im Stadium II von 34,4% ( $\pm 14,6\%$ ), im Stadium IIIA von 13,3% ( $\pm 8,7\%$ ), im Stadium III B dagegen nur noch von 12,4% ( $\pm 14,2\%$ ). Die Patienten im Stadium IV erreichten nur noch eine durchschnittliche Überlebensrate von 4 Jahren (14,3%). Die mediane Überlebenszeit sank von 4,76 Jahren im Stadium I auf 0,62 Jahre im Stadium IV (Abb. 23).

Abb. 23: Kumulative Überlebensraten (1-5 Jahre) in Abhängigkeit zum Tumorstadium im Gesamtkollektiv



#### 4.6.5. Kumulative Überlebensraten in Abhängigkeit zur Zytologie und den Tumorstadien (UICC) des Gesamtkollektives:

Die Relation der Überlebensraten bei den verschiedenen Tumorstadien (I-III A) zu den intraoperativ gewonnenen Zytologien ergab folgendes Bild:

bei Patienten im Stadium I mit einer positiven Zytologie in der Lavage I (n=44) betrug die Ein-Jahres-Überlebensrate 75% ( $\pm 13,1\%$ ), die Fünf-Jahres-Überlebensrate nur 37,8% ( $\pm 16,9\%$ ).

Stadium I-Patienten mit negativer Lavage I (n=115) hatten eine signifikant bessere Ein-Jahres-Überlebensrate. 86,1% ( $\pm 6,5\%$ ) überlebten ein Jahr, 51,4% ( $\pm 11,5\%$ ) 5 Jahre ( $p=0,02$ . Negative vs. positive Zytologie mit Stratifikation nach Stadium) (Abb. 24).

Bezüglich des Stadiums II zeigt sich bei positivem Lavageergebnis I eine Ein-Jahres Überlebensrate von 69,2% ( $\pm 18,1\%$ ), eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von nur noch 20,2% ( $\pm 17,5\%$ ).

Demgegenüber lagen bei negativem Ergebnis die Überlebensraten zwischen 85,8% ( $\pm 13,1\%$ ) und 48% ( $\pm 21,2\%$ ), signifikant höher mit  $p=0,03$  (Negative vs. positive Zytologie mit Stratifikation nach Stadium) (Abb. 25).

Im Stadium IIIA bei positiver Lavage I zeigen sich Werte von 57,1% ( $\pm 14,1\%$ ) [1 Jahr] und 9,7 ( $\pm 9,4\%$ ) [5 Jahre]. Bei 76,7% ( $\pm 15,4\%$ ) [1 Jahr] und 19,6% ( $\pm 16,9\%$ ) [5 Jahre] liegen die Werte bei negativer Lavage I ( $p=0,03$ . Negative vs. positive Zytologie mit Stratifikation nach Stadium) (Abb. 26).

Korreliert man die Ergebnisse der Lavage II mit dem Tumorstadium I finden sich bei positiver Zytologie Überlebensraten von 71,8% ( $\pm 14,4\%$ ) [1 Jahr] und 30,9% ( $\pm 16,6\%$ ) [5 Jahre]. Bei negativen Ergebnissen von 86,7% ( $\pm 6,2\%$ ) [1 Jahr] bis 52,8% ( $\pm 11,4\%$ ) [5 Jahre] ( $p=0,003$ . Negative vs. positive Zytologie mit Stratifikation nach Stadium) (Abb. 24).

Im Stadium II bei positiver Zytologie in der Lavage II liegen Überlebensraten zwischen 66,7% ( $\pm 19,2\%$ ) [1 Jahr] und 21,9% ( $\pm 18,8\%$ ) [5 Jahre] vor, bei negativen Lavageergebnis von 86,8% ( $\pm 12,3\%$ ) [1 Jahr] bis 44,1% ( $\pm 20,5\%$ ) [5 Jahre]. Es zeigt sich keine Signifikanz mit  $p=0,06$  (Negative vs. positive Zytologie mit Stratifikation nach Stadium) (Abb. 25).

Das Stadium IIIA erbringt die schlechtesten Resultate. Bei positiver Zytologie haben nur 60% ( $\pm 14,6\%$ ) eine Ein-Jahres-Überlebensrate, nach fünf Jahren beträgt sie nur noch 9,4% ( $\pm 9,3\%$ ).

Bei negativer Zytologie überleben wahrscheinlich 70,6% ( $\pm 15,6\%$ ) der betroffenen Patienten das erste Jahr, nach fünf Jahren nur noch 18,9% ( $\pm 6,1\%$ ) ( $p=0,05$ . Negative vs. positive Zytologie mit Stratifikation nach Stadium) (Abb. 26).

**Abbildung 24-26:** Kumulative Überlebensraten in Abhängigkeit zur Zytologie und der Tumorstadien (UICC) des Gesamtkollektives

Abb. 24:

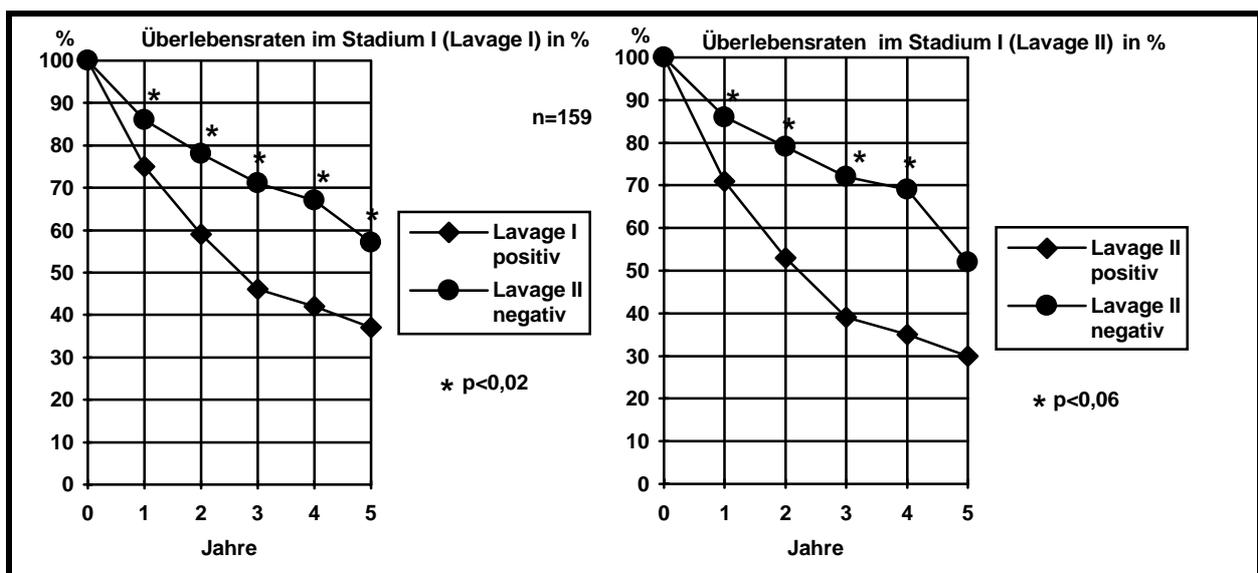


Abb. 25:

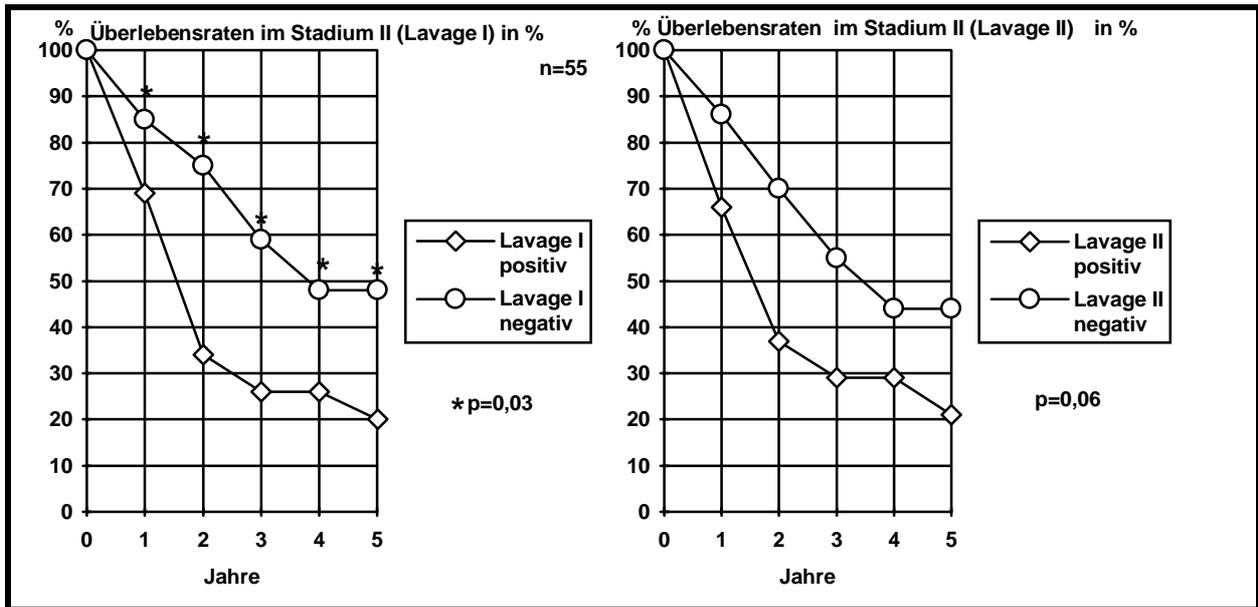
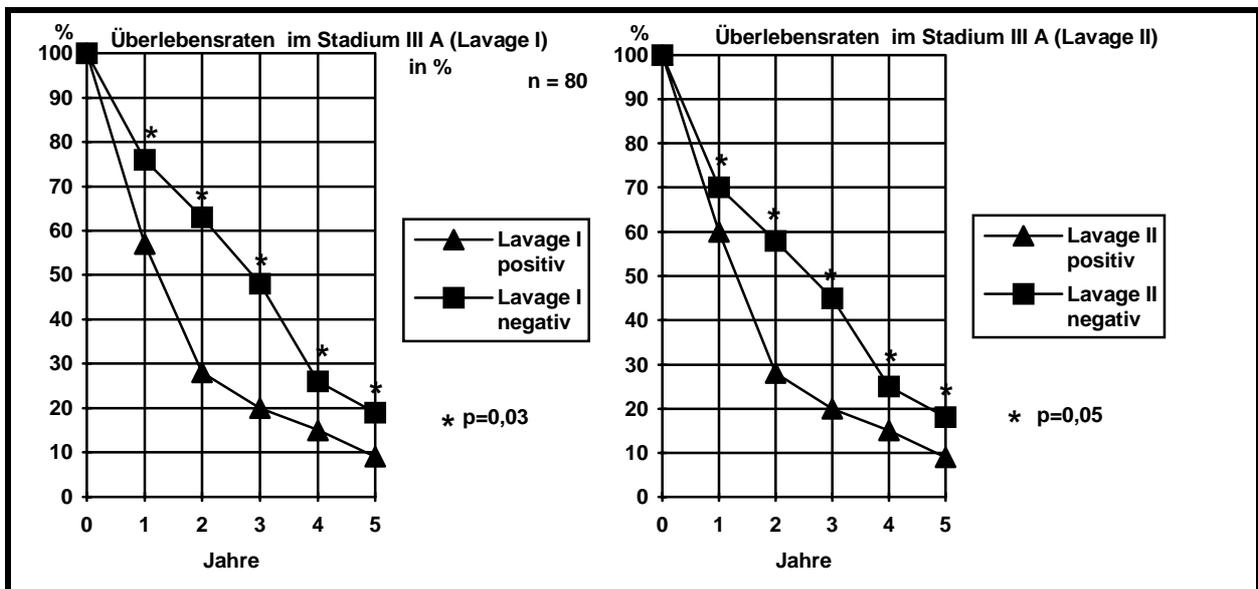


Abb. 26:



#### 4.7. Residualtumorfreies Patientenkollektiv:

Histologisch zeigte sich bei 279 Patienten vom Gesamtkollektiv (82,7%) in den resezierten Präparaten Residualtumorfreiheit (R0), bei 53 Patienten (15,7%) konnte mikro- oder makroskopisch Resttumorgewebe gesichert werden (R1/R2). Zu 5 Patienten liegen diesbezüglich keine Angaben vor (1,48%).

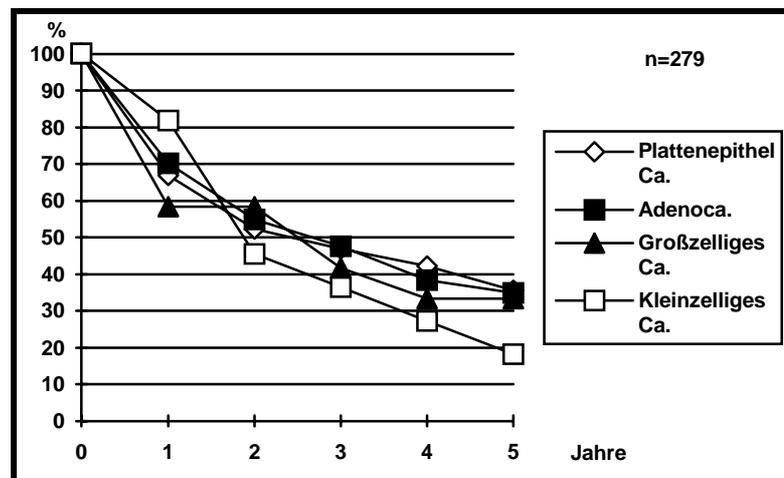
##### 4.7.1 Überlebensraten in Korrelation zu der Histologie:

158 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom (56,6% des residualtumorfreien Kollektives), 18 mit einem kleinzelligen- (6,5%), 84 mit einem Adeno- (30,1%) und 19 (6,8%) mit einem großzelligen Karzinom waren postoperativ residualtumorfrei.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate war am höchsten mit 35,6% ( $\pm 8,1\%$ ) bei den Plattenepithelkarzinompatienten, gefolgt von den Adenokarzinompatienten (34,9%, ( $\pm 10,9\%$ )) und den Patienten mit einem großzelligen Karzinom (33,3% ( $\pm 27,2\%$ )). Am schlechtesten schnitt das Kleinzellige Karzinom ab, dort lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei nur 18,2% ( $\pm 23,3\%$ ).

Die mediane Überlebenszeit lag mit 2,7 Jahren bei dem Adenokarzinom am höchsten, gefolgt von dem Plattenepithelkarzinom mit 2,3 Jahren. Das Großzellige Bronchialkarzinom hatte eine mediane Überlebenszeit von 2,2 Jahren, das Kleinzellige nur eine von 1,60 Jahren (Abb. 27). Die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant.

Abb. 27: Überlebensraten in Abhängigkeit zu der Histologie (residualtumorfrei)



#### 4.7.2. Überlebensraten in Abhängigkeit zur Histologie und der intraoperativen Lavage:

Untersucht wurden das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom. 58 Patienten mit Plattenepithelkarzinom hatten eine positive Lavage (20,7%) mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 28,6% ( $\pm 12\%$ ), bei negativer Lavage I (n=100, 35,8%) war sie 39,5% ( $\pm 10,8\%$ ). Bei positiver Lavage II (n=58) lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 26,9% ( $\pm 11,9\%$ ), bei negativer (n=100) bei 40,6% ( $\pm 10,8\%$ ).

Beim Adenokarzinom fanden sich 35 Patienten mit einer positiven Lavage I (12,5%), dort lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 16,9% ( $\pm 13,9\%$ ), bei den 28 Patienten mit positiver Lavage II (10,03%) lag sie bei 12,9% ( $\pm 13,2\%$ ). 49 Patienten wiesen eine negative Lavage I auf (17,6%), dort lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 47,2% ( $\pm 14,8\%$ ), bei negativer Lavage II (n=56, 20,1%) lag sie bei 45,7% ( $\pm 14,1\%$ ).

