

**Aus der Evangelischen Lungenklinik Berlin
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Infiltration der Lymphknotenkapsel beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom
im Stadium pN1 und pN2
- Einfluss auf das Überleben?**

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin**

von

Maren Petzold

aus Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. J. Lichey
2. Prof. Dr. med. Ch. Witt
3. Prof. Dr. med. H. Lode

Datum der Promotion: 30.01.2009

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	6
1.1 Staging.....	6
1.2.1 Bevorzugte lymphogene Metastasierungswege der einzelnen Primärtumorarten.....	13
1.3 Stadiengerechte Therapie	16
1.4 Anatomie und Funktion der Lymphknoten.....	17
1.4.1 Aufbau eines Lymphknotens.....	17
1.4.2 Intranodale Metastasierungswege	19
1.4.3 Ausmaß des metastatischen Infiltrates innerhalb eines Lymphknotens	20
2 Ziele der Studie und Aufgabenstellung.....	23
3 Methodik.....	25
3.1 Datenerfassung.....	25
3.1.1 Gewinnung der Patientendaten.....	25
3.1.2 Erfassung intraoperativer Daten	26
3.1.3 Methodik zur Bestimmung der Kapselinfiltration der Lymphknoten.....	29
3.1.4 Auswertung von asserviertem Lymphknotenmaterial (Prof. Höpker)	29
3.1.5 Erfassung postoperativer Daten.....	31
3.2 Analyse der Daten /Statistik	34
4 Ergebnisse.....	36
4.1 Ausschlusskriterien im Patientenkollektiv.....	36
4.1.1 Postoperative Letalität.....	36
4.1.2 Nichtkurative Operation.....	36
4.1.3 Fehlende Tumorklassifikation.....	37
4.1.3 Metastasen/T4	37
4.1.4 Dropouts	37
4.1.5 Andere Ausschlusskriterien.....	37

4.2 Analyse der Patientenkollektive.....	38
4.2.2 Altersverteilung	39
4.2.3 Primärtumorart	40
4.2.4 Operativer Eingriff (Resektionsausmaß)	41
4.2.5 Tumorstadium (pT).....	42
4.2.6 Tumorlokalisation	43
4.2.7 Grading	44
4.2.8 Lymphknotenkapselinfiltration/ freie Kapsel	45
4.2.9 Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen von der Primärtumorgröße	46
4.2.10 Abhängigkeit der LK-Metastasenlokalisation von der Primärtumorlage ...	47
4.2.11 Lokalisation der metastatisch infiltrierte LK beim pN1-und pN2-Kollektiv	50
4.2.12 Abhängigkeit des Ausmaßes der LK-Infiltration vom Grading	52
4.2.13 Überlebenszeit	53
4.3 Einfluss der Überlebensdauer von allgemeinen Faktoren	54
4.3.1 Geschlecht	54
4.3.2 Alter.....	55
4.3.3 Primärtumorhistologie	56
4.3.4 Größe des operativen Eingriffes (Resektionsausmaß).....	57
4.3.5 Grading	58
4.3.6 Tumorstadium	59
4.4 Einfluss der Überlebenszeit von speziellen Faktoren	60
4.4.1 Unilevelinfiltration von LK.....	60
4.4.2 Multilevelinfiltration von LK.....	61
4.4.3 Kapselinfiltration/freie LK-Kapsel	63
4.4.4 Überlebensrate bei Unilevelinfiltration mit und ohne Kapselinfiltration beim pN1-Kollektiv	64
4.4.5 Überlebensrate bei Unilevelinfiltration (im Mediastinum) mit und ohne Kapselinfiltration beim pN2-Kollektiv.....	65

4.4.6 Überlebensrate bei Multilevelinfiltration mit und ohne Kapselinfiltration beim pN1-Kollektiv	66
4.4.7 Überlebenszeit bei Multilevelinfiltration (im Mediastinum) mit/ohne Kapselinfiltration beim pN2-Kollektiv.....	66
5 Diskussion	68
6 Zusammenfassung	87
7 Literaturverzeichnis	89
Anhang	97
Danksagung.....	97
Lebenslauf.....	98
Eidesstattliche Erklärung.....	99

1 Einleitung

Das lymphatische System ist seit 400 n. Christus bekannt und wurde erstmals von Hippocrates als „weißes Blut“ beschrieben. Im 16. Jahrhundert identifizierte der italienische Arzt Gasparo Aselli die Lymphgefäße als „Milchadern“ in den Eingeweiden eines gut genährten Hundes. Am Anfang des 20. Jahrhunderts injizierten Anatomen Tinte in Schweine und begannen das lymphatische Netzwerk zu erforschen [1]. Das Lymphgefäßsystem leitet überschüssige Lymphe aus den Extrazellulärräumen ab und führt sie in das Blutgefäßsystem zurück [2]. In die Strombahn der Lymphgefäße sind Lymphknoten eingeschaltet. Hier erfolgt eine „Filterung“ der Lymphe während ihrer Passage von der peripherie zum Ductus thoracicus durch Phagozytose von Mikroorganismen, Toxinen und Zellfragmenten [3].

In dieser Arbeit soll die Rolle des Lymphsystems in der Verbreitung von Tumorzellen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) dargestellt werden.

Das Lungenkarzinom spielt in seiner Morbidität, Mortalität und Letalität in den Industrienationen eine entscheidende Rolle. Zusätzlich ist die Korrelation zwischen bestimmten Formen des NSCLC und dem Rauchen durch Studien bewiesen worden [4, 5, 6]. Der Zigarettenkonsum hat im 20. Jahrhundert in den Industrienationen dramatisch zugenommen. Eine Milliarde Männer und 250 Millionen Frauen rauchen derzeit. Die Zahl der „Neuraucher“ beträgt jährlich ca. 30 Millionen [7]. Das Raucher Klientel wird immer jünger, die Anzahl der weiblichen Raucher nimmt ebenfalls zu. In den Kliniken ist jetzt schon eine Verschiebung des Altersgipfels nach vorne hin zu bemerken. Damit steigt die Anzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom weltweit an. Da das Lungenkarzinom meist erst spät, d.h. in einem metastasierten Stadium, diagnostiziert wird, ist die Kenntnis der Metastasierungswege unter dem Aspekt der Prognose und möglicher Therapieansätze von besonderer Bedeutung.

1.1 Staging

Die Lymphgefäße spielen bei malignen Erkrankungen eine wichtige Rolle in der Einschätzung der Überlebensrate beim NSCLC. Dementsprechend ist exaktes Staging ein wichtiger Baustein im Konzept zur Therapie. Drei Parameter sind essentiell: T-Stadium, N-Stadium und die Frage nach vorhandenen Metastasen. Nach diesen

Kriterien wurde die TNM Klassifikation erstellt, die heute die Grundlage jeder Therapie beim NSCLC darstellt. Die TNM-Klassifikation wurde 1946 erstmalig von Denoix entwickelt [8] und anschließend 1966 von der Union internationalis contra cancerum (UICC) übernommen [8]. Diese Klassifizierung ermöglicht es, Patienten in homogene, prognostische Gruppen einzuordnen. Ihre praktische Anwendung für das Lungenkarzinom wurde durch die American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingeführte Stadieneinteilung weiter verbessert. 1997 wurde die Klassifikation von Mountain überarbeitet, um eine genauere Spezifizierung von Patientengruppen mit gleicher Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit zu definieren [8]. Die einzelnen Stadien werden in einer Übersicht dargestellt:

Tabelle 1-1

TNM-Klassifikation nach [9]

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	I A	II A	III A	III B	IV
T2	I B	II B	III A	III B	IV
T3	II B	III A	III A	III B	IV
T4	III B	III B	III B	III B	IV
M1	IV	IV	IV	IV	

Für diese Arbeit spielen nur die Stadien IIA-III B eine Rolle, wobei hier auch nur die Konstellationen interessant waren, bei denen ein N1-oder ein N2-Stadium vorlag und keine Fernmetastasen aufgetreten waren. Diese sind in der oben dargestellten Abbildung gelb markiert.

Die folgende Tabelle gibt eine detaillierte Darstellung über die aktuelle TNM-Klassifikation/Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms [10].

Tabelle 1-2

TNM-Klassifikation nach [10]

TNM-Klassifikation/Stadieneinteilung /Bronchialkarzinom
<p>TX: Der primäre Lungentumor kann nicht eindeutig nachgewiesen werden wie zum Beispiel beim bronchoalveolären Karzinom, welches sich als Infiltrat manifestiert. Nachweis von Tumorzellen eines Bronchialkarzinoms im Sputum ohne Korrelat in der Bronchoskopie oder in den bildgebenden Verfahren (okkultes Karzinom).</p> <p>T0: Nachweis von extrapulmonalen Metastasen mit Zuordnung als Bronchialkarzinom-Metastasen, jedoch ohne Tumormanifestation in der Lunge.</p> <p>TIS: Carcinoma in situ</p>
<p>T1:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Tumor 3 cm in größter Ausdehnung, von Lunge oder viszeraler Pleura umgeben, ohne Hinweis auf Infiltration eines Hauptbronchus. · Seltene Manifestationsform: Superfiziell wachsender Tumor jeder Größe, Begrenzung auf die Bronchialwand und ohne Beteiligung des Hauptbronchus.
<p>T2:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Tumor > 3 cm in seiner größten Ausdehnung · Tumor in einem Hauptbronchus, > 2 cm von Hauptkarina entfernt · Tumor mit Infiltration der viszeralen Pleura · Tumor mit bronchialer Obstruktion, der Atelektase oder Pneumonie zur Folge hat (jedoch nicht eine ganze Lunge betroffen)
<p>T3:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Tumor jeder Größe mit Infiltration der Brustwand · im Hauptbronchus < 2 cm von Hauptkarina entfernt, bezieht sie jedoch nicht ein · in Lungenspitze (Sulc. Sup.) · Infiltration der Pleura mediastinalis o. des Perikards o. des Zwerchfells · mit Obstruktion, die Atelektase o. Pneumonie einer ganzen Lunge zur Folge hat
<p>T4:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Tumor jeder Größe mit malignen Zellen im Pleuraerguss oder Perikarderguss · jeder Größe, mit Invasion der Karina · mit Invasion des Mediastinums · mit Invasion der Trachea · jeder Größe, mit Invasion des Ösophagus, der großen Gefäße, eines Wirbelkörpers oder des Herzens · jeder Größe, mit Satelliten-Herden im gleichen Lappen
<p>MX: Die diagnostischen Maßnahmen zum Nachweis von Metastasen können nicht erbracht werden.</p> <p>M0: Keine Fernmetastasen</p> <p>M1: Nachweis von Fernmetastasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> · in ipsilateraler Lunge, aber anderer Lappen als Primärtumor · in kontralateraler Lunge · extrapulmonal, z. B. Leber oder andere Lokalisationen
<p>N0: keine Metastasen in regionalen Lymphknoten</p>
<p>N1: Metastasen in einem oder mehreren regionalen Lymphknoten: Anatomische LK-Beschreibung Position: Hilär 10/ Interlobär 11/Lobär 12/ Segmental 13/ Subsegmental 14</p>
<p>N2: Metastasen in einem oder mehreren ipsilateralen mediastinalen Lymphknoten: Anatomische LK Beschreibung Position: Höchst mediastinale 1/ Obere paratracheale 2 /Prävaskuläre und retrotracheale 3 /Untere paratracheale 4/ Aortale 5/ Para-aortale 6 /Subkarinale 7/ Para-ösophageale 8/ Ligamentum pulmonale 9</p>

Stadium I (IA, IB)

Der Deskriptor des Stadium I ist entweder die Größe oder die Lagebeziehung des Primärtumors ohne Nachweis weiterer Tumormanifestationen in Form von Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

Ausnahme ist eine besondere Wachstumsform des Tumors, das so genannte superfiziell wachsende infiltrative Karzinom.

Stadium II (IIA, IIB)

Der Deskriptor des Stadium II ist entweder die Beteiligung von regionären Lymphknoten (N1) bei T1–T2 Tumoren oder aber der T3-Tumor ohne Lymphknotenbeteiligung (N0).

Stadium III A

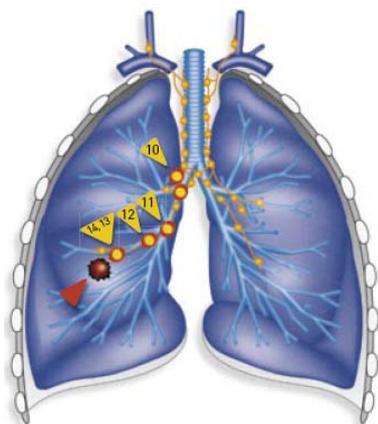
Der Deskriptor für das Stadium IIIA ist entweder ein T3-Tumor mit regionärer Lymphknotenbeteiligung oder aber der N2-Lymphknoten bei T1–T3 Tumoren ohne Nachweis von Fernmetastasen.

Stadium III B

Der Deskriptor für das Stadium III B ist entweder der T4 Tumor bei N1–3 Lymphknoten oder aber der N3 Lymphknoten bei T1–T4 Tumoren ohne Nachweis von Fernmetastasen.

Stadium IV

Der Deskriptor für das Stadium IV sind die Fernmetastasen unabhängig vom Primärtumor oder der Lymphknotenbeteiligung.



T1N1M0

Abbildung 1-1

Stadium II A [10]

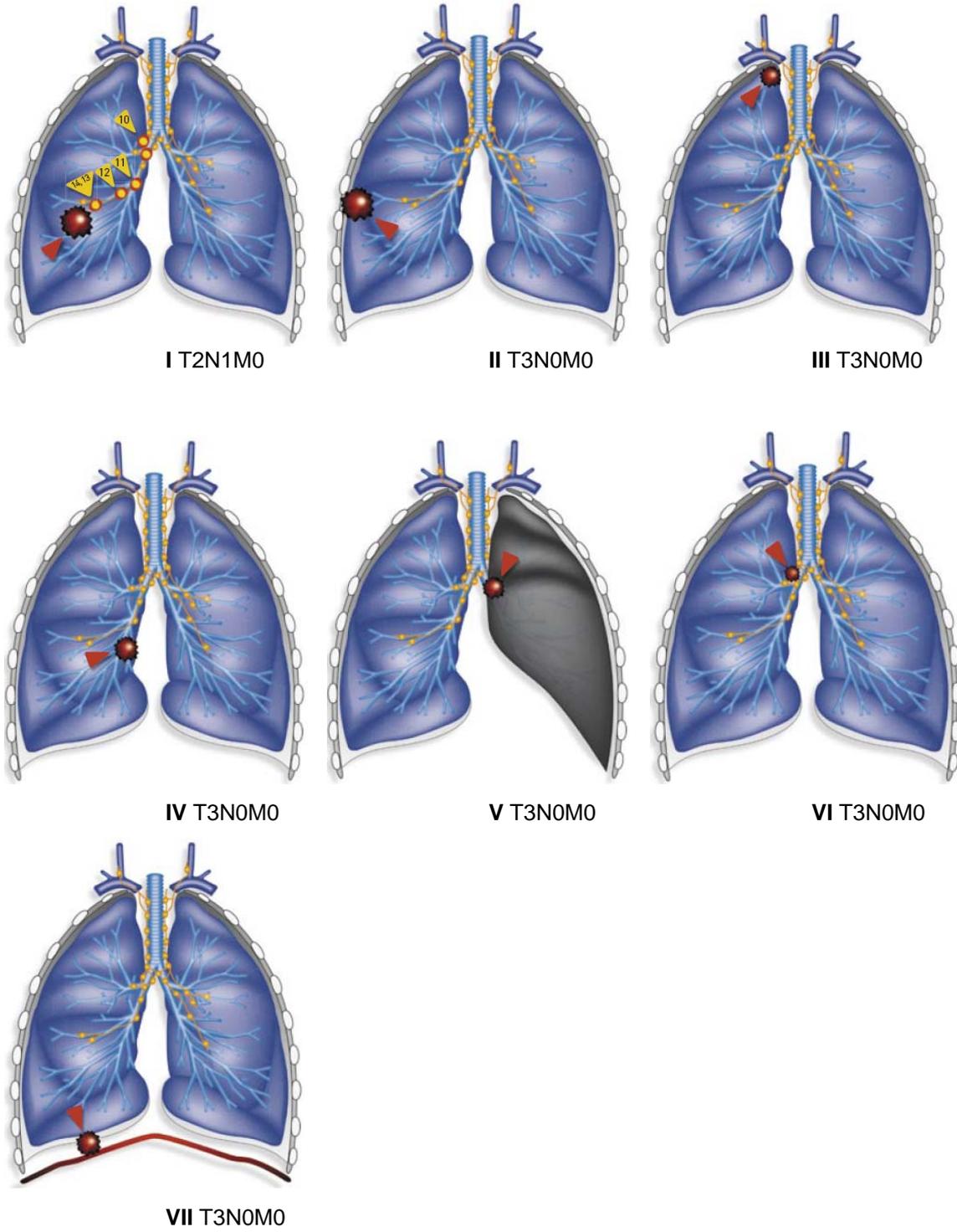
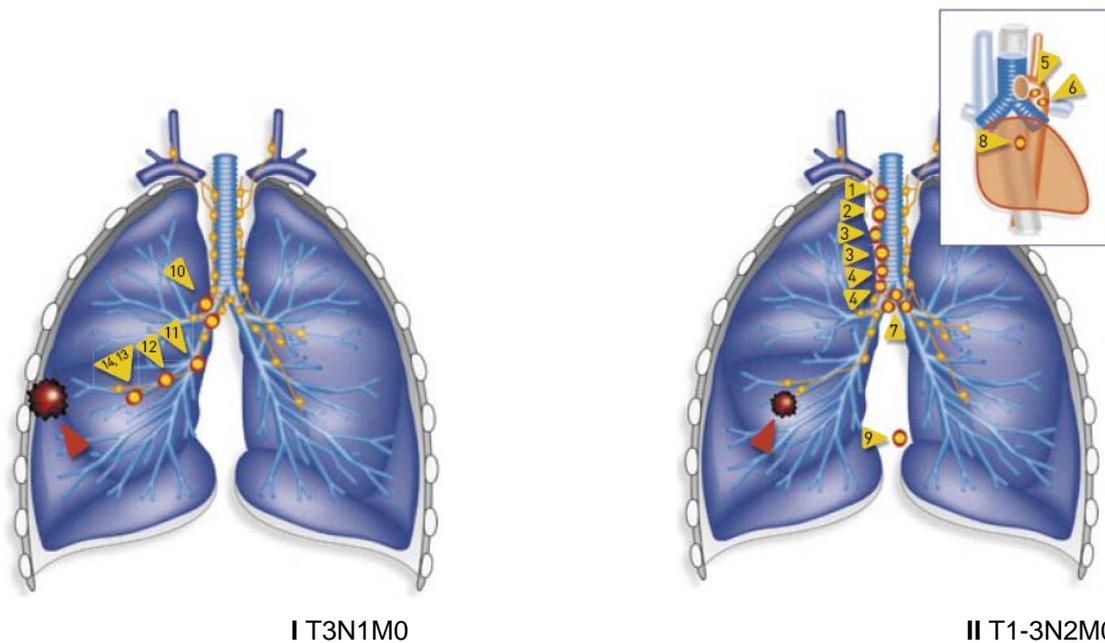


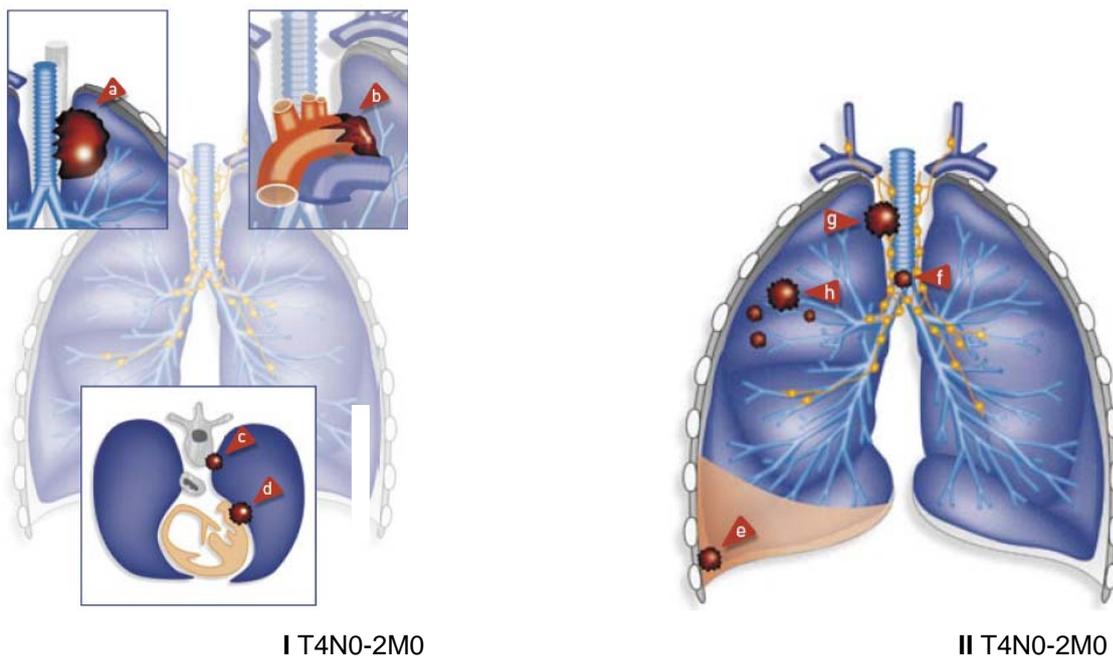
Abbildung 1-2 (I-VII)
Stadium IIB [10]



I T3N1M0

II T1-3N2M0

Abbildung 1-3 (I-II)
Stadium IIIA [10]



I T4N0-2M0

II T4N0-2M0

Abbildung 1-4 (I-II)
Stadium IIIB [10]

1.2 Primärtumor

Makroskopisch lassen sich drei verschiedene Formen des Bronchialkarzinoms unterscheiden:

1. Zentrale und intermediäre (hilusnahe) Karzinome
2. Periphere Karzinome
3. Diffus wachsende Karzinome

Mikroskopisch zeigen lediglich 40-50% der Lungenkarzinome ein einheitliches, histologisches Muster. Die anderen bestehen aus Mischformen.

Die am häufigsten auftretenden Formen sind:

1. Das Plattenepithelkarzinom stellt mit 50-70 % die häufigste Form dar. Diese Form kommt vorwiegend zentral in den großen und mittleren Bronchien vor. Die niedrig differenzierten, nicht verhornenden Typen sind häufiger und zeigen hier eine deutlich schlechtere Prognose als die hochdifferenzierten, verhornenden Varianten. Diese zeigen als günstigere Verlaufsform auch ein langsames Wachstum [11].

2. Die kleinzellige Form des Lungenkarzinom weist einen Anteil von ca. 20% auf. Sie ist von allen Lungentumoren die bösartigste Form mit einer extrem schlechten Prognose. Dieser Tumortyp ist vornehmlich an den großen Bronchien und zentral lokalisiert. Bei der Diagnose besteht schon in über 80% der Fälle eine extrathorakale Manifestation. Zu bemerken ist die häufigere Verteilung bei jugendlichen Männern (ca. 20 mal häufiger als bei Frauen).

Eine Sonderform in dieser Gruppe stellt das so genannte „oat-cell-Karzinom“ dar. Es gehört zu der Gruppe der Mikrokarzinome, welche klinisch kaum zu diagnostizieren sind und eine rasche Progredienz aufweisen [11].

3. Das Adenokarzinom stellt mit 15-20% den dritthäufigsten Tumor dar. Hier zeigt sich jedoch eine ansteigende Tendenz. Im Gegensatz zu den beiden vorher besprochenen Tumortypen ist diese Art zumeist peripher lokalisiert. Bei der Geschlechterverteilung zeigt sich eine deutliche Präferenz bei Frauen (fünffach häufiger als beim männlichen Geschlecht). Diese Tumorart ist die häufigste beim Nichtraucher und zusätzlich mit alten Lungeninfarkten, Tuberkulose oder anderen Lungennarben in Verbindung zu bringen (40% aller Narbenkarzinome sind vom histologischen Typ her Adenokarzinome.)

Merkmale dieser Tumorform sind rundherdförmiges Wachstum, frühzeitige hämatogene Fernmetastasierung und eine schlechte Fünfjahresüberlebensrate von ca. 10%. Es gibt tubuläre Formen und schleimbildende Varianten. Als Sonderform (tritt nur in ca. 1-2% aller Fälle auf) erwähnenswert ist das bronchoalveoläre Karzinom welches auch als Alveolarzellkarzinom bezeichnet wird. Es zeigt als besondere Wuchsform eine tapetenähnliche Auskleidung der Alveolarräume unter Nutzung der vorhandenen Lungenstrukturen. Es tritt bevorzugt im höheren Lebensalter auf und imponiert als klinisches Bild wie eine Pneumonie. Im weiteren Verlauf werden alle Lungenabschnitte infiltriert [11].

4. Die großzelligen Formen der Lungenkarzinome machen ca. 20% der Tumore aus. Hier gibt es zwei Varianten, einmal das Riesenzell-Ca und zum anderen das hellzellige Karzinom [11].

Zusätzlich zur primären Tumorhistologie spielt auch die Form der Differenzierung (Grading) eine Rolle. Es wird bei Chung et al. gezeigt, dass eine Verschlechterung der Überlebensprognose bei Grad III gegenüber Grad IV auftritt [12].

1.2.1 Bevorzugte lymphogene Metastasierungswege der einzelnen Primärtumorarten

Die lymphogenen Metastasierungswege sind beim NSCLC unabhängig von der Histologie des Primärtumors, jedoch abhängig von dessen Lokalisation [13].

Grundmann zeigte 1984 die Besonderheiten der regionären Lymphknoten als primäres Filterorgan [14].

Durch lymphoszintigraphische Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass es ein konstantes Muster bei der Lymphdrainage der einzelnen Lungenlappen gibt:

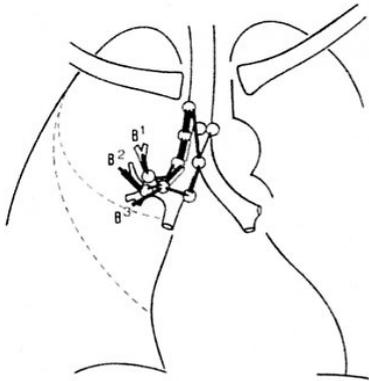
Rechter Oberlappen: Hilus (Bereich 3), rechts tracheobronchial (Bereich 4), paratracheal bds. (Bereich 5) und subcarinal (Bereich 4).

Mittellappen: Bereich 3, Bereich 4, Bereich 5 bds.

Rechter Unterlappen: Bereich 3, Bereich 4, Bereich 5 bds.

Linker Oberlappen: Bereich 3, Ligamentum botalli, Aortenbogen, Bereich 4, Bereich 5 bds., Lingula: Bereich 3, Ligamentum botalli, Bereich 4

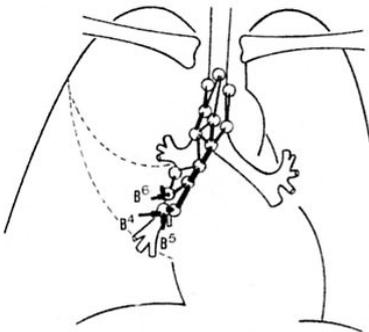
Linker Unterlappen: Bereich 3, Bereich 4, Bereich 5 und prätracheal (Abb. 1-9 / I-V) [15].



