Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Chirurgie
Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie
Komm. Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. K.-H. Orend

Wertigkeit der Lymphknotendissektion im klinischen Stadium I beim Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom des älteren Menschen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Jakob Freiherr von Eltz-Rübenach

Geboren in Bonn

2010

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Karl-Heinz Orend

2. Berichterstatter: Priv.Doz. Dr. med. Hendrik Bracht

Tag der Promotion: 11. Februar 2011

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis III

Abkürzungsverzeichnis IV

1 Einleitung 1

1.1 Grundlagen des Bronchialkarzinoms 1

1.2 Epidemiologie und Ätiologie 1

1.3 Klinik 2

1.3.1 Technik der Lymphknotendissektion 4

1.4 Einführung in die Thematik und Fragestellung der Arbeit 4

2 Material und Methodik 6

2.1 Datenerhebung 6

2.2 Statistische Auswertung 8

3 Ergebnisse 9

3.1 Patientendaten 9

3.2 Präoperative Parameter 12

3.3 Perioperative Parameter 13

3.4 Postoperativer Verlauf bis 5 Jahre nach Eingriff 22

4 Diskussion 25

5 Zusammenfassung 34

6 Literaturverzeichnis 36

Danksagung 42

Curriculum Vitae 43

Abkürzungsverzeichnis

aHT:	Arterielle Hypertonie
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
ARDS:	*engl*. (Acute Respiratory Distress Syndrome) für Atemnotsyndrom des Erwachsenen
ASCO:	American Society of Clinical Oncology
BMI:	Body Mass Index (= Körpergewicht [kg]/Körpergröße² [m²])
COPD:	*engl*. (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) für Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT:	Computertomographie
DRK:	Deutsches Rotes Kreuz
FEV_1:	Absolute Einsekundenkapazität. Forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde
Hb_{A1c}:	Dieser Wert zeigt die Blutzuckereinstellung über die vergangenen Wochen an.
HLP:	Hyperlipoproteinämie
IG:	Insuffiziente Gruppe
KHK:	Koronare Herzkrankheit
NSCLC:	*engl*. (Non-Small Cell Lung Cancer) für Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
NYHA:	New York Heart Association
OP:	Operation
pAVK:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET:	Positronenemissionstomographie
pT-Faktor:	TNM-Klassifikation nach Befunderhebung durch den Pathologen
SG:	Suffiziente Gruppe
TNM:	T = Tumor, N = Nodulus, M = Metastase; von der UICC vorgeschlagene Stadieneinteilung von malignen Tumoren
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer
VAMLA:	*engl*. (Video-Assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy) für Videoassistierte mediastinoskopische Lymphadenektomie

VATS: *engl*. (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery) für Videoassistierte thorakoskopische Resektion

1 Einleitung

1.1 Grundlagen des Bronchialkarzinoms

Als Bronchialkarzinom wird eine bösartige Tumorerkrankung der Lungen, die von der Bronchialschleimhaut ausgeht, bezeichnet. Man unterscheidet je nach Typ des entarteten Gewebes verschiedene Hauptformen: die vom Plattenepithel oder von der Schleimhaut ausgehenden Karzinome, die gelegentlichen großzelligen Karzinome und die kleinzelligen Karzinome, welche sehr schnell Tochtergeschwülste ausbilden. Das Adenokarzinom, ein Subtyp des Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), findet man zusätzlich vorwiegend bei Patienten unter 45 Jahren; inhalativer Tabakkonsum ist für diesen Typ kein Risikofaktor.
Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome werden wenn möglich operativ therapiert, wohingegen kleinzellige Tumoren des Bronchialsystems eher chemo- und radiotherapeutisch angegangen werden. Bei den meisten Patienten tritt eine deutliche klinische Symptomatik erst in fortgeschrittenen, metastasierten Tumorstadien auf (Müller 2008/09).
Im Frühstadium von Bronchialkarzinomen zählt man chronischen Reizhusten, Auswurf und möglicherweise leichte Atembeschwerden zu den uncharakteristischen Symptomen. Sie entsprechen denen einer Bronchitis und bei Rauchern, welche mehr als 85% der Erkrankten ausmachen, denen eines Raucherkatarrhs. Im fortgeschritten Stadium können als Symptome Hämoptysen, Dyspnoe und die B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust von mehr als 10% des Normalgewichts innerhalb von 6 Monaten) hinzukommen.

1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Das Bronchialkarzinom zeigt seit den 30er Jahren eine steigende Inzidenz (55/100.000/Jahr) und hat sich zur führenden Krebstodesursache in den Industriestaaten entwickelt. Es gehört zu den häufigsten Tumoren bei Frauen wie Männern, hat eine sehr schlechte Prognose und ist daher aus medizinischen wie auch aus sozioökonomischen Gesichtspunkten weltweit einer der bedeutendsten malignen Tumore. Beim Mann ist es mittlerweile die zweithäufigste Krebsart nach dem Prostatakarzinom und bei der Frau die 5. häufigste. Es zeichnet sich außerdem durch die höchste Tumormortalität beim Mann und

die dritthöchste bei der Frau aus. Mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate von nur 18% bei Frauen und 15% bei Männern wird es zu den prognostisch ungünstigsten Krebsarten gezählt (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2008). Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr (Alberg et al. 2007).

Inhalativer Tabakkonsum, wobei Passivrauchen mit einbezogen ist, bleibt nach wie vor der Hauptrisikofaktor für die Entstehung vom Bronchialkarzinom, mit Ausnahme des Adenokarzinoms, und ist die vermeidbarste Krebstodesursache weltweit (Lodovici et al. 2009). Neben inhalativem Tabakkonsum führe eine familiäre Disposition (Cassidy et al. 2009) sowie berufliche Kanzerogene (z.b. Arsen, Radioaktivität, Asbeststaub, Kohlenwasserstoff) die Liste der primären Ursachen an (Field et al. 2006, Müller 2008/09). Als weitere Risikofaktoren in der Entstehung des Bronchialkarzinoms gelten Luftverschmutzung (Katsouyanni et al. 1997, Barbone et al. 1995), Ernährung (Ziegler et al. 1996), Lungennarben („Narbenkarzinom“), Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Pneumokoniose (Cassidy et al. 2006, Müller 2008/09).

1.3 Klinik

Trotz Fortschritten in einer Vielzahl von Therapien ist der chirurgische Eingriff immer noch die beste Behandlungsoption für Patienten mit lokal begrenztem NSCLC (Zhong et al. 2008, Takizawa et al. 2008). Das Tumorstadium sowie der histologische Typ sind ausschlagende Kriterien für die jeweilige Therapieplanung. Langjährige Raucher zeigen oft eine eingeschränkte Lungenfunktion und eine signifikante kardiovaskuläre Komorbidität, was Therapie limitierend sein kann.

Die systemische Lymphknotendissektion ist notwendig für ein exaktes Tumorstaging, welches wiederum ein prädiktiver Faktor für die weitere Prognose und postoperative Stadium-orientierte Therapie ist. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich bei älteren Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit Komplikationen bei der systemischen Lymphknotendissektion entwickeln können als dies bei jüngeren Patienten der Fall ist. In einer prospektiven Studie von Cardinale et al. mit 233 Patienten, welche sich wegen eines bestehenden Bronchialkarzinoms einer lungenchirurgischen Operation unterzogen hatten, wurde eine starke Beziehung zwischen Arrhythmie und Alter, einer Bluthochdruckanamnese und einer damit verbundenen Lymphknotendissektion beobachtet (Cardinale et al. 1999).

Die Stadien I-III des NSCLC werden kurativ unter Einsatz einer multimodalen Therapie inklusive Chemotherapie angegangen. Im Stadium I wird eine (adjuvante) Chemotherapie grundsätzlich nicht empfohlen, weil jenes Stadium dadurch definiert ist, dass sich der Tumor noch nicht in benachbarte Lymphknoten ausgebreitet hat. Sie kann jedoch gemäß der American Society of Clinical Oncology (ASCO) bei Patienten mit Tumoren, welche eine Größe von 4 cm überschreiten, in Erwägung gezogen werden. Bei allem, was über eine N0-Erkrankung hinausgeht (N1-3), also wenn der Tumor kleiner als 3 cm ist und zusätzlich Lymphknoten im Lungenhilus befallen sind (Stadium IIA), der Tumor größer als 3 cm ist und zusätzlich Lymphknoten im Lungenhilus befallen sind (Stadium IIB), oder es sich um einen Tumor handelt, bei dem Lymphknoten im Lungenhilus und Mediastinum befallen sind (Stadium IIIA), sollte sich nach den neusten Richtlinien der ASCO eine adjuvante Chemotherapie an die Operation anschließen (Pisters et al. 2007).

Der onkologisch-korrekte operative Eingriff stellt die Lobektomie des tumortragenden Lappens sowie die mediastinale Lymphadenektomie dar. Eine systemische Lymphadenektomie ist bisher ein fester Bestandteil der jeweiligen Operationsmethoden. Allgemeinzustand, Lymphknotenbefall, Lungenfunktion und Begleiterkrankungen der Patienten tragen im Wesentlichen zur funktionellen Operabilität bei, welche Voraussetzung für die Indikation zur Operation ist.

Speziell das Stadium I des NSCLC wird generell aggressiv lokal und mit kurativem Ansatz ohne routinemäßige Chemotherapie angegangen.

Langzeitergebnisse zur chirurgischen Therapie vom Stadium I des Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms, mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 60 – 80% im Stadium IA (T1, N0) sowie einer Fünfjahresüberlebensrate von 40 – 50% im Stadium IB (T2, N0), schneiden im Vergleich zu denen der Stadien II – III weiterhin relativ gut ab. Allerdings haben viele Patienten (30%) nach kompletter Resektion Rezidive in ferngelegenen Organen, obwohl die chirurgische lokoregionäre Dissektion wegen der angenommenen lokalen Natur dieser Krankheit in dem Stadium I als der aktuelle Goldstandard gilt (Doddoli et al. 2005).

1.3.1 Technik der Lymphknotendissektion

Wegen des komplizierten und ungleichmäßigen Lymphdrainagesystems der Lunge werden nicht einzelne Lymphknoten reseziert, vielmehr wird versucht, die Lymphknoten en-block zu entfernen. Die anterolaterale Standardthorakotomie garantiert dabei den besten Zugang unter der Voraussetzung, dass die Ventilation des zu operierenden Lungenabschnittes unterbrochen werden kann. Zu Beginn werden die Lymphknoten entsprechend ihrer Lage an Bronchus und Gefäßen markiert. Man weitet die Lobektomie zur Bilobektomie oder Pneumonektomie aus, wenn die Lymphknoten im Interlobärbereich befallen sind. Nach Eröffnung des Mediastinums wird der befallene Lungenlappen zusammen mit den zugehörigen Lappen- sowie lokoregionären Lymphknoten hilär und mediastinal entfernt. Empfindlichen Strukturen, wie dem Aortenbogen und dem Nervus vagus mit seinem Abgang des linken Nervus laryngeus recurrens muss besondere Achtung geschenkt werden.
Der Eingriff geht mit großer Wundfläche, vielen Verletzungsmöglichkeiten und erhöhter Infektgefahr durch die Eröffnung des Mediastinums einher.

1.4 Einführung in die Thematik und Fragestellung der Arbeit

Es konnte bereits in anderen aktuellen Studien die Hypothese unterstrichen werden, dass bei älteren Menschen ab einem gewissen Alter gleiches Überleben oder die gleiche Prognose bei eventuell geringerem Trauma gegeben ist, wenn nicht ausgedehnt mediastinal Lymphknoten-disseziert wird (Iwasaki et al. 2008). Dagegen halten andere Arbeiten am derzeitigen Goldstandard der systemischen Lymphknotendissektion im Stadium I NSCLC fest (Su et al. 2008, Lardinois et al. 2005, Wu et al. 2002).
Ältere Menschen zeigen insgesamt eine Verschlechterung ihrer Organfunktionen und eine höhere „Krankheitskomorbidität“. Der Anteil älterer Menschen mit Lungenkarzinom nimmt zu und die chirurgische Resektion bleibt nach wie vor die einzige therapeutische Modalität mit kurativem Potenzial für Patienten mit NSCLC. Derzeitige Indizien deuten darauf hin, dass die systemische mediastinale Lymphknotendissektion mit verbesserter Überlebensdauer gegenüber dem „Lymphknotensampling“ bei Patienten mit Stadium I bis IIIA NSCLC assoziiert ist (Wright et al. 2006).
Allerdings bleibt das Ausmaß der Knotenresektion im Rahmen der Behandlung eines NSCLC umstritten. Einige Gruppen betreiben nur mediastinales „Lymphknotensampling“ mit Resektion von verdächtigen Lymphknoten, während andere die radikale Resektion

befürworten. Das sogenannte Will Rogers Phänomen ist wohl bekannt, welches besagt, dass die Anzahl positiver Knoten signifikant mit der Ausdehnung der Lymphknotendissektion ansteigt. Allerdings konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass die systemische Lymphknotendissektion die Morbidität mit Faktoren wie Blutverlust, Rekurrensläsion, Sputumretention, Arrhythmie, und Lymphabflussbehinderungen erhöht (Chida et al. 2009, Dyszkiewicz et al. 2000, Ciriaco et al. 2000).

Bei älteren Menschen können derartige Komplikationen ungleich dramatischere Folgen haben, weswegen die systemische Lymphknotendissektion nur dann sinnvoll ist, wenn dadurch das Langzeitüberleben verbessert wird. Ältere Patienten, welche sich einer ausgedehnten Knotenresektion unterziehen, werden mit hohem Risiko für eine Entwicklung von postoperativen Komplikationen eingestuft, weswegen der Gedanke einer inkompletten Lymphknotendissektion sinnvoll scheint.

Am Patientengut der Universitätsklinik Ulm soll das alleinige „Lymphknoten-Picking“ (=Entfernung alleinig suspekter Lymphknoten) mit der kompletten mediastinalen Lymphknotendissektion hinsichtlich Gesamtüberleben und therapieassoziierter Komorbidität aufgearbeitet werden.