Die höchste mediane Überlebenszeit lag bei 4,5 Jahren (Adenokarzinom/negative Lavage I), die niedrigste bei 1,06 (Adenokarzinom/positive Lavage II). (Abb. 28 + Abb. 29)

Abb. 28: Überlebensraten beim Plattenepithelkarzinom (residualtumorfrei) in Abhängigkeit zu dem intraoperativen Lavageergebnis

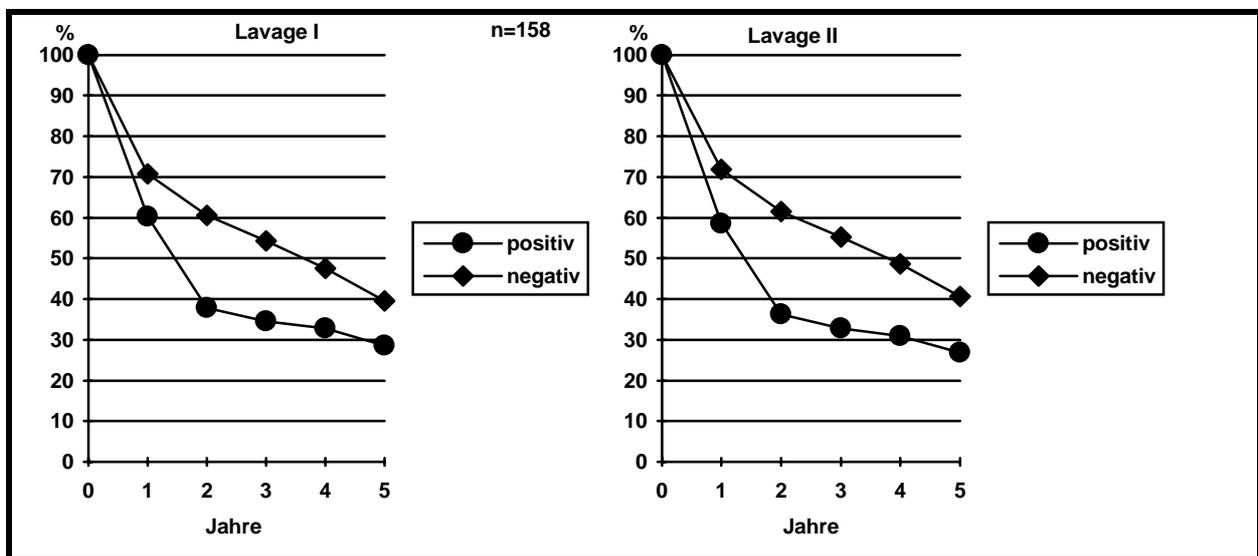
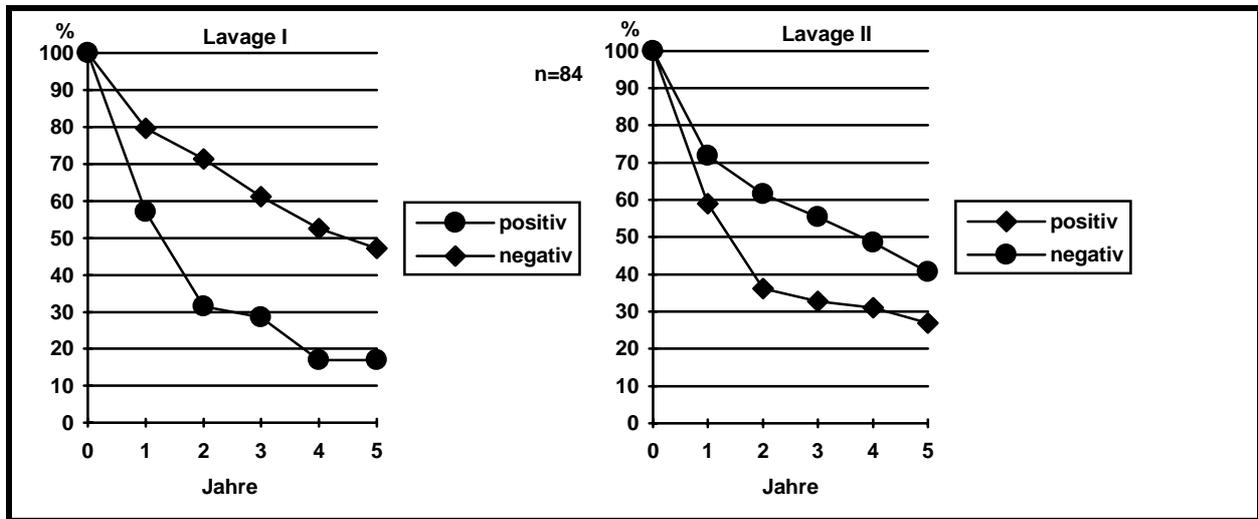


Abb. 29: Überlebensraten beim Adenokarzinom (residualtumorfrei) in Abhängigkeit zu dem intraoperativen Lavageergebnis



#### 4.7.3. Überlebensraten und Zytologie:

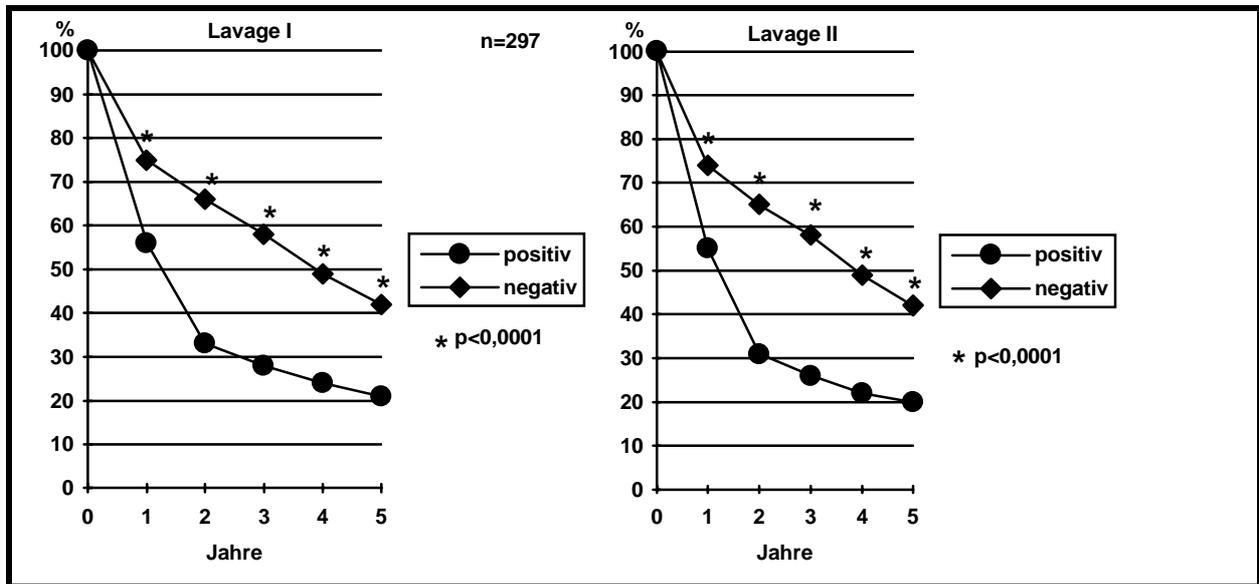
Von den 279 Patienten, die postoperativ residualtumorfrei waren, hatten 109 Patienten in der Lavage I ein positives (39,9%), 170 ein negatives Ergebnis (60,1%).

Die Lavage II erbrachte 100 positive (35,8%), 179 negative Zytologieergebnisse (64,2%).

Bezüglich der Ein- bzw. Fünf-Jahres-Überlebensrate zeigte sich bei positiver Lavage I eine Überlebensrate von 56% ( $\pm 9,5\%$ ) bzw. von 21% ( $\pm 8,2\%$ ). Bei negativem Ergebnis war eine signifikante Verbesserung der Überlebensraten insgesamt zu verzeichnen, nach einem Jahr lebten noch 75% ( $\pm 6,6\%$ ), nach 5 Jahren 42% ( $\pm 8,2\%$ ) ( $p < 0,0001$ ). Negative vs. positive Zytologie der Lavage I).

Bei einem positiven Zytologienachweis in Lavage II lag die Ein-Jahres-Überlebensrate bei 55% ( $\pm 9,9\%$ ), die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 20% ( $\pm 8,2\%$ ). Bei einem negativen Nachweis lag die Ein-Jahres-Überlebensrate bei 74% ( $\pm 6,5\%$ ), die Fünf-Jahres-Überlebensrate signifikant niedriger bei 42% ( $\pm 8,0\%$ ) im Vergleich zu der Fünf-Jahres-Überlebensrate bei positiver Zytologie ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 30).

Abb. 30: Überlebensraten in Abhängigkeit zu dem Zytologieergebnis des residualtumorfreien Kollektives



#### 4.7.4. Stadieneinteilung:

Von den 279 Patienten ohne Residualtumor waren 151 im Stadium I (54,12%), 52 im Stadium II (18,63%), 55 im Stadium IIIA (19,71%) und 14 im Stadium III B (5,01%).

#### 4.7.5. Überlebensraten und Tumorstadien:

Auch ohne Residualtumor war die Überlebensrate im Stadium IIIB am deutlichsten eingeschränkt. 12 von 14 Patienten verstarben im ersten Jahr, in dem weiteren Jahr verstarben die anderen 2. Demgegenüber hatten Patienten im Stadium I (n=151) noch eine relativ gute Fünf-Jahres-Überlebensrate von 48% ( $\pm 8,7\%$ ) mit einer relativ hohen medianen Überlebenszeit von 4,7 Jahren (Tab. 5).

Tab. 5: Überlebensraten in % und mediane Überlebenszeiten (MÜZ) in Jahren unter Berücksichtigung des Tumorstadiums

Stadium	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	Stadium	MÜZ Jahre
<b>I</b>	81% ( $\pm 6,3$ )	69% ( $\pm 7,5$ )	62% ( $\pm 7,9$ )	57% ( $\pm 8,2$ )	48% ( $\pm 8,7$ )	<b>I</b>	4,7
<b>II</b>	55% ( $\pm 13$ )	45% ( $\pm 13$ )	37% ( $\pm 13$ )	27% ( $\pm 13$ )	27% ( $\pm 13$ )	<b>II</b>	1,20
<b>IIIA</b>	58% ( $\pm 13$ )	34% ( $\pm 12$ )	28% ( $\pm 13$ )	16% ( $\pm 10$ )	14% ( $\pm 9$ )	<b>IIIA</b>	1,08
<b>IIIB</b>	14% ( $\pm 14$ )	0	0	0	0	<b>IIIB</b>	0

#### 4.7.6. Überlebensraten und Überlebenszeit im Vergleich mit Stadium und Zytologie:

Die kumulative Überlebensrate bei residuumtumorfreien Patienten ist am höchsten bei der Kombination von Stadium I und negativer Lavage I bzw. II. Dort beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate 52% ( $\pm 10,3$  %) bzw. 54% ( $\pm 10,2$ %).

Am schlechtesten ist sie bei Stadium IIIA mit positiver Zytologie in Lavage I und II: 8% ( $\pm 10$ %) bzw. 6,9% ( $\pm 9,4$ %) (Tab. 6+7).

Die ungünstigsten Überlebenschancen hatten Patienten im Stadium II, wenn beide Lavagen positiv waren: mediane Überlebenszeit 0,8 Jahre. Am besten schnitten Patienten im Stadium I mit negativen Lavagen ab: mediane Überlebenszeit 5,7 Jahre (Tab. 8).

Tab. 6: Kumulative Überlebensraten unter Berücksichtigung der Stadieneinteilung bei der Lavage I (residualtumorfreies Kollektiv)

		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
<b>Stad. I</b>	<i>pos.</i>	70,7%(±14)	53,7%(±15)	43,9%(±15)	41%(±15)	36,9%(±16)
	<i>neg.</i>	85,5% (±6,7)	75,7%(±8,2)	69% (±8,8)	63,1%(±9,3)	52,9% (±10,3)
<b>Stad. II</b>	<i>pos.</i>	41,7%(±20)	25% (±17,7)	25%(±17,7)	20%(±16)	20%(±16)
	<i>neg.</i>	66,8%(±18)	63,1% (±18)	47,5%(±19)	32%(±19)	32%(±19)
<b>Stad. IIIA</b>	<i>pos.</i>	51,5%(±17)	21,2%(±14)	18,2%(±13)	12%(±11)	8,1%(±10)
	<i>neg.</i>	68,2%(±19)	54,6%(±21)	44,6%(±21)	23%(±19)	23%(±19)

Tab. 7: Kumulative Überlebensraten unter Berücksichtigung der Stadieneinteilung bei der Lavage II (residualtumorfreies Kollektiv)

		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
<b>Stad. I</b>	<i>pos.</i>	67%(±15)	48,7%(±16)	37,8%(±15)	34,9%(±15)	31,1%(±15)
	<i>neg.</i>	86%(±6,5)	76,3%(±8)	70%(±8,6)	64,3%(±9)	54,1%(±10)
<b>Stad. II</b>	<i>pos.</i>	43,5%(±20)	26,1%(±18)	26,1%(±18)	26,1%(±18)	26,1%(±18)
	<i>neg.</i>	64,4%(±18)	60,8%(±18)	45,6%(±19)	28,1%(±18)	28,1%(±18)
<b>Stad. IIIA</b>	<i>pos.</i>	55,2%(±18)	20,7%(±15)	17,2%(±14)	10,3%(±11)	6,9%(±9,4)
	<i>neg.</i>	61,5%(±19)	50%(±19)	41,7%(±19)	22,2%(±18)	22,2%(±18)

Tab. 8: *Mediane Überlebenszeiten in Abhängigkeit zur Stadieneinteilung und Lavage (residualtumorfreies Kollektiv)*

		Mediane Überlebenszeit	
		Lavage I	Lavage II
Stadium I	<i>positiv</i>	2,5 Jahre	1,9 Jahre
	<i>negativ</i>	5,7 Jahre	5,7 Jahre
Stadium II	<i>positiv</i>	0,8 Jahre	0,8 Jahre
	<i>negativ</i>	2,5 Jahre	2,3 Jahre
Stadium IIIA	<i>positiv</i>	1,0 Jahre	1,0 Jahre
	<i>negativ</i>	2,57 Jahre	1,5 Jahre

#### 4.7.7. Überlebensraten und pT-Kategorie:

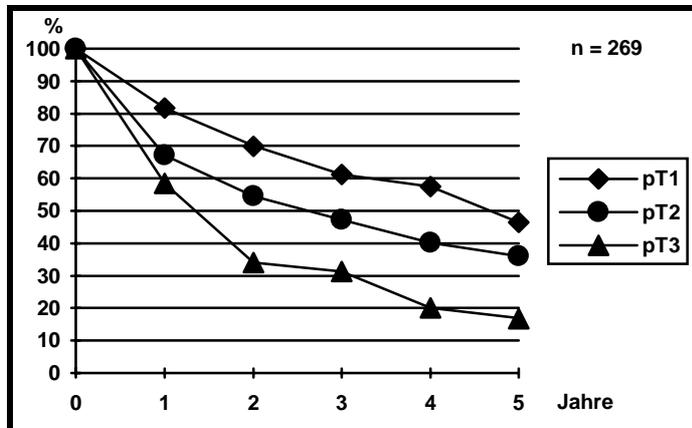
Zu 269 Patienten des residualtumorfreien Kollektives liegen Daten zu der pT-Kategorie vor (96,41%).

Die Fünf-Jahres Überlebensrate der Patienten mit einem pT1-Tumor (n=60) war 46,5% ( $\pm 14,4\%$ ) mit einer medianen Überlebenszeit von 4,6 Jahren.

Bei einem pT2-Tumor (n=168) verringerte sich die mediane Überlebenszeit auf 2,5 Jahre, die Fünf-Jahres Überlebensrate auf 36% ( $\pm 7,8\%$ ).

Die Gruppe der Patienten mit pT3-Tumoren (n=41) hatte nur noch eine Fünf-Jahres Überlebensrate von 16,8% ( $\pm 12\%$ ). Die mediane Überlebenszeit betrug 1,1 Jahre. Betrachtet man die 1-Jahres und Fünf-Jahres-Überlebensraten, verringert sich diese am deutlichsten bei den pT3-Tumoren (Abb. 31).

Abb. 31: Überlebensraten nach der pT-Kategorie des residualtumorfreien Kollektives



#### 4.7.8. Überlebensraten nach der pT-Kategorie und den Lavageergebnissen:

Der Nachweis von Tumorzellen in der Spülflüssigkeit beeinflusste die Fünf-Jahres-Überlebensrate deutlich. War die Lavage I positiv bei einem pT1-Tumor (n=15), lag sie bei 26,7% ( $\pm 22\%$ ), bei negativem Ergebnis (n=45) bei 54,4% ( $\pm 16\%$ ). Bei positivem Lavageergebnis auch in der Lavage II (n=15), lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 20% ( $\pm 20\%$ ), bei negativem Ergebnis bei 56,2% ( $\pm 16\%$ ).