I Oberlappen rechts

B*1 und B*2: Drainage über die Hiluslymphknoten in rechts tracheobronchial und paratracheal

B3: Hilus, tracheobronchial, Bifurkation,

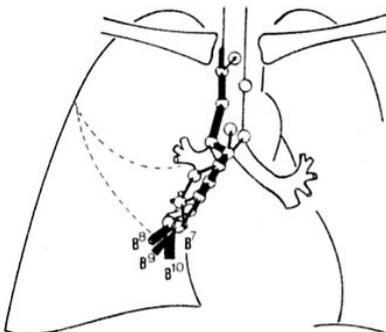


II Mittellappen

B4 bis B6: Hilus, tracheobronchial (Weg A) oder Bifurkation (Weg B)

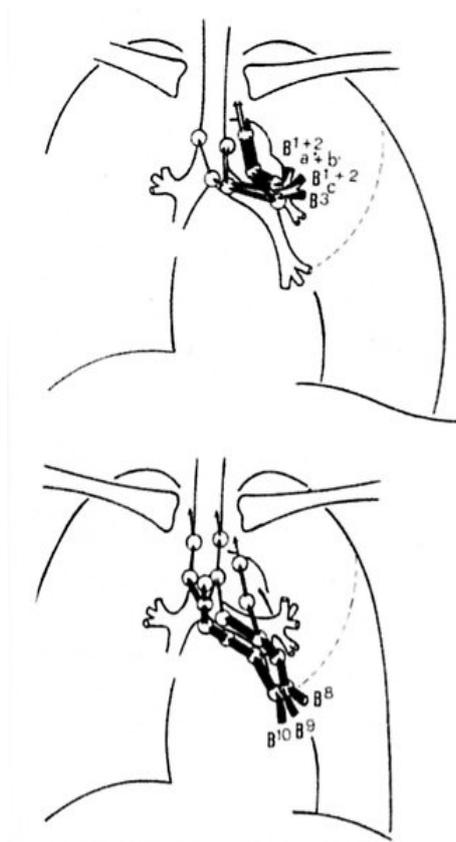
Weg A: paratracheal rechts

Weg B: paratracheal rechts, paratracheal links, prätracheal (Hauptweg)



III Unterlappen rechts

B7 bis B10: Hilus, Bifurkation, paratracheal rechts, paratracheal links (selten)



IV Oberlappen links

B1a+b und B2 a+b: Hilus, Ligamentum botalli, Aortenbogen

B1c und B2c: Hilus, Ligamentum botalli, tracheobronchial links

B3: Hilus, tracheobronchial links, paratracheal bds. (Weg A)

B3: Hilus, Ligamentum botalli, Aortenbogen (Weg B)

B4 – B6: Hilus, Ligamentum botalli, tracheobronchial links, Bifurkation (Lingula)

V Unterlappen links

B8 bis B10: Weg A: Hilus, tracheobronchial links, paratracheal rechts, Bifurkation

B8 bis B10: Weg B: Hilus, Bifurkation, prätracheal

Abbildung 1-5 / I-V [15]

B* entspricht der Abkürzung für Segmentbronchus

Roviere [16] und Nohl [17] bestätigten die dargestellten Wege, Riquet et al. zeigten eine direkte Passage des rechten, basalen Segmentes in das Ligamentum pulmonale [18]. Alternative Wege existieren wie von Smith et al. dargestellt [19].

Bei LK-Infiltration im Mediastinum (pN2) spielt nicht nur die Anzahl der befallenen LK eine Rolle, sondern auch die Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. Das Mediastinum wird in zwei Kompartimente aufgeteilt:

1. oberes Mediastinum [hoch mediastinal (Bereich 15), paratracheal (Bereich 5), retrotracheal, subaortal und paraaortal (Bereich 6)]
2. unteres Mediastinum [subcarinal (Bereich 4), paraösophageal (Bereich 7), Ligamentum pulmonale (Bereich 8)] [20].

Zusätzlich hat man eine Beziehung zwischen Blutgefäßinvasion von Tumoren und dem Lymphknotenbefall nachgewiesen [21].

Es liegt bei den verschiedenen histologischen Tumortypen eine unterschiedlich häufige Invasion in Blutgefäße vor. Dermoide Karzinome invadieren in ca. 63% der Fälle, drüsige Tumorarten in 88%, Mischformen in 92%, undifferenzierte Karzinome in 100%

und bronchioloalveoläre Karzinome in 45%. Liegt eine Invasion vor, dann wird die Fünfjahresüberlebensrate signifikant ungünstiger [22].

1.3 Stadiengerechte Therapie

Zu Beginn der vorliegenden Studie 1995 wurden Patienten mit einem gesicherten NSCLC präoperativ durch eine Computertomografie des Thorax auf eine mögliche Operabilität und vergrößerte und damit verdächtige Lymphknoten im Mediastinum hin untersucht (gemäß den von den Fachgesellschaften empfohlenen damaligen Leitlinien). Bestand der Verdacht auf eine kontralaterale LK-Metastasierung, erfolgte die Mediastinoskopie und die LK-Biopsie. Bei Nachweis eines pN3-Stadiums wurde eine Operation nicht durchgeführt, bei pN1 oder pN2 wurde bei sonstiger OP-Fähigkeit und möglicher kurativer Resektion des Primärtumors nach Ausschluss von Fernmetastasen eine Operation angeschlossen. Die kurative Operation hatte die beste Prognose bezüglich der Überlebensrate. Bei einem histologisch gesicherten pN1-Stadium wurde der Patient postoperativ nicht weiter behandelt, sondern in eine Tumornachsorge über fünf Jahre aufgenommen. Patienten mit einem pN2-Stadium wurden mediastinal bestrahlt, da diese Kombinationstherapie die Überlebensrate deutlich verbesserte, als die alleinige Operation [23]. Danach wurden auch diese Patienten in die fünfjährige Tumornachsorge aufgenommen.

Mittlerweile hat sich in der Therapie des NSCLC eine wesentliche Veränderung ergeben. Die Patienten werden zunehmend in multimodale Konzepte eingebunden und Kombinationstherapien aus Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie (neoadjuvant, adjuvant) durchgeführt. Entscheidend für diese Veränderung waren besonders der ASCO 2004, auf dem zwei große, adjuvante Studien präsentiert wurden. Diese zeigten einen wesentlichen Benefit der Stadien IB bis II von einer adjuvanten Chemotherapie bei kurativ erfolgter Operation [24]. In diesem Stadium treten bei zwei Drittel der Patienten Fernmetastasen auf, die durch die Chemotherapie (auf Cisplatin basierend) verhindert werden können. Dadurch kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensrate [25].

Im Stadium III mit der Möglichkeit zur Resektion wird präoperativ eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt (zwei bis drei Zyklen) und nach anschließendem Restaging eine kurative Operation angeschlossen. Sollte unter der Chemotherapie ein so deutlicher Tumorprogress auftreten, dass eine kurative Resektion nicht möglich ist,

wird dann auf eine Operation verzichtet. Von einem operativen Eingriff sollten unter anderem Patienten mit einem Multilevelbefall, bzw. einer bulky N2-disease ausgeschlossen werden. Als Alternative zur alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie wird die Kombination aus Radiochemotherapie gestellt. Die höhere Toxizität dieser Therapie reduziert jedoch den positiven Effekt vor der Operation, sodass diese Therapie noch kontrovers diskutiert wird [26]. Eine anschließende Bestrahlung des Mediastinums bei einem histologisch nachgewiesenen pN2-Stadium wird zur lokalen Tumorkontrolle durchgeführt.

Patienten mit einem pN2-Stadium im Stadium III haben eine schlechte Überlebensprognose, die Fünfjahresüberlebensrate liegt zwischen 0-5% [27]. Umso wichtiger ist die Kenntnis eines solchen pN2 Stadiums bereits vor einer ausgedehnten Resektion, um den Patienten neoadjuvant zu therapieren. In der CT-Thorax-Untersuchung gelten vergrößerte LK mit einem Durchmesser von mehr als 1cm als tumorverdächtig. Es kommen jedoch auch in nicht vergrößerten LK Tumorzellen vor, sodass sich als Goldstandard die histologische Klärung mittels Mediastinoskopie durchgesetzt hat [28]. Hiermit kann ein suffizienter LK-Status bestimmt und der Patient wie o. a. in das jeweilige multimodales Konzept eingebunden werden [29].

1.4 Anatomie und Funktion der Lymphknoten

1.4.1 Aufbau eines Lymphknotens

Lymphknoten (LK) sind kleine, nierenförmige Organe. Man findet sie im Verlauf der größeren Lymphgefäße eingeschaltet, sodass die zum Blutkreislauf zurückströmende Lymphe einen oder mehrere durchfließen muss. Der Lymphknoten wird außen von einer Kapsel umgeben. Diese besteht aus Bindegewebe. Von hier aus ziehen „Trabekel“ unterschiedlich weit in das Innere des Lymphknotens hinein. Jeder LK besitzt zuführende Lymphgefäße (Vasa lymphatica afferentia), die mit dünnen Ästen die Kapsel durchsetzen und in den subkapsulären Sinus münden. Von dort läuft die Lymphe über die Marksinus zum LK-Hilus ab und von dort aus in die abführenden Lymphgefäße (Vasa lymphatica efferentia) [2].

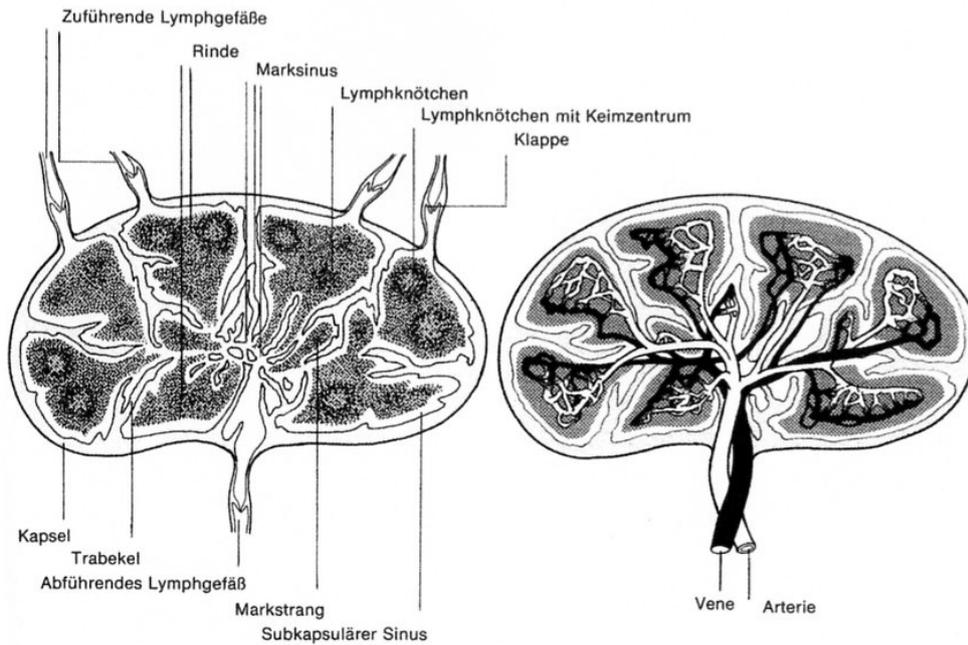


Abbildung 1-6 [2]

Das Lymphknotenparenchym unterteilt man in Rinde, Parakortikalzone und Mark. In der Rinde findet man die Primär- und Sekundärfollikel und in der Parakortikalzone die T-Knötchen. Unter der Pulpa fasst man das diffuse lymphatische Gewebe aller drei Zonen zusammen. Der LK selbst besteht aus einem offenen Maschenwerk feiner, retikulärer Fasern. Diese geben einen lockeren Halt für die ständig wechselnden Lymphknotenpopulationen. In der Rinde liegen die Lymphozyten dicht beieinander.

Die Markstränge ziehen von der Rinde aus zwischen den Marksinus zum Markraum. Innerhalb der Rinde bilden die Lymphozyten eine wechselnde Zahl dicht gepackter Lymphfollikel (dies sind keine konstanten Strukturen, sondern entstehen unter dem Einfluss bei dem Kontakt mit einem Antigen. Fällt dieser Kontakt weg, so bilden sie sich wieder zurück). Die Blutversorgung erfolgt über Arterien, welche am LK-Hilus eintreten, sich dann im Mark verzweigen und ein Kapillarnetz in der Rinde und den Marksträngen bilden. Der LK hat folgende Aufgaben:

- a. unspezifischen Herausfiltern von Teilchen und Bakterien aus der Lymphe durch Makrophagen
- b. Speicherung und Vermehrung von B-Lymphozyten und Antikörperbildung
- c. Speicherung und Vermehrung von T-Lymphozyten

[2,11]

1.4.2 Intranodale Metastasierungswege

Zellen bösartiger Tumore besitzen eine so genannte Wachstumsautonomie und haben die Fähigkeit zu amöboiden Eigenbewegungen. Somit können sie sich vollkommen unabhängig vom Primärtumor vermehren. Die Zerstörung des umgebenden Gewebes wird durch histiolytische Enzyme an der Zelloberfläche bewirkt. So können Sie zum Beispiel die Serosaschicht bei intraabdominellen Verdauungsorganen durchbrechen und in die freie Bauchhöhle gelangen. Die histiolytischen Mechanismen und damit das destruierende Wachstum führen zu den häufigen Einbrüchen von Tumorgefäßen in Lymph- und Blutgefäße. Die lymphogene Metastasierung ist die häufigste Fernabsiedlung eines Karzinoms. Häufig lösen sich Zellen vom Primärtumor ab und gelangen mit dem interstitiellen Lymphstrom oder durch Eigenbeweglichkeit in den regionären Lymphknoten. Dort sammeln und vermehren sie sich in den Randsinus des LK, können schließlich den ganzen LK durchwachsen und über die efferenten Lymphbahnen in den nächsten LK verschleppt werden. Dadurch entsteht häufig eine ganze Lymphknotenmetastasenkette. Die Metastasierung eines bösartigen Tumors erfolgt in drei Schritten [30].

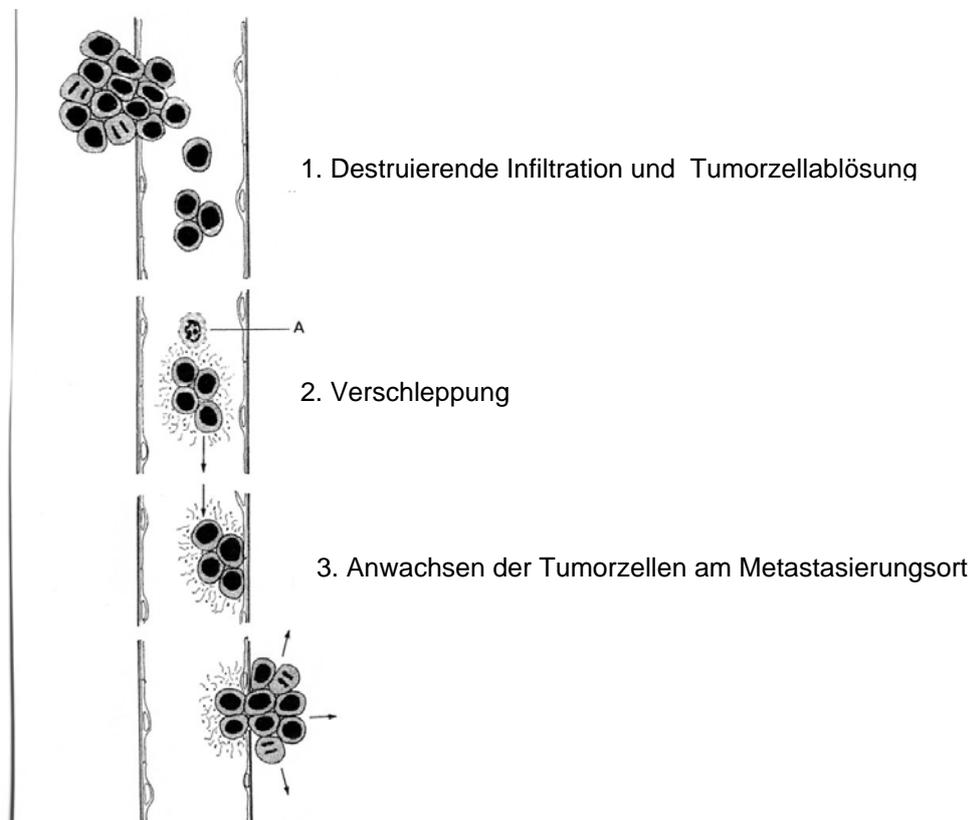


Abbildung 1-7 [30]

Für die Lokalisation von Metastasen ist der Sitz des Primärtumors wichtig. Im Falle des NSCLC zeigten Bergh und Schersten [31] 1965 die Notwendigkeit, verschiedene, prognostisch relevante Ausbreitungsformen eines Tumors innerhalb der regionären LK zu differenzieren. Es wird hier der Unterschied zwischen einer intranodalen und einer perinodalen Tumorausbreitung gemacht. Eine hierzu erhobene Statistik bezüglich der Fünfjahresüberlebensrate ergab ein Verhältnis von 43% (intranodal) zu 4,3% (perinodal). Zu einem ähnlichen Ergebnis sind Larsson [32] und Carlens [33] gelangt. Da zu einem späteren Zeitpunkt bei Larsson et al. [34] 1976 im Falle eines ausschließlich extranodalen Tumorwachstum eine signifikant schlechtere Dreijahresüberlebensrate aufgezeigt wurde, forderte Martini 1979 [35] aufgrund dieser Daten die Zahl der befallenen LK zusammen mit dem Befund der Kapselinfiltration zu dokumentieren.

Niedrig differenzierte Lungenkarzinome weisen häufiger einen Lymphknotenbefall auf als höherdifferenzierte [36].

1.4.3 Ausmaß des metastatischen Infiltrates innerhalb eines Lymphknotens

1.< 50% Befall einer Anschnittfläche und Nachweis eines Tumorherdes:

unifokale Tumordinfiltration

Die Ziffern 1 kennzeichnen das Ausmaß eines Einzelnen Infiltrates, welches (wenn <50% der Gesamtanschnittfläche befallen sind) als Grad 1 eingestuft wird. Gezählt wird das einzelne Infiltrat (bis 50% der Anschnittfläche) bei freier Kapsel [37]

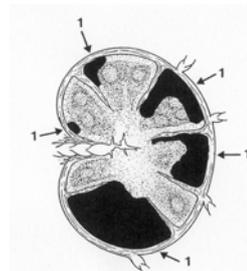


Abbildung 1-8 [37]

2.<50% Befall einer Anschnittfläche und Nachweis mehrerer Tumorherde:

multifokale Tumordinfiltration

Grad 2 bezeichnet die Situation kleinerer oder mittelgroßer tumoröser Infiltrate innerhalb des LK. Es dürfen nicht >50% einer Anschnittfläche

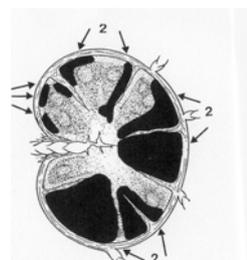


Abbildung 1-9 [37]

Befallen und die Kapsel muss frei sein [37]

3. >50% Befall einer Anschnittfläche und Nachweis eines oder mehrerer Tumorherde:

subtotale Tumordinfiltration [37]

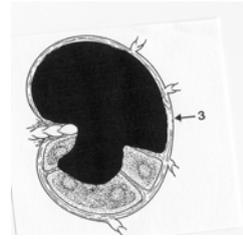


Abbildung 1-10 [37]

4. unabhängig vom Ausmaß des Befalls der Anschnittfläche:

Tumordinfiltration der LK-Kapsel mit oder ohne Ausbreitung in die Umgebung [37]

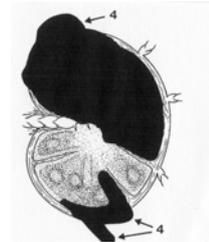


Abbildung 1-11 [37]

Durch diese Klassifikation wird deutlich, dass der metastatische LK-Befall fast nur über die Lymphgefäße selbst erfolgen muss und selten über die Blutgefäße des LK direkt. Die Marginalsinus stellen hier oftmals die erste Filterstation dar. Das hier aufgefangene Tumorgewebe kann sich schnell in Richtung des Intermediärsinus ausbreiten. Dieser Vorgang kann gleichzeitig an mehreren Stellen im LK ablaufen bis eine Infiltration von >50% vorliegt. Des Weiteren kann gleichzeitig eine Lymphknotenkapselinfiltration und eine Infiltration der Umgebung auftreten. Höpker gab dazu 1985 an, dass die Bedingungen, über welche eine weitere intravasale Aussaat über die Randsinus in das abführende Lymphgefäß erfolgt, nicht bekannt ist [38].

Es scheinen jedoch Unterschiede vorzuliegen, je nachdem ob die metastatischen Tumorzellen in die Richtung der intranodalen Lymphspalten vordringen und sich von dort zum Zentrum hin ausbreiten oder die LK-Kapsel infiltrieren bzw. durchsetzen, um das umgebende Gewebe zu befallen. Bei diesem Weg gehen die Tumorzellen normalerweise entweder vom Marginalsinus oder vom afferenten Lymphgefäß (intra- bzw. präkapsulär) aus. Ist dieser Schritt erfolgt, spricht man im Gegensatz zu einer intraorganären Ausbreitung dann von einer nicht mehr organgebundenen, generalisierten Tumorausbreitung.

Eine genauere Betrachtung der Vorgänge in den befallenen Lymphknoten zeigten Hata et al. 1981 [15] auf. Lymphknoten besitzen in der Regel einen oder nur wenige Vasa

afferentia. Ist der Marginalsinus oder der Intermediärsinus zum Teil, oder sogar komplett durch Tumorzellen verlegt, so ist die normale Drainage durch den hohen Strömungswiderstand nicht mehr möglich. Dazu kommt noch (bei konstantem Kapselvolumen) eine mögliche Kompression der Sinus und der Mündungstrichter der Vasa efferentia durch intranodale Tumormassen. Dadurch tritt ein Sistieren des Zustromes in der Vasa afferentia auf. Es kommt zur Vasodilatation. Nach Höpker und Lüllig [37] scheint dieser Mechanismus die Ausbreitung von Tumorzellen eine gewisse Zeitlang zu verzögern. Im Anschluss daran sind in diesen Abschnitten die Möglichkeiten für eine Arretierung und lokale Proliferation von Tumorzellen besonders günstig, wenn die nachgeschalteten Lymphknotenstationen bereits tumorös infiltriert sind. Dies kommt auf Grund der anatomischen Situation der einzelnen Lymphdrainagestationen besonders häufig in der Lunge vor. Das gilt gleich lautend für die sich schnell ausbildenden Umgehungskreisläufe, die das klinische Phänomen „übersprungener Lymphknotenstationen“ vorzutäuschen scheinen. Hier haben sich nur die Lymphdrainagewege sowie mögliche „Sperrern“ und Verweilzeiten geändert. Die Untersuchungen von Hata et al. [15] entsprechen diesen angegebenen Vorstellungen.

2 Ziele der Studie und Aufgabenstellung

Betrachtet man die Prognose einzelner Tumorarten und ihre Faktoren, dann muss bei dem NSCLC ein besonderes Augenmerk auf die Lymphknoteninfiltration durch Metastasen gerichtet werden. In vielen Studien ist bewiesen worden, dass die Überlebensrate unter anderem signifikant vom Ausmaß der metastatischen Lymphknoteninfiltration abhängt. Je ausgedehnter die Lymphknotenmetastasierung, desto schlechter die Überlebensprognose. Hierbei wurde in der Vergangenheit zwischen pN1 bis pN3 unterschieden. Mittlerweile gibt es Studien welche zeigen, dass pN1 nicht gleich pN1 ist. Es muss vielmehr auch eine Unterscheidung innerhalb der Lymphknotenstadien erfolgen und zwar in das Patientengut mit der besseren Prognose bei ausschließlich lobärem Befall, gegenüber den Patienten, welche bereits eine hiläre LK-Infiltration aufweisen. Gleiches gilt für die mediastinale LK Infiltration beim pN2-Stadium. Es weist in seinem Erscheinungsbild wesentliche Unterschiede in der Überlebensprognose auf, je nachdem ob eine Unilevelinfiltration oder eine Multilevelinfiltration besteht. Zusätzlich spielt die Anzahl der befallenen LK in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation eine wesentliche Rolle, sodass hier eine heterogene Patientengruppe vorliegt. Zurzeit wird bei den Patienten im klinischen Alltag keine Unterscheidung gemacht, d.h., die Patienten mit einem pN1 werden alle gleichermaßen therapiert. Es wird nicht unterschieden zwischen den Patienten mit lobärem Befall der LK gegenüber denjenigen mit Hilusbefall. Gleiches gilt auch bei pN2. Auch diese werden einem einheitlichen Therapieschema unterzogen. Da die LK Infiltration einer der wichtigsten Faktoren in der Überlebensprognose des NSCLC darstellt, ist es essenziell die Ausbreitungswege der Metastasen über die Lymphbahnen zu kennen. Bis heute wissen wir allerdings nicht, ob eine Ausbreitung per continuitatem durch Eigenbewegung der Tumorzellen von Lymphknoten zu Lymphknoten erfolgt, wie früher von Pathologen angenommen, oder ob das Lymphsystem lediglich ein starres Rohrsystem darstellt. Zusätzlich existiert das Phänomen der sogenannten „Skip-Metastasierung“, d.h. LK-Stationen werden augenscheinlich vollständig von der Metastasierung übersprungen. Andererseits wurde in mehreren Studie der Nachweis über okkulte Metastasen in den LK erbracht, welche histopathologisch als tumorfrei eingestuft wurden, da sie mit den herkömmlichen Methoden die heute zur Analyse im klinischen Alltag gebräuchlich sind, nicht

nachgewiesen werden können. Der Weg der Tumorzellen durch das Lymphsystem und besonders das Wachstumsverhalten innerhalb des LK ist weitgehend unbekannt. In früheren Studien wird gelegentlich eine Infiltration der LK-Kapsel erwähnt und als verschlechternder Faktor bei der Überlebensrate angesehen. Bewiesen wurde diese These jedoch bisher nicht. Da der LK aus einer Pulpa und einer Kapsel besteht, kann man zwar davon ausgehen, dass bei einer Kapselinfiltration bereits eine fortgeschrittenere Metastasierung vorliegt, als bei fehlender Kapselinfiltration, sicher ist es jedoch nicht. Zusätzlich müssen die Faktoren überprüft werden, welche einen zusätzlichen signifikanten Einfluss auf die Überlebensprognose haben.

In dieser Studie soll diese Fragestellung retrospektiv geklärt werden. Dass heißt, es soll gezeigt werden, dass nicht nur der Level der Lymphknoteninfiltration entscheidend ist, sondern auch das Ausmaß innerhalb des Lymphknotens selbst. Es soll überprüft werden, ob ein Unterschied in der Überlebensprognose bei den Patienten vorliegt, welche eine Infiltration der LK-Kapsel aufweisen, gegenüber denjenigen, bei denen die Infiltration der Kapsel noch nicht aufgetreten ist. Zusätzlich soll das Langzeitüberleben der Patienten untersucht werden. Normalerweise wird die Überlebensrate der Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapie des Tumors untersucht. Für diese Studie wurde der Beobachtungszeitraum auf zehn Jahre erweitert.