2 Material und Methodik

2.1 Datenerhebung

In dieser retrospektiven Studie wurde das Datenmaterial des Patientengutes mit NSCLC im Stadium I aufgearbeitet, welches sich im Zeitraum zwischen 1993 und 2002 in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Universität Ulm einer operativen Therapie unterzogen hat. Aus dem genannten Zeitraum konnten mithilfe des Patientenarchivs der Universität Ulm 84 Patienten akquiriert werden, welche postoperativ durch die pathologische Befundung als Stadium I-Patienten bestätigt worden sind und zum Zeitpunkt der Operation 50 Jahre oder älter gewesen waren. Die Aufarbeitung jenes Patientenkollektives sollte dazu dienen die Wertigkeit einer systemischen Lymphknotendissektion im Stadium I NSCLC beim älteren Menschen zu beurteilen.

Das Patientengut wurde hinsichtlich der Anzahl der intraoperativ resezierten Lymphknoten in zwei Gruppen unterteilt. Die genaue Anzahl der entfernten Lymphknoten wurde den pathologischen Berichten der Universität Ulm entnommen. Es wurde zwischen einer „Suffizienten Gruppe (SG)“, bei welcher 10 oder mehr Lymphknoten entfernt worden sind und einer „Insuffizienten Gruppe (IG)“, bei welcher 9 oder weniger Lymphknoten entfernt worden sind, unterschieden. Das Schema der SG wurde von 41 Patienten erfüllt, hingegen das Schema der IG von 43 Patienten.

Das „Cut Off Level“ von 10 Lymphknoten wurde auch im Staging-Leitfaden der AJCC benutzt und in den Untersuchungen von Doddoli et al. erwähnt (Iwasaki et al. 2008, Doddoli et al. 2005). Außerdem sollte die Wahl des Cut Off Levels, wie auch schon die Wahl der Altersgrenze dazu dienen, einen besseren Vergleich mit ähnlichen Studien zu haben, welche sich eines entsprechenden Cut Off Levels bedient haben.

Hinsichtlich der präoperativen Parameter wurden Patientenkomorbiditäten wie z.b. Adipositas, COPD, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen berücksichtigt. Die Zusammensetzung der präoperativen Parameter hatte sich aus Patientenkomorbiditäten ergeben, welche das Ergebnis und die Folgen des operativen Eingriffes entscheidend beeinflussen können und somit in der späteren Diskussion berücksichtigt werden müssen.

Adipositas wurde definiert als BMI $\geq$ 30 kg/m² (BMI = Körpergewicht [kg]/Körpergröße² [m²]). Die absolute Einsekundenkapazität (Forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde: FEV_1) als eines der dynamischen Atemvolumina wurde in einer spirometrischen Lungenfunktionsprüfung ermittelt und die individuellen Messwerte in Abhängigkeit von

Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht in Beziehung zu Sollwert-Standard-Tabellen gesetzt. Diabetes mellitus wurde durch $Hb_{A1c} \geq 6{,}5\%$ (Hb_{A1c} zeigt die Blutzuckereinstellung über die vergangenen Wochen an) und durch einen Blutglukosewert ≥ 125 mg/dl definiert. Arterielle Hypertonie (aHT) wurde mit einem systolischen Blutdruck > 140 mmHg und einem diastolischen Blutdruck > 90 mmHg dargelegt. Der präoperative Parameter „kardiovaskulär" setzt sich zusammen aus peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten (pAVK), Herzinsuffizienz und Koronarer Herzkrankheit (KHK), wobei auch Angina Pectoris- und Herzinfarktereignisse mit eingeschlossen sind. Die Nebendiagnose Herzinsuffizienz wurde aus präoperativen Abklärungen durch Internisten gemäß der New York Heart Association (NYHA) entnommen. Hyperlipoproteinämie (HLP) bezieht jegliche Formen der Fettstoffwechselstörung mit Cholesterinwerten > 200 mg/dl mit ein. Der Parameter „Niereninsuffizienz" wurde anhand erhöhter renaler Retentionsparameter (Kreatininwerte > 1,0 mg/dl bzw. > 88 µmol/l bei Frauen; > 1,2 mg/dl bzw. > 106 µmol/l bei Männern) definiert.
Zu den wichtigsten perioperativen Maßnahmen bei Lungenteilresektion mit Lymphadenektomie gehören in der thoraxchirurgischen Klinik der Universität Ulm standardmäßig eine intravenöse „single shot" Antibiotikaprophylaxe sowie Lungenfunktionstests, arterielle Blutgasanalysen und zuletzt Thoraxdrainagenzug bei Förderung von weniger als 200 ml pro Tag. Als ein Aspekt der perioperativen klinischen Bewertung der Patienten wurde das Vorhandensein von folgenden Elementen aufgezeichnet:

- respiratorisch (mechanische Ventilation, Atelektasen, Pneumothorax, ARDS),
- kardial (Myokardischämien, Arrhythmien),
- infektassoziiert (Pleuraempyem, Pneumonie, Sepsis),
- Nachblutungen (Transfusionen, Notwendigkeit eines Revisionseingriffs),
- andere (Rekurrensparese, postoperatives Delirium, Chylothorax, etc.).

Informationen über den Einsatz mechanischer Ventilation konnten den jeweiligen Entlassungsbriefen oder den Berichten der Intensivstation entnommen werden. Das Auftreten von Atelektasen sowie postoperativem Pneumothorax wurde anhand der radiologischen Kontrollen postoperativ ausgewertet.
Kardiale Ereignisse wie Myokardischämien und Arrhythmien als perioperativer Parameter wurden aus Aktenmaterial ermittelt. Unter dem Parameter „infektassoziiert" wurden in dieser Studie die Diagnosen Pleuraempyem, Pneumonie und Sepsis subsumiert, welche wiederum aus Aktenmaterial entnommen werden konnten.

Unter den Parameter „andere“ fallen typische postoperative Komplikationen wie Rekurrensparese und Chylothorax.

Perioperative Mortalität wurde als Tod innerhalb 30 Tage nach durchgeführter Operation definiert. Fehlende und unvollständige Daten zur Verteilung sowie über Todesdatum und Todesursache wurden, soweit möglich, telefonisch erfragt und ergänzt. Einige der Akten wiesen teilweise unpräzise Zeitangaben auf (z.b. „Drainagenzug zeitgerecht erfolgt“ oder „Metastasierung Ende 2002“).

Der intraoperative Blutverlust wurde anhand von Drainagesekretvolumen oder Transfusionspflichtigkeitsinformationen aus Operationsberichten und dem Datenarchiv der DRK-Blutzentrale Ulm gemessen. Die Liegedauer im Krankenhaus wurde aus den zugehörigen Arztbriefen entnommen. Die Drainagenlagedauer wurde, sofern nicht dokumentiert, anhand von Röntgenberichten und Röntgenbildern, welche postoperativ erstellt worden sind, ermittelt. Für Informationen über das Ausmaß der Resektion (Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie) wurden die jeweiligen Operations-Berichte herangezogen. Angaben zu Lokalrezidiven und Metastasen sowie der Überlebenszeit der Patienten wurden, wenn möglich und vorhanden, aus Nachsorgeberichten und Informationen unserer Klinik oder der jeweiligen Hausärzte erhoben.

2.2 Statistische Auswertung

In Anbetracht der Nicht-Normalverteilung wurde eine deskriptive Statistik angewandt. Die gesammelten Daten sind, wenn nicht anders festgelegt, als Median ± Range angegeben. Eine Kaplan-Meier Überlebenskurve ist generiert worden. Unterschiede zwischen den Kurven wurden zusätzlich gemäß dem Log-Rank-Test gewertet. Für Vergleiche zwischen Ja / Nein wurde der exakte Fischer-Test angewandt. Metrische Parameter wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen; $p < 0,05$ wurde dabei als signifikant erwogen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

Tabelle 1: Geschlechterverteilung der akquirierten Patienten (n = 84) mit Stadium I Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002. Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

	IG	***SG***	***p-Wert***
n = 84	43	41	**0,461**
Geschlecht			
➢ Weiblich	**13**	**9**	
➢ Männlich	**30**	**32**	

Insgesamt wurden 84 Patienten anhand des pTpN-Stagings akquiriert, davon fielen 43 in das Raster der „Insuffizienten Gruppe“ (IG) und 41 in das Raster der „Suffizienten Gruppe“ (SG). In Hinblick auf die Geschlechterverteilung waren in der IG 13 weibliche und 30 männliche Patienten. In der SG war es ähnlich mit 9 weiblichen und 32 männlichen Patienten (p = 0,461). Eine Zusammenfassung der Geschlechterverteilung vom Patientenkollektiv (n = 84) ist in *Tabelle 1* dargestellt.

Von der Altersverteilung her befanden sich in der IG 22 Patienten im Alter von 50-65 Jahren und 21 Patienten im Alter von 66-81 Jahren, in der SG 16 Patienten im Alter von 50-65 Jahren und 25 Patienten im Alter von 66-81 Jahren. Das mediane Alter der Patienten betrug 65,00 ± 1,12 Jahre in der IG und 67,00 ± 1,06 Jahre in der SG, bei einer Altersspanne von 50-81 Jahren (p = 0,670). Eine Zusammenfassung der Altersverteilung vom Patientenkollektiv (n = 84) ist in *Abbildung 1* dargestellt.

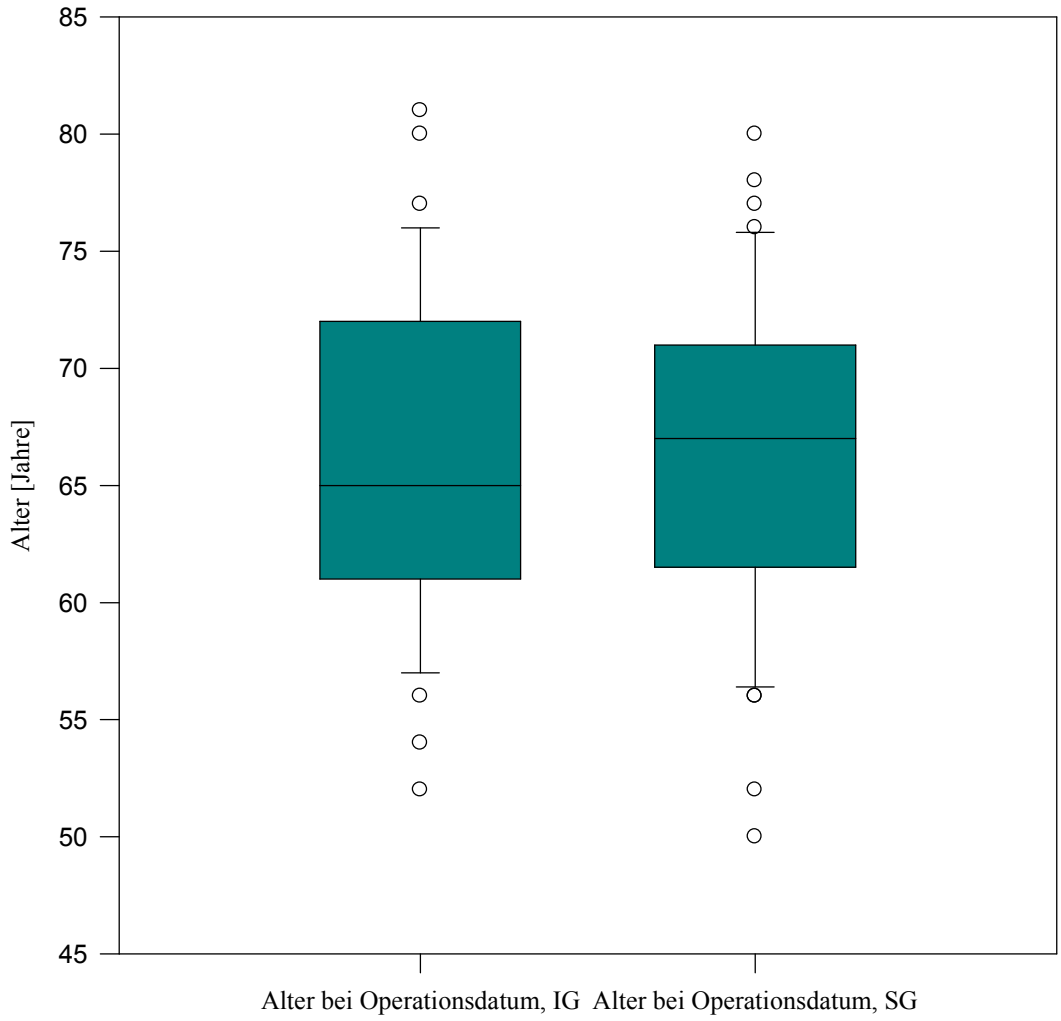

Abbildung 1: Boxplot-Darstellung über die Altersverteilung der Insuffizienten Gruppe (IG, n = 43) und Suffizienten Gruppe (SG, n = 41) beim Operationsdatum an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002 in Jahren.
Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

Zur Beurteilung der Lungenfunktion ist anzumerken, dass die mediane präoperative absolute Einsekundenkapazität (FEV_1) 74,55 ± 6,06% bei der IG und 84,70 ± 3,90% bei der SG betrug (p = 0,082). Eine Zusammenfassung der medianen FEV_1 vom Patientenkollektiv (n = 84) ist in *Abbildung 2* dargestellt.