Bei einem pT2-Tumor mit positiver Lavage I (n=62) zeigte sich eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 26,4% ( $\pm 11\%$ ), bei einem negativen Ergebnis (n=106) eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 41,7% ( $\pm 10\%$ ). Bezüglich der Lavage II bei pT2-Tumor lag bei positivem Ergebnis (n=56) eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 26,2% ( $\pm 12\%$ ), bei negativem Ergebnis (n=112) von 41% ( $\pm 9,4\%$ ) vor.

Die schlechtesten Überlebensraten zeigten sich bei einem pT3-Tumor. Bei positiver Lavage I (n=27) lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 9,9% ( $\pm 12\%$ ), bei negativer (n=14) bei 31,3% ( $\pm 27\%$ ).

Bei 24 positiven Lavage II Ergebnissen des pT3-Tumors zeigt sich seine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 8,3% ( $\pm 11\%$ ), bei negativem Ergebnis (n=17) eine von 30,3% ( $\pm 25\%$ ) (Abb. 32 +Abb. 33).

Die mediane Überlebenszeit lag mit 5,7 Jahren bei den pT1-Tumoren mit negativem Lavageergebnis I und II am höchsten, mit 1,0 Jahren war sie bei den pT3-Tumoren mit positivem Ergebnis in der Lavage I und II am niedrigsten (Tab. 9).

Tab. 9: *Mediane Überlebenszeiten in Jahren in Abhängigkeit zu der pT-Kategorie und den Lavageergebnissen des residuumtumorfreien Kollektives*

	Lavage I		Lavage II	
	positiv	negativ	positiv	negativ
pT1	1,2	5,7	1,2	5,7
pT2	1,1	3,7	1,1	3,7
pT3	1,0	1,2	1,0	1,2

Abb. 32: *Überlebensraten in Lavage I in Korrelation zur pT-Kategorie des residuumtumorfreien Kollektives*

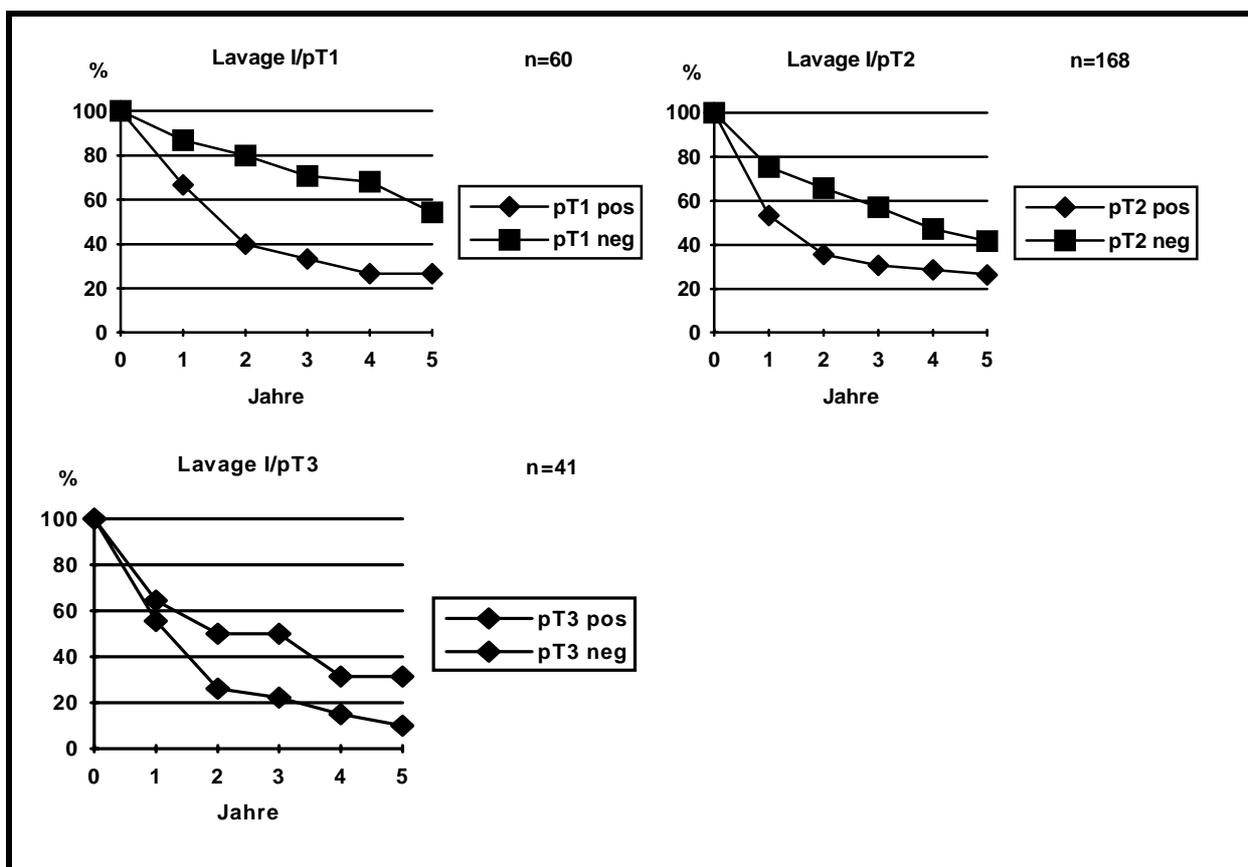
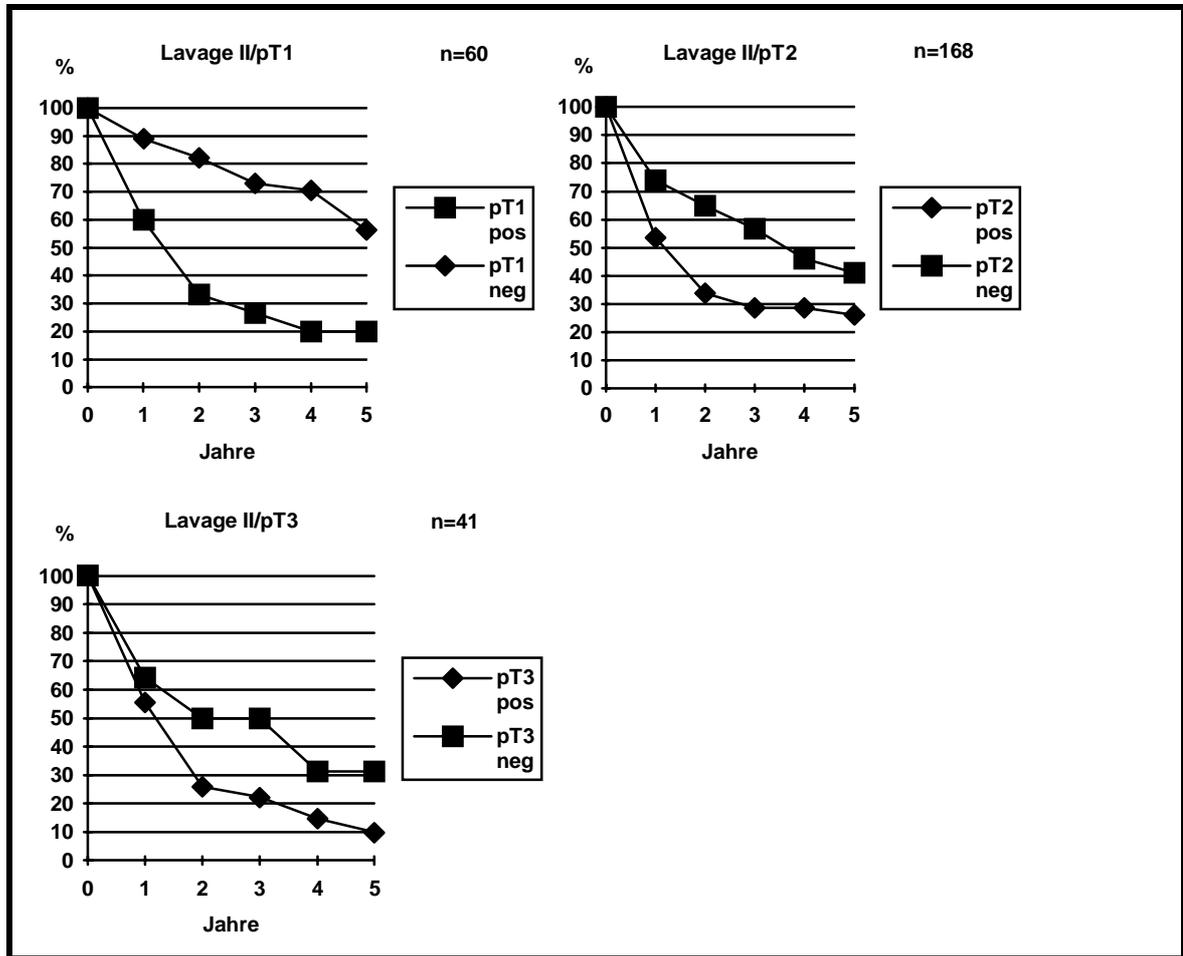


Abb. 33: Überlebensraten in **Lavage II** in Korrelation zur pT-Kategorie des residuumtumorfreien Kollektives



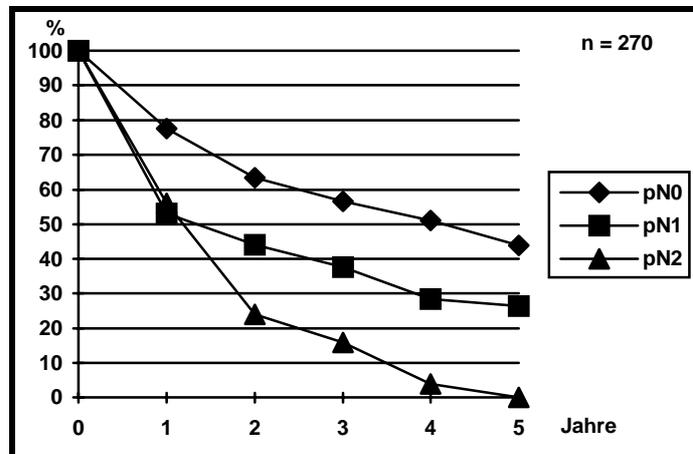
#### 4.7.9. Überlebensraten und pN-Kategorie:

Aussagen bezüglich der pN-Kategorie liegen bei 270 von den 279 residuumtumorfreien Patienten vor (97%).

In Relation gesetzt zu den kumulativen Überlebensraten zeigt sich eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 43,8% ( $\pm 8\%$ ) bei den 178 Patienten mit einem pN0-Tumor (65,9%). Von den Patienten mit einem pN1-Tumor ( $n=67$ , 24%) überlebten gut ein Viertel (26%  $\pm 11,5\%$ ) fünf Jahre, von den Patienten im pN2-Stadium ( $n=25$ , 9%) keiner. Die Vier-Jahres-Überlebensrate war mit 4% ( $\pm 7,8\%$ ) sehr niedrig. Dieser Unterschied wurde erst zwei Jahre nach der Operation manifest. Nach einem Jahr lebten prozentual mehr Patienten mit N2-Tumoren (56%) als mit N1-Tumoren (53%).

Die mediane Überlebenszeit lag bei den pN0-Tumoren bei 4,2 Jahren, bei den pN1-Tumoren bei 1,1 Jahren und bei den pN2-Tumoren bei 1,1 Jahren (Abb. 34).

Abb. 34: Überlebensraten nach der pN-Kategorie des residualtumorfreien Kollektives



#### 4.7.10. Überlebensraten nach der pN-Kategorie und den Lavageergebnissen:

Wenn die Lymphknoten histologisch nicht befallen waren, die Lavage I aber positiv war (n=54, 30,3%), betrug die Fünf-Jahres-Überlebensrate 29,9% ( $\pm 13\%$ ). Bei negativem Ergebnis (n=124, 69,7%) war die Fünf-Jahres-Überlebensrate deutlich besser mit 49,9% ( $\pm 1,6\%$ ). Genauso eindrucksvoll ist der Unterschied der Fünf-Jahres-Überlebensraten der Lavage II je nach Zytologieergebnis: bei positiver Zytologie (n=51, 28,6%) lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 24,5% ( $\pm 12\%$ ), bei negative (n=127,7, 3%) bei 51,5% ( $\pm 9,6\%$ )

Ein positives Ergebnis in der Lavage I bei einem pN1-Tumor (n=36, 53,7%) zeigte eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 21,6% ( $\pm 13,9\%$ ), ein negatives Ergebnis (n=31, 46,3%) verbesserte die Überlebensrate auf 31,6% ( $\pm 18,8\%$ ). Bezüglich der positiven Lavage II (n=32, 47,8%) in diesem Tumorstadium lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 24,6% ( $\pm 15,4\%$ ), bei negativem Ergebnis (n=35, 52,2%) bei 27% ( $\pm 17\%$ ).

Bei positivem Ergebnis sowohl in der Lavage I als auch in der Lavage II lebten von den Patienten mit einem pN2 Tumor (n=14/12) schon im vierten Jahr keiner mehr, die Drei-Jahres-Überlebensrate lag dort in Lavage I bei 7,1% ( $\pm 13,8\%$ ), in Lavage II bei 8,3% ( $\pm 16\%$ ).

Bei negativem Ergebnis lag auch keine Fünf-Jahres-Überlebensrate mehr vor, die Vier-Jahres-Überlebensrate lag in Lavage I (n=11) bei 9,1% ( $\pm 17\%$ ), in Lavage II (n=13) bei 7,7% ( $\pm 14\%$ ) (Abb. 35 +Abb.36).

Überraschenderweise war die Überlebenszeit von Patienten mit Tumorzellnachweis in beiden Spülungen bei pN1-Tumoren kürzer (0,8 Jahre) als bei pN2-Tumoren (1Jahr). Die längste mediane Überlebenszeit von 5,7 Jahren wurde von dem pN0-Tumor mit negativer Lavage II erreicht (Tab.10).

Tab. 10: Mediane Überlebenszeiten in Jahren in Abhängigkeit zu der pN-Kategorie und den Lavageergebnissen

	Lavage I		Lavage II	
	positiv	negativ	positiv	negativ
pN0	1,9	4,9	1,4	5,7
pN1	0,8	2,5	0,8	2,3
pN2	1,0	1,5	1,0	1,3

Abb. 35: Überlebensraten in Lavage I in Korrelation zur pN-Kategorie des residuumtumorfreien Kollektives

