Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie
(Direktor: Professor Dr. med. Thomas Becker)
im Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel,
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Langzeitüberleben und Komplikationen nach pulmonaler Metastasenchirurgie in den Jahren 1994 bis 2004 in der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Inauguraldissertation zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
Susanne Arlette Angel
aus Viersen

Hamburg 2011

1. Einleitung 1
1.1. Pathohysiologie der hämatogenen Metastasierung 1
1.2. Klinische Symptomatik und praeoperative Diagnostik 2
1.3. Operationsindikation 3
1.4. Prognostische Faktoren 4
2. Fragestellung 5
3. Patienten und Methoden 6
3.1. Patienten 6
3.1.1. Patientenkollektiv 6
3.1.2. Erhobene Daten zum stationären Aufenthalt und zum Primärtumor 6
3.1.3. Erhobene Daten zur pulmonalen Metastasierung 6
3.1.4. Follow-up 6
3.2. Operative Verfahren 7
3.2.1. Thorakotomie 7
3.2.2. Thorakoskopie 9
3.3. Komplikationen 10
3.4. Auswertung 11
3.5. Statistik 11
4. Ergebnisse 12
4.1. Patientenkollektiv 12
4.2. Alter, Geschlecht und Liegezeit 12
4.3. Follow up 12
4.4. Operationsverfahren 12
4.4.1. Resektionsausmaß 12
4.4.2. Operativer Zugang 13
4.4.3. Mehrfacheingriffe 14
4.5. Grunderkrankung 14
4.6. Resektionsstatus 15
4.6.1. Resektionsstatus Primärtumor 15
4.6.2. Resektionsstatus Metastase 16
4.6.3. R0 Resektionsstatus Primarius und Metastase 16
4.7. Metastasenzahl und bilateraler Befall 18
4.7.1. Metastasenanzahl 18
4.7.2. Bilateraler Befall 18

4.8. Krankheitsfreies Intervall (DFI) 19
4.9. Überleben 20
4.9.1. Gesamtüberleben 20
4.9.2. Rezidivfreies Überleben 20
4.9.3.. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Resektionsstatus 21
4.9.4. Überleben bei Durchführung einer Rezidiv-OP 22
4.9.5. Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Entität des Primärtumors 23
4.9.6. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall (DFI) 24
4.9.7. Überlebenszeit in Abhängigkeit der Metastasenanzahl 26
4.9.8. Überlebenszeit in Abhängigkeit des Resektionsverfahrens 29
4.10. Komplikationen 30
5. Diskussion 32
5.1. Patientenkollektiv 32
5.2. Pulmonales Resektionsausmaß und operativer Zugangsweg 33
5.3. Mehrfacheingriffe 34
5.4. Primärtumor 34
5.5. Resektionsstatus 35
5.5.1 Resektionsstatus Primärtumor 35
5.5.2 Resektionsstatus Lungenmetastase 35
5.6. Metastasenanzahl 36
5.7. Überleben 36
5.7.1. Gesamtüberleben 37
5.7.2. Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus 37
5.7.3. Überleben bei wiederholten Metastasenresektionen 38
5.7.4. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom histopathologischen Primärtumor 38
5.7.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Krankheitsfreien Intervall (DFI) 40
5.7.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Metastasenanzahl 41
5.7.7. Überlebenszeit in Abhängigkeit des Resektionsverfahrens 42
5.8. Komplikationen 43
6.0 Zusammenfassung 44
7.0 Tabellen und Abbildungsverzeichnis 46
8.0 Literaturverzeichnis 48
9.0 Danksagung 54
10.0 Lebenslauf 55

Referent: PD Dr. Roland Kurdow

Korreferent: Prof. Dr. Biederer

Datum der mündlichen Prüfung: 24.08.2012

Zum Druck genehmigt: 24.08.2012

1. Einleitung

Neben dem lokal infiltrierenden Wachstum ist die Möglichkeit der Ausbildung von lymphogenen und hämatogenen Metastasen das zweite Kriterium für die Malignität eines Tumors.

Während die Leber als erstes Kapillarstromgebiet den hämatogenen Hauptmetastasierungsort für Tumore aus dem Pfortaderstromgebiet darstellt, stellt die Lunge die häufigste Lokalisation für hämatogene Metastasen außerhalb desselben dar. Insbesondere metastasieren Nierenzellkarzinome, Mammakarzinome, Hodentumoren, Prostatakarzinome, Rektumkarzinome, Ovarialkarzinome und Melanome in die Lunge.

Während eine lokale Lymphknotenfilialisierung durch standardisierte lokaltherapeutische Maßnahmen zu einem Teil beherrschbar ist, stellt die hämatogene Tumorzelldissemination eine Situation dar, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein letztlich nicht dauerhaft zu beherrschendes Tumorwachstum darstellt und die Prognose der betroffenen Patienten limitiert (Chambers, et al., 2002; Fidler, 2003; Steeg, 2006). Aus diesem Grund sind die Pathomechanismen der Tumorzelldissemination Gegenstand ausgedehnter Forschungsbemühungen.

1.1 Pathophysiologie der hämatogenen Metastasierung

Der Vorgang der Metastasierung ist komplex und nicht in Gänze verstanden. Zur Ausbildung von Metastasen ist eine Abfolge verschiedener Schritte notwendig: Zunächst lösen sich aus dem Primärtumor einzelne Zellen und infiltrieren aktiv das umgebende Stroma und gelangen so in Blut- und Lymphgefäße. Zur Dissoziation der Tumorzellen kommt es durch den Verlust von Oberflächenmolekülen, die sonst für die Zelladhäsion untereinander und zur extrazellulären Matrix zuständig sind. Zu dieser Gruppe zählen die Integrine, Selektine, Cadherine und die Mitglieder der Ig-Superfamilie. Ist die Ablösung vollzogen durchwandern die Tumorzellen die extrazelluläre Matrix, wobei diese aufgelöst werden muss. Hieran sind verschiedene Matrixmetalloproteinasen, Serinproteinasen, Zysteinproteinasen und Aspartatproteinansen beteiligt (Kurschat und Mauch, 2000). Anschließend gelangen die Tumorzellen über den Blutweg in das Metastasierungsorgan. Hier kommt es zur Adhäsion der Zellen an das Gefäßendothel des Zielorgans, woran spezifische Adhäsionsmoleküle beteiligt sind. Nun wird die Gefäßwand des Zielorgans durchbrochen, im Anschluss kommt es zur eigentlichen metastatischen Absiedelung.

Um eine dauerhafte Versorgung der neu entstandenen Metastase zu gewährleisten kommt es zur Neoangiogenese, an der proangiogenetischetische Faktoren wie der „vascular endothelial growth factors“(VEGF) und der „fibroblast growth factor“(FGF) mitwirken(Logan-Collins, et al., 2008). Gupta et al. konnten zeigen, dass beim Mammakarzinom die Expression des EGF Rezeptor Liganden Epiregulin, der Cyclooxygenase COX2 und der Metalloproteinasen 1 und 2 die Angiogenese im Bereich des Primärtumors, die Freisetzung von Tumorzellen in den Blutkreislauf und das Durchwandern von Lungenkapillaren einschließlich der Ausbildung von Metastasen ermöglichen (Gupta, et al., 2007).

1.2 Klinische Symptomatik und praeoperative Diagnostik

Pulmonale Metastasen bleiben häufig symptomlos und werden meist im Rahmen der Umfelddiagnostik, der geplanten Tumornachsorge oder zufällig entdeckt. Zu Schmerzen kommt es bei einer Infiltration der Pleura oder der Rippen. Bei Verlegung zentraler Anteile des tracheobronchialen Systems kann es zu Dyspnoe kommen. Husten, Hämoptysen oder Fieber durch Retentionspneumonie können durch endobronchiales Wachstum entstehen (Schirren, et al., 1995)

Zur Abklärung der genauen Lokalisation und zur Beurteilung der Operabilität müssen einige Untersuchungen durchgeführt werden. Basis der OP-Planung ist das Computertomogramm des Thorax. Hier sind Zahl, Größe und Lokalisation der pulmonalen Metastasen, sowie die Größe der pulmonalen Lymphknoten beurteilbar. Eine Bronchoskopie kann im CT nicht sichtbare Schleimhautveränderungen detektieren und ermöglicht die Entnahme von Biopsien.

Prinzipiell ist die operative Resektion pulmonaler Metastasen nur bei Kontrolle des Primärtumors und dem Ausschluss von Organmetastasen anderer Lokalisation sinnvoll. Hierfür können, je nach Art des Primärtumors unterschiedliche Untersuchungen sinnvoll sein: endoskopische Verfahren, Magnetresonanztomographien, szintigraphische Verfahren und ggf. auch die Positronen-Emmissions-Tomographie.

Weiterhin ist die Abschätzung der funktionellen Operabilität vor Lungenresektionen notwendig. Diese stellen neben pulmonalen Funktionseinbußen auch eine kardiale Belastung dar. Die pulmonale Funktion kann mit einer Lungenfunktionsuntersuchung, speziell der Sekundenkapazität (FEV1) abgebildet werden. Zusammen mit einer Lungenperfusionsszintigraphie lässt sich bei Kenntnis des Resektionsausmaßes die

zu erwartende postoperative FEV1 errechnen. Die kardiale Belastbarkeit lässt sich mit einem Belastungs-EKG und einer Echokardiographie eruieren, während eine kombinierte kardiopulmonale Belastung durch eine Spiroergometrie oder das Treppensteigen ermittelt werden kann (Brunelli, 2008).

1.3 Operationsindikation

Barney und Churchill beschrieben 1945 die erste Heilung nach einem 12-jährigen tumorfreien Intervall nach Nephrektomie und Resektion einer pulmonalen Nierenzellkarzinommetastase im Sinne einer Lobektomie (Barney, 1945). Letztlich verstarb der genannte Patient 23 Jahre nach der Lungenmetastasenresektion, Todesursache war nicht das Tumorleiden.

Bezüglich der Indikation zur operativen Behandlung pulmonaler Metastasen bestehen in Ermangelung evidenzbasierter Daten im Sinne von randomisierten prospektiven Erhebungen keine verbindlichen Richtlinien. Per Definition sind Patienten mit hämatogenen Metastasen dem UICC Stadium IV zuzuordnen, was zunächst onkologisch mit einer palliativen Situation gleichzusetzen ist. Dennoch zeigen eine Vielzahl retrospektiver Studien die Möglichkeit eines Langzeitüberlebens bei ausgewählten Patienten. Zum Zwecke der Zusammenführung dieser Daten wurde 1991 das Internationale Register für Lungenmetastasen gegründet, das 1997 Ergebnisse aus insgesamt 18 Zentren in Europa, den USA und Kanada veröffentlichte. Bei insgesamt 5206 Fällen mit unterschiedlichen Primärtumoren wurde (retrospektiv) ein 5-jahres Überleben von 36% ermittelt (Pastorino, et al., 1997).

Allgemein gelten als Minimalvoraussetzungen für die Indikationsstellung zur pulmonalen Metastasenresektion zum einen die Kontrolle des Primärtumors im kurativen Sinne bzw. die Möglichkeit einer solchen Kontrolle im Sinne eines zweizeitigen Vorgehens nach Metastasenresektion. Weiterhin müssen Metastasen in anderen Organen ausgeschlossen oder ebenfalls kurativ behandelbar sein. Zum Dritten ist die Möglichkeit der vollständigen (mikroskopisch im Gesunden) Metastasenresektion im Bereich der Lunge Voraussetzung. Die genannten Minimalvoraussetzungen finden sich bei Pastorino et al. (Pastorino, et al., 1997) und entsprechend in den Empfehlungen der meisten nationalen Fachgesellschaften.

1.4 Prognostische Faktoren

Über die Minimalvoraussetzungen zur operativen Resektion pulmonaler Metastasen hinaus (siehe 1.3.) ist die Frage nach prognostischen Faktoren von hoher Relevanz, mit deren Hilfe die Subgruppe der Patienten eingegrenzt werden könnte, die im Stadium der hämatogenen Fernmetastasierung von einer operativen Resektion profitieren.

In der zahlenmäßig größten Erhebung werden die Metastasenzahl, der Resektionsstatus, das Vorliegen bestimmter Primärtumoren und die Länge des krankheitsfreien Intervalls als unabhängige prognostische Faktoren beschrieben (Pastorino, et al., 1997).

Bezüglich einzelner Tumorentitäten werden in anderen Arbeiten weitere prognostische Faktoren beschrieben, so z.B. die Höhe des Serumwertes des Carzino-Emryonalen Antigens (CEA) beim colorektalen Karzinom (Pfannschmidt, et al., 2007).

Dennoch ist der wissenschaftliche Stand bezüglich der pulmonalen Metastasenchirurgie bezüglich Indikation, prognostischen Faktoren und Überlebensvorteilen bezüglich unterschiedlicher therapeutischer Vorgehensweisen gekennzeichnet durch das vollständige Fehlen valider Daten im Sinne von prospektiv randomisierten Studien (Treasure, 2008).

2. Fragestellung

Anhand der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen erörtert werden:

1. Wie stellt sich das Überleben nach Entfernung einer oder mehrerer Lungenmetastasen an der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel, und im Vergleich zu anderen Untersuchungen dar?
2. Können Hinweise auf prognostische Faktoren bezüglich der Überlebenszeit aus dem retrospektiv untersuchten Patienengut ermittelt werden?
3. Ist die Resektion pulmonaler Metastasen bezüglich der eingetretenen Komplikationen als sicheres Verfahren zu bewerten?

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie Daten von insgesamt 92 Patienten, welche im Zeitraum von 1994 bis 2004 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Schleswig Holstein, Campus Kiel eine oder mehrere Lungenmetastasenresektionen erhalten haben. Bezüglich der stationären Komplikationen wurden alle 92 Patienten ausgewertet, alle anderen Auswertungen beziehen sich auf die im Rahmen des follow-up erreichten Patienten.

3.1.2 Erhobene Daten zum stationären Aufenthalt und zum Primärtumor

Zu den erhobenen präoperativen Daten zählten Alter und Geschlecht der Patienten sowie Aufnahme- und Entlassungsdatum des stationären Aufenthalts. Weiterhin wurde die Art des Primärtumors mit Datum der Erstdiagnose und dem zugehörigen UICC Stadium (Wittekind et al.) erfasst. Für die letztendliche Einordnung der Patienten wurde das histopathologische Tumorstadium einschließlich Resektionsstatus verwendet. Weiterhin wurden postoperative Komplikationen für jeden stationären Aufenthalt separat erfasst (siehe 3.3.)

3.1.3 Erhobene Daten zur pulmonalen Metastasierung

Es wurde das Datum der Erstdiagnose pulmonaler Metastasen, sowie deren Zahl und Seitenlokalisation bei Erstdiagnose ermittelt. Aus dem postoperativen histologischen Befund wurden die Zuordnung zum Primärtumor und der Resektionsstatus der Metastasen erfasst. Kamen Patienten zum wiederholten Mal mit erneut aufgetretenen Metastasen zur operativen Entfernung, wurden die neu aufgetretenen Metastasen in gleicher Weise als Rezidivoperation erfasst.

