

Aus der Chirurgischen Klinik I
Klinikum Ingolstadt
Chefarzt: Prof. Dr. med. M. Linder

**Interne Qualitätskontrolle bei den
an einem Bronchialkarzinom operierten
Patienten der Chirurgischen Klinik I
des Klinikum Ingolstadt von 1985 bis 1994**

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
An der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Tatjana Weimann
aus
München

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. M. Linder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. O. Thetter

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: Dr. E. Brunner

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. hc. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 08.05.2003

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1. EINLEITUNG	1
2. ALLGEMEIN - PATIENTENAUSWAHL UND METHODEN	2
2.1 Patientenselektion.....	2
2.2 Methoden	5
2.3 Statistische Auswertung.....	5
3. ERGEBNISSE DER THESENAUSWERTUNG	6
3.1 Überlebensrate.....	6
3.1.1 Das Stadium beeinflusst die Überlebensrate	6
3.1.2 Einfluss der Tumorausdehnung auf die Überlebensrate	8
3.1.3 Patienten ohne Lymphknotenbefall überleben länger als Patienten mit Lymphknotenbefall	9
3.1.4 Adenokarzinome haben im Stadium I und II keine schlechtere Prognose als Plattenepithelkarzinome	9
3.1.5 Überlebensrate bei nicht kleinzelligem Karzinom ist höher als bei kleinzelligem Bronchialkarzinom	11
3.1.6 Resektionsausmaß hat Einfluss auf Überlebensrate	11
3.1.7 R-Klassifikation beeinflusst Überlebensrate	14
3.1.8 Kein Einfluss des Differenzierungsgrades auf Überlebensrate	15
3.2 Vergleich Männer und Frauen	16
3.2.1 Frauen werden nicht anders behandelt als Männer bei gleichem Stadium	16
3.2.1.1 Altersverteilung bei Operation.....	17
3.2.1.2 Histologische Verteilung.....	17
3.2.1.3 Nikotinkonsum	18
3.2.1.4 Verteilung der Tumore	18
3.2.1.5 Stadienverteilung	19
3.2.1.6 Symptome bei Aufnahme.....	20
3.2.1.7 Vorerkrankungen	20

INHALTSVERZEICHNIS

3.2.1.8	Voruntersuchungen	21
3.2.1.9	Resektionsausmaß.....	21
3.2.1.10	Postoperativer Verlauf	21
3.2.1.11	Adjuvante Therapie	22
3.2.2	Frauen haben höhere Überlebensrate als Männer	23
3.2.3	Todesursache in der Regel Tumor bedingt	23
3.3	Lebensqualität	24
3.3.1	Postoperative Lebensqualität ist abhängig vom Resektionsausmaß und Stadium	25
3.3.1.1	Zusammenhang zwischen Tumorresektion und Aktivität	25
3.3.1.2	Zusammenhang zwischen Tumorresektion und Wohlbefinden.....	26
3.3.1.3	Zusammenhang zwischen Stadium und Aktivität	27
3.3.1.4	Zusammenhang zwischen Stadium und Wohlbefinden	27
3.3.2	Postoperative Lebensqualität ist abhängig vom Auftreten von Metastasen.....	28
3.3.2.1	Zusammenhang zwischen Metastasen und Aktivität	28
3.3.2.2	Zusammenhang zwischen Metastasen und Wohlbefinden	29
3.4.	Symptome	30
3.4.1	Symptome sind abhängig vom Sitz des Tumors	30
3.4.2	Symptome sind weniger abhängig vom Stadium	31
3.5	Vorerkrankungen	31
3.6	Risikofaktoren	31
3.6.1	Einfluss der Risikofaktoren auf Symptome.....	32
3.6.2	Rauchen.....	32
3.6.3	Chronische Bronchitis	32
3.6.4	Vorerkrankungen der Lunge	32
3.6.5	Berufsbelastung	32
3.6.6	Familiäre Karzinombelastung	33
3.7	Präoperative Komplikationen	33
3.7.1	Einfluss der präoperativen Komplikationen auf postoperative Komplikationen.....	34
3.7.2	Obstruktive Pneumonie und Atelektase	34
3.7.3	Pleuraerguß und Pleuritis carcinomatosa	34
3.7.4	Pleuraempyem	34
3.7.5	Präoperative Blutung	35
3.7.6	Rekurrensparese	35

INHALTSVERZEICHNIS

3.7.7	Phrenikusparese und Vena cava Kompressionssyndrom	35
3.8	R-Klassifikation beeinflusst Metastasen im Verlauf	35
3.9	Zugang	36
3.9.1	Der Zugang ist von der Lokalisation abhängig	36
3.9.2	Der Zugang beeinflusst die Komplikationsrate nicht	36
3.10	Postoperative Komplikationen	36
3.10.1	Pneumonie	36
3.10.2	Atelektasen	37
3.10.3	Bronchusstumpfinsuffizienz und bronchopleurale Fistel	37
3.10.4	Postoperative Blutung	38
3.10.5	Lungenembolie	38
3.10.6	Thoraxwandabszess	38
3.11	Rethorakotomie	38
3.12	Perioperative Letalität	39
4. DISKUSSION, BEWERTUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN		40
4.1	Überlebensrate	40
4.1.1	Stadium, Tumorausdehnung und Lymphknotenstatus beeinflussen die Überlebensrate	40
4.1.2	Adenokarzinome haben im Stadium I und II keine schlechtere Prognose als Plattenepithelkarzinome	41
4.1.3	Überlebensrate bei nicht kleinzelligem Karzinom ist nicht höher als bei kleinzelligem Bronchialkarzinom	42
4.1.4	Resektionsausmaß hat Einfluss auf Überlebensrate	43
4.1.5	Kein Einfluss des Differenzierungsgrades auf Überlebensrate	44
4.2	Vergleich Männer / Frauen	44
4.2.1	Männer werden nicht anders behandelt als Frauen	44
4.2.1.1	Altersverteilung bei der Operation	44
4.2.1.2	Nikotinkonsum	44
4.2.1.3	Stadienverteilung	45
4.2.2	Frauen haben bessere Prognose als Männer	45
4.2.3	Todesursache in der Regel Tumor bedingt	45
4.3	Lebensqualität	45
4.4.	Symptome sind weniger abhängig vom Stadium	46
4.5	Chronische Bronchitis	47
4.6	Präoperative Komplikationen	47
4.7	R-Klassifikation beeinflusst Metastasen im Verlauf	47

INHALTSVERZEICHNIS

4.8	Ergebnisse im internationalen Vergleich	47
4.8.1	Überlebensrate am Klinikum Ingolstadt entspricht internationalen Ergebnissen	47
4.8.2	Komplikationsrate entspricht internationalen Ergebnissen	50
4.8.3	Perioperative Letalität entspricht internationalen Ergebnissen	51
5.	ZUSAMMENFASSUNG DEUTSCH / ENGLISCH	53
	Literaturverzeichnis	56
	Anhang	59
1	Muster eines Fragebogens an die Hausärzte.....	60
2	Muster eines Merkmalerhebungsbogens.....	62
3	Statistische Berechnungen	70
3.1	Überlebensrate	70
3.2	Vergleich Männer und Frauen	95
3.3	Lebensqualität	104
3.4	Verschiedenes	110
	Lebenslauf	112
	Danksagung	114

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung	Seite
3-1 Kaplan-Meier Überlebenskurven für die Patienten in den unterschiedlichen Stadien	7
3-2 Kaplan Meier Überlebenskurven für Patienten mit mediastinaler Lymphknotendisektion in den unterschiedlichen Stadien	7
3-3 Kaplan-Meier Überlebenskurven für unterschiedliche Tumorausdehnungen	8
3-4 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Patienten mit und ohne Lymphknotenbefall	9
3-5 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Plattenepithel- versus Adenokarzinome	10
3-6 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Plattenepithel- versus Adenokarzinome im Stadium I	10
3-7 Kaplan-Meier Überlebenskurven für kleinzellige versus nicht-kleinzellige Karzinome	11
3-8 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Patienten mit Lobektomie versus Bilobektomie und Pneumonektomie	13
3-9 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Patienten mit versus ohne tumorfreiem Resektatrand	14
3-10 Kaplan-Meier Überlebenskurven für die verschiedenen Differenzierungsgrade	15
3-11 Histologische Verteilung der Tumore	18
3-12 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Männer versus Frauen	23
3-13 Todesursachen differenziert nach Geschlecht	24
3-14 Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Wohlbefinden	25
3-15 Zusammenhang zwischen Tumorresektion und körperlicher Aktivität	26
3-16 Zusammenhang zwischen Tumorresektion und Wohlbefinden	26
3-17 Zusammenhang zwischen Stadium und Aktivität	27
3-18 Zusammenhang zwischen Stadium und Wohlbefinden	28
3-19 Zusammenhang zwischen Metastasen und Aktivität	29
3-20 Zusammenhang zwischen Metastasen und Wohlbefinden	29
3-21 Zusammenhang zwischen Symptomen und Sitz des Tumors	30
3-22 Zusammenhang zwischen Symptomen und dem Tumorstadium	31

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle		Seite
2-1	TNM-Klassifikation	3
2-2	Stadieneinteilung unter Berücksichtigung von T, N und M (UICC 1987)	4
2-3	Tumordifferenzierungsgrad	4
3-1	Überleben nach Art der Resektion	13
3-2	Vergleich Männer / Frauen	16
3-3	Altersverteilung	17
3-4	Histologische Verteilung der Tumore	17
3-5	Verteilung der Karzinome nach Nikotinkonsum und Geschlecht	18
3-6	Lokalisation der Tumore	19
3-7	Verteilung der Stadien	20
3-8	Postoperative Komplikationen im Vergleich Männer / Frauen	22
3-9	Verteilung der postoperativen Komplikationen und der 30Tage-Letalität	39
4-1	Anzahl der Lymphknotendissektionen	41
4-2	Unterschiede zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen	42
4-3	Stadienverteilung Nicht-Kleinzeller / Kleinzeller	43
4-4	Überlebensraten in verschiedenen Studien	50
4-5	Komplikationsrate und Letalität verschiedener Studien	51

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

(alphabetisch geordnet)

Abk.	Bedeutung
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
BMDP	BMDP Statistical Software Inc., 12121 Wilshire Blvd, Suite 300, Los Angeles, CA 90025 USA
BC	Bronchialkarzinom
c	Präfix zur Klassifikation bösartiger Tumoren, die prätherapeutisch anhand klinischer Befunde vorgenommen wurde
Ca	Karzinom
CT	Computertomographie
EDA	Explorative Datenanalyse
G	Grading = Tumordifferenzierungsgrad, vgl. Tabelle 2-3, , S. 4
Lk	Lymphknoten
M	Metastasen, Kategorie zur Klassifikation bösartiger Tumoren
N	Regionäre Lymphknoten, Nodules; Kategorie zur Klassifikation bösartiger Tumoren
n	Anzahl Patienten
ns	Nicht signifikant
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
p	Präfix zur Klassifikation bösartiger Tumoren, die postoperativ anhand von am histopathologischen Präparat erhobenen Kriterien vorgenommen wurde
pTNM	Postoperative histopathologische Tumorstadieneinteilung, die Kategorien pT, pN und pM entsprechen den Kategorien T,N und M
p-Wert	Bezeichnet einen errechneten Wert, der die statistisch Wahrscheinlichkeit ausdrückt, mit der Variablen ein Ergebnis beeinflussen
R	Resektatrand
SCLC	Small Cell Lung Cancer, kleinzelliges Bronchialkarzinom
T	Primärtumor, Kategorie zur Klassifikation bösartiger Tumoren
Tis	Tumor in situ, vgl. Tabelle 2-1, S. 2
TMN	Klinische TMN-Klassifikation, vgl. Tabelle 2.1, S.3
UICC	Union International Contre le Cancer
VC	Vitalkapazität
WHO	World Health Organisation

1. EINLEITUNG

Bronchialkarzinome sind die häufigste Todesursache bösartiger Neubildungen bei Männern; bei Frauen immerhin die dritthäufigste nach Brust- und Kolonkarzinomen. Allein 1995 starben in Deutschland 28.887 Männer und 8.260 Frauen an Lungenkrebs [Statistisches Bundesamt, 1989]. Bei keiner anderen bösartigen Neubildung könnten nach herrschender Meinung so viele Todesfälle jedoch durch wirksame Prävention verhindert werden.

Für die Prognose des Bronchialkarzinoms sind neben der histologischen Unterscheidung in kleinzelliges und nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom die Lage des Primärtumors und seine Beziehung zu den Nachbarorganen von Bedeutung.

Mit der Weiterentwicklung der Medizin, der Technik und neuer Medikamente änderten sich die Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Tumoren der Lunge. Allein in den letzten zehn Jahren wurde in diesen Bereichen so viel entwickelt, dass z.B. das Tumorzentrum München seine Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Bronchialkarzinoms zweimal völlig neu überarbeitete.

Qualitätskontrolle nimmt in allen Bereichen einen immer größeren Raum ein. Auch die Medizin stellt sich diesen Ansprüchen und überprüft nicht nur die Arzneimitteltherapie, sondern in steigendem Umfang auch andere Therapiekonzepte. So ist das Wort Qualitätsmanagement auch in Krankenhäusern ein häufig gebrauchter Begriff, und Abteilungen werden zertifiziert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Qualitätskontrollen bei den Patienten durchgeführt, die im Klinikum Ingolstadt an einem Bronchialkarzinom operiert wurden. Seit 1985 werden diese Operationen im Klinikum Ingolstadt in steigendem Umfang durchgeführt. 1985 wurden 16 Patienten operiert, 1994 waren es bereits 26, im Jahre 1999 dann 33 und 2001 35 Patienten.

Ziel der Studie ist es, die Ergebnisse der Bronchialkarzinomtherapie in Bezug auf Überlebensrate, Lebensqualität und Komplikationen zu erfassen. Außerdem wird untersucht, ob es Unterschiede in den Voraussetzungen, der Behandlung und dem Operationsergebnis bei Männern und Frauen gibt und welche Parameter die Ergebnisse beeinflussen. Um eine Aussage über die Qualität der Therapieerfolge machen zu können, ist es notwendig, die Ergebnisse mit anderen internationalen Studien zu vergleichen. Nur hierdurch kann die Qualität der Behandlung gesichert und kontinuierlich verbessert werden.

2. ALLGEMEIN - MATERIAL UND METHODEN

Für die Studie wurden die Patienten wie folgt ausgewählt und die Daten ausgewertet:

2.1 Patientenselektion

Am Klinikum Ingolstadt wurden in den 10 Jahren von Januar 1985 bis Dezember 1994 insgesamt 167 Patienten an einem Bronchialkarzinom operiert. Davon waren 134 Männer und 33 Frauen im Alter von 39 bis 80 Jahren, der Median betrug 62 Jahre. Die histologische Klassifikation wurde entsprechend der WHO [The World Health Organization Histological Typing of Lung Tumors, 1982] vorgenommen, die Einteilung der Stadien erfolgte unter Berücksichtigung von T, N und M nach der UICC 1987 [Hermanek/Sobin, 1992].

Aus der Berechnung der Überlebenszeit wurden sowohl Patienten herausgenommen, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation verstarben, als auch Patienten, bei denen der Eingriff als Probethorakotomie beendet wurde. Außerdem wurden Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom ausgeschlossen. Somit blieben für diese Fragestellung 120 Patienten. Für bestimmte andere Fragestellungen wurden die Daten aller 167 Patienten ausgewertet. Dies ist im Folgenden explizit aufgeführt.

Da bei 91 Patienten keine systematische Lymphknotendissektion durchgeführt wurde, wurden für die Beurteilung des Lymphknotenbefalls neben histologischen auch klinische Kriterien berücksichtigt.

Tabelle 2-1 TNM-Klassifikation

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausdehnung - Tumor > 3 cm in größter Ausdehnung - Tumor mit Befall des Hauptbronchus, > 2 cm distal der Carina - Tumor infiltriert viszerale Pleura - Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis Hilus, nicht total
T3	- Tumor jeder Größe, der Thoraxwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura oder parietales Perikard infiltriert - Tumor < 2 cm an Carina lokalisiert ohne Infiltration der Carina selbst - Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	- Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina - Maligner Pleuraerguß
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknotenmetastasen können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Ipsilaterale peribronchiale und / oder ipsilaterale hiläre LK- Metastasen
N2	Ipsilaterale mediastinale und / oder subcarinale LK- Metastasen
N3	Kontralaterale hiläre oder mediastinale oder jede Skalenus- oder subklavikuläre LK- Metastasen
M	Metastasen
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Table 2-2 Stadieneinteilung unter Berücksichtigung von T, N, und M (UICC 1987)

Bezeichnung	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Metastasen
Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome			
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIB	Jedes T	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
Kleinzelliges Bronchialkarzinom			
Very Limited Disease	T1, T2	N0	M0
Limited Disease	Jedes T	Jedes N	M0
Extensive Disease	Jedes T	Jedes N	M1

Table 2-3 Tumordifferenzierungsgrad

G	Differenzierungsgrad
G1	Gut differenzierter Tumor
G2	Mäßig differenzierter Tumor
G3	Schlecht differenzierter Tumor
G4	Nicht differenzierter Tumor

2.2 Methoden

Die Daten der operierten Patienten wurden anhand der Operationsbücher aus den entsprechenden Jahren ermittelt. Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten, die z.B. wegen Lungenmetastasen oder Tuberkulose und nicht wegen eines primären Bronchialkarzinoms an der Lunge operiert wurden. Die Krankenakte jedes einzelnen Patienten wurde anhand eines detaillierten Fragebogens (siehe Anhang) ausgewertet. Außerdem wurden Fragebögen an die Hausärzte der Patienten verschickt mit Fragen nach dem Überleben bzw. Todesdatum und Todesursache sowie überwiegender Aktivität und Wohlbefinden. Von allen operierten Patienten konnte die Statusmeldung und ggf. das Todesdatum ermittelt werden, so dass aus diesem Grund kein Patient von der Studie ausgeschlossen werden musste.

2.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in Microsoft Access 2000 verwaltet. Graphiken wurden in Excel 2000 erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der BMDP Statistical Software 1993 und dem EDA Statistik Programm. Vergleiche zwischen zwei Gruppen erfolgte durch den Logrank-Test, den χ^2 -Test von Pearson und Fischer's exact two-tailed probability. Die Überlebensraten wurden nach Kaplan-Meier berechnet. Bei p-Werten $< 0,05$ wurden die Unterschiede als statistisch signifikant bezeichnet.

3. ERGEBNISSE DER THESENAUSWERTUNG

Zunächst wurde untersucht, ob die Kriterien, die zur Abschätzung der Prognose entwickelt wurden, auch bei den im Klinikum Ingolstadt operierten Patienten zutreffen. Dazu gehören unter anderem die TNM-Klassifikation, die Histologie und die Stadieneinteilung. Besonders letztere ist aufgrund neuerer Erkenntnisse Änderungen unterworfen. Außerdem werden die Ergebnisse durch die Alters- und Geschlechterverteilung, Radikalität, Serumwerte und weitere Faktoren beeinflusst [Suzuki et al., 1999]. Eine genaue Abgrenzung ist daher für die Vergleichbarkeit verschiedener Studien unerlässlich.

3.1 Überlebensrate

Zur Berechnung der Überlebensrate wurden wie in den meisten internationalen Studien folgende Patienten ausgeschlossen:

- Eingriff endet als Probethorakotomie. Dies betraf 21 Patienten ($21/167=0,13$), zwei starben perioperativ und einer hatte ein kleinzelliges Karzinom.
- Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Operation trat bei 15 Patienten ($15/167=0,09$) ein.
- Ein kleinzelliges Karzinom hatten 13 Patienten.

Nachdem bei einem Mann histologisch kein Tumornachweis geführt werden und damit keine Stadieneinteilung vorgenommen werden konnte, verblieben 120 Patienten, 95 Männer und 25 Frauen, die zur Berechnung der Überlebenszeit herangezogen wurden.

3.1.1 Das Stadium beeinflusst die Überlebensrate

Von den 56 Patienten mit einem Bronchialkarzinom im Stadium I überlebten 64% fünf Jahre (vgl. Abb. 3.1). Der Unterschied zu den 25 im Stadium II operierten Patienten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 20% ist signifikant ($p > 0,00$). Im Stadium IIIA nahm die 5-Jahresüberlebensrate mit 3 von 24 erwartungsgemäß weiter ab, der Unterschied zum Stadium II ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,8$).

Wenn man nur die Patienten in die Berechnung einbezieht, bei denen eine systematische mediastinale Lymphknotendissektion durchgeführt wurde, ergeben sich höhere 5-Jahresüberlebensraten: Im Stadium I 66% von 21, im Stadium II 29% von 14 und im Stadium IIIA überlebten zwei von 19 bei Studienabschluss schon mehr als sieben Jahre (vgl. Abb. 3.2).