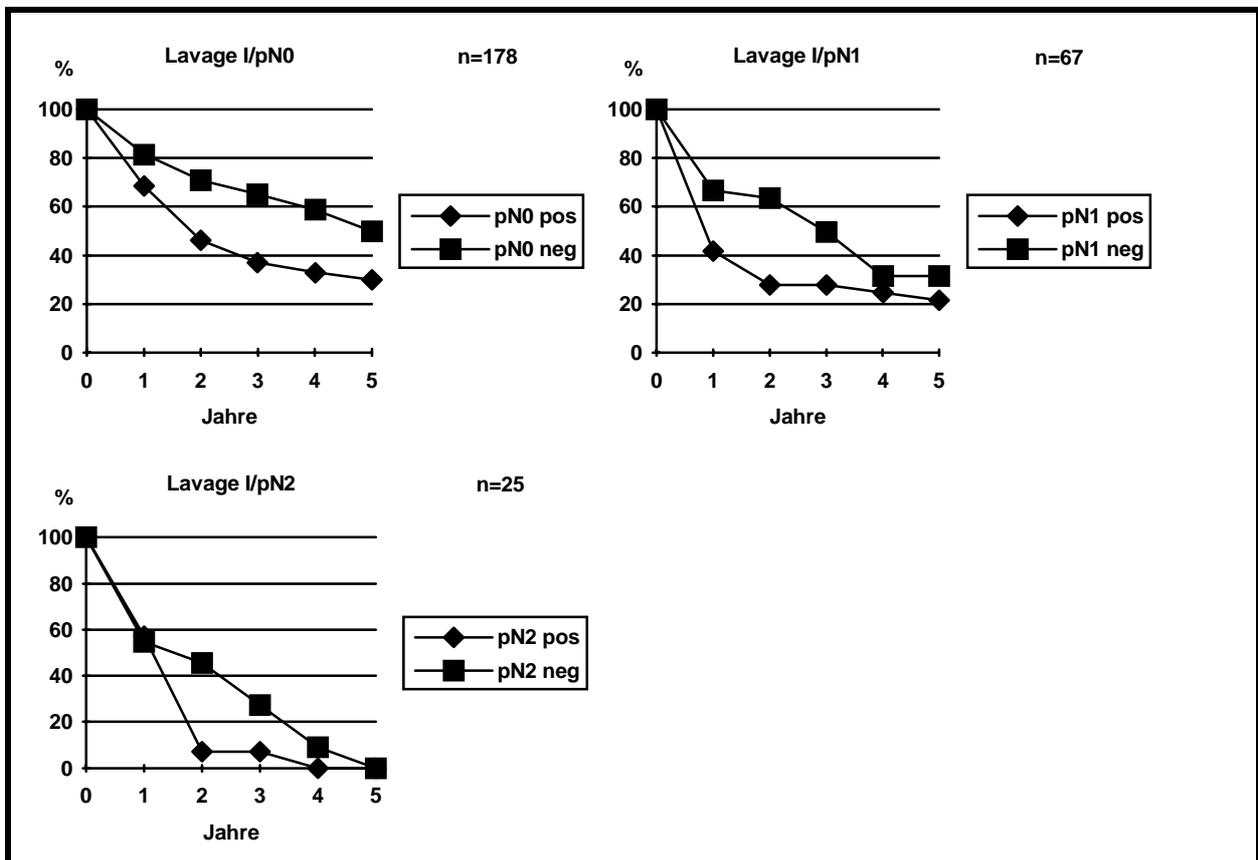
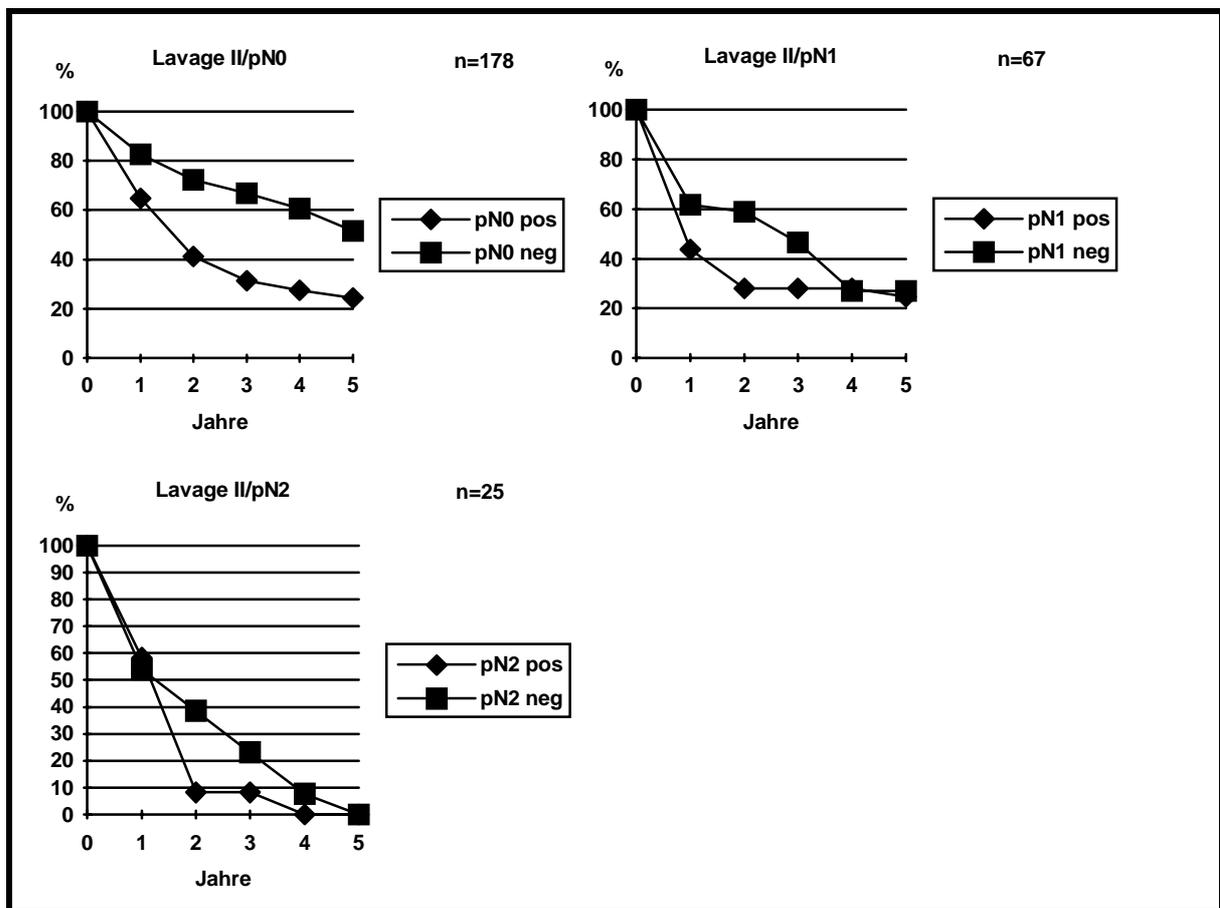


Abb. 36: Überlebensraten in **Lavage II** in Korrelation zur pN-Kategorie des residuumtumorfreien Kollektives



#### 4.8. Häufigkeit von Rezidiven und Metastasen:

Bei 240 von 279 residuumtumorfrei resezierten Patienten (92,8%) konnte untersucht werden, ob im weiteren Verlauf Metastasen oder Rezidive aufgetreten sind.

118 Patienten (45,6%) blieben rezidivfrei. Ein Lokalrezidiv trat bei 18 Patienten (6,9%) auf, metachrome Lymphknotenmetastasen bei 9 Patienten (3,5%). 5 Patienten (1,9%) entwickelten Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidive.

Fernmetastasen waren bei 68 Patienten aufgetreten (26,3%). 10 Patienten (3,9%) hatten ein Lokalrezidiv in Kombination mit Fernmetastasen. Lymphknoten- und Fernmetastasen traten bei 5 Patienten (1,9%) auf.

Die Kombination von Fernmetastasen, Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidiv wurde bei 4 Patienten (1,5%) festgestellt. Bei 3 Patienten (1,2%) konnte der Manifestationsort nicht angegeben werden und wurde als generelle Progression beschrieben (Tab.11).

Wenn die zeitliche Reihenfolge der Rezidive und/oder Metastasen nicht benannt werden konnte, wurden Kombinationen berechnet.

Tab.11: Häufigkeit der aufgetretenen Rezidive/Metastasen im R0-Kollektiv (n=240)

	Häufigkeit	Prozent
kein Rezidiv	118	45,6
Lokalrezidiv	18	6,9
Lymphknotenmetastase	9	3,5
Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastasen	5	1,9
Fernmetastasen	68	26,3
Lokalrezidiv und Fernmetastasen	10	3,9
Lymphknoten- und Fernmetastasen	5	1,9
Lokalrezidiv,Lymphknoten- und Fernmetastasen	4	1,5
generelle Progression	3	1,2
Gesamt	240	100

#### 4.8.1. Auftreten von Rezidiven und Metastasen in Korrelation zu der Zytologie vor Resektion:

Als Grundlage dienten die 240 R0-resezierten Patienten. Es lagen 97 positive Zytologien und 143 negative Zytologien in der Spülflüssigkeit vor Resektion vor. Die jeweiligen Prozentangaben ergeben sich aus dem Bezug zu den 97 bzw. 143 Patienten.

39 (40,2%) der "positiven" Patienten blieben rezidiv- und metastasenfrei wie auch 79 (55,2%) der "negativen" in Lavage I.

Fernmetastasen zeigten sich bei 32 (33%) positiven und bei 36 (25,2%) Zytologien (Tab.12).

Rezidive und Lymphknotenmetastasen traten bei 59,8% bei positiver Zytologie vor Resektion auf (58 von 97 Patienten), bei negativer Zytologie nur in 44,8% der Fälle (64 von 143 Patienten). Es zeigt sich eine statistische Signifikanz mit  $p < 0,05$ .

Bezüglich des Rezidivrisikos bei positiver Zytologie ist dieses signifikant erhöht gegenüber der negativen Zytologie vor Resektion, das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 1,1 und 3,1 (untere und obere Grenze).

Fernmetastasen auch in Kombination mit Lokalrezidiven/Lymphknotenmetastasen traten bei 45,4% bei positiver Zytologie vor Resektion auf (44 von 97 Patienten), bei negativer Zytologie nur in 30,1% der Fälle (43 von 143 Patienten). Es zeigt sich eine statistische Signifikanz mit  $p < 0,05$ .

Bezüglich des Fernmetastasenrisikos bei positiver Zytologie ist dieses signifikant erhöht gegenüber der negativen Zytologie vor Resektion, das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 1,1 und 3,3 (untere und obere Grenze).

Tab.12: *Rezidive/Metastasen im residualtumorfreien Kollektiv (n=240) in Korrelation zur Zytologie vor Resektion.*

	<b>Zytologie vor Resektion</b>	
	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>
<b>kein Rezidiv</b>	39 (40,2%)	79 (55,2%)
<b>Lokalrezidiv</b>	7 (7,2%)	11 (7,7%)
<b>Lymphknotenmetastasen</b>	3 (3,1%)	6 (4,2%)
<b>Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastasen</b>	3 (3,1%)	2 (1,4%)
<b>Fernmetastasen</b>	32 (33%)	36 (25,2%)
<b>Lokalrezidiv und Fernmetastasen</b>	8 (8,2%)	2 (1,4%)
<b>Lymphknoten- und Fernmetastasen</b>	3 (3,1%)	2 (1,4%)
<b>Lokalrezidiv ,Lymphknoten- und Fernmetastasen</b>	1 (1%)	3 (2,1%)
<b>generelle Progression</b>	1 (1%)	2 (1,4%)
<b>Gesamt n=240</b>	97	143

#### 4.8.2. Auftreten von Rezidiven und Metastasen in Korrelation zu der Zytologie nach Resektion:

Von den 240 R0-resezierten Patienten hatten 87 eine positive Zytologie, 153 eine negative Zytologie nach Resektion.

Bei 35 (40,2%) Patienten mit positiven, 83 (54,2%) mit negativen Zytologien traten keine Rezidive auf.

Trotz nachgewiesener tumorfreier Spülflüssigkeit entwickelten sich bei 40 (26,1%) Patienten Fernmetastasen gegenüber 28 (32,2%) Patienten mit positiver Zytologie in Lavage II (Tab.13).

44,8% der Patienten mit positiver Zytologie nach Resektion hatten alleinige Fernmetastasen oder auch in Kombination mit Lymphknotenmetastasen und/oder Lokalrezidiven (39 Patienten von 87). 31,4% der Patienten mit negativer Lavage hatten auch Fernmetastasen (48

Patienten von 153). Es besteht eine statistische Signifikanz des Auftretens von Fernmetastasen bei positiver Lavage nach Resektion mit  $p < 0,05$ .

Das Fernmetastasenrisiko ist bei positiver Zytologie signifikant erhöht gegenüber der negativen Zytologie nach Resektion, das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 1,0 und 3,1 (untere und obere Grenze).

*Tab.13: Rezidive/Metastasen im residualtumorfreen Kollektiv (n=240) in Korrelation zur Zytologie nach Resektion*

	<b>Zytologie nach Resektion</b>	
	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>
<b>kein Rezidiv</b>	35 (40,2%)	83 (54,2%)
<b>Lokalrezidiv</b>	7 (8%)	11 (7,2%)
<b>Lymphknotenmetastasen</b>	3 (3,4%)	6 (3,9%)
<b>Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastasen</b>	2 (2,3%)	3 (2%)
<b>Fernmetastasen</b>	28 (32,2%)	40 (26,1%)
<b>Lokalrezidiv und Fernmetastasen</b>	7 (8%)	3 (2%)
<b>Lymphknoten- und Fernmetastasen</b>	3 (3,4%)	2 (1,3%)
<b>Lokalrezidiv, Lymphknoten- und Fernmetastasen</b>	1 (1,1%)	3 (2%)
<b>generelle Progression</b>	1 (1,1%)	2 (1,3%)
<b>Gesamt n=240</b>	87	153

#### **4.8.3. Rezidive und Metastasen in Korrelation zu der UICC-Stadieneinteilung:**

236 Patienten des residualtumorfreien Kollektives werden bezüglich der vorliegenden Stadieneinteilung untersucht.

136 Patienten befinden sich im Stadium I, 44 im Stadium II, 45 Patienten im Stadium IIIA, 9 Patienten im Stadium IIIB und 2 im Stadium IV. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtmenge in den jeweiligen Stadien (Tab. 14).

##### **4.8.3. a) Stadium I:**

Im Stadium I trat bei 85 (62,2%) Patienten kein Rezidiv auf, 9 (6,7%) hatten ein Lokalrezidiv, 3 (2,2%) metachrome Lymphknotenmetastasen. 31 (23%) Patienten hatten Fernmetastasen.

##### **4.8.3 b) Stadium II:**

Im Stadium II trat bei 18 (40,9%) Patienten kein Rezidiv auf, 3 (6,8%) hatten ein Lokalrezidiv, 3 (2,2%) Patienten Lymphknotenmetastasen, 2 (4,5%) ein Lokalrezidiv als auch Lymphknoten, 10 (22,7%) Patienten wiesen Fernmetastasen auf, 4 (9,1%) Patienten hatten sowohl ein Lokalrezidiv wie auch nachgewiesene Fernmetastasen.

##### **4.8.3. c) Stadium IIIA:**

Im Stadium IIIA war nur noch bei 13 (28,9%) Patienten kein Rezidiv nachzuweisen, 5 (11,1%) hatten ein Lokalrezidiv, 2 (4,4%) Lymphknotenmetastasen. Keiner hatte ein Lokal- in Kombination mit Lymphknotenmetastasen, 20 (44,4%) Patienten hatten Fernmetastasen, 4 (8,9%) sowohl ein Lokalrezidiv wie auch nachgewiesene Fernmetastasen.

##### **4.8.3. d) Stadium IIIB:**

Bei einem (11,1%) Patienten trat kein Rezidiv auf, ein (11,1%) Patient hatte ein Lokalrezidiv, 3 (33,3%) Patienten hatten Fernmetastasen und 4 (44,4%) Patienten hatten sowohl Lymphknoten- wie auch Fernmetastasen. Die anderen Kombinationen werden nicht beschrieben.

#### 4.8.3. e) Stadium IV:

Im Stadium IV befinden sich lediglich 2 (100%) Patienten, die beide Fernmetastasen aufwiesen.

Insgesamt ist erkennbar, daß mit höherem Tumorstadium die Anzahl der rezidivfreien Patienten abnimmt, dafür aber die beobachtete Anzahl der aufgetretenen Fernmetastasen zunimmt.

*Tabelle 14: Rezidive/Metastasen im residualtumorfreien Kollektiv (n=236) in Korrelation zu der UICC-Stadieneinteilung*

<b>Stadium</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IV</b>
<b>Rezidiv/Metastasen</b>					
<b>kein</b>	85 (62,2%)	18 (40,9)	13 (28,9%)	1 (11,1%)	0
<b>Lokalrezidiv</b>	9 (6,7%)	3 (6,8%)	5 (11,1%)	1 (11,1%)	0
<b>Lymphknotenrez.</b>	3 (2,2%)	3 (6,8%)	2 (4,4%)	0	0
<b>Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastase</b>	3 (2,2%)	2 (4,5%)	0	0	0
<b>Fernmetastasen.</b>	31 (23%)	10 (22,7%)	20 (44,4%)	3 (33,3%)	2 (100%)
<b>Lokalrezidiv und Fernmetastasen</b>	2 (1,5%)	4 (9,1%)	4 (8,9%)	0	0
<b>Lymphknoten- und Fernmetastasen</b>	0	0	1 (2,2%)	4 (44,4%)	0
<b>Lokalrezidiv Lymphknoten- und Fernmetastasen</b>	1 (0,7%)	3 (6,8%)	0	0	0
<b>generelle Progression</b>	2 (1,5%)	1 (2,3%)	0	0	0
<b>Gesamt n=236</b>	136	44	45	9	2

#### **4.8.4. Rezidive und Metastasen in Abhängigkeit zur Zytologie vor Resektion und der Stadieneinteilung nach UICC:**

Zu 236 R0-Patienten mit Rezidiv/Metastasen (91,1%) wurden Angaben bezüglich der Stadieneinteilung und der Zytologie vor Resektion gemacht.

Im Stadium I lagen insgesamt 38 positive und 98 negative Zytologien in der Lavage I vor.

Im Stadium II lagen sowohl 22 negative als auch 22 positive Zytologien vor, im Stadium IIIA 28 positive und 17 negative, im Stadium IIIB 6 positive und 3 negative Zytologien. Im Stadium IV gab es jeweils eine positive und negative Zytologie.