Zum augenblicklichen Zeitpunkt wird bei der pathologischen Standarduntersuchung postoperativ in der Routine noch nicht auf die Infiltration der LK-Kapsel eingegangen. Das heißt, die Lymphknotenkapsel wird nicht speziell auf Infiltration von Tumorzellen hin untersucht.

Diese Arbeit soll einen Ansatz schaffen, ob in Zukunft eine solche zusätzliche Untersuchung sinnvoll ist, ob weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig sind und ob sich aus den Ergebnissen langfristig, nach weiteren Untersuchungen, therapeutische Konsequenzen ergeben.

3 Methodik

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde monozentrisch ein Patientenkollektiv mit NSCLC untersucht. Geklärt werden sollte als primäre Fragestellung, ob eine Infiltration der Lymphknotenkapsel einen signifikanten Einfluss auf die 5- und 10-Jahresüberlebenszeit aufweist. Unterschieden wurden dabei pN1 und pN2. In weiteren Subgruppenanalysen sollte ermittelt werden inwieweit sich die Geschlecht, Alter, Primärtumorart, Größe des operativen Eingriffes, Tumorstadium, Grading und Unilevel- bzw. Multilevelbefall der Lymphknoten auf die Überlebensprognose, Rezidivhäufigkeit und Zeitpunkt des Rezidivs auswirkt.

Es sollte außerdem dargestellt werden, ob bei fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung eine vermehrte Kapselinfiltration auftritt. Zusätzlich wurden Vergleiche mit der Literatur angestellt.

3.1 Datenerfassung

3.1.1 Gewinnung der Patientendaten

Retrospektiv wurden Daten von Patienten ausgewertet, welche sich in einem Zeitraum vom 1.1.1991- 31.12.1994 in stationärer Behandlung in der thoraxchirurgischen Klinik des Zentralkrankenhauses Bremen Ost befanden und die im Folgenden angegebenen Kriterien aufwiesen:

A. Einschlusskriterien:

1. Der Patient hatte ein histologisch gesichertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
2. Der Patient war in kurativer Intention operiert worden
3. Nachweis von tumorinfiltrierten locoregionären Lymphknoten (wenigsten pN1, maximal pN2)
4. Die histologische Begutachtung war durch das Institut für Pathologie im Allgemeinen Krankenhaus Barmbek in Hamburg unter der Leitung von Prof. Höpker durchgeführt worden

B. Erfasst wurden retrospektiv:

1. histopathologischer Befund mit Aufarbeitung des Lymphknoten
2. Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes (Zeitraum von 1991 bis 1994)
3. Geschlecht
4. Primärtumorart
5. Tumorlokalisierung
6. Tumorgröße/Tumorstadium
7. Operationsweg/Resektionsausmaß
8. Grading

Diejenigen Patienten, die die Kriterien erfüllten, wurden in die retrospektive Studie eingeschlossen und prospektiv kontrolliert. Insgesamt blieben nach der Vorauswahl Patienten übrig mit einer gleichen Verteilung auf die Kollektive. Alle Patienten sind operiert worden. Die Patienten mit pN2-Stadium wurden postoperativ gemäß den Leitlinien mediastinal bestrahlt.

Von diesen Patienten wurde eine rückwirkende pathologische Untersuchung der Lymphknoten- und der Lymphknotenkapsel mit Ausmaß des Befalls bestimmt.

Die Lymphknotenaufarbeitung erfolgte durch die Abteilung der Pathologie des Allgemeinen Krankenhauses in Barmbek/Hamburg

Alle Daten wurden retrospektiv aus den Akten der thoraxchirurgischen Abteilung erfasst. Die vorhandenen Daten wurden durch Ambulanzmaterial und Anschreiben an Haus- und Fachärzten ergänzt. Zugriff bestand auf ergänzende, neue Daten auch bei einer Wiederaufnahme des Patienten in die kooperierende Klinik für Pneumologie im Hause.

3.1.2 Erfassung intraoperativer Daten

Dieser Dokumentationsbogen wurde retrospektiv anhand des Aktenmaterials zur einheitlichen Dokumentation für jeden Patienten angefertigt. Er umfasste die primäre Operationsindikation sowie die Lokalisation des Tumors. Festgehalten wurden ferner die Zahl der entnommenen Lymphknoten insgesamt und die genaue Aufschlüsselung der Gebiete aus welchen diese entnommen worden waren. Die Art und der Umfang des operativen Eingriffs wurde standardisiert dokumentiert (Abbildung 3-1).

7. Segmentresektion: _____

8. Keilexzision: _____

9. Erweiterte Resektion: _____

II Links

1. Oberlappenektomie li 2. Unterlappenektomie li 3. Pneumonektomie li

4. Segmentresektion: _____

5. Keilexzision: _____

6. Erweiterte Resektion: _____

Abbildung 3-1b

OP-Dokumentationsbogen (Seite 2)

3.1.3 Methodik zur Bestimmung der Kapselinfiltration der Lymphknoten

Nach der Entnahme der Lymphknoten aus dem jeweiligen Situs wurden diese (streng getrennt nach Lymphknotenstationen) in Behälter mit Formalinlösung eingebracht, so dass die Lymphknoten vollständig bedeckt waren.

Im Institut für Pathologie in Hamburg wurden die Lymphknoten zunächst geschnitten. Dabei war die Anzahl der Schnitte abhängig von der Größe der Lymphknoten. Sie wurden zunächst halbiert und danach ein Teil zur Asservierung aufbewahrt. Der nächste Schritt bestand darin die so gewonnenen Teile des Lymphknotens mit 5% Formalin zu fixieren. Wenn dieses abgeschlossen war wurden die Teile mit Xylol entwässert. Nach dem Entwässern folgte das Ausgießen der Lymphknoten mit Paraffin. Nach der Fixierung erfolgte die Durchführung der endgültigen Schnitte welche für die mikroskopische Untersuchung nötig waren. Die Schnitte wurden mit dem Microtom bis 4 µm Schichtdicken angefertigt. Erst wenn dieser Schnitt erfolgt war konnte die Entparaffinierung stattfinden. Danach Färbung im Standardverfahren (Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE)). Der basische Farbstoff Hämatoxylin färbt saure Strukturen lilablau (Zellkerne, rauhes endoplasmatisches Retikulum). Umgekehrt ist Eosin ein saurer Farbstoff der basische Strukturen rot oder rosa färbt. Das Ergebnis der Färbung zeigte die Zellkerne blau und den Zelleib rosa. Somit ist diese Färbung die ideale Methode zur Darstellung von DNA bzw. RNA haltigem Zellmaterial. Nach der Färbung erfolgte die Eindeckung (die Präparate wurden auf Mikroskopiergläser gebracht) und die mikroskopische Untersuchung auf Karzinomzellen.

3.1.4 Auswertung von asserviertem Lymphknotenmaterial (Prof. Höpker)

Es erfolgte eine genaue Aufstellung der zu vergleichenden Patienten mit Angabe von Name, Vorname, Geburtsdatum sowie der histopathologischen Eingangsnummer, welche auf den primär vorliegenden pathologischen Befunden vermerkt war. Dann wurde seitens des Pathologischen Institutes eine genaue Aufarbeitung des asservierten Lymphknotenmaterials in die einzelnen Stationen und zusätzlich die Einteilung in vier Kategorien durchgeführt:

- a. freier Lymphknoten
- b. kleinherdiger (unifokal/multifokal) Lymphknotenbefall, aber < 50%
- c. großherdig > 50%
- d. Kapselübergreifendes Wachstum

Hierbei erfolgte auch die Zuordnung zu dem jeweiligen Entnahmegebiet, sowie die Erfassung der primären Tumorart (Abbildung 3-2)

Lymphknoten/Lunge							
E-Nr.: 72							
Name:							
Geb.-Datum:							
TNM: pT4 N1 Mx G4							
			frei	kleinherdig ① < 50 % ②	großherdig > 50 % ③	kapselübergr ④	Summe
pN 1	1	intersegmental intraalobär					
	2	interlobär					
	3	hilär, prox.					3
		hilär, A.pulm.					
		hilär, Hauptbronch					4
pN 2	4	tracheobronchial					
		Bifurkation					4
	5	paratracheal					
	6	subaortal					4
		paraaortal					
	7	paraösophageal					
	8	ligamentär					
	9	vord. Mediastinum					
	s o n t i g e s	10	Pleura visc.				
11		Pleura pariet.					
12		Thoraxwand					
13		Herzbeutel					
14		Ösophagus					
15		sonstige					
Gesamtsumme			14	1			15

Abbildung 3-2

Histologiebogen

3.1.5 Erfassung postoperativer Daten

Die Einbeziehung der Haus- und Fachärzte erfolgte zur Verlaufsbeobachtung.

Es wurde den behandelnden Kollegen zum jeweiligen Patienten zu definierten Punkten ein Fragebogen zugeschickt. Dieser erfasste den Zeitpunkt eines möglichen Tumorrezidives mit der anschließenden Behandlungsform, Ort der weiteren Therapie (welches Krankenhaus, Praxis etc.), möglicher Todeszeitpunkt und Todesfolge (Bogen Nr. 3). Eine Komplettierung erfolgte auch telefonisch mit den Patienten und den Hausärzten zur Dokumentation des Verlaufes aktuell im Oktober 2005.

Ein weiterer Punkt zur Überprüfung der Verläufe der Patienten stellte die regelmäßige Tumornachsorge in unserer thoraxchirurgischen Ambulanz dar, an der der größte Teil der Patienten in den vorgeschriebenen Zeiträumen teilnahm.

Hier erfolgte eine Kontrolle über 5 Jahre, insgesamt wurde jedoch ein Beobachtungszeitraum von 10 Jahren beschlossen um eine Aussage über das Langzeitüberleben machen zu können.

Die Patienten wurden im 1. und 2. post operativem Jahr in dreimonatigen Abständen im Rahmen einer ambulanten Kontrolle untersucht. Dabei wurde jeweils eine Anamnese, körperliche Untersuchung, Laborparameter (Blutbild, CRP, Elektrolyte, z.T.

Tumormarker im Verlauf) sowie eine Röntgenthoraxübersichtsaufnahme in zwei Ebenen durchgeführt. Waren pathologische Auffälligkeiten zu erkennen, welche den Hinweis auf ein Tumorrezidiv, oder Metastasen zeigten, wurden ergänzende Untersuchungen wie z.B. CT-Thorax, Magnetresonanztomografie, Bronchoskopie, Ganzkörperskelettszinigrafie oder die erneute stationäre Aufnahme veranlasst.

Bronchoskopische Verlaufskontrollen erfolgten bei unauffälligem endobronchialen Befund innerhalb der ersten zwei Jahre alle sechs Monate.

Im 3. und 4. Jahr postoperativ erfolgte die Kontrolle dann in sechsmonatigen Abständen, ab dem 5. Jahr einmal jährlich. Dokumentiert wurden die Befunde in Ambulanzbriefen sowie in Tumorpässen, welche den Patienten ausgehändigt wurden. Zusätzlich wurden bei allen Patienten die Hausärzte involviert, da nicht alle Patienten die Ambulanztermine wahrgenommen haben.

Zentralkrankenhaus Bremen Ost
Thoraxchirurgische Abteilung
Chefarzt Dr.med Lüllig

28325 Bremen

bitte um Rücksendung an:
Maren Möller/Station 53
Zentralkrankenhaus Ost
Züricher Straße 40
28325 Bremen
Tel.:0421/4081475

Sehr geehrte Kolleginnen,
Sehr geehrte Kollegen,

im Rahmen einer Qualitätskontrolle bitten wir um Beantwortung des folgenden Fragebogens:

1. Name des Patienten: _____

2. Stationärer Aufenthalt von _____ bis _____

3. Ist der Patient noch bei Ihnen in Behandlung ?

ja ___ nein ___

4. Falls der Patient nicht mehr bei Ihnen in Behandlung ist, können sie uns den nachfolgenden Kollegen nennen ?

5. Ist bei dem Patienten ein Tumorrezidiv aufgetreten , wenn ja, wann ?

6. Wie ist es behandelt worden ? Wo? _____

5. Ist der Patient verstorben ? ja ___ nein ___ wann _____

Abbildung 3-3a

Hausarztbogen (Seite 1)

6. Ist der Tod des Patienten mit dem primären Tumorleiden in Verbindung zu bringen ?

ja ___ nein ___

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung unter oben angegebener Telefonnummer.

Wir bitten um möglichst schnelle Beantwortung und Rücksendung des Fragebogens.

Für Ihre Bemühungen und die Zusammenarbeit bedanken wir uns recht herzlich und verbleiben mit freundlichen Grüßen.

Abbildung 3-3b

Hausarztbogen (Seite 2)

3.2 Analyse der Daten /Statistik

Die gesammelten Daten wurden in einer Datenbank (Microsoft Excel) anonymisiert erfasst. Die Auswertung der erfassten Daten erfolgte nach folgenden Kriterien:

A Ausschlusskriterien im Patientenkollektiv:

1. keine kurative Operation
2. prä- oder postoperative Chemotherapie/ Radiatio
3. lost for follow-up
4. kein primäres NSCLC/Mischtumor mit kleinzelligen Anteilen
5. Metastasen
6. Versterben durch andere Ursache
7. perioperative Letalität innerhalb von 30 Tagen

B Auswertung der eingeschlossenen Patienten der Kollektive auf:

1. Geschlechterverteilung
2. Altersverteilung
3. Primärtumorart
4. Operativer Eingriff (Resektionsausmaß)
5. Tumorstadium
6. Tumorlokalisation
7. Grading
8. Lymphknotenkapselinfiltration versus freie Kapsel
9. Überlebensrate

C Auswertung der Überlebensrate von allgemeinen Parametern:

1. Geschlecht
2. Alter
3. Primärtumorhistologie
4. Größe des operativen Eingriffes (Resektionsausmaß)
5. Grading
6. Tumorstadium

D Auswertung der Überlebensrate von Parametern die die Lymphknoteninfiltration betreffen:

1. Unilevelinfiltration von LK
2. Multilevelinfiltration von LK
3. Kapselinfiltration/freie LK-Kapsel
4. Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen von der Primärtumorgröße
5. Abhängigkeit der LK-Metastasenlokalisierung von der Primärtumorlage
6. Abhängigkeit des Ausmaßes der LK-Infiltration vom Grading

E Statistik:

1. Mittelwerte für die Überlebenszeit
2. Kaplan-Meier-Methode
3. Häufigkeitstabellen
4. Kreuztabellen
5. Log Rank Test
6. Breslow Test
7. Tarone Ware Test

4 Ergebnisse

Nach den Einschlusskriterien konnten 100 Patienten primär eingeschlossen werden. Eine gleiche Verteilung mit jeweils 50 Patienten im pN1- und pN2-Kollektiv, lag zugrunde. Der Zeitraum wurde vom 1.1.1991 bis 31.12.1994 festgelegt.

4.1 Ausschlusskriterien im Patientenkollektiv

Legte man die in der Methodik geforderten Einschlusskriterien zugrunde, dann entfielen aus beiden Kollektiven im Nachhinein Patienten, welche aus unterschiedlichen Gründen nicht in der Studie repräsentiert werden konnten:

4.1.1 Postoperative Letalität

In beiden Gruppen verstarben postoperativ innerhalb von 30 Tagen 12 Patienten an verschiedenen Komplikationen. Im pN1-Kollektiv und im pN2-Kollektiv waren es jeweils sechs Patienten. Die genauen Ursachen sind in den folgenden Grafiken (4-1 und 4-2) dargestellt.

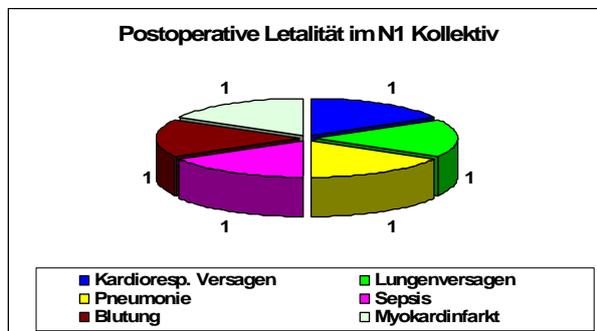


Abbildung 4-1



Abbildung 4-2

4.1.2 Nichtkurative Operation

Im Patientenkollektiv pN1 waren zwei Patienten retrospektiv nicht kurativ operiert worden. Der eine Patient zeigte eine R1-Situation am Bronchusabsetzungsrand des verbliebenen Oberlappenstumpfes nach rechtsseitiger Oberlappenresektion, der zweite Patient wies eine R1-Infiltration der Arteria pulmonalis nach Oberlappenresektion links auf. Beim pN2-Kollektiv hatte ein Patient eine R1-Situation am Hauptbronchus nach Pneumonektomie rechts.

4.1.3 Fehlende Tumorklassifikation

Bei einem Patienten im pN1-Kollektiv lag eine fehlende, eindeutige Tumorklassifizierung vor. Bei drei Patienten des pN2-Kollektivs lagen Mischtumoren mit kleinzelligen Anteilen vor. Bei pN2 zeigte ein Patient zwar ein Adenokarzinom, dieses war jedoch bei der zusätzlich durchgeführten Immunhistochemie eine Metastase eines bisher unbekanntes Schilddrüsenkarzinoms.

4.1.3 Metastasen/T4

Beim pN1-Kollektiv wiesen zwei Patienten bereits weitere, intrapulmonale Metastasen des gleichen Lungenkarzinoms auf. Bei einem Patienten lag die Metastase im gleichen Lappen (Primärtumor in Segment 1 und hilusnahe Metastase in Segment 2) und somit eine T4-Situation vor.

Beim pN2-Kollektiv war bei einem Patienten neben dem primären großzelligen Karzinom in Segment 8-10 im linken Unterlappen zusätzlich eine Metastase im Oberlappen ohne Angabe des Segmentes vorhanden, bei zwei weiteren Patienten war eine M1-Situation mit pulmonalen Metastasen in anderen Lappen als der Primärtumor zu verzeichnen. Ein Patient zeigte bereits Brustwandmetastasen in den Rippen C2, 7 und C8.

4.1.4 Dropouts

In beiden Kollektiven waren Patienten durch Umzug, fehlende Meldung in unserer Thoraxambulanz oder Arztwechsel nicht mehr in Ihrem Krankheitsverlauf zu verfolgen. Bei pN1 waren es fünf, bei pN2 vier Patienten.

4.1.5 Andere Ausschlusskriterien

Im pN1-Kollektiv verübte ein Patient nach drei Jahren Überlebensrate einen Suizid. Beim pN2-Kollektiv wurde ein Patient bereits präoperativ bestrahlt um eine Tumorverkleinerung zu erreichen, hier war nach kurativer Operation eine eindeutige, histologische Klassifikation im Sinne eines exakten Gradings nicht möglich.

Es wurden aus dem pN1-Kollektiv 17 Patienten und aus dem pN2-Kollektiv 19 Patienten im Nachhinein ausgeschlossen. Insgesamt verblieben gesamt n=64 Patienten zur Auswertung, mit einer Verteilung von n=33 bei pN1 und n=31 bei pN2. Die nachstehenden Grafiken (Abb. 4-3 bis 4-5) fassen nochmals die ausgeschlossenen Patienten zusammen.

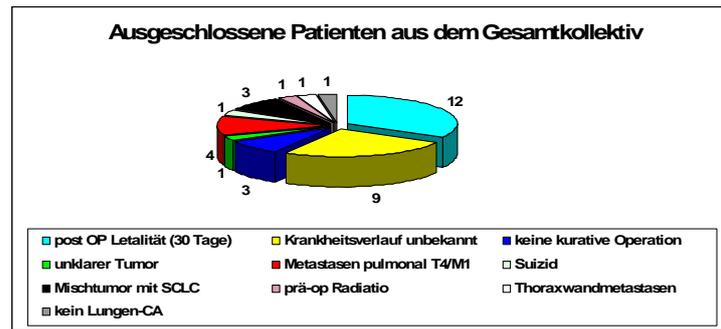


Abbildung 4-3

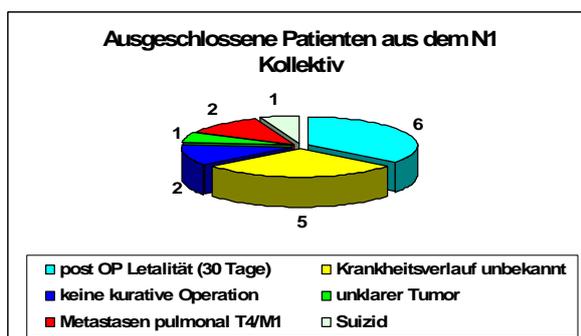


Abbildung 4-4

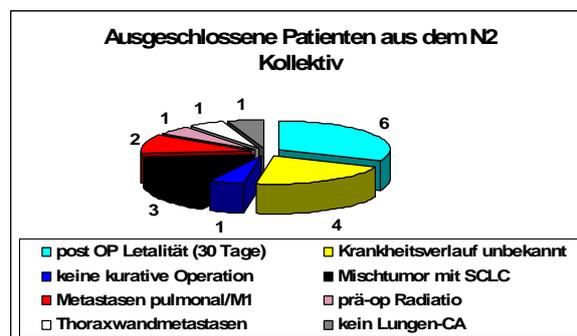


Abbildung 4-5

4.2 Analyse der Patientenkollektive

In den Patientenkollektiven pN1 mit 33 Patienten und pN2 mit 31 Patienten wurden nun allgemeinen Faktoren (wie z. B. Alter, Geschlechterverteilung, Häufigkeit der primären Tumorhistologie, Grading, Größe des operativen Eingriffes, Tumorstadium, Tumorlokalisation etc.) analysiert. Im zweiten Teil wurde die Länge der Überlebensrate untersucht und der Einfluss von allgemeinen sowie speziellen Faktoren (in dieser Arbeit der Einfluss der metastatischen Lymphknoteninfiltration bei Unilevel-, Multilevelinfiltration mit und ohne Beteiligung der Lymphknotenkapsel etc.) auf die Überlebensrate.

4.2.1 Geschlechterverteilung



Abbildung 4-6

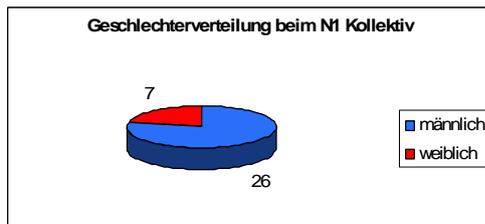


Abbildung 4-7

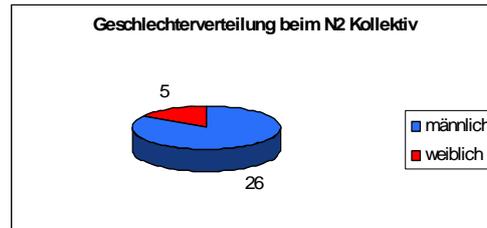


Abbildung 4-8

Die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv zeigte 12 Frauen gegenüber 52 Männern. Das entsprach einem Verhältnis von 4:1. Der Vergleich der beiden Kollektiven pN1 und pN2 war homogen.

4.2.2 Altersverteilung

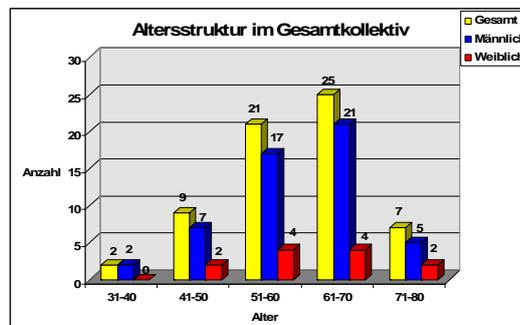


Abbildung 4-9

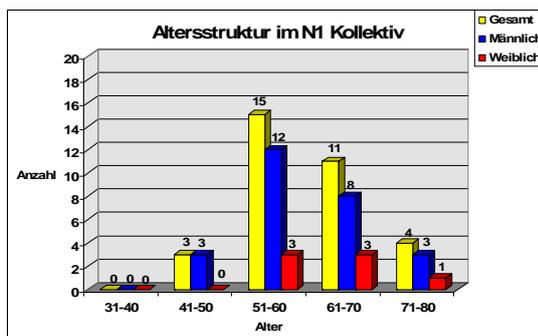


Abbildung 4-10

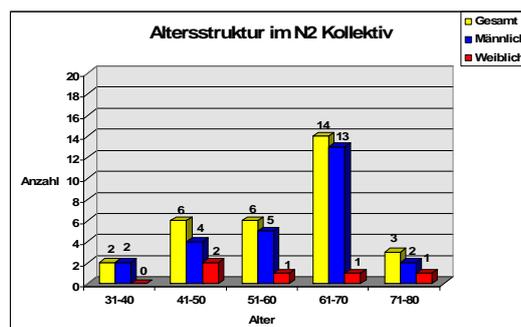


Abbildung 4-11

Der Hauptteil, der an einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erkrankten Patienten, lag bei unserem Gesamtkontingent zwischen 51 und 70 Jahren (insgesamt 46 von 64 Patienten). Das durchschnittliche Alter lag bei 60,16 +/- 8,936 (Standardabweichung) Jahren (Abb. 4-9). Splittete man die Kollektive in die Gruppen pN1 und pN2 auf, so konnte man beim pN2-Kollektiv ein diskret geringeres Lebensalter mit 59,58 +/- 9,983 (Abb. 4-11) gegenüber 60,7 +/- 7,947 Jahre im pN1-Kollektiv erkennen (Abb.4-10).

4.2.3 Primärtumorart

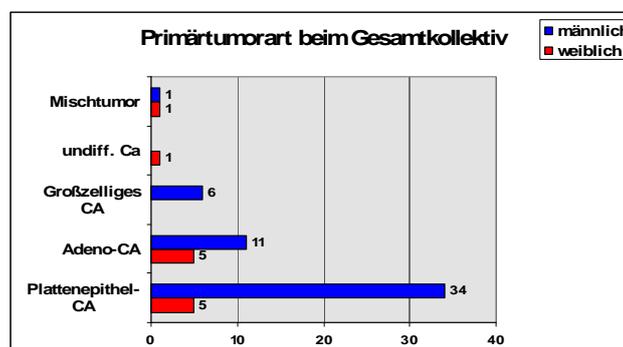


Abbildung 4-12

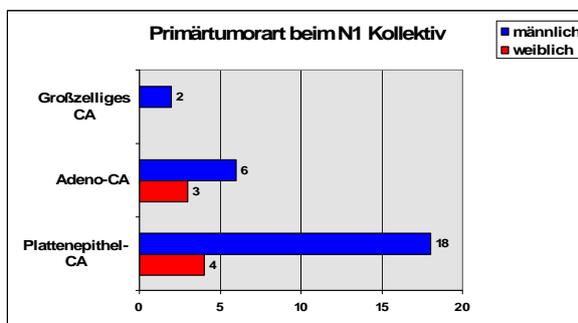


Abbildung 4-13

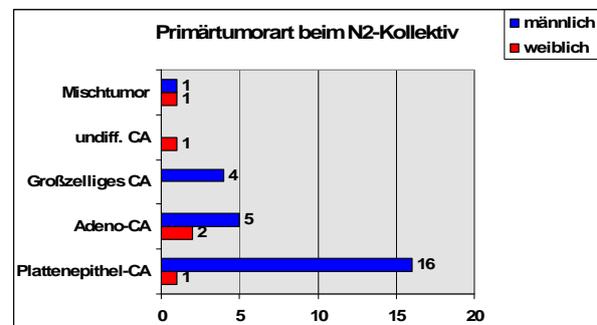


Abbildung 4-14

Als Tumorart waren im Gesamtkollektiv das Plattenepithelkarzinom 39mal, das Adenokarzinom 16mal und das Großzellige Karzinom sechsmal vertreten. Mischtumoren kamen bei zwei Patienten, ein undifferenziertes Karzinom bei einem Patienten vor (Abb. 4-12). Bei dem Vergleich der beiden Gruppen pN1 und pN2 bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einer Primärtumorart zeigten sich in der Verteilung keine wesentlichen Unterschiede.