Abbildung 3-1 Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Patienten in den unterschiedlichen Stadien

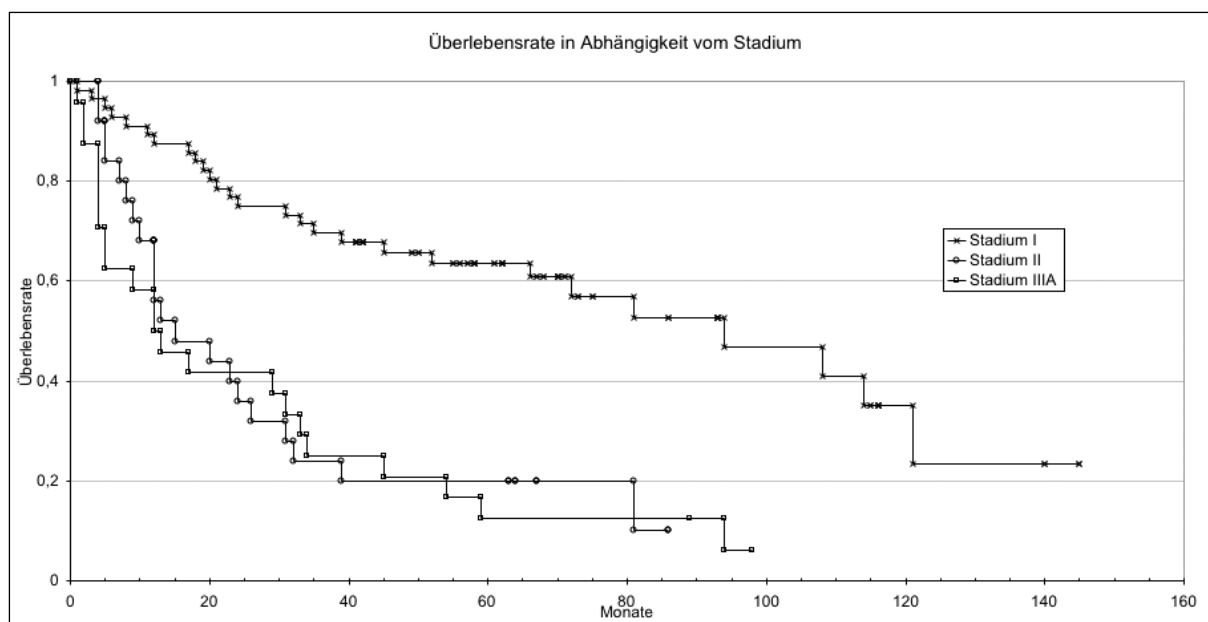
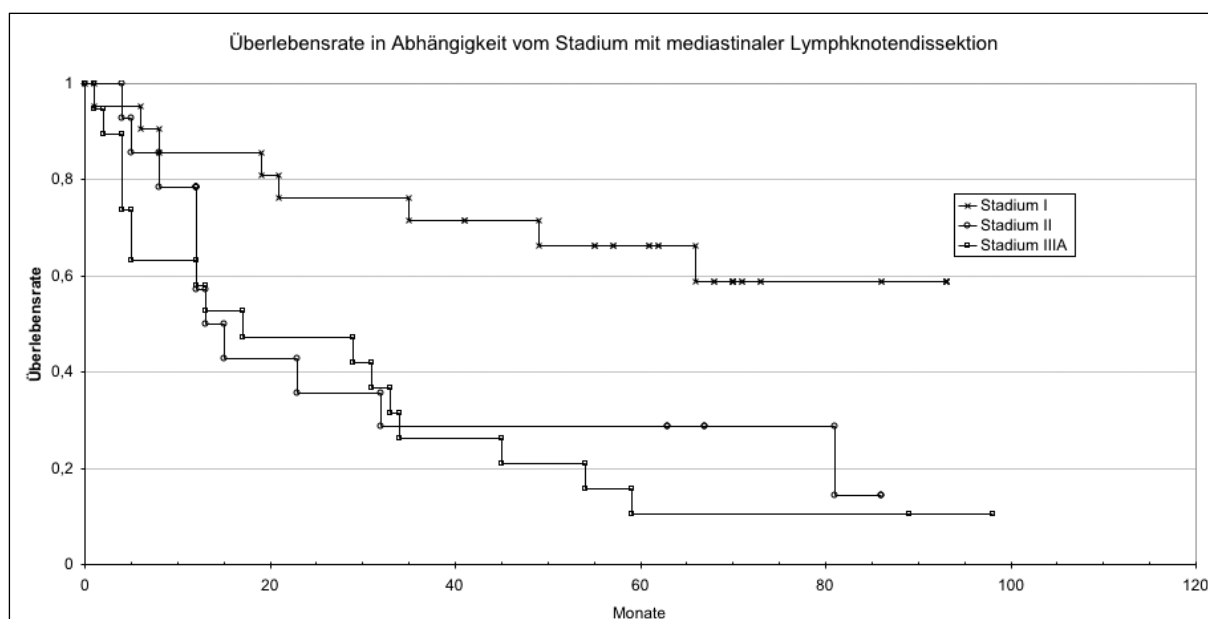


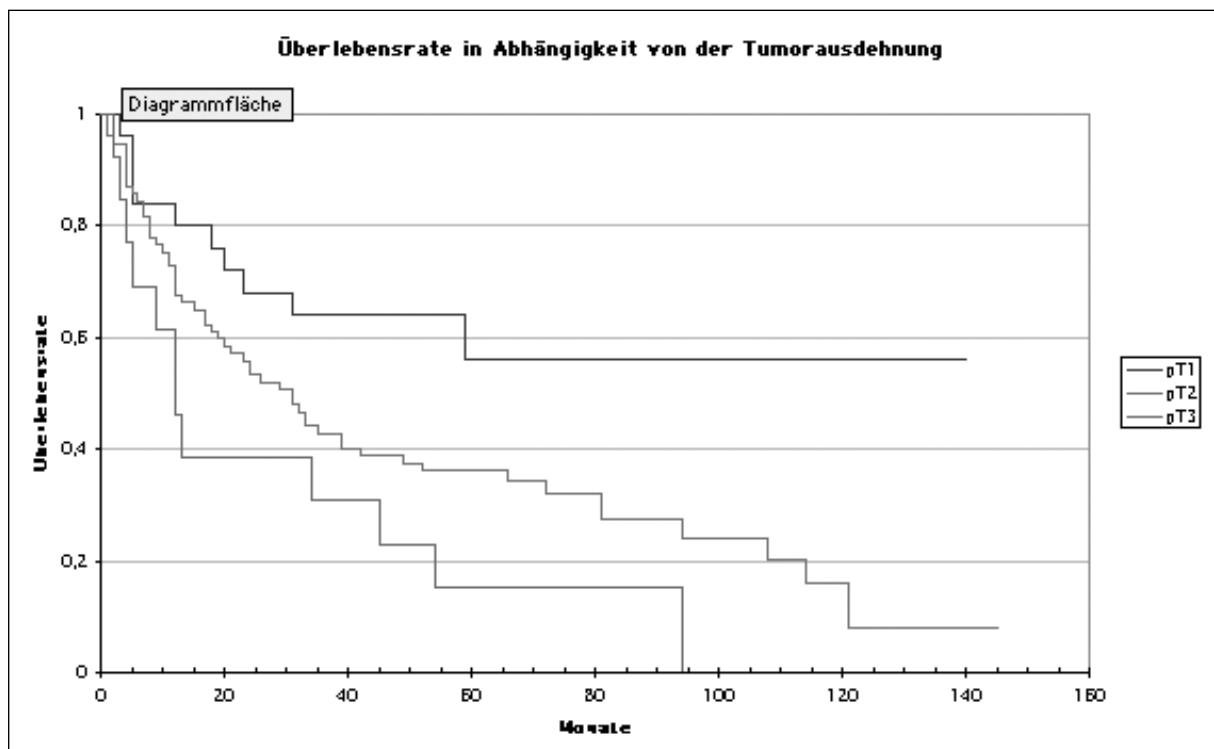
Abbildung 3-2 Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patienten mit mediastinaler Lymphknotendisektion in den unterschiedlichen Stadien



3.1.2 Einfluss der Tumorausdehnung auf die Überlebensrate

Auch die Tumorausdehnung allein hat einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate ($p > 0,00$). Von den 25 Patienten mit einem Tumor entsprechend der Tumorausdehnung pT1 überlebten 56% fünf Jahre. Bei Patienten mit einem pT2-Tumor waren es 36% von 77, bei einer Tumorausdehnung entsprechend pT3 waren es nur noch zwei von 13 (vgl. Abb. 3.3). Alle vier Patienten mit einem pT4 Tumor starben innerhalb des ersten Jahres nach der Operation. Bei Vergleichen innerhalb der T-Klassifikation ist der Unterschied zwischen pT1 und pT2 signifikant ($p = 0,03$), nicht jedoch der zwischen pT2 und pT3 ($p = 0,1$).

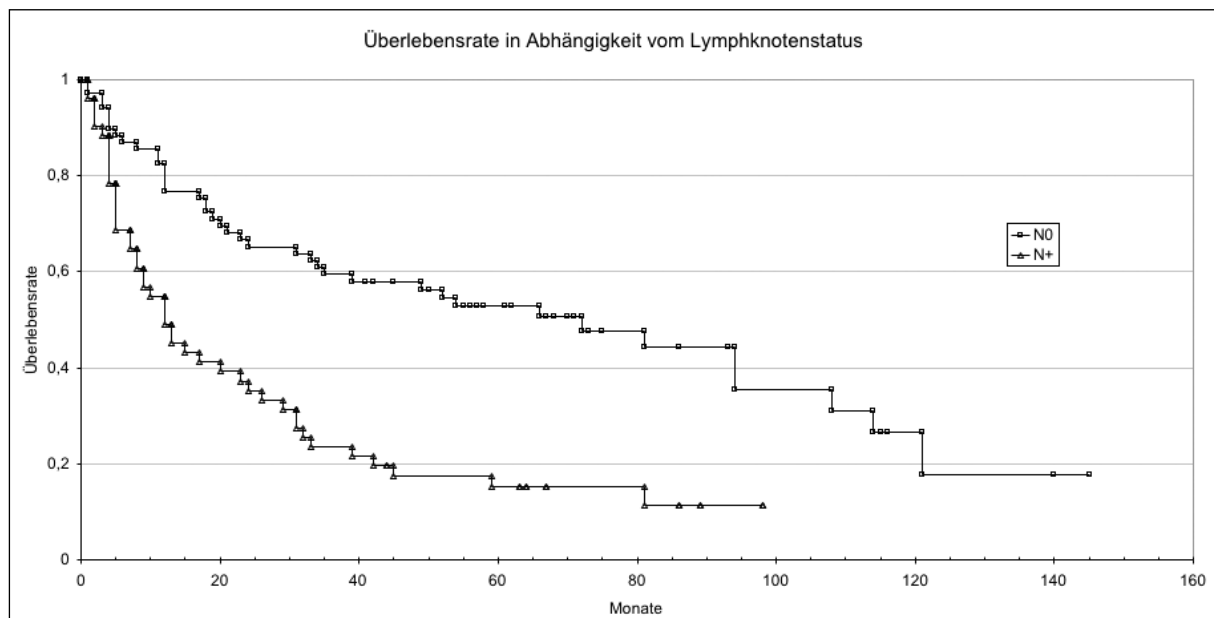
Abbildung 3-3 Kaplan-Meier Überlebenskurven für unterschiedliche Tumorausdehnungen



3.1.3 Patienten ohne Lymphknotenbefall überleben länger als Patienten mit Lymphknotenbefall

Weiter wurde untersucht, ob der Lymphknotenstatus unabhängig von der Tumorausdehnung und Fernmetastasierung einen Einfluss auf das Überleben hat. Der Unterschied ist sehr deutlich ($p > 0,00$). Von 69 Patienten ohne Lymphknotenbefall überlebten 53% fünf Jahre oder länger. Mit Lymphknotenbefall waren es nur 17% von 51 (vgl. Abb. 3.4). Dies trifft auch zu, wenn man nur die Patienten mit einem T1- oder einem T2-Tumor nach dem Lymphknotenstatus vergleicht, um Unterschiede durch eine ungünstigere T-Klassifikation in der Gruppe mit Lymphknotenbefall zu vermeiden. In dieser Gruppe waren die Lymphknoten bei 62 Patienten tumorfrei, die 5-Jahresüberlebensrate betrug 58%. Mit Lymphknotenbefall schafften dies 17% von 40 Patienten, entsprechend den Unterschieden zwischen Stadium I und II.

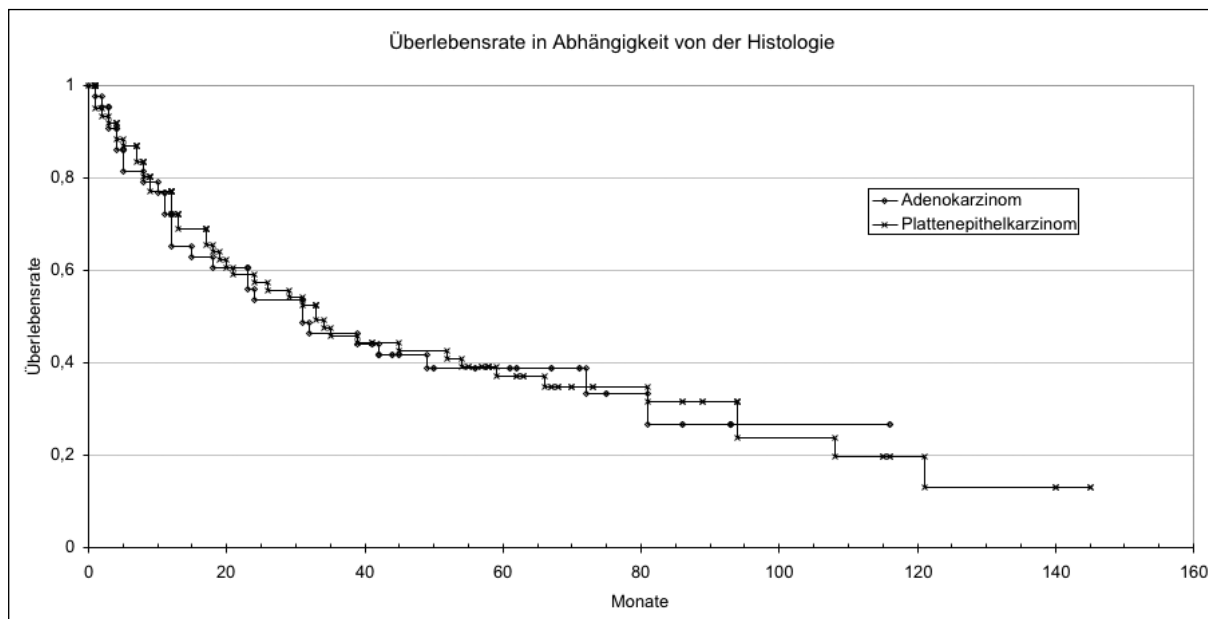
Abbildung 3-4 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Patienten mit und ohne Lymphknotenbefall



3.1.4 Adenokarzinome haben im Stadium I und II keine schlechtere Prognose als Plattenepithelkarzinome

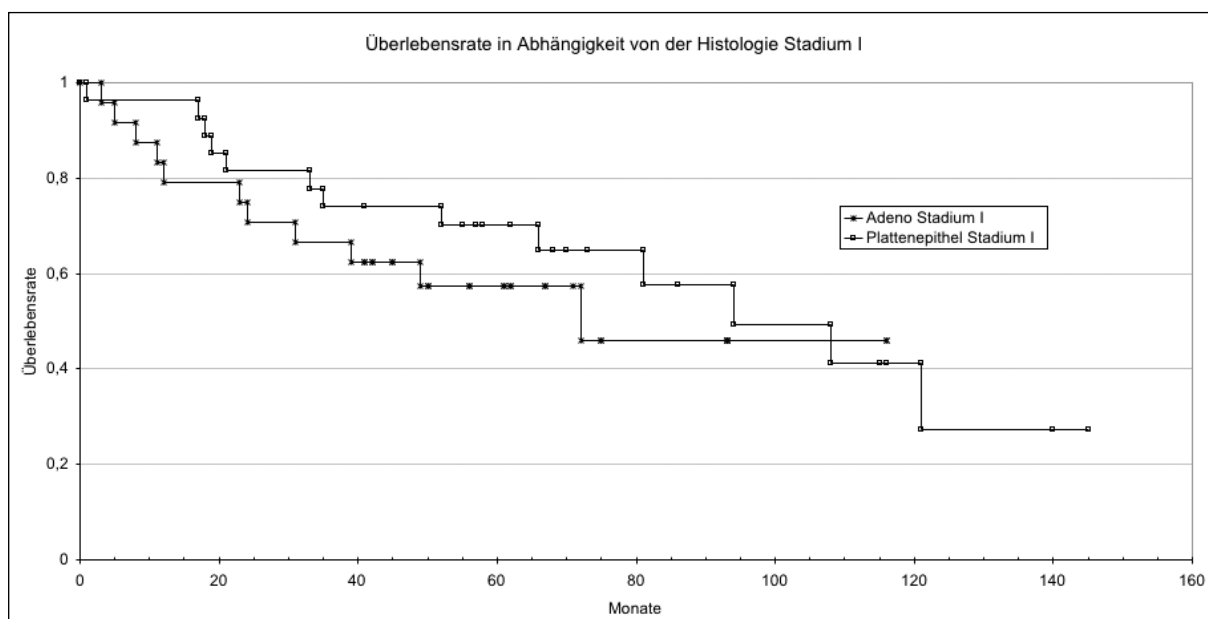
Über alle Stadien hinweg lässt sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom bei den 120 Patienten nicht feststellen ($p = 0,9$). Es wurden 61 Patienten an einem Plattenepithelkarzinom operiert, von denen 37% mindestens fünf Jahre überlebten. Mit einem Adenokarzinom betrug die 5-Jahresüberlebensrate 39% bei 43 Patienten (vgl. Abb. 3.5).

Abbildung 3-5 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Plattenepithel- versus Adenokarzinome



Auch eine Selektion der Patienten nur Stadium I oder Stadium I und II erbrachte keinen Überlebensvorteil für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. Im Stadium I betrug die 5-Jahresüberlebensrate für Plattenepithelkarzinome 70% von 27, für Adenokarzinome 57% von 24 ($p=0,4$). Fasst man Stadium I und II zusammen, ergibt sich eine 5-Jahresüberlebensrate von 51% bei 41 Patienten mit Plattenepithelkarzinom und von 49% bei 32 Patienten mit Adenokarzinom ($p=0,8$).

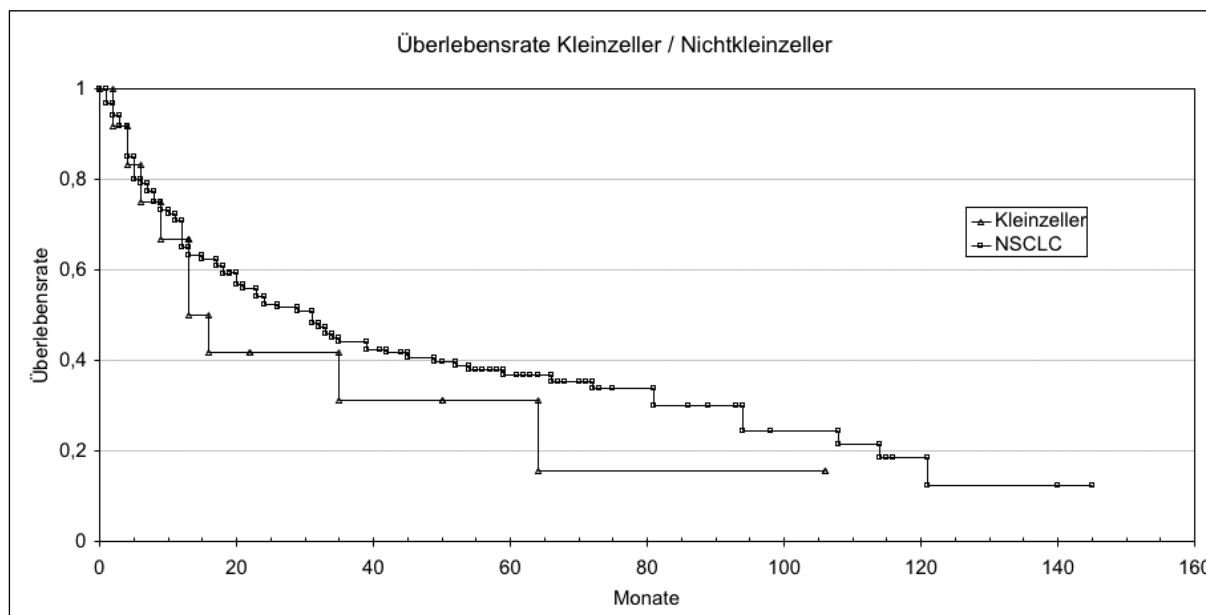
Abbildung 3-6 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Plattenepithel- versus Adenokarzinome im Stadium I



3.1.5 Überlebensrate bei nicht kleinzelligem Karzinom ist nicht höher als bei kleinzelligem Bronchialkarzinom

Bei dem Vergleich der Kleinzeller mit den Nicht-Kleinzellern überlebten bei diesen 37% von 120 mindestens fünf Jahre, bei jenen 31% von zwölf (vgl. Abb. 3.6). Ein signifikanter Unterschied lässt sich nicht feststellen ($p=0,4$). Eine günstigere Stadienverteilung der Kleinzeller und dadurch bedingte Selektion lässt sich dabei nicht feststellen. Wenn man aber die Stadieneinteilung beim kleinzelligen Karzinom entsprechend den Nicht-Kleinzellern vornimmt, ergibt sich folgendes: Ein Patient hatte einen Tumor im Stadium IA, fünf im Stadium II, vier im Stadium IIIA und zwei weitere hatten bereits Fernmetastasen, entsprechend Stadium IV. Verglichen mit den Nicht-Kleinzellern ergibt sich eine ähnliche Verteilung der Stadien I bis IIIA, nämlich 109 von 120 gegenüber zehn von zwölf bei den Kleinzellern.

Abbildung 3-7 Kaplan-Meier Überlebenskurven für kleinzellige versus nicht-kleinzellige Karzinome



3.1.6 Resektionsausmaß hat Einfluss auf Überlebensrate

In den Vergleich der Überlebensrate im Hinblick auf das Resektionsausmaß wurde ganz bewusst die Probethorakotomie mit aufgenommen. Weiterhin ausgeschlossen blieben Patienten mit kleinzelligem Karzinom sowie perioperativ gestorbene Patienten.

Von den 18 Patienten, bei denen der Eingriff als Probethorakotomie beendet wurde, überlebten nur sieben über ein Jahr, nämlich zwischen 13 und 40 Monaten. Bei diesen Patienten entsprach die Tumorausdehnung durchgehend T3 oder T4, fünfmal waren auch bereits Fernmetastasen nachweisbar.

Zwei Patienten erhielten eine Segmentresektion. Der eine Patient mit der besonderen Indikation eines bereits ins Gehirn metastasierten Plattenepithelkarzinoms starb nach sieben Monaten. Die andere Patientin überlebte mit einem Adenokarzinom im Stadium IA mit einer Größe von 2,8 cm im Segmentbronchus bei Studienabschluss bereits 47 Monate.

Bei den 69 Patienten mit Lobektomie lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 46%. Zwei von sechs Patienten mit Bilobektomie überlebten länger als fünf Jahre, nämlich 94 bzw. 114 Monate. Der eine hatte ein Plattenepithelkarzinom pT3cN0M0, der andere ein großzelliges Karzinom im Stadium IB. Bei drei anderen waren die Lymphknoten befallen und sie starben nach einem, vier bzw. 15 Monaten. Der vierte hatte ein Adenokarzinom mit Infiltration der Brustwand, wurde wegen einer gangränösen Lungenentzündung erneut thorakotomiert und erlag nach sechs Wochen der Gangrän und Sepsis.