##### **4.8.4. a) Stadium I:**

38 Patienten im Stadium I hatten einen positiven Tumorzellnachweis in der Spülflüssigkeit I, 98 einen negativen.

Trotz positive Zytologie vor Resektion wiesen 22 (56,8%) der Patienten kein Rezidiv auf, wie auch 63 (64,3%) Patienten mit negativer Zytologie.

Dennoch entwickelten immerhin 22 Patienten (22,4%) mit negativer Zytologie vor Resektion Fernmetastasen schon im Stadium I (Tab. 15).

##### **4.8.4. b): Stadium II:**

Jeweils 22 Patienten hatten im Stadium II eine positive bzw. negative Zytologie vor Resektion.

Davon entwickelten 8 (36,4%) Patienten ein Rezidiv bei positiver Zytologie, bei negativen Zytologie in 10 (45,5%) der Fälle.

Fernmetastasen traten bei 5 (22,7%) Patienten sowohl der positiven als auch der negativen Zytologien auf (Tab. 16).

##### **4.8.4. c) Stadium IIIA:**

Im Stadium IIA fanden sich insgesamt 28 positive und 17 negative Zytologien.

Es konnte bei Tumorzellnachweis in der Spülflüssigkeit bei 7 (25%) Patienten kein Rezidiv beobachtet werden, bei 8 (35,3%) Patienten auch nicht bei negativer Lavage.

Bei positiver Zytologie traten bei 14 (50%) Patienten Fernmetastasen auf, bei Patienten mit negativer Lavage bei 6 (35,3%) Patienten (Tab. 17).

Korreliert man die Ergebnisse der Rezidive der positiven und negativen Lavage vor Resektion mit den Tumorstadien I, II und IIIA, so findet sich in allen drei Stadien eine höhere Rezidivhäufigkeit bei positiver Zytologie.

Es findet sich allerdings keine Signifikanz mehr mit  $p=0,4$  im Stadium I,  $p=0,5$  im Stadium II und  $p=0,5$  im Stadium IIIA.

Das Rezidivrisiko bei positiver Zytologie in Korrelation mit den Tumorstadien ist nicht signifikant erhöht, das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 0,6 und 3,0 im Stadium I, im Stadium II zwischen 0,4 und 4,9 und im Stadium IIIA zwischen 0,4 und 6,1 (untere und obere Grenzen).

In den Stadien Tumorstadien I,II und IIIA findet sich eine steigende Fernmetastasenhäufigkeit bei positiver Zytologie. Im Stadium IIIA besteht eine deutliche Erhöhung des Auftretens von Fernmetastasen, 64,3% (18 von 28 Patienten) der Patienten mit positiver Lavage entgegen 41,2% (7 von 17 Patienten) mit negativer Lavage.

Es findet sich allerdings weder Signifikanz im Stadium I/II noch im Stadium IIIA ( $p=0,8$  im Stadium I,  $p=0,8$  im Stadium II und  $p=0,1$  im Stadium IIIA).

Das Fernmetastasenrisiko bei positiver Zytologie in Korrelation mit den Tumorstadien ist nicht signifikant erhöht, das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 0,5 und 2,7 im Stadium I, im Stadium II zwischen 0,3 und 4,1 und im Stadium IIIA zwischen 0,8 und 8,7 (obere und untere Grenzen).

Es besteht keine Signifikanz zwischen dem Auftreten von lokoregionären Rezidiven und der Zytologie weder vor noch nach Resektion.

#### **4.8.5. Rezidive und Metastasen in Abhängigkeit zur Zytologie nach Resektion und der Stadieneinteilung nach UICC:**

Im Stadium I lagen insgesamt 33 positive und 103 negative Zytologien nach Resektion vor.

Im Stadium II lagen 23 negative und 21 positive Zytologien vor, im Stadium IIIA 24 positive und 21 negative, im Stadium IIIB 6 positive und 3 negative Zytologien. Im Stadium IV gab es jeweils eine positive/negative Zytologie.

Bei einem Patienten trat trotz positiver Zytologie kein Rezidiv auf.

#### **4.8.5. a) Stadium I:**

Insgesamt hatten 32 Patienten im Stadium I eine positive Zytologie, 103 hatten eine negative.

Es trat bei 18 (56,3%) Patienten mit positiver Zytologie nach Resektion kein Rezidiv auf, auch nicht bei 66 (64,1%) Patienten mit negativem Ergebnis.

Dennoch entwickelten 23 (22,3%) der Patienten mit negativer Zytologie Fernmetastasen, bei positiver waren es 8 (25%) Patienten (Tab. 15).

#### **4.8.5. b) Stadium II:**

Im Stadium II hatten insgesamt 21 Patienten eine positive und 23 Patienten eine negative Zytologie.

8 (38,1%) Patienten mit positiver und 10 (43,5%) mit negativer Zytologie hatten im weiteren Verlauf kein Rezidiv.

Fernmetastasen waren jeweils bei 5 Patienten mit positiver (23,8%) und mit negativer (21,7%) Zytologie nachweisbar.

Ein Lokalrezidiv trat bei 3 (14,3%) Patienten mit positiver Zytologie auf (Tab. 16).

#### **4.8.5. c) Stadium IIIA:**

Eine positive Zytologie fand sich bei 24 Patienten, eine negative war bei 21 Patienten zu erheben.

6 (25%) Patienten mit positiver Zytologie und 7 (33,3%) mit negativer wiesen kein Rezidiv auf. Ein Lokalrezidiv trat bei einem (4,2%) Patienten mit positiver und bei 4 (19%) mit negativer Zytologie auf.

Fernmetastasen waren bei 11 (45,6%) Patienten mit positiver und auch bei 9 (42,9%) Patienten mit negativer Zytologie aufgetreten (Tab. 17).

Bezogen auf die Tumorstadien I, II und IIIA findet sich in Stadium I eine gering höhere Fernmetastasenhäufigkeit bei positiver Zytologie als bei der negativen (28,1%/24,3%).

Etwa gleich liegt die Häufigkeit des Auftretens von Fernmetastasen bei der positiven/negativen Zytologie nach Resektion bei 38,1%/39,1%.

Bei 62,5% (15 Patienten von 24) der positiven Zytologien treten Fernmetastasen auf, auch bei 47,6% (10 von 21 Patienten) der negativen Zytologien.

Es findet sich keine Signifikanz mit  $p=0,6$  im Stadium I,  $p=0,9$  im Stadium II und  $p=0,3$  im Stadium IIIA.

Das Fernmetastasenrisiko bei positiver Zytologie nach Resektion in Korrelation mit den Tumorstadien ist nicht signifikant erhöht, das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 0,5 und 3,0 im Stadium I, im Stadium II zwischen 0,3 und 3,2 und im Stadium IIIA zwischen 0,5 und 6,0 (obere und untere Grenzen).

Es findet sich auch keine Signifikanz mehr bezüglich der Rezidivhäufigkeit bei positiver Zytologie (p=0,4 im Stadium I, p=0,7 im Stadium II und p=0,5 im Stadium IIIA).

Das Rezidivrisiko bei positiver Zytologie nach Resektion in Korrelation mit den Tumorstadien ist nicht signifikant erhöht, das 95%-Konfidenzintervall liegt im Stadium I zwischen 0,6 und 3,1, im Stadium II zwischen 0,4 und 4,2 und im Stadium IIIA zwischen 0,4 und 5,5 (obere und untere Grenzen).

Es besteht keine signifikante stadienabhängige Relevanz zwischen lokoregionären Rezidiven und den Tumorstadien weder vor noch nach Resektion.

*Tabelle 15: Rezidive/Metastasen im residualtumorfreien Kollektiv (n=236) in Abhängigkeit zur Zytologie vor und nach Resektion im Stadium I:*

<b>Zytologie vor Resektion</b>	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>	<b>Zytologie nach Resektion</b>	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>
<b>kein Rezidiv</b>	22 (56,8%)	63 (64,3%)	<b>kein Rezidiv</b>	19 (56,3%)	66 (64,1)
<b>Lokalrezidiv</b>	3 (8,1%)	6 (6,1%)	<b>Lokalrezidiv</b>	3 (9,4%)	6 (5,8%)
<b>Lymphknotenrezidiv</b>	0	3 (3,1%)	<b>Lymphknotenrezidiv</b>	0	3 (2,9%)
<b>Lokal- und Lymphknotenrezidiv</b>	3 (8,1%)	0	<b>Lokal- und Lymphknotenrezidiv</b>	2 (6,3%)	1 (1%)
<b>Fernmetastasen.</b>	9 (24,3%)	22 (22,4%)	<b>Fernmetastasen</b>	8 (25%)	23 (22,3%)
<b>Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasen</b>	0	0	<b>Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasen</b>	0	0
<b>Lokalrezidiv und Fernmetastasen</b>	1 (2,7%)	1 (1%)	<b>Lokalrezidiv und Fernmetastasen</b>	1 (3,1%)	1 (1%)
<b>Lokal/Lymphknoten-rezidiv und Fernmetastasen</b>	0	1 (1%)	<b>Lokal/Lymphknoten-rezidiv und Fernmetastasen</b>	0	1 (1%)
<b>generelle Progression</b>	0	2 (2%)	<b>generelle Progression</b>	0	2 (1,9%)
<b>Gesamt n=236</b>	38 (100%)	98 (100%)		33 (100%)	103 (100%)

Tabelle 16: Rezidive/Metastasen im residualtumorfreien Kollektiv  
(n=236) in Abhängigkeit zur Zytologie vor und nach Resektion im Stadium II:

<b>Zytologie vor Resektion</b>	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>	<b>Zytologie nach Resektion</b>	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>
<b>kein Rezidiv</b>	8 (36,4)	10 (45,5%)	<b>kein Rezidiv</b>	8 (38,1%)	10 (43,5%)
<b>Lokalrezidiv</b>	3 (13,6%)	0	<b>Lokalrezidiv</b>	3 (14,3%)	0
<b>Lymphknotenrezidiv</b>	1 (4,5%)	2 (9,1%)	<b>Lymphknotenrezidiv</b>	1 (4,8%)	2 (8,7%)
<b>Lokal- und Lymphknotenrezidiv</b>	0	2 (9,1%)	<b>Lokal- und Lymphknotenrezidiv</b>	0	2 (8,7%)
<b>Fernmetastasen</b>	5 (22,7%)	5 (22,7%)	<b>Fernmetastasen</b>	5 (23,8%)	5 (21,7%)
<b>Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasen</b>	0	0	<b>Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasen</b>	0	0
<b>Lokalrezidiv und Fernmetastasen</b>	3 (13,6%)	1 (4,5%)	<b>Lokalrezidiv und Fernmetastasen</b>	2 (9,5%)	2 (8,7%)
<b>Lokal/Lymphknoten-rezidiv und Fernmetastasen</b>	1 (4,5%)	2 (9,1%)	<b>Lokal/Lymphknoten-rezidiv und Fernmetastasen</b>	1 (4,8%)	2 (8,7%)
<b>generelle Progression</b>	1 (4,5%)	0	<b>generelle Progression</b>	1 (4,8%)	0
<b>Gesamt n=236</b>	22 (100%)	22 (100%)		21 (100%)	23 (100%)

*Tabelle 17: Rezidive/Metastasen im residualtumorfreien Kollektiv (n=236) in Abhängigkeit zur Zytologie vor und nach Resektion im Stadium IIIA:*

<b>Zytologie vor Resektion</b>	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>	<b>Zytologie nach Resektion</b>	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>
<b>kein Rezidiv</b>	7 (25%)	6 (35,3%)	<b>kein Rezidiv</b>	6 (25%)	7 (33,3%)
<b>Lokalrezidiv</b>	1 (3,6%)	4 (23,5%)	<b>Lokalrezidiv</b>	1 (4,2%)	4 (19%)
<b>Lymphknotenrezidiv</b>	2 (7,1%)	0	<b>Lymphknotenrezidiv</b>	2 (8,3%)	0
<b>Lokal- und Lymphknotenrezidiv</b>	0	0	<b>Lokal- und Lymphknotenrezidiv</b>	0	0
<b>Fernmetastasen</b>	14 (50%)	6 (35,3%)	<b>Fernmetastasen</b>	11 (45,8%)	9 (42,9%)
<b>Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasen</b>	0	1 (5,9%)	<b>Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasen</b>	0	1 (4,8%)
<b>Lokalrezidiv und Fernmetastasen</b>	4 (14,3%)	0	<b>Lokalrezidiv und Fernmetastasen</b>	4 (16,7%)	0
<b>Lokal/Lymphknoten-rezidiv und Fernmetastasen</b>	0	0	<b>Lokal/Lymphknoten-rezidiv und Fernmetastasen</b>	0	0
<b>generelle Progression</b>	0	0	<b>generelle Progression</b>	0	0
<b>Gesamt n=236</b>	28 (100%)	17 (100%)		24 (100%)	21 (100%)

## **5. Diskussion:**

Die intraoperative Pleuralavage bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom wurde vor etwa vierzig Jahren zum ersten Mal durchgeführt. 1958 begannen Spjut et al., Lavageflüssigkeit, die nach abgeschlossener Lungenoperation gewonnen wurde, auf Tumorzellen zu untersuchen. Er fand sie in 32,7% der Fälle. Es wurde allerdings noch keine prognostische Relevanz untersucht [114].

Eagan et al. wies 1984 erneut Tumorzellen beim Bronchialkarzinom (n=135) in der intraoperativen Pleuralavage nach. Auch hier wurde die Lavageflüssigkeit nach dem operativen Eingriff gewonnen, dieses Mal wurde sie aber auch auf weitere Übereinstimmungen mit verschiedenen Merkmalen untersucht. Tumorzellen konnten bei 8,9% (12 Patienten) nachgewiesen werden. In diesen Fällen zeigte sich eine Häufung des histologischen Types Adenokarzinom, sowie des pTNM-Stadiums III und des Lymphknotenstatus pN2 [30].

1989 untersuchten Kondo et al. 230 Zytologien, die intraoperativ bei Bronchialkarzinompatienten gewonnen wurden. Dabei wurde eine Lavage direkt nach Thorakotomie durchgeführt. 7% (entsprechend 16 Patienten) wiesen positive Zytologien auf. Dieses Ergebnis korrelierte mit der mikroskopisch nachgewiesenen pleuralen Infiltration (auch nur der Visceralis) und der lymphatischen Ausbreitung. So wurde angenommen, daß bei positiver Zytologie vor Manipulation am Lungenparenchym durchaus Rückschlüsse gezogen werden könnten auf die Ausbreitung der Tumorzellen in den Pleuraraum, die lymphatische Ausbreitung sowie auf die postoperative Überlebensraten [58].

Eine prospektive Studie von Buhr et al. unterstützte 1989 diese These. 59 Bronchialkarzinompatienten unterzogen sich einer Thorakotomie. Vor und nach dem Eingriff an dem Lungenparenchym wurde eine Pleuralavage zur Zytologiegewinnung durchgeführt. In den Präparaten vor Resektion fanden sich 45,8% (27 Patienten) positive Zytologien, bei 23 Patienten (38,9%) nach Resektion. Eine zusätzliche Untersuchung bezüglich der Stadieneinteilung zeigte, daß von den 38 Patienten im Stadium I 15 Patienten (39,5%) eine positive Zytologie aufwiesen. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate war bei positivem Ergebnis bezüglich der Tumorzellen im Stadium I signifikant reduziert: bei positiver Zytologie 39,9%, bei negativer Zytologie 97,4% ( $p < 0,01$ ). Diese Ergebnisse wiesen darauf hin, daß eine positive Lavage mit dem Vorliegen eines pT4-Stadiums korrelieren würde [8].

1990 führten Buhr et al. die Pleuralavagen vor und nach Resektion fort. Es unterzogen sich 59 Patienten mit Bronchialkarzinom einer Thorakotomie sowie als Kontrollgruppe 21 Patienten mit einer nicht-neoplastischen Lungenerkrankung. Die Kontrollgruppe wies weder vor noch nach Resektion Tumorzellen auf. Insgesamt fanden sich bei 29 Patienten (30%) der

Tumorpatienten positive Zytologien, 27 (28%) davon hatten ein positives Ergebnis in der Lavage I vor Resektion, 23 (24%) auch in der Lavage II nach Resektion. 2 (2%) Patienten hatten ein positives Ergebnis nur in der Lavage II.