3.1.4 Follow-up

Den zuständigen Hausärzten wurden postalisch Fragebögen zugesandt, in den folgende Informationen abgefragt wurden:

- letzter Nachsorgetermin
- lebt rezidivfrei
- lebt mit Rezidiv des Primärtumors, ggf. Datum Rezidiv Primärtumor

- lebt mit neuen pulmonalen Metastasen, ggf. Datum pulmonales Metastasenrezidiv
- ist verstorben
- ist verstorben aufgrund des Tumorleidens
- Todesdatum

Bezüglich der Patienten, deren Fragebogen primär nicht zurückgesandt wurde, wurde diese ein zweites Mal an den Hausarzt verschickt, waren auch hier keine Informationen zu erhalten, wurden die entsprechenden Ärzte telefonisch kontaktiert.
Auf die Erhebung von Daten, die für einzelne Tumorerkrankungen spezifisch sind, wie z.B. einzelne Tumormarker oder adjuvante oder neo-adjuvante Maßnahmen zu einzelnen Krankheitsbildern wurde verzichtet, da das Patientengut dafür zu heterogen und zahlenmäßig zu klein war.

3.2 Operative Verfahren

Die Entfernung der pulmonalen Metastasen wurde größtenteils über eine laterale Thorakotomie, seltener über einen thorakoskopischen Zugang (Video Assisted Thoracoscopic Surgery, VATS) vorgenommen. Entscheidend für die Wahl des Zugangs war die Zahl der Metastasen, deren Größe und anatomische Lage zur viszeralen Pleura und das Vorhandensein thorakaler Voroperationen auf der befallenen Seite.

3.2.1 Thorakotomie

Der Patient wird in klassischer Seitenlage gelagert, wobei das Becken dorsal am Os sacrum und ventral am Os pubis durch Seitenstützen fixiert wird. Der Operateur steht am Rücken des Patienten. Der Hautschnitt beginnt in der Regel ventral des Musculus latissimus dorsi, die Schnittführung verläuft dabei S-förmig unterhalb des Angulus inferior scapulae. Nach Durchtrennung des subkutanen Fettgewebes kommt es zur Durchtrennung des Musculus latissimus dorsi. Der darunter zum Vorschein kommende Musculus serratus anterior wird ebenfalls durchtrennt. Mit einem Roux-Haken wird der Muskel nach ventral gehalten um nach Spaltung der Faszie den kaudalen Anteil des Musculus rhomboideus major zu durchtrennen. Nun kann der Operateur die Rippen tasten um den Zugang zur Pleurahöhle einzustellen. Meist wird hier der 5. oder 6. Intercostalraum als Zugang gewählt. Ein Thoraxsperrer wird

eingesetzt. Die Lunge kollabiert unter Einlungenbeatmung und kann nun auf Metastasen untersucht werden. Hierzu wird sie inspiziert und palpiert. Die Resektion der Metastasen kann auf unterschiedlichem Wege erfolgen, folgt in jedem Falle jedoch dem Grundsatz einer möglichst parenchymsparenden Resektion, zumeist im Sinne einer extraanatomischen Wedge (-Keil) -Resektion. Periphere Herde können in der Regel mit Hilfe von Klammernahtgeräten entfernt werden (GIA 60, blau, Fa. Tyco). Hierbei wird das Lungengewebe zu beiden Seiten mit jeweils 2 Klammernahtreihen verschlossen und dazwischen simultan mit einem Messer durchtrennt. Bei sonst gesundem Lungenparenchym (kein Vorliegen einer Lungengerüsterkrankung) wird so in der Regel ein blutungsfreier und luftdichter Parenchymverschluß erreicht. Bei zentraler im Parenchym liegenden Herden kann es notwendig sein auf alternative Techniken zurückzugreifen, um Lungenparenchym „zu sparen“. Eine Möglichkeit hierzu ist es, zentral eine abgewinkelte Parenchymklemme zu setzen und, nach Absetzen der Metastase, zweireihig mit PDS 4/0 fortlaufend zu vernähen. Sind zentrale Strukturen der großen Gefäße oder des Bronchialsystems in das Metastasenwachstum einbezogen, kann im Einzelfall auch eine anatomische Resektion im Sinne einer Lobektomie oder Pneumonektomie zur Erreichung eines R0-Status notwendig sein.

Hierzu werden der arterielle Zufluss und der venöse Abfluss des zu resezierenden Lungenlappens dargestellt und durchtrennt. Dies ist prinzipiell mit Klammernnahtgeräten (TA 30 weiß, Firma Tyco) möglich, kann aber auch durch manuelle Durchstichligaturen oder fortlaufende Nähte über einer Gefäßklemme (4/0 oder 5/0 Prolene, Fa. Ethicon) erreicht werden. Danach wird der Bronchusstumpf präpariert und mit einem Klammernahtgerät (bei Lobektomien und Bilobektomien Klammernahtgerät TA 30 blau, bei Pneumonektomien TA 30 grün, jeweils Firma Tyco) sowie anschließender Übernähung verschlossen. Es sollte darauf geachtet werden, dass keine „langen“ Bronchusstümpfe belassen werden, diese also ebenmäßig mit dem nächst zentraleren Anteil des Bronchialsystems abschliessen. Im Falle einer Pneumonektomie wird der Bronchusstumpf mit einem intercostalen Muskelflap gedeckt. Sind vergrößerte Lymphknoten CT-morphologisch beschrieben, wird eine systematische Lymphadenektomie angeschlossen. Hierbei wird rechtsseitig zunächst der Nervus vagus dargestellt und anschließend die Vena azygos angeschlungen. Daraufhin werden die Lymphknoten paratracheal en bloc bis zum Apex entfernt. Von der Hilusrückseite aus wird das Lymphknotenpaket an der

Hauptcarina reseziert. Das Ligamentum pulmonale wird mobilisiert, die hier befindlichen Lymphknoten ebenfalls reseziert. Linksseitig erfolgt die Resektion der Lymphknoten im Bereich des aortopulmonalen Fensters, der mediastinalen Lymphknoten sowie der Lymphknoten aus den Bereichen Hauptcarina, Interlobium und Ligamentum pulmonale.

Nach Entfernung der Metastase wird das Resektat mit einem Messer partiell durchtrennt und der Schnittrand makroskopisch als befallen oder tumorfrei bewertet. Liegt makroskopisch ein tumorfreier Schnittrand vor, wird der Eingriff mit einer Wasserprobe beendet. Hierzu wird körperwarme physiologische Kochsalzlösung in die Thoraxhöhle gegeben und der operierte Lungenflügel anschließend ventiliert. Liegt im Operationsbereich kein Luftausritt vor, wird der Eingriff mit der Plazierung von ein oder zwei Thoraxdrainagen und einer Intercostalblockade mit 20ml 0,75% Naropin (Ropivacain) beendet. Der Thorax wird rippenübergreifend mit PDS-Schlingennähten verschlossen, die durchtrennte Muskulatur, das Subcutangewebe und die Haut fortlaufend mit resorbierbarem Nahtmaterial vernäht. Das Resektat wird zur histologischen Begutachtung eingesandt. Beurteilt werden die mikroskopische Tumorfreiheit der Resektionsränder und die Zugehörigkeit der pulmonalen Metastase zu dem aus der Vordiagnostik bekannten Primärtumor.

Postoperativ wird ein kontinuierlicher Sog von 20cm Wassersäule an den Drainagen aufrechterhalten. Das Ziehen der Drainagen erfolgt erst, wenn keine Luft mehr aus den Drainagen austritt und die Ergussmenge weniger als 200 ml pro Tag beträgt. Bei der Pneumonektomie wird aus Sicherheitsgründen eine verschlossene Drainage ohne Sog eingelegt, die am ersten postoperativen Tag gezogen wird. Es wird eine standardisierte Narkoseführung mit Gabe von intravenösen Narkotika, Flüssigkeitsrestriktion und einer konsequenten Wärmebehandlung der Patienten durchgeführt, um eine Extubation im Operationssaal direkt nach Abschluss des Eingriffs zu ermöglichen.

.

3.2.2 Thorakoskopie

Die Lagerung der Patienten bei der Thorakoskopie entspricht der der Thorakotomie (3.2.1.) Zur Platzierung des Instrumentariums werden in der Regel drei Zugänge gewählt, deren Lage von der Tumorlokalisation abhängt. In diese werden dann Trokare (11,5mm, 5,5mm Thorakoport, Firma Tyco) eingeführt. Für die Kamera wird ein 11,5mm-, für die Arbeitsinstrumente ein 5,5er oder ein 11,5mm Thorakoport

verwendet. Zunächst wird die Thoraxhöhle inspiziert und eventuelle Verwachsungen gelöst. Ist der Tumor identifiziert, wird er mit einer Fasszange angehoben und mittels einer oder mehrerer linearer Staplernähte (unter Verwendung eines Endo-GIA-Gerätes, Firma Tyco) abgesetzt. Die Bergung des entfernten Gewebes erfolgt mit Hilfe eines Bergebeutels, um eine Tumorzelldisseminierung zu vermeiden. Eine oder mehrere Thoraxdrainagen werden eingeführt. Das Entfernen der Drainagen erfolgt nach denselben Kriterien wie nach der Thorakotomie (3.2.1.)

3.3 Komplikationen

Die postoperativ aufgetretenen Komplikationen wurden retrospektiv anhand von Arztbriefe, Operationsberichten und stationären Verlaufskurven ermittelt. Standardisiert erfasst wurden folgende Komplikationen:

- Hämatothorax
- Pneumothorax
- Prolongierte Parenchymfistel
- Bronchusstumpfinsuffizienz
- Ruhedyspnoe
- Belüftungsstörung (mit und ohne bronchoskopische Intervention)
- Langzeitbeatmung
- Sepsis
- Pneumonie
- Wundheilungsstörung
- Pleuraerguß
- Pleuraempyem
- Sonstige Nachblutung
- Kardiale Komplikationen
- Phrenicusparese
- Recurrensparese
- Operative Revision
- Exitus letalis
- Sonstige Komplikationen

Zur Auswertung wurden die o.g. Komplikationen in Major und Minor Komplikationen eingeteilt.
Als Major Komplikation wurden ein Exitus letalis, jede durchgeführte operative Revision, eine im Sinne einer Bronchoskopie interventionspflichtige Belüftungsstörung, eine onkologisch nicht zu begründende Nervenverletzung sowie alle Komplikationen bewertet, die zu einem stationären Aufenthalt von mehr als 14 Tagen führten.
Alle anderen dokumentierten Komplikationen wurden als Minor Komplikationen bewertet.

3.4 Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe einer Access (Fa. Microsoft) basierten Datenbank ausgewertet. Je nach Fragestellung wurden unterschiedliche Anteile des untersuchten Patientenguts zu Grunde gelegt: bezüglich der Komplikationen wurden die stationären Aufenthalte ausgewertet (einzelne Patienten dadurch mehrfach), bezüglich der Stadierung alle eingeschlossenen Patienten. Bei der Auswertung des Überlebens wurde differenziert nach Patienten, bei denen Primärtumor und Metastase makroskopisch und mikroskopisch im Gesunden entfernt worden waren und den Patienten, bei denen dies nicht der Fall war.

3.5 Statistik

Für die Auswertung der Daten wurde eine deskriptive Statistik angewandt. Die Datenerfassung und Auswertung erfolgte mit einem Personal Computer, dem Betriebssystem Windows XP mit den Programmen Microsoft Word, Access und Excel. Die statistische Bearbeitung wurde mit dem Programm SPSS vorgenommen. Zur Berechnung des Überlebens wurden Kaplan- Meyer- Analysen mit Log- Rank-Test durchgeführt. Wurden mehrere Gruppen bezüglich einer Variablen verglichen, wurde eine Varianzanalyse mit Scheffe Test durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit 92 Patienten, bei denen im Zeitraum von 1994 bis 2004 in der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Schleswig Holstein, Campus Kiel, insgesamt 125 Eingriffe zur Resektion pulmonaler Metastasen durchgeführt wurden. Unabhängig von der Art der Grundkrankheit wiesen naturgemäß alle Patienten dasselbe Tumorstadium auf (Stadium IV).

4.2 Alter, Geschlecht und Liegezeit

Von den insgesamt 92 Patienten waren 51 Männer (55%), 41 waren Frauen (45%). Das Durchschnittsalter lag bei 55,3 Jahren (Median 60 Jahre), wobei die Männer durchschnittlich 53,2 und die Frauen durchschnittlich 57,8 Jahre alt waren. Die jüngste weibliche Patientin war 15 die älteste 77 Jahre alt. Bei den Männern war der jüngste Patient 7, der älteste ebenfalls 77 Jahre alt. Insgesamt waren 6 (6,3%) Patienten jünger als 20 Jahre.

Der postoperative Aufenthalt auf der chirurgischen Station, inklusive Überwachung auf der Intensivstation, betrug im Mittelwert 10,4 Tage.

4.3 Follow up

Das follow up der Patienten betrug im Mittel 26,3 Monate (Median 20,1) und lag zwischen 2,1 und 129,5 Monaten. Es konnten Überlebensdaten von 83 von 92 Patienten erhoben werden, entsprechend 90,2% der in diesem Zeitraum im o.g. Sinne behandelten Patienten.

Bezüglich der stationären Komplikationen wurden alle 92 Patienten ausgewertet (4.10.), die restlichen Auswertungen beziehen sich auf die 83 Patienten mit follow-up Daten.

4.4 Operationsverfahren

4.4.1 Resektionsausmaß

Bei den insgesamt zwischen 1994 und 2004 durchgeführten 125 Eingriffen verteilte sich das Resektionsausmaß folgendermaßen: 102 mal wurde eine oder mehrere Wedgeresektionen durchgeführt, 10 mal wurde ein Lungensegment reseziert, in

weiteren 10 Fällen wurde eine Lobektomie vorgenommen (5 Oberlappenresektionen, 1 Mittellappenresektion, 4 Unterlappenresektionen).
In einem Fall wurde eine Bilobektomie durchgeführt, eine Pneumonektomie wurde zweimal notwendig (2%) (Tabelle 1)

Tabelle 1: Resektionsausmaß

OP-Art	Anzahl	Prozent
Wedgeresektion	102	81,6
Segementresektion	10	8
Lobektomie	10	8
Bilobektomie	1	0,8
Pneumonektomie	2	1,6
Eingriffe gesamt	125	100

4.4.2 Operativer Zugang

Als operativen Zugangsweg wählte man in 94 Fällen die Thorakotomie, in 28 Fällen eine Thorakoskopie. Drei Eingriffe wurden als Thorakoskopie begonnen und als Thorakotomie beendet.
Insgesamt wurde die rechte Seite in 78, die linke Seite in 46 Fällen operiert. Primär beidseits operierte man in einem Fall. (Tabelle 2, 3)

Tabelle 2: operativer Zugangsweg zur Metastasenresektion

Zugangsweg	Anzahl	Prozent
Thorakotomie	94	75,2
Thorakoskopie	28	22,4
Umsteiger	3	2,4
Gesamt	125	100

Tabelle 3: Seitenbezogenheit des Eingriffs

	Anzahl	Prozent
Eingriffe rechte Seite	78	62,4
Eingriffe linke Seite	46	36,8
Eingriffe beidseits	1	0,8
Gesamt	125	100

4.4.3 Mehrfacheingriffe

Es wurde beim vorliegenden Patientenkollektiv bei 69 Patienten einmalig operiert. Bei 7 Patienten wurden zwei Eingriffe durchgeführt, 4 Patienten wurden drei mal operiert. Bei 3 Patienten wurden vier oder mehr Eingriffe notwendig (Tabelle 4).