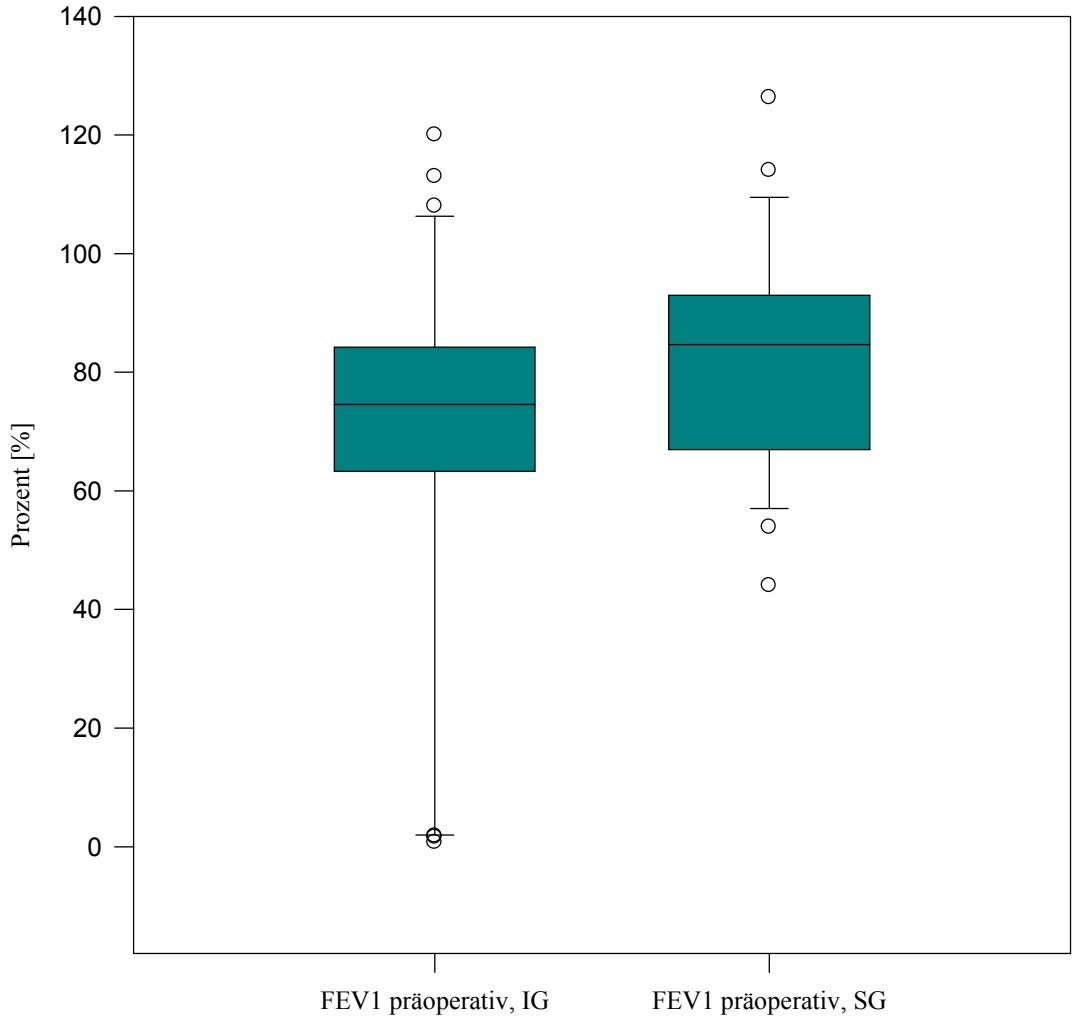

Abbildung 2: Boxplot-Darstellung über die präoperative absolute Einsekundenkapazität (FEV1) der Insuffizienten Gruppe (IG, n = 43) und Suffizienten Gruppe (SG, n = 41) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002 in Prozent (%).
Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

3.2 Präoperative Parameter

Tabelle 2: Präoperative Komorbiditäten der akquirierten Patienten (n = 84) mit Stadium I Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002. Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt; COPD: Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; aHT: arterielle Hypertonie; HLP: Hyperlipoproteinämie.

	IG	***SG***	***p-Wert***
Anzahl der Patienten (n = 84)	43	41	
Adipositas	5 (9,3%)	10 (24,4%)	**0,082**
HLP	10 (23,3%)	8 (19,5%)	**0,792**
Diabetes Mellitus	6 (14,0%)	5 (12,2%)	**1,000**
COPD	17 (39,5%)	21 (51,2%)	**0,381**
aHT	16 (37,2%)	23 (56,1%)	**0,125**
kardiovaskulär	9 (20,9%)	12 (29,3%)	**0,454**
Niereninsuffizienz	3 (7,0%)	5 (12,2%)	**0,478**
Nikotinabusus	28 (65,1%)	32 (78,0%)	**0,231**
Alkoholabusus	5 (11,6%)	5 (12,2%)	**1,000**
Herzschrittmacher	1 (2,3%)	1 (2,4%)	**1,000**
Früheres Karzinom:	7 (16,3%)	2 (4,9%)	**0,157**
kolorektal	2	1	
Prostata	1	0	
Brust	3	1	
Uterus	1	0	

Bei den präoperativen Komorbiditäten (vgl. *Tabelle 2*) hatten 39 von insgesamt 84 Patienten einen arteriellen Hypertonus (aHT). 15 von insgesamt 84 Patienten waren adipös und bei 18 von insgesamt 84 Patienten bestand eine Hyperlipoproteinämie (Hypercholesterinämie in den meisten Fällen) in der bisherigen Anamnese. Im Einzelnen hatten 16 Patienten der IG und 23 Patienten der SG aHT. 5 Patienten aus der IG und 10 Patienten aus der SG waren adipös. 10 Patienten aus der IG und 8 Patienten aus der SG hatten HLP. An Diabetes mellitus waren insgesamt 11 von 84 Patienten erkrankt, wovon 6 Patienten aus der IG und 5 Patienten aus der SG stammten. Hinsichtlich pulmonaler Erkrankungen ist die COPD, mit 38 von insgesamt 84 Patienten am meisten vertreten gewesen. Im Einzelnen waren 17 Patienten der IG und 21 Patienten aus der SG davon betroffen. Kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit einschließlich Angina Pectoris,

Herzinfarktereignisse und periphere arterielle Verschlusskrankheiten) haben im Gesamtbild bei wenigen Patienten der jeweiligen Gruppen bestanden. Jeweils 3 Patienten aus den zwei Gruppen litten unter Herzinsuffizienz. 6 Patienten der IG und 9 Patienten der SG hatten sonstige kardiovaskuläre Erkrankungen mitgebracht. Auch renale Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz waren präoperativ bei wenigen Patienten vorhanden (8/84 Patienten insgesamt). Davon kamen 3 Patienten aus der IG und 5 Patienten aus der SG.
Nikotinkonsum war bei 60 und Alkoholabusus bei 10 von insgesamt 84 Patienten zu verzeichnen. Im Einzelnen waren es 28 Patienten aus der IG und 32 Patienten aus der SG, welche schon einmal über einen längeren Zeitraum geraucht hatten. Jeweils 5 Patienten der beiden Gruppen hatten eine Alkoholanamnese zu verzeichnen. Tablettenabusus konnte bei keinem der insgesamt 84 Patienten eruiert werden. Mit Herzschrittmachern waren 2 von insgesamt 84 Patienten vorbelastet, wovon jeweils 1 Patient aus den beiden Gruppen stammte, und 9 von insgesamt 84 Patienten waren schon in der Vorgeschichte mit anderen Karzinomen konfrontiert worden. Das waren im Einzelnen 7 Patienten aus der IG und 2 Patienten aus der SG. Eine Zusammenfassung der präoperativen Patientenkomorbiditäten ist in *Tabelle 2* dargestellt.

3.3 Perioperative Parameter

Tabelle 3: Ausmaß der Resektion bei den akquirierten Patienten (n = 84) mit Stadium I Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002. Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

	IG	***SG***
n = 84	43	41
Ausmaß der Resektion:		
Lobektomie	**37**	**32**
Bilobektomie	**2**	**3**
Pneumonektomie	**4**	**6**

Hinsichtlich des Resektionsausmaßes wurden insgesamt 69 von 84 Patienten lobektomiert, 5 Patienten bilobektomiert und 10 Patienten pneumonektomiert. Im Einzelnen waren es bei der IG 37 und bei der SG 32 Patienten, welche lobektomiert wurden. 2 Patienten der IG und 3 Patienten der SG wurden bilobektomiert und 4 Patienten der IG sowie 6 Patienten der SG wurden pneumonektomiert. Eine Zusammenfassung über das Ausmaß der Resektion ist in *Tabelle 3* dargestellt.

Die mediane Anzahl der entfernten Lymphknoten betrug 6,00 ± 0,33 in der IG und 15,00 ± 0,93 in der SG ($p < 0{,}001$). Diese Ergebnisse sind noch mal in *Abbildung 3* zusammengefasst.

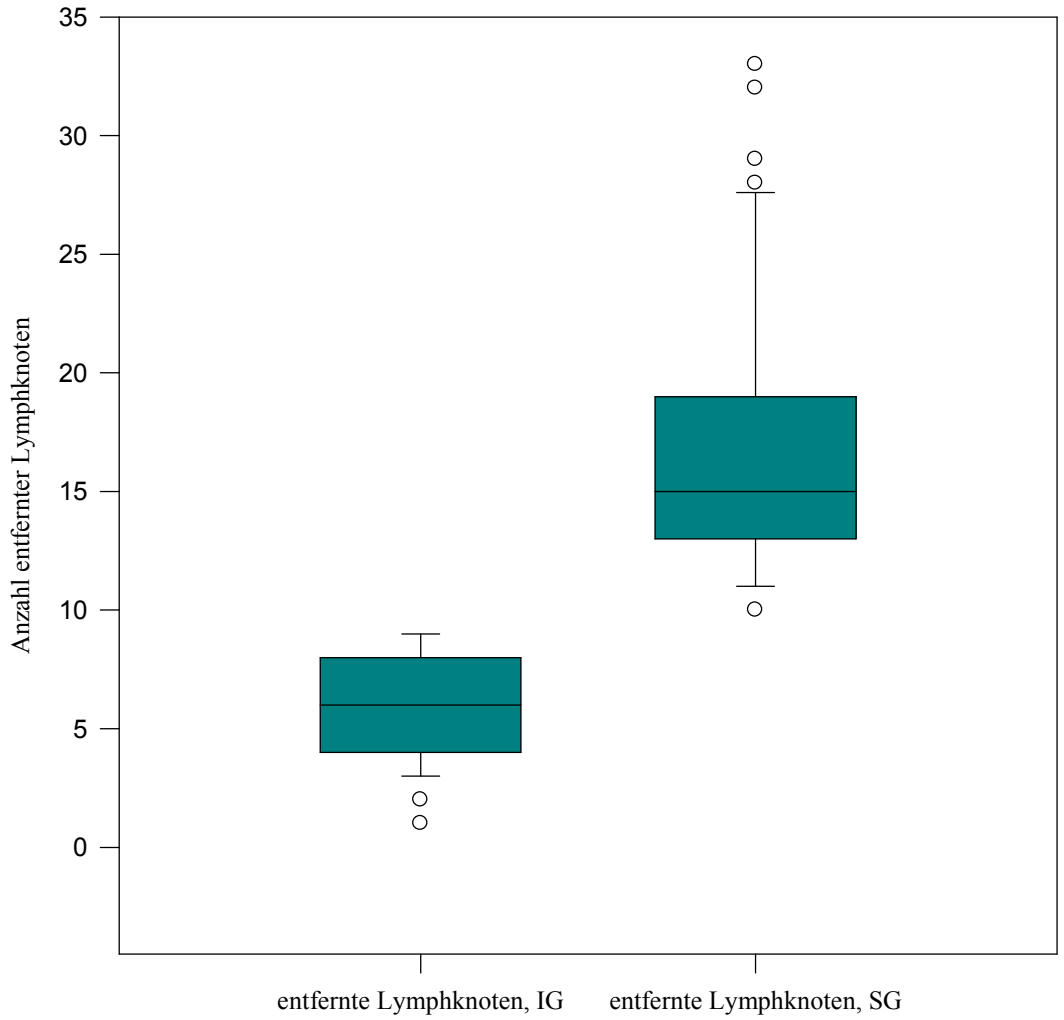

Abbildung 3: Boxplot-Darstellung über die entfernten Lymphknoten der Insuffizienten Gruppe (IG, n = 43) und Suffizienten Gruppe (SG, n = 41) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002.
Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

Die mediane Operationsdauer betrug 130,00 ± 6,30 Minuten in der IG und 144,50 ± 5,22 Minuten in der SG. Patienten der Gruppe SG hatten eine etwas längere mediane Operationszeit als die Patienten der Gruppe IG (p = 0,042). Eine Zusammenfassung über die medianen Operationszeiten der beiden verglichenen Gruppen ist in *Abbildung 4* dargestellt.

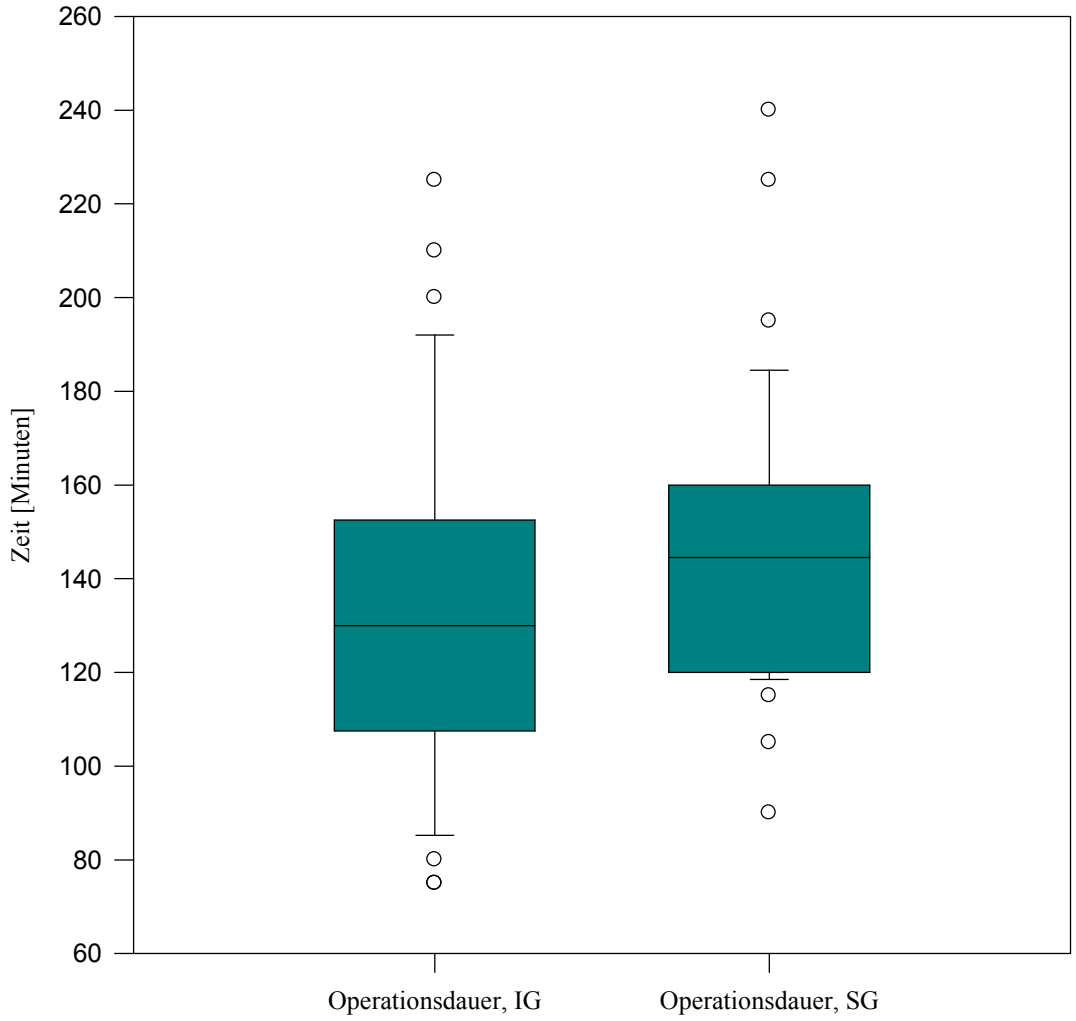

Abbildung 4: Boxplot-Darstellung über die Operationsdauer der Insuffizienten Gruppe (IG, n = 43) und Suffizienten Gruppe (SG, n = 41) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002 in Minuten.
Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

Der mediane Blutverlust während der Operation betrug 500,00 ± 136,95 ml in der IG und 500,00 ± 120,07 ml in der SG (p = 0,806). Eine Zusammenfassung des medianen Blutverlustes vom Patientenkollektiv (n = 84) ist in *Abbildung 5* dargestellt.