In beiden Gruppen nahm das Plattenepithelkarzinom den prozentual größten Anteil ein. Bei der Gruppe pN1 betrug er 66,6% und bei pN2 54,8%. An zweiter Stelle stand das Adenokarzinom. Im pN1-Kollektiv war der Anteil höher als beim pN2-Kollektiv. Hier standen 27,2% gegenüber 22,5%. An dritter Stelle mit 6,1% bei pN1 und 12,9% bei pN2 stand das Großzellige-Ca (Abb. 4-13 und 4-14).

4.2.4 Operativer Eingriff (Resektionsausmaß)

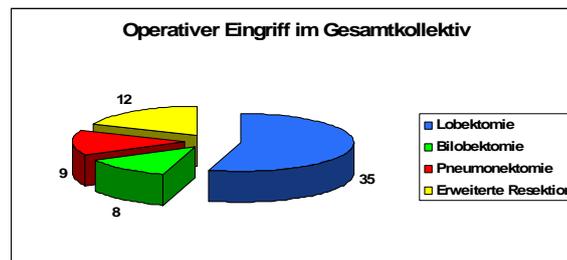


Abbildung 4-15

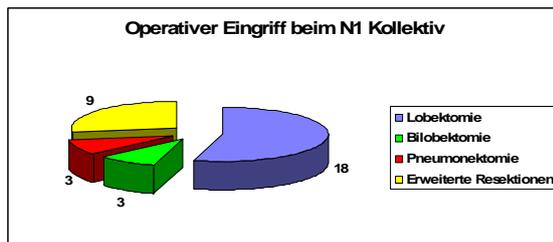


Abbildung 4-16

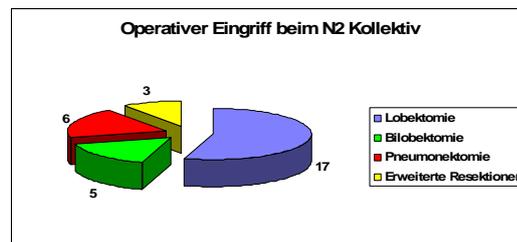


Abbildung 4-17

Alle Patienten wurden nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie operiert. Der kleinste, operative Eingriff war die einfache Lobektomie. Er wurde bei 35 Patienten durchgeführt, davon bei 15 Patienten erweitert (Manschettenresektion der Arterie pulmonalis und/oder des Bronchus). Bei acht Patienten erfolgte die Bilobektomie, hier bei vier erweitert.

Bei neun Patienten erfolgte eine einfache, bei 12 eine erweiterte Pneumonektomie (mit z.B. intraperikardialer Gefäßversorgung, Vorhofteilresektion, Bifurkationsresektion mit Re-Anastomose, Brustwandteilresektion, Aortenteilresektion mit Patchplastik oder eine Teilresektion der Vena cava mit plastischem Ersatz).

(Abb. 4-15).

Beim pN1-Kollektiv wurde bei 18 Patienten eine Lobektomie und in drei Fällen eine Bilobektomien durchgeführt, wobei hier bei neun Operationen der Eingriff als Manschettenresektionen am Bronchus und/oder der Pulmonalarterie durchgeführt wurde. Einfache Pneumonektomien erfolgen bei drei, erweiterte Pneumonektomie bei neun Patienten (Abb. 4-16).

Im pN2 Kollektiv wurden bei 17 Patienten eine Lobektomie- und bei fünf eine Bilobektomien durchgeführt, davon insgesamt fünf als Manschettenresektion am Bronchus und/oder der Pulmonalarterie. Einfache Pneumonektomien erfolgten bei sechs und erweiterte Pneumonektomien bei drei Patienten (Abb. 4-17).

4.2.5 Tumorstadium (pT)

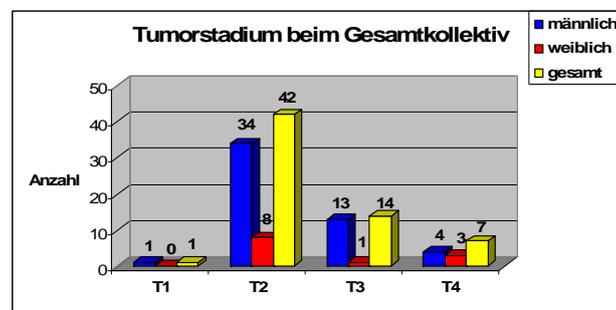


Abbildung 4-18

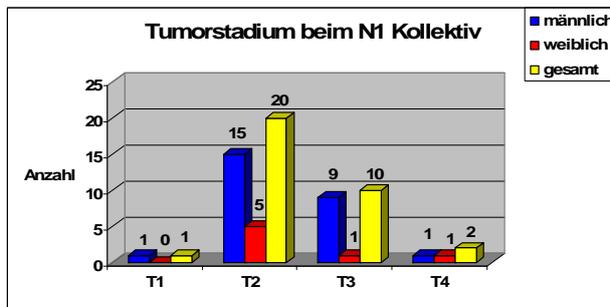


Abbildung 4-19

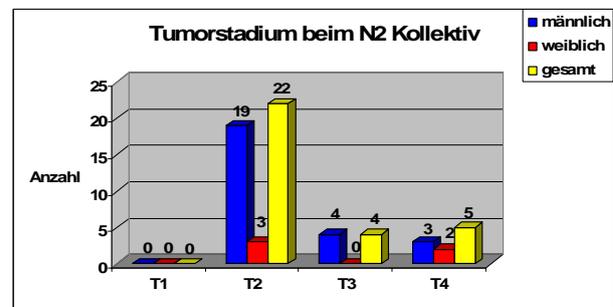


Abbildung 4-20

In unserem Gesamtpatientenkollektiv waren die Tumorstadien wie folgt vertreten: T1-Tumor 1mal (1,6%), T2-Tumor 42mal (65,6%), T3-Tumor 14mal (21,9%) und T4-Tumor 7mal (10,9%) (Abb. 4-18).

In beiden Kollektiven war die Verteilung der T-Stadien weitgehend homogen (Abb. 4-19 und 4-20).

4.2.6 Tumorlokalisation

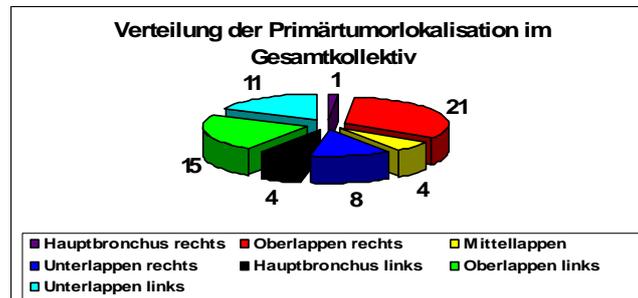


Abbildung 4-21

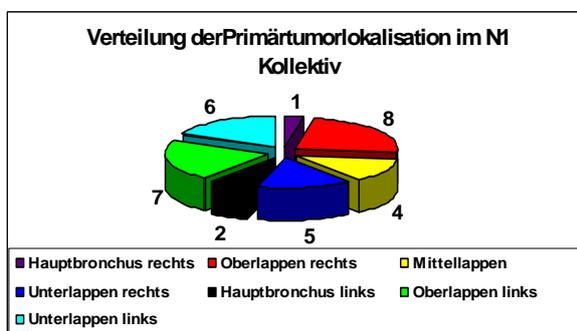


Abbildung 4-22

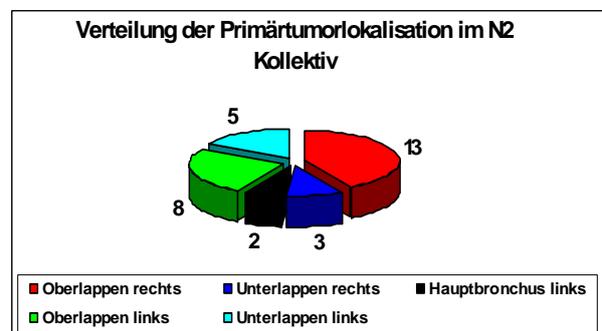


Abbildung 4-23

Bei der Tumorlokalisation stand der rechte Oberlappen an erster Stelle (21 Patienten), noch vor dem linken Oberlappen (15 Patienten). Gefolgt davon waren die Unterlappen, zunächst links mit 11, dann rechts mit acht Patienten. Danach in weiter absteigender Reihenfolge Mittellappen und Hauptbronchus links mit gleicher Verteilung und an letzter Stelle der rechte Hauptbronchus, von welchem nur eine Tumorformation direkt ausging (Abb. 4-21).

Die einzelnen Kollektive wichen in Ihrer Gesamtverteilung nur wenig von einander ab. In Beiden war der rechte Oberlappen der Hauptmanifestationsort des primären Tumors. Der linke Oberlappen folgte an zweiter Stelle, danach die Unterlappen (wobei bei beiden Kollektiven der linke Unterlappen häufiger betroffen war, als der rechte). Unterschiedlich war ein vollständiges Fehlen der Mittellappenmanifestation im pN2 Kollektiv bei mehrfacher Präsenz im pN1-Kollektiv (Abb. 4-22 und 4-23).

4.2.7 Grading



Abbildung 4-24

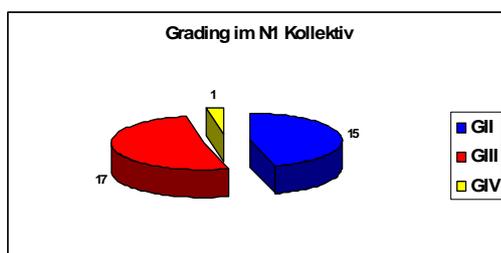


Abbildung 4-25

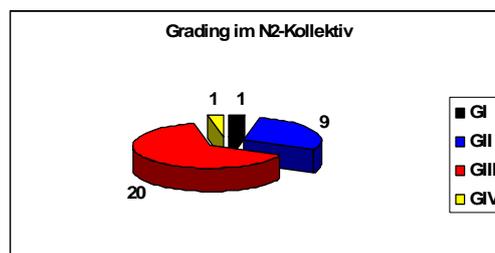


Abbildung 4-26

Die Verteilung des Gradings im Gesamtpatientenkollektiv zeigte bei 24 Patienten eine mittelgradige, bei 37 Patienten eine schlechtdifferenzierte Tumorform. Ein hochdifferenzierter Tumor kam einmal vor, entdifferenzierten Tumorformen waren bei zwei Patienten vorhanden (Abb. 4-24).

Beim Vergleich der beiden Kollektive miteinander fiel der höhere Anteil von GIII im pN2-Kollektiv gegenüber dem pN1-Kollektiv auf (Abb. 4-25 und 4-26).

4.2.8 Lymphknotenkapselinfiltration/ freie Kapsel

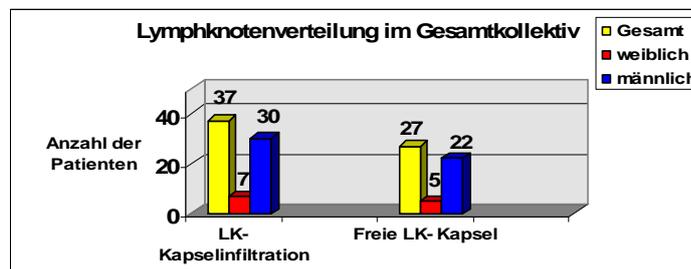


Abbildung 4-27

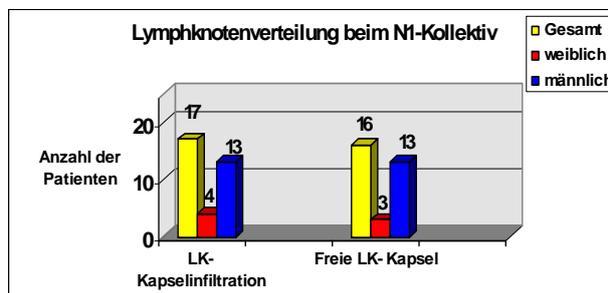


Abbildung 4-28

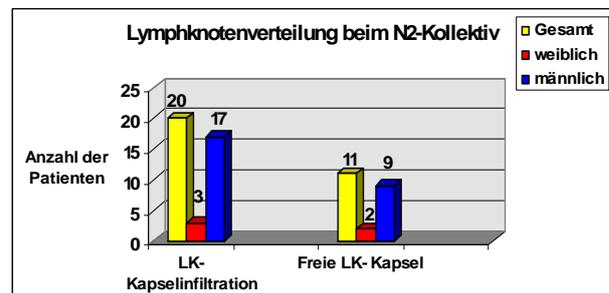


Abbildung 4-29

Im Gesamtkollektiv wiesen 37 von 64 Patienten eine LK-Kapselinfiltration auf und 27 Patienten keine. Die Verteilung zwischen Männern und Frauen war ausgeglichen (Abb. 4-27).

Betrachtete man die Häufigkeit der Lymphknotenkapselinfiltration im pN1-Kollektiv so erkannte man bei 17 der Patienten bereits eine Infiltration (52%). Auch hier war das Verhältnis bei Männern und Frauen ausgeglichen (Abb. 4-28).

Beim pN2-Kollektiv zeigten 20 von 31 Patienten bereits eine Beteiligung der Lymphknotenkapsel, das entsprach 65%. Nur in 11 Fällen war die LK-Kapsel frei von Infiltrationen. Auch hier bestand kein Unterschied bezüglich der geschlechtlichen Verteilung (Abb. 4-29).

4.2.9 Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen von der Primärtumorgröße

Die Überlebenszeit und die Tumorgröße in cm korrelieren. Es wurden nach Höpker/Lüllig [34] die folgenden Gruppen gewählt: bis 3 cm, 3-6 cm und > 6 cm.

Tabelle 4-1

Abhängigkeit der Anzahl der LK-Metastasen von der Primärtumorgröße beim Gesamtkollektiv

n = 63, da bei einem Patienten im pN1-Kollektiv die Tumorgröße im histologischen Befund fehlt

Durchschnittliche Anzahl der entnommenen Lymphknoten: 23,13 pro Patient

Tumorgröße	n (Patient)	1-2 LK (Anzahl)	3-4 LK (Anzahl)	5-10 LK (Anzahl)	>10 LK (Anzahl)
bis 3 cm	6	1	4	1	0
3-6 cm	39	14	10	10	5
> 6 cm	18	2	4	9	3

Tabelle 4-2

Abhängigkeit der Anzahl der LK-Metastasen von der Primärtumorgröße im pN1-Kollektiv

n = 32, da bei einem Patienten Tumorgröße im histologischen Befund fehlt

Durchschnittliche Anzahl der entnommenen Lymphknoten: 19,1 pro Patient

Tumorgröße	n (Patient)	1-2 LK (Anzahl)	3-4 LK (Anzahl)	5-10 LK (Anzahl)	>10 LK (Anzahl)
bis 3 cm	2	1	1	0	0
3-6 cm	23	13	5	5	0
> 6 cm	7	2	3	2	0

Beim untersuchten pN1-Kollektiv waren bei einer Tumorgröße von bis zu 3 cm maximal vier Lymphknoten metastatisch befallen. Zwischen 3-6 cm im Durchmesser war bei den meisten Patienten die Metastasierung auf zwei Lymphknoten beschränkt (56%), wobei jedoch auch ausgedehnte Metastasierungen in bis zu 10 LK gefunden wurden (21%). Bei > 6 cm war dann die Anzahl der befallenen LK prozentual gesehen höher als bei den Tumoren mit dem kleineren Durchmesser.

Tabelle 4-3

Abhängigkeit der Anzahl der LK-Metastasen von der Primärtumorgröße im pN2-Kollektiv

Durchschnittliche Anzahl der entnommenen Lymphknoten: 27,4 pro Patient

Tumorgröße	n (Patient)	1-2 LK (Anzahl)	3-4 LK (Anzahl)	5-10 LK (Anzahl)	>10 LK (Anzahl)
bis 3 cm	4	0	3	1	0
3-6 cm	16	1	5	5	5
>6 cm	11	0	1	7	3

Beim pN2-Kollektiv waren bei Tumoren bis 3 cm immer mehr als zwei LK metastatisch infiltriert. Ab 3 cm durchschnittlichem Tumordurchmesser spielte die letztendliche Größe keine signifikante Rolle mehr. Hier zeigte sich bei 26 Patienten eine Infiltration von mindestens drei LK, bei 20 mehr als fünf und bei acht Patienten mehr als 10 metastatisch infiltrierte LK.

4.2.10 Abhängigkeit der LK-Metastasenlokalisierung von der Primärtumorlage

Tabelle 4-4

Abhängigkeit der metastatischen LK-Infiltration von der Primärtumorlokalisierung bei pN1

Lymphknoten- lokalisierung	Ober- lappen rechts	Mittel- lappen	Unter- lappen rechts	Haupt- bronchus rechts	Ober- lappen links	Unter- lappen links	Haupt- bronchus links
Ber. 1 interseg. / intraalobär	4	5	5	1	7	1	0
Ber. 2 interlobär	2	0	1	0	1	3	0
Ber. 3 hilär	12	8	9	3	17	10	7

Bei der Analyse des pN1-Kollektives zeigte sich bei allen Primärtumorlokalisationen eine überwiegende Metastasierungstendenz in die hilären LK (60-100%, je nach Tumorlage). Bei Tumorlage im linken Hauptbronchus lag eine ausschließliche Metastasierung des Bereiches 3 vor. Der rechte Unterlappen und der Mittellappen zeigten häufiger eine Infiltration der intersegmentalen/intraalobären Lk (Bereich1),

welche >30% lag. Die interlobären LK wurden am seltensten infiltriert, einzige Ausnahme bestand beim linken Unterlappen (21%).

Tabelle 4-4

Abhängigkeit der metastatischen LK-Infiltration von der Primärtumorlokalisation bei pN2

Lymphknotenlokalisation		Ober- lappen rechts	Unter- lappen rechts	Ober- lappen links	Unter- lappen links	Haupt- bronchus links
Bereich 1	Interseg./ intralobär	5	2	0	7	3
Bereich 2	interlobär	5	12	1	0	10
Bereich 3	hilär	23	5	33	6	7
Bereich 4	tracheobronchial	4	0	0	0	0
	Bifurkation	26	9	12	5	6
Bereich 5	paratracheal	31	0	1	0	0
Bereich 6	subaortal	4	0	6	0	1
	paraaortal	1	1	10	2	0
Bereich 7	paraösophageal	1	0	1	0	0
Bereich 8	Lig.pulmonale	0	0	0	3	0
Bereich 9	vord. Mediastinum	12	0	0	0	0
Bereich 13	Herzbeutel	0	0	0	0	13
Bereich 15	Sonstige *	6	0	3	0	0

* Pleura, Thoraxwand, Ösophagus, hoch mediastinal

Betrachtete man die LK-Infiltration im Mediastinum im pN2-Kollektiv, bestand bei allen Tumorlokalisationen eine Infiltration der subcarinalen Bifurkationslymphknoten, neben der hilären Infiltration (noch zu N1). Zusätzlich wurden die LK im Bereich des Aortenbogens häufiger von den linksseitigen Tumoren infiltriert, als von den rechtsseitigen. Ansonsten differieren die Infiltrationsorte je nach Tumorumlage (Tabelle 4-4). Beim pN2-Kollektiv wiesen 11 Patienten (35,5%) mit einem Primärtumor im Oberlappen eine LK-Infiltration im oberen Mediastinum auf. Vier Patienten hatten die Variante von Primärtumor im Oberlappen und LK-Infiltration im unteren Mediastinum und weitere fünf Patienten in beiden Kompartimenten. Als Metastasierungsmuster ließ sich hier erkennen, dass bei 21-facher Primärtumorumlage im Oberlappen das obere Mediastinum

in 16 Fällen befallen war, also bei 76,2%. Beim Unterlappentumor wiesen sechs Patienten einen Tumor im Unterlappen in Kombination mit LK-Infiltration im unteren Mediastinum auf. Nur jeweils ein Patient hatte eine Infiltration der LK im oberen Mediastinum und ein weiterer in beiden Kompartimenten. Als Metastasierungsmuster ließ sich hier erkennen, dass bei 8-facher Tumorumlage im Unterlappen insgesamt sieben Mal ein Befall des uneren Mediastinums vorlag. Das entspricht 87,5%. Bei der Tumormanifestation im Hauptbronchus war jeweils einmal eine Infiltration im oberen und einmal eine Infiltration im unteren Mediastinum zu verzeichnen. Beide Kompartimente gleichzeitig waren hier nicht beteiligt (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5

Abhängigkeit der Bereiche der metastatischen LK-Infiltration im Mediastinum von der Primärtumorlokalisation bei pN2 (*OL: Oberlappen, UL: Unterlappen, HB: Hauptbronchus)

Patient	Tumorlokalisation	LK-Befall	oberes Mediastinum	unteres Mediastinum
K.H	OL links	4,5,6	Ja	Nein
T.W	OL rechts	4,5	Ja	Nein
T.A	HB links	4,13	Nein	Ja
Z.J	OL rechts	4,5	Ja	Ja
F.H-G	OL rechts	4,6,9	Ja	Ja
G.G	OL rechts	5	Ja	Nein
H.U	OL links	4	Nein	Ja
H.B	UL links	4	Nein	Ja
H.H	UL rechts	4,6	Ja	Ja
K.H	UL links	4,8	Nein	Ja
L.P	UL rechts	4	Nein	Ja
L.J	OL rechts	4,9	Nein	Ja
M.K-H	OL links	6	Ja	Nein
N.W	OL rechts	4,5	Ja	Ja
O.A	OL links	6	Ja	Nein
S.E-L	OL links	6	Ja	Nein
S.W	OL rechts	5,6,15	Ja	Nein
T.F	OL links	15	Ja	Nein

Patient	Tumorlokalisation	LK-Befall	oberes Mediastinum	unteres Mediastinum
V.W	OL rechts	5	Ja	Nein
B.D	UL rechts	4	Nein	Ja
H.W	UL links	4	Nein	Ja
H.V	OL rechts	4,7	Nein	Ja
L.J	UL links	6	Ja	Nein
M.W	OL rechts	9	-	-
P.E	OL rechts	4	Nein	Ja
T.E	HB links	6	Ja	Nein
G.K-H	UL links	8	Nein	Ja
G.J	OL links	6,7	Ja	Ja
L.R	OL rechts	15	Ja	Nein
M.E	OL rechts	9,15	Ja	Nein
W.F	OL links	4,6,15	Ja	Ja

4.2.11 Lokalisation der metastatisch infiltrierte LK beim pN1- und pN2-Kollektiv

In unserem Patientengut wiesen beim pN1-Kollektiv von 33 Patienten drei keine Infiltration des Bereiches 3 auf. Zwei Patienten hatten eine solitäre LK-Beteiligung des Bereiches 2 und einer des Bereiches 1 (Tabelle 4-6).

Beim pN2-Kollektiv zeigten eine Infiltration des Bereiches 3 20 von 31 Patienten, der Bereich 4 war bei 16 Patienten befallen, Bereich 5 bei sieben Patienten, Bereich 6 bei acht Patienten und Bereich 8 bei einem Patienten. Bereich 9 war bei vier Patienten betroffen (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-6 Lokalisation der metastatisch befallenen Lymphknoten im pN1-Kollektiv

Patient (N1)	LK-Bereich	Patient (N1)	LK-Bereich	Patient (N1)	LK-Bereich
G.B	3	K.H.	3	K.H-A.	3
S.K.	2	M-C.J.	1,3	K.B.	3
S.H.	3	S.W.	3	L.R.	1
F.W.	3	S.F.	3	M.D.	3
F.V.	2,3	S.U.	3	M.O.	3
K.E.	1,3	S.D.	3	N.E.	2
M.F.	3	U.L.	2,3	P.M.	1,3
W.M.	3	L.F.	1,3	R.I.	1,3
W.B.	3	B.W.	3	S.E.	1,3
F.W.	3	B.C.	1,3	S.A.	3
J.K-H.	2	K.W.	1,3	W-K.A.	1,3

Tabelle und 4-7 Lokalisation der metastatisch befallenen Lymphknoten im pN2-Kollektiv

Patient (N2)	LK-Bereich		Patient (N2)	LK-Bereich	
	N1	N2		N1	N2
K.H	3	4,5,6	S.W	3	5,6,15
T.W	3	4,5	T.F	3	15
T.A	1,2,3	4,13	V.W	-	5
Z.J	3	4,5	B.D	1	4
F.H-G	3	4,6,9	H.W	3	4
G.G	2,3	5	H.V	2	4,7
H.U	3	4	L.J	1	6
H.B	1,3	4	M.W	1	9
H.H	2,3	4,6	P.E	-	4
K.H	3	4,8	T.E	3	6
L.P	3	4	G.K-H	1	8
L.J	3	4,9	G.J	3	6,7
M.K-H	3	6	L.R	3	15
N.W	3	4,5	M.E	-	9,15
O.A	3	6	W.F.	3	4,6,15
S.E-L	2,3	6			

4.2.12 Abhängigkeit des Ausmaßes der LK-Infiltration vom Grading

Die Verteilung des Gradings im Gesamtkollektiv betrug einen Patienten mit GI, 24 Patienten mit GII, 37 Patienten hatten ein GIII und ein Patient ein GIV (Abb. 4-24 unter Punkt 4.2.7).