Tabelle 4: Anzahl der operativen Eingriffe im Gesamtkollektiv und bei den R0 resezierten Patienten

Zahl der Eingriffe	Anzahl gesamt	Prozent	Anzahl R0	Prozent
1	69	83,2	50	82,0
2	7	8,4	5	8,2
3	4	4,8	3	4,9
>3	3	3,6	3	4,9
Gesamt	83	100	61	100

4.5 Grunderkrankung

Die Primärtumore verteilten sich folgendermaßen: insgesamt 16 Patienten litten an einem Nierenzellkarzinom, 10 Patienten an einem Malignen Melanom. Weitere 25 Patienten litten an einem Karzinom des Gastrointestinaltraktes. Im Einzelnen waren dies in 14 Fällen ein Rektumkarzinom, in 10 Fällen ein Colonkarzinom und in einem Fall ein Magenkarzinom. Außerdem fanden sich 5 Patienten mit Osteosarkomen, 4 mit Weichteilsarkomen und ein Patient mit einem Rhabdomyosarkom der Blase. Weiterhin wurden 2 Patienten mit Oropharynxkarzinomen, 1 Patient mit einem Bronchialkarzinom, 5 Patientinnen mit Mammakarzinomen, sowie 7 Patienten mit Pankreaskarzinomen, 1 Patient mit einem Leberzellkarzinom, jeweils 1 Patient mit einem Transitionalzellkarzinom der Blase und einem Hodenmischtumor, sowie 2

Patienten ohne bekannten Primärtumor (cancer of unknown primary, CUP-Syndrom) und 2 Patienten mit Lymphommetastasen operiert (Tabelle 5).

Tabelle 5: Primärtumoren der eingeschlossenen Patienten

Primärtumor	Anzahl	Prozent
Hypernephrom	16	19,4
Melanom	10	12,1
Rektumkarzinom	14	16,9
Colonkarzinom	10	12,0
Magenkarzinom	1	1,2
Osteosarkom	5	6,0
Weichteilsarkom	4	4,8
Rhabdomyosarkom Blase	1	1,2
Oropharynxkarzinom	2	2,4
Pankreaskarzinom	7	8,4
Mammakarzinom	5	6,0
Bronchialkarzinom	1	1,2
Transitionalzellkarzinom	1	1,2
Hodenmischtumor	1	1,2
Hodgkin-Lymphom	2	2,4
CUP-Syndrom	2	2,4
Leberzellkarzinom	1	1,2
Gesamt	83	100

4.6. Resektionsstatus

4.6.1 Resektionsstatus Primärtumor

In 64 Fällen wurde bei der Resektion des Primärtumors eine R0 Resektion erreicht, in zwei Fällen lag eine R1 Situation vor, in 11 Fällen war der Resektionsstatus nicht eindeutig zu bestimmen (RX). Sechs Primärtumore wurden nicht reseziert (R2), (Tabelle 6).

Tabelle 6: Resektionsstatus des Primärtumors

Resektionsstatus Primarius	Anzahl	Prozentzahl
R0	64	77,1
R1	2	2,4
R2	6	7,2
RX	11	13,3
Gesamt	83	100

4.6.2 Resektionsstatus Metastase

Bezüglich des Resektionsstatus der pulmonalen Metastasen konnte bei den 125 Eingriffen in 107 Fällen eine komplette Entfernung im Sinne einer R0 Resektion erreicht werden. In 9 Fällen lag eine R1 Situation vor. In 2 Fällen eine R2 Situation, in 7 Fällen war der Resektionsstatus nicht eindeutig zu klären (RX), (Tabelle 7).

Tabelle 7: Resektionsstatus der Lungenmetastase

Resektionsstatus	Anzahl	Prozent
R0	107	85,6
R1	9	7,2
R2	2	1,6
RX	7	5,6
Gesamt	125	100

4.6.3 R0 Resektionsstatus Primarius und Metastase

Eine primäre Resektion in sano (= R0), sowohl des Primarius als auch der Lungenmetastase konnte in 61 Fällen erreicht werden. Die Verteilung der Primärtumoren findet sich in Tabelle 8a. Aufgrund der Diversifizierung der Primärtumoren wurden die Patienten mit Rektumkarzinomen, Colonkarzinomen und Magenkarzinomen zu der Gruppe der „Gastrointestinalen Tumore“ zusammengefasst. Die Patienten mit Osteosarkomen, Weichteilsarkomen und dem Rhabdomyosarkom wurden zu der Gruppe der „Mesenchymalen Tumore“

zusammengefasst, die restlichen Patienten wurden unter „Sonstige“ subsumiert (Tabelle 8b).

Tabelle 8a: Primärtumoren bei R0 Status bezüglich Primarius und Metastase

Primärtumor	Anzahl	Prozent
Hypernephrom	12	19,7
Melanom	9	14,8
Rektumkarzinom	12	19,7
Colonkarzinom	9	14,8
Magenkarzinom	1	1,6
Osteosarkom	5	8,1
Weichteilsarkom	4	6,6
Rhabdomyosarkom Blase	1	1,6
Oropharynxkarzinom	1	1,6
Pankreaskarzinom	2	3,3
Mammakarzinom	4	6,6
Leberzellkarzinom	1	1,6
Gesamt	61	100

Tabelle 8b: Primärtumoren bei R0 Status – zusammengefasste Gruppen

Entität	Anzahl	Prozent
Hypernephrom	12	19,7
Melanom	9	14,6
Gastrointestinal	22	36,1
Mesenchymal	10	16,4
Sonstige	8	13,2
Gesamt	61	100

4.7 Metastasenzahl und bilateraler Befall

4.7.1 Metastasenanzahl

Ausgewertet wurde die Zahl der Metastasen, die bei Erstdiagnose der Lungenmetastasen vorlag. Bei 51 Patienten ließ sich zu diesem Zeitpunkt eine solitäre Metastase feststellen. Bei 14 Patienten zeigten sich primär zwei Metastasen, bei 7 Patienten drei Metastasen, bei 5 Patienten je 4, bei zwei fünf Metastasen. Sechs und sieben Herde fanden sich bei je einem Patienten, ein weiterer wies insgesamt 10 Metastasen auf (Tabelle 9).

Tabelle 9 : primäre Metastasenanzahl

Metastasenanzahl primär	Anzahl Patienten	Prozent
1	51	61,5
2	14	16,9
3	7	8,4
4	5	6,0
5	2	2,4
6	1	1,2
7	1	1,2
10	2	2,4
Gesamt	83	100

4.7.2 Bilateraler Befall

Bei 7 der untersuchten 83 Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnose der Lungenmetastasen ein bilateraler Befall der Lungen gesehen. Betrachtet man die unter kurativen Kautelen behandelten Patienten, so fand sich bei 5 von 61 Patienten primär ein bilateraler Befall (Tabelle 10).

Tabelle 10: primär bilaterales Auftreten von Metastasen

Metastasenauftreten	Anzahl gesamt	Prozent	Anzahl R0	Prozent
unilateral	76	91,6	56	91,8
bilateral	7	8,4	5	8,2
Gesamt	83	100	61	100

4.8 Krankheitsfreies Intervall (DFI)

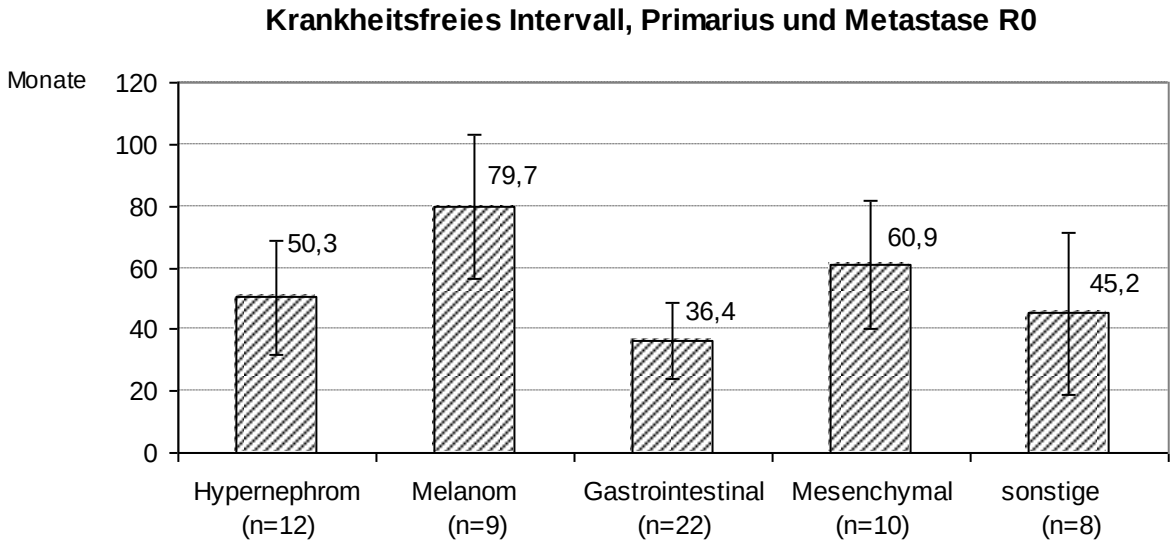
Ein weiterer relevanter Parameter ist das Krankheitsfreie Intervall, die zeitliche Differenz zwischen dem Auftreten des Primarius und dem der pulmonalen Metastasen. Es traten bei 9 von 83 (10,8%) Patienten die erste Lungenmetastasen synchron zum Primarius auf, die Diagnose erfolgte somit im Rahmen der Erstdiagnose. Betrachtet man wiederum die R0 resezierten Patienten, so sind es mit 3 von 61 Patienten (4,9%) im Verhältnis etwas weniger Patienten mit synchron zum Primärtumor auftretenden Metastasen (Tabelle 11).

Tabelle 11: synchrones und metachrones Auftreten von Metastasen

Zeitpunkt	Anzahl gesamt	Prozent	Anzahl R0	Prozent
synchron	9	10,8	3	4,9
metachron	74	89,2	58	95,1
Gesamt	83	100	61	100

Differenziert man das krankheitsfreie Intervall der unter kurativen Gesichtspunkten behandelten Patienten in Bezug auf die unterschiedlichen Primärtumoren, so ergibt sich folgendes Bild: Melanommetastasen haben mit einem DFI von im Mittel knapp 80 Monaten das längste krankheitsfreie Intervall, die gastrointestinalen Tumoren mit 36 Monaten das kürzeste. Der genannte Unterschied erreicht das statistische Signifikanzniveau nicht ganz (p=0,067, Diagramm 1)

Diagramm 1: DFI und Tumorentität



4.9 Überleben

4.9.1 Gesamtüberleben

Für die Gesamtheit der 83 Patienten, unabhängig vom Resektionsstatus, zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 33,7 Monaten, die 3-Jahres Überlebensrate lag bei 47,2%, die 5 Jahres-Überlebensrate bei 18,8% Diagramm 2, Tabelle 12)

Diagramm 2: kumulatives Überleben

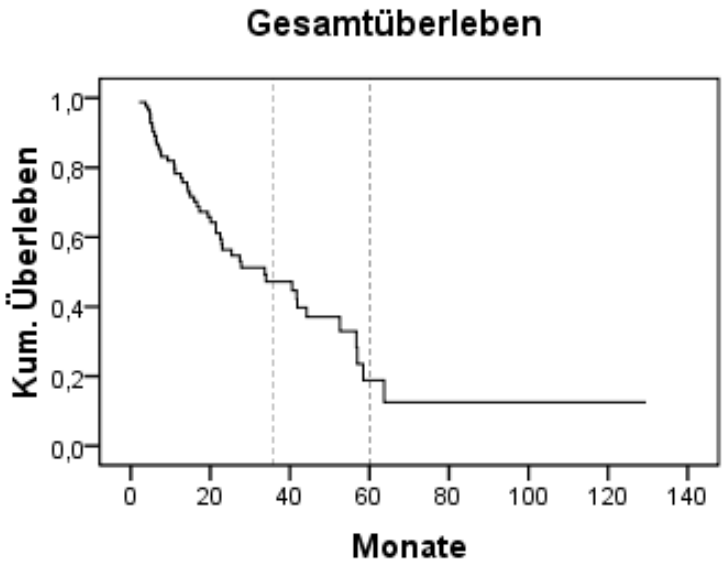


Tabelle 12: Kumulatives Überleben

Median (Mo.)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	N
33,7	47,2	18,8	83

4.9.2 Rezidivfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben nach R0 Resektion war im Vergleich zum Überleben unabhängig vom Tumorrezidiv mit einer medianen Zeit von 22,5 Monaten und einem 3- und 5- Jahres rezidivfreien Überleben von 36,2% und 7,2% statistisch signifikant erniedrigt (p=0,000) (Diagramm 4, Tabelle 13)

Diagramm 3: Rezidivfreies Überleben

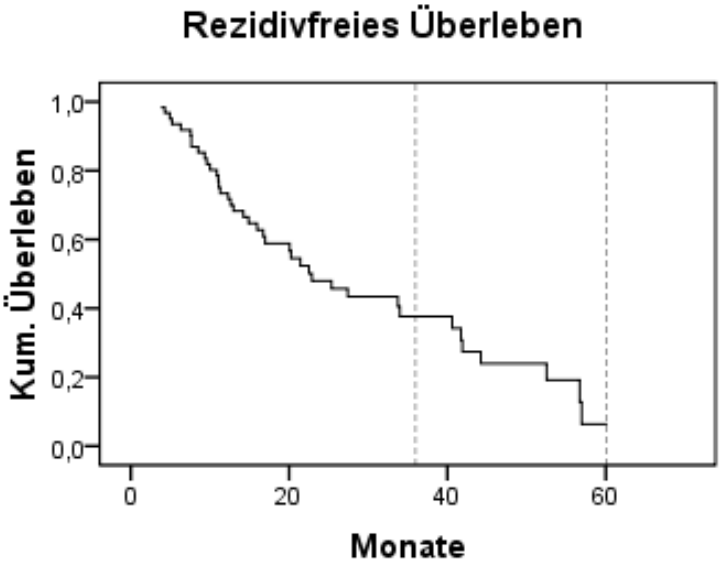


Tabelle 13: Rezidivfreies Überleben

Median (Mo.)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	n
22,5	36,2	7,2	61

4.9.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Bei der Gruppe der Patienten nach R0 Resektion von Primärtumor und Metastasen (n=61) fand sich eine mediane Überlebenszeit von 41,9 Monaten, entsprechend einem 3-Jahres Überleben von 57% und einem 5-Jahres Überleben von 22,7%.