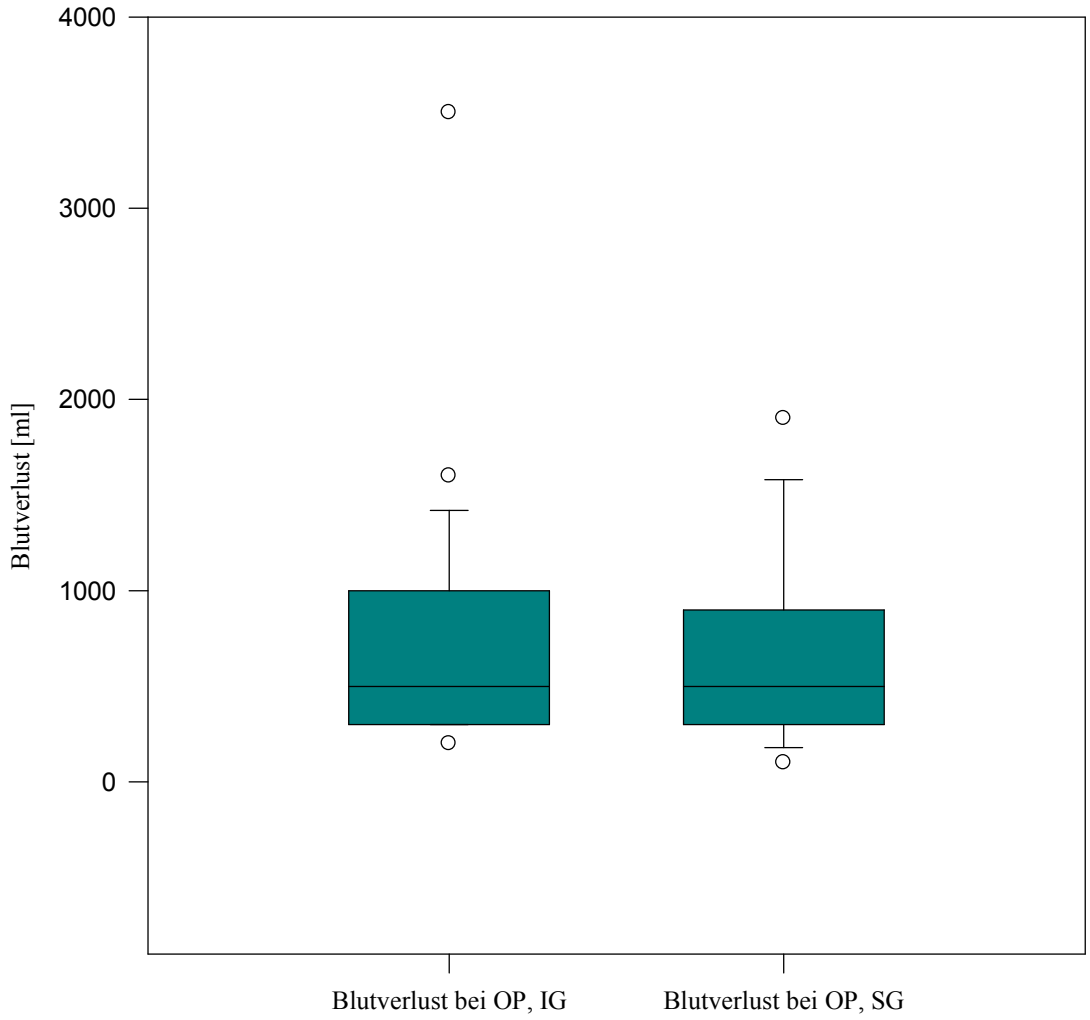

Abbildung 5: Boxplot-Darstellung über den Blutverlust der Insuffizienten Gruppe (IG, n = 43) und Suffizienten Gruppe (SG, n = 41) während der Operation (OP) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002 in Millilitern (ml).
Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

Bis zum Zug der ersten Thoraxdrainage vergingen im Median 3,00 ± 0,30 Tage in der IG und 3,00 ± 0,41 Tage in der SG (p = 0,740). Bis zum Zug der zweiten Thoraxdrainage vergingen im Median 5,00 ± 0,34 Tage in der IG und 6,00 ± 0,50 Tage in der SG (p = 0,300). Eine Zusammenfassung der medianen Drainagenlagedauer der ersten und zweiten Thoraxdrainage vom Patientenkollektiv (n = 84) ist in den *Abbildungen 6* und *7* dargestellt.

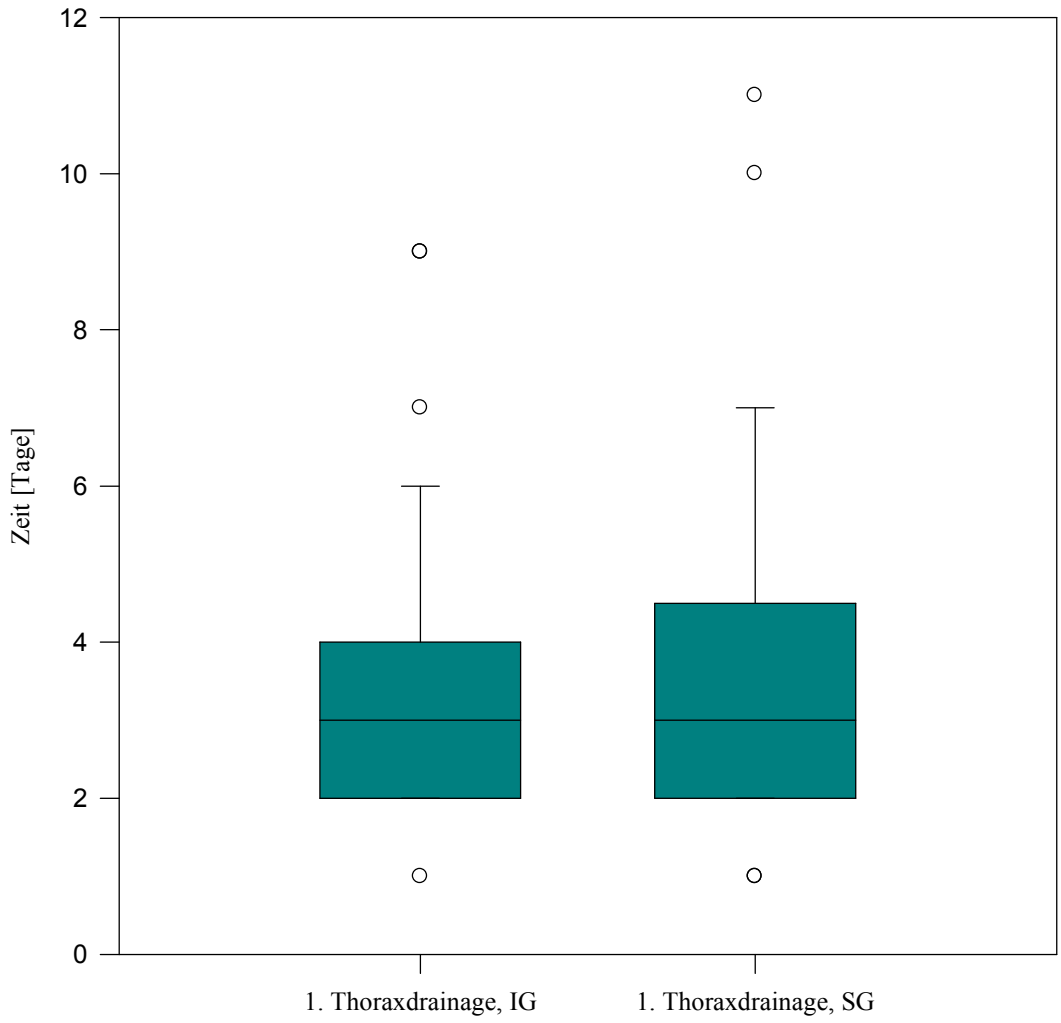

Abbildung 6: Boxplot-Darstellung über die Lagedauer der 1. Thoraxdrainage bei Insuffizienter Gruppe (IG, n = 43) und Suffizienter Gruppe (SG, n = 41) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002 in Tagen.
Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

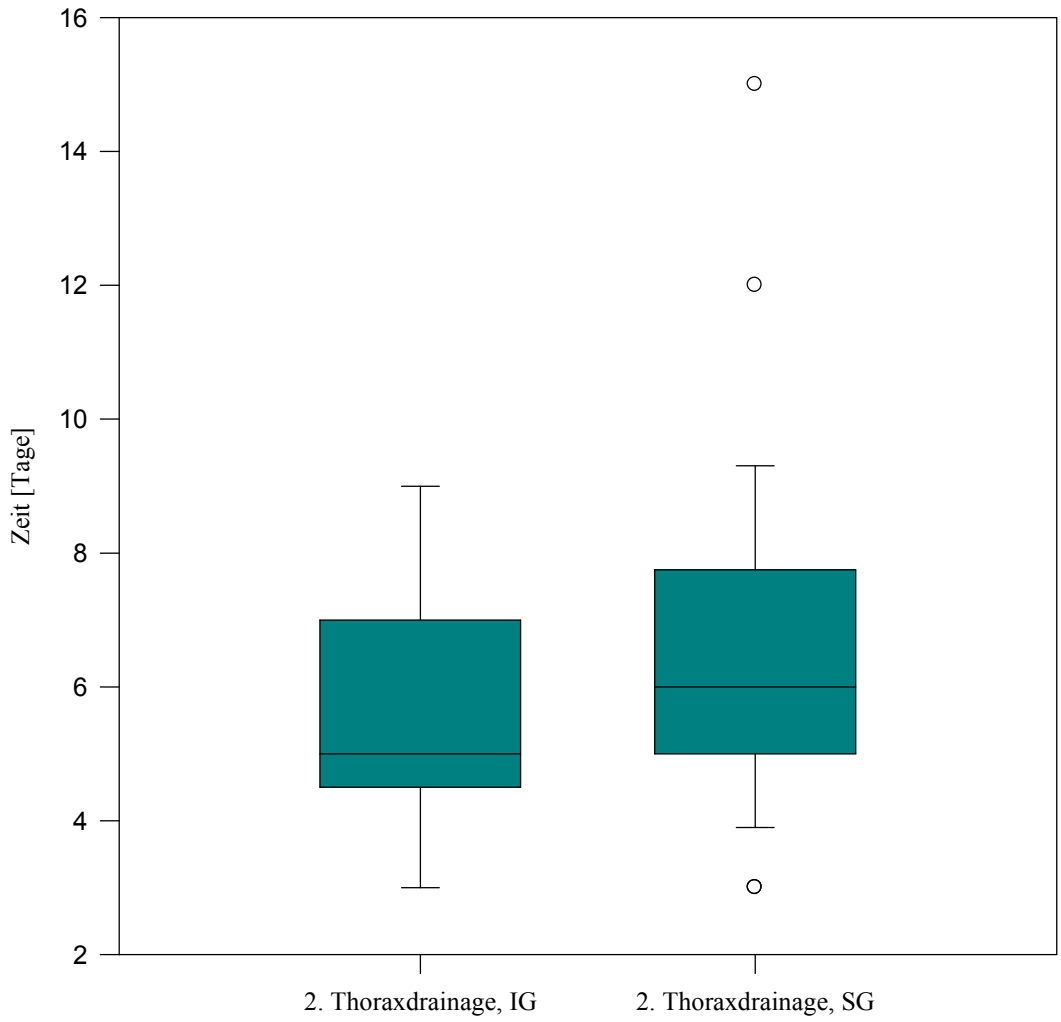

Abbildung 7: Boxplot-Darstellung über die Lagedauer der 2. Thoraxdrainage bei Insuffizienter Gruppe (IG, n = 43) und Suffizienter Gruppe (SG, n = 41) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002 in Tagen.
Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

Der mediane Intensivstationsaufenthalt betrug 3,50 ± 2,02 Tage bei der IG und 8,00 ± 4,82 Tage bei der SG (p = 0,229). Eine Zusammenfassung des medianen Intensivaufenthaltes vom Patientenkollektiv (n = 84) ist in *Abbildung 8* dargestellt.