Verglichen wir nun die durchschnittliche Anzahl der LK-Infiltration in Abhängigkeit vom Grading in den verschiedenen Kollektiven, so zeigten sich bei pN1 für GII 2,5 LK pro Patient im Durchschnitt befallen, bei GIII waren es 3,2 LK. GIV wies eine Anzahl von 3 pro Patient auf, wobei in unserem Kollektiv dieses Stadium nur einmal vorkam. Im pN1-Kollektiv war eine Korrelation zwischen dem Grading und dem Ausmaß der LK-Infiltration nicht zu erkennen (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8

Abhängigkeit der Anzahl der metastatisch infiltrierte LK vom Grading bei pN1

* GI war in diesem Kollektiv nicht vertreten

Grading	Bereich 1	Bereich 2	Bereich 3
GII	12	5	21
GIII	11	2	42
GIV	0	0	3

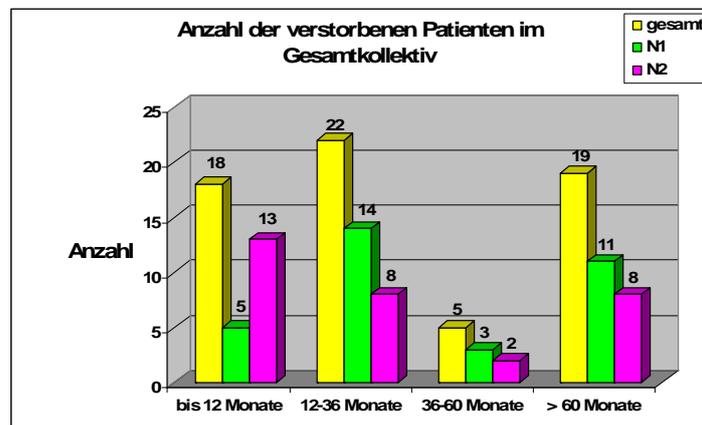
Beim pN2-Kollektiv waren bei GI vier LK befallen (hier war jedoch die geringe Repräsentanz von einem Patienten zu berücksichtigen), beim GII war die Zahl der befallenen LK mit 10,4 im Durchschnitt am höchsten. GIII zeigte 8,8 LK pro Patient und GIV drei LK (wobei auch dieses Stadium nur einmal in diesem Kollektiv vertreten war) (Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9

Abhängigkeit der Anzahl der metastatisch infiltrierte LK vom Grading bei pN2

LK-Bereich	GI	GII	GIII	GIV
Bereich 1	0	0	17	0
Bereich 2	0	13	15	0
Bereich 3	1	21	51	1
Bereich 4	1	22	37	2
Bereich 5	0	22	10	0
Bereich 6	0	11	14	0
Bereich 7	0	0	2	0
Bereich 8	2	0	1	0
Bereich 9	0	2	10	0
Bereich 13	0	0	13	0
Bereich 15	0	3	6	0

4.2.13 Überlebenszeit

**Abbildung 4-30**

Im Gesamtkollektiv verstarben innerhalb der ersten 12 Monate 18 von 64 Patienten (28,1%). 22 Patienten verstarben innerhalb des Zeitraumes zwischen 12 bis 36 Monate (34,4%). Fünf Patienten (7,8%) von 64 verstarben im Zeitraum 36-60 Monate und 19 Patienten (29,7%) überlebten länger als fünf Jahre.

Die mittlere Überlebenszeit betrug im Gesamtkollektiv 47 Monate (Standardfehler [SF] 7/95% Konfidenzintervall [KI] 34-60).

Im direkten Vergleich betrug die mittlere 5-Jahresüberlebensrate im pN1-Kollektiv 33,3% gegenüber 25,8% bei Patienten mit einem pN2 Stadium. Hier verstarben innerhalb der ersten 12 Monate 41,9% der Patienten gegenüber 21,2% der Patienten im pN1-Kollektiv. Werden alle Zeitpunkte statistisch gleich gewertet, so gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Überlebensverteilung der Kollektive pN1 und pN2 ($p=0,1020$ / Log-Rank).

Werden die früheren Zeitpunkte stärker gewichtet als die späteren Zeitpunkte, so gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensverteilungen der Kollektive pN1 und pN2 ($p=0,0323$ /Breslow).

4.3 Einfluss der Überlebensdauer von allgemeinen Faktoren

4.3.1 Geschlecht

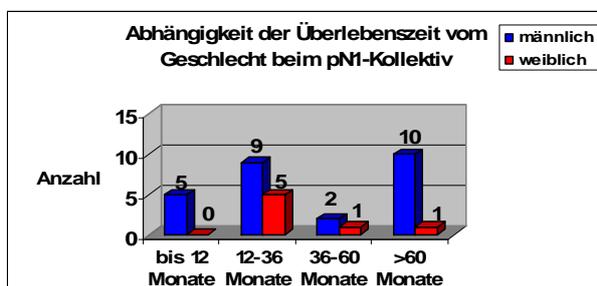


Abbildung 4-31

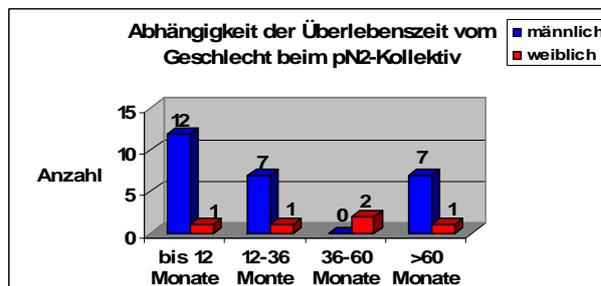


Abbildung 4-32

Die Überlebensdauer im pN1-Kollektiv betrug im Durchschnitt 56 Monate (SF 10, KI 37-75), wobei die Männer im Mittel 62 Monate (SF 12/KI 39-85) und die Frauen 31 Monate (SF 7/KI 16-45) überlebten. Bei den Männern erreichten 10 Patienten von 26 (38,5%) die 5-Jahresüberlebenszeit, bei den Frauen waren es eine Patientin von sieben (14%) (Abb. 4-31). Im pN2-Kollektiv betrug die Überlebensdauer im Mittel 37 (SF 8/KI 21-53) Monate, bei Frauen 50 Monate (SF 22/KI 7-92) und bei Männern 34 Monate (SF 9/KI 17-51). Von den männlichen Patienten erreichten sieben von 26 die 5-Jahresüberlebenszeit (27%), bei den weiblichen Patienten war es (wie im pN1-Kollektiv) nur eine von fünf und damit 20% (Abb. 4-32).

4.3.2 Alter

Im pN1-Kollektiv überlebten in der Gruppe der 41-50 jährigen alle Patienten mindestens drei Jahre. In der folgenden Dekade verstarben von 15 Patienten innerhalb des ersten Jahres vier, das sind knapp ein Drittel (27%). Sechs Patienten (40%) überlebten mindestens drei Jahre, 33% erreichten die 5-Jahresüberlebenszeit. In der Altersgruppe von 60-71 Jahre verstarben innerhalb der ersten drei Jahre 64% und nur vier von 11 Patienten lebten länger als fünf Jahre. In der ältesten Kategorie zwischen 71-80 Jahre erreichte keiner der Patienten die 5-Jahresüberlebenszeit (Tabelle 4-10).

Tabelle 4-10

Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Alter im pN1-Kollektiv

Überlebenszeit	n (Patient)	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51-60 Jahre	61-70 Jahre	71-80 Jahre
bis 12 Monate	5	0	0	4	1	0
12-36 Monate	14	0	0	5	6	3
36-60 Monate	3	0	1	1	0	1
>60 Monate	11	0	2	5	4	0

Im pN2 Kollektiv waren zwei Patienten in der Altersgruppe zwischen 31-40 Jahren vertreten. Davon verstarb einer innerhalb der ersten 12 Monate, der andere erreichte die 5-Jahresüberlebenszeit. In der Altersgruppe von 41-50 Jahre waren es sieben Patienten, in der Gruppe zwischen 51-60 Jahre sechs. Die meisten Patienten (14 von 31) waren zwischen 61-70 Jahre alt. Drei Patienten waren zwischen 71-80 Jahre (Tabelle 4-11).

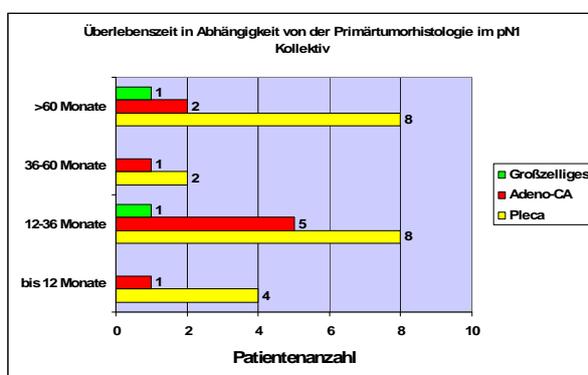
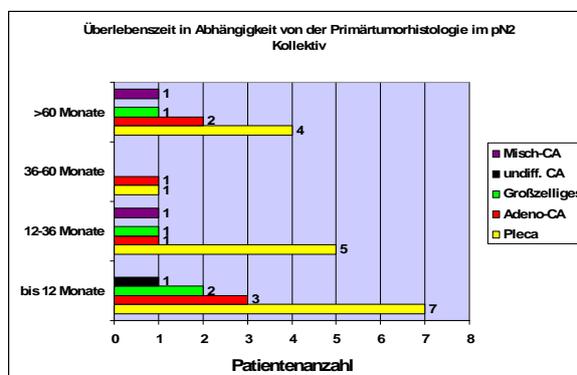
Tabelle 4-11

Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Alter im pN2-Kollektiv

Überlebenszeit	n (Patient)	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51-60 Jahre	61-70 Jahre	71-80 Jahre
bis 12 Monate	13	1	2	1	6	3
12-36 Monate	8	0	2	2	4	0
36-60 Monate	2	0	1	0	1	0
>60 Monate	9	1	2	3	3	0

Verglichen wir die Kollektive miteinander, so fiel eine homogene Verteilung der Patienten in den unterschiedlichen Altersstufen auf, bis auf die Gruppe der 51-60 jährigen. Hier waren im pN1 Kollektiv überproportional viele Patienten vorhanden (15 von 33). In allen anderen Altersgruppen war die Anzahl der Patienten in beiden Kollektiven vergleichbar.

4.3.3 Primärtumorhistologie

**Abbildung 4-33****Abbildung 4-34**

Betrachtet man das pN1- Kollektiv bezüglich der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Primärtumorhistologie, so war die Verteilung inhomogen. Beim Plattenepithelkarzinom verstarben innerhalb der ersten 12 Monate von 22 Patienten vier (18,2%). Acht Personen (36,4%) überlebten 12-36 Monate und ebenfalls acht Patienten (36,4%) mehr als 5 Jahre. Zwei verstarben im Zeitraum 36-60 Monate (9,1%). Beim Adenokarzinom verstarben von neun Patienten innerhalb des ersten Jahres einer (11,1%). Im Zeitraum 12-36 Monate verstarben fünf (55,6%) und im Zeitraum 36-60

Monate ein weiterer (11,1%). Nur zwei Patienten lebten länger als fünf Jahre. Von zwei Patienten mit einem Großzell-CA verstarb einer (50%) im Zeitraum 12-36 Monate, der andere (50%) überlebte länger als fünf Jahre (Abb. 4-33).

Beim pN2-Kollektiv verstarben innerhalb der ersten 12 Monate von 17 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom sieben (41,2%). Fünf (29,4) verstarben innerhalb des Zeitraumes 12-36 Monate, einer (5,9%) innerhalb des Zeitintervalls 36-60 Monaten und vier (23,5%) lebten länger als fünf Jahre. Patienten mit einem Adenokarzinom überlebten wie folgt: Drei (42,9%) von sieben verstarben im ersten Jahr. Einer (14,3%) im Zeitraum 12-36 Monate, einer (14,3%) zwischen 36-60 Monaten und zwei (28,6%) lebten länger als fünf Jahre. Von vier Patienten mit einem Großzell-CA verstarben im ersten Jahr zwei (50%), ein weiterer im Zeitraum 12-36 Monate (25%), und der letzte überlebte fünf Jahre (25%).

4.3.4 Größe des operativen Eingriffes (Resektionsausmaß)

Tabelle 4-12

Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Resektionsausmaß beim pN1-Kollektiv

Überlebenszeit	Lobektomie	Bilobektomie	Pneumonektomie	Erweiterte Resektion
bis 12 Monate	2	0	1	2
12-36 Monate	6	3	1	4
36-60 Monate	3	0	0	0
>60 Monate	7	0	1	3

Bei den lobektomierten Patienten lebten sieben von 18 länger als fünf Jahre. Die Patienten mit Bilobektomie verstarben alle innerhalb der ersten drei Jahre. Von drei Patienten mit Pneumonektomie überlebte ein Patient länger als fünf Jahre und von neun Patienten mit erweiterten Resektionen lebten drei länger als fünf Jahre.

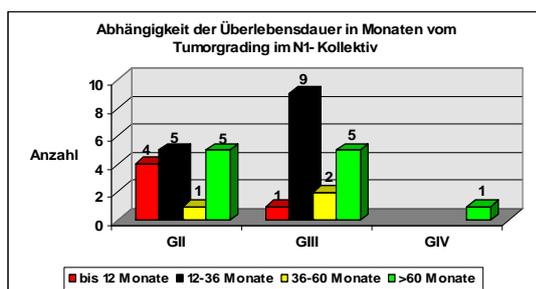
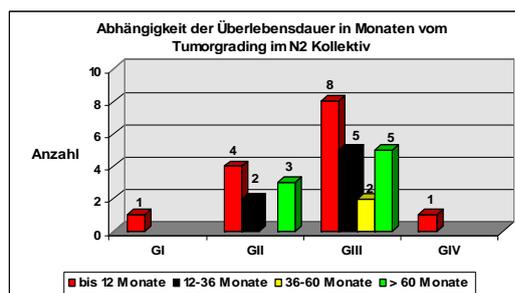
Tabelle 4-13

Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Resektionsausmaß beim pN2-Kollektiv

Überlebenszeit	Lobektomie	Bilobektomie	Pneumonektomie	Erweiterte Resektion
bis 12 Monate	7	3	3	0
12-36 Monate	3	1	2	2
36-60 Monate	2	0	0	0
>60 Monate	5	1	1	1

Im pN2 Kollektiv überlebten von 17 Patienten mit Lobektomie fünf länger als fünf Jahre. Ein Patient von fünf nach Bilobektomie, ein Patient von sechs nach Pneumektomie und ein Patient von drei mit erweiterter Resektion lebten länger als fünf Jahre (Tabelle 4-13).

4.3.5 Grading

**Abbildung 4-35****Abbildung 4-36**

Im pN1-Kollektiv war ein GI Stadium nicht vertreten, 15 Patienten wiesen ein GII Stadium und 17 ein GIII Stadium auf. GIV war bei einem Patienten vorhanden.

Beim pN2-Kollektiv hatte ein Patient ein GI-Stadium, neun Patienten ein GII- und 20 Patienten ein GIII Stadium. GIV war einmal vorhanden.

Betrachtete man nun zunächst das pN1-Kollektiv, verstarben bei einem Grading von II innerhalb der ersten 12 Monate vier Patienten, bei GIII ein Patient. Im Zeitraum 12-36 Monate verstarben fünf Patienten mit GII und neun Patienten mit GIII. Im Zeitraum von 36-60 Monaten verstarb ein Patient mit GII und zwei Patienten mit GIII. Über 60 Monate überlebten jeweils fünf Patienten mit GII und GIII sowie der Patient mit einem GIV Stadium (Abb.4-35).

Beim pN2-Kollektiv verstarben in den ersten 12 Monaten der eine Patient mit GI, vier Patienten mit GII und acht Patienten mit GIII und der eine Patient mit einem GIV Stadium. Im Zeitraum 12-36 Monate verstarben zwei Patienten mit GII und fünf Patienten mit GIII. Bei 36-60 Monaten verstarben zwei Patienten mit GIII. Über 60 Monate überlebten bei GII drei Patienten und mit GIII fünf. (Abb. 4-36).

4.3.6 Tumorstadium

Im Gesamtkollektiv repräsentiert sind die Tumorstadien 1-4. Im pN1-Kollektiv weist ein (3%) Patient einen T1-Tumor auf, 20 Patienten (61%) ein T2-Stadium, 10 Patienten (30%) ein T3 und zwei Patienten (6%) ein T4-Stadium. Beim pN2 Kollektiv fehlte das T1-Stadium, 22 Patienten (71%) hatten ein T2-Stadium, vier Patienten (13%) ein T3 und fünf Patienten (16%) wiesen ein T4-Stadium auf.

Betrachtete man nun zuerst die Überlebensverteilung im pN1-Kollektiv, so überlebte der Patient mit dem T1-Tumor länger als 60 Monate. Bei einem T2 Stadium überlebten sechs von 20 Patienten länger als 60 Monate (30%), bei T3 vier von 10 (40%) und bei T4 keiner. Insgesamt hatten 14 Patienten (42%) eine Lebenserwartung über drei Jahre, 11 Patienten (33%) über fünf Jahre (Tabelle 4-14).

Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15

Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Tumorstadium beim pN1-Kollektiv und beim pN2-Kollektiv

Überlebenszeit pN1	T1	T2	T3	T4	Überlebenszeit pN2	T1	T2	T3	T4
bis 12 Monate	0	4	0	1	bis 12 Monate	0	10	1	2
12-36 Monate	0	8	5	1	12-36 Monate	0	6	2	0
36-60 Monate	0	2	1	0	36-60 Monate	0	2	0	0
>60 Monate	1	6	4	0	>60 Monate	0	4	1	3

Im pN2 Kollektiv war kein T1 Tumor vorhanden. 22 Patienten (71%) hatten ein T2-Tumor. Ein T3-Tumor wiesen vier (13%) und einen T4 Tumor fünf (16%) Patienten auf. Von den 22 Patienten mit einem T2 Tumor verstarben innerhalb der ersten 12 Monate bereits 10 (45%). Vier Patienten (18%) überlebten länger als 5 Jahre. Die Verteilung beim T3 Stadium zeigte nur einen Patienten, welcher die 5-Jahresüberlebensrate erreichte. Alle anderen Patienten verstarben innerhalb der ersten drei Jahre. Die Patienten mit dem T4 Stadium überlebten prozentual in diesem Kollektiv länger, als die

„günstigeren“ Stadien. Drei der Patienten (60%) mit einem T4 Stadium erreichten die 5-Jahresüberlebenszeit (Tabelle 4-15).

Bei einem Vergleich der beiden Kollektive miteinander, so sind folgende Dinge anzumerken: Von 64 Patienten des Gesamtkollektives hatten 42 ein T2 Tumor (66%) und 14 (22%) ein T3 Tumor. T1 war einmal im pN1 Kollektiv vertreten. Im pN2 Kollektiv hatten fünf Patienten (16%) ein T4 Stadium bei pN1 waren es zwei (6%). 15% der Patienten im pN1 Kollektiv verstarben innerhalb des ersten Jahres, bei pN2 waren es 42%. 33% der Patienten im pN1 Kollektiv überlebten länger als 5 Jahre, bei pN2 waren es 26%. Das T3 Stadium war vom Anteil her im pN1 Kollektiv höher vertreten (10 von 20 Patienten), als im pN2 Kollektiv (4 von 22 Patienten).

4.4 Einfluss der Überlebenszeit von speziellen Faktoren

4.4.1 Unilevelinfiltration von LK

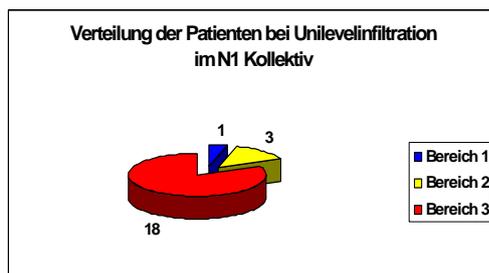


Abbildung 4-37

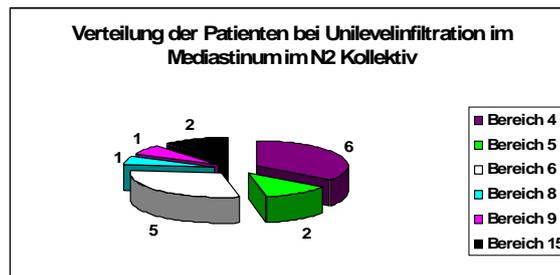


Abbildung 4-38

Die Untersuchung der Patienten auf die Lymphknoteninfiltration in den unterschiedlichen Bereichen, ergab im Gesamtkollektiv 39 Patienten von 64 (100%). Die Verteilung war in den einzelnen Kollektiven wie folgt: pN1 Kollektiv mit 22 (56,4%) von 33 Patienten mit Unilevelmanifestation von Lymphknotenmetastasen. 18 von 22 Patienten in dieser Gruppe wiesen eine Infiltration der hilären Lymphknoten (Bereich 3) auf.

Im pN2 Kollektiv hatten von 31 Patienten 17 (43,6%) eine Unilevelinfiltration im Mediastinum (hier wurde eine LK Infiltration der N1-Stationen nicht berücksichtigt). In dieser Patientengruppe war der Bereich 4 (Bifurkation/subcarinal) am häufigsten betroffen. Dann folgten Bereich 6 (subaortal/paraaortal) und die Bereiche 5 und 15 (paratracheal und Sonstige). (Kreuztabelle)

Im pN1-Kollektiv überlebten die Patienten mit einem Unilevelbefall durchschnittlich 55 Monate (SF 11,9/KI 31,7-78,3) Fünf verstarben innerhalb der ersten 12 Monate, acht Patienten erreichten die 5-Jahresüberlebenszeit. Von diesen acht Patienten sind aktuell 09/05 noch zwei Patienten am Leben und drei weitere Patienten erreichten eine 10-Jahresüberlebenszeit (Tabelle 4-16).

Im pN2-Kollektiv überlebten die Patienten im Mittel 47,9 Monate (SF 11,4/KI 25,6-70,1). Fünf von 17 Patienten verstarben innerhalb der ersten 12 Monate, sieben Patienten überlebten fünf Jahre. Aktuell 09/05 leben von diesen sieben Patienten noch eine Patientin, ein weiterer lebte länger als 10 Jahre (Tabelle 4-17).

Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17

Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Unilevelinfiltration der LK beim pN1-Kollektiv und pN2-Kollektiv (Mediastinum)

Überlebenszeit pN1	Patientenanzahl	Überlebenszeit pN2	Patientenanzahl
bis 12 Monate	5	bis 12 Monate	5
12-36 Monate	8	12-36 Monate	4
36-60 Monate	1	36-60 Monate	1
>60 Monate	8	>60 Monate	7
>120 Monate	5	>120 Monate	2

4.4.2 Multilevelinfiltration von LK

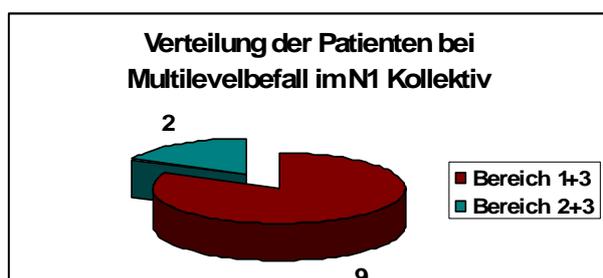


Abbildung 4-39

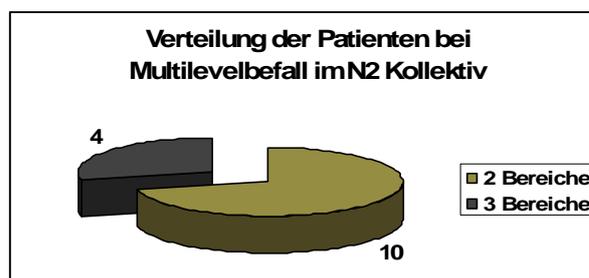


Abbildung 4-40

Multilevelinfiltration trat beim pN1-Kollektiv bei 11 von 33 Patienten auf. Hier war die Infiltration in die intersegmentalen/intralobären LK mit hilären LK (Bereich 1+3) bei neun Patienten, sowie die Kombination der Infiltration der Bereiche 2+3 (interlobär und hilär)

bei zwei Patienten. Bei keinem der Patienten waren alle drei Bereiche infiltriert. Ebenso fehlte die Kombination der Bereiche 1+2 (Abb. 4-39).

Im pN2-Kollektiv zeigten 14 von 31 Patienten eine Multilevelinfiltration der LK im Mediastinum. Zehn wiesen dabei einen Befall der LK in zwei Bereichen und vier Patienten in drei Bereichen auf (Abb. 4-40).

Betrachtete man die Überlebenszeit beim Multilevelbefall im pN1-Kollektiv, dann bestand in der durchschnittlichen Überlebenszeit gegenüber dem Unilevelbefall im pN1 Kollektiv kein Unterschied. Er betrug 55,3 Monate bei Multilevelbefall (SF 15,4/KI 25-85,5) und 55 Monate beim Unilevelbefall (SF 11,9/KI 31,7-78,3). Bei einem Multilevelbefall erreichten drei von 11 Patienten eine längere Überlebensdauer als fünf Jahre (27%). Beim Unilevelbefall waren es 36%. Die Sterberate innerhalb der ersten 36 Monate war gleich (59% bei Unilevelbefall und 55% bei Multilevelbefall). In diesem Patientenkollektiv trat kein Unterschied zwischen Patienten mit metastatischem LK Befall von einer Station im Vergleich mit denjenigen mit mehreren Stationen auf. Insgesamt zeigten die Patienten wegen der hilären LK Metastasen auch in dieser Gruppe eine schlechtere Überlebensprognose. Betrachtete man die 10-Jahresüberlebenszeit, so erreichten zwei Patienten diesen Zeitraum, wobei aktuell 09/05 noch einer am Leben ist (Tabelle 4-18).

Die durchschnittliche Überlebenszeit beim Multilevelbefall im pN2-Kollektiv betrug 23,2 Monate (SF 10,3/KI 3,1-43,3). Das war deutlich schlechter als bei Patienten mit Unilevelbefall (47,9 Monate). In der Gruppe mit dem Befall von mehreren LK-Stationen im Mediastinum verstarben innerhalb der ersten 12 Monate acht von 14 Patienten (57%). Demgegenüber verstarben bei Unilevelbefall im Mediastinum fünf Patienten von 17 (42%) im ersten Jahr. Bei Multilevelbefall lebte ein Patient länger als fünf Jahre. Dieser Patient ist aktuell 09/05 noch am Leben (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-18 und 4-19

Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Multilevelinfiltration der LK beim pN1-Kollektiv und pN2-Kollektiv (Mediastinum)

Überlebensrate pN1	Patientenanzahl	Überlebensrate pN2	Patientenanzahl
bis 12 Monate	0	bis 12 Monate	8
12-36 Monate	6	12-36 Monate	4
36-60 Monate	2	36-60 Monate	1
>60 Monate	3	>60 Monate	1
>120 Monate	2	>120 Monate	1

4.4.3 Kapselinfiltration/freie LK-Kapsel

Die mittlere Überlebenszeit im pN1-Kollektiv bei Patienten ohne Kapselinfiltration betrug 43 Monate (SF 11/KI 21-65). Ein Patient erreichte die 10-Jahresüberlebenszeit, aktuell sind jedoch alle Patienten verstorben.

Bei den Patienten mit Kapselinfiltration zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 66 Monaten (SF 15/KI 37-95). Vier Patienten erreichten die 10-Jahresüberlebenszeit, wovon aktuell 09/05 noch drei Patienten am Leben sind (Tabelle 4-20).

Statistisch besteht hier keine Signifikanz ($p=0,2001$).