Waren Primarius und bzw. oder die Metastase nicht im Gesunden reseziert, fand sich ein signifikant kürzeres Überleben ($p<0,01$) mit einem medianen Überleben von 9,3 Monaten und einem 3- und 5-Jahres Überleben von jeweils 0% (Diagramm 3, Tabelle 14).

Diagramm 4: Überleben und Resektionsstatus (** p<0,01)

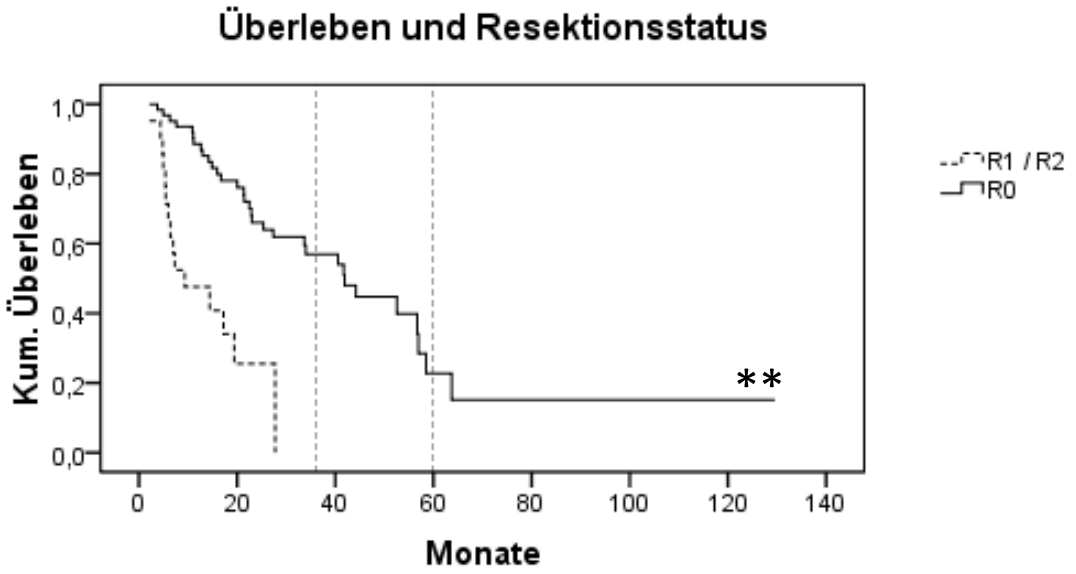


Tabelle 14: Überleben und Resektionsstatus

	Median (Mo.)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	N
R0	41,9	57,0	22,7	61
R1	9,3	0	0	21
Gesamt				83

4.9.4 Überleben bei Durchführung einer Rezidiv-OP

Wurde im Beobachtungszeitraum nach stattgehabter Metastasenresektion und R0 Situation eine Rezidivoperation mit erneuter Metastasenresektion mikroskopisch im Gesunden durchgeführt, so zeigte sich im Vergleich zu dem Patientenkollektiv mit nur einer einmaligen Lungenmetastasenentfernung eine verbesserte Überlebenszeit: die mediane Überlebenszeit betrug 63,7 Monate vs. 34,0 Monate, die 3- und 5 Jahres Überlebensraten 91,7 und 68,8% (vs. 47,6 und 8,1%). Der Unterschied war statistisch signifikant (p=0,01), (Diagramm 5, Tabelle 15).

Diagramm 5: Überleben und Rezidiv-OP (**p=0,01)

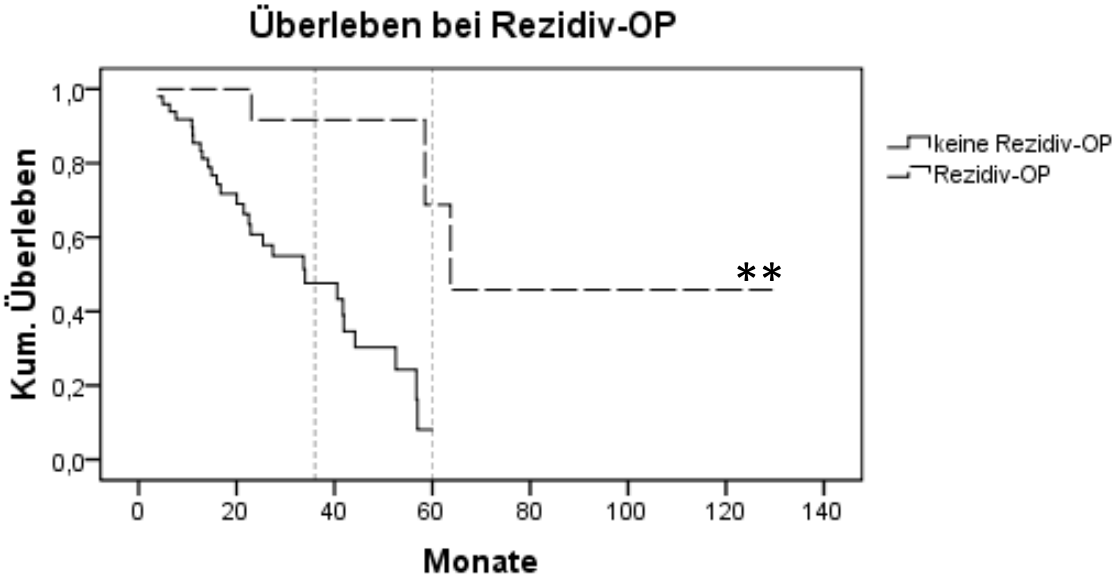


Tabelle 15: Überleben und Rezidiv-OP

	Median (Mo.)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	N
>1pulm.Resektion	63,7	91,7	68,8	12
1pulm.Resektion	34,0	47,6	8,1	49
Gesamt				61

4.9.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Entität des Primärtumors

Unter Berücksichtigung der Entität des Primärtumors zeigte sich bei Patienten mit einer R0-Resektion sowohl des Primarius als auch der Lungenmetastase die Überlebenszeit wie folgt: die höchsten Überlebensraten hatten die Nierenzellkarzinome und die Gruppe der mesenchymalen Tumoren mit medianen Überlebenszeiten von 63,7 und 58,5 Monaten. Die 3- und 5-Jahres Überlebensraten betrugen für diese Gruppen 72,7% und 58,2% bzw. 69,1% und 33,7%.

Das kürzeste Überleben fand sich dagegen in der Gruppe der Melanome mit einem Median von 25,3 Monaten, einer 3-Jahres Überlebensrate von 33,3% und einer 5-Jahres Überlebensrate von 0%. Das Ergebnis der gastrointestinalen Tumoren lag mit einem Median von 41,7 Monaten, sowie 3- und 5-Jahres Überlebensraten von 54,2 und 15,1% dazwischen. Die Unterschiede erreichten statistisches Signifikanzniveau

im Vergleich der Melanome zu den Hypernephromen (p=0,03), im Vergleich der Melanome zu den mesenchymalen Tumoren wurde die statistische Signifikanz knapp verfehlt (p=0,074) (Diagramm 6, Tabelle 16)

Diagramm 6: Überleben und Tumorentität. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist die Gruppe „Sonstige“ nur tabellarisch aufgeführt (Melanom vs. Hypernephrom *p=0,03)

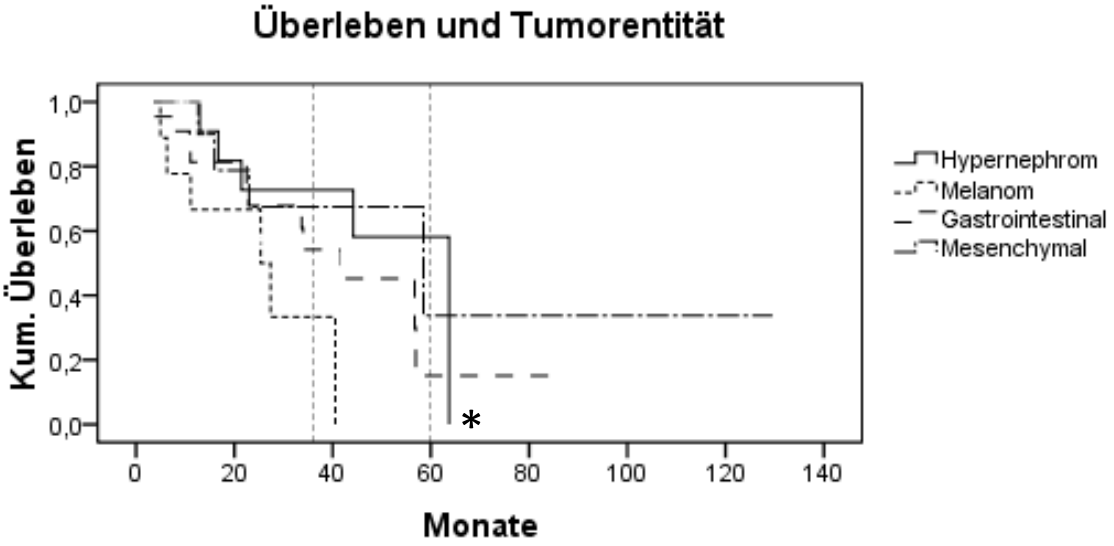


Tabelle 16: Überleben und Tumorentität

Tumorentität	Median (Mo.)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	N
Hypernephrom	63,7	72,7	58,2	12
Melanom	25,3	33,3	0	9
Gastrointestinal	41,7	54,2	15,1	22
Mesenchymal	58,5	67,5	33,7	10
Sonstige	41,9	57,1	28,6	8
Gesamt				61

4.9.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall (DFI)

Korreliert man bei allen R0 resezierten Patienten, unabhängig von der Art des Primärtumors, das Überleben mit der Dauer des krankheitsfreien Intervalls, so finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede: legt man eine Einteilung des DFI in

Zeitspannen von bis zu 12 Monaten, 12-24 Monaten und mehr als 24 Monaten zugrunde, so ergibt sich mediane Überlebenszeiten von 44,2, 22,5 und 41,9 Monaten (Tabelle 17a, Diagramm 7a).

Diagramm 7a: Überleben und krankheitsfreies Intervall

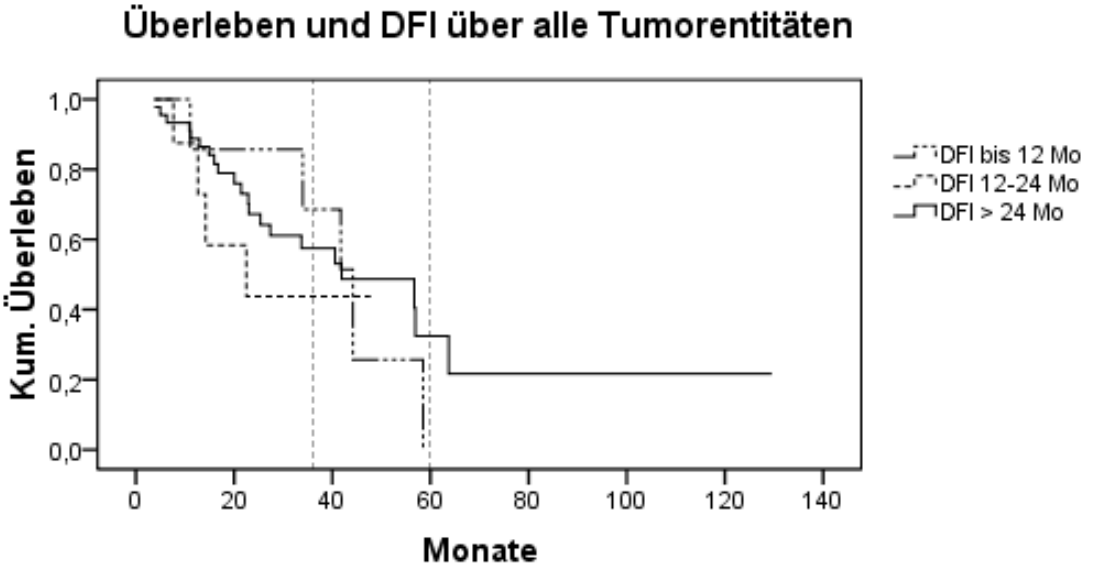


Tabelle 17a: Überleben und krankheitsfreies Intervall

	MÜZ (Monate)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	N
<12 Monate	44,2	68,6	0	7
12-24 Monate	22,5	43,7	-	8
>24Monate	41,9	57,5	32,4	46
Gesamt				61

Für die Bewertung dieser Ergebnisse sind die unterschiedlich langen krankheitsfreien Intervalle der unterschiedlichen Primärtumoren einzubeziehen (siehe 4.6.2., Diagramm 1). Betrachtet man isoliert die R0-resezierten colorektalen Karzinome, so ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Länge des krankheitsfreien Intervalls: bei einer Gruppengröße von 22 Patienten wurden Intervalle von 0-24 Monaten (n=6) mit denen über 24 Monaten (n=16) verglichen. Die mediane Überlebenszeit betrug im ersten Fall 22,5 Monate, im zweiten Fall 56,7 Monate. Die 3- und 5-Jahres Überlebensraten betrugen bei einem DFI kleiner 24 Monate 20,8 und 0%, bei einem DFI von über 24 Monaten 68,1 und 22,7 Monate

(p=0,016) (Diagramm 7b, Tabelle 17b). Bezüglich der anderen untersuchten Tumorentitäten ergaben sich keine Unterschiede.

Diagramm 7b: Colorektale Karzinome: Überleben und DFI (*p<0,05)

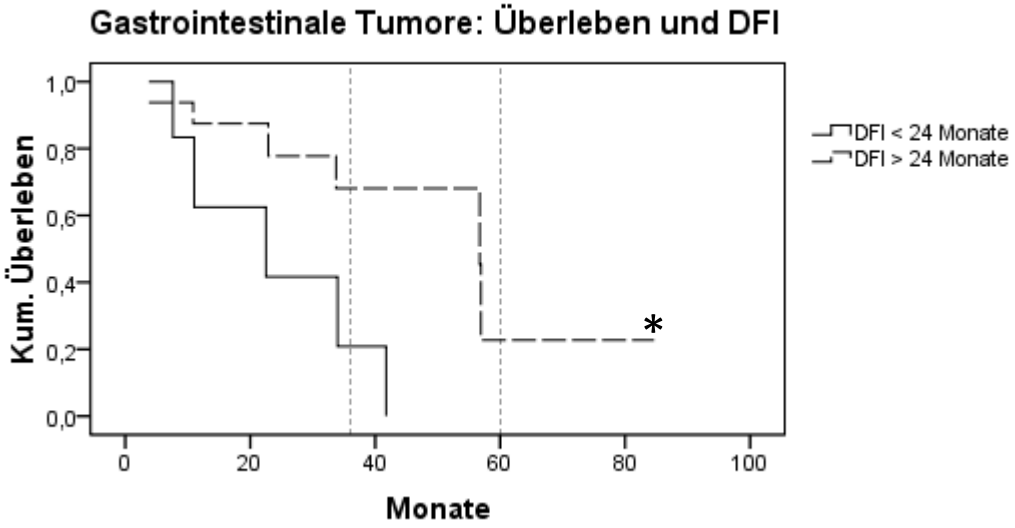


Tabelle 17b: Gastrointestinale Tumore: Überleben und DFI

	Median (Mo.)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	N
<24 Mo	22,5	20,8	0	6
>24 Mo	56,7	68,1	22,7	16
Gesamt				22

4.9.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Metastasenanzahl

Untersucht wurde die Anzahl der Lungenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose der Metastasierung im Hinblick auf die damit verbundenen Überlebenszeiten.