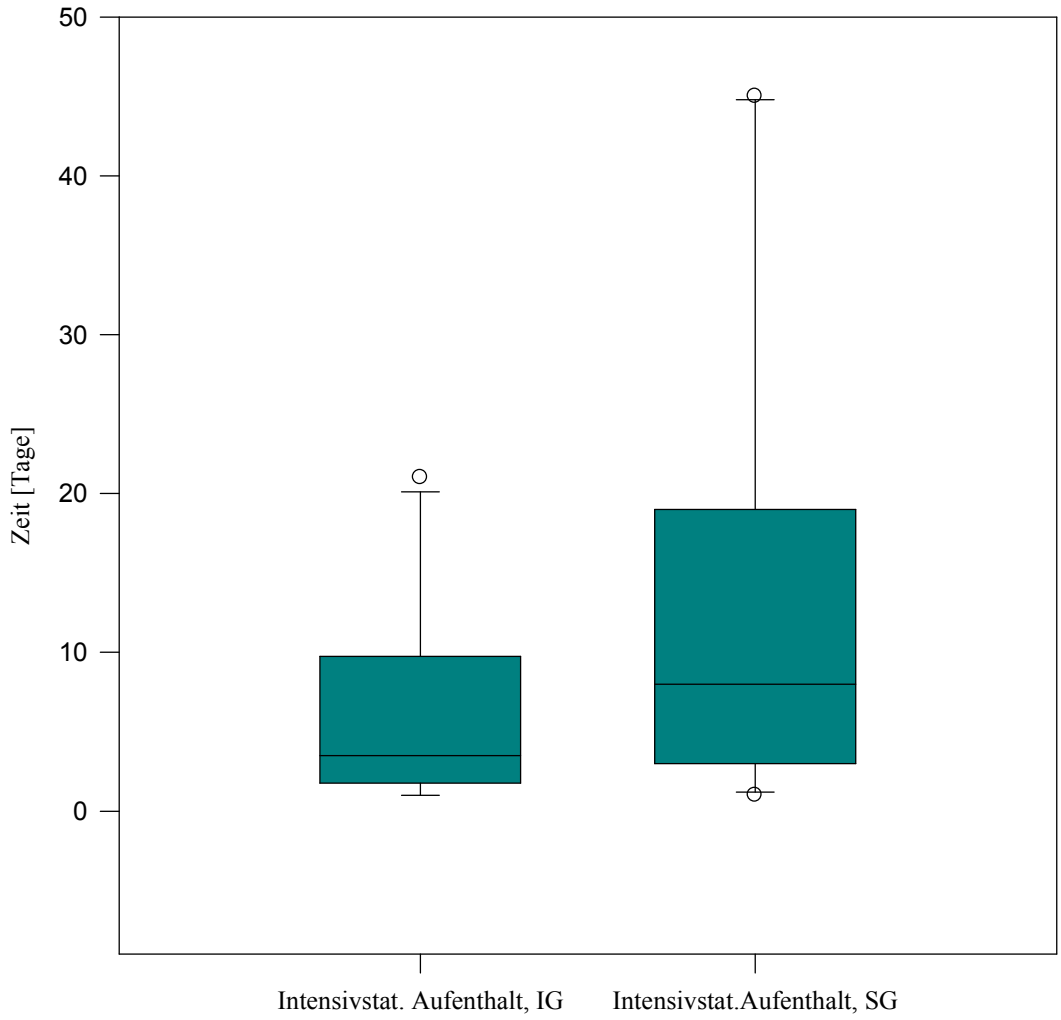

Abbildung 8: Boxplot-Darstellung über den Intensivstationären (Intensivstat.) Aufenthalt der Insuffizienten Gruppe (IG, n = 43) und Suffizienten Gruppe (SG, n = 41) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002 in Tagen.
Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

Der mediane Krankenhausaufenthalt nach der durchgeführten Operation betrug 13,00 ± 0,99 Tage bei der IG und 13,00 ± 1,57 Tage bei der SG (p = 0,240). Eine Zusammenfassung des medianen Krankenhausaufenthaltes vom Patientenkollektiv (n = 84) ist in *Abbildung 9* dargestellt.

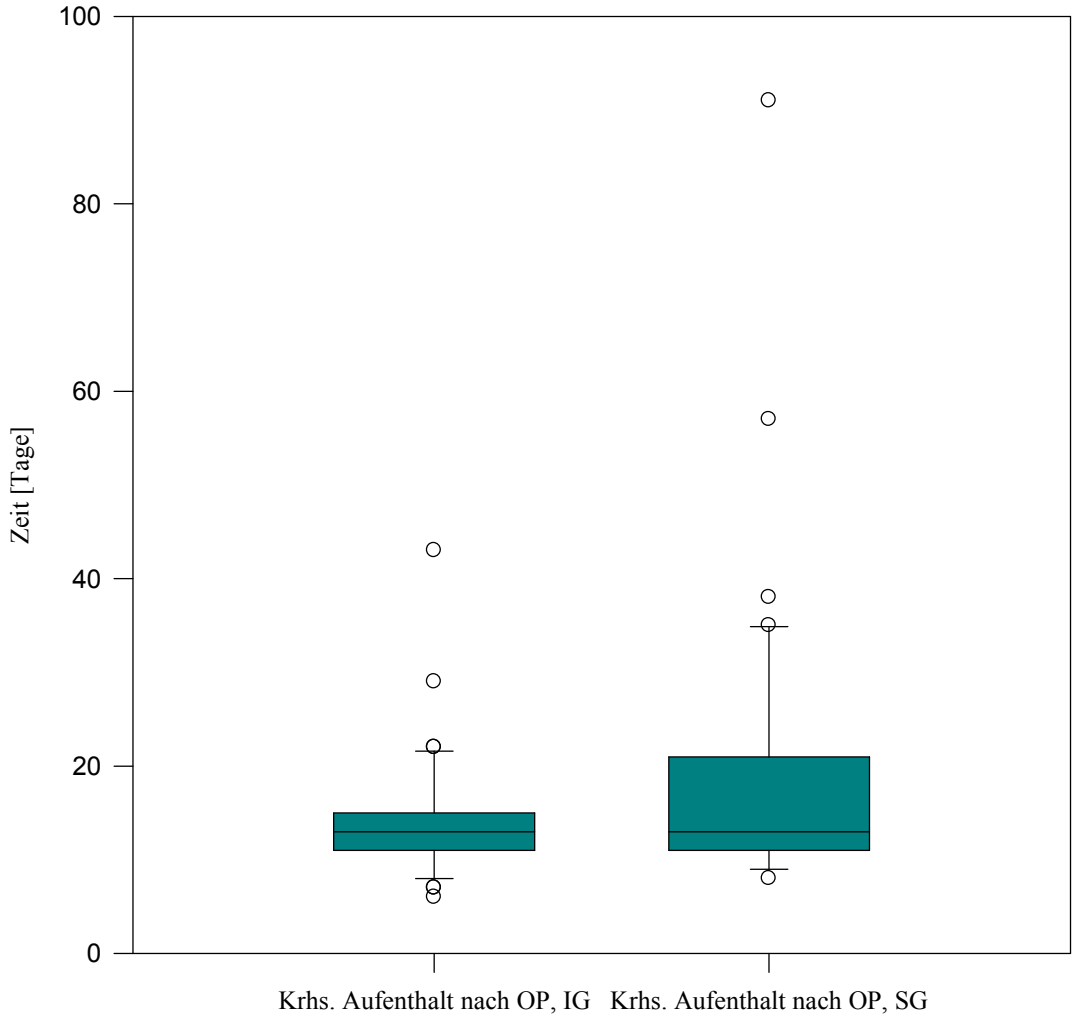

Abbildung 9: Boxplot-Darstellung über den Krankenhausaufenthalt (Krhs. Aufenthalt) der Insuffizienten Gruppe (IG, n = 43) und Suffizienten Gruppe (SG, n = 41) nach der Operation (OP) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002 in Tagen.
Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

Tabelle 4: Perioperative Komplikationen bei den akquirierten Patienten (n = 84) mit Stadium I Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002. Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt; ARDS: „Atemnotsyndrom des Erwachsenen"; *: innerhalb von 30 Tagen nach Operation verstorben.

	IG	***SG***
Anzahl der Patienten (n = 84)	43	41
Respiratorisch:		
➢ ARDS	0	0
➢ Mechanische Ventilation / Respiratorische Hilfe	4 (1*)	8 (2*)
➢ Atelektasen	18	14
➢ Pneumothorax	25	25
Kardiovaskulär:		
➢ Herzversagen	1 (1*)	1 (1*)
➢ Arrhythmie	10	9
Infektassoziiert:		
➢ Pleuraempyem	1	3
➢ Pneumonie	3	5
➢ Sepsis	2 (1*)	4
Andere:		
➢ Nachblutungen	4	1
➢ Rekurrensparese	2	2
➢ Delirium	3	1
➢ Chylothorax	1	0

Insgesamt sind 5 Todesfälle während der Operation oder in der unmittelbaren postoperativen Phase – innerhalb von 30 Tagen nach dem operativen Eingriff – zu verzeichnen (2 in IG vs. 3 in SG). Prozentual gesehen betrug die perioperative Mortalität insgesamt 5,9% (5 von 84); 4,6% (2 von 43) bei Gruppe IG und 7,3% (3 von 41) bei Gruppe SG. Ein Pneumothorax stellte die häufigste Komplikation dar, dicht gefolgt von Atelektasen und Arrhythmien. In *Tabelle 4* sind die Charakteristika der perioperativen Komplikationen noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 5: Postoperative Histologie des Pathologen (pT-Faktor) bei den akquirierten Patienten (n = 84) mit Stadium I Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aus dem Zeitraum von 1993 bis 2002. Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

	IG	***SG***	***p-Wert***
n = 84	43	41	**0,819**
pT-Faktor			
➢ T1	**15**	**13**	
➢ T2	**28**	**28**	

Von den operierten Patienten befanden sich 28 im pT1-Stadium und 56 im pT2-Stadium. Von den Patienten der IG befanden sich 15 im pT1-Stadium und 28 im pT2-Stadium. Von den Patienten der SG befanden sich 13 im pT1-Stadium und 28 im pT2-Stadium. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p = 0,819). Eine Zusammenfassung der pT-Faktorverteilung vom Patientenkollektiv (n = 84) ist in *Tabelle 5* dargestellt.

3.4 Postoperativer Verlauf bis 5 Jahre nach Eingriff

In der IG haben 21 Patienten nach der Operation definitiv mindestens 5 Jahre überlebt und 15 Patienten definitiv nicht die 5-Jahres-Überlebenszeit erfüllen können. Bei 7 Patienten konnte es nicht eruiert werden. In der SG haben 22 Patienten definitiv mindestens 5 Jahre nach dem operativen Eingriff weitergelebt und 11 Patienten nicht. Dort gab es 8 Patienten, bei denen dieses Kriterium nicht eruiert werden konnte.
Die Überlebensraten vom Patientenkollektiv (n = 84) sind in *Abbildung 10* mit Hilfe einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate betrug 58% bei IG und 67% bei SG (p = 0,692).

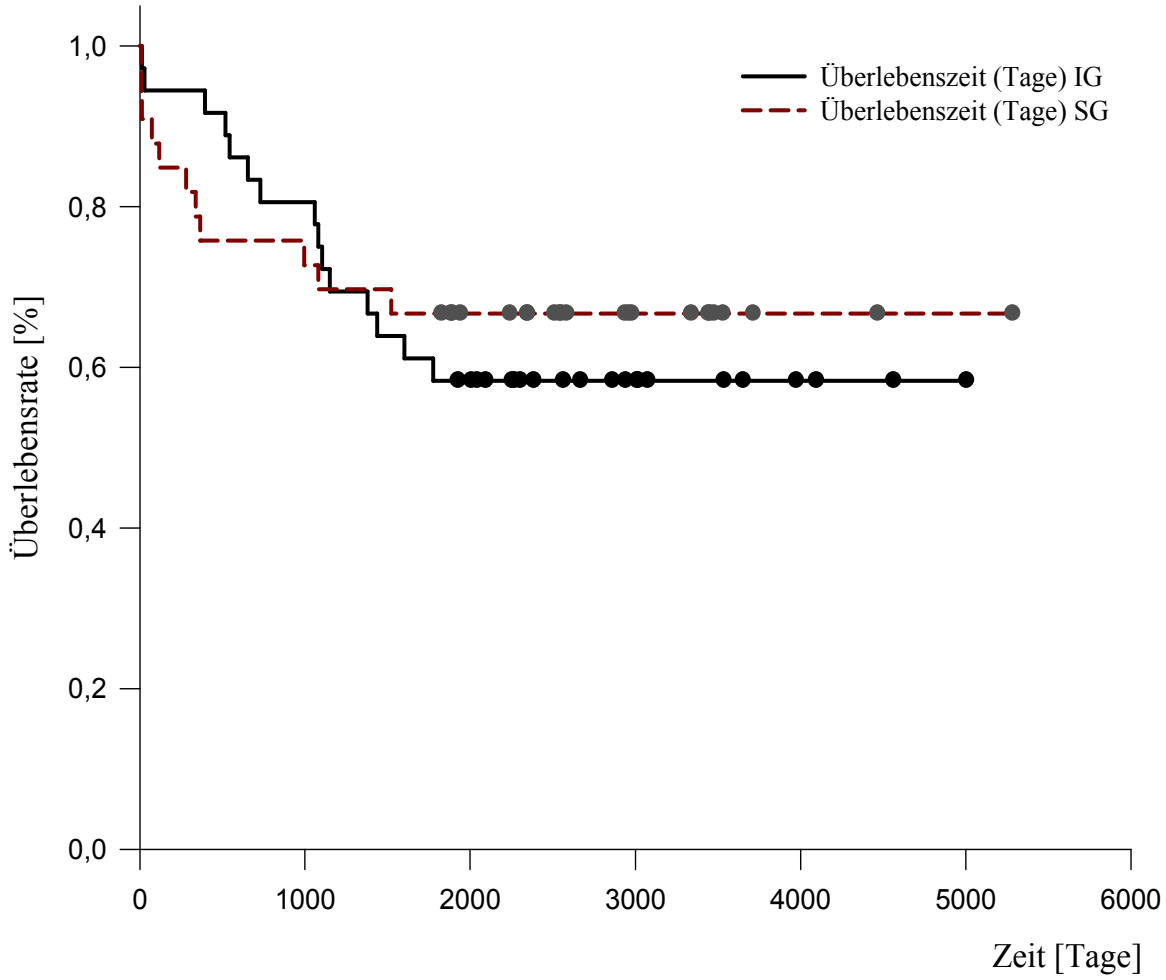

Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurven zur Darstellung der 5-Jahres-Überlebensrate seit Operation in Prozent (%) bei Insuffizienter Gruppe (IG, n = 43) und Suffizienter Gruppe (SG, n = 41) in Tagen. Die jeweiligen Operationen haben an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 1993 bis 2002 stattgefunden.
Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt.

Tabelle 6: Langzeitprognose bei den akquirierten Patienten (n = 84) mit Stadium I Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC), welche diesbezüglich an der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 1993 bis 2002 operiert worden sind. Insuffiziente Gruppe (IG): 9 oder weniger Lymphknoten entfernt; Suffiziente Gruppe (SG): 10 oder mehr Lymphnoten entfernt; *: Anzahl der verstorbenen Patienten.