Eine Pneumonektomie erhielten 33 Patienten, von denen acht (24%) mindestens fünf Jahre überlebten. Von drei Patienten mit erweiterter Pneumonektomie bildete ein Patient mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium IB eine Insuffizienz des Bronchialstumpfs aus, wurde rethorakotomiert, erfolgreich stumpfverschlossen, und starb nach einem Monat an einer Pneumonie der Restlunge. Der zweite Patient hatte ein Adenokarzinom pT4pN3MX mit einer Tumorgöße von 7 cm und Infiltration ins Mediastinum. Präoperativ litt er unter Husten, Hämoptysen und Dyspnoe bei einer totalen Atelektase der linken Lunge sowie einem Pleuraerguss mit Tumorzellen. Vom Hausarzt wurde die Ausbildung von Narbenneurinomen und Schultersteife angegeben. Die Todesursache nach zwei Monaten wurde nicht näher spezifiziert. Mit einem Plattenepithelkarzinom pT3pN0M0 und einer Tumorgöße von 9 cm und Infiltration der Thoraxwand überlebte der dritte Patient genau ein Jahr.

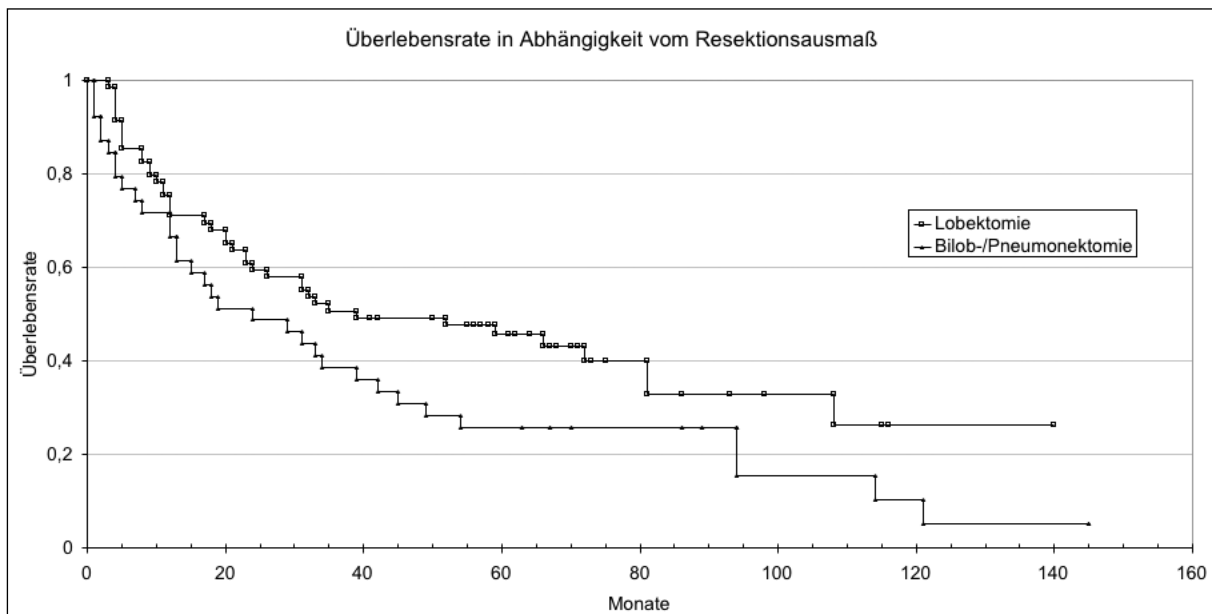
Die sieben Patienten in der Gruppe der sonstigen Resektionen sind eine äußerst heterogene Gruppe, alle mit mindestens zwei schweren Vorerkrankungen. Hier sind Patienten zusammengefasst, die z. B. eine Keilresektion erhielten oder einer mit thorakoskopischer Operation. Die Tumorgöße reichte von 1,6 bis 7,5 cm, wobei der größte Tumor auch das Mediastinum infiltrierte, zweimal wurde die Tumorgöße nicht angegeben. Das Tumorstadium war zweimal I, zweimal IIIA, je einmal IIIB und IV und konnte bei dem Patienten mit thorakoskopischer Operation wegen fehlender Lymphknoteninspektion und -dissektion nicht bestimmt werden. Dieser Patient mit einem Adenokarzinom pT1 überlebte bei Studienabschluss bereits 44 Monate. Bei einem anderen im Stadium IB waren es 58 Monate. Alle anderen starben innerhalb von 3 bis 12 Monaten. Die Unterschiede zwischen den Resektionen waren mit einem $p > 0,00$ signifikant.

Tabelle 3-1 Überleben nach Art der Resektion

Resektion	Anzahl	Überlebende nach 5 J.	5-Jahresüberlebensrate
Probethorakotomie	18	0	
Segmentresektion	2	1	
Lobektomie	69	23	0,46
Bilobektomie	6	2	
Pneumonektomie	33	8	0,24
Erw. Pneumonektomie	3	0	
sonstige	7	2	

Von besonderem Interesse ist, ob es einen Unterschied im Überleben im Vergleich der am häufigsten durchgeführten Operationen gibt. Wegen der besseren Vergleichbarkeit durch größere Fallzahlen wurden Pneumonektomie und Bilobektomie zusammen genommen. Die Ergebnisse dieser beiden Operationsverfahren wurden mit denen der Lobektomie verglichen. Die 5-Jahresüberlebensrate ist zwar mit 26% von 39 bei den Patienten mit Pneumonektomie und Bilobektomie geringer als bei den 69 Patienten mit Lobektomie und 46% 5-Jahresüberleben. Doch mit einem $p = 0,055$ ist der Unterschied knapp nicht signifikant.

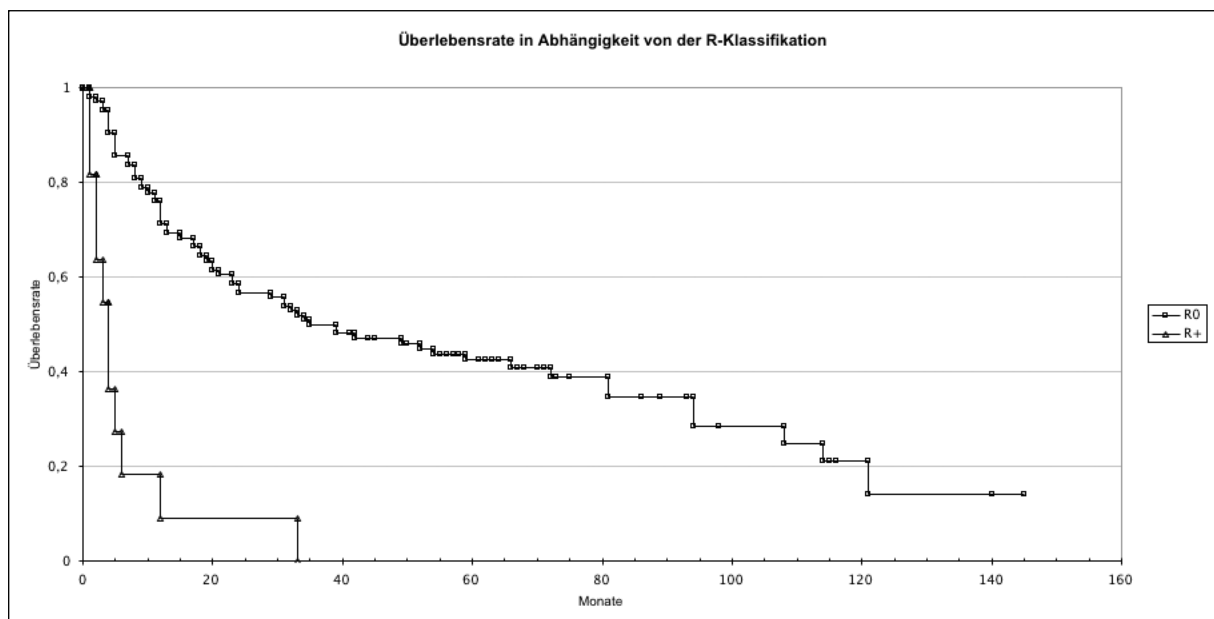
Abbildung 3-8 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Patienten mit Lobektomie versus Bilobektomie und Pneumonektomie



3.1.7 R-Klassifikation beeinflusst Überlebensrate

Wenn man die Patienten mit makroskopischen (R2) oder mikroskopischen Tumorresten (R1), die wegen der geringen Fallzahlen zu R+ zusammengefasst wurden, mit denen vergleicht, deren Tumorresektion im Gesunden erfolgte (R0), schnitten Patienten mit einer R0-Resektion deutlich besser ab ($p > 0,00$). Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 42% bei 104 Patienten gegen 2 von 11 Patienten mit R+-Resektion, die ein Jahr überlebten. Die Stadienverteilung war bei den R+-Resektionen wesentlich ungünstiger. Siebenmal war mikroskopisch ein Tumorrest vorhanden. Stadium IIIA war viermal vertreten, je einmal Stadium II und Stadium IV. Ein Patient hatte bei ungeklärter Fernmetastasierung mindestens Stadium IIIB. Ein makroskopischer Tumorrest wurde bei vier Patienten belassen. Je ein Patient hatte Stadium I bzw. IIIB, Stadium IIIA war zweimal vertreten. Die Patienten starben nach einem bis 33 Monaten.

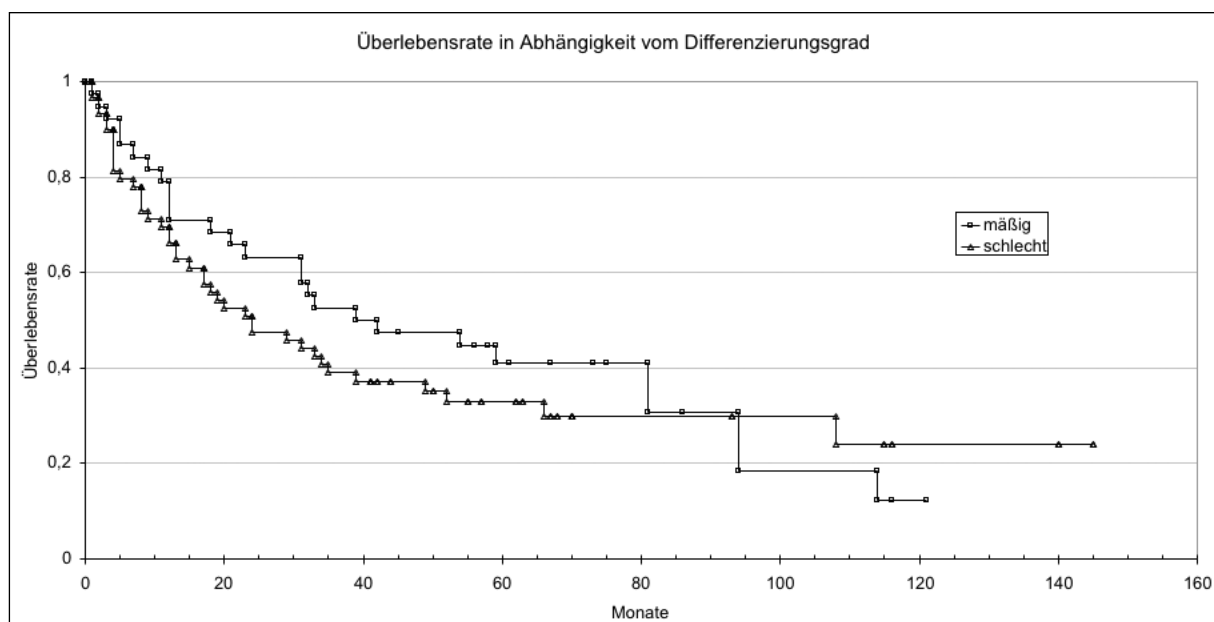
Abbildung 3-9 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Patienten mit versus ohne tumorfreiem Resektatrand



3.1.8 Kein Einfluss des Differenzierungsgrades auf Überlebensrate

Eine Beeinflussung der Überlebensrate durch den Differenzierungsgrad bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen ließ sich bei den untersuchten Patienten über alle Stadien nicht feststellen ($p=0,6$). Das gilt auch für die zahlenmäßig am häufigsten vertretenen mäßig und schlecht differenzierten Tumore. Nur je vier Patienten hatten ein gut differenziertes (G1) oder nicht differenziertes (G4) Karzinom. Sinnvoll ist also nur ein Vergleich zwischen den 38 mäßig differenzierten Tumoren (G2), bei denen die 5-Jahresüberlebensrate 41% betrug, und den schlecht differenzierten (G3) Tumoren. Bei diesen 59 Patienten lebten noch 33% nach fünf Jahren.

Abbildung 3-10 Kaplan-Meier Überlebenskurven für die verschiedenen Differenzierungsgrade



Auch wenn nur Patienten im Stadium I betrachtet wurden, ergaben sich keine neuen Erkenntnisse aus dem Vergleich der mäßig und schlecht differenzierten Tumore. Bei Patienten mit einem schlecht differenzierten Tumor waren weder vermehrt Lymphknotenfiliae noch eine höhere T-Klassifikation oder mehr Fernmetastasen vorhanden als bei mäßig differenzierten Tumoren ($p=0,8-1,0$).

Ab Stadium II sind die Fallzahlen sehr klein, so dass eine weitere Differenzierung nicht erfolgte.

3.2 Vergleich Männer / Frauen

Des Weiteren wurden die Daten geschlechtsspezifisch untersucht.

3.2.1 Frauen werden nicht anders behandelt als Männer bei gleichem Stadium

Nachdem einige Autoren bei der koronaren Herzkrankheit teilweise signifikante geschlechtsbezogene Unterschiede bei Diagnostik und Therapie festgestellt hatten, wurden die erhobenen Daten auch danach differenziert ausgewertet. Ein direkter Vergleich mit der Untersuchung von Ouellette et al. [1998] ist jedoch nicht möglich, da jene retrospektiv angelegte Studie auch Therapieverweigerer und fortgeschrittene, nicht operativ behandelte Patienten aufgenommen hatte. Das retrospektive Datenmaterial dieser Studie enthält jedoch nur operierte Patienten.

Zunächst wurde untersucht, ob bei Männern und Frauen auch die gleichen Voraussetzungen vorlagen. In die folgenden Darstellungen wurden alle 167 Patienten eingeschlossen, soweit für die jeweilige Fragestellung Daten erhoben werden konnten.

Table 3-2 Vergleich Männer / Frauen

Variable	Tabelle	Männer	Frauen	p-Wert
Alter	3.2	61,4 + 7,4	60,2 + 11,6	ns
Anteil der > 65-Jährigen		35,7%	44,1%	ns
Anteil der > 70-Jährigen		12,4%	26,5%	ns
Histologie	3.3			> 0,00
Nikotinkonsum	3.4			0,01
Verteilung der Tumore	3.5			ns
Stadienverteilung	3.6			ns
Symptome bei Aufnahme	3.7	72%	48%	0,01
Vorerkrankungen	3.8			ns
Voruntersuchungen	3.9			ns
Resektionsausmaß	3.10			ns
postoperativer Verlauf	3.11			ns
adjuvante Therapie	3.12			ns

3.2.1.1 Altersverteilung bei Operation

Beim Alter gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen. Zum Zeitpunkt der Operation waren die Männer im Mittel 61,4 + 7,4 Jahre alt, die Frauen 60,2 + 11,6. Der Anteil der über 65-Jährigen lag bei den Männern bei 35,7%, bei den Frauen bei 47,1%.

Tabelle 3-3 Altersverteilung

	Männer	Frauen
Fallzahl	134	33
Mittelwert	61,4	60,2
Standardabweichung	7,4	11,6
Minimum	40	39
Median	62	61
Maximum	79	80
T(165) = 0,758 p = 0,45		

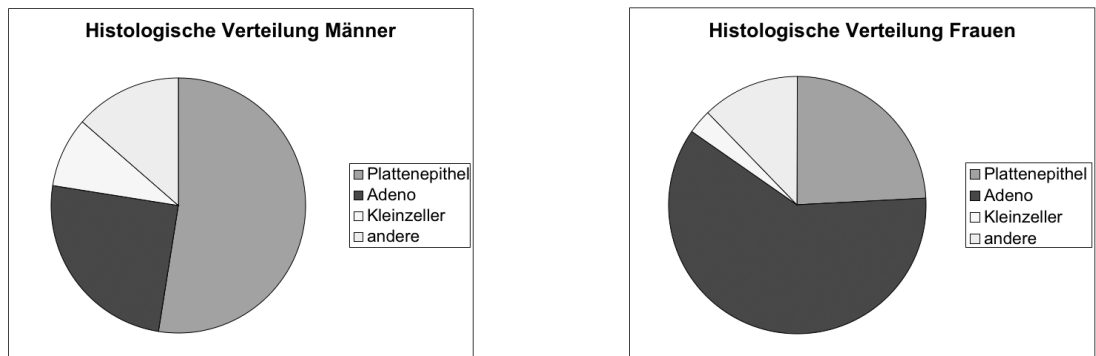
3.2.1.2 Histologische Verteilung

Ein Unterschied war jedoch bei der histologischen Verteilung des Bronchialkarzinoms auszumachen. Bei den 134 operierten Männern hatten 70, also gut die Hälfte, ein Plattenepithelkarzinom, bei den 33 Frauen waren es nur acht, und damit knapp ein Viertel. Umgekehrt sah die Verteilung bei den Adenokarzinomen aus. Dies war bei den Männern in 25% der Fälle vorhanden, bei den Frauen jedoch in 61%. Die Verteilung der Kleinzeller und der übrigen Karzinome war ähnlich (vergleiche Abbildung 3-11 und Tabelle 3-4). Bei einem Mann war die Zuordnung wegen eines okkulten Karzinoms nicht möglich.

Tabelle 3-4 Histologische Verteilung der Tumore

Geschlecht	Plattenepithel-Ca	Adenokarzinom	Kleinzeller	Andere
Männer n=133	70 / 52%	33 / 25%	12 / 9%	18 / 13%
Frauen n=33	8 / 24%	20 / 61%	1 / 3%	4 / 12%

Abbildung 3-11 Histologische Verteilung der Tumore



3.2.1.3 Nikotinkonsum

In diesem Zusammenhang wurde auch der Nikotinkonsum der operierten Patienten untersucht. Von allen Patienten waren unter den Frauen deutlich mehr Nichtraucher (42%) als bei den Männern (19%). Auffällig ist ein unterschiedliches Rauchverhalten bei Patienten mit Adenokarzinom. Hier hatten Männer in 73% der Fälle geraucht, Frauen nur in 44%. Bei den Patienten mit anderen Karzinomen ist die prozentuale Verteilung ähnlich.

Tabelle 3-5 Verteilung der Karzinome nach Nikotinkonsum und Geschlecht

Histologie/ Geschlecht	Raucher		Nichtraucher			Summe / Raucher	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Alle Nicht- raucher	Männer	Frauen
Platten- epithel	49/53%	5/33%	10/45%	1/9%	11/33%	59/83%	6/83%
Adeno-Ca	22/24%	7/47%	8/36%	9/82%	17/52%	30/73%	16/44%
andere	22/24%	3/20%	4/18%	1/9%	5/15%	26/85%	4/75%
Summe	93/81%	15/58%	22/19%	11/42%	33/100%	115/81%	26/58%

3.2.1.4 Verteilung der Tumore

Insgesamt befand sich der Tumor am häufigsten auf der rechten Seite und hier wiederum im Oberlappen. Diese Angabe findet sich auch so in der Literatur [Riede et al., 1989]. Die Seitenverteilung der Tumore sowie die Verteilung auf die fünf Lungenlappen war bei Männern und Frauen ähnlich. In etwa einem Drittel befand sich der Tumor im rechten Oberlappen. Mit einem guten Fünftel folgten bei den Männern der rechte Unter- und der linke Oberlappen, bei einem Achtel saß der Tumor im linken

Unterlappen. Bei den Frauen folgten zunächst der rechte und linke Unterlappen, erst dann der linke Oberlappen. Bei je 4 Männern saß der Tumor im rechten Mittellappen und im rechten Hauptbronchus, bei zwei Männern und einer Frau befand er sich im linken Hauptbronchus. Außerdem waren bei vier Männern rechts und bei einem links mehrere Lappen betroffen. Bei einem Mann erfolgte keine Zuordnung. Die beschriebenen Unterschiede waren nicht signifikant, die Fallzahlen bei den Frauen sehr klein.

Tabelle 3-6 Lokalisation der Tumore

Geschlecht	Alle		Männer n=133		Frauen n=33	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Hauptbronchus	4/2%	3/2%	4/3%	2/2%	0	1/3%
Oberlappen	53/31%	35/21%	41/31%	30/23%	12/36%	5/15%
Mittellappen	4/2%	0	4/3%	0	0	0
Unterlappen	37/22%	25/15%	30/23%	17/13%	7/21%	8/24%
Mehrere	4/2%	1	4/3%	1/1%	0	0
Summe	102/61%	64/39%	83/62%	50/38%	19/58%	14/42%
für die Seite χ^2 -Test von Pearson: $p=0,6$, für die Lappen χ^2 -Test von Pearson: $p=0,5$						

3.2.1.5 Stadienverteilung

Auch die Stadien waren bei den operierten Männern und Frauen annähernd gleich verteilt. 34% der Männer hatten einen Tumor im Stadium I, bei den Frauen waren es 45%. Die anderen 18 Frauen verteilten sich auf die übrigen Stadien. Stadium II-Tumoren hatten 17% der Männer bzw. 18% der Frauen. 20% der Männer und 12% der Frauen wurden bei einem Stadium IIIA Tumor operiert. Im Stadium IIIB und IV waren es nur noch je 8% der Männer und 3% bzw. 15% der Frauen. Die 13 kleinzelligen Karzinome, in der Regel Zufallsbefunde, fanden sich bei zehn Männern und einer Frau im Stadium limited disease. Zwei Männer hatten jedoch bereits Fernmetastasen. Bei sechs Männern und einer Frau konnte aufgrund fehlender Angaben keine Stadieneinteilung vorgenommen werden.