Tabelle 4-20

Abhängigkeit der Überlebenszeit bei vorhandener LK-Kapselinfiltration gegenüber einer freien Kapsel beim pN1-Kollektiv

Überlebenszeit	LK+ Kapselinfiltration	LK+ freie Kapsel
bis 12 Monate	2	3
12-36 Monate	7	7
36-60 Monate	2	1
>60 Monate	6	5
>120 Monate	4	1

Beim pN2-Kollektiv waren im Zeitraum 12-36 Monate und 36-60 Monate mehr Patienten mit Kapselinfiltration verstorben, als ohne Kapselinfiltration. Prozentual waren innerhalb

der ersten 12 Monate in beiden Kollektiven gleich viele Patienten verstarben, nämlich 40% mit Kapselinfiltration und 45% ohne Kapselinfiltration. Im Zeitraum bis 36 Monate verstarben mit Kapselinfiltration 70% gegenüber 64% ohne. Allerdings erreichten von den Patienten ohne Kapselinfiltration 36% die 5-Jahresüberlebenszeit, gegenüber 20% mit Infiltration. Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten ohne Kapselinfiltration betrug 46 Monate (SF 16/KI 14-77). Zwei Patienten erreichten die 10-Jahresüberlebenszeit, wovon einer aktuell noch am Leben ist. Bei den Patienten mit Kapselinfiltration war die mittlere Überlebenszeit mit 32 Monaten (SF 9/KI 15-49) deutlich erniedrigt. Hier erreichte ein Patient die 10-Jahresüberlebenszeit, wobei aktuell alle verstorben sind (Tabelle 4-21). Statistisch besteht hier keine Signifikanz ($p=0,5215$).

Tabelle 4-21

Abhängigkeit der Überlebenszeit bei vorhandener LK-Kapselinfiltration gegenüber einer freien Kapsel beim pN2-Kollektiv

Überlebenszeit	LK+ Kapselinfiltration	LK+ freie Kapsel
bis 12 Monate	8	5
12-36 Monate	6	2
36-60 Monate	2	0
>60 Monate	4	4
>120 Monate	1	2

4.4.4 Überlebensrate bei Unilevelinfiltration mit und ohne Kapselinfiltration beim pN1-Kollektiv

Bei der Unilevelinfiltration im pN1-Kollektiv waren insgesamt 22 Patienten betroffen. Davon wiesen acht von 22 eine Infiltration der LK-Kapsel auf, die restlichen 14 Patienten nicht. Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Gruppe mit Kapselinfiltration 67 Monate (SF 22,7/KI 22,5-111,6) und 46,7 Monate (SF 12,5 /KI 22,2-71,2) bei den Patienten ohne Kapselinfiltration. Das Erreichen der 5-Jahresüberlebenszeit war in beiden Gruppen ausgeglichen. Mit Kapselinfiltration überlebten drei (37,5%) von acht Patienten, ohne Kapselinfiltration fünf (36%) von 14 Patienten. In beiden Kollektiven erreichten Patienten die 10-Jahresüberlebenszeit (ein Patient ohne Kapselinfiltration und zwei mit Kapselinfiltration, wobei von den letztgenannten aktuell noch einer am Leben ist). Die Beteiligung der Kapsel wirkte sich in dieser Konstellation nicht negativ

auf die Überlebenszeit aus (Tabelle 4-22). Auch hier ließ sich statistisch keine Signifikanz erkennen ($p=0,3980$)

Tabelle 4-22

Abhängigkeit der Überlebenszeit bei Unilevelinfiltration mit /ohne Kapselinfiltration beim pN1 Kollektiv

Überlebenszeit	LK+ freie Kapsel	LK+ Kapselinfiltration
bis 12 Monate	3	2
12-36 Monate	5	3
36-60 Monate	1	0
> 60 Monate	5	3
>120 Monate	1	2

4.4.5 Überlebensrate bei Unilevelinfiltration (im Mediastinum) mit und ohne Kapselinfiltration beim pN2-Kollektiv

Die Anzahl der Patienten im pN2-Kollektiv mit Unilevelbefall betrug 17 Patienten. Davon zeigten neun eine Kapselinfiltration. Die mittlere Überlebenszeit betrug bei den Patienten ohne Kapselinfiltration 61,3 Monate (SF 19,3/KI 23,3-99,2), bei den Patienten mit Kapselinfiltration 36 Monate (SF 12,2/KI 12,2-59,8). Von den neun Patienten mit Kapselinfiltration überlebten drei länger als 5 Jahre (33%), während bei den Patienten ohne Kapselinfiltration von acht Patienten vier (50%) die 5-Jahresüberlebenszeit erreichten. In der Gruppe der Patienten ohne Kapselinfiltration lebten zwei Patienten länger als 10 Jahre, davon einer aktuell. Bei der Gruppe mit Kapselinfiltration erreichte kein Patient die 10-Jahresüberlebenszeit (Tabelle 4-23). Statistisch sind keine signifikanten Unterschiede darstellbar ($p=0,2121$).

Tabelle 4-23

Abhängigkeit der Überlebenszeit bei Unilevelinfiltration mit/ohne Kapselinfiltration beim pN2-Kollektiv

Überlebenszeit	n (Patient)	LK+ freie Kapsel	LK+ Kapselinfiltration
bis 12 Monate	5	2	3
12-36 Monate	4	2	2
36-60 Monate	1	0	1
> 60 Monate	7	4	3
>120 Monate	2	2	0

4.4.6 Überlebensrate bei Multilevelinfiltration mit und ohne Kapselinfiltration beim pN1-Kollektiv

Im pN1-Kollektiv zeigte sich bei Multilevelbefall der LK eine Kapselinfiltration bei neun von 11 Patienten. Die mittlere Überlebenszeit betrug hier 63,3 Monate (SF 17,8/KI 28,5-98,2). Drei Patienten erreichten die 5-Jahresüberlebenszeit, davon zwei sogar die 10-Jahresüberlebenszeit. Aktuell lebt heute noch ein Patient aus dieser Gruppe. Die Patienten ohne Kapselbefall zeigten eine schlechtere mediane Überlebenszeit mit 19 Monaten (SF 2/KI 15,1-22,9) (Tabelle 4-24). Auch hier zeigte sich statistisch bei einem $p=0,1381$ keine Signifikanz.

Tabelle 4-24

Abhängigkeit der Überlebenszeit bei Multilevelinfiltration mit/ohne Kapselinfiltration beim pN1-Kollektiv

Überlebenszeit	n (Patient)	LK+ freie Kapsel	LK+ Kapselinfiltration
bis 12 Monate	0	0	0
12-36 Monate	6	2	4
36-60 Monate	2	0	2
> 60 Monate	3	0	3
> 120 Monate	2	0	2

4.4.7 Überlebenszeit bei Multilevelinfiltration (im Mediastinum) mit/ohne Kapselinfiltration beim pN2-Kollektiv

In diesem Kollektiv wiesen 11 von 14 Patienten eine Infiltration der Kapsel auf. Gleichzeitig bestand, wie schon im pN1-Kollektiv, eine Verbesserung der Überlebenszeit bei Vorhandensein einer Kapselinfiltration gegenüber den Patienten,

welche keine aufwiesen. Die mittlere Überlebenszeit bei Multilevelinfiltration ohne Kapselbeteiligung betrug hier 4,3 Monate (SF 1,2 /KI 1,98-6,7). Demgegenüber standen bei Multilevelinfiltration mit Kapselbeteiligung 28,4 Monate (SF 12,6/KI 3,6-53,1) mittlere Überlebenszeit. Im Kollektiv mit Kapselinfiltration erreichte ein Patient die 5-Jahresüberlebenszeit und lebt auch aktuell noch (Tabelle 4-25). Statistisch gesehen besteht zwischen diesen beiden Gruppen eine Signifikanz ($p=0,0227$), allerdings ist das Kollektiv der Patienten ohne Kapselinfiltration mit drei Personen zu gering besetzt. Daher ist diese Signifikanz nicht verwertbar.

Tabelle 4-25

Abhängigkeit der Überlebenszeit bei Multilevelinfiltration mit/ohne Kapselinfiltration beim pN2-Kollektiv

Überlebenszeit	n (Patient)	LK+ freie Kapsel	LK+ Kapselinfiltration
bis 12 Monate	8	3	5
12-36 Monate	4	0	4
36-60 Monate	1	0	1
> 60 Monate	1	0	1
> 120 Monate	1	0	1

5 Diskussion

Die besondere Aggressivität der Lymphknotenmetastasierung von Lungenkarzinomen wurde bereits 1994 dargestellt [39]. Die Ausdehnung der Metastasierung in die LK stellt einen entscheidenden Faktor in der Prognose des Überlebens beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms dar. In der Thoraxchirurgie werden Patienten mit den Stadien N0 bis N2 gemäß den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie operiert [40]. In unsere Studie wurden Patienten mit einem NSCLC und einem LK-Stadium pN1 oder pN2 aufgenommen. Insgesamt umfasste das Gesamtkollektiv 100 Patienten. Durch verschiedene Ausschlusskriterien verblieben 64 Patienten im untersuchten Gesamtkollektiv, wovon 33 zum pN1-Kollektiv und 31 zum pN2 Kollektiv zugeordnet wurden. Beide Kollektive wurden auf unterschiedliche Parameter hin untersucht, wobei der Schwerpunkt auf der LK-Analyse lag. Zunächst wurden allgemeine Faktoren wie Geschlechterverteilung, Alter, vorkommende Primärtumorart, operativer Eingriff, Tumorstadium, Tumorlokalisierung, Grading und die Überlebenszeit analysiert. In der Literatur wird dargestellt, dass diese Parameter neben der LK-Infiltration in der Überlebensprognose eine Rolle spielen [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47] Im zweiten Schritt erfolgte die Untersuchung der Lymphknoten und hier im Besonderen der Nachweis von LK-Kapselinfiltration gegenüber der freien Kapsel in Abhängigkeit von Unilevel- und Multilevelinfiltration. Es wurde die Abhängigkeit der LK-Infiltration von allgemeinen und speziellen Parametern untersucht. Zusätzlich erfolgte die Analyse bezüglich des Einflusses der allgemeinen und speziellen Faktoren auf die Überlebenszeit.

Bei Betrachtung des Patientenkollektivs in den einzelnen Punkten, zeigte sich eine Geschlechterverteilung von 12 Frauen gegenüber 52 Männern im Gesamtkollektiv. Das entsprach einem Verhältnis von 4:1. Der Vergleich in den beiden Kollektiven pN1 (sieben Frauen und 26 Männer) und pN2 (fünf Frauen und 26 Männer) war homogen und stimmte mit dem in der Literatur von m:w = 3:1 weitgehend überein, wobei bei unserem Patientengut eine geringe Überrepräsentanz der Männer bestand [48].

Die mittlere Überlebenszeit in den Patientenkollektiven pN1 und pN2 bezüglich des Geschlechtes war unterschiedlich. Beim pN1-Kollektiv betrug sie bei den männlichen Patienten im Durchschnitt 62 Monate und bei den Frauen 31 Monate. Die weiblichen

Patienten wiesen eine deutlich schlechtere Überlebenszeit auf. Statistisch bestand jedoch keine Signifikanz ($p=0,1224$). Bei den Männern erreichten 10 Patienten von 26 (38,5%) die 5-Jahresüberlebenszeit, bei den Frauen waren es eine Patientin von sieben, damit nur 14%. Beim pN2-Kollektiv war die Verteilung bezüglich der Geschlechter umgekehrt. Hier betrug die mittlere Überlebensdauer 50 Monate bei den Frauen und 34 Monate bei den Männern. Auch hier war statistisch keine Signifikanz ($p=0,3706$) vorhanden. Allerdings war die Bilanz der 5-Jahresüberlebenszeit bei den männlichen Patienten wiederum besser als bei den weiblichen Patienten. Es überlebten sieben von 26 (26%) männlichen Patienten die 5 Jahre, bei den weiblichen war es nur eine von fünf (20%) Patientinnen.

In der Literatur wird in einigen Studien das männliche Geschlecht als Prognosefaktor für ein schlechteres Überleben gewertet [49], in anderen Studien spielt das Geschlecht beim Überleben keine Rolle, wobei hier nur Patienten eingeschlossen waren, welche ein pN1 Stadium aufwiesen [50]. In unserem Patientengut zeigten die Männer insgesamt eine verbesserte Überlebensprognose als die Frauen.

In unserem vorliegenden Patientengesamtkollektiv erkrankten 46 von 64 Patienten zwischen dem 51-70 Lebensjahr. Das durchschnittliche Alter lag bei 60,16 (+/- 8,936) Jahren. Im pN1-Kollektiv waren die Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 60,7 (+/- 7,947) Jahren im Durchschnitt bei Beginn der Erkrankung älter, als die Patienten im pN2-Kollektiv mit 59,58 (+/- 9,983) Jahren. Hier zeigte sich kein Unterschied zu den angegebenen Werten in der Literatur [48].

Im pN1-Kollektiv zeigten die jüngeren Patienten (41-50 Jahre) eine deutlich bessere Überlebenszeit, als die Patienten im fortgeschrittenen Alter. In der Altersgruppe 51-60 und 61-70 Jahre bestand kein Unterschied in der Überlebenstendenz, sie war jedoch im Vergleich mit der jüngeren Gruppe schlechter. In der ältesten Gruppe der 71-80 Jährigen Patienten überlebte keiner länger als drei Jahre. Damit war hier ein deutlich schlechteres Überlebensergebnis zu verzeichnen. Allerdings konnte die genaue Todesursache nicht bei allen Patienten eindeutig ermittelt, und der Einfluss von Co-Morbiditäten (gerade bei den älteren Patienten) nicht ausgeschlossen werden. Im pN2-Kollektiv waren zwei Patienten in der sehr frühen Altersgruppe zwischen 31-40 Jahren vertreten. Einer der Patienten verstarb innerhalb der ersten 12 Monate, der andere erreichte die 5-Jahresüberlebenszeit. Insgesamt waren bei allen folgenden Altersstufen die Überlebenszeiten, besonders das Langzeitüberleben deutlich reduziert.

Auffällig war die hohe Sterberate in der Altersgruppe 41-50 und 71-80 Jahren, wo mehr als zwei Drittel der Patienten innerhalb der ersten drei Jahre verstarben, bzw. kein Patient in der ältesten Gruppe die ersten 12 Monate überlebte.

Ist das Alter ein wesentlicher Faktor zur Beeinflussung der Überlebensrate? In der Literatur wird dieser Parameter kontrovers diskutiert. Bei Lee JH et al. 1999 [49] wird fortgeschrittenes Alter mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert. Zapatero J et al. 1994 [36] beschreibt, dass bei Patienten >70 Jahre, die postoperative Komplikationsrate zwar höher war, die Mortalität insgesamt jedoch nur 4% betrug. Von einem operativen Eingriff bei Patienten älter als 75 Jahre in Kombination mit einem pN2 Status rät die Arbeitsgruppe um Manac'h D et al. 1994 [51] ab. Keiner der Patienten mit diesen beiden Parametern erreichte die 5-Jahresüberlebensrate. In unserer Arbeit bestätigte sich diese letztgenannte Darstellung. Keiner der Patienten, welcher die beiden Kriterien pN2 und >70 Jahre erfüllte, erreichte die 5-Jahresüberlebenszeit.

Als Tumorart waren in unserem Gesamtkollektiv das Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und das Großzellige Karzinom am häufigsten vertreten. Bei dem Vergleich der beiden Gruppen pN1 und pN2 bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einer Primärtumorart zeigten sich in der Verteilung keine wesentlichen Unterschiede. In beiden Gruppen nahm das Plattenepithelkarzinom den prozentual größten Anteil ein. Bei der Gruppe pN1 betrug er 66,6% und bei pN2 54,8%. Das entspricht den Zahlen in der Literatur, wobei bei operierten Patienten sogar ein postoperativ nachgewiesener Anteil von bis zu 70 % auftritt [11].

An zweiter Stelle stand das Adenokarzinom. Im pN1-Kollektiv (27,5%) war der Anteil höher als beim pN2-Kollektiv (22,5%). Das entspricht der angegebenen Zahl in der Literatur (15-20%) [11].

An dritter Stelle mit 6,1% bei pN1 und 12,9% bei pN2 stand das Großzellige Karzinom. Es ist in der Literatur im Durchschnitt bei maximal 20% der Patienten vorhanden [11, 52, 53].

Die restlichen drei Patienten mit undifferenziertem Karzinom und Mischtumoren waren in dieser Betrachtung wenig repräsentativ.

Inwieweit wirkt sich die Histologie des Primärtumors auf die Überlebensprognose aus? In unserem pN1-Kollektiv haben mehr Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom (36%) die 5-Jahresüberlebenszeit erreicht, als die mit einem Adenokarzinom (22%).

Das großzellige Karzinom war wegen seiner geringen Repräsentanz nicht aussagekräftig.

Beim pN2-Kollektiv war der Überlebensvorteil beim Plattenepithelkarzinom nicht gegeben. Hier erreichten 24% der Patienten die 5-Jahresüberlebenszeit, gegenüber 29% beim Adenokarzinom. Dieser Tumortyp gilt als die am häufigsten auftretende Form des Lungenkarzinoms beim Nichtraucher [11]. Da der Rauchkonsum bei Frauen geringer war als bei Männern findet man in der Literatur einen höheren Prozentsatz von Adenokarzinomen bei Patientinnen, wie in einer Studie von de Perrot M et al. 2000 festgestellt wurde. Im dortigen Patientengut waren die Frauen deutlich häufiger entweder Nichtraucher (27% versus 2%), oder reduzierte Raucher (31 pack-years versus 52 pack-years) gegenüber den Männern [54]. In unserer Arbeit bestätigte sich dieses Ergebnis. Auch bei unseren Kollektiven wiesen die Frauen häufiger ein Adenokarzinom auf, als die Männer.

In einer aktuellen Studie von Yung-Chie Lee et al. 2007 wurde bestätigt, dass zum einen der histologische Tumortyp Adenokarzinom bei Frauen vermehrt auftritt und zusätzlich häufiger in die LK-Kapsel infiltriert und damit eine schlechtere Überlebensprognose aufweist. Frauen, die ein Adenokarzinom haben, zeigen also eine signifikant schlechtere Überlebensrate [55]

Nakanishi et al. haben in einer Studie 1997 festgestellt, dass Patienten mit einem pN2-Stadium als Primärtumor in Ihrem Patientengut überproportional häufig ein Adenokarzinom aufwiesen (von 53 Patienten wiesen zwei Drittel diesen histologischen Tumortyp auf) [56]. Dieses Ergebnis ließ sich in unserem pN2-Kollektiv nicht nachweisen.

Sowohl in unserer Arbeit, als auch in der Literatur wird die primäre Tumorphistologie als nicht wesentlich für die Überlebensprognose angesehen [57, 58]. Die Arbeitsgruppe um Riquet M et al. von 1994, operierte 206 Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem pN2-Stadium. Sie stellten dabei fest, dass die Tumorphistologie u. a. keinen entscheidenden Einfluss auf die Überlebensrate hat [59].

In einer Arbeit von Funatsu T et al. von 1992 wurde in einem operierten Patientenkollektiv (welches nur aus Patienten mit Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom bestand) mit einem pN2 Lymphknotenstatus die Überlebensrate der Patienten mit Plattenepithelkarzinom tendenziell als verbessert angesehen (5-Jahresüberlebensrate beim Plattenepithelkarzinom betrug 12% gegenüber 0% beim Adenokarzinom). Trotzdem sahen die Autoren keine statistische Signifikanz [60].

In unserem Gesamtkollektiv wurde als kleinster, operativer Eingriff die Lobektomie durchgeführt (35 Patienten). Bei acht Patienten erfolgte eine Bilobektomie. Bei beiden Operationsverfahren war bei 14 Patienten jedoch auf Grund der Tumorausdehnung oder der ungünstigen Tumorlage eine Manschettenresektion notwendig, (entweder des Bronchus und/oder der A. Pulmonalis). Neun Patienten erhielten eine einfache und 12 eine erweiterte Pneumonektomie.

Vergleicht man das Resektionsausmaß der Patientengruppe mit pN1-Stadium mit dem der pN2 Gruppe, so bestand kein wesentlicher Unterschied. Die Anzahl der erweiterten Pneumonektomien waren im pN1-Kollektiv höher, als beim pN2-Kollektiv. Dafür war die Anzahl der einfachen Pneumonektomien im pN2-Kollektiv höher. Insgesamt korrelieren die Zahlen mit der Literatur, wobei dort bei Patienten mit einem pN2-Stadium überproportional häufig eine Pneumonektomie zur kurativen Resektion notwendig ist, wie Miller DL et al. 1994 aufzeigte. Er beschrieb hier bei NSCLC mit pN2-Stadium eine Pneumonektomierate von 38% im untersuchten Patientengut [61]. Bei unserem Kollektiv waren es neun Patienten von 31, also 29%. Die Frage, ob ausgedehnte Resektionen eine schlechtere Überlebensprognose nach sich ziehen konnten wir in unseren beiden Kollektiven verneinen.

Durch die Literatur werden unsere Ergebnisse von Ferguson MK et al. 2000 bestätigt [62]. Sie zeigten in Ihrer Studie zwar zunächst eine schlechtere Überlebensrate bei Patienten (im Stadium II und III) mit einer Pneumonektomie, gegenüber Patienten mit Lobektomie oder Bilobektomie. Allerdings macht die Arbeitsgruppe Ko-Varianten wie Alter, primärer Tumorstatus, LK-Status und ein eingeschränktes FEV1 für die schlechtere Prognose verantwortlich und nicht den operativen Eingriff an sich. Von Kodama K et al. wurden eine gute Langzeitüberlebensprognose bei erweiterten Resektionen von T3 und T4 Tumoren beobachtet, allerdings in Abhängigkeit vom N-Stadium [63].

Die Verteilung des Tumorstadiums in unserem Gesamtkollektiv zeigte sich folgendermaßen: T1-Tumor 1x, T2-Tumor 42x, T3-Tumor 14x und T4-Tumor 7x. Es wurden also Patienten operiert, die häufig bereits fortgeschrittene Tumore hatten. Die Tumorstadienverteilung war in beiden Kollektiven homogen. Beim pN1-Kollektiv war der Anteil der T3- und beim pN2-Kollektiv der Anteil der T4-Tumore höher. Für uns

stellte sich die Frage, ob ein höheres T-Stadium Einfluss auf die LK-Metastasierung und die Überlebensprognose hat?

Bei der Auswertung in unseren Patientenkollektiven war das T1-Stadium einmal im pN1 Kollektiv vorhanden (wobei dieser Patient die Fünfjahresüberlebenszeit erreichte) und fehlte vollständig im pN2 Kollektiv. Sonst ließ sich eine Korrelation zwischen dem primären Tumorstadium und einem Einfluss auf das Überleben nicht zu verifizieren. In der Literatur wird die Überlebensabhängigkeit in Korrelation mit der Tumorgröße kontrovers diskutiert. Es wird jedoch immer wieder die Verbindung der Tumorgröße mit der Ausdehnung der LK-Metastasierung und damit die Auswirkung auf die Überlebenszeit dargestellt. Kamiyoshihara M et al. zeigten 1998 bei operierten Patienten mit einem histologisch nachgewiesenen pN2-Stadium, dass Patienten mit einem T1 eine bessere 5-Jahresüberlebensrate aufwiesen als Patienten mit einem T3 [64], dass also ein geringeres Tumorstadium mit einer besseren Überlebensprognose korrelierte. Dieses bestätigte sich in unserer Arbeit, wobei hier eine nur ein Patient betroffen war.

Von der Arbeitsgruppe um Riquet M et al. 1997 erfolgte der Nachweis, dass bei einem N0 Stadium das T-Stadium bezüglich der 5-Jahresüberlebensrate keine Rolle spielte. Hier wurde eine Korrelation bezüglich der Ausdehnung der Lymphknoteninfiltration in Abhängigkeit der Primärtumorgröße festgestellt [65].

Ayabe H. et al. beschrieben 1994 eine Verbindung zwischen der Tumorgröße und der mediastinalen Lymphknotenmetastasierung, unabhängig von der Histologie des Primärtumors. In dem dortigen Patientenkollektiv wurden bei einem Tumordurchmesser von < 1cm keine Lymphknotenmetastasen gefunden. Mediastinale Lymphknotenmetastasen traten bei einem Durchmesser von > 1cm auf. Die Lymphknotenmetastasierung nahm in Abhängigkeit von der Tumorgröße zu [48].

In einer Arbeit von Suzuki K et al. 1999 wurde die Prognose von 222 operierten Patienten mit einem pN2-Status untersucht. Sechzehn Faktoren, welche eine Auswirkung auf die Überlebensrate haben wurden analysiert. Von den 16 Faktoren wurden von den Autoren vier als relevant bezeichnet (klinischer N2-Status, inkomplette Resektion, multipel befallene N2-LK und auch ein größerer Tumordurchmesser, wobei ein genaues Tumormaß hier nicht angegeben wurde). Als Ergebnis der 5-Jahresüberlebensrate bei allen Patienten ergab sich ein Prozentsatz von 27% [66]. Das entspricht dem Ergebnis in unserem pN2-Kollektiv.

Eine Arbeitsgruppe von Barthlen W et al. 1993 hatte in einer Studie mit 1325 Patienten mit SCLC und NSCLC und unterschiedlichen Lymphknotenstadien bewiesen, dass Patienten mit einem T3N2 Stadium eine deutlich schlechtere Überlebensrate aufwiesen, als Patienten mit einem T3/T4 mit N0 oder N1 Befall. Das Tumorstadium wird hier als einer der wichtigen Faktoren zur Prognose der Überlebensrate angesehen, jedoch in Abhängigkeit vom Lymphknotenmetastasierungsstadium [67]. Diese Einschätzung wurde auch von der Gruppe um Riquet M et al. bestätigt. Bei einem fehlenden LK-Befall spielte das T-Stadium keine signifikante Rolle in Bezug auf die 5-Jahresüberlebensrate, solange sie einen Durchmesser von unter 3 cm aufwiesen. Ansonsten war immer die Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphknoteninfiltration zu beachten [64].

Trotzdem wurde in der Literatur die Abhängigkeit der Anzahl der metastatischen LK-Infiltration von dem primären Tumordurchmesser kontrovers diskutiert. So zeigten z.B. Höpker WW et Lüllig H 1986, dass der Primärtumordurchmesser in cm und der Lymphknotenbefall nicht miteinander korrelierten [37]. Zu einem anderen Ergebnis kam Hackl H [68]. Er sah die Größe des Primärtumors als den entscheidenden Faktor bei der Ausdehnung der Metastasierung an. Die Größe des Primärtumors hatte einen wichtigen Einfluss auf die Häufigkeit der metastatischen Absiedlungen in die mediastinalen und peribronchialen Lymphknoten. Bei Liebig et al. [69] wurde aufgezeigt, dass bei einem metastatischen Lymphknotenbefall im Bereich der Arteria pulmonalis eine Korrelation zur Größe des Primärtumors höchstens in geringem Maße eine Rolle spielte. Berücksichtigte man jedoch den Lymphknotenbefall des Hauptbronchus der Gegenseite, dann war eine Abhängigkeit gegeben. Nach Kunze et al. [70] war bei einem Endstadium des Tumorleidens beim metastasierenden Lungenkarzinomkarzinom nur noch die Primärtumorgröße ausschlaggebend für die Anzahl und Größe der Metastasen. In einer japanischen Arbeit von Sagawa M et al. von 1990 wurde die Korrelation zwischen Tumorgröße und Anzahl der infiltrierten LK bestätigt. Die Arbeitsgruppe untersuchte zwar Tumore < 2 cm contra Tumore bis 3 cm, fand aber eine signifikant höhere LK-Metastasenrate bei zunehmendem Tumordurchmesser. Bei 2,1 cm war die LK-Infiltration 21%, bei 3 cm immerhin schon 43% [71]. Das reine T-Stadium war zwar alleine nicht entscheidend für die Überlebensrate, wenn man eine kurative Resektion noch durchführen konnte und der Patient nicht durch ausgedehnte Tumormassen („bulky-disease“) lokal inoperabel war, jedoch musste bei großem Tumordurchmesser immer mit einer ausgedehnten LK-Metastasierung gerechnet werden.