	IG	***SG***	***p-Wert***
Anzahl der Patienten (n = 84)	43	41	
Lokalrezidiv: ➢ JA ➢ NEIN	 11 (7*) 20	 6 (4*) 23	**0,258**
Metastasen: ➢ JA ➢ NEIN	 12 (7*) 19	 11 (4*) 18	**1,000**
Unbekannt	12	12	

Hinsichtlich der Langzeitprognose sind 13 Patienten im Zeitraum bis zu 5 Jahre nach der Operation an Tumorrezidiven verstorben. 24 Patienten sind seitdem an krebsunabhängigen Ursachen verstorben (14 unbekannt, 4 Herzversagen, 2 respiratorische Insuffizienz / Erschöpfung, 1 Zweitkarzinom der Niere, 1 Pneumonie, 1 Massenblutung, 1 Lungenembolie).

17 Lokalrezidive sind aufgetreten (11 in IG vs. 6 in SG; p = 0,258). Bei 23 Patienten sind Metastasen aufgetreten (12 in IG vs. 11 in SG; p = 1,000). Bei insgesamt 24 Patienten konnten keine Informationen zur Langzeitprognose gewonnen werden. Es gab bezüglich Langzeitprognose keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen. Es wurden gleichermaßen Lokalrezidive und Metastasen in den beiden Gruppen mit berücksichtigt. Eine Zusammenfassung der Langzeitprognose vom Patientenkollektiv (n = 84) ist in *Tabelle 6* dargestellt.

4 Diskussion

Die Anzahl älterer Patienten mit Bronchialkarzinom nimmt stetig zu. Damit Patienten höheren Alters operiert werden können, sollte das Operationsverfahren möglichst schonend sein. Dennoch sind onkologisch gute Langzeitergebnisse gefordert. Hier fällt wie zuletzt bei einer japanischen Arbeitsgruppe von Iwasaki et al., bei der Patienten höheren Alters mit Bronchialkarzinom untersucht worden sind, der Fokus auf das Ausmaß der mediastinalen Lymphknotendissektion (Iwasaki et al. 2008). Der Altersdurchschnitt in der genannten japanischen Studie betrug 80 Jahre. In unserer retrospektiven Studie wurden Patienten hinsichtlich der resezierten Lymphknoten in eine SG und eine IG unterteilt. Die Altersgrenze nach unten wurde zur Sicherung einer langen onkologischen Nachbeobachtungszeit bereits auf 50 Jahre gesetzt; nach oben wurde keine Altersgrenze gesetzt. Allerdings war Bedingung, dass eine anatomische Resektion durchgeführt worden war (Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie). Der Altersdurchschnitt betrug in unserem Patientengut 66 Jahre.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung waren die männlichen Patienten in der Überzahl, aber es gab zwischen den beiden Gruppen keinen wesentlichen Unterschied. Bei den Ergebnissen zur FEV_1 muss berücksichtigt werden, dass bei den Recherchen die FEV_1 von 11 Patienten aus der IG und 17 Patienten aus der SG nicht zu eruieren gewesen sind.

Hinsichtlich Alter und FEV_1 der beiden Gruppen finden sich ebenfalls keine deutlichen Unterschiede. Caldarella et al. haben im Vergleich dazu die Auswirkungen vom Geschlechtsunterschied in Bezug auf die Prognose von NSCLC untersucht. Dabei wurden 464 Frauen und 1798 Männer mit NSCLC daraufhin untersucht und es konnte bestätigt werden, dass das Bronchialkarzinom häufiger bei Männern vorkommt, die allgemeine Prognose ähnlich bei beiden Geschlechtern ist und die Art der Resektion einen signifikanten prognostischen Faktor darstellt (Caldarella et al. 2007). Hinsichtlich Alter haben Bölükbas et al. in einer Studie untersucht, ob die Überlebensdauer bei älteren NSCLC-Patienten nach einer Resektion mit systemischer Lymphknotendissektion im Zusammenhang mit dem Tumorstadium stehen würde. Dort wurde im Gegensatz zu unserer Studie eine Gruppe von 75- bis 79-jährigen Patienten mit einer zweiten Gruppe von über 80-jährigen Patienten verglichen und nach entsprechenden Ergebnissen suggeriert, dass das Tumorstadium keine Rolle im Bezug auf das 1- und 5-Jahresüberleben bei älteren NSCLC-Patienten zu spielen scheint (Bölükbas et al. 2008). Bezüglich FEV_1 haben Nakajima et al. die chirurgischen

Langzeitergebnisse bei NSCLC-Patienten mit COPD untersucht. In das Untersuchungsraster fielen dabei Patienten mit präoperativen FEV_1–Werten von 30-50% bis hin zu noch geringeren Werten unter 30%. Demgegenüber lag der mediane präoperative FEV_1–Wert bei unseren Gruppen deutlich höher (74,6% bei IG und 84,7% bei SG) (Nakajima et al. 2009). Wei Liao et al. haben wiederum die prädiktive Wertigkeit der Lungenperfusionsmessung und den Einfluss von COPD auf die postoperative Lungenfunktion bei lobektomierten NSCLC-Patienten untersucht. Dabei gab es eine Gruppe bestehend aus 35 NSCLC-Patienten mit COPD und eine Kontrollgruppe bestehend aus NSCLC-Patienten mit normaler Lungenfunktion. Die Veränderungen vom FEV_1–Wert nach der Lobektomie und der Unterschied zwischen dem postoperativen und dem „präoperativen prädiktiven postoperativen" FEV_1–Wert wurden in den beiden Gruppen miteinander verglichen. Man kam zu dem Schluss, dass der durchschnittliche Verlust an Lungenfunktion bei NSCLC-Patienten mit COPD geringer sei als bei NSCLC-Patienten mit normaler Lungenfunktion. Außerdem wurde postuliert, dass präoperative Lungenperfusionsmessungen von Nutzen sein können, wenn es darum geht, die postoperative Lungenfunktion von NSCLC-Patienten mit COPD vorherzusagen (Liao et al. 2009).

Wie man anhand *Tabelle 2* im Ergebnisteil sehen kann, gab es hinsichtlich der Nebendiagnosen und jeglicher Noxen keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen und somit auch hier eine ähnliche Ausgangssituation. Bezüglich des Nikotinabusus konnten auch andere Studien mit verwandter Thematik ähnliche Ergebnisse vorweisen (Kobayashi et al. 2007).

Hinsichtlich des Resektionsausmaßes (Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie) zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied innerhalb der Gruppen. Bei Iwasaki et al. wurden von vornherein nur Patienten mit in die Studie einbezogen, welche lobektomiert worden waren. Es sollte damit die Beeinflussung von Heterogenität aufgrund verschiedener chirurgischer Herangehensweisen (Wedge-Resektion, Pneumonektomie, Segmentektomie, Lobektomie) beseitigt werden (Iwasaki et al. 2008). In unserer Studie handelte es sich bei denjenigen, die pneumonektomiert wurden, in den meisten Fällen um Patienten, die erst lobektomiert oder bilobektomiert worden sind und dann aber wenige Zeit später pneumonektomiert werden mussten. Gründe dafür waren zum Beispiel in einem Fall ein Pleuraempyem mit zerstörter Restlunge sowie in einem anderen Fall wegen chronischer Mittel- und Unterlappenatelektasen. Aydogmus et al. untersuchten in deren Studie die Auswirkung der Resektionsart auf das Überleben von NSCLC-Patienten. Allerdings befanden sich dort alle Patienten im N1-Stadium. In dieser Studie konnten keine signifikan-

ten Unterschiede zwischen den verschiedenen Resektionsarten (Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie) im Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate gezeigt werden (Aydogmus et al. 2010). Demgegenüber haben Kraev et al. in einer Studie die sogenannte „Wedge-Resektion“ der Lobektomie gegenübergestellt (215 Patienten wurden lobektomiert, 74 Patienten unterzogen sich einer Wedge-Resektion). Auch hier waren sich die beiden Gruppen ähnlich in Bezug auf Alter, Tumorgröße und andere Komorbiditäten. Man kam zu dem Ergebnis, dass die lobektomierten Patienten mit Stadium Ia-NCSLC (Tumorgröße < 3cm) bessere 10-Jahres-Überlebenszeiten hatten, obwohl der Gesamtunterschied in Hinblick auf die Überlebenszeit zwischen den lobektomierten Patienten und jenen, welche sich einer Wedge-Resektion unterzogen hatten nicht signifikant war. Daher scheint auch die Tumorgröße eine wichtige Einflussgröße zu sein und sollte in die präoperative Planung mit einbezogen werden (Kraev et al. 2007).

Die Komplikationen der Lymphknotendissektion, wie sie bei Cardinale et al. beschrieben sind, konnten in unserer Studie nicht bestätigt werden (Cardinale et al. 1999). In dessen prospektiver Studie war bei 233 Patienten, welche sich wegen eines Bronchialkarzinoms einer lungenchirurgischen Operation unterzogen hatten, eine markante Beziehung zwischen Arrhythmie und Alter, einer Bluthochdruckanamnese und einer damit verbundenen Lymphknotendissektion beobachtet worden.

In einer anderen Studie von Hirata et al. wurde beschrieben, dass die ausgedehnte mediastinale Lymphadenektomie eine nicht unwesentliche Wirkung auf die Hämodynamik hat, welche zu den Faktoren gezählt wird, die den postoperativen Verlauf beeinflussen können (Hirata et al. 2003). Die Abgrenzung zwischen therapeutischer Wirksamkeit und Staging bleibt, insbesondere bei älteren Menschen, unklar.

In unserer Studie lag das „Cut Off Level“ bei 10 Lymphknoten. Ludwig et al. präsentierten in ihrer Studie mit 16800 Patienten im Stadium 1 NSCLC die mit definitiver chirurgischer Resektion behandelt wurden, dass durchschnittlich zwischen 11 und 16 Lymphknoten befallen waren (Ludwig et al. 2005). Bei dieser Studie zeigte sich außerdem bei der Fragestellung zur Anzahl der zu evaluierenden Lymphknoten um eine bestmögliche Samplinggenauigkeit zu haben, dass die Patienten mit einer Gesamtzahl von 10 bis 11 evaluierten Lymphknoten die höchste mediane Überlebensdauer hatten (97 Monate). Im AJCC „Cancer-Staging Manual“ wurde darauf hingedeutet, dass die mediane Anzahl „gesampleter“ Lymphknoten 10 beträgt (Iwasaki et al. 2008). Obwohl in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (IG vs. SG) beobachtet werden konnten, gab es auch gewisse Komplikationen, wie respiratorische Insuffizienz mit der Notwendig-

keit zur mechanischen Ventilationshilfe, Pneumonie, Sepsis, Pleuraempyem, die bei der SG etwas häufiger aufgetreten sind.

Arrhythmien und Rekurrensparesen könnten aufgrund der Technik der jeweiligen Lymphknotendissektion entstanden sein; jedoch zeigte sich hier kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Schäden an den kleinen Gefäßen im tracheobronchialen Gebiet und am Nervengeflecht könnten mit Sputumretention oder einem abfallenden Hustenreflex assoziiert sein. Die perioperative Mortalität trat prozentual bei Gruppe IG etwas, aber nicht wesentlich geringer auf. Die Todesfälle waren in zwei Fällen auf Bronchusstumpfinsuffizienz, in einem weiteren Fall auf Multiorganversagen, in einem Fall auf Kreislaufinstabilität, und im letzten Fall auf respiratorisches Versagen zurückzuführen. Die perioperative Mortalität war insofern etwas höher bei der SG, allerdings nicht signifikant im Vergleich zu Gruppe IG. In einer Untersuchung von Rostad et al. wurde gezeigt, dass Patienten, welche älter als 70 Jahre alt waren und sich einer Lobektomie unterzogen hatten, eine hohe Mortalitätsrate von knapp 6% (27/462) vorgewiesen haben (Rostad et al. 2005). Birim et al. beschrieben dagegen bei ihren Patienten, welche auch älter als 70 Jahre alt waren, eine Mortalitätsrate von 2,6% (2/77) (Birim et al. 2003). Unsere Daten, mit einer beobachteten Mortalitätsrate von 5,9% in der gegenwärtigen Studie, berühren sich eher mit den Daten von Rostad et al.; ganz im Gegensatz zu der Mortalitätsrate von 1,6% (2/126) in der Studie von Iwasaki et al. (Iwasaki et al. 2008).

Der Altersdurchschnitt bei unseren Patienten lag bei 66 Jahren und war somit etwas niedriger. Dies muss beim Vergleich der operationstechnikbedingten Mortalität / Morbidität mit anderen Studien wie der Letztgenannten bedacht werden. Hier haben allerdings bei Patientenkollektiven höheren Alters nicht mehr altersbedingte, tumorunabhängige Faktoren die perioperative Mortalitätsrate beeinflusst als bei uns.

Wie man in *Abbildung 4* erkennen kann, war die mediane Operationszeit der Patienten von Gruppe SG länger als bei Gruppe IG; dies erreichte allerdings keine statistische Signifikanz, wenn man die Verteilung von Alter, Geschlecht, Ausgangs-FEV_1 und präoperativen Komorbiditäten in den *Tabellen 1-2* sowie in den *Abbildungen 1-2* betrachtet. Der Hauptgrund für die längere mediane Operationsdauer lag offensichtlich in der Tatsache, dass bei Gruppe SG im Durchschnitt wesentlich mehr Lymphknoten entfernt worden sind. Genauso gab es auch keine wesentlichen statistisch relevanten Unterschiede im Median zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf intraoperativen Blutverlust, Thoraxdrainagenlagedauer, Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt nach der Operation. Ähnlich, wie bei unseren Ergebnissen, wurde in einer anderen Studie von Allen et al., worin sich 1023 Patienten

einer pulmonalen Resektion unterzogen haben und daraufhin die systemische mediastinale Lymphknotendissektion dem „Lymphknoten-Sampling“ bei frühen Stadien vom Bronchialkarzinom gegenübergestellt worden ist, beschrieben, dass die systemische Lymphknotendissektion eine längere mediane Operationszeit (15 Minuten) und ein größeres totales Thoraxdrainagenvolumen (121 ml) in Anspruch genommen hat (Allen et al. 2006). In einer Studie von Fukuse at al. wurde beschrieben, dass ältere Patienten mit längeren thoraxchirurgischen Operationszeiten (i.e., < 300 min vs. ≥ 300 min; p = 0,018) größere Gefahr laufen, jegliche Arten von Komplikationen zu entwickeln (Fukuse et al. 2005).