Tabelle 3-7 Verteilung der Stadien

Stadium/ Geschlecht	Männer n=133		Frauen n=33	
I	45	34%	15	45%
II	22	17%	6	18%
IIIA	27	20%	4	12%
IIIB	11	8%	1	3%
IV	10	8%	5	15%
Limited	10	8%	1	3%
Extensive	2	2%	0	-
unbekannt	6	5%	1	3%
Summe	133	100%	33	100%
χ^2 -Test von Pearson: $p= 0,4$				

3.2.1.6 Symptome bei Aufnahme

Gut die Hälfte aller Frauen (52%) gab bei der Aufnahmeuntersuchung keine Symptome an, bei den Männern waren es signifikant weniger, nämlich nur 28% (χ^2 -Test von Pearson: $p=0,01$). Die vier häufigsten Symptome in abnehmender Reihenfolge waren bei den Frauen Husten, Brustschmerz, Schwäche und Dyspnoe, bei den Männern waren es Husten, Dyspnoe, Brustschmerz und Hämoptysen (Mehrfachnennungen möglich). Dyspnoe und Hämoptysen waren bei den Männern signifikant häufiger (χ^2 -Test von Pearson: $p > 0,00$ / $p= 0,04$).

3.2.1.7 Vorerkrankungen

Auch bei den Vorerkrankungen konnten keine Unterschiede festgestellt werden. 13 Männer und drei Frauen gaben keine Erkrankungen an. Die übrigen 90% hatten mindestens eine Vorerkrankung. Bei den Männern ließen sich am häufigsten in absteigender Reihenfolge Lungenerkrankungen einschließlich chronischer Bronchitis, Herz-/Kreislaufkrankungen inklusive Hypertonie, sonstige schwere Erkrankungen sowie Erkrankungen des Verdauungstraktes und Diabetes feststellen. Hier waren Mehrfachnennungen möglich. Bei den Frauen führten die sonstigen schweren Erkrankungen vor Schilddrüsen- und Herz-/ Kreislaufkrankungen sowie Erkrankungen der Lunge und des Verdauungstraktes. Auffällig war der höhere Anteil an Lungenerkrankungen bei den

Männern und von Schilddrüsenerkrankungen bei den Frauen. Sonst waren die Erkrankungen prozentual annähernd gleich verteilt.

3.2.1.8 Voruntersuchungen

Bei der Art der präoperativen Untersuchungen gab es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Diese schlossen Röntgen-Thorax, CT-Thorax, Sputum-Zytologie, Bronchoskopie, Lungenfunktionstests, Mediastinoskopie, Thorakoskopie und Feinnadelpunktion ein.

3.2.1.9 Resektionsausmaß

Die bei beiden Geschlechtern am häufigsten durchgeführte Operation war die Lobektomie. Bei den Frauen waren es auch absolut mit 22 (67%) die meisten, davon waren 18 im Stadium I und II. Im Stadium IA erhielt eine Patientin eine Segmentresektion, bei zwei Patientinnen im Stadium IIB wurde eine Pneumonektomie vorgenommen. Die vier übrigen Lobektomien wurden bei je zwei Patientinnen im Stadium IIIA und IV durchgeführt. Bei den Männern war der Anteil an Lobektomien mit einem $p=0,02$ signifikant geringer und betrug nur 43% (57 Patienten), davon 43 im Stadium I und II. Einmal wurde in diesen Stadien eine erweiterte, 17x eine Pneumonektomie, viermal eine Bilobektomie und zweimal eine sonstige Operation durchgeführt. Die übrigen 14 Lobektomien wurden einmal im Stadium 0, je zweimal im Stadium IIIB und IV, dreimal im Stadium limited disease, fünfmal im Stadium IIIA vorgenommen. Die Pneumonektomierate bei den Männern ist mit insgesamt 29% nicht signifikant höher als bei den Frauen mit 12% ($p=0,07$). Doch fällt auch der höhere Anteil an Pneumonektomien im Stadium I und II auf (25%/10%). Die übrigen Operationen waren annähernd gleich verteilt (Tumorresektion insgesamt χ^2 -Test von Pearson: $p=0,09$).

3.2.1.10 Postoperativer Verlauf

Der postoperative Verlauf war bei Frauen wie Männern annähernd gleich häufig ohne Komplikationen (85% / 75%, $p=0,6$). Wenn doch Komplikationen auftraten, waren bei den Männern in absteigender Reihenfolge am häufigsten Pneumonie, Bronchusstumpfinsuffizienz oder bronchopleurale Fistel und Atelektasen. Wegen der chirurgischen Komplikationen wurde bei acht Männern eine Rethorakotomie notwendig. Bei den Frauen führten die Atelektasen. Je eine Frau bekam eine Pneumonie, Bronchusstumpfinsuffizienz oder sonstige Komplikation. In 15 Fällen führte die Komplikation innerhalb von 30 Tagen zum Tod.

Table 3-8 Postoperative Komplikationen im Vergleich Männer / Frauen

Komplikation (Mehrfachnenn.)	Anzahl	Rethora- kotomie	Perioperative Letalität	Männer	Anteil Männer	Frauen	Anteil Frauen
Keine	129	0	0	101	0,75	28	0,85
Pneumonie	12	1	6	11	0,08	1	0,03
Atelektase	8	0	1	5	0,04	3	0,09
Bronchusstumpf- insuffizienz	5	3	2	4	0,03	1	0,03
Bronchopleurale Fistel	4	1	0	4	0,03	0	0,00
Blutung	4	3	0	4	0,03	0	0,00
Lungenembolie	4	0	2	4	0,03	0	0,00
andere Todesursache	4	0	4	3	0,02	1	0,03
Thoraxwand- abszess	3	0	0	3	0,02	0	0,00
Insgesamt		8	15	134		33	

3.2.1.11 Adjuvante Therapie

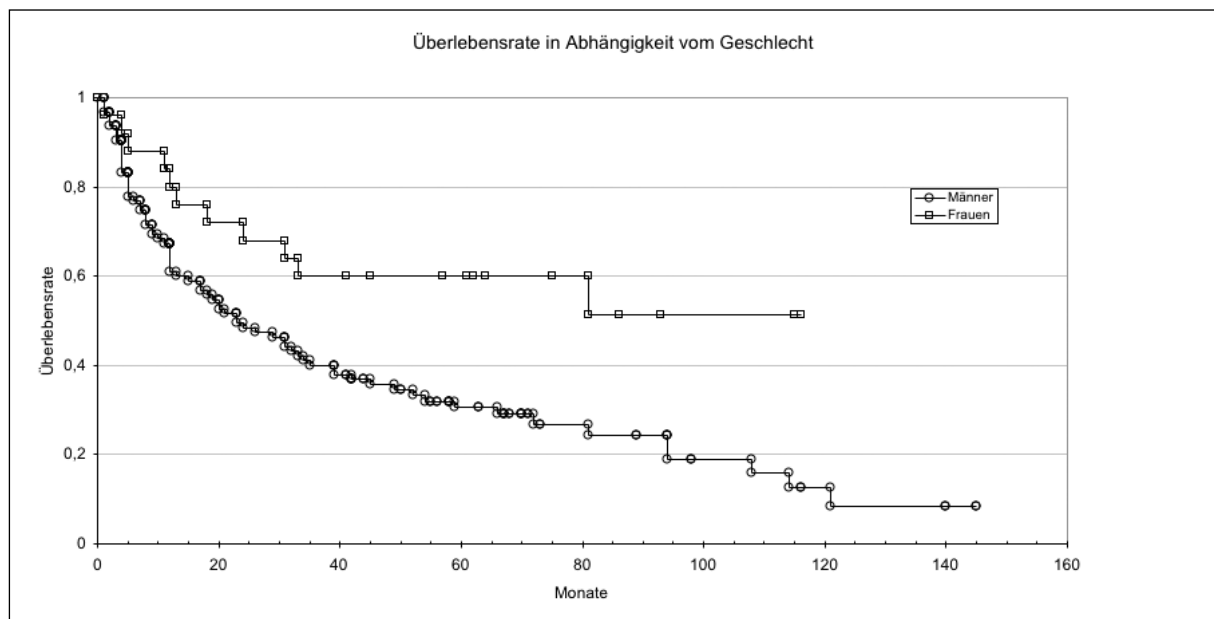
Zusätzlich zur Operation wurde bei jeweils 49% der Patienten eine Bestrahlung durchgeführt, eine Chemotherapie erhielten je 11%, so dass hier keine geschlechtsbezogenen Unterschiede festzustellen waren.

3.2.2 Frauen haben höhere Überlebensrate als Männer

Auch hier wurden zur Berechnung der Überlebensrate Patienten, bei denen der Eingriff als Probethorakotomie beendet wurde, sowie Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der Operation gestorben waren oder die ein kleinzelliges Karzinom hatten, ausgeschlossen.

Über alle Histologien und Stadien hinweg zeigte sich bei den 25 Frauen eine signifikant höhere 5Jahresüberlebensrate von 60% gegenüber 31% bei 95 Männern ($p=0,01$). Dieser Vorteil findet sich auch, wenn man nur Stadium I betrachtet. Von 14 Frauen im Stadium I überlebten 86% fünf Jahre, aber nur 56% von 42 Männern ($p=0,02$). Betrachtet man die 5Jahresüberlebensrate für alle Patienten mit einem Adenokarzinom, schneiden die Frauen wieder besser ab. Sie betrug 67% bei 15 Frauen und 24% bei 28 Männern ($p=0,01$).

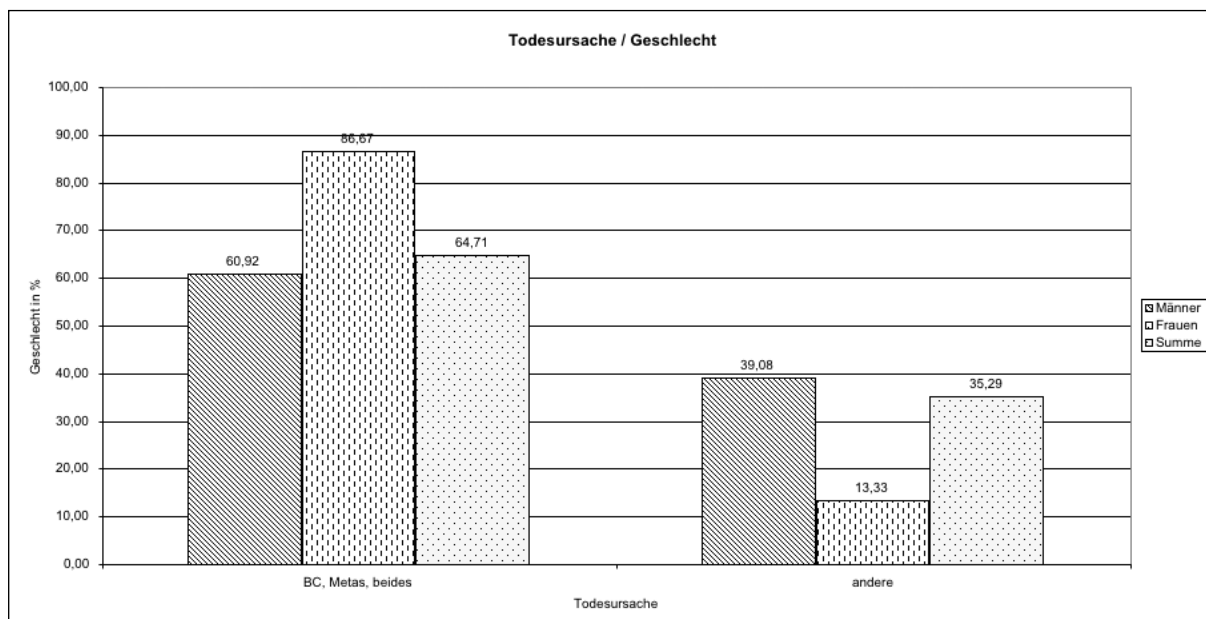
Abbildung 3-12 Kaplan-Meier Überlebenskurven für Männer versus Frauen



3.2.3 Todesursache in der Regel tumorbedingt

Die Todesursache entsprechend den Angaben der Krankenakte bzw. des Hausarztes war überwiegend tumor- oder metastasenbedingt oder beides. Über alle Patienten betrug der Anteil 65%, bei den Männern waren es 61%, bei den Frauen 87% unter Ausschluss der bei Studienabschluss noch lebenden Patienten. Hierbei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p=0,1$).

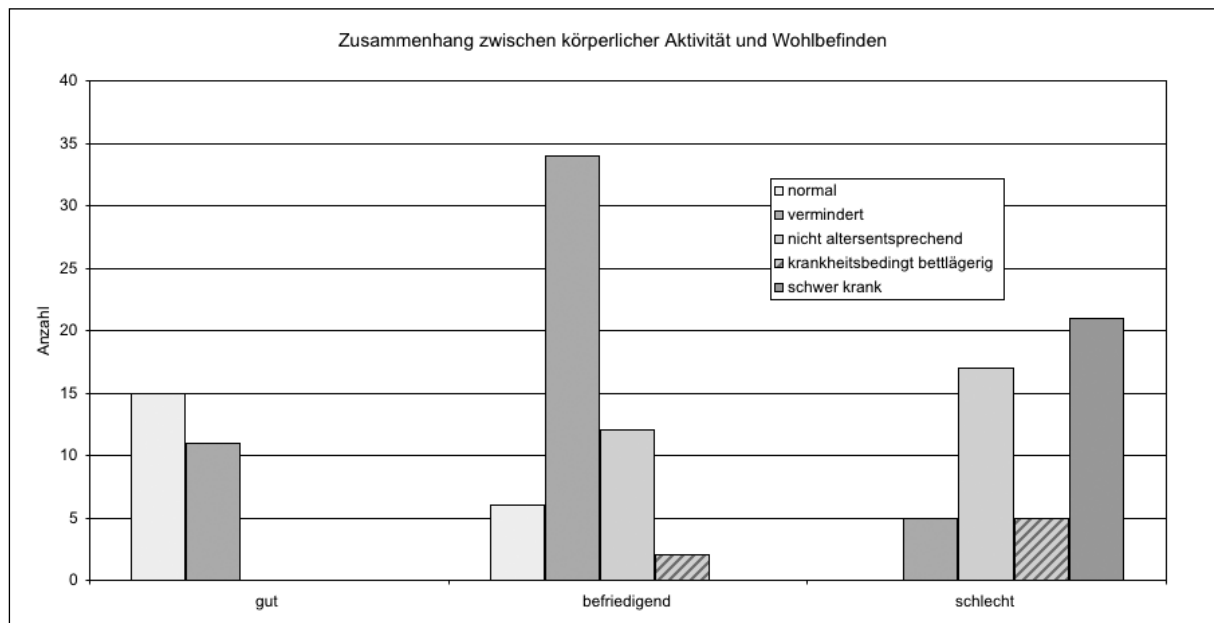
Abbildung 3-13 Todesursachen differenziert nach Geschlecht



3.3 Lebensqualität

Erklärtes Ziel ist es, den Patienten durch die Therapiemaßnahmen zu heilen. Falls das nicht möglich sein sollte, muss versucht werden, die körperliche Aktivität und das subjektive Wohlbefinden möglichst lange zu erhalten und die Überlebenszeit zu verlängern [Possinger et al., 1992]. Um nicht ausschließlich die Überlebenszeiten, sondern auch die Lebensqualität in die Auswertung mit aufnehmen zu können, wurden die angeschriebenen Hausärzte gebeten, eine entsprechende Einschätzung vorzunehmen. Bewertet wurde dabei der vorwiegende Zustand während der Überlebenszeit. Ging es z.B. einem Patienten vier Jahre lang nach der Operation gut und war er normal körperlich aktiv, dann wurde dieser Status erfasst. Die Verschlechterung zwei Monate vor seinem Tod wurde nicht berücksichtigt. Hierzu wurde eine an den Leistungsindex der WHO angelehnte Einteilung der körperlichen Aktivität gewählt [Tumorzentrum München, 1997] und diese in fünf mögliche Bewertungsstufen unterteilt: 1. normale Aktivität - 2. verminderte Aktivität und Belastbarkeit, selbständige Lebensführung - 3. nicht altersentsprechend leistungsfähig, Unterstützung notwendig - 4. ständig krankheitsbedingt bettlägerig, spezielle Pflege notwendig - 5. Patient ist schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen notwendig. Das subjektive Wohlbefinden konnte mit gut, befriedigend oder schlecht beurteilt werden.

Abbildung 3-14 Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Wohlbefinden



Insgesamt wurden von 130 Patienten Angaben zur körperlichen Aktivität, von 128 zum Wohlbefinden gemacht. Unabhängig vom Resektionsausmaß und Histologie fühlten sich 26 gut, davon waren alle körperlich selbständig. Bei 54 Patienten wurde das Wohlbefinden mit befriedigend beurteilt. Hier waren zwei Patienten bettlägerig, die übrigen körperlich aktiver. Den restlichen 48 Patienten ging es schlecht. Alle schwer kranken Patienten und die meisten bettlägerigen waren in dieser Gruppe, jedoch auch fünf lediglich vermindert leistungsfähige.

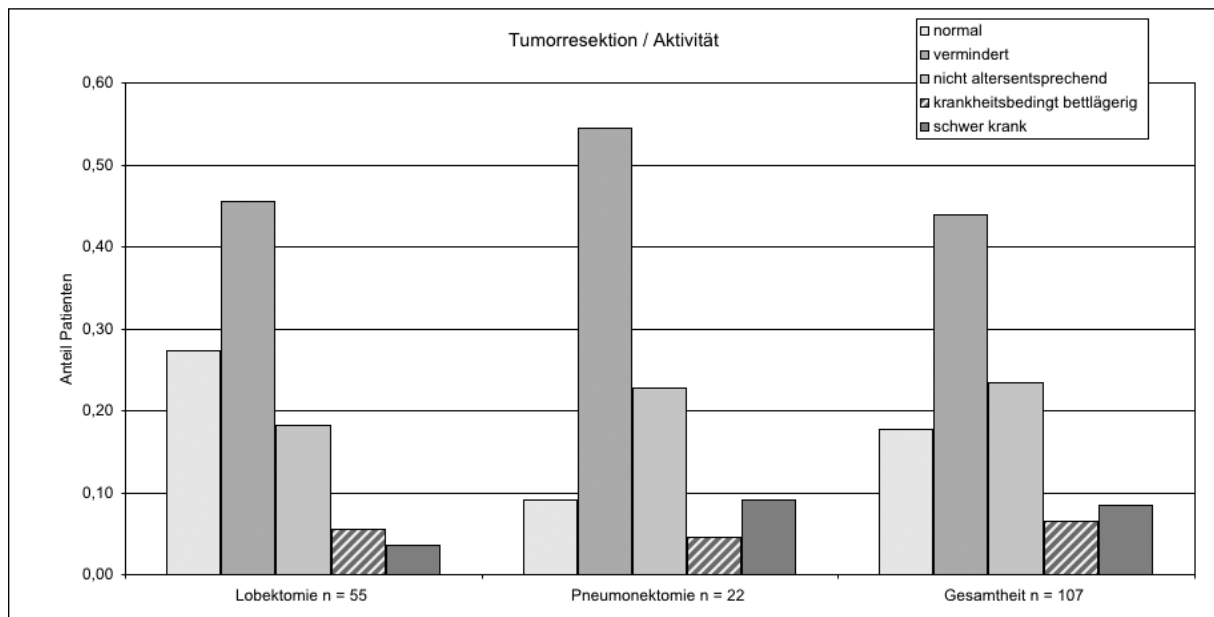
3.3.1 Postoperative Lebensqualität ist abhängig vom Resektionsausmaß und vom Stadium

Zunächst wurden das Resektionsausmaß und das Stadium in Bezug auf die Lebensqualitätsmarker Aktivität und Wohlbefinden untersucht.

3.3.1.1 Zusammenhang zwischen Tumorresektion und Aktivität

Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Resektion und der körperlichen Aktivität lässt sich nicht feststellen (für alle Patienten $p=0,33$). Auch wenn man die am häufigsten durchgeführten Eingriffe, Lobektomie und Pneumonektomie, jeweils mit der Gesamtheit vergleicht, ergibt sich ein ähnliches Bild. Dies ändert sich nicht, wenn Patienten mit kleinzelligem Karzinom und perioperativ gestorbene Patienten ausgeschlossen werden. ($p=0,20$, wird im weiteren Text nach dem p für alle Patienten angegeben.). In diesem Fall ist der Anteil der schwer kranken Patienten erhöht.

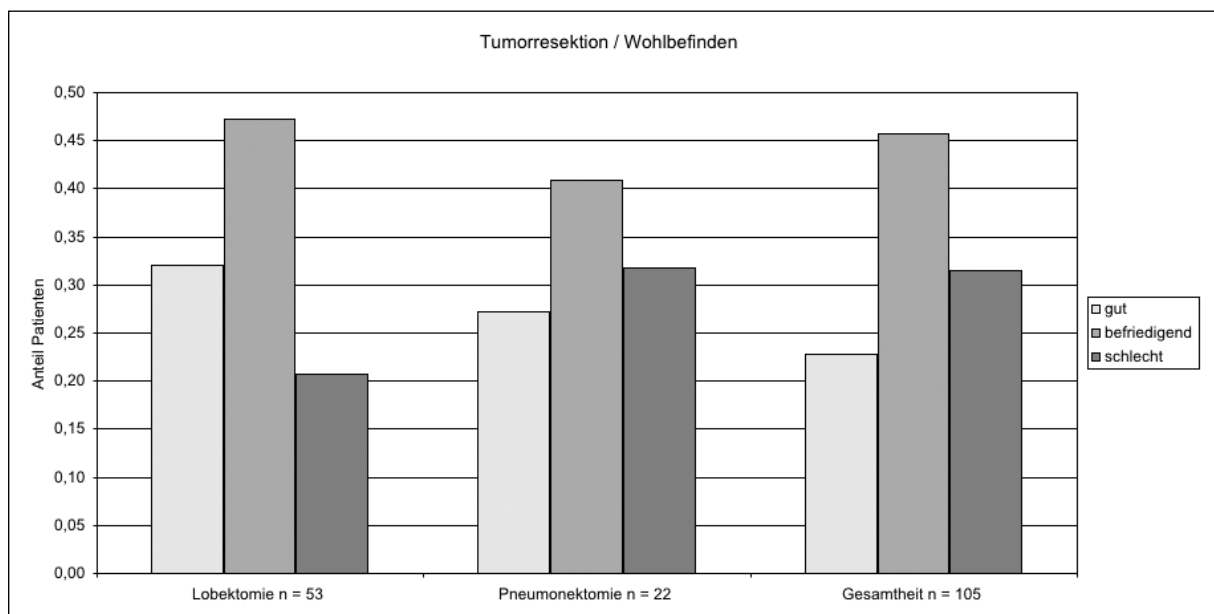
Abbildung 3-15 Zusammenhang zwischen Tumorresektion und körperlicher Aktivität



3.3.1.2 Zusammenhang zwischen Tumorresektion und Wohlbefinden

Ebenso lässt sich ein Einfluss des Resektionsausmaßes auf das subjektive Wohlbefinden nicht feststellen ($p=0,30$; $p=0,33$). Vergleicht man Patienten mit Lobektomien und Pneumonektomien wie bei der körperlichen Aktivität jeweils mit der Gesamtheit, ergibt sich eine ähnliche Verteilung des Wohlbefindens. Schließt man perioperativ Gestorbene und Kleinzeller mit ein, erhöht sich in allen Gruppen der Anteil der Patienten, deren Befinden als überwiegend schlecht eingeschätzt wurde.