Das Ausmaß der LK-Infiltration spielt, wie schon festgestellt, eine wesentliche Rolle beim Überleben. Es ist also entscheidend, ob ein pN1- oder pN2-Stadium vorliegt. Dass eine mediastinale LK-Infiltration eine schlechtere Überlebensprognose aufweist, ist durch zahlreiche Studien belegt. Einer der ersten Arbeitsgruppen, die diese Beobachtung verifizierten waren Bergh et al. bereits 1965 [31]. Zu ähnlichen Ergebnissen ist die Gruppe Wellons et al. 1968 [73] und die Gruppe um Shields et al. 1972 [74] gekommen. Bereits sechs Jahre später wies Naruke et al. auf die Bedeutung der subcarinalen Region bei der Lymphknotenmetastasierung hin. Patienten, die zusätzlich zu einem mediastinalen Lymphknotenbefall eine Infiltration der subcarinalen LK aufwiesen, hatten eine besonders schlechte Fünfjahresüberlebensrate [75]. Für die Überlebensprognose sind folgende Parameter entscheidend: Sind die mediastinalen Lymphknoten befallen? Wenn ja, welche LK (in Abhängigkeit von der Primärtumorage) sind befallen [58]? So weisen z.B. Patienten, bei denen der Primärtumor im Unterlappen liegt, bei LK-Metastasen im oberen Mediastinum eine schlechtere Überlebensrate auf, als bei Infiltration der LK-Stationen im unteren Mediastinum. Umgekehrt gilt dieses für OL-Tumore. Hier ist die Überlebensrate schlechter bei Infiltration der LK im unteren, als im oberen Mediastinum. Eine Infiltration beider Kompartimente wurde als besonders ungünstig angesehen [58]. Wir untersuchten daraufhin unser pN2-Patientenkollektiv. Wir fanden bei fünf der Patienten eine Infiltration der LK im vom Primärtumor entfernten, mediastinalen Kompartiment und bei sechs Patienten im unteren und oberen mediastinalen Kompartiment, welches prognostisch in der Literatur am ungünstigsten ist.

Das Tumorgrading scheint, zumindest bei fortgeschrittenem Lymphknotenbefall, eine Rolle im Überlebenszeitraum einzunehmen. Wir untersuchten daraufhin unser Patientenkollektiv und fanden folgende Grading-Verteilung: 1x GI, 24 x GII, 37x GIII und 2x GIV. In unserem Patientengut waren überwiegend Personen mit Tumoren operiert worden, welche eine mittelgradige bis schlechte Differenzierung aufwiesen. In der Literatur wird von Chung CK et al. 1982 eine schlechtere Prognose bei GIII als bei GI/GII angegeben. Gleichzeitig korreliert das Ausmaß des Gradingbefundes mit dem Ausmaß des LK-Befalls [12], d.h. je geringer differenziert das Grading, desto ausgedehnter die LK-Infiltration. Beim pN1-Kollektiv war das Verhältnis GII zu GIII mit

15:17 Patienten ausgeglichen. Hier bestand zwischen GII und GIII keine Relevanz bezüglich der Überlebenszeit.

Beim pN2-Kollektiv überwog der Anteil von GIII zu GII mit 20 zu sieben Patienten. Die Überlebenszeit bei GIII in diesem Kollektiv war wesentlich kürzer. Acht von 20 Patienten mit einem GIII-Tumor verstarben innerhalb der ersten 12 Monate, weitere fünf innerhalb der ersten drei Jahre. Bestätigt wird bei Ichinose Y et al. 1995 die Abhängigkeit der schlechteren Prognose vom Grading. Hier wird jedoch in erster Linie das Stadium I beschrieben. Bei den fortgeschrittenen Stadien spielen noch andere Faktoren, wie z.B. Veneninvasion und mediastinaler LK-Status eine wesentlichere Rolle [47].

Da bei aggressiven Tumoren mit niedrig differenziertem Grading auch eine vermehrte LK-Invasion vorliegt, ist insgesamt von einer vermehrten Metastasierungstendenz auszugehen. Hier muss über eine Einbindung von solchen Patienten in multimodale Konzepte mit adjuvanter Chemotherapie nachgedacht werden, um eine eventuell schon vorliegende Metastasierung zu therapieren, bzw. eine Metastasenausdehnung zu verhindern.

Nach Betrachtung der o. g. Parameter (Geschlechterverteilung, Alter, Primärtumorart, operativer Eingriff, Tumorstadium, Tumorlokalisation, Grading, LK-Status) war in unserem Kollektiv der LK-Status als einziger relevant für die Überlebensprognose. Die anderen Parameter waren immer in Abhängigkeit von dem Ausmaß der LK-Metastasierung zu sehen.

Die aggressive Metastasierungstendenz von Lungenkarzinomen in die Lymphknoten, welche sich gegenüber anderen Tumoren deutlich abhebt, ist in einer chinesischen Arbeit 1994 von Liu FS et al. festgestellt worden [39]. Als eines der wichtigsten Kriterien für die Überlebensprognose wird neben der kurativen Operation die sorgfältige, systematische LK-Dissektion im Mediastinum, als einer der entscheidenden Faktoren für eine gute Überlebensprognose angesehen [76]. Unterbleibt diese, dann zeigen die Patienten ein deutlich verkürztes Überleben, gegenüber den Patienten, die einer systematischen Lymphadenektomie unterzogen werden [77]. Allerdings wird von der sogenannten „radikalen Lymphadenektomie“ abgeraten, weil diese keinen Benefit in der Überlebensrate bei deutlich mehr Komplikationen mit sich bringt [78].

Die systematische Lymphadenektomie nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie und der Interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft ist aus diesem Grund heute unser Standard [40].

Im direkten Vergleich betrug die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate in unserem pN1-Kollektiv 33,3% gegenüber 25,8% bei Patienten mit einem pN2-Stadium.

Werden alle Zeitpunkte statistisch gleich gewertet, so gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Überlebensverteilung der Kollektive pN1 und pN2 ($p=0,1020$ /Log-Rank).

Werden die früheren Zeitpunkte stärker gewichtet als die späteren Zeitpunkte, so gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensverteilungen der Kollektive pN1 und pN2 ($p=0,0323$ /Breslow).

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben gemacht bezüglich der Überlebensrate. Bei van Velzen et al. 1997 und 1999 werden für das N1-Kollektiv 37,8% und 34,4% Patienten angegeben, welche die 5-Jahresüberlebensrate erreicht haben [77, 50], bei Riquet M et al. 1999 sind es 47,5% [56].

Die Überlebensrate im N2-Kollektiv wird in der Literatur bei Watanabe Y et al. 1991 mit 20,3% beziffert [79]. Bei Okada M et al. 1999 [54] beträgt die 5-Jahresüberlebensrate bei N2 Befall nach kurativer Operation 26%, Maggi et al. 1990 geben 23% an [80].

Unser Patientenkollektiv zeigt mit den angegebenen 25,8% hier einen entsprechenden Wert.

Das pN1-Stadium repräsentiert eine heterogene Patientengruppe mit unterschiedlichen Überlebenszeiten, je nach Lokalisation der befallenen LK und in Abhängigkeit von der Anzahl [57].

Da die Infiltration der LK eine signifikante Rolle in der Überlebensprognose darstellt, wäre es wünschenswert eine genauere Einteilung nach Lokalisation vorzunehmen. In der Literatur wird beschrieben, dass Patienten mit einem Befall der N1-LK eine deutlich schlechtere Überlebensprognose aufweisen, wenn eine hiläre LK- Beteiligung vorliegt, gegenüber den Patienten mit einem reinen intersegmentalen /intraalobären oder lobärem Befall [50, 81,82].

Von unseren Patienten mit einem pN1-Stadium wiesen 30 von 33 Patienten eine Infiltration der hilären Lymphknoten auf. Allerdings erreichte bei unserem Patientenkollektiv keiner der drei Patienten ohne Infiltration der LK des Hilus, also nur der Bereiche 1 und/oder 2, die 5-Jahresüberlebenszeit. Ein Patient verstarb bereits nach 4 Monaten, der Zweite nach sieben Monaten und der Dritte lebte 25 Monate postoperativ. Wir konnten hier keine Verbesserung in der Überlebenszeit feststellen, allerdings war die Zahl der Patienten ohne Beteiligung des Bereiches 3 mit drei Personen zu gering um repräsentativ zu sein.

Ein weiterer Faktor für die Überlebensrate ist die Frage nach der Unilevel- bzw. Multilevelinfiltration von Lymphknoten. Multilevelinfiltration wirkt sich ungünstig auf die Überlebensprognose aus. Die Frage war, was als Multilevelinfiltration gilt. Ist es ungünstig für Patienten mit einem N2-LK-Befall auch einen Befall der N1-LK aufzuweisen, oder spielt dieser Umstand keine Rolle in der Überlebensprognose? Eine Studie von Maggi G et al. hatte 1990 gezeigt, dass kein Unterschied in der Überlebensrate auftrat, wenn Patienten mit einer Infiltration der N2-LK-Stationen zusätzlich auch eine Infiltration der N1-Stationen aufwiesen [80]. Es wurde aus diesem Grund die LK-Infiltration der N1-Stationen in unserem pN2-Kollektiv bei der Analyse nicht berücksichtigt.

Im pN2-Kollektiv überlebten die Patienten im Mittel 47,9 Monate bei Unilevelbefall und damit insgesamt deutlich geringer im direkten Vergleich mit dem pN1-Kollektiv. Die 5-Jahresüberlebenszeit erreichten sieben von 17 Patienten (41%), das entspricht einem hohen Prozentsatz und damit einem guten Ergebnis im Langzeitüberleben. Der Wert von 41% lag deutlich über denen in der Literatur, wo für die 5-Jahresüberlebensrate vom gesamten N2 gerade einmal 21% angegeben werden [56]. Auch die mittlere Überlebenszeit war bei unseren Patienten mit einem Durchschnitt von 47,9 Monaten höher, als in der Literatur mit 26 Monaten beschrieben [56].

Betrachtete man nun die Patienten mit einem Multilevelbefall in unserem pN2-Kollektiv, so betrug die mittlere Überlebenszeit 23,2 Monate und die 5-Jahresüberlebensrate 7,1%. Es überlebte von 14 Patienten nur einer. Damit bestand nicht nur eine erhebliche Verschlechterung gegenüber dem Überleben bei Unilevelbefall, sondern auch eine Relevanz, die im pN1-Kollektiv nicht vorhanden war. Von der UICC wird das Stadium IIIA als „nicht homogene Gruppe“ bezeichnet. In der Studie von Konaka C et al. 1994 ergab eine Unilevelinfiltration im Mediastinum eine 5-Jahresüberlebensrate von 35,5% im Gegensatz zu den Patienten mit multiplen mediastinalen LK Metastasen, welche nur eine Überlebensrate von 6,9% aufwiesen [83]. Unsere Ergebnisse decken sich mit diesen Zahlen. In der Literatur weisen Patienten mit einer Multilevelinfiltration der LK im Mediastinum eine schlechte Überlebensprognose auf, besonders Patienten mit Befall der paratrachealen LK (Bereich 5) und der subcarinalen LK (Bereich 4) [84]. In der japanischen Arbeitsgruppe von Hirono T et al. [85] wurde ein bevorzugtes Metastasieren der linksseitigen Tumoren in die LK-Stationen subaortal und paraaortal (Bereich 6), subcarinal und tracheobronchial (Bereich 4) festgestellt. Auch unser Patientengut zeigte eine Metastasierung in diese Bereiche. Zusätzlich spielte in

unserem pN2-Stadium (wie o. a.) auch die Ausdehnung der LK-Infiltration auf unterschiedliche Kompartimente eine Rolle.

In unserer Studie beschäftigte uns auch die Frage nach der Relevanz des Ausmaßes der tumorösen Infiltration innerhalb des Lymphknoten selbst. Spielt eine Infiltration der LK-Kapsel eine Rolle in der Überlebensprognose, oder hat sie keinen Einfluss? Von Martini et al. 1979 wird die Forderung der histologischen Untersuchung der LK-Kapsel erhoben [86]. Lässt die Art der Metastasierung innerhalb des betroffenen Lymphknoten einen Rückschluss auf die Metastasierungswege innerhalb des Lymphsystems zu? Es sollte in dieser Arbeit festgestellt werden, ob eine Infiltration der LK-Kapsel, bzw. ein kapselübergreifendes Wachstum der Metastasen eine schlechtere Überlebensrate verursacht, als eine auf die LK-Pulpa beschränkte, tumoröse Infiltration. Von dem Mechanismus der Kapselinfiltration sollte rückwirkend auf die Verbreitung der Tumorzellen in den Lymphgefäßen geschlossen werden. Im „Idealfall“ hätten bei einer Ausbreitung per continuitatem zunächst die Stationen in der Nähe des Tumors befallen sein müssen. Erst nach dem Nachweis der überschreitenden Kapsel in der betroffenen Station hätte bei dieser Theorie ein Übergreifen auf die nächste Station stattfinden dürfen. Es hätten also zunächst bei allen Patienten mit einem pN2-Stadium auch Metastasen in den pN1-LK vorhanden sein müssen, mit jeweiligem Kapselbefall. Die Patienten mit Kapselbefall im pN1-Kollektiv hätten auf Grund der ausgedehnten Metastasierung eine schlechtere Überlebensprognose aufweisen müssen, als die Patienten im gleichen Kollektiv ohne Kapselinfiltration.

In der Realität sah die Verteilung jedoch anders aus. Im pN1-Kollektiv zeigten von 33 Patienten 17 eine Infiltration der Kapsel, die anderen 16 Patienten nicht. Die durchschnittliche Überlebenszeit im pN1-Kollektiv bei Patienten ohne Kapselinfiltration betrug 43 Monate, fünf Patienten erreichten die 5-Jahresüberlebenszeit. Bei den Patienten mit Kapselinfiltration zeigte sich im Gegensatz zur aufgestellten These eine verbesserte, durchschnittliche Überlebensrate von 66 Monaten. Insgesamt erreichten sechs Patienten die 5-Jahresüberlebenszeit. Statistisch ließ sich keine Signifikanz nachweisen ($p=0,2001$).

Im pN2-Kollektiv war die Verteilung deutlich zu Gunsten der Kapselinfiltration verschoben mit einem Verhältnis von 20 Patienten mit Kapselinfiltration gegenüber 11 Patienten ohne Kapselinfiltration. Im pN2-Kollektiv waren von der Anzahl her mehr Patienten mit Kapselinfiltration verstorben als ohne Kapselinfiltration besonders im

Zeitraum 12-60 Monate postoperativ. Von den Patienten ohne Kapselinfiltration lebten vier Patienten (36%) länger als 5-Jahre, gegenüber vier Patienten (20%) mit Kapselinfiltration. Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten ohne Kapselinfiltration betrug 46 Monate, bei den Patienten mit Kapselinfiltration war die mittlere Überlebenszeit mit 32 Monaten deutlich erniedrigt. Beim pN1-Kollektiv spielte die Infiltration der Kapsel keine Rolle in der Überlebensprognose, beim pN2-Kollektiv hingegen schien sie ein Indikator für eine Verschlechterung in der Überlebensprognose zu sein. Statistisch ließ sich jedoch keine Signifikanz erkennen ($p=0,5215$).

Interessant erscheint die Abhängigkeit des Ausmaßes der Infiltration innerhalb des Lymphknotens von einer Uni- oder Multilevelbeteiligung und die Auswirkung auf die Überlebensprognose.

Beim pN1-Kollektiv und Unilevelbefall betrug die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Kapselinfiltration 67 Monate. Hier erreichten drei von acht Patienten die 5-Jahresüberlebenszeit. Fehlte die Beteiligung der LK-Kapsel überlebten die Patienten im Mittel 46,7 Monate. Zumindest beim Unilevelbefall entstand durch eine Mitbeteiligung der Kapsel keine Verschlechterung. Statistisch zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,3980$). Beim Multilevelbefall bestätigte sich diese Tendenz. Auch hier wiesen die Patienten mit einer Kapselinfiltration im Mittel eine längere Überlebenszeit auf, als ohne (63,3 Monate mit und 19 Monate ohne Kapselbeteiligung). Eine Signifikanz zeigte sich statistisch nicht ($p=0,1381$).

Bei Patienten mit einem pN2 Stadium betrug die mittlere Überlebensdauer 32 Monate bei Patienten mit Kapselinfiltration gegenüber 46 Monate bei denjenigen ohne Kapselinfiltration. Auch hier ließ sich statistisch gesehen keine Signifikanz nachweisen ($p=0,5215$).

Bei Unilevelbefall im pN2-Kollektiv zeigte sich bei Patienten mit Kapselinfiltration eine mittlere Überlebensrate von 36 Monaten und ohne eine mittlere von 61,3 Monaten. Auch hier ließ sich statistisch keine Signifikanz erkennen ($p=0,2121$).

Bei Multilevelbefall in diesem Kollektiv hatten die Patienten mit einem Kapselbefall (28,4 Monate) eine bessere Überlebenszeit als ohne (4,3 Monate). Hier ließ sich eine statistische Signifikanz ($p=0,0227$) nachweisen, allerdings waren die Patientenzahlen so gering, dass die Signifikanz statistisch in Frage gestellt wird.

Wir verglichen nun direkt die beiden Kollektive bezüglich der verschiedenen Parameter (z.B. Unilevelinfiltration mit Kapselinfiltration bei pN1 gegen pN2 mit $p=0,2411$, sowie Unilevelinfiltration ohne Kapselinfiltration bei pN1 gegen pN2 mit $p=0,5759$). Hier

zeigten sich statistisch keine Signifikanzen in der Überlebensrate. Gleiches Ergebnis erzielten wir bei dem Vergleich mit Multilevelinfiltration mit und ohne Kapselinfiltration beim pN1- und pN2-Kollektiv. Auch hier waren keine statistischen Signifikanzen zu erkennen. Insgesamt scheint die Kapselinfiltration keinen entscheidenden Einfluss auf die Langzeitüberlebensprognose zu haben. Diese Aussage steht kontrovers zu den Angaben in der Literatur (wobei es nur einige wenige Quellen gibt).

Orlowski TM et al. beschrieben 2001 eine schlechtere Überlebensprognose bei Patienten mit Kapselinfiltration der N2-LK im Stadium IIIA [84]. Sie gingen sogar soweit Patienten u. a. mit diesem Faktor von einer chirurgischen Therapie auszuschließen, weil die 5-Jahresüberlebensrate nicht einmal 5% bei diesen Patienten betrug. Die Kapselinfiltration wurde als Kontraindikation gegen eine chirurgische Intervention gewertet. Eine Aussage, warum die Kapselinfiltration u. a. zu einer schlechten Prognose führt, wurde jedoch nicht gemacht. Bestätigt wurde diese schlechte Überlebensrate bei Patienten mit einem pN2-Befall mit Kapselinfiltration von einer spanischen Arbeitsgruppe 1994, welche zu ähnlichen Ergebnissen kam. In diesem Kollektiv hatten die Patienten mit einem intranodalen Befall eine 5-Jahreüberlebensrate von 39%, gegenüber 5% mit extrakapsulärem Befall [87]. Ebenfalls kritisch wurde die Kapselinfiltration bei N2-Befall von Hasse gewertet [88].

Barnes DJ schreibt 2007 dass die Kapselinfiltration des Lymphknotens einer der Hauptfaktoren in der Überlebensprognose ist. Patienten mit einem Stadium IIIA ohne Kapselüberschreitung weisen eine bessere Prognose auf, als Patienten mit einer Kapselüberschreitung im Stadium II [89].

In unsere Arbeit zeigte sich, dass bei einem pN1-Befall die Infiltration der Kapsel keine Rolle in der Überlebensprognose spielt, bei einem pN2-Stadium jedoch die Überlebensprognose bei Patienten mit Kapselinfiltration schlechter ist als ohne, auch wenn sich hier keine statistische Signifikanz nachweisen lässt.

Eine unserer Fragen in dieser Arbeit lautete: Kann man von der Art der Infiltration des LK auf die Metastasierungswege innerhalb des Lymphsystems Rückschlüsse ziehen? Die Auswertung unseres pN1-Kollektivs ergab, dass bei den Patienten mit Kapselinfiltration diese im Bereich 3 zu finden war. Die vorgeschalteten Bereiche 1 und 2 waren dabei bei der Hälfte der Patienten metastasenfrem. Eine Ausbreitung per continuitatem in den LK selbst, konnte nicht nachgewiesen werden.

Vergleicht man diese Beobachtung mit unserem pN2-Kollektiv mit Kapselinfiltration, so ergab sich ein ähnliches Bild. Es gab in diesem Kollektiv Patienten, welche nur eine Infiltration von pN2-LK zeigten, bei vollständigem Fehlen der N1-LK-Stationen. Hier ist eine Skipmetastasierung aufgetreten, welche durch Studien bereits untersucht worden ist. Dort wird beschrieben, dass bei einem Teil der Patienten LK-Stationen von den Metastasen anscheinend übersprungen werden. Es gibt also Patienten, welche zwar eine Infiltration der LK im N2-Bereich zeigen, jedoch histopathologisch nachgewiesene tumorfreie LK im N1-Bereich haben. Diese Skipmetastasierung wird in der Literatur vornehmlich bei T1- und T2-Tumoren beschrieben [90]. In unserem Patientenkollektiv hatten zwei Patienten einen T4-Tumor und einer einen T2-Tumor. Da in unserem Patientenkollektiv diese Skipmetastasierung nur bei drei Patienten aufgetreten ist, ließ sich rechnerisch keine statistische Signifikanz ermitteln.

Nach den Metastasierungswegen wie sie von Pathologen beschrieben werden, ist der Umstand einer Skipmetastasierung in den LK bei einer Ausbreitung per continuitatem in den Lymphbahnen nicht möglich. Werden also die LK-Metastasen übersehen, weil sie mit den herkömmlichen Methoden nicht nachgewiesen werden können? Vielleicht sind okkulte Metastasen vorhanden, obwohl der Pathologe die LK als tumorfrei beschreibt? Ist dieser Aspekt vielleicht sogar besonders wichtig bei dem Stadium N0? Sind diese wirklich tumorfrei, wenn man zurückschaut auf die aggressive Metastasierungstendenz der Lungenkarzinome wie oben beschrieben? Gibt es überhaupt Lungenkarzinome, die wirklich keine Metastasen aufweisen, oder haben wir sie noch nicht entdeckt? Wenn man sich die Auswertung der Patienten im Stadium II [24] ansieht und die hohe Anzahl der auftretenden Fernmetastasen berücksichtigt, dann muss man davon ausgehen, dass diese Metastasen schon vorhanden waren. Zu diesem Thema verfassten 1998 Racila et al. einen Artikel über im Blut zirkulierende Tumorzellen. Sie untersuchten Patienten mit Mammakarzinom und Prostatakarzinom und wiesen im Blut zirkulierende Tumorzellen nach. Bei den Mammakarzinompatienten bestand eine gute Korrelation zwischen dem Wechsel in der Anzahl der auftretenden Tumorzellen im Blut und dem weiteren follow-up bezüglich Chemotherapie und klinischem Status [91].

Muss man das Lungenkarzinom als systemische Erkrankung begreifen und kann damit maximal von einem lokal kurativen Operationsergebnis ausgehen? Ist es notwendig, zur genauen Klassifikation eines NSCLC, Untersuchungen über im Blut zirkulierende Tumorzellen durchführen? Dass Tumorzellen mit konventionell histologischen Untersuchungsverfahren nicht immer nachgewiesen werden können, aber trotzdem

vorhanden sind, zeigen die Untersuchungen von Passlick B et al. 1994 zur okkulten Metastasierung. Damals war von insgesamt 72 Patienten Gewebe von 391 LK untersucht worden, welche initial histopathologisch als tumorfrei beschrieben worden waren (N0). Bei allen Patienten der Studie lag ein kurativ operiertes NSCLC mit einem T-Stadium 1-3 vor. Zum Auffinden von Tumorzellen wurde die APAAP- Technik mit dem monoklonalen Antikörper Ber-Ep 4 verwendet. Bei 11 von 72 Karzinompatienten wurden Ber-Ep4 positive Zellen gefunden, bei der Kontrollgruppe ohne Karzinomnachweis keine. Patienten mit diesen Mikrometastasen zeigten eine deutlich kürzere „rezidivfreie“ Zeit, als Patienten mit freien LK [92, 93]. 1996 wurde von der gleichnamigen Arbeitsgruppe eine Untersuchung bei einem Kollektiv mit einem N0 und einem N1 Stadium durchgeführt. Beim N0 Stadium wiesen 20 von 73 Patienten (27,4%) eine Mikrometastasierung in den vorher als tumorfrei (konventionell histologisch untersucht) dargestellten LK auf. In der N1-Gruppe waren es neun von 20 Patienten (45%) [94]. Bestätigt wurde die Relevanz der Mikrometastasierung durch Dobashi et al. 1997 [95]. Die Verschlechterung der Überlebensrate und die Reduktion des rezidivfreien Intervalls wurde 1999 von Kubuschok et al. erneut bestätigt [96]. Damit ist die Relevanz des Nachweises von Mikrometastasen bestätigt. Was bedeutet dieses Ergebnis für unsere Arbeit? Mit den heutigen Standarduntersuchungen werden in der Histopathologie nicht alle Metastasen in den LK erfasst. Dass heißt, es wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein wirklich objektives Bild über das Ausmaß der LK-Metastasierung aufgezeigt. Es gibt keine Unterscheidung innerhalb der heterogenen Gruppe pN1 und pN2 in Untergruppen mit verbesserter und schlechterer Prognose. Wichtig ist auch die Frage des Metastasierungsmechanismus innerhalb des Lymphsystems. Eine Metastasierung per continuitatem scheidet nach unseren Ergebnissen und denen in der Literatur aus. Zusätzlich stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der Metastasierung im Lymphsystem. Ist er ebenso relevant wie die hämatogene Metastasierung?

Wenn man sich den Stellenwert der systematischen Lymphadenektomie für die Überlebenszeit betrachtet, dann ist das Lymphsystem ein entscheidender Weg. Der Weg der hämatogene Metastasierung bei Karzinomen erschien lange Zeit als der wichtigere. Die Ausbreitung der Karzinomzellen über das lymphatische System spielte eine sekundäre Rolle. Der Wendepunkt kam erstmals in den frühen 90er Jahren als Kari Alitalo die vascular epithelial growth factors (VEGFs/Proteine) untersuchte. Sie haben einen Einfluss auf Blutgefäßneubildung über Stimulation von Zellwachstum im Blutgefäß. Tumore verändern diese Signale um sich eine eigene Blutversorgung aufzubauen.

Blockiert man diesen Vorgang können Tumore wegen der fehlenden Blutgefäßversorgung „ausgehungert“ werden.

Alitalo fand jedoch zusätzlich einen VEGF Rezeptor (VEGF-C/VEGF Rezeptor 3), welcher hauptsächlich in den Lymphgefäßen anzutreffen war. Versuche an der Maus zeigten bei Präsenz dieses Faktors eine deutliche Proliferation der Lymphgefäße bei fehlender Blutgefäßproliferation. Eine andere Arbeitsgruppe um Achen M et al. fanden noch ein zweites Signalprotein (VEGF-D).