40% der Bronchialkarzinompatienten im Stadium I hatten eine positive Zytologie, die Zwei-Jahres-Überlebensrate lag in dieser Gruppe bei 40%. Diese war im Gegensatz zu der negativen Zytologie im Stadium I signifikant verringert, dort lag die Zwei-Jahres-Überlebensrate bei 97% [10].

1993 untersuchten Kondo et al. erneut Pleuralavageflüssigkeit, die vor jeglicher Manipulation an dem Lungenparenchym gewonnen wurde. 467 Patienten mit Bronchialkarzinom ohne oder geringer pleuraler Beteiligung wurden operiert. Dennoch wurden Tumorzellen bei 42 (9%) Patienten nachgewiesen. Die Drei-Jahres-Überlebensrate war bei positiver Zytologie deutlich reduziert mit 22,9% gegenüber 68,7% bei negativem Ergebnis. So zeigte sich bei positivem Nachweis von Tumorzellen eine dem Tumorstadium IIIB oder IV entsprechende Überlebensrate [59].

Buhr et al. untersuchte 1994 eine größere Gruppe von Bronchialkarzinompatienten (n=319). Wie auch zuvor wurde eine Pleuralavage vor und nach Resektion gewonnen. In Lavage I fand sich bei 122 (38,2%) Patienten ein positives Ergebnis, in Lavage II bei 94 (29,4%) Patienten. In 9 (2,8%) Fällen war die Lavage nur in II positiv.

Die Zuordnung zu den Tumorstadien zeigte, daß Tumorzellen bei 44 (28,6%) Patienten von 154 im Stadium I gefunden wurden, bei 20 (34,5%) von 58 Patienten im Stadium II, 59 (61,5%) von 96 Patienten im Stadium III und 8 (72,7%) von 11 Patienten im Stadium IV. Die höhere Anzahl der positiven Zytologien in höheren Tumorstadien war signifikant.

Bezüglich der Fünf-Jahres-Überlebensrate zeigte sich ein signifikantes Ergebnis schon im Stadium I: bei positiver Zytologie lag diese bei 22,1%, bei negativer bei 64,3% [11].

Eine Erweiterung auf 342 Patienten wurde von Buhr et al. 1996 beschrieben. Bei 132 (38,6%) Patienten fanden sich positive Zytologien in Lavage I, bei 99 (28,9%) in Lavage II. In 9 (2,6%) Fällen war die Lavage nur in II positiv. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag im Stadium I bei positiver Zytologie bei 25,9%, bei negativer Lavage bei 69,2% [12].

Okada et al. untersuchten 1999 482 Bronchialkarzinompatienten, die Pleuralavage wurde vor Resektion durchgeführt. 18 Patienten (3,7%) wiesen eine positive Zytologie auf, auffälligerweise nur bei Patienten mit Adenokarzinomen. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate war bei positiver Zytologie 14,6%, bei negativer 52,9%, entsprechend einem Ergebnis im Stadium IIIB (Resektionen wurden nur bei Patienten ohne pleuraler Beteiligung durchgeführt) [89].

In dieser fortgeführten retrospektiven Analyse der 337 Patienten mit Bronchialkarzinom, die an der Justus-Liebig-Universität Gießen/Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie zwischen dem 01.01.1986 und dem 29.12.1994 operiert und gespült und bis zum 30.06.1998 nachbeobachtet worden waren, wurde der Zusammenhang zwischen zytologischem Ergebnis vor und nach der Resektion und der Überlebensraten untersucht.

293 Patienten waren männlich (86,9%), 44 weiblich (13,1%), das Durchschnittsalter lag bei 61,7 Jahren. Diese Verteilung entspricht den Analysen des Statistischen Bundesamtes bezüglich des Bronchialkarzinoms und ist somit vergleichbar [115].

Am häufigsten erkrankten 195 (57,9%) der Patienten am Plattenepithelkarzinom, 94 (27,9%) am Adenokarzinom. Wie auch bei Drings und Wannemacher ist das Plattenepithelkarzinom bei Männern der vorrangige histologische Typ, während das Adenokarzinom bei den Frauen am häufigsten auftrat [29].

Bezüglich der pT, pN-Klassifikation waren 161 Patienten dem Stadium I zugeordnet (47,7%), 55 Patienten dem Stadium II (16,3%), 80 Patienten dem Stadium IIIA (23,7%), 27 dem Stadium IIIB (8%) und 14 dem Stadium IV (4,1%). Laack und Hossfeld beschreiben eine andere Stadienverteilung der Patienten bei Diagnose: etwa 23% im Stadium I und II, 44% im Stadium III und 33% im Stadium IV [62].

Es fanden sich in 44% der Fälle (149 Patienten) eine positive Zytologie vor Resektion, verglichen mit Kondo (9%) und Okada (3,7%) ein deutlich höherer Prozentsatz [59, 89]. Nach Resektion fand sich in 40% eine positive Zytologie, bei Kondo nur 7% [58].

Sowohl Kondo et al. wie auch Okada et al. berichteten über signifikante Verschlechterungen der Drei- bzw. Fünf-Jahres-Überlebensrate bei positiver Lavage I [59, 89]. Eine signifikante Verschlechterung der Überlebensraten zeigt sich im Gesamtkollektiv der 337 Patienten nach Aufteilung der Lavageergebnisse. Ist die Lavage I positiv, so besteht eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von nur 20%, ist sie negativ liegt sie bei 43,3% ( $p < 0,0001$ ).

Bei positiver Zytologie in Lavage II besteht eine signifikant niedrige Fünf-Jahres-Überlebensrate von 17,6% , bei negativer Zytologie liegt sie bei 43,7% ( $p < 0,0001$ ).

Fünf-Jahres-Überlebensraten werden stadienabhängig in der Literatur angegeben. So liegt sie im Stadium I zwischen 50 und 75%. im Stadium II zwischen 30 und 50%, im Stadium III zwischen 10 und 40%, im Stadium IV unter 5% [39, 62].

Buhr et al. zeigte einen relevanten Zusammenhang zwischen der Fünf-Jahres-Überlebensrate, dem Tumorstadium und dem Lavageergebnissen auf. Bei positivem Lavageergebnis im Stadium I sank die Fünf-Jahres-Überlebensrate auf 22,1%, entsprechend einer allgemeinen Überlebensrate des Stadium III [11]. Auch die Ergebnisse von Kondo et al, Okada et al.

zeigten signifikant verringerte Überlebensraten bei Patienten mit positiver Lavage I, die in einem pT1-Stadium operiert wurden [59, 89].

In dieser Arbeit ergeben sich folgende Ergebnisse: bei positiver Lavage I im Stadium I besteht eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 37,8% im Gegensatz zu einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 47,7% im Stadium I des Gesamtkollektives ( $p < 0,0001$ ).

Insgesamt besteht eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 34,4% im Stadium II, ist die Lavage I positiv liegt sie nur noch bei 20,2% ( $p = 0,03$ ).

Im Stadium IIIA liegt hier die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 13%, bei positiver Lavage I bei 9,7% ( $p = 0,03$ ).

Wir haben in dieser Arbeit erstmals den Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der Spülung und dem Auftreten von Rezidiven bzw. Metastasen untersucht. Die Nachbeobachtungszeit betrug bis zu 12 Jahren.

Zu 240 Patienten des residualtumorfreien Kollektiv konnten Angaben zu dem Auftreten von Rezidiven/Metastasen gemacht werden. Die Datenerfassung wurde zum Teil erschwert durch einen Wohnortwechsel/Arztwechsel der Patienten, so wie durch eine geringere Rückläuferzahl der verschickten Fragebögen.

118 Patienten blieben rezidiv/metastasenfrei. Benennt man auch Kombinationen, so trat bei insgesamt 122 Patienten (47,1%) ein Rezidiv auf, Fernmetastasen traten bei 87 Patienten (33,5%) auf, und ein lokoregionäres Rezidiv konnte bei 51 Patienten (19,6%) beobachtet werden.

In Korrelation zu den Zytologieergebnissen findet sich eine signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos bei positiver Zytologie sowohl vor als auch nach Resektion. Dies gilt für Rezidive, wie für metachrome Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen.

Korreliert man die Lavageergebnisse mit den Tumorstadien (I, II und IIIA) so zeigt sich ein Trend zum häufigeren Nachweis von Rezidiven und Metastasen, aber keine Signifikanz. Zusammenfassend liegt das Rezidiv- und Fernmetastasenrisiko der Zytologie-positiven Patienten deutlich über denen mit negativem Ergebnis, ohne daß eine prognostische Bedeutung der Tumorstadien statistisch gesichert werden konnte.

Untersucht man das residualtumorfreie Kollektiv weiter, so hatten insgesamt 109 Patienten (39%) eine positive Lavage I, 170 (60%) eine negative. Schirren et al. und Morton et al. beschreiben eine R0-Resektion in ca. 80% der Fälle, hier entspricht ein residualtumorfreies Kollektiv von 279 Patienten einem Prozentsatz von 82,7% [78, 105].

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate ist bei positiver Zytologie in der Lavage I deutlich verringert: 21%, gegenüber 42% bei den Patienten mit negativer Zytologie. Diese Ergebnisse sind identisch mit den Fünf-Jahres-Überlebensraten des Gesamtkollektives einschließlich der R1 und R2- Resektionen.

In Bezug zur pT-Kategorie zeigt sich bei dem residualtumorfremem Kollektiv folgendes: bei einem pT1-Tumor (n=60) ohne Infiltration der visceralen Pleura aber mit positiver Zytologie in Lavage I zeigte sich eine niedrigere Fünf-Jahres-Überlebensrate von 26,7%. War die Zytologie negativ, lag sie bei 54,4%. Bei einem pT2-Tumor mit Infiltration der visceralen Pleura und positiver Lavage I (n=62) war die Fünf-Jahres-Überlebensrate nicht wesentlich schlechter (26,4%), bei negativer Zytologie (n=106) war sie 41,7%. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten beim pT3-Tumor fallen erwartungsgemäß schlecht aus, bei positiver Lavage (9,9%) wie bei negativer (31,3%).

Demnach entspricht die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach positiver Zytologie bei Patienten mit pT1-Tumor der erwarteten Fünf-Jahres-Überlebensrate im Stadium III [39, 62].

Aufgeteilt nach der pN-Kategorie zeigt sich bei positiver Zytologie in der Lavage bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (n=54) eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 29,9%, bei negativer (n=124) liegt sie bei 49,9%. Bei Patienten mit pN1-Tumoren ist der Unterschied bei positiver Lavage I geringer: die Fünf-Jahres-Überlebensrate ist 21,6%, bei negativer 31,6%.

Die Drei-Jahres-Überlebensrate bei pN2-Tumoren (n=14) liegt bei positiver Lavage I bei 7,1%, bei negativer (n=11) bei 27,3%.

1958 wurde zum ersten Mal von Spjut et al. eine intraoperative Pleuralavage durchgeführt und die Lavageflüssigkeit auf Tumorzellen untersucht. Seitdem wurde seit Mitte der 80iger Jahre vermehrt eine prognostische Relevanz von positiven Befunde untersucht [114]. Insbesondere Buhr et al., deren Studien an der Justus-Liebig-Universität Gießen die Basis dieser Arbeit sind, deuteten mehrfach auch zuletzt mit einem größeren Patientenkollektiv auf die Relevanz der positiven Zytologiebefunde bezüglich der postoperativen Überlebensraten hin [8, 10, 11, 12].

Es fanden sich statistisch signifikante Verschlechterungen der Fünf-Jahres-Überlebensraten bei positivem Tumorzellnachweis. Dabei hatten auch andere Studien ergeben, daß Patienten ohne pleurale Beteiligung, also mit einem pT1-Stadium, Fünf-Jahres-Überlebensraten entsprechend einem Stadium IIIB oder einem T4-Stadium mit malignem Pleuraerguß aufwiesen [11, 59, 89].

Da die Prognose des Bronchialkarzinoms vorrangig vom pTNM-Stadium abhängt, kann die intraoperative Lavage insbesondere vor Resektion ohne Manipulation des Lungenparenchyms (keine intraoperative Verschleppung der Tumorzellen) von relevanter Bedeutung sein. Eine Änderung des TNM-Systems bei positivem Nachweis von Tumorzellen ist bisher nicht erfolgt. Offenbar können sich Tumorzellen auch ohne Pleuraerguß in die Pleurahöhle ausbreiten, obwohl weder mikro- noch makroskopisch eine Infiltration der Pleura visceralis besteht.

Wang, Wang et al. wie auch Shinora wiesen präformierte Stomata nach, die die Pleurahöhle mit den Lymphbahnen verbindet. Diese dienen zur Beseitigung von Flüssigkeit und Partikeln aus der Pleurahöhle [111, 122, 123].

Da der lymphogene Metastasierungsweg auch "retrograd" verlaufen kann, ist es möglich, daß die in der Pleurahöhle nachweisbare Tumorzell dissemination durch umgekehrten Fluß entstanden ist [104]. Unterstützt wird diese These von Buhr et al., die 1996 Gewebekulturen aus dem umgebenden Lungenparenchym untersuchten, welches makroskopisch und histologisch frei von Tumorgewebe war. Es fand sich eine enge Korrelation des positiven Lavageergebnisses und den später histologisch und immunzytologisch nachgewiesenen Tumorzellen in den Gewebekulturen nach Inkubation [12]. Als Konsequenz kann somit eine positive Pleuralavage auch eine Tumorzell dissemination im Lungengewebe selbst bedeuten, somit entscheidend für die Prognose sein.

In den Ergebnissen hebt sich deutlich die schlechte Prognose bei nachgewiesener positiver Zytologie in den Pleuralavagen heraus. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten sind sowohl im Gesamtkollektiv bei positiver Lavage signifikant verringert, wie auch bei dem postoperativ residualfreien Kollektiv, bei dem man eine bessere Überlebensrate erwartet hätte. Ein pT1-Tumor hat bei positiver Zytologie eine ebenso schlechte Fünf-Jahres-Überlebensrate wie ein Patient im Stadium III, und das Risiko eines späteren erneuten Tumorwachstums ist signifikant erhöht. Zumindest bei Patienten mit T1-Tumoren sollte eine positive Lavage in der TNM-Klassifikation und in der Stadieneinteilung berücksichtigt werden.

Intraoperative Lavagen (Peritonealspülungen) sind fester Bestandteil von der Tumor-Klassifikation des duktaalen Adenokarzinoms des Pankreas und der Ovarialtumoren und somit akzeptiert als Diagnostikum [96, 119]. Bei dem Pankreaskarzinom werden die isolierten Tumorzellen in der Peritonealspülung unter den Fernmetastasen als "M1 (i)" aufgeführt, bei Nachweis von malignen Zellen in der Peritonealspülung beim Ovarialkarzinom wird dieses ohne Suffix unter einem T1c-Tumor beschrieben [96, 119].

In den meisten Studien wird aufgezeigt, daß schlechte Fünf-Jahres-Überlebensraten bei positiver Pleuralavage mit einem pT4-Stadium korrelieren würde [8, 12, 59, 89]. Da ein pT4-Tumor oft mit einem malignen Pleuraerguß einhergeht und die Fünf-Jahres-Überlebensrate kleiner als 2-5% ist, wäre aber eine derartige Änderung der Klassifizierung nicht gerechtfertigt [62]. Die Prognose ist bei positiver Lavage zwar wesentlich schlechter, aber deutlich höher als 2-5%, so daß eine Aufnahme in die TNM-Klassifikation erfolgen sollte, allerdings als Suffix "i" (für isolierte Tumorzellen).

Eine Aufnahme der intraoperativen Pleuralavage in die Tumorklassifikation erscheint deshalb notwendig, da sich die Prognose bei positiver Zytologie erheblich verschlechtert und deshalb neue Therapieansätze im Sinne einer multimodalen Behandlung geprüft werden sollten.

Eine postoperative Strahlentherapie ist nach der PORT-Studie von 1998 wenig sinnvoll, da sie die Überlebensraten verschlechtert [95].

Eine postoperative adjuvante Chemotherapie könnte allerdings bei positivem Tumorzellnachweis sinnvoll sein, um das erhöhte Risiko für Fernmetastasen und/oder Rezidiven zu senken. Einen möglichen Ansatz bietet auch die intraoperative hypertherme Chemotherapie, die bei peritonealer Tumorzell dissemination bei primär intraabdominellen Tumoren erfolgsversprechend eingesetzt wurde [63].

Pantel et al. beschreibt ein Versagen von adjuvanter Chemotherapie in vielen Fällen, da die meisten Tumorzellen nicht-proliferativ sind, das heißt, sie können gar nicht auf eine Chemotherapie, die in den Zellzyklus eingreift, ansprechen. In ersten klinischen Studien wurden Patienten mit nicht-metastasierendem Koloncarcinom Antikörper (17-1A) verabreicht, welche die nicht-proliferativen Tumorzellen eliminieren konnten [91].