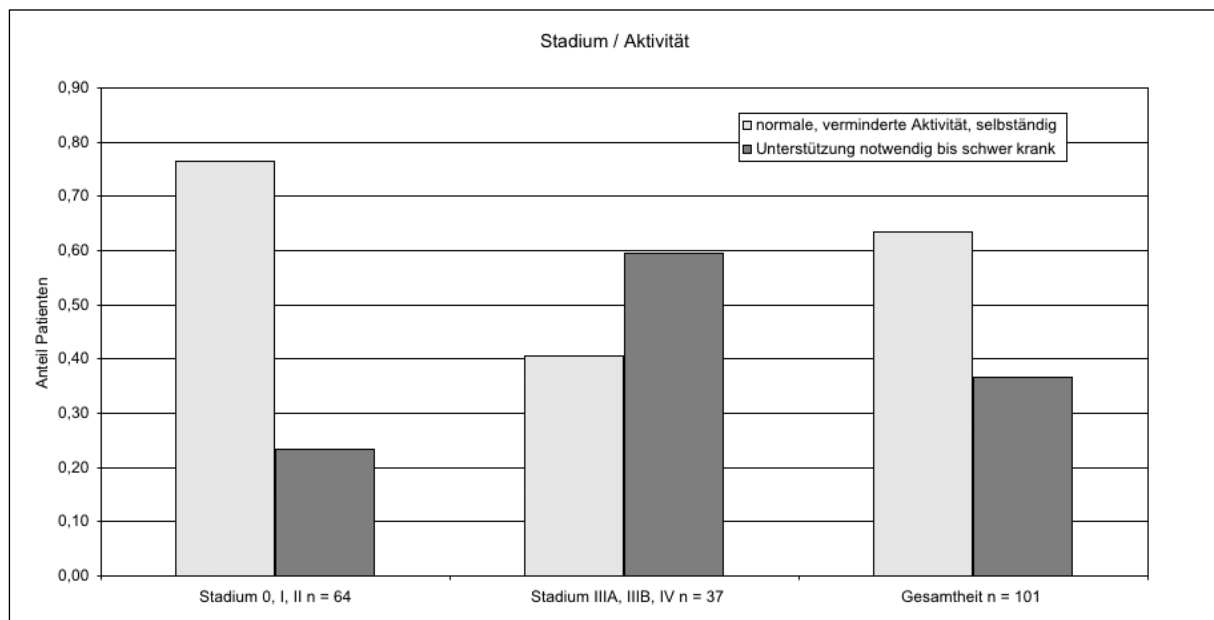
Abbildung 3-16 Zusammenhang zwischen Tumorresektion und Wohlbefinden



3.3.1.3 Zusammenhang zwischen Stadium und Aktivität

Das Tumorstadium zeigt einen deutlichen Einfluss auf die körperliche Aktivität ($p=0,05$; $p=0,01$). So nahm der Prozentsatz der Patienten, die zu einer normalen oder verminderten Aktivität bei selbständiger Lebensführung fähig waren, bei höheren Stadien ab. Fasst man die Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung zusammen und vergleicht sie mit den übrigen Patienten, wird die Relation deutlicher. Im Stadium I oder II konnten noch 77% selbständig leben. Nur noch 41% waren dazu im Stadium IIIA bis IV in der Lage. Der andere Anteil benötigte Unterstützung oder war bettlägerig bis zur Krankenhausbehandlung. Dieser erhöhte sich in beiden Patientengruppen bei Einschluss der perioperativ gestorbenen Patienten.

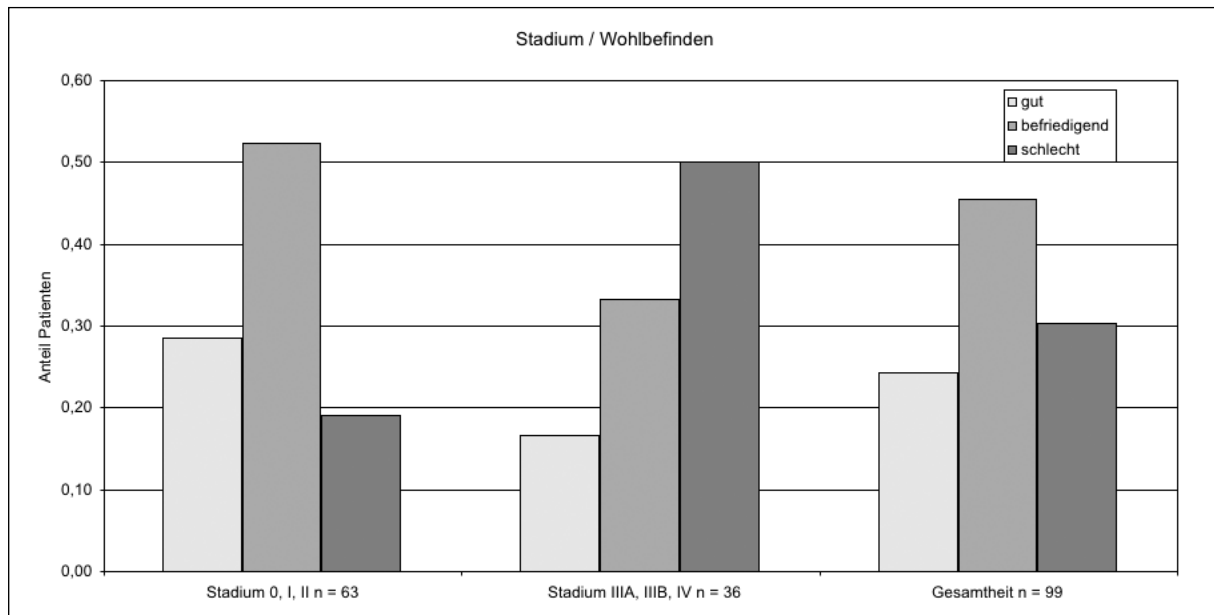
Abbildung 3-17 Zusammenhang zwischen Stadium und Aktivität



3.3.1.4 Zusammenhang zwischen Stadium und Wohlbefinden

Ähnlich verhält es sich mit dem subjektiven Wohlbefinden der Patienten ($p=0,01$; $p=0,00$). In den frühen Tumorstadien fühlten sich die Patienten überwiegend recht wohl. Der Anteil an Patienten, denen es schlecht ging, nahm mit fortgeschrittener Erkrankung zu. Dies lässt sich erneut durch ein Zusammenfassen der Patienten wie bei der körperlichen Aktivität verdeutlichen. Lag der Prozentsatz der Patienten mit schlechtem Befinden in den höheren Stadien bei 50%, betrug er dagegen bei den anderen nur 21%, wie die Abbildung 3-18 verdeutlicht.

Abbildung 3-18 Zusammenhang zwischen Stadium und Wohlbefinden



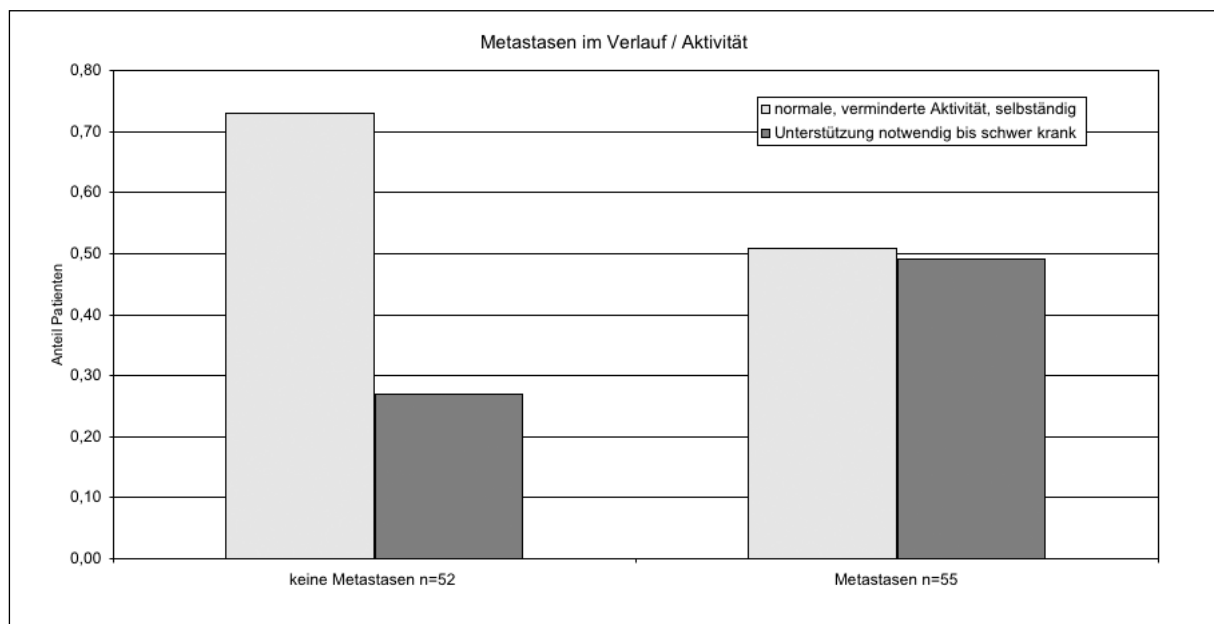
3.3.2 Postoperative Lebensqualität ist abhängig vom Auftreten von Metastasen

Im Weiteren wurde der Einfluss von Metastasen auf die Lebensqualität in Bezug auf Aktivität und Wohlbefinden untersucht.

3.3.2.1 Zusammenhang zwischen Metastasen und Aktivität

In der Gruppe, in der im Verlauf keine Metastasen auftraten, war den Patienten in 62% eine selbständige Lebensführung möglich. Etwas anders sah es bei den 55 Patienten aus, die im Verlauf Metastasen entwickelten. Hier hielten sich selbständige Patienten mit denen, die Unterstützung benötigten bis schwer krank waren, etwa die Waage. Diese Assoziation ist signifikant, wenn alle Patienten betrachtet werden, nicht dagegen, wenn Probethorakotomien und Kleinzeller ausgeschlossen werden ($p= 0,02$; $p= 0,08$).

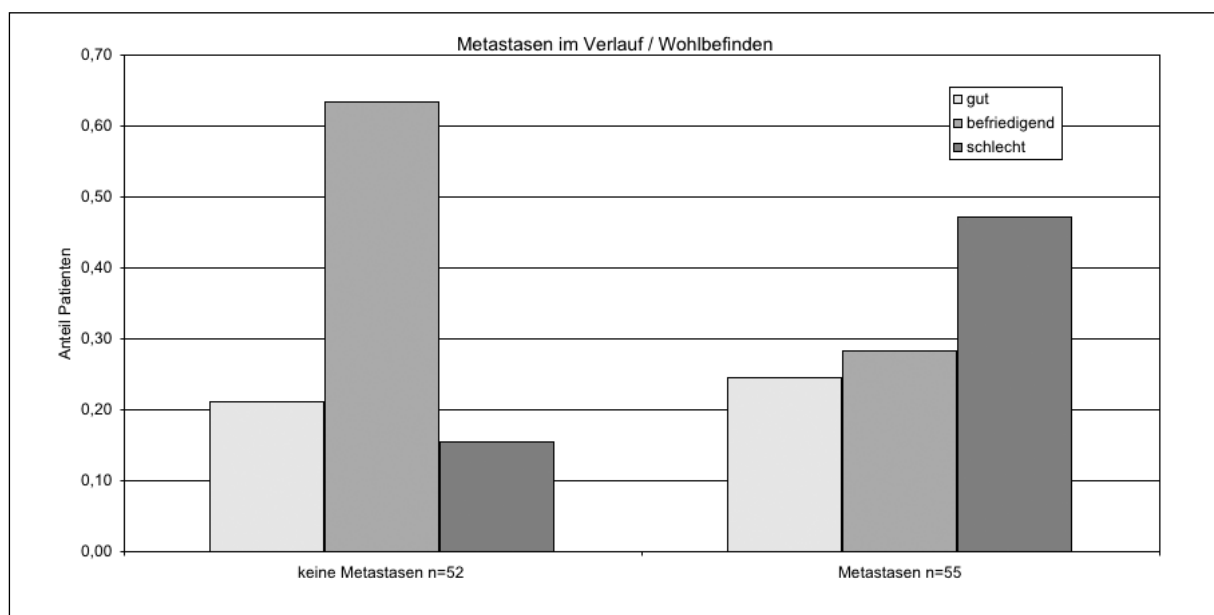
Abbildung 3-19 Zusammenhang zwischen Metastasen und Aktivität



3.3.2.2 Zusammenhang zwischen Metastasen und Wohlbefinden

Bei der Beleuchtung der gleichen Patientengruppen unter dem Aspekt des Wohlbefindens fühlten sich 73% der Patienten ohne Metastasen im Verlauf überwiegend gut oder befriedigend. In der Gruppe mit Metastasen waren es immerhin 50%. Diese Assoziation ist mit $p= 0,01$; $p= 0,00$ signifikant.

Abbildung 3-20 Zusammenhang zwischen Metastasen und Wohlbefinden



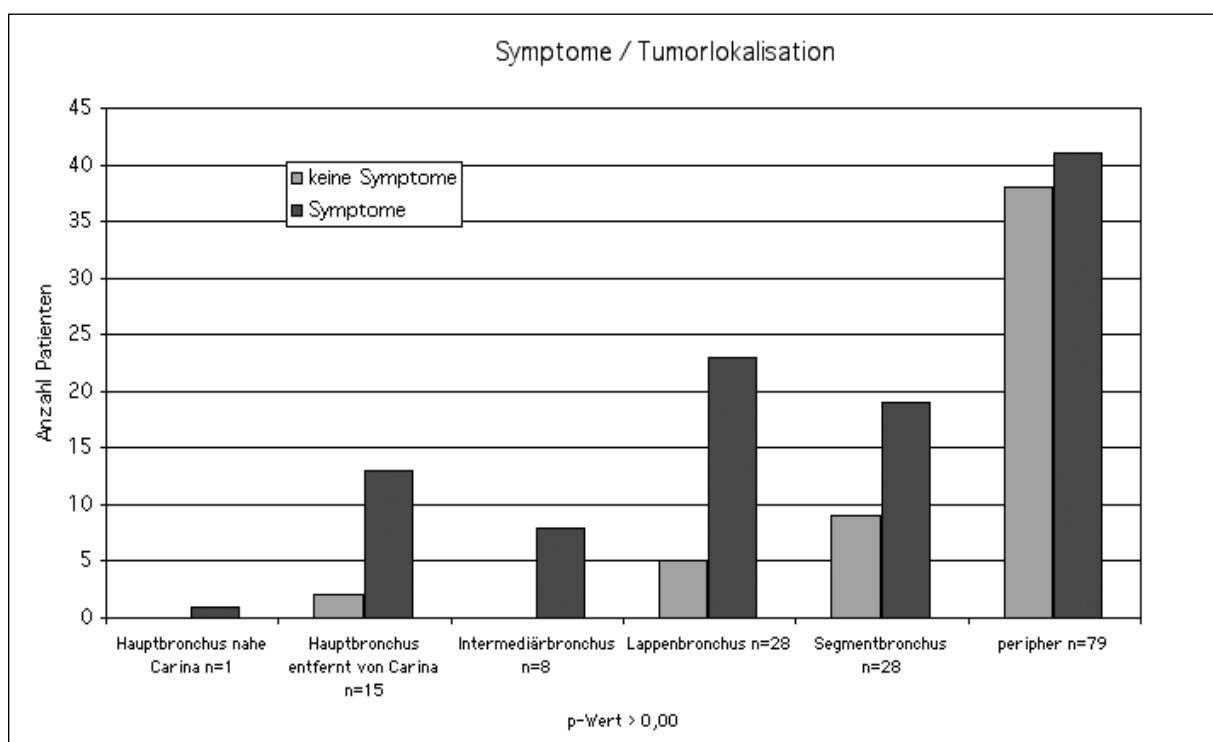
3.4 Symptome

In die folgenden Untersuchungen der Ziffern 3.4 bis 3.12 wurden wieder alle 167 Patienten eingeschlossen, soweit für die jeweilige Fragestellung Daten erhoben werden konnten. Zunächst wurde untersucht, welche Patienten vor der Operation Symptome aufwiesen und welche nicht. Dazu wurden die Patienten mit und ohne Symptome jeweils nach der Tumorlokalisation und dem Stadium verglichen.

3.4.1 Symptome sind abhängig vom Sitz des Tumors

Wichtige Symptome wie Husten, Auswurf, Dyspnoe, Hämoptysen, Schmerzen, Heiserkeit, Fieber, Pneumonie und Gewichtsverlust von mehr als 10% des Normalgewichts kamen hauptsächlich bei Patienten mit einem zentral liegenden Tumor vor. Periphere Tumore verursachten signifikant seltener Symptome. Bei einem Patienten saß der Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm von der Carina entfernt. Er hatte als Symptome Husten, Dyspnoe und Hämoptysen. Von den 15 Patienten, bei denen der Tumor im Hauptbronchus mehr als 2 cm von der Carina entfernt lokalisiert war, hatten 13 Symptome: zehnmal Husten, siebenmal Brustschmerz, fünfmal Dyspnoe, je viermal Hämoptysen, Schwäche, Pneumonie und Gewichtsverlust von mind. 5 kg. Im Intermediärbronchus befand sich der Tumor bei acht Patienten, die alle Symptome hatten, davon vier Hämoptysen. Nur zwei aller vorher genannten Patienten zusammen waren ohne Symptome. Im Lappenbronchus angesiedelte Karzinome verursachten in 18% keine Symptome, im Segmentbronchus waren es schon 32%, weiter peripher 47%.

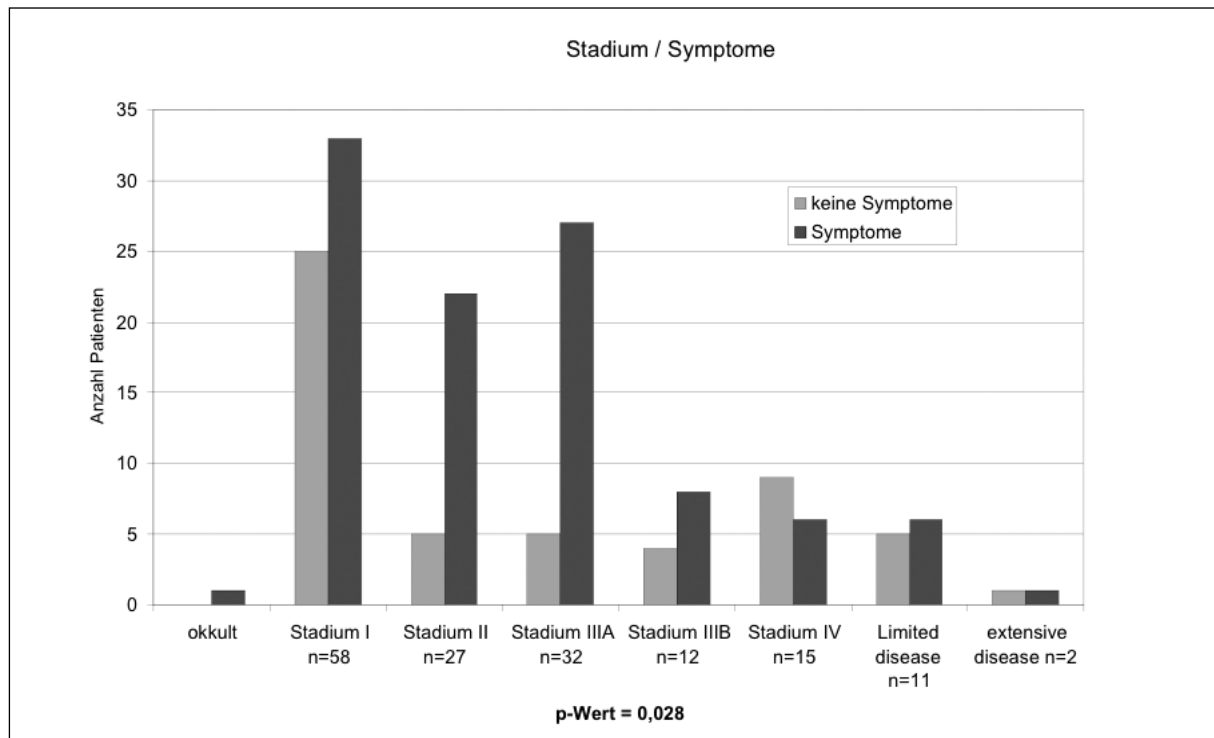
Abbildung 3-21 Zusammenhang zwischen Symptomen und Sitz des Tumors



3.4.2 Symptome sind weniger abhängig vom Stadium

Bei dem Vergleich der Stadien in Bezug auf die Symptome gab es statistisch einen Zusammenhang. Im Stadium I gaben 43% keine Symptome an, im Stadium II und IIIA waren es nur je 19% bzw. 16%. Auffällig war der hohe Anteil von Patienten ohne Symptome in den Stadien III B mit 33% und IV mit sogar 60%.

Abbildung 3-22 Zusammenhang zwischen Symptomen und dem Tumorstadium



3.5 Vorerkrankungen

Weiter wurde untersucht, ob die Anzahl der Vorerkrankungen einen Einfluss auf die postoperativen Komplikationen hat. Hier lässt sich kein statistischer Zusammenhang nachweisen. Die 16 Patienten ohne Vorerkrankung hatten in 81% keine Komplikationen. 21 Patienten litten an mindestens vier Vorerkrankungen. Die postoperative Komplikationsrate lag hier mit 19% ähnlich niedrig. Je ein Patient in den beiden Gruppen starb perioperativ.