Betrachtet man die 61 R0-resezierten Patienten unabhängig von der Entität des Primärtumors, so ergeben sich, ausgehend von einer Einteilung in 3 Gruppen (1 Metastase, 2-3 Metastasen und mehr als 3 Metastasen) keine signifikanten Überlebensunterschiede (Diagramm 8a, Tabelle 18a).

Diagramm 8a: Überleben und Metastasenzahl

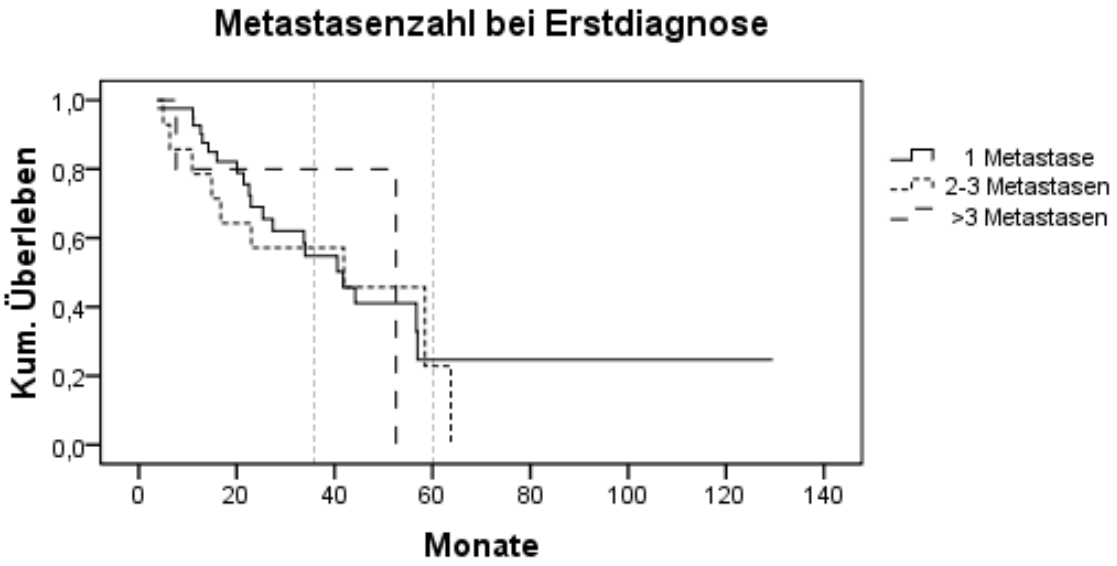


Tabelle 18a: Überleben und Metastasenzahl

	Median (Mo.)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	n
1	41,7	54,8	24,7	42
2-3	41,9	57,1	22,9	14
>3	52,6	80,0	0	5
Gesamt				61

Untersucht man die einzelnen Tumorentitäten wiederum separat, so ergeben sich jeweils unterschiedliche Bilder (Die Gruppen wurden aufgrund niedriger Fallzahlen reduziert auf 1-2 vs. 3 bzw. mehr als 3 Metastasen): beim Nierenzellkarzinom finden sich in Abhängigkeit von der Metastasenzahl keine Überlebensunterschiede (p=0,92, n=12, Diagramm 8b, Tabelle 18b), ebenso verhält es sich bei der Gruppe der mesenchymalen Tumore. Demgegenüber findet sich beim colorektalen Karzinom (p=0,032) und beim Melanom (p=0,002) bei kleinerer Metastasenzahl ein statistisch signifikant besseres Überleben (Diagramm 8c, 8d; Tabelle 18c, 18d).

Diagramm 8b: Hypernephrom, Überleben und Metastasenzahl

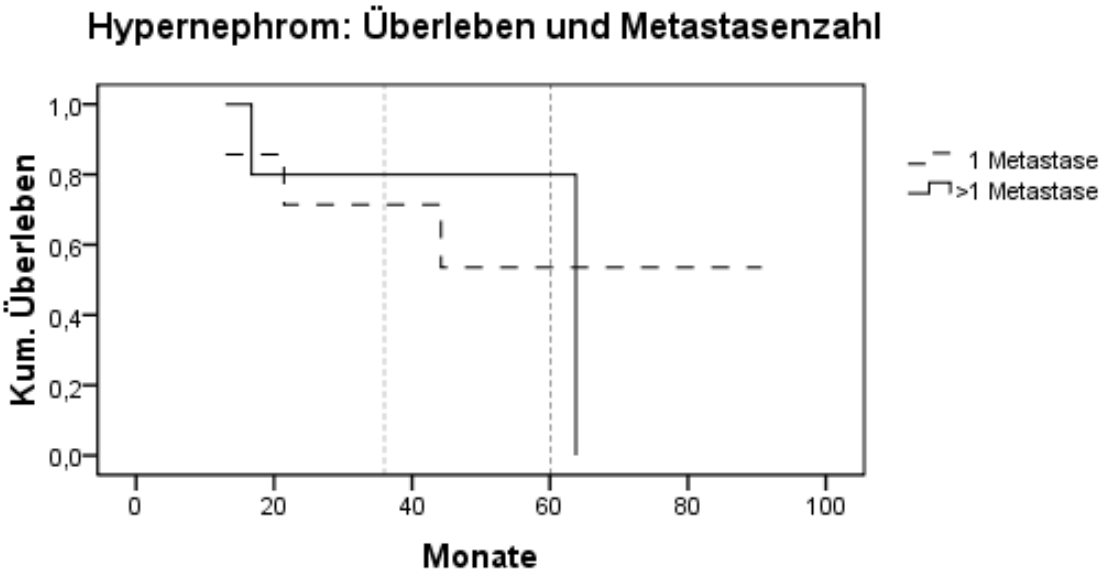


Tabelle 18b: Hypernephrom, Überleben und Metastasenzahl (p=0,92)

	Median (Mo.)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	N
1 Metastase	61,4	71,4	53,6	7
>1 Metastase	63,7	80,0	80,0	5
Gesamt				12

Diagramm 8c: Gastrointestinale Tumore, Überleben und Metastasenzahl (*p<0,05)

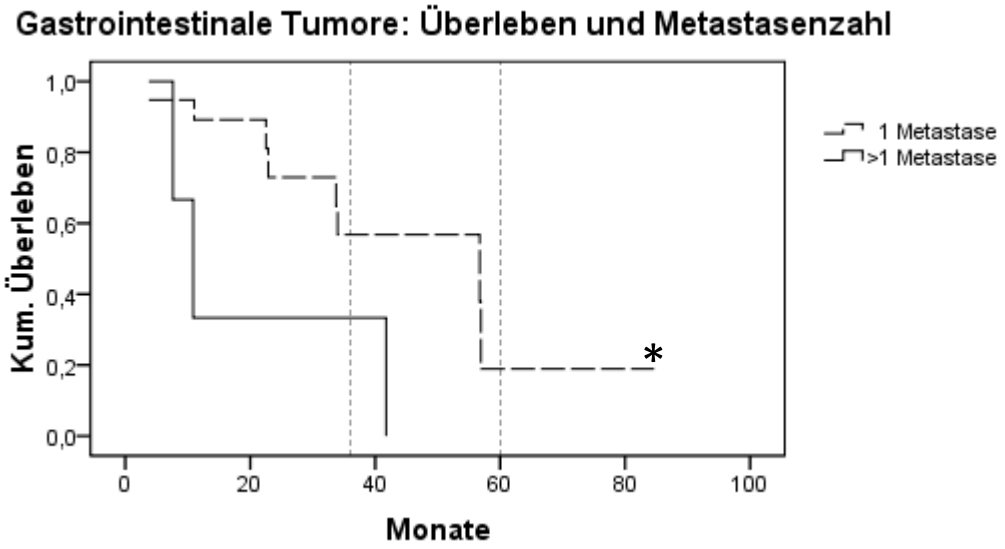


Tabelle 18c: Colorektales Karzinom, Überleben und Metastasenzahl (p=0,032)

	Median (Mo.)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	n
1 Metastase	56,7	56,7	18,9	19
>1 Metastase	10,9	33,3	0	3
Gesamt				22

Diagramm 8d: Melanom, Überleben und Metastasenzahl (**p<0,01)

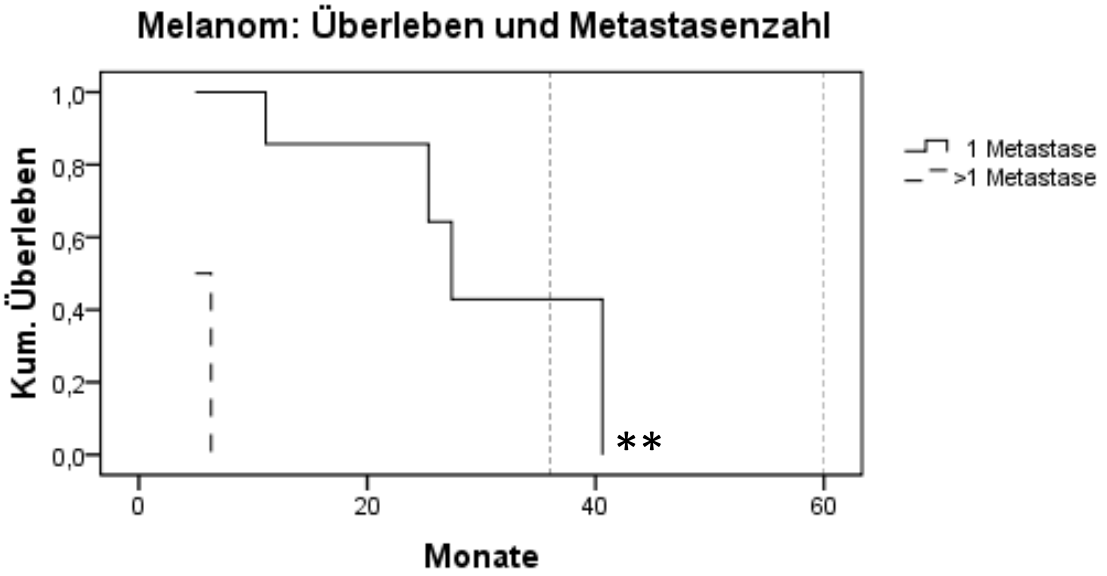


Tabelle 18d: Melanom, Überleben und Metastasenzahl (p=0,002)

	Median (Mo.)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	n
1 Metastase	27,4	42,9	0	7
>1 Metastase	4,9	0	0	2
Gesamt				9

4.9.8 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Resektionsverfahrens

Die Überlebenszeit, abhängig von dem operativen Zugang im Sinne einer Thorakoskopie oder Thorakotomie wurde ebenfalls anhand der 61 R0-resezierten Patienten untersucht. Ein Unterschied bezüglich des Langzeitüberlebens fand sich

zwischen den primär thorakoskopierten Patienten (n=12) und den thorakotomierten Patienten (n=49) nicht (p=0,349, Diagramm 9, Tabelle 19)

Diagramm 9: Überleben und Resektionsverfahren

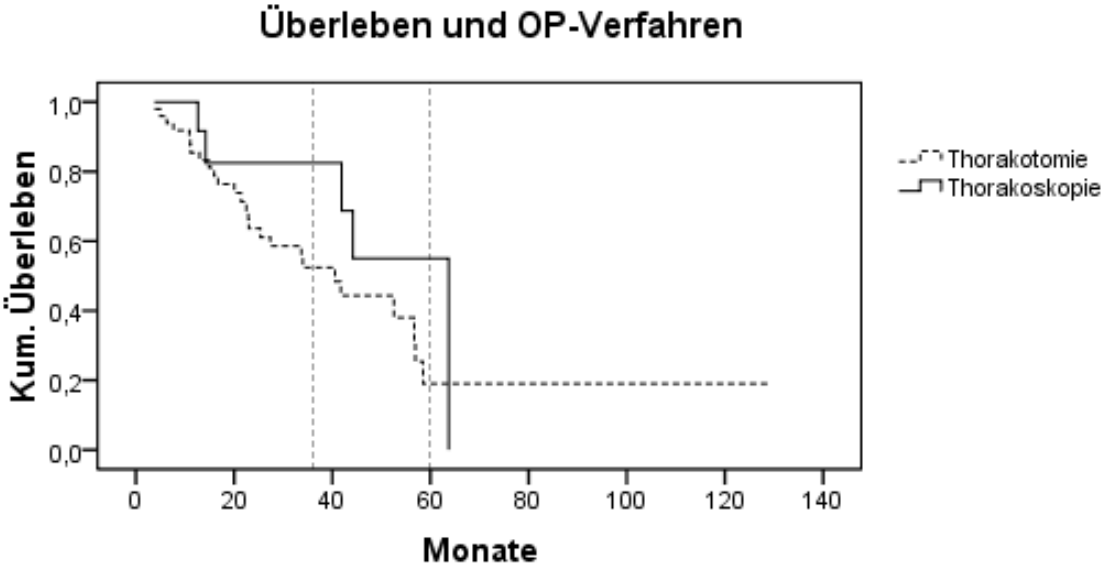


Tabelle 19: Überleben und Resektionsverfahren (p=0,349)

	Median (Mo.)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	N
Thorakotomie	40,6	52,4	19,0	49
Thorakoskopie	63,7	82,5	55,0	12
Gesamt				61

4.10 Komplikationen

Die Anzahl der Komplikationen wurde in Bezugnahme auf die vorgenommenen 125 Eingriffe ausgewertet (siehe 3.3). Major Komplikationen traten nach 3 Eingriffen (2,4%) auf, Minor Komplikationen nach 16 Eingriffen, entsprechend 12,8% (Tabelle 20a).

Tabelle 20a: postoperative Komplikationen

Komplikationen	Anzahl	Prozent
Minor Komplikationen	16	12,8
Major Komplikationen	3	2,4
Keine Komplikationen	106	84,8
Gesamt	125	100

Die Major Komplikationen machten jeweils eine operative Revision notwendig es handelte sich um einen Hämatothorax, eine Bronchusstumpfinsuffizienz und einen infizierten Pleuraerguß(Tabelle 20b). Die Krankenhausletalität, wie auch die 30-Tage Letalität lagen bei 0%.

Tabelle 20b: Major – Komplikationen

Komplikationen	Anzahl	Prozent
Bronchusstumpfinsuffizienz	1	0,8
Hämatothorax	1	0,8
infizierter Pleuraerguss	1	0,8
Gesamt	3	2,4

Tabelle 20c: Minor - Komplikationen

Komplikationen	Anzahl	Prozent
Transfusionspflichtige Anämie	8	6,4
Pneumonie	3	2,4
Fistelbildung	3	2,4
Belüftungsstörung	1	0,8
Pleuraerguss rezidivierend	1	0,8
Gesamt	16	12,8

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Diese Arbeit stellt als „single-center“ Studie retrospektiv die Erfahrungen eines einzelnen Zentrums bezüglich der pulmonalen Metastasenchirurgie über ein Jahrzehnt dar. Im Rahmen des follow-up wurden 83 Patienten mit 17 verschiedenen Arten von Primärtumoren ausgewertet. Dies bedeutet im Vergleich zu multizentrischen Studien, eine hohe Konstanz bezüglich der chirurgischen Indikationen wie auch der operativen Versorgung.