Es wird mittlerweile die Meinung vertreten, dass das lymphatische System als aktiver Part an der Tumorzellverbreitung beteiligt ist und eine signifikante Rolle spielt. Über den genauen Vorgang der Tumorzellaktivität, welche die Lymphgefäße zum Wachsen bringt und über die Ausbreitung der Tumorzellen, ist noch nichts bekannt. Auch ist noch unklar, ob die Lymphgefäße lediglich passive Leitungen darstellen. Trotzdem bestehen nur noch geringe Zweifel, dass das lymphatische System der Hauptverbreitungsweg von Zellen solider Tumoren ist und in Tierversuchen wurde durch Blockierung der VEGF-C und D eine Möglichkeit der lokalen Tumorkontrolle aufgezeigt [1].

Bei Patienten mit einem gesicherten NSCLC ist es notwendig vor einem operativen Eingriff den Lymphknotenstatus zu kennen. Als Indikation für eine Infiltration der LK galt lange Zeit die Größenzunahme der LK in der Computertomografie von mehr als 1 cm. LK unterhalb dieses Durchmessers waren nicht tumorverdächtig. Nur bei Patienten mit tumorverdächtigen LK im Mediastinum (besonders kontralateral) wurde eine Mediastinoskopie zum Ausschluss eines N3-Stadiums durchgeführt. Allerdings stellten verschiedene Arbeitsgruppen fest, dass eine Korrelation zwischen der Größe der LK und einer Tumordinfiltration nicht in 100% bestand. Der Durchmesser eines LK ist keine Garantie für oder gegen eine metastatische Infiltration, da die Vergrößerung durch eine entzündliche Komponente bedingt sein kann, und bei kleinen LK < 1cm durchaus Tumorzellen vorhanden sein können [97]. Letztendlich verbleibt für ein exaktes Staging nur die Mediastinoskopie. Diese hat eine hohe Sensitivität und eine Spezifität von 80-87% [28]. Trotz individueller Biopsietechnik durch verschiedene Operateure hat die Mediastinoskopie eine höhere Sensitivität als die CT und bleibt damit die Methode der Wahl. Allerdings ist sie ein invasives Verfahren.

Um eine Reduzierung der Komplikationsrate zu erreichen und eine sichere Exstirpation der LK sicherzustellen (zur genaueren histopathologischen Aufarbeitung des LK) hat sich die videoassistierte mediastinale Lymphadenektomie (VAMLA) als sichere Methode

erwiesen. Leschber et al. hat 2001 eine Studie mit 25 Patienten durchgeführt. Diese wurde einer VAMLA unterzogen. Davon war bei 23 Patienten ein Lungenkarzinom nachgewiesen und zwei Patienten hatten einen unklaren Befund im Mediastinum. Bis auf die LK-Station Nr.2 links (nach Naruke) die zu 28% entfernt wurde, lag die Exstirpationsrate bei allen anderen Stationen (2 rechts, 4 rechts, 4 links und 7) zwischen 92-100%. Eine sichere pathologische Aussage über den LK-Status konnte hier gemacht werden [28] und somit die nachfolgenden Therapieschritte (Operation, Chemotherapie) angeschlossen werden. Aus diesem Grund wird von der Arbeitsgruppe/Münster vor dem eigentlichen chirurgischen Eingriff eine Mediastinoskopie mit LK-Biopsie an definierten Stationen gefordert. Zeigt sich in diesen Stationen ein pN3-Stadium, so entfällt die Operation, nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie. Bei einem pN2-Stadium wird der Patienten einer neoadjuvanten Chemotherapie (zwei bis drei Zyklen) unterzogen. Danach erfolgt ein Restaging zur Einschätzung des Tumorverhaltens.

Das fortgeschrittene NSCLC wird als systemische Erkrankung aufgefasst. Aus diesem Grund gilt die präoperative Chemotherapie im Stadium IIIA mit pN2-Befall, bei resektablem Befund, als etabliert [98]. Dann erfolgt der operative Eingriff mit Resektion und systematischer Lymphadenektomie, sowie ggf. die postoperative Bestrahlung des Mediastinums bei noch vorhandenen mediastinalen LK- Metastasen. Diese ist notwendig, da lokale Rezidive beim pN2-Stadium häufiger auftreten, als bei Patienten mit pN0 oder pN1. Eine adjuvante Radiatio verbessert die Überlebensprognose [99].

Bei Patienten mit einem frühen UICC Stadium IB/II hat sich mittlerweile ein adjuvantes Therapiekonzept mit postoperativer Chemotherapie durchgesetzt. Ursache ist die Sterblichkeitsrate trotz kurativer Resektion auf Grund einer Rezidiventstehung, wie eine Patientenanalyse im Stadium II ergab. Zwei Drittel der Patienten entwickelten Fernmetastasen. Um die Frequenz der Rezidive zu reduzieren erfolgten mehrere groß angelegte Studien mit verschiedenen Chemotherapiekonzepten. Die zwei Studien des NCIC und der CALGB zeigten als erste eine deutliche Verbesserung der Überlebensrate im jeweiligen Arm der Patienten, welche sich einer Chemotherapie unterzogen. Dabei wurde jeweils eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einem anderen Chemotherapeutikum wie z.B. Paclitaxel verabreicht [24].

Unsere Studie hat als Ansatz eine Verbesserung der Überlebenszeit bei Patienten mit einem pN2-Stadium ergeben, wenn eine Unilevelinfiltration ohne Kapselinfiltration besteht. Bei der Multilevelinfiltration ist die Patientenverteilung inhomogen, da nahezu alle eine Kapselinfiltration aufweisen, sowohl im pN1(9 von 12 Patienten) als auch im

pN2 Kollektiv (11 von 14). Hier konnte ein Einfluss auf die Überlebenszeit im Sinne einer schlechteren Prognose bei Patienten mit Kapselinfiltration gegenüber ohne nicht nachgewiesen werden. Entweder ist das Kollektiv der Patienten ohne Kapselinfiltration für eine Aussage zu klein, oder bei einer Multilevelinfiltration spielt dieser Faktor keine Rolle. Für eine genaue Aussage wäre eine Anschlussstudie mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig.

Bestätigt werden konnte mit dieser Arbeit, die Abhängigkeit der Überlebensprognose von der Ausdehnung des LK-Befalls als wichtigstem Faktor im untersuchten pN1- und pN2-Kollektiv mit primär resektablem NSCLC.

6 Zusammenfassung

Bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom spielt für die Überlebensprognose die Beteiligung der Lymphknoten eine entscheidende Rolle. So besteht ein großer Unterschied in der prozentualen Überlebensrate bei Patienten mit einem pN1-Stadium gegenüber Patienten mit einem pN2-Stadium. Patienten mit einem pN1-Stadium weisen eine signifikant höhere Überlebensrate auf, als Patienten mit einem pN2-Stadium.

Allerdings besteht innerhalb der Gruppen ebenfalls ein Unterschied in der Überlebensprognose. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Anzahl der befallenen LK, sowie die Abhängigkeit von deren Lokalisation zur Primärtumoralage eine Rolle spielt.

Diese Studie hat sich mit der Frage beschäftigt, inwieweit die Metastasierung innerhalb des Lymphknotens selbst für die weitere Prognose aussagekräftig ist. Die Frage war, ob eine Kapselinfiltration innerhalb des LK eine schlechtere Überlebensprognose zeigt, als LK-Befall ohne Kapselinfiltration. Untersucht wurde der LK-Befall in den Gruppen pN1 und pN2.

Dazu wurden Patienten im Zeitraum 1995 bis 2005 auf Ihre Überlebensprognose hin untersucht. Zusätzlich sollte die Langzeitüberlebensprognose über zehn Jahre verfolgt werden.

Bei allen Patienten lag ein kurativ operiertes, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom vor und die Patienten hatten entweder einen pN1- oder einen pN2-LK-Befall mit oder ohne Kapselinfiltration. Die Überlebenszeit wurde überprüft, zusätzlich auch in Abhängigkeit von anderen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Primärtumorgröße, Primärtumorart etc. Festgestellt wurde, dass eine Unterscheidung der Patienten erfolgen muss in jeweils zwei Untergruppen. Es spielt eine entscheidende Rolle, ob eine Unilevel- oder eine Multilevelinfiltration der LK vorliegt. Patienten mit einer Unilevelinfiltration in der pN1 Gruppe haben zu gleichen Teilen eine LK-Kapselinfiltration, bzw eine freie LK-Kapsel. Hier besteht in der Überlebensprognose kein Unterschied. Patienten mit einem pN2-Befall und Unilevelinfiltration haben deutlich häufiger eine LK-Kapselinfiltration. Hier schnitten diejenigen ohne eine Kapselbeteiligung in der Überlebensrate deutlich besser ab, als die Patienten mit Kapselbefall. Hier war statistisch, auf Grund der zu geringen Fallzahl, keine Signifikanz zu erkennen.

Beim Multilevelbefall wies der Großteil der Patienten eine Kapselbeteiligung sowohl bei pN1 als auch bei pN2 auf. Bei beiden Kollektiven zeigten jedoch die Patienten ohne Kapselbeteiligung eine schlechtere Überlebenszeit, als diejenigen mit. Allerdings war die Anzahl der Patienten innerhalb der Kollektive ohne Kapselbeteiligung sehr gering, sodass eine genaue Aussage hier nicht getroffen werden konnte. Ein Langzeitüberleben über 10 Jahre konnte bestätigt werden.

Die Überlebensprognose bei Patienten hängt nicht nur vom pN-Stadium ab, sondern auch davon ab, ob eine Unilevel- oder Multilevelbeteiligung vorliegt. Als Ergebnis der vorliegenden Arbeit, konnte eine Zunahme der Häufigkeit der Kapselinfiltration bei ausgedehnter LK-Metastasierung nachgewiesen werden. Einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ist jedoch nur beim Unilevelbefall im pN2-Kollektiv dargestellt worden. Eine genaue Einteilung im histologischen Befund ist im klinischen Alltag zur besseren Einschätzung sinnvoll. Eine erneute Untersuchung mit einem größeren Patientenkollektiv ist aus unserer Sicht wünschenswert.

7 Literaturverzeichnis

1. Brown P. Unlocking the drains. Nature Vol 436/Jul 2005;456-458
2. Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG. Funktionelle Histologie. 2 Auflage Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1987
3. Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 256 Auflage, Prof. Dr. Dr. Pschyrembel W, Zink Ch. Walter de Gruyter, Berlin-New York 1990
4. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. Br Med J 1950;2:739
5. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. J Am Med Assoc 1950;143:329-36
6. IARC. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 38, Tobacco Smoking. Lyon, France: IARC; 1986
7. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. Lung cancer, Vol. 45, Suppl.2, August 2004, 1-9
8. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997;111:1710-1717
9. Pierre Fabre Pharma GmbH/Freiburg Bereich Onkologie (2002). Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom/TNM-Klassifikation 1997 aktualisiert.
10. Lichey J, Deppermann KM. Staging und Prognose des Bronchialkarzinoms. Lilly Deutschland GmbH Geschäftsbereich Onkologie.
11. Riedl UN, Werner M, Schaefer HE et al. Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme Verlag, 3 Auflage 1993
12. Chung CK, Zaino R, Stryker JA, et al. Carcinoma of the lung: Evaluation of histological grade and factors influencing prognosis. Ann Thorac Surg 1982;33:599-604
13. Hoffmann E. Die Abflusswege der Lungenlymphe und ihre Bedeutung für die Ausbreitung maligner Tumoren. Bruns Beitr Klin Chir 1959; 218:518-527 und 199:451-471
14. Grundmann E. Die lymphogene Metastasierung. Verh Dtsch Ges Pathol 1984;68:33-46
15. Hata E, Toidl H, Hasegawa T. In vivo Untersuchungen der Lymphdrainage des Bronchialsystems beim Menschen mit der Lymphoszintigraphie- eine neue

diagnostische Technik. Behandlung des Bronchialkarzinoms- Resignation oder neue Ansätze, Thieme Stuttgart, New-York 1981;27-34

- 16.** Rouviere H. Anatomie des Lymphatiques de l'Homme. Paris: Masson;1932
- 17.** Nohl HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic and vascular spread of carcinoma of the bronchus. Thorax 1956;11(3):172-85
- 18.** Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direkt lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97(4):623-32
- 19.** Smith SR, Hooper RG, Beechler CR Whitcomb MF. Indications for mediastinal lymph node evaluation. Chest 1982;81:599-604
- 20.** Schneider P, Kruschewski M, Buhr HJ. Thoraxchirurgie. Berlin Springer-Verlag 2003
- 21.** Rubin P. Current cancer concepts-comment. JAMA 1966;195:160
- 22.** Collier FC, Blakesmore WS, Kyle RH et al. Carcinoma of the lung: Factors which influence five year survival with special references to blood vessel invasion. Am Surg 1957;146:417-423
- 23.** Crisci R, Coloni GF. Lung cancer with mediastinal lymph node involvement. Results of combination of surgery and radiotherapy. Ann Chir 1989;43(8):663-7
- 24.** Deppermann KM. Neue Aspekte in der Therapie des NSCLC. Onkologie 2004 Apr
- 25.** The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350,351-60
- 26.** Rube C, Fleckenstein J. Combined-modality treatment of non-small-cell lung cancer stages I-III. Lung Cancer 45 Suppl.2(2004);139-141
- 27.** Friedel G, Steger V, Kyriss T, et al. Prognosis in N2 NSCLC. Lung Cancer 45 Suppl.2(2004);45-53
- 28.** Leschber G, Holinka G, Freitag L, et al. Die Mediastinoskopie beim Staging des Bronchialkarzinoms-eine kritische Bewertung. Pneumologie 2000;54:489-493
- 29.** Semik M, Netz B, Schmidt C, et al. Surgical exploration of the mediastinum: mediastinoscopy and intraoperative staging. Lung Cancer 45 Suppl.2 (2004);55-61
- 30.** Grundmann E .Einführung in die Allgemeine Pathologie. 7 Auflage Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart 1989
- 31.** Bergh NP, Schersten T. Bronchiogenic Carcinoma. Acta Chir Scand [Suppl] 1965;347

- 32.** Larsson. Pretreatment classification and staging of bronchiogenic carcinoma. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1973;[Suppl.]:10
- 33.** Carlens E. Appraisal of choice and results of treatment for bronchogenic carcinoma. Chest 1974;65:442-445
- 34.** Larsson. Mediastinoscopy in bronchiogenic carcinoma. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1976;[Suppl] 19:1-23
- 35.** Martini N, Muggia M, Rosenzweig M (eds). Identification and prognostic implications of mediastinal lymph node metastasi in Carcinoma of the lung. Lung cancer: Progress in therapeutic research. Raven New York, pp 1979;51-255
- 36.** Zapatero J, Flandes J, Salvatierra S, et al. Thoracotomy in patients over 70 Years old. Monaldi-Arch-Chest-Dis. 1994 Sep;49(4):298-301
- 37.** Höpker WW, Lüllig H. Lungenkarzinom. Springer Verlag, Berlin 1986
- 38.** Höpker WW. Metastasierung-Metastasierungswege. Aktuelle Onkol 19 1985;37-45
- 39.** Liu FS, Yang HY, Siu GJ. The metastatic pattern of malignant tumors. Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa-Chih. 1994 Jul;74(7):406-9,454
- 40.** AWMF- Leitlinienregister, Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (02/2006). Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Entwicklungsstufe 1+ IDA,032/007;4
- 41.** Duran Cantolla J, Garcia Castrillo L, Gonzales Macias JJ, et al. A multivariate prospective study of prognostic factors in non-small-cell-lung carcinoma (NSCLC): the result at 5 years. Arch Bronchoneumol 1994 Mar;30(3):124-30
- 42.** Foucher P, Coudert B, Dramais Marcel D, et al. Comparison of relative survival vs. classical survival. Apropos of primary bronchial cancer. Bull-Cancer-Paris. 1994 Oct; 81(10):857-65
- 43.** van-Rens MT, de la Riviere AB, Elbers HR, et al. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II and IIIA. Chest. 2000 Feb;117(2):374-9
- 44.** Foucher P, Coudert B, Arveux P, et al. Age and prognosis of non-small cell lung cancer. Usefulness of a relative survival model. Eur J Cancer 1993;29A(13):1809-13
- 45.** Watanabe Y, Hayashi Y, Takabatake I, et al. Clinical significance of extended mediastinal lymph node dissection on the basis of clinicopathological analysis of nodal involvement in bronchogenic carcinoma. Kyobu-Geka. 1994 Jan;47(1):4-9

- 46.** Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Conventional clinicopathologic prognostic factors in surgically resected nonsmall cell lung carcinoma. A comparison of prognostic factors for each pathologic TNM stage based on multivariate analyses. *Cancer*. 1999 Nov 15; 86(810):1976-84
- 47.** Ichinose Y, Yano T, Asoh H, et al. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell-lung cancer. An analysis in each pathologic stage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 Sep;110(3):601-5
- 48.** Ayabe H, Tsuji H, Nakamura A, et al. Evaluation of hilar and mediastinal lymph node metastases in resected cases of bronchogenic carcinoma. *Kyobu-Geka*. 1994 Jan;47(1):28-32
- 49.** Lee JH, Machtay M, Kaiser LR, et al. Non-small cell lung cancer: prognostic factors in patients treated with surgery and postoperative radiation therapy. *Radiology*. 1999 Dec;213(3):845-52
- 50.** Van Velzen E, Snijder RJ, Brutel de la Riviere A, et al. Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2 N1 M0 non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1997 May;63(5):1436-40
- 51.** Manac'h D, Riquet M, Dujon A, et al. Surgery of bronchial cancer in patients aged 75 and over. *Rev-Pneumol-Clin*. 1994;50(4):155-9
- 52.** Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B, et al. *Chirurgie Georg Thieme Verlag*. 2001; Teil B(26):1001-1058
- 53.** Denck W, Sighart H, Karrer K. *Das Bronchuskarzinom heute*. Verlag Adolf Holzhausen Nfg. Wien. 1980;13-27
- 54.** De Perrot M, Licker M, Bouchardy C, et al. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 Jan;119(1):21-26
- 55.** Yung-Chie L, Chen-Tu W, Shuenn-Wen K, et al. Significance of Extranodal Extension of Regional Lymph Nodes in Surgically Resected Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2007 Apr;131:993-999
- 56.** Nakanishi R, Osaki T, Nakanashi K, et al. Treatment strategy for patients with surgically discovered N2 stage IIIA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1997 Aug;64(2):342-8

- 57.** Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec-Barthes F, et al. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999 Jun;67(6):1572-6
- 58.** Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas:What is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 Aug;118(2):270-5
- 59.** Riquet M, Manac'h D, Debrosse D, et al. Prognostic factors of survival in resected N2 bronchial cancer. *Ann Chir* 1994;48(3):259-65
- 60.** Funatsu T, Matsubara Y, Yasuda Y, et al. Surgical treatment of lung cancer with mediastinoscopic positive lymph nodes. *Nippon-Kyobu-Geka-Gakkai-Zasshi*.1992 Jun;40(6):930-6
- 61.** Miller DL, Mc Manus KG, Allen MS, et al. Results of surgical resection in patients with N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1994 May;57(5):1095-100; discussion 1100-1
- 62.** Ferguson MK, Karrison T. Does pneumonectomy for lung cancer adversely influence long-term survival? *J-Thorac-Cardiovasc-Surg*. 2000 Mar;119(3):440-8
- 63.** Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Survival and postoperative complications after extended surgery for non-small-cell lung cancer. A retrospective study. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 Nov;47(11):546-51
- 64.** Kamiyoshihara M, Hirai T, Kawashima O, et al. Long term survival in surgical cases of non-small cell lung cancer with mediastinal nodal involvement. *Kyobu-Geka*.1998 Dec;51(13):1104-9
- 65.** Riquet M, Manac'h D, Le-Pimpec-Barthes F, et al. Prognostic value of T and N in non small cell lung cancer three centimeters or less in diameter. *Eur-J-Cardiothorac-Surg*.1997 Mar;11(3): 440-3; discussion 443-4
- 66.** Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 Jul;118(1):145-53
- 67.** Barthlen W, Prauer HW, Holzel D, et al. Überlebenswahrscheinlichkeit und prognostische Faktoren des Bronchialkarzinoms. *Langenbecks-Arch-Chir*.1993;378(1):26-31
- 68.** Hackel H. Über die Metastasen bei 1000 obduzierten Bronchialkarzinomen. *Med. Monatsschr*. 1969;23:490-494

- 69.** Liebig S, Gabler A. Problematik und Wert der Stadieneinteilung für die Behandlung intrathorakaler Tumoren. *Prax Pneumol* 1981;35:843-850
- 70.** Kunze E, Reckels M, Eicerdt B. Der hämatogene Metastasierungsmodus des Bronchialkarzinomes in Abhängigkeit von der Tumorgroße und vom metastatischen Lymphknotenbefall. Eine Autopsiestudie. *Pathologe* 6 1985;71-79
- 71.** Sagawa M, Saito Y, Takahashi S, et al. Clinical and prognostic assessment of patients with resected small peripheral lung cancer lesions. *Cancer* 1990 Dec 15;66(12):2653-7
- 72.** Hoffmann E. Die Abflusswege der Lungenlymphe und Ihre Bedeutung für die Ausbreitung maligner Tumoren. *Bruns Beitr Klin Chir* 1959;199:451-171
- 73.** Wellons HA, Johnson G, Benson WR, et al. Prognostic factors in malignant tumors of the lung. *Am Thorac Surg* 1968;5:228-235
- 74.** Shields TW, Higgins GA, Kuhn PJ. Factors influencing survival after resection for bronchial carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:391-399
- 75.** Naruke T, Suemasuu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and durability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;6:832-839
- 76.** Mountain CF. Surgery for stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1994 May 15;73(10):2589-98
- 77.** van Velzen E, de la Riviere AB, Elbers HJ, et al. Type of lymph node involvement and survival in pathologic N1 stage III non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999 Apr;67(4):903-7
- 78.** Izbicki JR, Thetter O, Habekost M, et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Br-J-Surg*. 1994 Feb;81(2):229-35
- 79.** Watanabe Y, Hayashi Y, Shimizu J, et al. Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer. *Chest*. 1991 Aug;100(2):422-8 **[Quelle 48]**
- 80.** Maggi G, Casadio C, Mancuso M, et al. Resection and radical lymphadenectomy for lung cancer: prognostic significance of lymphatic metastases. *Int Surg* 1990 Jan-Mar;75(1):17-21
- 81.** Schinkel C, Dienemann H, Reinmiedl J, et al. Verteilungsmuster und Befall regionärer Lymphknoten bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. *Chirurg*. 1999 Feb;70(2):179-83

- 82.** Yano T, Yokohama H, Inoue T, et al. Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small-cell carcinoma of the lung. Significance of N1 level: lobar or hilar nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 Jun;107(6):1398-402
- 83.** Konaka C, Kato H, Sato M, et al. Significance of lymph nodes dissection of lung cancer treatment. *Kyobu Geka* 1994 Jan;47(1):45-8
- 84.** Orłowski TM, Szczesny TJ. Surgical treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Lung-Cancer*. 2001 Dec;34 Suppl2:137-43
- 85.** Hirono T, Yamato Y, Souma T, et al. How extensive should lymph node dissection be done for the surgery of the left lung cancer? *Kyobu-Geka*.1994 Jan;47(1):20-3
- 86.** Martini N. Identification and prognostic implications of mediastinal lymph node metastasis in carcinoma of the lung. In: Muggia M, Rosenzweig M (eds) *Lung cancer: Progress in therapeutic research*. Raven New York pp 1979;251-255
- 87.** Duran Cantolla J, Gonzales Macias JJ, Agueero Balbin R, et al. The prognosis of mediastinal lymph node infiltration (N2) in patients with non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) who have undergone curative treatment. *Arch-Bronchopneumol*. 1994 Apr;30(4):196-201
- 88.** Hasse J, Chirurgie beim nichtkleinzelligen N2-Bronchialkarzinom. *MED-Report* 1996/20 Jahrgang,Nr.3:15
- 89.** Barnes DJ. The Staging System for Non-small Cell Lung Cancer-Time for an Overhaul? *Chest* 2007 Apr;4(131):948-949
- 90.** Bonner JA, Garces YI, Sawyer TE, et al. Frequency of noncontiguous lymph node involvement in patients with resectable nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*.1999 Oct 1;86(7):1159-64
- 91.** Racila E, Euhus D, Weiss AJ, et al. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998 Apr;95:4589-4594
- 92.** Passlick B, Izbicki JR, Kubuschok B, et al. Immunohistochemical assessment of individual tumor cells in lymph nodes of patient with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994 Sep;12(9):1827-32
- 93.** Passlick B, Izbicki JR, Kubuschok B, et al. Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes: impact on staging and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1996 Jan, 61(1):177-82;discussion 183

- 94.** Izbicki JR, Passlick B, Hosch SB, et al. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 Sep;112(3):623-30
- 95.** Dobashi K, Sugio K, Osaki T, et al. Micrometastatic P53-positive cells in the lymph nodes of non-small-cell lung cancer: prognostic significance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 Sep;114(3):339-46
- 96.** Kubuschok B, Passlick B, Izbicki JR, et al. Disseminated tumor cells in lymph nodes as a determinant for survival in surgically resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):19-24
- 97.** Yagi K, Matsubara Y, Hatakenaka R, et al. Diagnosis of mediastinal lymph node metastasis in primary lung cancer: comparing CT scan and mediastinoscopy. *Kyobu-Geka*. 1994 Nov;47(12):955-8; discussion 958-60
- 98.** Rosell R, Felip E. Role of multimodality treatment for lung cancer. *Semin-Surg-Oncol*. 2000 Mar;18(2):143-51
- 99.** Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer*. 1997 Oct;15:80 (8):1399-408

Anhang

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Lichey möchte ich für die Überlassung des Promotionsthemas und die Betreuung meiner Promotionstätigkeit danken.

Ich danke außerdem Herrn Dr. Helmut Lüllig für das Überlassen des Datenmaterials, ohne welches diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre, und die Anregung für das Thema dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. med. Wilhelm-Wolfgang Höpker und seinem Team, welches mir durch Nachuntersuchungen der histo-pathologischen Präparate der Lymphknoten, das Fundament dieser Arbeit geschaffen hat.

Ich bedanke mich außerdem bei Herrn Dr. med. Johannes Merk, der mir immer zur Seite stand und für alle Fragen offen war, und bei meiner Chefin Frau Dr. Gunda Leschber, die mich unterstützte.

Frau Dr. Christina Eichhorn gilt mein Dank für Ihre Beratung bei der statistischen Auswertung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern. Sie haben mich immer wieder ermutigt weiterzumachen

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meinem Mann, der mich aufgebaut und motiviert hat und meinem Sohn ohne den diese Arbeit wahrscheinlich nicht fertig geworden wäre.

Ihnen widme ich diese Arbeit, Gunnar und Felix Petzold

Berlin im Dezember 2007

Maren Petzold

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Maren Petzold, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Infiltration der Lymphknotenkapsel beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium pN1 und pN2 - Einfluss auf das Überleben? selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 29.12.2007

Maren Petzold