3.6 Risikofaktoren

Hauptursache des Bronchialkarzinoms ist das inhalative Zigarettenrauchen [Nowak, 1994]. Als weitere Risikofaktoren werden berufliche Exposition mit Karzinogenen [Baur et al., 1994], Luftverschmutzung [Kappos, 1994] und andere Faktoren wie vorbestehende Lungenerkrankung und genetische Disposition [Nowak, 1994] genannt. Diese wurden bei der Einteilung der Bevölkerung in Risikogruppen zur Früherkennung

von Bronchialkarzinomen aufgenommen [Drings, 1989]. Es interessierte umgekehrt, welche Risikofaktoren bei den operierten Patienten vorlagen.

3.6.1 Einfluss der Risikofaktoren auf Symptome

Bei zwei Patienten konnten keine Risikofaktoren erfragt werden. Von diesen hatte einer keine Symptome. Bei 130 Patienten wurde mindestens ein Risikofaktor ermittelt. Hier hatten 95 keine Symptome.

3.6.2 Rauchen

Von den 142 Patienten, von denen Angaben zur Raucheranamnese vorlagen, waren nur 33 seit mindestens fünf Jahren vor der Operation Nichtraucher. Die übrigen 77% gaben zwischen 5 und 60 Zigaretten pro Tag zu.

3.6.3 Chronische Bronchitis

Eine chronische Bronchitis wurde bei 73 Patienten dokumentiert, zumeist bronchoskopisch. Davon waren 81% Raucher, bei sieben Patienten wurden zum Rauchen keine Angaben gemacht, weitere sieben waren Nichtraucher. 47% der insgesamt 109 Raucher hatten keine chronische Bronchitis. Unter den Patienten mit chronischer Bronchitis gaben 56 Patienten (77%) das Symptom Husten an von insgesamt 75 Patienten mit Husten. 25 Patienten (34%) klagten über Brustschmerzen, davon fünf ohne Husten. 27-mal litten die Patienten mit chronischer Bronchitis zusätzlich unter Dyspnoe (37%), 13-mal unter Hämoptysen (18%), neunmal unter Schwäche (12%) und elf hatten eine Pneumonie (15%).

3.6.4 Vorerkrankung der Lunge

Bei 73 Patienten wurde bei den Vorerkrankungen eine Lungenerkrankung vermerkt. Diese schlossen u.a. Asthma bronchiale ein. Bei 55 Patienten wurde zusätzlich eine chronische Bronchitis angegeben. Sieben der zehn Patienten ohne chronische Bronchitis rauchten trotz der Lungenerkrankung. 57 Patienten mit Lungenerkrankung klagten über Symptome wie Husten, Dyspnoe, Hämoptysen etc.

3.6.5 Berufsbelastung

Für den Risikofaktor Beruf ließen sich aus den Krankenblättern von 59 erfassten Patienten zehn mit einer Berufsbelastung erheben. Unter diesen zehn Männern waren sieben Raucher, zwei Nichtraucher und einer ohne Angaben zu Nikotin. Die Männer waren bei der Operation zwischen 52 und 79 Jahre alt, im Durchschnitt 60,3 Jahre alt. Vier Patienten im Alter von 59, 60, 68 und 79 Jahren waren bereits in Rente, die Berufe der anderen waren Bauhelfer, Chemiefacharbeiter, Schweißer, Zimmerer, Kaminkehrer und Kraftfahrer. Einer dieser Patienten hatte keine Symptome. Die anderen

gaben einmal Schwäche, zweimal Gewichtsverlust von mehr als 5 kg in sechs Monaten, dreimal Brustschmerzen, je viermal Pneumonie und Dyspnoe, fünfmal Hämoptysen und sechsmal Husten an. Welchen Karzinogenen die Patienten in ihrem Beruf ausgesetzt waren, war in den Krankenblättern nicht vermerkt. Bekannt ist jedoch, dass sich das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken multipliziert, wenn Karzinogene mit langjährigem Zigarettenrauchen zusammentreffen. Dies ist insbesondere für Asbest untersucht [Rösler/Woitowitz, 1993]. Bei dem Chemiefacharbeiter, der bei Studienabschluss bereits 98 Monate überlebte, war seit August 1997 zusätzlich ein Oropharynx-Karzinom bekannt.

3.6.6 Familiäre Karzinomerkrankung

Die Familienanamnese wurde in 30 Fällen erfasst. Davon verneinten 15 Patienten eine familiäre Malignombelastung. Viermal war ein Bronchialkarzinom bekannt, elfmal ein anderes Malignom. Ein Patient war der Vater einer bereits operierten Patientin. Bei den Symptomen wurden folgende angegeben: Einmal Pneumonie, je zweimal keine Symptome bzw. keine Angaben, viermal Brustschmerz, fünfmal Hämoptysen, je sechsmal Schwäche und Gewichtsverlust, siebenmal Husten und achtmal Dyspnoe.

Die Tochter wurde im Alter von 40 Jahren an einem Adenokarzinom im Stadium I operiert. Bei der Aufnahmeuntersuchung hatte sie keine Symptome angegeben, es waren aber eine Lungen- und eine sonstige schwere Erkrankung (Mammakarzinom) bekannt. Der Bronchialtumor befand sich im linken Unterlappen peripher im 6. Segment. Es wurde eine Lobektomie durchgeführt. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos und sie überlebte bei Erhebung der Daten bereits 61 Monate. Der Vater wurde ein gutes Jahr später 75-jährig ebenfalls an einem Adenokarzinom, jedoch im Stadium II operiert. Er litt unter Dyspnoe und hatte in neun Wochen 5 kg Gewicht abgenommen. Auch bei ihm waren eine Lungen-, eine sonstige schwere Erkrankung und zusätzlich eine Nierenerkrankung bekannt. Der Tumor befand sich im rechten Unterlappen peripher im 6. Segment. Es wurde eine Bilobektomie durchgeführt. Der postoperative Verlauf war ebenfalls unauffällig, er starb jedoch nach 15 Monaten an dem Bronchialkarzinom.

3.7 Präoperative Komplikationen

Mindestens eine Komplikation ließ sich bei 80 Patienten, also knapp der Hälfte aller Patienten, exakt 48%, präoperativ nachweisen. Dazu zählen obstruktive Pneumonie oder Atelektase, Pleuraerguss, Pleuraempyem, Blutung, Rekurrensparese, Phrenikusparese, Pleuritis karzinomatosa und obere Einflusstauung. Diese wurden im Folgenden genauer analysiert.

3.7.1 Einfluss der präoperativen Komplikationen auf postoperative Komplikationen

Von 86 Patienten ohne präoperative Komplikationen - hatten auch 70 postoperativ keine Komplikationen (81%). Unter den 80 Patienten mit mindestens einer der oben genannten präoperativen Komplikationen war der weitere Verlauf bei 59, also 74% komplikationslos. Statistisch war das Vorhandensein einer präoperativen Komplikation ein erhöhtes Risiko, auch postoperativ eine Komplikation zu entwickeln ($p > 0,00$).

3.7.2 Obstruktive Pneumonie und Atelektase

Eine obstruktive Pneumonie oder Atelektase hatten präoperativ 73 Patienten. Davon erkrankten sieben auch postoperativ an einer Pneumonie (9,6%). Bei vier Patienten bestand postoperativ eine Atelektase. Drei der Patienten mit Pneumonie und einer mit Atelektase starben perioperativ. Bei diesen vier Patienten bestand die präoperative Pneumonie oder Atelektase poststenotisch. Von den 93 Patienten ohne diese präoperative Komplikation erkrankten fünf postoperativ an einer Pneumonie (5,4%), von denen drei starben, vier hatten eine Atelektase. Von allen 167 Patienten bekamen zwölf innerhalb der ersten 30 Tage eine Pneumonie (7,2%). Das Risiko, bei bereits vor Operation bestehender Pneumonie oder Atelektase auch postoperativ an einer Pneumonie zu erkranken, war signifikant höher als bei den Patienten ohne diese präoperative Komplikationen ($p > 0,00$).

3.7.3 Pleuraerguss und Pleuritis karzinomatosa

Einen Pleuraerguss hatten 18 von 166 Patienten, der zwölfmal keine Tumorzellen enthielt, einmal wurden Tumorzellen nachgewiesen, zweimal wurde der Verdacht geäußert, dreimal wurde der Pleuraerguss nicht daraufhin untersucht. In zwei Drittel der Fälle war der weitere Verlauf komplikationslos. Hierunter war auch der Patient mit den Tumorzellen im Pleuraerguss, der wegen rezidivierender Blutung und Sepsis auf Boden einer Pneumonie operiert wurde. Dies war der einzige Patient mit einer Pleuritis karzinomatosa.

3.7.4 Pleuraempyem

Bei zwei Patienten wurde präoperativ ein Pleuraempyem festgestellt. Bei dem einen multimorbiden Patienten wurde eine Keilresektion bei einem peripheren Adenokarzinom des rechten Unterlappens im Stadium IIIA durchgeführt. Er hatte postoperativ Atelektasen. Im weiteren Verlauf entdeckte man Metastasen an sonstigen inneren Organen und der Patient wurde bestrahlt. Er starb nach 4 Monaten an einer fulminanten Lungenembolie. Der andere Patient hatte präoperativ zusätzlich eine poststenotische Pneumonie oder Atelektase. Nach Segmentresektion am linken Oberlappen bei großzelligem Karzinom im Stadium II war der postoperative Verlauf ohne besondere Komplikationen. Auch er wurde bestrahlt und starb nach vier Monaten an Gehirnmastasen.

3.7.5 Präoperative Blutung

Drei Patienten bluteten präoperativ stark, davon starben zwei innerhalb von 30 Tagen, einer an einer Lungenembolie, der andere an Pneumonie und nachfolgendem Multiorganversagen. Der Patient mit Multiorganversagen hatte ein Plattenepithelkarzinom im Stadium I im rechten Oberlappenbronchus von 7 cm Durchmesser. Bei dem anderen saß ein Adenokarzinom im Stadium II peripher im linken Oberlappen. Bei dem dritten, der zusätzlich eine bereits vor der Operation bestehende nicht totale Pneumonie hatte, waren die ersten 30 postoperativen Tage unkompliziert. Im weiteren Verlauf erkrankte er jedoch an einer Lungenentzündung und starb nach vier Monaten an globalrespiratorischer Insuffizienz. Hier war ein großzelliges Karzinom von 3,5 cm im Stadium IIIA im linken Oberlappenbronchus lokalisiert.

3.7.6 Rekurrensparese

Es wurden zwei Patienten mit einer Rekurrensparese operiert. Bei einem bestand die Parese seit mehreren Jahren. Dieser Patient erhielt bei einem bereits ins Mediastinum infiltrierenden T4-Plattenepithelkarzinom des linken Oberlappenbronchus eine Probethorakotomie und wurde anschließend bestrahlt. Bei dem anderen wurde bei einem im Segment 1 angesiedelten 4,5 cm großen Plattenepithelkarzinom im Stadium II eine Pneumonektomie links durchgeführt. Der postoperative Verlauf war bei beiden unauffällig und sie starben nach 27 bzw. 24 Monaten an respiratorischer Insuffizienz bei ausgeprägten Atelektasen bzw. am Bronchialkarzinom.

3.7.7 Phrenikusparese und Vena cava Kompressionssyndrom

Bei je einem Patienten wurde eine Phrenikusparese bzw. ein Vena cava Kompressionssyndrom beschrieben. Jener überlebte sein 2,5 cm großes Plattenepithelkarzinom des linken Oberlappenbronchus im Stadium II nach Pneumonektomie bei Erhebung der Daten ohne Komplikationen bereits 67 Monate. Zusätzlich zu dem Vena cava Kompressionssyndrom hatte der andere Patient eine totale obstruktive Pneumonie. Er entwickelte nach Probethorakotomie bei peripherem großzelligem Karzinom des linken Oberlappens im Stadium IIIA eine Sepsis auf Boden der Pneumonie, an der er innerhalb des ersten Monats starb.

3.8 R-Klassifikation beeinflusst Metastasen im Verlauf

Unter Ausschluss der perioperativ gestorbenen Patienten und der Patienten mit einem bei Operation bereits metastasierenden Karzinom hatte im Falle einer R0-Resektion knapp die Hälfte der Patienten Metastasen im Verlauf ($50/108=0,46$, ohne Kleinzeller $45/98=0,46$). Die Restlunge war hierbei 15mal betroffen ($15/50=0,3$, ohne Kleinzeller $13/45=0,27$). Bei einer R+-Resektion bekam fast zwei Drittel Metastasen ($13/21=0,62$, ohne Kleinzeller $13/19=0,68$), darunter zweimal Lungenmetastasen ($2/13=0,15$).

3.9 Zugang

Als Nächstes wurde der Operationszugang einer genaueren Betrachtung unterzogen.

3.9.1 Der Zugang ist von der Lokalisation abhängig

Die laterale Thorakotomie wurde bei 72 Patienten gewählt (34%), die anterolaterale bei 44 (26%). Es folgten der axilläre und posterolaterale Zugang mit 17 und neun Patienten. Ein Mann erhielt eine mediane Sternotomie, ein anderer wurde thorakoskopisch operiert. Bei 23 Patienten wurden im Operationsbericht keine Angaben zum Operationszugang vermerkt. Geschlechtsspezifische Unterschiede ließen sich nicht feststellen ($p=0,9$). Der Patient mit der thorakoskopischen Operation war ein 75-jähriger Mann, Nichtraucher, mit Brustschmerzen, aber keinen sonstigen Symptomen. Bei einer Bronchoskopie war der Tumor nicht sichtbar. Der Patient hatte einen Karnofsky-Index von 100, aber mindestens vier Vorerkrankungen. Das Adenokarzinom mit einer Größe von 1,6 cm lag peripher im rechten Oberlappen und wurde im Rahmen der Thorakoskopie entfernt. Im Verlauf bekam dieser Patient im Bereich des Tokarstichkanals Metastasen an der Thoraxwand und wurde bestrahlt. Bei Abschluss der Studie überlebte er bereits 44 Monate.

Die Lokalisation der Tumore war bei der lateralen Thorakotomie annähernd gleich verteilt wie bei der anterolateralen Thorakotomie. Bei einem Patienten befand sich der Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm von der Carina entfernt. Hier wurde der posterolaterale Zugang gewählt und eine erweiterte Pneumonektomie durchgeführt.

3.9.2 Der Zugang beeinflusst die Komplikationsrate nicht

Die Komplikationsrate wurde durch die Wahl des Zugangs nicht beeinflusst. In 75% (54/72) hatten die Patienten bei der lateralen, in 84% (37/44) bei der anterolateralen Thorakotomie und insgesamt in 77% (129/167) einen komplikationslosen Verlauf ($p=0,36$).

3.10 Postoperative Komplikationen

Insgesamt wurde bei 38 Patienten (23%) innerhalb der ersten dreißig Tage postoperativ eine Komplikation dokumentiert. Diese werden im Folgenden aufgeschlüsselt und verteilten sich folgendermaßen (Mehrfachnennung möglich):

3.10.1 Pneumonie

An erster Stelle stand mit 12 erkrankten Patienten die Lungenentzündung, an der sechs Patienten perioperativ starben. Als Todesursache wurden Pneumonie, Sepsis, Rechtsherz- und Lungenversagen oder bei einer Probethorakotomie das Bronchialkarzinom vermerkt. Ein Patient verweigerte die Kooperation und verstarb am 11. post-

operativen Tag an einer Pneumonie. Ein Patient hatte zusätzlich eine Bronchusstumpfsuffizienz, ein anderer ein Multiorganversagen.

3.10.2 Atelektasen

Atelektasen wurden bei insgesamt acht Patienten als Komplikation vermerkt, davon sechsmal ohne weitere Komplikationen. Einer hatte zusätzlich eine Lungenentzündung. Sie starben nach vier bis 24 Monaten. Der achte Patient mit ausgedehnten Atelektasen starb jedoch perioperativ daran.

3.10.3 Bronchusstumpfsuffizienz und bronchopleurale Fistel

Bei fünf Patienten wurde eine Bronchusstumpfsuffizienz festgestellt, viermal nach Pneumonektomie, bei insgesamt 33 Pneumonektomien, und einmal nach Bilobektomie von insgesamt vier. Darunter starben zwei innerhalb von 30 Tagen, einer an Rechtsherzversagen bei zusätzlicher Pneumonie, der andere erhielt eine erneute Thorakotomie und starb an Lungenversagen. Von den drei anderen Patienten starb einer nach 13 Monaten an einer Bronchusstumpfsuffizienz nach Pneumonektomie. Dieser Patient war adjuvant bestrahlt worden und man hatte im weiteren Verlauf Knochenmetastasen entdeckt. Ein weiterer Patient erlebte einen protrahierten postoperativen Verlauf. Die Bronchusstumpfsuffizienz ließ sich bronchoskopisch nicht beherrschen, der Patient entwickelte eine chronische bronchopleurale Fistel und zusätzlich einen Narbenabszess, so dass erneut eine Thorakotomie durchgeführt wurde. Die Entlassung erfolgte erst am 62. postoperativen Tag. Es folgten weitere Aufnahmen in der Medizinischen Klinik und in der Chirurgie. Dieser Patient starb nach 39 Monaten am Bronchialkarzinom und Knochenmetastasen. Der dritte wurde ebenfalls rethorakotomiert und starb nach 94 Monaten mit ausgeheilter Fistel an einer Pneumonie.

Ein sechster Patient mit komplikationslosem postoperativem Verlauf wurde adjuvant bestrahlt. Er bekam spät postoperativ eine Bronchusstumpfsuffizienz mit einer chronischen bronchopleurale Fistel und starb nach 12 Monaten an einer Sepsis.

Bei drei weiteren Patienten, die alle innerhalb von 16 Tagen postoperativ entlassen wurden, wurde eine bronchopleurale Fistel dokumentiert. Einer wurde nach primärer Entlassung nach erweiterter Pneumonektomie wieder chirurgisch aufgenommen, wegen der Fistel rethorakotomiert und erlag dann nach sechs Wochen einer Pneumonie. Die beiden anderen starben an unbekannter Todesursache sechs Monaten nach Probe-thorakotomie bei bereits in Brustwand und Zwerchfell infiltrierendem Plattenepithelkarzinom beziehungsweise am Tumor und Gehirnmetastasen 64 Monaten nach Lobektomie bei kleinzelligem Karzinom.

3.10.4 Postoperative Blutung

Insgesamt bei vier Patienten wurde eine postoperative Blutung dokumentiert. Bei einem Patienten ließ sich die Blutung bronchoskopisch beherrschen. Er bekam später ein Karzinomrezidiv und eine Pneumonie. Nach 39 Monaten starb er an seinen Metastasen mit ausgedehntem Pleuraerguss. Die übrigen drei Patienten mit einer Blutung mussten rethorakotomiert werden. Einer starb nach 5 Monaten, der zweite bekam außerdem eine Lungenembolie und erlag nach 12 Monaten dem Tumor und Metastasen. Der dritte starb nach 121 Monaten an globalrespiratorischer Insuffizienz. Ein weiterer Patient mit großzelligem Karzinom im rechten Oberlappen erhielt primär eine Bilobektomie. Er bekam ein Karzinomrezidiv im rechten Unterlappen, wurde rethorakotomiert und hatte nach dem Zweiteingriff eine postoperative Blutung. Im weiteren Verlauf zeigten sich Metastasen in der linken Lunge sowie in den Nebennieren. Der Patient starb nach 114 Monaten an seinem Tumorleiden.

3.10.5 Lungenembolie

Neben dem bei der Blutung schon besprochenen Patienten erlitten drei weitere eine Lungenembolie, an der zwei innerhalb des ersten Monats starben. Der dritte starb nach sechs Monaten an seinem Tumorleiden.

3.10.6 Thoraxwandabszess

Insgesamt drei Patienten bekamen nach Pneumonektomie und lateralem Zugang einen Thoraxwandabszess im Narbenbereich, von denen einer bereits bei der Bronchusstumpfsuffizienz abgehandelt wurde. Der zweite mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium I bekam außerdem eine Pneumonie, Atelektasen und im weiteren Verlauf ein Karzinomrezidiv. Er starb nach 18 Monaten an seinem Tumorleiden. Der dritte wurde an einem Adenokarzinom im Stadium IIIB mit kontralateralem Lymphknotenbefall operiert. Nach 42 Monaten starb dieser Patient an seinen Metastasen in Lunge und Knochen.

3.11 Rethorakotomie

Wegen der oben aufgeführten chirurgischen Komplikationen mussten acht Patienten rethorakotomiert werden. Davon war je dreimal eine Bronchusstumpfsuffizienz oder eine Blutung Indikation zum erneuten Eingriff, einmal eine Fistel. Der achte Patient starb nach der Rethorakotomie als ultima ratio an einem Postpneumonektomie-Lungenödem bei ARDS. Auch einer der Patienten mit Bronchusstumpfsuffizienz und Rethorakotomie erlag innerhalb von 30 Tagen einem Lungenversagen.

Tabelle 3-9 Verteilung der postoperativen Komplikationen und der 30Tage-Letalität

Postop. Komplikation (Mehrfachnennungen)	Anzahl	%	Rethorako- tomien	Anzahl 30 d- Letalität	% 30d- Letalität
Keine	129	77,2	0	0	
Pneumonie	12	7,2	1	6	3,6
Atelektasen	8	4,8	0	1	0,6
Bronchusstumpf- insuffizienz	5	3,0	3	2	1,2
Bronchopleurale Fistel	4	2,4	1	1	
Blutung	4	2,4	3	0	
Lungenembolie	4	2,4	0	2	1,2
Thoraxwandabszess	3	1,8	0	0	
andere Todesursache	4	2,4	0	4	2,4

3.12 Perioperative Letalität

Unter die perioperative Letalität wurden alle Patienten zusammengefasst, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation starben. Großenteils sind sie bei den postoperativen Komplikationen schon erwähnt. Insgesamt starben innerhalb des genannten Zeitraums 15 Patienten von allen 167 (9,0%). Todesursache war fünfmal eine Pneumonie, unter anderem auch zusammen mit Multiorganversagen, Rechtsherzversagen bei Pneumonie und Bronchusstumpfinsuffizienz und Sepsis. Je zweimal werden Lungenembolie, Sepsis, je einmal Rechtsherz-, Lungenversagen, Postpneumonektomie-Lungenödem, der Tumor und ausgedehnte Atelektasen angegeben. Einmal ist die Todesursache auch nicht näher bezeichnet. Bei dieser bereits präoperativ kachektischen 56-jährigen Patientin wurden erst postoperativ Knochenmetastasen entdeckt, die palliativ bestrahlt wurden.