Auf der anderen Seite sind die Fallzahlen untereinander vergleichbaren Subgruppen im Vergleich deutlich niedriger. Eine statistische Auswertung ist dadurch teilweise nur eingeschränkt bzw. durch das Zusammenfassen vergleichbarer Tumorentitäten möglich.

Das „International Registry of Lung Metastases“ publizierte 1997 Daten über ein großes Patientenkollektiv von insgesamt 5290 Patienten, welches retrospektiv über einen Zeitraum von 40 Jahren Daten aus insgesamt 18 Zentren auswertete (Pastorino, et al., 1997). Die vorliegende Untersuchung ist hinsichtlich der Größe des Kollektivs nicht vergleichbar, jedoch zeigen sich Vergleichbarkeiten hinsichtlich der demographische Daten sowie eine ähnliche Heterogenität im Bezug auf die zugrundeliegenden Tumorentitäten. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs dieser Arbeit liegt mit 55,4 Jahren (Median 60 Jahre) deutlich höher im Vergleich zu Pastorino et al. mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren. Dieser Unterschied ist am ehesten durch einen Trend zu einer Ausweitung der Indikation zur pulmonalen Metastasenchirurgie auf ältere Menschen in den letzten Jahrzehnten zurückzuführen, hervorgerufen durch die zunehmende Sicherheit der operativen Versorgung und der perioperativen Betreuung. So findet sich in aktuellen Arbeiten tendenziell ein noch höheres Durchschnittsalter (Landes, et al., 2010; Maeda, et al., 2009), Median 70 Jahre).

5.2 Pulmonales Resektionsausmaß und operativer Zugangsweg

Bezüglich des Resektionsausmaßes im Zusammenhang mit pulmonalen Metastasen ist es Konsens, eine möglichst parenchymsparende Entfernung mit mikroskopisch und makroskopisch freien Resektionsrändern im Sinne einer R0-Resektion durchzuführen. Dies bedeutet in der Regel eine Resektion als extra-anatomische Keil- (Wedge-) Resektion. Anatomische Resektionen im Sinne einer Lobektomie oder Pneumonektomie sind einer kleinen Subgruppe mit zentral lokalisierten Metastasen bei gleichzeitig bestehender großer funktioneller Reserve vorbehalten. In der vorliegenden Arbeit wurden bei 13 von 83 Patienten anatomische Resektionen durchgeführt (16%), bei Pastorino waren es 21,6% (Pastorino, et al., 1997), bei Younes 12,9% (Younes, et al., 2009). Bezüglich der Anzahl anatomischer Resektionen lag die vorliegende Arbeit somit in dem Bereich vergleichbarer Arbeiten.

In Bezug auf den Zugang ergeben sich als Möglichkeiten eine laterale Thorakotomie, die Thorakoskopie (VATS) und im Falle eines beidseitigen Zugangs die quere Sternotomie (Clamshell-Zugang). Letzterer hat den Nachteil des relativ unübersichtlichen Zugangs zu den dorsalen Anteilen beider Lungenflügel. In der vorliegenden Arbeit wurden bilaterale Metastasen ausschließlich zweizeitig über einen lateralen Zugang operiert. Es finden sich zur Beurteilung der simultanen Versorgung beider Seiten über eine mediane Sternotomie oder einen Clamshell Zugang lediglich 2 Arbeiten mit größeren Patientenkollektiven (Pfannschmidt, et al., 2003; Saito, et al., 2002) Im Vergleich zur lateralen Thorakotomie zeigten sich bezüglich der Langzeitergebnisse, insbesondere des Überlebens keine Unterschiede.

Die Frage, ob eine thorakoskopische Metastasenentfernung und die Entfernung der Lungenmetastasen über eine Thorakotomie onkologisch gleichwertig sind, lässt sich anhand der aktuellen Datenlage nicht abschließend beantworten (siehe 5.7.7.). Beide Verfahren sind insofern nicht vollständig vergleichbar, als das, abhängig von der Lokalisation und der Größe der Herde, diese im Rahmen einer Thorakoskopie ohne die Möglichkeit der Palpation nicht immer auffindbar sind. Als Faustregel zur thorakoskopischen Auffindbarkeit gilt, dass die Distanz zur viszeralen Pleura nicht größer sein darf als der Durchmesser des zu entfernenden Herdes, um diesen im Rahmen einer Thorakoskopie sicher auffinden zu können.

Die sich durch die Notwendigkeit der peripheren Lokalisation bei geplanter Wedgeresektion ergebenden Einschränkungen führen bei einer Reihe von Arbeiten

zu einem vergleichbaren Anteil von VATS Resektionen von ca 25% an den gesamten pulmonalen Metastasenresektionen (Pastorino, et al., 1997; Saito, et al., 2002; Zink, et al., 2001).

5.3 Mehrfacheingriffe

Mehrfachoperationen bei Lungenmetastasen können bei metachron neu aufgetretenen Herden erwogen werden. Bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse, wie auch der zugehörigen Publikationen ist zu beachten, dass die mehrfach operierten Patienten wiederum eine Selektion der ohnehin schon zur operativen Versorgung selektionierten Patienten darstellen. Wiederholte pulmonale Metastasenresektionen werden ausschließlich bei gutem Allgemeinzustand, bestehender funktioneller Reserven und einer geringen Anzahl neu aufgetretener Herde durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 83,2% eine einmalige Metastasenresektion durchgeführt. Bei 8,4% wurden zwei Eingriffe, bei 4,8% drei und bei 3,6% mehr als 3 Eingriffe durchgeführt. Diese Zahlen sind vergleichbar mit dem großen Patientenkollektiv von Pastorino et al (Pastorino, et al., 1997). Hier wurde in 15% der Fälle zwei Eingriffe durchgeführt, in 4% drei und in je einem Prozent viermal oder häufiger.

Zink et al. geben eine Re-Operationsrate zur Metastasenentfernung von 21% an, dreimal wurde in 7% operiert und in einem Prozent der Fälle wurde viermal eine Re-Operation durchgeführt (Zink, et al., 2001). Saito et al. gibt eine Re-Operation in 11% der Fälle an, ein dreimaliger operativer Eingriff wurde in 2% durchgeführt (Saito, et al., 2002).

In der Summe bleibt zunächst festzustellen, dass die Indikation zur Re-Operation in der vorliegenden Arbeit im Verhältnis ähnlich oft gestellt wurde, wie in vergleichbaren Arbeiten. Bezüglich der Rezidivoperation als prognostischer Faktor siehe 5.7.3.

5.4 Primärtumor

Die Verteilung der Entitäten der Primärtumoren bildet bei der Analyse einzelner Zentren deren thematische Schwerpunkte bzw. die Schwerpunkte und die Aktivität der einzelnen zuweisenden Kliniken ab. Eine multizentrische Analyse wie die von Pastorino (Pastorino, et al., 1997) mit mehr als 5000 Patienten aus 18 Zentren gibt

einen objektiveren Überblick über die Verteilung der Primärtumore. So finden sich im Kieler Patientengut im Verhältnis mehr Patienten mit Nierenzellkarzinomen (19,4% vs. 7,1%) und gastrointestinalen Tumoren (30,1% vs. 12,4%) während die mesenchymalen Tumore eher unterrepräsentiert zu sein scheinen (12,0% vs. 36,8%). Melanommetastasen wurden in Kiel im Verhältnis eher häufig behandelt (12,1% vs. 5,4%), Metastasen aus dem HNO-Bereich hielten sich im Verhältnis die Waage (4,8% vs. 4,7%). In anderen „single center“ Erhebungen finden sich differente Schwerpunkte, wie z.B. bei Younes et al. (Younes, et al., 2009) mit einem Anteil von HNO Tumoren von 19,2% bei insgesamt 529 nachbeobachteten Patienten.

5.5 Resektionsstatus

5.5.1 Resektionsstatus Primärtumor

Eine Indikationsstellung zur chirurgischen Entfernung von Metastasen mit kurativer Intention setzt prinzipiell eine vorliegende oder erreichbare R0 Situation im Bereich des Primärtumors voraus. Bei den in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Patienten, deren Primarius nicht R0 reseziert wurde, handelt es sich um Patienten mit einem CUP-Syndrom, bzw. um Patienten, die mit dem Ziel der Histologiegewinnung oder aus palliativen Gesichtspunkten eine pulmonale Metastasenresektion erfuhren. Die genannten Patienten wurden bei den Untersuchungen bezüglich des Überlebens ausgeschlossen.

5.5.2 Resektionsstatus Lungenmetastase

Insgesamt lag hier die R0- Resektionsrate der Lungenmetastase bei 86%. Pastorino et al. gibt eine R0-Resektionsrate von 88% an (Pastorino, et al., 1997). Bei Zink et al. liegt die in toto- Resektionsrate bei 90% (Zink, et al., 2001), Salat et al. erreichte in nur 30% der Fälle eine R0-Resektion (Salat, et al., 1998). Hier ist die Patientenzahl vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit (96 respektive 92 Patienten), eine Ursache für die geringere Quote an kompletten Resektionen könnte der weiter zurückliegende Beobachtungszeitraum sein - in die Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die in einem Zeitraum von 1977 bis 1997 operiert wurden. Insgesamt lässt sich konstatieren, dass die Anzahl der pulmonalen R0-Resektionen in der vorliegenden Arbeit gut vergleichbar mit den Literaturergebnissen ist.

5.6 Metastasenanzahl

Sowohl im eigenen Patientenkollektiv als in auch vergleichbaren Studien zeigte sich bei einem Großteil der Patienten bei Diagnose einer Lungenmetastase ein solitärer Herd. In der vorliegenden Arbeit lag dieser Anteil bei ca. 60% und war damit vergleichbar zur Untersuchung von Saito et al. und Inoue et al. mit einem Anteil von 63% und 71% (Inoue, et al., 2004; Saito, et al., 2002) Bei Pastorino et al.(Pastorino, et al., 1997) und Zink et al (Zink, et al., 2001) liegen diese Angaben mit 46% und 50% etwas niedriger.

Mehr als eine Metastase der Lunge bei Erstdiagnose der Metastasierung fanden sich in dieser Arbeit bei 32%, bei Saito et al bei 37% der Patienten (Saito, et al., 2002).

Bei Pastorino et al liegt dieser Anteil mit 52% höher. In seiner Arbeit liegt der Anteil an Patienten mit 10 oder mehr Metastasen bei 9%, in der vorliegenden Arbeit bei 3%. (Pastorino, et al., 1997).

5.7 Überleben

Prinzipiell ist zu den Überlebensdaten nach pulmonalen Metasatsenresektionen folgendes anzumerken: Die Entscheidung zur Operation bei vorliegenden Metastasen ist als individueller Therapieversuch mit kurativer Intention in einer eigentlich palliativen Situation zu bewerten. Obgleich sich die Metastasenchirurgie auf breiter Front durchgesetzt hat, existiert für dieses Vorgehen bislang keine evidenz-basierte Grundlage im Sinne einer prospektiv randomisierten Studie, die das operative- mit dem konservativ-palliativen Vorgehen bezüglich des Langzeitüberlebens vergleicht.

Die vorhandenen Untersuchungen stellen retrospektive Studien dar, die ein hoch selektioniertes Patientengut bezüglich Alter, onkologischen Voraussetzungen (Metastasenzahl, Lokalisation) und funktionellen Reserven darstellt.

Eine Ursache für das Fehlen von Studien mit geeignetem Design könnte möglicherweise in dem recht guten Langzeitüberleben des o,g, selektionierten Patientengutes liegen. Es bestünde in diesem Rahmen die ethisch schwer zu vertretende Notwendigkeit einer operablen, aber konservativ zu versorgenden Kontrollgruppe (Glasziou, et al., 2007).

5.7.1 Gesamtüberleben

Betrachtet man die Gesamtüberlebenszeit des hier vorliegenden Patientenkollektivs unabhängig vom Resektionsstatus, so ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von 33,7 Monaten. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 47,2%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 18,8%.

Bezüglich des 5-Jahres Überlebens nach Resektion pulmonaler Metastasen von colorektalen Karzinomen lassen sich Werte zwischen 24% (Moore and McCaughan, 2001) und 61,4% (Shiono, et al., 2005) ermitteln. Das 5-Jahres Überleben nach Metastasenresektion bei malignem Melanom liegt dagegen bei etwa 20% (Leo, et al., 2000; Petersen, et al., 2007). Retrospektive Studien die, wie auch die vorliegende Arbeit, pulmonale Metastasen verschiedener Tumorentitäten einschließen, weisen mit 5-Jahres Überlebensraten zwischen 30% und 40% (Pastorino, et al., 1997; Younes, et al., 2009) etwas höhere Werte als die vorliegende Arbeit auf. Diese Tatsache ist am ehesten auf die in der vorliegenden Arbeit deutlich niedrigeren Fallzahlen zurückzuführen, kann aber in einer differenten Selektion der Patienten begründet sein.

5.7.2 Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Die vorliegende Arbeit zeigt ein signifikant besseres Überleben, wenn Primarius und pulmonale Metastase makroskopisch und mikroskopisch in sano reseziert sind. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 49,9 Monaten im Vergleich zu 9,3 Monaten nach R1 oder R2 Resektionen, die 3- und 5-Jahres Überlebensraten liegen bei 57% und 22,7% nach R0 Resektion versus jeweils 0% nach R1 oder R2 Resektion.

Die R0-Resektion pulmonaler Metastasen wird in einer Reihe von Studien bezüglich unterschiedlicher Tumorentitäten als signifikanter prognostischer Faktor für das Überleben bewertet (Melloni, et al., 2006; Pastorino, et al., 1997; Sardenberg, et al., 2010). Dennoch besteht in diesem Punkt, wie auch den meisten weiteren Fragestellungen zum Thema pulmonale Metastasenchirurgie ein Mangel bzw. ein Fehlen valider Daten: ein systematisches Review von 2007 zur Resektion pulmonaler Metastasen colorektaler Karzinome weist zu dem Thema R0 Resektion als prognostischer Faktor 2 Studien für und 3 Studien gegen diese Hypothese auf, in weiteren 13 Studien wurden nicht R0-resezierte Patienten entweder ausgeschlossen oder der Resektionsstatus wurde nicht erwähnt (Pfannschmidt, et al., 2007).

5.7.3 Überleben bei wiederholten Metastasenresektionen

Vergleicht man unter den R0 resezierten Patienten die Subgruppe derer, die wiederholt an pulmonalen Metastasen operiert wurden mit den Patienten, die nur einer Operation zugeführt wurden, so fällt auf, dass die Patienten mit mehreren pulmonalen Resektionen ein deutlich besseres Langzeitüberleben aufwiesen: bei nur einer Resektion lag die mediane Überlebenszeit bei 34 Monaten und das 3- und 5-Jahres Überleben bei 47,6% und 8,1%. Die mehrfach operierten Patienten (n=12) lagen bei einer medianen Überlebenszeit von 63,7 Monaten und einem 3- und 5-Jahres Überleben von 91,7% und 68,8%.