Weitere immunhistochemische Untersuchungen stehen inzwischen der Diagnostik zur Verfügung und werden erprobt: so konnten in einer Studie Antikörper (Ber-EP4, erkennt das Antigen 17-1A) in 15,2% der untersuchten Patienten Tumorzell disseminationen in Lymphknoten beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom sichtbar machen, die histopathologisch als tumorfrei beurteilt wurden [51, 93].

Bezüglich der hämatogenen Metastasierung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms stehen als Marker-Proteine Zytokeratine zur Verfügung, die bei M0-Status dennoch minimale Tumorzell disseminationen im Knochenmark detektieren können [51].

Da die herkömmliche Diagnostik mit diesen Methoden und vor allem mit der Pleuralavage erweitert wurde und die Prognose der Patienten besser beurteilt werden kann, ist eine Anpassung der TNM-Klassifikation gerechtfertigt. Ob wegen des Tumorzellnachweises in der Lavage eine zusätzliche Chemotherapie notwendig wird, muß in klinischen Studien untersucht werden.

## **6. Zusammenfassung:**

In dieser retrospektiven klinischen Studie wurden 337 Patienten, die in der Allgemein- und Thoraxchirurgischen Klinik der Justus-Liebig-Universität/Gießen zwischen Januar 1986 und Dezember 1994 an einem Bronchialkarzinom operiert worden waren, nachbeobachtet.

Intraoperativ wurden zwei Pleuralavagen durchgeführt: Lavage I nach Thorakotomie vor jeglicher Manipulation am Lungenparenchym, Lavage II nach Resektion; die Spülflüssigkeit wurde danach zytologisch auf Tumorzellen untersucht.

Mittels standardisierter Fragebögen wurden Daten zur postoperativen Überlebenszeit und zum Auftreten von Rezidiven/Fernmetastasen erhoben und den Zytologieergebnissen gegenübergestellt.

Es fanden sich folgende Ergebnisse:

- 1.: Bei positiver Zytologie vor und nach Resektion ist die Fünf-Jahres-Überlebensrate signifikant schlechter als bei negativer Zytologie ( $p < 0,0001$ ). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei positiver Zytologie entspricht sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei Patienten mit pT1-Tumoren den Überlebensraten im Stadium III ( $\leq 30\%$ ).
- 2.: Es besteht eine signifikante Abhängigkeit zwischen positiver Zytologie vor und nach Resektion und einem häufigeren postoperativen Auftreten von Rezidiven und/oder Metastasen ( $p < 0,05$ ). Das Risiko eines Rezidiv und/oder von Metastasen ist bei positiver Zytologie signifikant erhöht.
- 3.: Keine Signifikanz ist bezüglich des Auftretens von Rezidiven und/oder Metastasen abhängig von der Stadieneinteilung zu erheben ( $p > 0,05$ ).

Auf Grund dieser Ergebnisse halten wir eine Überarbeitung der TNM-Klassifikation für sinnvoll, um die Prognose besser abschätzen zu können. Außerdem sollte bei Patienten mit einer positiven Zytologie in der Spülflüssigkeit eine additive Chemotherapie geprüft werden, um die Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit zu senken.

## **7. Literatur:**

- 1. Aigner K., Bolitschek J., Forstner B.**  
Chemotherapie des Bronchialkarzinoms. Stagnation oder Fortschritt?  
Atemw - Lungenkrkh, 1997: 327-330
- 2. Aisner J., Hansen H.H.**  
Commentary: current status of chemotherapy for non-small cell lung cancer.  
Cancer Treat Rep, 1981: 65: 979-986
- 3. Bailey, A.**  
The epidemiology of bronchial carcinoma.  
In: Bates M. (ed.): Bronchial carcinoma. An integrated approach to diagnosis and management.  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984: 128-132
- 4. Bornkessel B.**  
Bronchialkarzinome. Diagnostik und Therapie.  
Arzneimitteltherapie, 9/1994: 283-288
- 5. Beckenkamp H.W.**  
Die Epidemiologie der Lungen- und Bronchialmalignome.  
In: Trendelenburg, F.(Hrsg.): Tumoren der Atmungsorgane und des Mediastinums.  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1985: 233-237
- 6. Brownson R.C., Alavanja M.C., Hock E.T., Loy T.S.**  
Passive Smoking and lung cancer in nonsmoking women.  
Am J Public Health, 1992: 82: 1525-1530
- 7. Bülzebruck H., Probst G., Drings P., Vogt-Moykopf I.**  
Konzeption und erste Ergebnisse einer prospektiven Analyse zur Validierung des TNM-Systems für das Bronchialkarzinom.  
In: Drings P., Vogt-Moykopf I. (Hrsg.): Thoraxtumoren Diagnostik-Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept.  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1991: 132-146

- 8. Buhr J., Berghäuser K.H., Morr H., Dobroschke J.**  
Prognosebestimmung beim Bronchialkarzinom durch die intraoperative  
Pleuralavage.  
Deutsch Med Wochenschr, 1989: 114: 1597-1601
- 9. Buhr J.**  
Zytologische Tumorzellnachweis in der intraoperativen Pleuralavage beim  
Bronchialkarzinom.  
Inaugural-Dissertation; Gießen 1989
- 10. Buhr J., Berghäuser K.H., Morr H., Dobroschke J., Ebner H.J.**  
Tumor cells in intraoperative pleural lavage: an indicator for the poor prognosis  
in bronchogenic carcinoma.  
Cancer, 1990: 65: 1801-1804
- 11. Buhr J., Berghäuser K.H., Padberg W.M., Henneking, Morr H., Dobroschke  
J., Schwemmle K.**  
Intraoperative pleural lavage as a prognostic factor in lung cancer patients in  
comparison to DNA content and proliferation markers.  
In: Antypas G. (ed.): International Congress for Lung Cancer. Athens.  
Monduzzi Editore S.p.A. Bologna 1994
- 12. Buhr J., Berghäuser K.H., Gonner S., Schäffer R., Padberg W.M.**  
Intrapulmonale Tumorzellausbreitung und intraoperative Pleuralavage als  
Prognosefaktor beim Bronchialkarzinom.  
Zentralbl Chir, 1996: 121: 90-95
- 13. Buhr J., Berghäuser K.H., Gonner S., Kelm C., Burkhardt E.A.,  
Padberg W.M.**  
The prognostic significance of tumor cell detection in intraoperative pleural  
lavage and lung tissue cultures for patients with lung cancer.  
J Thorac Cardiovasc Surg, 1997: 113: 683-690
- 14. Carney D.N., Broder L., Edelstein M.**  
Experimental studies of the biology of human small cell lung cancer.  
Cancer Treat Rep, 1983: 67: 27 - 35

- 15. Castonguay A.**  
Methods and strategies in lung cancer control.  
Cancer Res, 1992: 52: 2641-2651
- 16. Choi J.H., Chung H.C., Yoo N.C., Lee H.R., Choi W., Lim H.Y., Koh E.H., Kim J.H., Roh J.K.**  
Changing trends in histologic types of lung cancer during the last decade (1981-1990) in Korea: a hospital based study.  
Lung Cancer, 10/1994: 287-296
- 17. Churchill E.D., Sweet R.H., Sutter L., Scannel J.D.**  
The surgical management of carcinoma of the lung. The study of cases treated at the Massachusetts General Hospital from 1930-50.  
J Thorac Cardiovasc Surg, 1950: 20: 349-365.
- 18. Cohen M.H.**  
Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma.  
In: Strauss M.J.(Hrsg.): Lung cancer: clinical diagnosis and treatment.  
Grune & Stratton, New York 1977: 85-94
- 19. Der Bundesminister für Gesundheit (Hrsg.)**  
Daten des Gesundheitswesens. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit. Nomos Verl.- Ges., Baden-Baden Band 25 1993.
- 20. Del Castillo C.F., Warshaw L.**  
Peritoneal metastases in pancreatic carcinoma.  
Hepatogastroenterology, 1993: 40: 430-432
- 21. Deslauriers J., Brisson J., Cartier R.**  
Carcinoma of the lung: Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection.  
J Thorac Cardiovasc Surg, 1989: 97: 504-512
- 22. Dienemann H., Hoffmann H., Mewes A., Müller Ch., Schildberg F.W.**  
Erweiterte Resektionen bei Bronchialkarzinom: Komplikationen und Spätergebnisse.  
Zentralbl Chir, 1993/118: 539-542

- 23. Donhijsen K.**  
Histologisches Malignitätsgrading.  
Dt Ärztebl, 95/1998: A-2391-2395
- 24. Drings P., Hermanek P.**  
Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. zur Therapie des nicht-  
kleinzelligen Lungenkarzinoms.  
Forum 11, 1996: 467-475
- 25. Drings P., Vogt-Moykopf I.**  
Untersuchungsprogramm für Patienten vor der chirurgischen Behandlung eines  
Bronchialkarzinoms.  
Z Herz-, Thorax- Gefäßchir, 1991: 1: 115-123
- 26. Drings P.**  
Die Chemotherapie des Bronchialkarzinoms.  
In: P. Drings, Vogt-Moykopf I. (Hrsg.): Thoraxtumoren Diagnostik - Staging -  
gegenärtiges Therapiekonzept.  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York.1991: 219-230
- 27. Drings P.**  
Strategie der Diagnostik und des Staging.  
In: Drings, Vogt-Moykopf I. (Hrsg.): Thoraxtumoren Diagnostik - Staging -  
gegenärtiges Therapiekonzept.  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1991: 72-80
- 28. Drings P. (Hrsg.)**  
Therapeutische Standards. Lungenkarzinom. Qualitätssicherung in der Onkologie  
Zuckerschwerdt, München, Bern, Wien, New York 1994: 14-18
- 29. Drings P., Wannemacher M.**  
Nicht-Kleinzellige Bronchialkarzinome.  
In: Seeber S., Schütte J. (Hrsg.): Therapiekonzepte Onkologie.  
Springer, Berlin 1995: 446-473
- 30. Eagan R.T., Bernatz P.E., Spencer Payne W., Pairolero P.C., Williams D.E.,  
Goellner J.R., Piehler J.M.**  
Pleural lavage after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma.  
J Thorac Cardiovasc Surg, 1984: 88: 1000-1003

- 31. Faumeni J.F. Jr.**  
Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal.  
J N C I , 1975: 55: 1039-1046
- 32. Finkelstein D.M., Ettinger D.S., Ruckdeschel J.C.**  
Long-term survivors in metastatic non-small cell lung cancer. An Eastern  
Cooperative Oncology Group.  
J Clin Oncol, 1986: 4: 702-709
- 33. Fujisawa T., Yamaguchi Y., Shiba M., Baba M., Yusa T., Yamakawa H.,  
Kimura H., Iwai N., Nomoto Y., Yamagucji T.**  
Present status and problems of surgical treatment of non-small-cell lung cancer.  
Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi., 1990: 28: 210-215
- 34. Ginsberg R.H., Hill L.D., Eagan R.T.**  
Modern day operative mortality for surgical resection in lung cancer.  
J Thorac Cardiovasc Surg, 1983: 86: 654-658
- 35. Ginsberg R.J., Kris M.G., Armstrong J.G.**  
Staging of lung cancer.  
In: De Vita V.(ed.), Hellman S., Rosenberg S.A.: Cancer. Principles & Practice of  
Oncology. Volume 1.  
J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1993: 682
- 36. Ginsberg R.J., Kris M.G., Armstrong J.G.**  
Sputum cytology. In: De Vita V.(ed.), Hellman S., Rosenberg S.A.: Cancer.  
Principles & Practice of Oncology. Volume 1.  
J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1993: 683
- 37. Ginsberg R.J., Kris M.G., Armstrong J.G.**  
Non-small cell lung cancer.  
In: De Vita V.(ed.), Hellman S., Rosenberg S.A.: Cancer. Principles & Practice of  
Oncology. Volume 1.  
J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1993: 673
- 38. Ginsberg R.J., Kris M.G., Armstrong J.G.**  
Surgery For Non-Small Cell Lung Cancer. In: De Vita V.(ed.), Hellman S.,  
Rosenberg S.A.: Cancer. Principles & Practice of Oncology. Volume 1.  
J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1993: 690

- 39. Ginsberg R.J., Kris M.G. , Armstrong J.G.**  
Morbidity and Mortality of Surgical Procedures.  
In: De Vita V.(ed.), Hellman S., Rosenberg S.A.: Cancer. Principles & Practice of Oncology. Volume 1.  
J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1993: 691
- 40. Ginsberg R.J., Rubinstein L.**  
The comparison of limited resection to lobectomy for T1N0 non-small cell lung cancer.  
Chest, 1994: 106: 318-319
- 41. Greco F.A., Oldham R.K.**  
Clinical management of patients with small cell lung cancer.  
In: Greco F.A., Oldham R.K. , Bunn P.A.(ed.): Small cell lung cancer.  
Grune & Stratton, New York 1981: 353-379
- 42. Green N., Kuruhara S.S., George F.W.**  
Cancer of the lung. An in-depth analysis of prognostic factors.  
Cancer, 1971: 28: 1229-1233
- 43. Greschuchna D., Maaßen W.**  
Die lymphogenen Absiedlungswege des Bronchialkarzinoms.  
Thieme Copythek, Stuttgart 1973
- 44. Grinshaw R.N., Tupper W.C., Fraser R.C., Tompkins M.G., Jeffrey J.F.**  
Prognostic value of peritoneal cytology in endometrial carcinoma.  
Cancer Treat Res, 1989: 49: 41-52
- 45. Häußinger K., Weeg O., Kohlhäufel M.**  
Bronchialkarzinom: Was ist an Diagnostik unabdingbar, was ist überflüssig?  
Atemw - Lungenkrkh 6/1997: 308-315
- 46. Hassenstein E.O.M.**  
Strahlentherapie beim Bronchialkarzinom. Was ist Routine, was ist neu?  
Atemw.-Lungenkrkh. 6/1997: 322-326

- 47. Havemann K., Wolf M.**  
 Prognostische Faktoren beim kleinzelligen Bronchialkarzinom.  
 In: Drings P., Vogt-Moykopf I.(Hrsg.): Thoraxtumoren Diagnostik - Staging -  
 gegenwärtiges Therapiekonzept.  
 Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1991: 30-37
- 48. Höpker W.W, Lüllig H.**  
 Lungenkarzinom - Resektion, Morphologie und Prognose.  
 Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1987: 23-27
- 49. Ihde D.C., Pass H.I., Glatstein E.J.**  
 Small cell lung cancer: staging evaluation and prognostic factors.  
 In: De Vita V.(ed.), Hellman S., Rosenberg S.A.: Cancer. Principles & Practice of  
 Oncology. Volume 1.  
 J.B.Lippincott Company, Philadelphia.1993: 723-752
- 50. Ikeguchi M., Oka A., Tsujitani S., Maeta M., Kaibara N.**  
 Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells  
 in patients with gastric cancer.  
 Anticancer Res, 1994: 14: 2131-2134
- 51. Izbicki J.R., Hosch S.B., Hossfeld D.K., Pantel K.**  
 Minimale residuale Tumorerkrankung bei soliden epithelialen Tumoren.  
 Dt Ärztebl 97/2000: A-1526-1532
- 52. Jahn I., Jockel K.H., Ahrens W., Drescher K., Müller K.-M., Witzko K.H.**  
 Ergebnisse der Epidemiologie des Lungenkrebses bei Frauen.  
 Pneumologie, 1990 : 44: 14-23
- 53. Jensik R.J.**  
 The extent of resection for localized lung cancer. Segmental resection.  
 In: Kittle C.F.(ed.): Current controversies in thoracic surgery.  
 Saunders; Philadelphia 1986: 175-182
- 54. Jöckel K.-H.**  
 Gesundheitsrisiken durch Passivrauchen.  
 Dt Ärztebl 97/2000: A-852-2857