4. DISKUSSION, BEWERTUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Bei der Analyse der Patientendaten fielen folgende Punkte auf, die Anlass zur Diskussion geben.

4.1 Überlebensrate

Generell fiel bei den Abbildungen der Überlebensraten der Abfall der Kurve nach 60 Monaten auf. Dieser ist jedoch nicht allein tumorbedingt, sondern ergibt sich aus den Berechnungen nach Kaplan-Meier. Altersspezifische Lebenserwartungen gehen hier nicht ein. Bei Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier werden nur die angegebene Überlebenszeit und der Status (tot/zensiert) erfasst und anhand dieser Daten der wahrscheinliche Tod der zensierten Patienten berechnet. Von den 36 Patienten dieser Studie, die die 60 Monate überlebten, lebten auch 26 noch zum Zeitpunkt der Hausarztbefragung. Die anderen zehn starben nach 64 bis 121 Monaten. Die Todesursache wurde dreimal nicht, viermal mit Bronchialkarzinom, Tumor oder beidem angegeben, und drei Patient starben an pulmonalen Infektionen teils mit Sepsis oder global respiratorischer Insuffizienz. Die Befragung der Hausärzte erfolgte bei den überlebenden Patienten zwischen 61 und 145 Monaten nach der Operation. In der Praxis werden Langzeitüberleber gemeinhin als geheilt angesehen. Eine Nachbefragung der Hausärzte nach 10 Jahren könnte diese These bekräftigen.

4.1.1 Stadium, Tumorausdehnung und Lymphknotenstatus beeinflussen die Überlebensrate

Die Stadieneinteilung wurde entwickelt, um eine prognostische Abschätzung und Therapieplanung machen zu können. Entsprechend neuen Erkenntnissen wird sie auch angepasst [Mountain, 1997]. Wie erwartet, beeinflusste das Stadium die Überlebensrate, aber auch die Tumorausdehnung und der Lymphknotenstatus jeweils allein. Suzuki et al. [1999] fanden heraus, dass Patienten im klinischen Stadium T2 eine wesentlich schlechtere Prognose haben als Patienten im Stadium cT1.

Wie bereits eingangs erwähnt, wurden für die Beurteilung des Lymphknotenbefalls neben histologischen auch klinische Kriterien berücksichtigt, damit die verglichenen Gruppen nicht zu klein wurden. Bei 91/167 Patienten wurde nämlich keine systematische mediastinale Lymphknotendissektion durchgeführt. Der Anteil der systematischen Lymphknotendissektionen nahm in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraums erheblich zu. Bei den 120 Patienten, die zur Berechnung der Überlebensraten herangezogen wurden, wurden im Zeitraum 01.01.1985 bis 31.12.1989 nur in 27% die Lymphknoten systematisch entfernt, im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.1994 waren es 63%. Wegen der „stage migration“, d.h. des Nicht-Übereinstimmens von klinischem und pathologischem Stadium, ist jedoch eine standardmäßige Lymphknotendissektion erforderlich [Branscheid et al., 1994, Mountain et al. 1997,

Primack et al. 1994]. Bei den Überlebensraten zeigten sich auch deutlich bessere Ergebnisse für die Patienten, bei denen die Lymphknoten entfernt wurden.

Tabelle 4-1 Anzahl der systematischen Lymphknotendissektionen

Lymphknotendissektion	Bis 1989		Ab 1990		Total	
	nein	30/41	73%	29/79	37%	59/120
ja	11/41	27%	50/79	63%	61/120	51%

4.1.2 Adenokarzinome haben im Stadium I und II keine schlechtere Prognose als Plattenepithelkarzinome

In der Literatur wird ein Überlebensvorteil von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom angegeben [Read et al., 1990]. In anderen Publikationen [Jazieh et al., 2000, Suzuki et al., 1999] ließ sich dagegen kein signifikanter Einfluss der Histologie auf die Überlebensrate feststellen. Gründe dafür, dass sich in dieser Studie keine Auswirkungen der Histologie bestätigten, sind möglicherweise folgende:

- Der Anteil der Frauen beim Adenokarzinom lag mit 35% signifikant höher als beim Plattenepithelkarzinom mit nur 11% ($p=0,01$). Wie in Kapitel 3.2.2 gezeigt, hatten die Frauen eine insgesamt höhere Überlebensrate. Bei Ouellette et al. [1998] und Suzuki et al. [1999] hat sich das weibliche Geschlecht als prognostisch günstiger Faktor für das Überleben erwiesen.
- Zwar zeigten sich die Lymphknoten von allen Patienten mit Plattenepithelkarzinom in 56% tumorfrei, mit Adenokarzinom in 65%. Fasst man Stadium I und II zusammen, waren bei den Plattenepithelkarzinomen 66% ohne Lymphknotenbefall, also Stadium I, und bei den Adenokarzinomen 75%. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Auch bei der Altersverteilung ließen sich keine Unterschiede feststellen.
- Oftmals weisen die epithelialen Tumore der Lunge eine Vielfalt der histologischen Differenzierung auf [Müller-Höcker, 1997]. Daher ist es möglich, dass eine histologische Varianz in einem Tumor vorliegt und sich die Bezeichnung Plattenepithel- oder Adenokarzinom nur auf den überwiegenden Anteil der Tumorzellen bezieht.

Table 4-2 Unterschiede zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen

	Adenokarzinom %	Plattenepithelkarzinom %	p-Wert
Frauen	35	11	0,01
NO	65	56	ns
NO (Stadium I, II)	75	66	ns

4.1.3 Überlebensrate bei nicht kleinzelligem Karzinom ist nicht höher als bei kleinzelligem Bronchialkarzinom

Bei den untersuchten Patienten ließ sich kein signifikanter Unterschied im Überleben von nicht kleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen feststellen.

Insgesamt wurden 13 Patienten operiert, die ein kleinzelliges Bronchialkarzinom hatten. Bei einem Patienten war der Tumor bereits ins Mediastinum infiltriert und der Eingriff wurde als Probethorakotomie beendet. Bei allen Patienten erfolgte präoperativ mindestens eine Bronchoskopie. Bei fünf Patienten war der Tumor nicht sichtbar und konnte weder histologisch noch in der Zytologie im Bürstenabstrich nachgewiesen werden. Zweimal bestand der Verdacht auf einen Tumor, darunter auch der Patient mit dem infiltrierenden Tumor. Bei ihm war das Ergebnis der bronchoskopisch entnommenen Histologie negativ. Bei dem anderen Patienten und bei vier von sechs Patienten, bei denen ein Tumor sichtbar war, ließ sich histologisch das Karzinom nachweisen. Wenn man die Stadieneinteilung wie bei den NSCLC vornimmt, befand sich das Karzinom bei je einem dieser Patienten im Stadium I bzw. IIIA, bei den anderen vier im Stadium II. Wie bereits beschrieben, ließ sich das Karzinom präoperativ bei sieben Patienten nicht histologisch differenzieren. Die histologische Klassifikation als kleinzelliges Karzinom war also zufällig und es kann bei diesen Patienten eine präoperative Selektion ausgeschlossen werden.

Trotz der geringen Fallzahl von nur zwölf operierten kleinzelligen Karzinomen und der adjuvanten Therapie, die alle operierten Patienten mit kleinzelligem Karzinom bekamen, unterstützt diese Beobachtung die Diskussion um die Operationsindikation beim kleinzelligen Bronchialkarzinom bis hin zum Tumorstadium T2N1M0 [Shepherd et al., 1991]. Größere randomisierte Studien sind nötig, um den Benefit einer Operation mit anschließender Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie zu zeigen.

Tabelle 4-3 Stadienverteilung Nicht-Kleinzeller / Kleinzeller

Stadium	Nicht-Kleinzeller	Kleinzeller
I	56	1
II	25	5
IIIA	24	4
IIIB	4	0
IV	8	2
Summe	120	12

4.1.4 Resektionsausmaß hat Einfluss auf Überlebensrate

Bei den untersuchten Patienten ließen sich signifikante Unterschiede im Überleben je nach Resektionsausmaß feststellen. So überlebten 46% der Patienten mit Lobektomie fünf Jahre und nur 24% der Patienten mit einer Pneumonektomie. Selbstverständlich richtet sich die Entscheidung für das Resektionsausmaß stets nach onkologischen Gesichtspunkten unter Berücksichtigung des Zustandes des Patienten. Das bedeutet, dass überall dort, wo von dem Standardverfahren einer Lobektomie abgewichen wird, differenzierte Überlegungen eine Rolle spielen.

Alle Patienten mit einer Probethorakotomie überlebten die ersten fünf Jahre nach der Operation nicht. Von den insgesamt 21 Patienten mit Probethorakotomie starben drei innerhalb des ersten Monats. Drei dieser 21 Patienten hatten präoperative kein CT-Thorax erhalten, vier hatten Hämoptysen, einer mit Pneumonien, ein anderer mit Atelektase bis zum Hilus. Zwei weitere Patienten hatten eine Pneumonie, einmal bis zum Hilus, der andere total mit zusätzlichem Vena cava Kompressionssyndrom. Weitere sieben hatten poststenotische Atelektasen, einer davon mit Gewichtsverlust und Pleuraerguss ohne Tumorzellen, ein anderer mit zusätzlicher Recurrensparese. Zwei Patienten hatten präoperativ keine Symptome oder Komplikationen. Von den übrigen drei hatten alle Brustschmerzen, einer zusätzlich Schwäche und Dyspnoe, einer zusätzlich Gewichtsverlust von 10 kg und der dritte lediglich zusätzlich Husten. Keiner der Patienten hatte eine massive Blutung, Phrenikusparese, Pleuritis karzinomatosa oder ein Pleuraempyem präoperativ. Der Anteil an Probethorakotomien ging in den zweiten fünf Jahren des Untersuchungszeitraums deutlich zurück. Waren es in den Jahren von 1885 bis 1989 noch 19%, so sank diese Zahl auf 9% von 1990 bis 1994.

4.1.5 Kein Einfluss des Differenzierungsgrades auf Überlebensrate

Während einige Autoren einen Einfluss des Differenzierungsgrades auf die Überlebensrate feststellten [Harpole et al., 1995, Takise et al., 1988], ließ sich dies bei Jazieh et al. [2000] und in dieser Studie nicht nachvollziehen. Bei den untersuchten Patienten war eventuell der geringe Anteil der gut differenzierten Tumore der Grund dafür. Die vier gut differenzierten Tumore wiesen in dieser Studie auch ein günstiges Tumorstadium auf. Drei hatten das Tumorstadium IA. Sie lebten bei Abschluss der Studie alle bereits mehr als fünf Jahre, einer hatte ein Rezidiv. Der vierte Patient hatte einen Tumor im Stadium IIB und starb nach 12 Monaten am Bronchialkarzinom. Bei den vier nicht differenzierten Tumoren (G4) war einer im Tumorstadium IIB. Dieser und einer der drei anderen Patienten im Stadium IIIA lebten bei Studienabschluss schon mehr als sieben Jahre. Die anderen zwei Patienten im Stadium IIIA starben nach einem bzw. vier Monaten am Tumor. Ein anderer Grund könnte in der lokalen und lokoregionären Radikalität liegen. Eventuell gewinnt der Differenzierungsgrad mehr Einfluss auf die Überlebensrate, wenn bei allen Patienten eine systematische Lymphknotenresektion durchgeführt wird.

4.2 Vergleich Männer / Frauen

4.2.1 Männer werden nicht anders behandelt als Frauen

Bei der Untersuchung der Voraussetzungen und der Behandlung der Männer mit den Frauen ergaben sich im Großen und Ganzen keine signifikanten Unterschiede.

4.2.1.1 Altersverteilung bei Operation

Insbesondere unterschied sich die Altersverteilung bei Männern und Frauen nicht. Auch der Anteil der über 65-Jährigen bzw. der über 70-Jährigen, der als unabhängiger Risikofaktor für eine schlechtere Prognose gilt [Gross et al., 1997, Jazieh et al., 2000, Suzuki et al., 1999], war nicht zugunsten der Frauen verschoben. Ein höherer Anteil an jüngeren Frauen hätte ansonsten einen Überlebensvorteil der Frauen erklären können. Dies traf aber nicht zu.

4.2.1.2 Nikotinkonsum

Auffällig war ein wesentlich höherer Anteil an rauchenden Männern, die dementsprechend auch häufiger Vorerkrankungen an der Lunge hatten.

Laut Riede et al. [1989] sind Adenokarzinome der Lunge der häufigste Krebstyp der Raucherinnen und der Nichtraucher. Diese Aussage lässt sich mit den Zahlen dieser Studie bestätigen. Von insgesamt 15 rauchenden Frauen hatten 47% ein Adenokarzinom. Bei den insgesamt 33 Nichtrauchern lag der Anteil an diesem histologischen Typ bei 52% (vgl. Tabelle 3-4).

4.2.1.3 Stadienverteilung

Auch die Stadien waren bei den operierten Männern und Frauen annähernd gleich verteilt, so dass sich statistisch keine Signifikanz ergibt. Allerdings fällt auf, dass 34% der Männer einen Tumor im Stadium I hatten, bei den Frauen waren es 45%. Für Stadium I und II zusammen waren es 51% der Männer und 63% der Frauen. Doch auch wenn man vergleicht, wie viele Frauen im Stadium IIIA bis IV in die Überlebensrate eingehen (6/18%), ergibt sich auch hier kein signifikanter Unterschied zu den 30 Männern (23%). Zumindest entsteht der Anschein, dass die Frauen früher diagnostiziert wurden, obwohl sie bei der Aufnahme seltener Symptome zeigten. Um hier signifikante Unterschiede festzustellen, ist jedoch eine größere Fallzahl notwendig.

4.2.2 Frauen haben bessere Prognose als Männer

Wie oben bereits ausführlich gezeigt, haben Frauen bei gleichem Alter und Stadium die bessere Prognose, wie auch schon Ouellette et al. [1998] in einer größer angelegten retrospektiven Studie mit jeweils 104 Männern und Frauen feststellten. Die einzigen signifikanten Unterschiede, die zwischen Männern und Frauen in dieser Studie gefunden werden konnten, waren, dass Männer häufiger geraucht hatten und häufiger präoperativ bereits unter anderen Lungenerkrankungen, meist chronischer Bronchitis gelitten hatten. Vielleicht waren raucherbedingte Erkrankungen, wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit, Grund für das schlechtere Abschneiden der Männer. Größer angelegte Folgestudien mit speziellem Augenmerk auf diesen Gesichtspunkt könnten hier neue Erkenntnisse bringen.

4.2.3 Todesursache in der Regel Tumor bedingt

Als Todesursache wurden in 65% Tumor, Metastasen oder beides angegeben. Allerdings beruhte diese Angabe in den seltensten Fällen auf einer Obduktion. Die weiteren Todesursachen, nach denen differenziert wurde, Pneumonie, Atelektase und Lungenembolie waren in den meisten Fällen, vor allem früh postoperativ, tumor- oder operationsassoziiert. Damit blieben 13 von 127 gestorbenen Patienten mit sonstiger Todesursache.

4.3 Lebensqualität

Die Betrachtung der Lebensqualität war ein Versuch, diese in die Therapieüberlegungen mit einzubeziehen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass sich die Therapieüberlegungen in erster Linie an onkologischen Gesichtspunkten orientieren. Die Lebensqualität ist jedoch im Rahmen der Zielsetzung in die Qualitätsprüfung und -sicherung mit einzubeziehen.

Der Karnofsky-Index als Maß für die körperliche Aktivität wurde präoperativ bei 67 Patienten dokumentiert. Er betrug in 53 Fällen 100, zehnmal 90, dreimal 80 und einmal

70, d. h. alle Patienten waren in ihrer Leistungsfähigkeit nicht oder nur gering eingeschränkt und selbständig. Da alle Patienten präoperativ einer Lungenfunktionsprüfung unterzogen werden, kann davon ausgegangen werden, dass die übrigen Patienten ähnlich leistungsfähig waren, zumal ein Karnowsky-Index unter 50 als Kriterium der funktionellen Inoperabilität gilt [Tumorzentrum München, 1997: 19-20]. Die Befragung der Hausärzte lieferte Tendenzaussagen für die überwiegende Lebensqualität der Patienten nach der Operation. Mehrere Hausärzte berichteten, dass sich Patienten bis zum Auftreten von Metastasen relativ wohl gefühlt hätten. Danach sei eine rapide Verschlechterung eingetreten und die Patienten kurz darauf gestorben. Damit ist eine Bewertung der Lebensqualität offenbar abhängig vom Zeitpunkt der Evaluation und der subjektiven Einschätzung durch den Hausarzt. Das hängt wohl vor allem damit zusammen, wann die Metastasen auftraten und ob sie damit die vorwiegende Aktivität beeinflusst haben.

Zusammenfassend lassen sich folgende Tendenzen feststellen:

Unabhängig von weiteren Variablen lässt sich ein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Befinden aufzeigen. Das Tumorstadium, sowie das Auftreten von Metastasen haben einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. So sind folgende Patienten zu einem größeren Anteil körperlich aktiv und fühlen sich wohler als die anderen: Patienten im Stadium 0, I und II und Patienten, bei denen im weiteren Verlauf keine Metastasen auftraten. Diese Kriterien hängen - wie bei den Überlebensraten festgestellt - zusammen, so dass für einen optimalen Behandlungserfolg Patienten, auch im Hinblick auf die Lebensqualität, in einem möglichst frühen Stadium operiert werden sollten. Das Resektionsausmaß spielt für die Lebensqualität nur eine untergeordnete Rolle.

Faller et al. [1994] beschäftigten sich intensiver mit dem Thema des emotionalen Befindens bei Bronchialkarzinompatienten. Eine Darstellung ihrer Ergebnisse würde den Rahmen dieser Untersuchung jedoch sprengen.

4.4 Symptome sind weniger abhängig vom Stadium

Eine Erklärung dafür, dass ungefähr die Hälfte der Patienten sowohl in Stadium I als auch in Stadium IV keine Symptome angaben, könnte an einem ähnlich hohen Anteil peripherer Tumore liegen. Diese waren im Stadium IV in 67%, im Stadium I in 64% vertreten. In den übrigen Stadien war der Anteil peripherer Tumore deutlich niedriger, zwischen 32 - 46%. Das Fehlen von Symptomen war eventuell auch Ursache für ein so spätes Entdecken der fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Bei Diagnosestellung standen wohl die durch Metastasen hervorgerufenen Symptome bei den Patienten im Stadium IV im Vordergrund.

4.5 Chronische Bronchitis

Patienten mit chronischer Bronchitis waren in 81% Raucher, 77% husteten. Dies ist altbekannt, die chronische Bronchitis wird klinisch über den Husten definiert, Rauchen ist eine der Hauptursachen. Weitere statistisch relevante Zusammenhänge lassen sich nicht zeigen.

4.6 Präoperative Komplikationen

Von allen 167 Patienten hatten 80 (48%) präoperativ eine Komplikation. Dies ist ein erheblicher Anteil, vor allem, da Patienten mit einer präoperativen Komplikation auch, wie gezeigt, signifikant häufiger Komplikationen in postoperativen Verlauf entwickelten. Bei den im Literaturverzeichnis angegebenen Artikeln werden keine Angaben über präoperative Komplikationen gemacht.

4.7 R-Klassifikation beeinflusst Metastasen im Verlauf

Eine R+ Resektion schien auf den ersten Blick das Auftreten von Lungenmetastasen nicht zu begünstigen. Das lag jedoch daran, dass die Patienten ihre Lungenmetastasen wohl gar nicht mehr erlebten. Wie bereits festgestellt, lag die 1-Jahresüberlebensrate bei nur 18%, d.h. 9/11 Patienten starben innerhalb des ersten Jahres. Unter Einschluss der Patienten mit Probethorakotomie lag die 1-Jahresüberlebensrate bei 32% (6/19). Der eine Patient, bei dem im Verlauf Lungenmetastasen diagnostiziert wurden, hatte ein peripher liegendes großzelliges Karzinom pT3 pN3 M0 im rechten Oberlappen. Der Eingriff wurde als Probethorakotomie beendet, der Patient starb nach acht Monaten. Der andere Patient hatte ein im linken Oberlappenbronchus lokalisiertes Plattenepithelkarzinom pT4 mit Infiltration ins Mediastinum, so dass auch hier nur eine Probethorakotomie durchgeführt wurde. Der Patient starb nach 25 Monaten.

4.8 Ergebnisse im internationalen Vergleich

Alle Untersuchungsergebnisse müssen sich dem internationalen Vergleich stellen, um eine Standortbestimmung zu erreichen. Daran können sich dann therapeutische und organisatorische Überlegungen anschließen. Außerdem haben Folgestudien eine Ausgangsbasis.

4.8.1 Überlebensrate am Klinikum Ingolstadt entspricht internationalen Ergebnissen

In der Literatur werden im Stadium I für operierte Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Karzinom unter Ausschluss von verschiedenen weiteren Kriterien 5-Jahresüberlebensraten mit 67% [Suzuki et al., 1999] aus 365 bis zu 69% aus 54 [Rotzer et al., 1994] angegeben. Bei Mountain [1997] waren es 67% aus 511 für Stadium IA und 57% aus 549 für Stadium IB. Die Zahlen aus dem Klinikum Ingolstadt können hier gut mithalten. Insgesamt überlebten 64% aus 56 im Stadium I die ersten fünf Jahre, im Stadium IA waren es sogar 68% aus 19, im Stadium IB 62% aus 37. Für das Klinikum

Ingolstadt ließen sich signifikante Überlebensunterschiede wie bei Faber et al. [1998] mit 10% bis 20% nicht nachvollziehen. Diese Unterschiede sind wohl erst bei größerem Studenumfang nachweisbar.