Während der ersten 5 Jahre der Nachsorgeperiode traten bei 30 von 84 Patienten aus unserer Studie Lokalrezidive und / oder Metastasen auf. Wie in *Tabelle 6* zu sehen ist, sind Lokalrezidive und / oder Metastasen nicht signifikant häufiger in Gruppe IG im Vergleich zu Gruppe SG aufgetreten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine limitierte mediastinale Lymphknotendissektion kein hohes Potenzial hinsichtlich der Endpunkte Überleben oder Lokalrezidiv bei älteren Patienten mit Stadium 1 NSCLC besitzt. Während 16 Patienten in dem Beobachtungszeitraum an Komplikationen, welche mit Rezidiven und / oder Metastasen assoziiert, also tumorbedingt waren, verstorben sind, gab es 10 Patienten, die innerhalb dieses Zeitraumes an krebsunabhängigen, also nicht tumorbedingten Ursachen (u.a. Herzinfarkt, Massenblutung durch Marcumar wegen Insultanamnese, kardiogener Schock, Zweitneoplasie, Globalischämie im Dünndarm mit Durchwanderungsperitonitis) gestorben sind. Im Vergleich dazu hat eine Studie von Chamogeorgakis et al. ähnliche Ergebnisse erzielt. Dort wurde untersucht, ob Lobektomien bessere Überlebens- und Rezidivraten als limitierte Resektionen (Wedge-Resektionen) bei Stadium 1a-NSCLC-Patienten zur Folge haben. Die geringere Überlebensrate durch Wedge-Resektionen war hauptsächlich auf krebsunabhängige Todesursachen zurückzuführen, welche größtenteils, wie bei uns, durch eine Patientengruppe mit höherem Risiko anhand von vielen Komorbiditäten zustande gekommen sind (Chamogeorgakis et al. 2009).

Die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate war mit 58% bei Gruppe IG etwas geringer als bei Gruppe SG mit 67% (siehe *Abbildung 10*). Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die „Log-Rank Statistik“ für die Kaplan-Meier Überlebenskurven nicht groß genug ist um die Möglichkeit auszuschließen, dass der Unterschied auf willkürliche Stichprobenschwankungen zurückzuführen ist. Somit zeigt sich auch hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate kein signifikanter Unterschied (p = 0,692) zwischen den beiden Gruppen und lässt damit einen ähnlichen Trend wie bei dem Patientengut der Arbeitsgruppe Iwasaki et al. erkennen, obwohl dieses im Durchschnitt einige Jahre älter war (Iwasaki et al. 2008).

Diesbezüglich zeigten Ergebnisse einer Arbeitsgruppe von Sigel et al., die den Effekt des Alters auf die Überlebensrate im klinischen Stadium 1 NSCLC in 27859 Fällen von histologisch gesichertem Stadium 1 NSCLC jeglichen Alters untersuchten, dass ältere Patienten nach einer chirurgischen Resektion vergleichbare relative Überlebensraten vorweisen wie die Patienten jüngeren Alters. Außerdem wurde dort empfohlen ältere Patienten im Stadium 1 NSCLC, wenn möglich, mit der chirurgischen Therapie zu behandeln. Allerdings wurde dort die generelle chirurgische Therapie mit der konservativen Therapie ohne Bezug auf verschiedene Outcomes mit und ohne systemische Lymphknotendissektion verglichen (Sigel et al. 2009).

Entgegen unseren Ergebnissen zur 5-Jahres-Überlebensrate haben Wright et al. in ihrer Studie beim Vergleich von kompletter mediastinaler Lymphknotendissektion mit Lymphknotensampling bei Stadium I-IIIA NSCLC Patienten beschrieben, dass die 4-Jahres-Überlebensrate der Patienten, bei denen neben der Resektion eine komplette mediastinale Lymphknotendissektion durchgeführt worden ist, signifikant höher war (Wright et al. 2006). Dieser Unterschied kommt wahrscheinlich mitunter daher, dass bei dieser Studie mehrere Stadien eingeschlossen wurden.

Perioperative Morbidität ließ sich in dieser Studie entgegen aller Erwartungen überwiegend bei der IG beobachten. Ein Erklärungsansatz für diese Erkenntnisse wäre, dass gewisse Patienten der IG von dem jeweiligen Operateur gemäß ihres Allgemeinzustandes als „schlechter“, in Bezug auf beispielsweise zu viele Komorbiditäten, eingeschätzt und bei dem chirurgischen Eingriff in diesen Fällen „schonender“, im Sinne einer nicht so ausgedehnten Resektion angegangen worden sind. Nun besteht die Möglichkeit, dass diese besprochenen Patienten sich tatsächlich in einer schlechteren präoperativen Ausgangssituation befunden haben und im Anschluss an die Operation Komplikationen, wie die einer Pneumonie, entwickelt haben, was wiederum bedeutet, dass die perioperative Morbidität der IG nicht unbedingt in allen Fällen von der Art oder dem Ausmaß der Lymphknotenresektion abhängig gewesen sein muss.

Bei der Arbeitsgruppe von Iwasaki et al. sind die diesbezüglichen Ergebnisse genau entgegengesetzt; nämlich, dass dort die perioperative Morbidität vornehmlich aufseiten der SG zu verzeichnen war (Iwasaki et al. 2008). Die Haupttodesursachen in unserer Studie neben den tumorbedingten Morbiditäten, wie Bronchusstumpfinsuffizienz, respiratorisches Versagen, Lungenembolie, Lokalrezidiv und / oder metastatische Absiedlungen waren Herz-Kreislaufversagen, einzelne Fälle von Pneumonie auf dem Boden einer COPD, Zweitkarzinome in anderen Organen sowie Massenblutungen. Eine beachtliche Anzahl von Patien-

ten ist somit auch an oben genannten Ursachen verstorben, welche keinen Bezug zum NSCLC hatten, weswegen sie ursprünglich behandelt worden sind. Außerdem war das Patientengut bei Iwasaki et al. größer und deren Gruppengrößen (41 Patienten in der IG und 85 Patienten in der SG) unausgeglichener als bei uns (43 Patienten in der IG und 41 Patienten in der SG) (Iwasaki et al. 2008). Alle diese Fakten könnten die unterschiedlichen Ergebnisse zur perioperativen Morbidität erklären.

Gajra et al. fanden, dass die Entfernung einer größeren Anzahl von Lymphknoten bei Patienten, welche sich im Stadium 1 NSCLC befinden und bei denen eine Resektion durchgeführt wird, die Wahrscheinlichkeit des akkuraten Stagings und den Erfolg der adjuvanten Therapie erhöht (Gajra et al. 2003). Viele Patienten haben möglicherweise schon bei der Erstdiagnose unauffindbare Mikrometastasen, welche nicht bei pathologischen Routine-Staging-Techniken entdeckt werden (Ito et al. 2005). In einer Studie von Ishiwa at al. wurde gezeigt, dass bei 11 (20,4%) von 54 Patienten mit bronchialem Adenokarzinom im pT1 Stadium, welches vom Durchmesser nicht größer als 2 cm gewesen ist, Lymphknoten mit befallen waren. Zusätzlich wurden bei 11 (25,6%) von 43 Patienten mit pN0 Stadium Mikrometastasen in den Lymphknoten gefunden (Ishiwa et al. 2003). Obwohl sorgfältiges Staging wichtige Informationen über die Anzahl der befallenen Lymphknoten und über molekulare Ansätze vermitteln kann, ist die systemische Lymphknotendissektion möglicherweise im Hinblick auf Rezidivraten dennoch nur von eingeschränktem Nutzen für Patienten, die sich im Stadium 1 NSCLC befinden. In einer Studie von Pulte et al. wurde nämlich angemerkt, dass bei Patienten im Stadium 1 NSCLC die Rezidivrate nach kompletter Resektion zwischen 30–40% betragen hat und sie weit über 50% lag, sobald Lymphknoten mit befallen waren (Pulte et al. 2005).

Die Wächterlymphknoten-Resektion könnte beim NSCLC durchaus die systemische mediastinale Lymphknotendissektion ersetzen. Techniken zur Identifikation von sogenannten Wächterlymphknoten wurden im klinischen Bereich bei Lungenkrebspatienten getestet, um den klinischen Nutzen dieser Strategie zu ermitteln. Dabei stellte sich heraus, dass diese Strategie möglicherweise tatsächlich der Notwendigkeit einer systemischen mediastinalen Lymphknotendissektion für das exakte Staging ein Ende setzen könnte (Nomori et al. 2006, Rzyman et al. 2006, Pulte et al. 2005). Interessanterweise wurde in einer Studie von Yoshimasu et al. erwähnt, dass die limitierte mediastinale Lymphknotendissektion bei NSCLC-Patienten, deren regionale mediastinale Lymphknoten noch nicht von Metastasen befallen waren ausreichend sei (Yoshimasu et al. 2005). Gemäß einer weiteren Studie von Okada et al. mit zwei Gruppen von Patienten im klinisch-chirurgischen Stadium 1 NSCLC

wurde bei einer Gruppe von Patienten eine komplette Lymphknotendissektion und bei der anderen Gruppe eine selektive mediastinale Lymphknotendissektion durchgeführt. Es konnte daraufhin gezeigt werden, dass sich die beiden Gruppen in der Häufigkeit des Auftretens von distalen Metastasen und Lokalrezidiven sowie in der 5-Jahres Überlebensrate, nicht wesentlich unterschieden haben (Okada et al. 2006). Diese Erkenntnisse bestätigen unsere entsprechenden Ergebnisse und sollten für ältere Patienten im frühen Stadium NSCLC, bei denen eine Lungenoperation infrage kommt, in Erwägung gezogen werden.

Die aktuellen Formen der Bildgebung für mediastinale Lymphknoten sind sehr verlässlich im Gegensatz zur alleinigen Computertomographie (CT) oder alleinigen Positronenemissionstomographie (PET). In einer Studie von Halpern et al. wurde gezeigt, dass die integrierte kombinierte PET / CT-Diagnostik im Vergleich zur alleinigen PET-Diagnostik mit einer um 26% größeren diagnostischen Gesamtgenauigkeit verknüpft ist ($p = 0,01$) (Halpern et al. 2005). Diese Daten suggerieren, dass die integrierte PET / CT-Diagnostik und das damit verbundene selektive Lymphknotensampling die systemische mediastinale Lymphknotendissektion bei älteren Patienten ersetzen kann.

Viele Berichte haben auch indiziert, dass die modernen Techniken der videoassistierten thorakoskopischen Resektion (VATS = Video-Assisted Thoracoscopic Surgery) sehr nützlich für die Behandlung von Bronchialkarzinomen in frühen Stadien seien, obwohl deren klinischer Nutzen noch nicht komplett nachgewiesen ist (McKenna et al. 2006, Iwasaki et al. 2004). In einem diesbezüglichen Bericht von McVay et al. wurde erwähnt, dass bei 82% von 159 Patienten zwischen 80 und 90 Jahren, welche mit einer VATS-Lobektomie therapiert worden waren, keine erwähnenswerten Komplikationen und nur 3 perioperative Tode (1,8%) zu verzeichnen waren (McVay et al. 2005). Witte et al. kamen mit ihrer Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass neue Operationsweisen wie die VATS- und auch die VAMLA-Technologie (VAMLA = Video-Assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy) bedeutend die Radikalität der minimal invasiven mediastinalen Lymphadenektomie verbessern, ohne dabei eine Zunahme an Morbidität, Operationsdauer und Drainagenlagedauer zu verzeichnen (Witte et al. 2009). Daher sollte eine ausführliche Beurteilung / Diagnostik mit Zuhilfenahme von minimal invasiven Vorgehensweisen wie der VATS und weniger Informationen zum Lymphknotenstatus, wie es bei unserer Studie der Fall bei Gruppe IG gewesen ist, eine vernünftige Strategie bei älteren Patienten im frühen NSCLC-Stadium darstellen.

Unsere Ergebnisse deuten letztendlich darauf hin, dass die lokoregionäre oder oberflächlicher gehaltene Kontrolle vom Stadium 1 NSCLC eine Behandlungsvariante bei älteren

Patienten darstellen könnte, und es in dem Fall nicht unbedingt notwendig sein müsste, eine systemische Lymphknotendissektion durchzuführen. Dies zeigt uns einen ähnlichen Trend wie es schon die Studie von Iwasaki et al. getan hat (Iwasaki et al. 2008). Ausführliches Staging und der Verzicht auf eine nicht-therapeutische Lymphknotendissektion scheinen für die in unserer Studie beobachtete Altersgruppe akzeptabel zu sein. Die selektive Lymphknotendissektion hat sich in unserer Studie mit Berücksichtigung der statistischen Abweichungen und der nicht immer gleichen Gruppengröße für die zu vergleichenden Parameter aufgrund von fehlenden Daten zu gewissen Patienten als gleichermaßen effektiv für ältere Menschen im Stadium 1 NSCLC dargeboten wie die systemische Lymphknotendissektion. Daher kann die selektive Variante der Lymphknotendissektion möglicherweise irgendwann einmal als eine zu begrüßende Alternative für kurative Chirurgie in der heutigen Ära der minimal invasiven Chirurgie angesehen werden.

5 Zusammenfassung

Aufgrund deutlicher Meinungsverschiedenheiten hinsichtlich der systemischen Lymphknotendissektion im Stadium 1 NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer = Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom) beim älteren Menschen wurde diese Studie durchgeführt.

Bei älteren Patienten besteht aufgrund eingeschränkter physiologischer Funktionen, Komorbiditäten im Vergleich zu jüngeren Patienten ein größeres Risiko für postoperative Komplikationen. Zudem ist die Gesamtlebenserwartung reduziert. Daher wurde in dieser retrospektiven Studie am Patientengut der Universität Ulm das alleinige „Lymphknoten-Picking“ (= Entfernung alleinig suspekter Lymphknoten) mit der kompletten mediastinalen Lymphknotendissektion hinsichtlich Gesamtüberleben und therapieassoziierter Komorbidität aufgearbeitet.

Dafür konnte das Datenmaterial von insgesamt 84 Patienten akquiriert werden, welche sich im Zeitraum zwischen 1993 und 2002 in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Universität Ulm einer operativen Therapie unterzogen haben und postoperativ durch die Pathologie als Stadium I-Patienten bestätigt worden sind. Das Alter der Patienten hat zum Zeitpunkt der Operation 50 Jahre oder älter betragen.