Auch bei Saito et al. zeigte sich im Falle von Metastasen colorektaler Karzinome eine längere Überlebensrate nach wiederholter Metastasenresektion (Saito, et al., 2002): die 5-Jahres Überlebensrate bei einmal operierten Patienten lag bei 39,6%, die von mehrfach operieren Patienten bei 52,1%. Pastorino et al. zeigten für ein Patientengut mit unterschiedlichen Primärtumoren den gleichen Effekt: die einmal operierten Patienten wiesen ein 5-Jahres Überleben von 36,2%, die mehrfach operierten von 44% auf.

Die Ursache dieses Phänomens ist am ehesten eine noch höhere Positiv-Selektion der Patienten im Rahmen der Durchführung mehrerer Operationen. Diese ist zu erwarten in Bezug auf deren Alter, Allgemeinzustand und auch die onkologische Prognose. Letzteres trifft insofern zu, als dass Patienten mit fraglichem Allgemeinzustand und auch diejenigen, bei denen in der Nachsorge eine Vielzahl von neu aufgetretenen Metastasen detektiert werden, für eine weitere Operation nicht in Frage kommen und die Gesamtprognose der Patienten mit nur einem Eingriff verschlechtern.

5.7.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom histopathologischen Primärtumor

Die vorliegende Untersuchung zeigt z.T signifikante Überlebensunterschiede in Abhängigkeit von der Art des Primärtumors. Aufgrund der vorhandenen Fallzahlen wurden Colon- Rektum- und Magenkarzinome zu der Gruppe der gastrointestinalen Tumore und alle Sarkome zu der Gruppe der mesenchymalen Tumore zusammengefasst, Nierenzellkarzinome und Maligne Melanome bilden in sich homogene Gruppen. Das längste Überleben weisen in der vorliegenden Arbeit die Hypernephrome und die mesenchymalen Tumore mit medianen Überlebenszeiten

von 63,7 und 58,5 Monaten auf, entsprechend einem 3- und 5-Jahres Überleben von 58,2% und 33,7%. Die niedrigste Überlebenszeit weist dagegen das maligne Melanom mit einer medianen Überlebenszeit von 25,3 Monaten und einem 5-Jahres Überleben von 0% auf. Dieser Unterschied erreicht gegenüber den Überlebenszeiten der Hypernephrompatienten statistische Signifikanz, im Vergleich zu den mesenchymalen Tumoren wird diese knapp verfehlt (siehe 4.9.5.). Diese Daten sind kongruent zu den Ergebnissen des internationalen Registers für Lungenmetastasen (Pastorino, et al., 1997): insgesamt 5206 Fälle wurden hier zusammengefasst zu Sarkomen, Keimzelltumoren, epithelialen Tumoren und Melanomen. Im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen hatten die Melanome mit einem medianen Überleben von 19 Monaten und die epithelialen Tumore mit einem medianen Überleben von 40 Monaten vergleichbare Ergebnisse. Das vorliegen eines Melanoms als Primärtumor wurde von Pastorino et al. als signifikant negativer prognostischer Faktor eingestuft.

Bei Younes et al., einer single center Studie mit 529 Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren, war die Art des Primärtumors dagegen kein prognostischer Faktor. Insbesondere maligne Melanome waren mit einem 5-Jahres Überleben von mehr als 40% mit einer besseren Langzeitprognose ausgestattet als Osteosarkome und Plattenepithelkarzinome (Younes, et al., 2002).

Eine retrospektive Analyse von 1720 Patienten mit pulmonal metastasierten malignen Melanomen ergab dagegen ein medianes Gesamtüberleben von 7,3 Monaten, das Überleben nach kompletter Resektion lag bei 19 Monaten, entsprechend einem 5-Jahres Überleben von 21% (Petersen, et al., 2007). Diese Ergebnisse decken sich mit der eigenen Untersuchung wie auch mit denen von Pastorino et al..

Arbeiten zum Überleben bei pulmonalen Metastasen von Sarkomen weisen 5-Jahres Überlebensraten zwischen 19% und 37,6% (Chen, et al., 2009; Garcia Franco, et al., 2010; Pfannschmidt, et al., 2006) Diese sind somit vergleichbar mit dem 5-Jahres Überleben der vorliegenden Arbeit, das bei 33,7% liegt (4.9.5., Tabelle 16)

Bezüglich des 5-Jahres Überlebens bei Resektion pulmonaler Metastasen kolorektaler Karzinome sind nach R0 Resektion 5-Jahres Überlebensraten zwischen 24% und 56% beschrieben (Moore and McCaughan, 2001; Watanabe, et al., 2003), die angegeben medianen Überlebenszeiten lagen zwischen 28 und 40,2 Monaten. Die vorliegenden Ergebnisse liegen mit einem 5-Jahres Überleben von 15,1% und

einer medianen Überlebenszeit von 41,7 Monaten hiermit noch im Rahmen vergleichbarer Studien.

Für die Resektion pulmonaler Metastasen von Nierenzellkarzinomen werden 5-Jahres Überlebensraten zwischen 40% und 53% angegeben(Kanzaki, et al., 2010; Piltz, et al., 2002). Das Kieler Ergebnis, nach dem die Patienten nach Resektion von pulmonalen Nierenzellkarzinommetastasen mit einem 5-Jahres Überleben von 58,2% das beste Langzeitüberleben aufweisen (4.9.5.), wird somit von anderen retrospektiven Untersuchungen bestätigt.

5.7.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Krankheitsfreien Intervall (DFI)

Das krankheitsfreie Intervall beschreibt den Zeitraum zwischen dem Auftreten des Primärtumors und dem ersten Auftreten einer Metastase. Das vorliegen eines langen DFI wird in einer Reihe von Untersuchungen als (günstiger) prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben nach pulmonaler Metastasenresektion ermittelt. Dies gilt sowohl für die umfangreichste Erhebung bezüglich unterschiedlicher Primärtumoren (Pastorino, et al., 1997), als auch für Arbeiten bezüglich einzelner Tumorentitäten (Garcia Franco, et al., 2010; Kanzaki, et al., 2010; Leo, et al., 2000; Petersen, et al., 2007; Sardenberg, et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit finden sich bei Analyse aller Patienten, unabhängig vom Primärtumor, keine signifikanten Überlebensvorteile für Patienten mit einem langen krankheitsfreien Intervall, wohl aber bei isolierter Betrachtung der Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (4.9.6.). Dies ist zum einen durch die unterschiedliche Tumorbiologie, zum anderen aber auch durch die z.T. niedrigen Fallzahlen in der vorliegenden Arbeit zu erklären: so weist das maligne Melanom neben dem kürzesten Langzeitüberleben die mit Abstand längsten krankheitsfreien Intervalle auf. Dies führt dazu, dass in der Summe der untersuchten Patienten keine Überlebensunterschiede in Bezug auf die Länge des DFI zu ermitteln sind. Die Tatsache, dass nur bei der - isoliert betrachteten - Gruppe der gastrointestinalen Tumore ein DFI- abhängiger Überlebensvorteil besteht, führen wir auf die Tatsache zurück, dass es sich mit 22 Patienten um die größte homogene Gruppe im beobachteten Patientengut handelt.

5.7.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Metastasenanzahl

Ähnlich wie bei der Auswertung des krankheitsfreien Intervalls zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bei der Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen bei deren Erstdiagnose in Bezug auf alle R0 resezierten Patienten keinen Überlebensvorteil für die Patienten mit weniger Metastasen. Untersucht man die einzelnen Tumorentitäten gesondert, so zeigen die mit der besten Gesamtprognose ausgestatteten Gruppen der Nierenzellkarzinome und der mesenchymalen Tumore keine Unterschiede des Überlebens in Abhängigkeit von der Metastasenzahl, während die Gastrointestinalen Tumore und die Melanome eine signifikant bessere Prognose aufweisen, wenn bei Erstdiagnose nur eine solitäre Metastase vorliegt (4.9.7.).

Bezüglich der Metastasenzahl als prognostischer Faktor findet sich bei den colorektalen Tumoren in der Literatur ein divergentes Bild: während eine Reihe von Autoren die Metastasenzahl nicht als prognostischen Faktor für das Langzeitüberleben werten (Headrick, et al., 2001; Lee, et al., 2007; Rena, et al., 2002) beschreiben andere Studien ein verbessertes Überleben bei geringer Metastasenzahl (Iizasa, et al., 2006; Watanabe, et al., 2003; Welter, et al., 2007).

Bei pulmonalen Sarkommetastasen findet sich bei Chen et al. wie in der vorliegenden Arbeit kein Überlebensvorteil in Abhängigkeit von der Metastasenzahl (Chen, et al., 2009) während Sardenberg et al. diesen herausarbeiten (Sardenberg, et al., 2010).

Betrachtet man die Ergebnisse nach Melanommetastasen, so findet sich unter den pulmonal R0 resezierten Patienten ebenfalls ein Überlebensvorteil für Patienten mit geringer Anzahl von pulmonalen Herden (Leo, et al., 2000; Petersen, et al., 2007).

Bezieht man die Ergebnisse der großen, diagnoseübergreifenden restrospektiven Analysen pulmonaler Metastasenresektionen ein (Pastorino, et al., 1997; Younes, et al., 2009), so ergeben sich unter den genannten methodischen Einschränkungen klare Hinweise dafür, dass eine geringere Anzahl von Metastasen mit einem verbesserten Überleben verknüpft ist.

5.7.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Resektionsverfahrens

Die Frage nach einer offenen oder thorakoskopischen Resektion mit oder ohne systematische Lymphadenektomie wird kontrovers diskutiert.

Wegen der fehlenden Möglichkeit der Palpation sind die Verfahren bei zentral lokalisierten Herden nicht austauschbar: soll hier eine parenchymsparende, extra-anatomische Resektion durchgeführt werden, ist eine Thorakotomie notwendig.

Der prinzipielle Vorteil thorakoskopischer Verfahren liegt in der (auf den Zugang beschränkten) geringeren Invasivität. Dies führt in der Theorie zu einem geringeren postoperativen Schmerzmittelbedarf und einer schnelleren Rekonvaleszens der Patienten. Bei adäquater perioperativer Schmerz- und Physiotherapie ergeben sich jedoch für keines der Verfahren erhöhte Komplikationsraten (Kondo, et al., 2010).

Ein Diskussionspunkt ist die Frage nach palpatorisch auffindbaren Metastasen, die sich zuvor in der Bildgebung nicht darstellen. Dies ist in mehreren Arbeiten beschrieben, hat jedoch keinen nachweisbaren Effekt auf das Langzeitüberleben (Cerfolio, et al., 2009; Mutsaerts, et al., 2001; Watanabe, et al., 1998). Unter Verwendung aktueller röntgendiagnostischer Technik lässt sich eine höhere Sensitivität der Palpation für das Auffinden von Metastasen nicht mehr durchgehend bestätigen (Nakas, et al., 2009; Schramm, et al.).

Vereinzelt beschrieben sind Impfmetastasen nach thorakoskopischen Operationen, wie auch gehäuftes Auftreten von lokalen Rezidiven (Saisho, et al., 2009; Sartorelli, et al., 1996) Diese Komplikation ist aus Sicht des Autors jedoch durch geeignete Vorsichtsmaßnahmen (siehe 3.2.2.) zu vermeiden.

Bezüglich der onkologischen Radikalität ist, abgesehen von der zentralen extraanatomischen Resektion, im Prinzip jede Variante des „offenen“ Vorgehens auch thorakoskopisch möglich, einschließlich der systematischen Lymphadenektomie. So ist nach Meinung der Autoren die Wahl des Verfahrens in Abhängigkeit von der Expertise des Operateurs frei, bei Beachtung onkologischer Standards ist kein Überlebensvorteil in Abhängigkeit von einem „offenen“ oder thorakoskopischen Vorgehen zu erwarten.

In der Summe ist die die Anwendung der VATS zur Metastasenresektion als geeignet zu betrachten unter der Voraussetzung einer peripheren Lokalisation der Herde und der Beachtung o.g. Vorsichtsmaßnahmen und weist unter diesen Bedingungen in retrospektiven Studien kein schlechteres Langzeitergebnis auf als Resektionen über eine Thorakotomie (Kondo, et al., 2010; Pastorino, et al., 1997).

5.8 Komplikationen

In der vorliegenden Arbeit traten bei insgesamt 125 Eingriffen insgesamt 3 Major Komplikationen auf, die Letalität lag bei 0%. Vergleicht man die großen Übersichtsarbeiten, so liegt die 30-Tage Letalität bei Pastorino et al. (5206 Fälle) bei 1,3%, bei Younes et al. (529 Fälle mit 776 Thorakotomien) bei 0,2% (Pastorino, et al., 1997; Younes, et al., 2009).

Insgesamt ist die Resektion pulmonaler Metastasen somit als sicheres Verfahren zu betrachten, unabhängig von der Wahl des Zugangs. Die im Vergleich zu den Resektionen beim primären Bronchialkarzinom niedrigen Komplikationsraten sind nach Meinung der Autoren einerseits auf die hohe Anzahl extra-anatomischer Wedgeresektionen zurückzuführen, andererseits auf die Tatsache, dass die sonst typischen Co-Morbiditäten des Bronchialkarzinoms (chronisches Emphysem, koronare Herzkrankheit) bei Metastasenresektionen durch die differente Grundkrankheit und durch die vor Metastasenresektion besonders intensive Selektion der Patienten verringert sind.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein 92 Patienten umfassendes Kollektiv analysiert, bei dem im Zeitraum von 1994 bis 2004 an der Klinik für Allgemein- Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Resektionen pulmonaler Metastasen unterschiedlicher Primärtumore durchgeführt wurden.

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung sollten die Fragen geklärt werden, ob das Langzeitüberleben bei dem genannten Patientengut vergleichbar zu dem anderer Untersuchungen war, ob prognostische Faktoren bezüglich des Überlebens herausgearbeitet werden können, und ob die pulmonale Metastasenresektion hinsichtlich der Komplikationen ein sicheres Verfahren darstellt.

Die notwendigen Daten wurden aus den Patientenakten ermittelt, das follow-up über die jeweiligen Hausärzte ermittelt.

Erreicht wurden durch das follow-up insgesamt 83 Patienten (90,2%).

Bezüglich des Überlebens wurden insgesamt 61 R0-resezierte Patienten analysiert, anhand der Primärtumore wurden diese aufgeteilt in Nierenzellkarzinome, Melanome, gastrointestinale Tumoren, mesenchymale Tumoren und sonstige Tumoren.