- 55. Juhl H., Kalthoff H., Kruger U., Schott A., Schreiber H.W., Henne-Bruns D., Kremer B.**  
Immuncytologischer Nachweis disseminierter Tumorzellen in der Bauchhöhle und im Knochenmark von Pankreascarcinom-Patienten.  
Chirurg, 1994: 65: 1111-1115
- 56. Junker K.**  
Thorako-cervikale Lymphknotenmetastasen beim Bronchialkarzinom.  
Inaugural-Dissertation, Bochum 1986
- 57. Kaplan E.L., Meier P.**  
Nonparametric estimation from from incomplete observations.  
J Am Stat Assoc, 1958: 53: 457-481
- 58. Kondo H., Naruke T., Tsuchiya R.**  
Pleural lavage cytology after thoracotomy as a prognostic factor for patients with lung cancer.  
Jpn J Cancer Res, 1989: 80: 233-237
- 59. Kondo H., Asamura H., Suemasu K., Goya T., Tsuchiya R., Naruke T. , Yamagishi K., Uei Y.**  
Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer.  
J Thorac Cardiovasc Surg, 1993: 106: 1092-1097
- 60. Konietzko N.**  
Diagnostik und prognostische Beurteilung des Bronchialkarzinoms.  
Chirurg, 1990: 61: 551-557
- 61. Konietzko N., Ferlinz R., Loddenkemper R.**  
Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.  
Pneumologie, 1994/48: 296-299
- 62. Laack E., Hossfeld D.K.**  
Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms.  
Dt Ärztebl 97/2000: A-373-384

- 63. Loggia D.W., Fleming R.A, Geisinger K.R.**  
Cytologic assessment before and after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis.  
Acta Cytol, 1996: 40: 1154-1158
- 64. Lowenbraun S., Bartolucci A., Smalley R.V., Lynn M., Krauss S.T., Durant J.R. and the Southeastern Cancer Study Group**  
The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma.  
Cancer, 1979: 44: 406-413
- 65. Mantel N, Haenszel W.**  
Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease.  
J Nat Cancer Inst, 22/1959: 719-748
- 66. Martini N., Bains S., Burt E., Zakowski M.F., McCormack P., Rusch V., Ginsberg R.**  
Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer.  
J Thorac Cardiovasc Surg, 1995: 109: 120-128
- 67. Martini N., Yellin A., Ginsberg R., Bains M., Burt M.E., McCormack P. , Rusch V.**  
Management of Non-Small Cell Lung Cancer With Direct Mediastinal Involvement.  
Ann Thoracic Surg, 1994: 58: 1447-1451
- 68. Marubini E., Valsecchi M.G.**  
Analysing survival data from clinical trials and observational studies.  
Wiley&Co, Chichester New York Brisbane Toronto Singapore 1995
- 69. Mascitelli E., Taraborrelli M., Iarussi T., Beltrami V.**  
Follow-up and long-term results of operation for N.S.C. lung cancer.  
In: Antypas G. (ed.): International Congress for Lung Cancer. Athens.  
Monduzzi Editore S.p.A. Bologna 1994
- 70. Matthews M., Gordon P.**  
Morphology of pulmonary and pleural malignancies.  
In: Strauss M.(ed.): Lung Cancer Clinical Diagnosis and Treatment.  
Grune and Stratton, New York 1977: 245-253

- 71. Matthews M.**  
Problems in morphology and behaviour of bronchopulmonary malignant disease.  
In: Israel I., Chahanian P. (ed.): Lung cancer: Natural history, prognosis and therapy.  
Academic Press, New York 1976: 23-62
- 72. Merkle N., Mikisch G., Kayser K., Drings P., Vogt-Moykopf I.**  
Surgical resection and adjuvant chemotherapy for small cell carcinoma.  
Thorac Cardiovasc Surgeon, 1986: 34: 39-42
- 73. Mertens S.**  
Lungenkrebsrisiko höher als bisher angenommen.  
Dt Ärztebl 94/1997: A-2057
- 74. Mohr M.**  
Ätiologie und Pathogenese der frühen neoplastischen Veränderungen an Experimentalbeispielen.  
Verh Dtsch Krebsg Bd II: 165-174
- 75. Morr H, Nolte D.**  
Bronchialkarzinom. Ätiologie. Diagnostik - Therapie. Vor- und Nachsorge.  
Kolloquium der Bad Reichenhaller Forschungsanstalt für Krankheiten der Atmungsorgane. 21. und 22. Juni 1986.  
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen 1987
- 76. Morr H.**  
Tumoren.  
In: Fabel H. (Hrsg.): Pneumologie.  
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1995: 519-551
- 77. Mountain C.F.**  
A new international staging system for lung cancer.  
Chest, 1986: 89: 225-233
- 78. Morton R.F., Jett J.R., McGinnis W.L.**  
Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemo-/radiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer.  
Ann Intern Med, 1991: 115: 681-686

- 79. Mountain C.F.**  
Clinical biology of small cell carcinoma: relationship to surgical therapy.  
Semin. Oncol, 1978: 5: 272-279
- 80. Mountain C.F.**  
Biologic, physiologic, and technical determinants in surgical therapy for lung cancer.  
In: Straus M.J. (ed): Lung cancer: Clinical Diagnosis and Treatment.  
Grune and Stratton, New York 1977: 185-198
- 81. Muggia F.M., Blum R.H., Foreman J.D.**  
Role of chemotherapy in the treatment of lung cancer: evolving strategies for non-small cell histologies.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984: 10: 137-145
- 82. Müller K.M.**  
Lungentumoren.  
In: Doerr W., Seifert G., Uehlinger E.(Hrsg): Pathologie der Lungen II.  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1983: 1081-1293
- 83. Müller K.-M.**  
Pathologische Anatomie der Lungentumoren.  
In: Frommhold W., P.Gerhard: Tumoren der Lunge.  
Thieme, Stuttgart 1987: 16-28
- 84. Müller K.-M., Theile A.**  
Lungentumoren.  
Internist, 1994: 35: 710-723
- 85. Müller K.-M., Wiethage Th., Tolnay E., Junker K.**  
Variable Biologie der Lungentumoren. Prognosefaktoren durch den Pathologen?  
Atemw-Lungenkrkh, 6/1997: 302-307
- 86. Naruke T., Goya T., Tsuchiya R., Suemasu K.**  
Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system.  
J Thorac Cardiovasc Surg, 1988: 96: 440-447

- 87. Neumann G.**  
Zur Epidemiologie des Lungen- und Bronchialkrebses.  
Prax Klin Pneumol, 1982: 15: 67-71
- 88. O`Connel J., Kris M., Gralla R.**  
Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy.  
J Clin Oncol; 1986: 4: 1604-1614
- 89. Okada M., Tsubota N., Yoshimura M., Miyamoto Y., Maniwa Y.**  
Role of pleural lavage cytology before resection for primary lung carcinoma.  
Ann Surg, 1999: 229: 4 579-84
- 90. Østerlind K., Ihde D.C., Ettinger F.D., Gralla R.J., Karrer K., Krauss S. , Maurer L.H., Rørth M., Sörenson S., Vincent R.**  
Staging and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung.  
Cancer Treatment Reports, 1/1983: 3-9
- 91. Pantel K., von Knebel Doeberitz M., Izbicki J.R., Riethmüller G.**  
Disseminated tumor cells: diagnosis, prognostic relevance, phenotyping and therapeutic strategies.  
Chirurg, 1997: 68: 1241-1250
- 92. Pass H., Pogrebniak H., Steinberg S.**  
Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interims analysis.  
Ann Thorac Surg, 1992: 53: 992-1008
- 93. Passlick B., Izbicki J.R., Kuboschok B., Thetter O., Pantel K.**  
Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes: impact on staging and prognosis.  
Ann Thorac Surg, 1996: 61: 177-182
- 94. Patchell R., Tobbs P., Walsh J.**  
A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain.  
N Engl J Med, 1990: 322: 494-500

- 95. PORT Meta-analysis Trialist Group**  
Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials.  
Lancet, 1998; 352: 257-263
- 96. Remmele W.(Hrsg.)**  
Pathologie 3.  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1997: 377
- 97. Roder J., Rosch T., Bautz W., Gerhardt P., Siewert J.**  
Pankreascarcinom - präoperative Diagnostik und Indikationsstellung.  
Chirurg, 1994; 65 : 225-231
- 98. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C.**  
A randomized trial comparing pre-operative chemotherapy and surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer.  
N Engl J Med, 1994; 330: 153-158
- 99. Roth J., Fossella F., Komaki R.**  
A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer.  
J Natl Cancer Inst, 1994; 86: 673-680
- 100. Rolle A., Reininger C., Richter-Turter M., Thetter O.**  
Lung Cancer: perspectives on survival rates according to histological type and staging.  
In: Antypas G. (ed.): International Congress for Lung Cancer. Athens.  
Monduzzi Editore S.p.A. Bologna 1994
- 101. Rubin S.C., Dulaney E.D., Markman M., Hoskins W.J., Saigo P.E., Jr. Lewis J.L.**  
Peritoneal cytology as an indicator of disease in patients with residual ovarian carcinoma.  
Obstet Gynecol, 1988; 71: 851-853
- 102. Sabanathan S., Richardson J., Mearns A., Goulden C.**  
Results of surgical treatment of stage III lung cancer.  
Eur J Cardiothorac Surg, 1994; 8: 183-187

- 103. Schildberg F.W., Sunder-Plassmann L.**  
Chirurgische Therapie des Bronchialcarcinoms.  
Chirurg, 1990: 61: 558-564
- 104. Schildberg F.W., Dienemann H., Hoffmann H.**  
Lymphadenektomie bei Bronchialkarzinom: Fakten und Fiktion.  
Zentralbl Chir, 121/1996: 96-101
- 105. Schirren J., Richter W., Schneider P., Vogt-Moykopf I.**  
Grundlagen und Ergebnisse der systematischen Lymphknotendisektion beim operierten Bronchialkarzinom.  
Chirurg, 1996: 67: 869-876
- 106. Schmidt W.**  
Das inkurable Bronchialkarzinom. Ist "best supportive care" eine Therapie?  
Atemw-Lungenkrkh 6/1997: 336-342
- 107. Schniepp-Mendelssohn K., Höhle K.D., Tiedens M., Schmidt W.**  
Chirurgie des Bronchialkarzinoms: Sind die Ergebnisse zu verbessern?  
Atemw-Lungenkrkh 6/1997: 316-321
- 108. Seifert G.**  
Bronchial-(Lungen-)karzinom. Statistische Daten. Ätiologie, Pathogenese.  
In: Eder M., Gedigk P.(Hrsg): Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie.  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1990: 299-305
- 109. Seifert E., Ihde D.**  
Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research.  
Semin Oncol, 1988: 15: 279-299
- 110. Sepsas E., Al Kattan K., Townsend E., Fountain S.**  
year survival after resection for primary non small cell lung carcinoma. An analysis of 200 patients.  
In: Antypas G. (ed.): International Congress for Lung Cancer. Athens.  
Monduzzi Editore S.p.A. Bologna 1994

- 111. Shinora H.**  
Distribution of lymphatic stomata on the pleural surface of the thoracic cavity and the surface topography of the pleural mesothelium in the golden hamster.  
Anat Rec, 1997: 249: 16-23
- 112. Silverberg E.**  
Cancer statistics, 1984.  
CA, 1984: 34: 7-23
- 113. Sorensen J., Badsberg J., Olsen J.**  
Prognostic factors in inoperable adenocarcinoma of the lung: A multivariate regression analysis of 259 patients.  
Cancer Res, 1989: 49: 5748-5754
- 114. Spjut J., Hendrix V., Ramirez G., Roper C.**  
Carcinoma cells in pleural cavity washings.  
Cancer, 1958: 11: 1222-1225
- 115. Statistisches Bundesamt**  
Zeitreihe: Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der Luftröhre, Bronchien und Lunge. Todesursachenstatistik 1968-1995 (1995)
- 116. THE JAPAN LUNG CANCER SOCIETY**  
General rule for clinical and pathological records of lung cancer.  
Kanehara Publishing Comp, 4th ed. Tokyo 1995: 81-87
- 117. Tölle R.**  
Politische und medizinische Dimensionen des Tabakrauchens.  
Dt Ärztebl 94/1997: A-1263-1267
- 118. UICC**  
TNM Klassifikation maligner Tumoren.  
Springer, Berlin, Heidelberg 1992: 77-82
- 119. UICC**  
TNM Klassifikation maligner Tumoren.  
Springer, Berlin, Heidelberg 1997: 91-95, 145

- 120. Vogt-Moykopf I., Krysa S., Probst G., Bülzebruck H., Schirren J., Branscheid D., Anyanwu E., Bauer E., Stoelben E.**  
Die chirurgische Therapie des Bronchialkarzinoms.  
In: Drings P., Vogt-Moykopf I.(Hrsg.). Thoraxtumoren Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept.  
Springer, Berlin Heidelberg New York 1991: 170-186
- 121. Volm M.**  
In vitro-Verfahren zur Bestimmung der Prognose und individuellen Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen.  
In: Drings P.,Vogt-Moykopf I.(Hrsg.). Thoraxtumoren Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept.  
Springer, Berlin Heidelberg New York 1991: 52-71
- 122. Wang N.S.**  
The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura.  
Am Rev Respir Dis, 1975: 111: 112-120
- 123. Wang N.S.**  
Anatomy and physiology of the pleural space.  
Clin Chest Med 1985: 6: 13-16
- 124. Wang Q.X., Ohtani O., Saitoh M., Ohtani Y.**  
Distribution and ultrastructure of the stoma connecting the pleural cavity with lymphatics in the rat costal pleura.  
Acta Anat, 1997: 158: 255-65
- 125. Watanabe Y**  
Radical Mediastinal Node Dissection.  
In: Newsletter. News from the European Society of Thoracic Surgeons. Vol.3, 1/1997: 7-13
- 126. WHO**  
Histological Typing of Lung Tumors. 2nd Ed. International Classification of Tumors.  
No.1.World Health Organization, Geneva 1981

- 127. Wiedemann K., Haug U.**  
Anästhesiologische Probleme in der Thoraxchirurgie bei Malignomträgern.  
In: Drings P., Vogt-Moykopf I. (Hrsg.). Thoraxtumoren Diagnostik - Staging -  
gegenwärtiges Therapiekonzept  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1991: 159-169
- 128. Zeller W., Schmähl D.**  
Ätiologie des Bronchialkarzinoms.  
In: Trendelenburg F.(Hrsg): Tumoren der Atmungsorgane und des  
Mediastinums. A.  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1985: 125-132
- 129. Zhang L.**  
Results of surgical treatment of stage I non-small cell lung cancer.  
Chung-Hua-Chung-Liu-Tsa-Chih, 1993: 15: 209-211
- 130. Zheng T., Holford T., Boyle P., Chen C., Ward B., Flannery J., Mayne S.**  
Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of  
lung cancer in Connecticut, 1960-1989.  
Cancer, 1994: 74: 1556-1567
- 131. Zinnreich E., Baker R., Ettinger D., Order S.**  
New frontiers in the treatment of lung cancer.  
Crit Rev Oncol Hematol, 1986: 3: 279-308
- 132. Zöchbauer S., Krajnik G., Huber H.**  
Bronchuskarzinom - Entstehung, Diagnose, Therapie, Prognose.  
Wien Klin Wochenschr, 1994: 14: 431-447

## **8. Lebenslauf**

Name: Claudia Christina Bernholt, geb. Wölfer

Geburtsdatum: 1. November 1969

Geburtsort: Bad Homburg v.d.H.

Schule: Abitur: 5/1989, St. Antonius Gymnasium, Lüdinghausen

Studium: ab Oktober 1989: Studium an der Westfälischen Wilhelms-Universität  
Münster

- Publizistik
- Germanistik
- Anglistik (Abschluß des Grundstudiums)

ab Oktober 1990: Studium an der Justus-Liebig-Universität Gießen

- Humanmedizin (1992: Physikum, 1993: I. Staatsexamen, 1995:  
II. Staatsexamen, 1996: III. Staatsexamen)
- Vollapprobation: 1. Juli 1998

Oktober 1992 - April 1995: Zweitstudiengang Anglistik

AiP: - 1. Januar-31. Dezember 1997: Kreiskrankenhaus Salzwedel,  
Abteilung für Innere Medizin  
- 1. Januar-30. Juni 1998: Herz-Kreislauf-Klinik Bevensen AG,  
Abteilung Angiologie

Assistenzarztzeit: - 1. Juli 1998 - 30. Juni 1999: Herz-Kreislauf-Klinik Bevensen AG,  
Kardiologie  
- 1. Juli 1999 - 30. Juni 2001: Marien-Hospital Wesel gGmbH,  
Abteilung Kardiologie, Angiologie, Pneumologie  
- 1. Juli - 31. Dezember 2001: Kreiskrankenhaus Mechernich GmbH,  
Abteilung Gastroenterologie, Onkologie, Pulmologie  
- seit 1. Januar 2002: Krankenhaus der Augustinerinnen Köln gGmbH,  
Abteilung für Innere Medizin