Bei dem Patientengut wurde hinsichtlich der Anzahl der intraoperativ resezierten Lymphknoten zwischen einer „Suffizienten Gruppe (SG)“, bei welcher 10 oder mehr Lymphknoten entfernt worden sind, und einer „Insuffizienten Gruppe (IG)“, bei welcher 9 oder weniger Lymphknoten entfernt worden sind, unterschieden. Dabei sind präoperative Komorbiditäten, peri- und postoperative Mortalität und Morbidität, Rezidive und Metastasen sowie die 5-Jahres-Überlebensrate mit berücksichtigt und analysiert worden.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Bezug auf die präoperative Ausgangssituation, Resektionsausmaß (Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie), perioperative Mortalität, Operationszeit, intraoperativer Blutverlust, Thoraxdrainagenlagedauer, Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt nach der Operation, Lokalrezidive und Metastasen sowie die 5-Jahres-Überlebensrate. Diese lag bei 58% in Gruppe IG und 67% in Gruppe SG. Perioperative Morbidität ließ sich in dieser Studie überwiegend bei Gruppe IG beobachten.

Die lokoregionäre oder oberflächlicher gehaltene Kontrolle vom Stadium 1 NSCLC könnte somit eine Behandlungsalternative bei älteren Patienten darstellen und in gewissen Fällen

die systemische Lymphknotendissektion ersetzen. Für die in unserer Studie beobachtete Altersgruppe scheinen ausführliches Staging und der Verzicht auf eine nicht-therapeutische Lymphknotendissektion akzeptabel zu sein.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen können die von uns gemachten Aussagen nicht als verbindlich angenommen werden. Hierzu müssten die Ergebnisse an größeren Kollektiven bestätigt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM: Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 132: 29-55 (2007)
2. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE 2nd, Landreneau RJ, Inculet RI, Jones DR, Meyers BF, Harpole DH, Putnam JB Jr, Rusch VW; ACOSOG Z0030 Study Group: Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. Ann Thorac Surg 81: 1013-1019 (2006)
3. Aydogmus U, Cansever L, Sonmezoglu Y, Karapinar K, Kocaturk CI, Bedirhan MA: The impact of the type of resection on survival in patients with N1 non-small-cell lung cancers. Eur J Cardiothorac Surg 37: 446-450 (2010)
4. Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G: Air pollution and lung cancer in Trieste, Italy. Am J Epidemiol 141: 1161-1169 (1995)
5. Birim O, Zuydendorp HM, Maat AP, Kappetein AP, Eijkemans MJ, Bogers AJ: Lung resection for non-small-cell lung cancer in patients older than 70: mortality, morbidity, and late survival compared with the general population. Ann Thorac Surg 76: 1796-1801 (2003)
6. Bölükbas S, Beqiri S, Bergmann T, Trainer S, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J: Pulmonary resection of non-small cell lung cancer: is survival in the elderly not affected by tumor stage after complete resection? Thorac Cardiovasc Surg 56: 476-481 (2008)
7. Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, Janni A, Pegna AL, Paci E: Gender differences in non-small cell lung cancer: a population-based study. Eur J Surg Oncol 33: 763-768 (2007)
8. Cardinale D, Martinoni A, Cipolla CM, Civelli M, Lamantia G, Fiorentini C, Mezzetti M: Atrial fibrillation after operation for lung cancer: clinical and prognostic significance. Ann Thorac Surg 68: 1827-1831 (1999)
9. Cassidy A, Balsan J, Vesin A, Wu X, Liloglou T, Brambilla C, Timsit JF, Field JK; EUELC Consortium: Cancer diagnosis in first-degree relatives and non-small cell lung cancer risk: results from a multi-centre case-control study in Europe. Eur J Cancer 45: 3047-3053 (2009)

10. Cassidy A, Myles JP, Liloglou T, Duffy SW, Field JK: Defining high-risk individuals in a population-based molecular-epidemiological study of lung cancer. Int J Oncol 28: 1295-1301 (2006)
11. Chamogeorgakis T, Ieromonachos C, Georgiannakis E, Mallios D: Does lobectomy achieve better survival and recurrence rates than limited pulmonary resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer patients? Interact Cardiovasc Thorac Surg 8: 364-372 (2009)
12. Chida M, Minowa M, Karube Y, Eba S, Okada Y, Miyoshi S, Kondo T: Worsened long-term outcomes and postoperative complications in octogenarians with lung cancer following mediastinal lymph-node dissection. Interact Cardiovasc Thorac Surg 8: 89-92 (2009)
13. Ciriaco P, Mazzone P, Canneto B, Zannini P: Supraventricular arrhythmia following lung resection for non-small cell lung cancer and its treatment with amiodarone. Eur J Cardiothorac Surg 18: 12-16 (2000)
14. Doddoli C, Aragon A, Barlesi F, Chetaille B, Robitail S, Giudicelli R, Fuentes P, Thomas P: Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? Eur J Cardiothorac Surg 27: 680-685 (2005)
15. Dyszkiewicz W, Pawlak K, Gasiorowski L: Early post-pneumonectomy complications in the elderly. Eur J Cardiothorac Surg 17: 246-250 (2000)
16. Field RW, Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Klotz JB, Létourneau EG, Lynch CF, Lyon JL, Sandler DP, Schoenberg JB, Steck DJ, Stolwijk JA, Weinberg C, Wilcox HB: An overview of the North American residential radon and lung cancer case-control studies. J Toxicol Environ Health A 69: 599-631 (2006)
17. Fukuse T, Satoda N, Hijiya K, Fujinaga T: Importance of a comprehensive geriatric assessment in prediction of complications following thoracic surgery in elderly patients. Chest 127: 886-891 (2005)
18. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL: Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 21: 1029-1034 (2003)

19. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, Crawford TL, Fueger BJ, Phelps ME, Czernin J: Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. Chest 128: 2289-2297 (2005)
20. Hirata T, Koizumi K, Tanaka S: Changes in hemodynamics in patients who underwent extended mediastinal lymphadenectomy through median sternotomy for primary lung cancer. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 51: 178-185 (2003)
21. Ishiwa N, Ogawa N, Shoji A, Maehara T, Hayashi Y, Takanashi Y, Yazawa T, Ito T: Correlation between lymph node micrometastasis and histologic classification of small lung adenocarcinomas, in considering the indication of limited surgery. Lung Cancer 39: 159-164 (2003)
22. Ito M, Minamiya Y, Kawai H, Saito S, Saito H, Imai K, Ogawa J: Intraoperative detection of lymph node micrometastasis with flow cytometry in non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 130: 753-758 (2005)
23. Iwasaki A, Hamatake D, Hamanaka W, Hamada T, Shirakusa T, Yamamoto S, Shiraishi T: Is systemic node dissection for accuracy staging in clinical stage I non-small cell lung cancer worthwhile in the elderly? Thorac Cardiovasc Surg 56: 37-41 (2008)
24. Iwasaki A, Shirakusa T, Shiraishi T, Yamamoto S: Results of video-assisted thoracic surgery for stage I/II non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 26: 158-164 (2004)
25. Katsouyanni K, Pershagen G: Ambient air pollution exposure and cancer. Cancer Causes Control 8: 284-291 (1997)
26. Kobayashi N, Toyooka S, Soh J, Ichimura K, Yanai H, Suehisa H, Ichihara S, Yamane M, Aoe M, Sano Y, Date H: Risk factors for recurrence and unfavorable prognosis in patients with stage I non-small cell lung cancer and a tumor diameter of 20 mm or less. J Thorac Oncol 2: 808-812 (2007)
27. Kraev A, Rassias D, Vetto J, Torosoff M, Ravichandran P, Clement C, Kadri A, Ilves R: Wedge resection vs lobectomy: 10-year survival in stage I primary lung cancer. Chest 131: 136-140 (2007)
28. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB: Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 80: 268-274 (2005)

29. Liao W, Ma G, Fang Y, Wang CM: Influence of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative lung function of lung cancer patients and predictive value of lung perfusion scan. Ai Zheng 28: 642-646 (2009)
30. Lodovici M, Bigagli E: Biomarkers of induced active and passive smoking damage. Int J Environ Res Public Health 6: 874-888 (2009)
31. Ludwig MS, Goodman M, Miller DL, Johnstone PA: Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer. Chest 128: 1545-1550 (2005)
32. McKenna RJ Jr, Houck W, Fuller CB: Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. Ann Thorac Surg 81: 421-425 (2006)
33. McVay CL, Pickens A, Fuller C, Houck W, McKenna R Jr: VATS anatomic pulmonary resection in octogenarians. Am Surg 71: 791-793 (2005)
34. Müller M.: Chirurgie, Ausgabe 2008/09, Müller M. und Mitarbeiter (Hrsg.), 9. Auflage, Kapitel Thoraxchirurgie, S. 103-108 (2007)
35. Nakajima T, Sekine Y, Yamada Y, Suzuki H, Yasufuku K, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Fujisawa T, Yoshino I: Long-term surgical outcome in patients with lung cancer and coexisting severe COPD. Thorac Cardiovasc Surg 57: 339-342 (2009)
36. Nomori H, Iwatani K, Kobayashi H, Mori A, Yoshioka S: Omission of mediastinal lymph node dissection in lung cancer: its techniques and diagnostic procedures. Ann Thorac Cardiovasc Surg 12: 83-88 (2006)
37. Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Miyoshi K, Tsubota N: Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 81: 1028-1032 (2006)
38. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, Somerfield MR, Brouwers MC, Darling G, Ellis PM, Gaspar LE, Pass HI, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Shepherd FA; Cancer Care Ontario; American Society of Clinical Oncology: Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIA resectable non small-cell lung cancer guideline. J Clin Oncol 25: 5506-5518 (2007)
39. Pulte D, Li E, Crawford BK, Newman E, Alexander A, Mustalish DC, Jacobson DR: Sentinel lymph node mapping and molecular staging in nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 104: 1453-1461 (2005)

40. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, Kapitel 3 „Lunge“, Berlin, S. 46 (2008)
41. Rostad H, Naalsund A, Strand TE, Jacobsen R, Talleraas O, Norstein J: Results of pulmonary resection for lung cancer in Norway, patients older than 70 years. Eur J Cardiothorac Surg 27: 325-328 (2005)
42. Rzyman W, Hagen OM, Dziadziuszko R, Kobierska-Gulida G, Karmolinski A, Lothe IM, Babovic A, Murawski M, Paleczka W, Jastrzebski T, Kopacz A, Jassem J, Lass P, Skokowski J: Intraoperative, radio-guided sentinel lymph node mapping in 110 nonsmall cell lung cancer patients. Ann Thorac Surg 82: 237-242 (2006)
43. Sigel K, Bonomi M, Packer S, Wisnivesky J: Effect of age on survival of clinical stage I non-small-cell lung cancer. Ann Surg Oncol 16: 1912-1917 (2009)
44. Su X, Wang X, Long H, Fu J, Lin P, Zhang L, Wang S, Rong T: Mediastinal lymph node dissection affects survival in patients with stage I non-small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg 56: 226-230 (2008)
45. Takizawa H, Kondo K, Matsuoka H, Uyama K, Toba H, Kenzaki K, Sakiyama S, Tangoku A, Miura K, Yoshizawa K, Morita J: Effect of mediastinal lymph nodes sampling in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. J Med Invest 55: 37-43 (2008)
46. Witte B, Messerschmidt A, Hillebrand H, Gross S, Wolf M, Kriegel E, Neumeister W, Hürtgen M: Combined videothoracoscopic and videomediastinoscopic approach improves radicality of minimally invasive mediastinal lymphadenectomy for early stage lung carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 35: 343-347 (2009)
47. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA: Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Thorax 61: 597-603 (2006)
48. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W: A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. Lung Cancer 36: 1-6 (2002)
49. Yoshimasu T, Miyoshi S, Oura S, Hirai I, Kokawa Y, Okamura Y: Limited mediastinal lymph node dissection for non-small cell lung cancer according to intraoperative histologic examinations. J Thorac Cardiovasc Surg 130: 433-437 (2005)

50. Zhong W, Yang X, Bai J, Yang J, Manegold C, Wu Y: Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 34: 187-195 (2008)
51. Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA: Nutrition and lung cancer. Cancer Causes Control 7: 157-177 (1996)

Danksagung

Hiermit möchte ich allen sehr herzlich danken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben:

Herrn Professor Dr. med. K.-H. Orend danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine immer gewährte freundliche Unterstützung.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. M. Thiere für sein Engagement, seine Betreuung und tatkräftige Unterstützung während der gesamten Dauer der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre stetige Unterstützung und ihren bedingungslos verlässlichen Rückhalt während der Zeit meines Studiums und der Erstellung der Dissertation.

Curriculum Vitae

PERSÖNLICHE DATEN

Nachname:	Eltz-Rübenach Freiherr von
Vorname(n):	Jakob, Maximilian, Franziskus
Anschrift:	Burg Kühlseggen, 53919 Weilerswist
Geburtsdatum und -ort:	19. Mai 1982 in Bonn

AUSBILDUNG

08/1988 – 07/1992	**Joseph Schaeben-Grundschule**, Weilerswist
09/1992 – 06/1999	**Aloisiuskolleg** (Internat für Jungen), Bonn-Bad Godesberg
01/1999 – 03/1999	Austausch mit **Eton College, England**
09/1999 – 06/2001	**Downside School, England**
06/2001	**A-Levels (Britisches Abitur)**
07/2001 – 03/2002	Militärdienst bei den Gebirgsjägern in Mittenwald
08/2002 – 06/2004	Medizinstudium an der **Albert Szent-Györgyi Universität Szeged**, Ungarn
06/2004	Physikum
10/2004 – 10/2008	Medizinstudium an der **Universität Ulm**
11/2008	**Approbation** als Arzt

PLEGEPRAKTIKA & FAMULATUREN

11/1998 – 12/1998 & 06/2002 – 07/2002	Pflegepraktikum im Waldkrankenhaus Bonn-Bad Godesberg
02/2005 – 03/2005	Famulatur im Malteser Krankenhaus Bonn-Hardtberg (Chirurgie)
08/2005 – 09/2005	Famulatur im “Centro médico de Caracas” Klinik in Caracas, Venezuela Teilnahme an der “Fundation proyecto Maniapure” nahe Caicara del Orinoco, Venezuela
08/2006 – 09/2006	Famulatur in der Praxis Dr. Brauweiler, Rheinbach (Allgemeinmedizin, Naturheilverfahren)
11/2006 – 12/2006	Famulatur im Malteser Krankenhaus Bonn-Hardtberg (Innere Medizin)

Jakob von Eltz-Rübenach *Weilerswist, den 28.06.2010*