Das mediane Gesamtüberleben nach R0 Resektion betrug 41,9 Monate, das rezidivfreie Gesamtüberleben 22,5 Monate. Signifikante Überlebensunterschiede fanden sich in Abhängigkeit vom Resektionsstatus und der Entität des Primärtumors. Bezüglich der Dauer des krankheitsfreien Intervalls und der Metastasenzahl fanden sich bei einzelnen Subgruppen, in Abhängigkeit von der Art des Primärtumors, rechnerische Unterschiede bezüglich des Überlebens, nicht jedoch in Bezug auf die Gesamtheit der untersuchten Patienten. Keine Überlebensunterschiede fanden sich im Vergleich des operativen Zugangsweges. Es fanden sich 3 Majorkomplikationen bei 125 Eingriffen und eine 30-Tage Letalität von 0%.

Die Bewertung der genannten Ergebnisse steht unter dem Zeichen des vollständigen Fehlens prospektiv randomisierter Studien zum Vergleich chirurgische versus konservative Behandlung pulmonaler Metastasen, sowie einer prinzipiell hohen Selektion der im Stadium IV operierten Patienten. Unter diesen Einschränkungen sind die Kieler Ergebnisse bezüglich onkologischer Prognose, prognostischen

Faktoren und aufgetretenen Komplikationen gut in die publizierten Ergebnisse anderer Zentren einzuordnen.

Die pulmonale Metastasenresektion stellt unter den genannten Kautelen ein sicheres Verfahren mit einem recht hohen Langzeitüberleben dar. Die Wertigkeit der chirurgischen Therapie kann bei fehlenden Studien mit geeignetem Design zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher beantwortet werden.

7. Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Resektionsausmaß der Lungenmetastase S.13
Tabelle 2: Operativer Zugangsweg zur Metastasenresektion S. 13
Tabelle 3: Seitenbezogenheit des Eingriffs S. 14
Tabelle 4: Anzahl der operativen Eingriffe im Gesamtkollektiv und bei den R0 resezierten Patienten S. 14
Tabelle 5: Primärtumoren der eingeschlossenen Patienten S. 15
Tabelle 6: Resektionsstatus des Primärtumors S. 16
Tabelle 7: Resektionsstatus der Lungenmetastase S. 16
Tabelle 8a: Primärtumoren bei R0 Status bezüglich Primarius und Metastase S. 17
Tabelle 8b: Primärtumoren bei R0 Status – zusammengefasste Gruppen S.17
Tabelle 9 : Primäre Metastasenanzahl S. 18
Tabelle 10: Primär bilaterales Auftreten von Metastasen S. 18
Tabelle 11: Synchrones und metachrones Auftreten von Metastasen S. 19
Tabelle 12: Kumulatives Überleben S. 20
Tabelle 13: Rezidivfreies Überleben S. 21
Tabelle 14: Überleben und Resektionsstatus S. 22
Tabelle 15: Überleben und Rezidiv-OP S. 23
Tabelle 16: Überleben und Tumorentität S. 24
Tabelle 17a: Überleben und krankheitsfreies Intervall S. 25
Tabelle 17b: Gastrointestinale Tumore: Überleben und DFI S. 26
Tabelle 18a: Überleben und Metastasenzahl S. 27
Tabelle 18b: Hypernephrom, Überleben und Metastasenzahl S. 28
Tabelle 18c: Colorektales Karzinom, Überleben und Metastasenzahl S. 29
Tabelle 18d: Melanom, Überleben und Metastasenzahl S. 29
Tabelle 19: Überleben und Resektionsverfahren S. 30
Tabelle 20a: Postoperative Komplikationen S.31
Tabelle 20b: Major – Komplikationen S. 31
Tabelle 20c: Minor – Komplikationen S. 31

Diagramm 1: Krankheitsfreies Intervall und Tumorentität S. 19
Diagramm 2: Kumulatives Überleben S. 20
Diagramm 3: Rezidivfreies Überleben S. 21
Diagramm 4: Überleben und Resektionsstatus S. 22
Diagramm 5: Überleben und Rezidiv-OP S. 23
Diagramm 6: Überleben und Tumorentität S. 24
Diagramm 7a: Überleben und krankheitsfreies Intervall S. 25
Diagramm 7b: Colorektale Karzinome: Überleben und DFI S. 26
Diagramm 8a: Überleben und Metastasenzahl S. 27
Diagramm 8b: Hypernephrom, Überleben und Metastasenzahl S. 28
Diagramm 8c: Gastrointestinale Tumore, Überleben und Metastasenzahl S. 28
Diagramm 8d: Melanom, Überleben und Metastasenzahl S. 29
Diagramm 9: Überleben und Resektionsverfahren S. 30

8. Literaturverzeichnis

Barney J.J., (1945): A twelve-year cure following nephrectomy for adenocarcinoma and lobectomy for solitary metastasis. Trans Am Assoc Genitourin Surg 37, 189-191

Brunelli A., (2008): Stair-climbing test and lung surgery. Back to the future. Respiration 75, 372-373

Cerfolio R.J., McCarty T., Bryant A.S., (2009): Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. Eur J Cardiothorac Surg 35, 786-791; discussion 791

Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald I.C., (2002): Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nat Rev Cancer 2, 563-572

Chen F., Miyahara R., Bando T., Okubo K., Watanabe K., Nakayama T., Toguchida J. ,Date H., (2009): Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with osteosarcoma of the extremities. Interact Cardiovasc Thorac Surg 9, 649-653

Fidler I.J., (2003): The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. Nat Rev Cancer 3, 453-458

Garcia Franco C.E., Torre W., Tamura A., Guillen-Grima F., San-Julian M., Martin-Algarra S. ,Pardo F.J., (2010): Long-term results after resection for bone sarcoma pulmonary metastases. Eur J Cardiothorac Surg 37, 1205-1208

Glasziou P., Chalmers I., Rawlins M. ,McCulloch P., (2007): When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 334, 349-351

Gupta G.P., Nguyen D.X., Chiang A.C., Bos P.D., Kim J.Y., Nadal C., Gomis R.R., Manova-Todorova K. ,Massague J., (2007): Mediators of vascular remodelling co-opted for sequential steps in lung metastasis. Nature 446, 765-770

Headrick J.R., Miller D.L., Nagorney D.M., Allen M.S., Deschamps C., Trastek V.F. ,Pairolero P.C., (2001): Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. Ann Thorac Surg 71, 975-979; discussion 979-980

Iizasa T., Suzuki M., Yoshida S., Motohashi S., Yasufuku K., Iyoda A., Shibuya K., Hiroshima K., Nakatani Y. ,Fujisawa T., (2006): Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. Ann Thorac Surg 82, 254-260

Inoue M., Ohta M., Iuchi K., Matsumura A., Ideguchi K., Yasumitsu T., Nakagawa K., Fukuhara K., Maeda H., Takeda S., Minami M., Ohno Y., Matsuda H., (2004): Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg 78, 238-244

Kanzaki R., Higashiyama M., Fujiwara A., Tokunaga T., Maeda J., Okami J., Nishimura K., Kodama K., (2010): Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. Eur J Cardiothorac Surg, 167-172

Kondo R., Hamanaka K., Kawakami S., Eguchi T., Saito G., Hyougotani A., Shiina T., Kurai M., Yoshida K., (2010): Benefits of video-assisted thoracic surgery for repeated pulmonary metastasectomy. Gen Thorac Cardiovasc Surg 58, 516-523

Kurschat P. ,Mauch C., (2000): Mechanisms of metastasis. Clin Exp Dermatol 25, 482-489

Landes U., Robert J., Perneger T., Mentha G., Ott V., Morel P., Gervaz P., (2010): Predicting survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: previous liver metastases matter. BMC Surg 10-17

Lee W.S., Yun S.H., Chun H.K., Lee W.Y., Yun H.R., Kim J., Kim K. ,Shim Y.M., (2007): Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. Int J Colorectal Dis 22, 699-704

Leo F., Cagini L., Rocmans P., Cappello M., Geel A.N., Maggi G., Goldstraw P., Pastorino U., (2000): Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? Br J Cancer 83, 569-572

Logan-Collins J.M., Lowy A.M., Robinson-Smith T.M., Kumar S., Sussman J.J., James L.E., Ahmad S.A., (2008): VEGF expression predicts survival in patients with peritoneal surface metastases from mucinous adenocarcinoma of the appendix and colon. Ann Surg Oncol 15, 738-744

Maeda R., Isowa N., Onuma H., Miura H., Harada T., Touge H., Tokuyasu H. ,Kawasaki Y., (2009): Pulmonary resection for metastases from colorectal carcinoma. Interact Cardiovasc Thorac Surg 9, 640-644

Melloni G., Doglioni C., Bandiera A., Carretta A., Ciriaco P., Arrigoni G. ,Zannini P., (2006): Prognostic factors and analysis of microsatellite instability in resected pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg 81, 2008-2013

Moore K.H. ,McCaughan B.C., (2001): Surgical resection for pulmonary metastases from colorectal cancer. ANZ J Surg 71, 143-146

Mutsaerts E.L., Zoetmulder F.A., Meijer S., Baas P., Hart A.A. ,Rutgers E.J., (2001): Outcome of thoracoscopic pulmonary metastasectomy evaluated by confirmatory thoracotomy. Ann Thorac Surg 72, 230-233

Nakas A., Klimatsidas M.N., Entwisle J., Martin-Ucar A.E. ,Waller D.A., (2009): Video-assisted versus open pulmonary metastasectomy: the surgeon's finger or the radiologist's eye? Eur J Cardiothorac Surg 36, 469-474

Pastorino U., Buyse M., Friedel G., Ginsberg R.J., Girard P., Goldstraw P., Johnston M., McCormack P., Pass H. ,Putnam J.B., (1997): Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. J Thorac Cardiovasc Surg 113, 37-49

Petersen R.P., Hanish S.I., Haney J.C., Miller C.C., 3rd, Burfeind W.R., Jr., Tyler D.S., Seigler H.F., Wolfe W., D'Amico T.A., Harpole D.H., Jr., (2007): Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. J Thorac Cardiovasc Surg 133, 104-110

Pfannschmidt J., Dienemann H., Hoffmann H., (2007): Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. Ann Thorac Surg 84, 324-338

Pfannschmidt J., Klode J., Muley T., Dienemann H., Hoffmann H., (2006): Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients. Thorac Cardiovasc Surg 54, 489-492

Pfannschmidt J., Muley T., Hoffmann H., Dienemann H., (2003): Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 126, 732-739

Piltz S., Meimarakis G., Wichmann M.W., Hatz R., Schildberg F.W., Fuerst H., (2002): Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. Ann Thorac Surg 73, 1082-1087

Rena O., Casadio C., Viano F., Cristofori R., Ruffini E., Filosso P.L. ,Maggi G., (2002): Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 21, 906-912

Saisho S., Nakata M., Sawada S., Yamashita M., Saeki H., Kurita A. ,Takashima S., (2009): Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary metastases: 11-years of experience. Surg Endosc 23, 55-61

Saito Y., Omiya H., Kohno K., Kobayashi T., Itoi K., Teramachi M., Sasaki M., Suzuki H., Takao H. ,Nakade M., (2002): Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. J Thorac Cardiovasc Surg 124, 1007-1013

Salat A., Murabito M., Groeger A., Staffen A., Muller M.R., (1998): Significant extension of survival by complete resection of isolated lung metastases after breast carcinoma. Chirurg 69, 735-740

Sardenberg R.A., Figueiredo L.P., Haddad F.J., Gross J.L. ,Younes R.N., (2010): Pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas. Clinics (Sao Paulo) 65, 871-876

Sartorelli K.H., Partrick D., Meagher D.P., Jr., (1996): Port-site recurrence after thoracoscopic resection of pulmonary metastasis owing to osteogenic sarcoma. J Pediatr Surg 31, 1443-1444

Schirren J., Krysa S., Bulzebruck H., Zweibarth A., Schneider P., Drings P., Vogt-Moykopf I., (1995): Results of surgical treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas. Recent Results Cancer Res 138, 123-138

Schramm A., Wormanns D., Leschber G. ,Merk J., (2011) Reliability of a computer-aided detection system in detecting lung metastases compared to manual palpation during surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 12, 20-23

Shiono S., Ishii G., Nagai K., Yoshida J., Nishimura M., Murata Y., Tsuta K., Nishiwaki Y., Kodama T. ,Ochiai A., (2005): Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. Ann Thorac Surg 79, 278-282

Steeg P.S., (2006): Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. Nat Med 12, 895-904

Treasure T., (2008): Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: weak evidence and no randomised trials. Eur J Cardiothorac Surg 33, 300-302

Watanabe I., Arai T., Ono M., Sugito M., Kawashima K., Ito M., Nagai K., Saito N., (2003): Prognostic factors in resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer. Br J Surg 90, 1436-1440

Watanabe M., Deguchi H., Sato M., Ozeki Y., Tanaka S., Izumi Y., Kobayashi K., (1998): Midterm results of thoracoscopic surgery for pulmonary metastases especially from colorectal cancers. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 8, 195-200

Welter S., Jacobs J., Krbek T., Poettgen C. ,Stamatis G., (2007): Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. Eur J Cardiothorac Surg 31, 167-172

Younes R.N., Gross J.L., Deheinzelin D., (2002): Surgical resection of unilateral lung metastases: is bilateral thoracotomy necessary? World J Surg 26, 1112-1116

Younes R.N., Gross J.L., Taira A.M., Martins A.A., Neves G.S., (2009): Surgical resection of lung metastases: results from 529 patients. Clinics (Sao Paulo) 64, 535-541

Zink S., Kayser G., Gabius H.J., Kayser K., (2001): Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. Eur J Cardiothorac Surg 19, 908-913

9. Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Abteilung für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schlewig Holstein, Campus Kiel.
Für die Überlassung des Themas danke ich meinem Doktorvater

Herrn Privat Dozent Dr. med. Roland Kurdow,

Chefarzt der Abteilung für Chirurgie, Viszeral- und Thoraxchirurgie des St.Marien Hospitals Lünen und Lehrbeauftragtem des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel.
Dabei bedanke ich mich insbesondere sehr herzlich für seine außerordentliche, permanente Hilfsbereitschaft und sein großes Maß an Geduld.

Darüber hinaus bedanke ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern, die mir die Ausführung dieses schönen Berufs überhaupt erst ermöglicht haben sowie bei meinem Bruder für seinen berufsfremden Blick auf diese Arbeit.
Des Weiteren bedanke ich mich bei meinem Studienfreund Dr. med. Martin Henning für seine Unterstützung.

10. Lebenslauf

Name:	Susanne Arlette Angel
Geburtsdatum:	07.09.1980
Geburtsort:	Viersen

Schulbildung:

1986 - 1990:	Katholische Grundschule Untereicken, Mönchengladbach
1990 – 1999:	Bischöfliche Marienschule, Mönchengladbach

Studium:

2000 – 2002:	Semmelweis Universität Budapest, Ungarn
2002:	Ärztliche Vorprüfung
2002 – 2007:	Christian Albrechts Universität zu Kiel
2003:	1. Staatsexamen
2006:	2. Staatsexamen
2007:	3. Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit:

2007 – 2010:	Assistenzärztin in der Abteilung für Augenheilkunde der Universitätsklinik Kiel bei Professor J. Roider
Seit 2010:	Assistenzärztin in der Abteilung für Augenheilkunde der Asklepios Klinik Nord, Hamburg bei Professor W. Wiegand