Anders sah es für Patienten im Stadium II aus. Hier war die 5-Jahresüberlebensrate mit 20% von 25 Patienten deutlich gering. In der Literatur schwanken die Angaben über die 5-Jahresüberlebensrate zwischen 36% und 69%. Das könnte daran liegen, dass eine mediastinale Lymphknotendisektion nicht systematisch durchgeführt wurde. Diese erfolgte nur bei 61 der 120 Patienten, die zur Berechnung der Überlebensrate herangezogen wurden. Dadurch wurden Patienten, bei denen klinisch kein Hinweis für einen Befall der mediastinalen Lymphknoten vorlag, dem Stadium II zugeordnet, obwohl eine histopathologische Untersuchung vielleicht eine Zuordnung zum Stadium IIIA ergeben hätte. Die sogenannte „stage migration“, d.h. das Nicht- Übereinstimmen von klinischem und pathologischem Stadium ist in der Literatur hinreichend beschrieben [Mountain, 1997, Primack et al., 1994]. Das hängt unter anderem von der eingeschränkten Beurteilbarkeit der mediastinalen Lymphknoten in der Computertomographie ab. Betrachtet man also nur Patienten, bei denen eine radikale chirurgische Therapie (R0) mit Entfernung der mediastinalen Lymphknoten durchgeführt wurde, verbessert sich die Überlebensrate. Im Stadium I überlebten 66% von 20 und im Stadium II 29% von nur noch 14 Patienten.

Brandscheid et al. [1994] beschrieben, dass eine radikale Kompartimentdisektion der Lymphknotenregionen eine deutliche Prognoseverbesserung zeige. Sie weise für die N2-Chirurgie die Möglichkeit einer 20%igen 5-Jahresüberlebensrate auf gegenüber 8% bis 12% bei nicht radikaler Lymphknotendisektion. Mit unseren 13% liegen die Patienten am Klinikum Ingolstadt zwar im Bereich der nicht radikalen Lymphknotendisektion, aber noch deutlich unter den beschriebenen Möglichkeiten.

Mountain [1997] forderte eine modifizierte Stadieneinteilung mit Unterteilung von Stadium I und II jeweils in A und B. Diese Einteilung wurde in der UICC 1997 [Tumorzentrum München, 1997:16] berücksichtigt. Folgt man dieser Einteilung, überlebten von 19 Patienten im Stadium IA 68% mindestens fünf Jahre. Im Stadium IB lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 62% von 37 Patienten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,3$).

Suzuki et al. [1999] verglichen Stadium IA und IB unter Ausschluss aller Patienten mit R+, Probethorakotomie, Segment- oder sonstiger Resektion, multiplen Knoten, hilärem Plattenepithelkarzinom oder kleinzelligem Karzinom, präoperativer Therapie und Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Unabdingbare Voraussetzung war aber die mediastinale Lymphknotendisektion. Unter diesen Voraussetzungen blieben im Stadium IA nur zwei Patienten, im Stadium IB erhöhte sich die 5-Jahresüberlebensrate auf 74% bei 16 Patienten.

Für die in Ingolstadt erhobenen Daten ergaben sich keine gravierenden Unterschiede, wenn Satellitentumore als T4 eingeordnet wurden, wie von Mountain [1997] zur besseren Einschätzung der Prognose vorgeschlagen. Die Überlebensraten änderten sich um 1% bis 2% und auch p-Werte wurden nicht wesentlich beeinflusst. In demselben Artikel heißt es, dass die Einordnung von ipsilateralen, entfernten Metastasen als M1 bessere Prognosen ergebe. Zu dieser These ließen sich keine Daten erheben.

Mountain [1997] gibt für die klinische Klassifikation cT2N1M0 eine 5-Jahresüberlebensrate von 24% bei 250 Patienten an. In dieser Studie waren es 16% bei 25 Patienten. Interessant ist, dass bei den vier Patienten, die mindestens fünf Jahre überlebten, die mediastinalen Lymphknoten entfernt wurden. Drei dieser Patienten lebten bei Studienabschluss schon im sechsten und achten Jahr nach der Operation. Der vierte wurde 1987 operiert und starb nach 81 Monaten an multiplen Metastasen in Lunge, Knochen, Weichteilen und sonstigen inneren Organen. Bei den übrigen 21 Patienten wurden 15-mal eine Lymphknotendissektion durchgeführt.

Bei dieser Diskussion und Bewertung muss man bedenken, dass sich die Lungenchirurgie beim Bronchialkarzinom in dem untersuchten Zeitraum von 1985 bis 1994 am Klinikum Ingolstadt erst zunehmend entwickelte. Dies galt auch für die Technik der Lymphknotendissektion, die sich literaturseitig und praktisch erst während der Beobachtungszeit etablierte. Von 1985 bis 1989 wurden zwischen acht bis maximal 16 Eingriffe pro Jahr inklusive Probethorakotomien durchgeführt. 1990 bis 1994 waren es dann zwischen 12 und 27 Eingriffe pro Jahr. Mit steigender Zahl an Eingriffen und damit zunehmender Erfahrung der Thoraxchirurgen nahm die Rate an mediastinalen Lymphknotendissektionen zu. Im Zeitraum von 1985 bis 1989 wurde die systematische mediastinale Lymphknotendissektion nur bei 27% der Patienten (11/41) durchgeführt. Im zweiten Untersuchungszeitraum von 1990 bis 1994 nahm der Anteil auf 63% zu (50/79). In den Folgejahren wurde sie standardmäßig durchgeführt. Folgestudien werden die Auswirkungen dieser Zunahme von Lymphknotendissektionen zeigen.

Tabelle 4-4 zeigt zusammenfassend nochmals die 5-Jahresüberlebensraten aus der Literatur und in Ingolstadt.

Tabelle 4-4 Überlebensraten in verschiedenen Studien

Studie, Jahr	Beobachtungszeitraum	Anzahl	5-Jahresüberlebensrate in %				
			IA	IB	IIA	IIB	IIIA
Rotzer A, 1994	1986 - 1991	76	77	60	69		-
Branscheid D, 1994	?	900	73	63	36		20
Mountain CF, 1997	1975 - 1988	1910	67	57	55	39	23
Suzuki K, 1999	1987 - 1994	365	77	54	-		-
Weimann T	1985 - 1994	120	68	62	20		13
	Voraussetzung wie Suzuki	16	-	74	-		-
	Nur Patienten mit mediastinaler Lymphknotendissektion	35		66	29		11

4.8.2 Komplikationsrate entspricht internationalen Ergebnissen

Ein Vergleich der Komplikationsraten verschiedener Kliniken nach Lungenresektion ist aufgrund der meist retrospektiv erhobenen Daten und unterschiedlicher Definitionen der Morbiditäts- und Letalitätsangaben sehr schwierig. Bezüglich der Komplikationen wurden in den verschiedenen Studien teilweise nur die Rethorakotomierate [Branscheid et al., 1994] bzw. chirurgische [Rotzer et al., 1994] oder kardiopulmonale [Bollinger et al., 1995] Komplikationen aufgeführt. Gross et al. [1997] interpretierten die Morbidität in bezug auf das Alter, differenzierten aber nicht zwischen Patienten mit benigner und maligner Grunderkrankung. In der Untersuchung von Deslauriers et al. [1994] wurden 783 Patienten untersucht, die wegen eines Bronchialkarzinoms operiert wurden. Die Rate der schweren Komplikationen wurde hier mit 27% angegeben, 48% hatten entweder eine schwere oder eine leichte Komplikation oder starben perioperativ. Angaben über präoperative Komplikationen werden bei den im Literaturverzeichnis angegebenen Artikeln keine gemacht.

Mit einer Gesamtkomplikationsrate von 23%, wobei einige Komplikationen nach den Maßstäben von Deslauriers zu den leichten zählen dürften, können sich die Zahlen dieser Studie trotz aller Definitionsschwierigkeiten und Unterschiede im internationalen Vergleich messen. Insbesondere weil von allen 167 Patienten dieser Studie 80 (48%) präoperativ eine Komplikation hatten. Dies ist ein erheblicher Anteil, vor allem, da Patienten mit einer präoperativen Komplikation auch, wie gezeigt, signifikant häufiger Komplikationen in postoperativen Verlauf entwickelten.

Tabelle 4-5 Komplikationsrate und Letalität verschiedener Studien

Autor	Klinik	Beobachtungs-Zeitraum	Anzahl	Komplikationsrate	Letalität
Deslauriers, 1994	Lung Cancer Study Group	1988-1989	783	48% inkl. Letalität 27% schwere	3,8%
Rotzer, 1994	St. Gallen	1986-1991	119	20% chirurgisch	2,7%
Branscheid, 1994	Großhansdorf	?	1065	6,9-9,8% Rethorakotomie	5,3%
Bollinger, 1995	Basel	1991-1992	80	20% kardiopulmonal	4%
Tschopp, 1996	Genf	1990-1994	95	30%	2,1%
Gross, 1996	Triemli	1990-1994	187	40% 13% schwere	4,3% 5% BC
Weimann	Ingolstadt	1985-1994	167	23% 5% Rethorakotomie	9%

4.8.3 Perioperative Letalität entspricht internationalen Ergebnissen

Anders sieht es aus, wenn man die perioperative Letalität alleine betrachtet. Trat nämlich eine Komplikation auf, so starben daran in Ingolstadt 39% (15/38) innerhalb des ersten Monats, nämlich insgesamt $15/167=0,09$. Dabei zeigten sich keine Unterschiede innerhalb der Patienten. Bei den Patienten, die in den ersten fünf Jahren, also von 1985-89 operiert wurden, lag die perioperative Letalität bei $5/63=0,08$. Von 1990-94 starben $10/104=0,10$ perioperativ.

In der Literatur wurde dagegen in den letzten Jahren von Letalitätsraten von nur 1% bis 8% nach offenen Thorakotomien bzw. Lungenresektionen berichtet. Mit zunehmender

Erfahrung der Thoraxchirurgen und Anästhesisten und steigenden Operationszahlen und eventuell verbesserter Selektion werden die Prozentzahlen auch in Ingolstadt voraussichtlich sinken. Wichtig ist es, die Zahl der postoperativen Pneumonien zu senken und bei Infektion effektiv zu therapieren. Im Falle einer Infektion starb die Hälfte der Patienten. Der hohe Anteil der Probethorakotomien ist für die hohe Letalitätsrate weniger verantwortlich. Zwei der Patienten mit Probethorakotomie starben innerhalb von 30 Tagen (10%). Wie bereits beschrieben, wiesen ein hoher Anteil der Patienten von fast 50% präoperativ Komplikationen auf. Eventuell ist eine höhere präoperative Risikoklassifizierung bei Patienten mit hohem Leidensdruck, wie bei Gross et al. [1997] beschrieben, ein Grund für die relativ hohe Letalitätsrate.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden die Ergebnisse der operativen Bronchialkarzinomtherapie der Chirurgischen Klinik I des Klinikum Ingolstadt von 1985 bis 1994 einer kritischen Beurteilung unterzogen. Von den 120 Patienten, 95 Männern und 25 Frauen, die zur Berechnung der Überlebenszeit herangezogen wurden, überlebten im Stadium I 64% fünf Jahre. Im Stadium II betrug die 5-Jahresüberlebensrate 20%. Außerdem konnte gezeigt werden, dass auch die Tumorausdehnung und der Lymphknotenstatus jeweils allein einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate haben. Ein Einfluss des Resektionsausmaßes und der R-Klassifikation auf die Ergebnisse ließ sich ebenfalls feststellen. Dagegen war kein Einfluss der Histologie oder des Differenzierungsgrads nachweisbar.

Beim Vergleich zwischen Männern und Frauen gab es keine Unterschiede bei den Daten Alter, Verteilung der Tumore, Stadienverteilung, Vorerkrankungen, Voruntersuchung, postoperative Komplikationen, adjuvante Therapie und Todesursache. Dagegen war bei den Männern das Plattenepithelkarzinom, bei den Frauen das Adenokarzinom am häufigsten. Mehr Männer hatten geraucht und gaben bei der Aufnahme häufiger Symptome an. Über alle Histologien und Stadien hinweg zeigte sich bei den 25 Frauen eine signifikant höhere 5-Jahresüberlebensrate von 60% gegenüber 31% bei 95 Männern.

Bei der Untersuchung der Lebensqualität ließ sich unabhängig von weiteren Variablen ein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Befinden aufzeigen. Das Tumorstadium, sowie das Auftreten von Metastasen hatten einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. So waren Patienten im Stadium 0, I und II und Patienten, bei denen im weiteren Verlauf keine Metastasen auftraten, zu einem größeren Anteil körperlich aktiv und fühlten sich wohler als die anderen.

Ferner wurden die verschiedenen Symptome, Vorerkrankungen, Risikofaktoren, R-Klassifikation, Zugang, prä- und postoperative Komplikationen sowie die perioperative Letalität untersucht. Die Symptome waren abhängig von der Tumorlokalisierung und vom Stadium. Ein Einfluss der Vorerkrankungen und Risikofaktoren auf die postoperativen Komplikationen ließ sich nicht feststellen. Allerdings bedeutete das Vorhandensein einer präoperativen Komplikation ein erhöhtes Risiko dahingehend, auch postoperativ eine Komplikation zu entwickeln. Ebenso war das Risiko, bei bereits vor der Operation bestehender Pneumonie oder Atelektase auch postoperativ an einer Pneumonie zu erkranken, signifikant höher als bei den Patienten ohne diese präoperativen Komplikationen. Die postoperative Komplikationsrate lag bei 23%, die perioperative Letalität bei 9%.

Conclusion

In this study the results of surgically resected lung cancer at the Chirurgische Klinik I at Klinikum Ingolstadt from 1985 to 1994 were critically examined. Overall there were 120 patients, 95 men and 25 women, who were included to determine the 5-year survival. At stage I 64% survived 5 years, at stage II only 20%. We were able to show that the size of the carcinoma and the nodal status were also independent variables, too. There was also an influence of the kind of resection and the R-classification on the results. Survival was not dependent on the histological type nor on the grade of differentiation.

Comparing men with women there was no difference concerning age, distribution of tumour and stage, health status, the kind of examinations preoperative, postoperative complications, adjuvante therapy, cause of death. Squamous cell carcinoma were most frequent in men whereas in women it was adenocarcinoma. More man had smoked and suffered from symptoms more often. Over all histological types and all stages the 25 women had a significantly higher 5-year survival rate of 60% in comparison with 31% for all 95 men.

Examining the quality of life we were able to show that the patient's activity is connected with the personal well being independent from other variables. The stage and occurrence of metastasis have an influence on a patient's quality of life. Under the following patients there are more physically active and feel better then the others: Patients who have a tumour stage 0 to II and only as well being is concerned patients without occurrence of metastasis.

Moreover we examined several symptoms, health status, factors of risk, R- classification, surgical approach, pre- and postoperative complications, perioperative mortality. Symptoms were dependent from the location of the tumour and its stage. There was no influence of the health status and factors of risk on postoperative complications. However if a complication occurred preoperative there was a higher risk to get a complication postoperative. There was also a higher risk to suffer from pneumonia postoperative if a patient already had a pneumonia or an atelectasis preoperative. We had a 23% complication rate and a 9% mortality rate.

LITERATURVERZEICHNIS

Die folgenden Literaturangaben sind alphabetisch nach dem Autor geordnet.

1. Baur X, Marczynski B, Rozynek P, Voß B: Bronchopulmonale Präkanzerosen und Tumoren - Risikogruppen aus arbeitsmedizinischer Sicht. *Pneumologie* 1994; 48: 825-34.
2. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, Stulz P, Gradel E, Skarvan K, Elsasser S, Gonon M, Wyser C, Tamm M, et al. : Exercise Capacity as a Predictor of Postoperative Complications in Lung Resection Candidates. *Am J Respir Crit Care* 1995; 151: 1472-1480.
3. Branscheid D, Beqiri S, Vogt-Moykopf J: Chirurgische Behandlung des Bronchialkarzinoms. *Internist* 1994; 34: 751-54.
4. Deslauriers J, Ginsberg R, Piantadosi S, Fournier B: Prospective Assessment of 30-Day Operative Morbidity for Surgical Resections in Lung Cancer, *Chest* 1994; 106: 329S-330S.
5. Drings P: Bronchialkarzinome: Früherkennung und Chemotherapie. *Therapiewoche* 1989; 39: 2047-51.
6. Faber, LP: What's New in General Thoracic Surgery, *J Am Coll Surg* 1998; 186/2: 162-172.
7. Faller H, Schilling S, Lang H: Verbessert Coping das emotionale Befinden? Ergebnisse einer Längsschnittuntersuchung mit Bronchialkarzinompatienten. *PPmP Psychother Psychosom med Psychol* 1994; 44: 355-64.
8. Gross T, Roth C, Zwimpfer M, Metzger U: Wie riskant ist die Lungenresektion heute? - Perioperative Morbidität und Letalität der offenen Thoraxchirurgie. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 430-35.
9. Harpole DH, Herndone JE, Young WG Wolfe WG, Sabistone DC: Stage I non-small cell lung cancer: a multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995; 76: 787-96.
10. Hermanek P, Sobin LH. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
11. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer HJ, Husain M, Grismer JT, Read CR: Prognostic Factors in Patients with Surgically Resected Stages I and II Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1168-71.
12. Kappos AD: Bronchialkarzinom durch Umweltfaktoren. *Pneumologie* 1994; 48: 523-25.
13. Kropp A, Schneider CG, Knoefel WT, Izbicki JR: Neue Wege in der operativen Therapie des Bronchialkarzinoms. *Atemw.-Lungenkrkh.*, 2000; 11: 577-580.
14. Mountain CF, Dresler CM: Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *Chest* 1997; 111/6:1718-23.
15. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111/6:1710-17.

- 16.** Müller-Höcker J: Pathomorphologie und Molekulargenetik des Lungenkarzinoms. Tumorzentrum München. Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 4., 1997: 38-50.
- 17.** Nowak D: Bronchialkarzinom durch genetische und Umweltfaktoren: Genetische Faktoren. Pneumologie 1994; 48: 526-28.
- 18.** Ouellette D, Desbiens G, Emond C, Beauchamp G: Lung Cancer in Women Compared with Men: Stage, Treatment, and Survival. Ann Thorac Surg 1998; 66: 1140-44.
- 19.** Possinger K, Claasen S, Beykirch M, Wilmanns W: Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, Therapiewoche 1992; 4: Sonderdruck.
- 20.** Primack SL, Lee KS, Logan PM, Miller RR, Müller NL: Bronchogenic Carcinoma: Utility of CT in the Evaluation of Patients with Suspected Lesions. Radiology 1994; 193: 795-800.
- 21.** Read RC, Yoder G, Schaeffer RC: Survival after Conservative Resection for T1N0M0 Non-Small-Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 1990; 49: 391-398.
- 22.** Riede UN, Schäfer H-E, Wehner H (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie: Bronchialkarzinome. Thieme Verlag, Stuttgart, 1989: 586-591.
- 23.** Rösler JA, Weitowitz HJ: Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz und Sterblichkeit an Bösartigen Tumoren in der Bundesrepublik Deutschland. Schriftenreihe des Hauptverbandes der Gewerblichen Berufsgenossenschaften. Forschungsbericht Asbest IV 1993.
- 24.** Rotzer A, Nagel W, Pommer S, Sege D: Ergebnisse der Bronchuskarzinom-Chirurgie. Schweiz Med Wochenschr 1994; 124: 936-939.
- 25.** Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, Evans WK, Johansen E: Surgical treatment for limited small cell lung cancer. J Cardiovasc Surg 1991; 101: 385-393.
- 26.** Statistisches Bundesamt: Gesundheitsbericht für Deutschland 1998, Kapitel 5.6 Lungenkarzinom. http://www.gbebund.de/gbe/owa/ergebnisse.prc_pruef_verweise?p_uid=gast&p_aid=97671971&p_fid=0000900&p_ftyp=TXT&p_pspkz=D&p_sspkz=&p_wsp=&p_vtrau=4&p_hlp_nr=3&p_sprache=d&p_lfd_nr=48&p_modus=1&p_janein=J, Zugriff am 16.05.2002.
- 27.** Statistisches Bundesamt: Gesundheitsbericht für Deutschland 1998, Kapitel 3.2 Allgemeine Sterblichkeit und Lebenserwartung. http://www.gbebund.de/gbe/owa/ergebnisse.prc_pruef_verweise?p_uid=gast&p_aid=97537398&p_fid=00000820&p_ftyp=TXT&p_pspkz=D&p_sspkz=&p_wsp=&p_vtrau=4&p_hlp_nr=3&p_sprache=d&p_lfd_nr=17&p_modus=1&p_janein=J, Zugriff am 30.06.2002.
- 28.** Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Moriyama E, Mishimura M, Takahashi K, Nishiwaki Y: Prognostic Factors in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg, 1999; 67: 927-932.
- 29.** Takise A, Kodama T, Shimosata Y, Watanabe S, Suemasu K: Histopathologic factors in adenocarcinoma of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. Cancer 1988; 61: 2083-88.

- 30.** The World Health Organization histological typing of lung tumors. 2nd ed. Am. J. Clin Pathol 1977; 123, 1982.
- 31.** Tschopp JM, Brutsche M, Frey JG, Aymon E, Spiliopoulos A: Chirurgie thoacique pour cancer du poumon non à petites cellules. Cout-bènèfice d'une prise en charge en soins intermédiaires spécialisés. Swiss Surg Suppl 1996 ; 1 : 46-51.
- 32.** Tumorzentrum München. Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 4., 1997.
- 33.** Wright CD, Wain JC, Grillo HC, et al.: Pulmonary Lobectomy Patient Care Pathway: A Model to Control Cost and Maintain Quality. Ann Thorac Surg 1997; 64: 299-302.

ANHANG

7.1 Muster eines Fragebogens an den Hausarzt

Fragebogen zur Qualitätskontrolle bei an einem Bronchialkarzinom operierten Patienten

Patient: «*Vorname, Name*», geboren am «*Geburtsdatum*»

Ziel ist es, den Patienten durch die Therapiemaßnahmen zu heilen. Falls das nicht möglich sein sollte, muss versucht werden die körperliche Aktivität und das subjektive Wohlbefinden möglichst lange zu erhalten und die Überlebenszeit zu verlängern.

1) Überlebenszeit. Lebt «*Anrede*» «*Name*» noch?

ja

nein

Todesdatum:

Todesursache: Tumor Metastasen Sonstiges

unbekannt Datum des letzten Besuchs:

2) Spätfolgen der Thorakotomie, An welchen Spätfolgen der Thorakotomie leidet oder litt «*Anrede*» «*Name*»?

keine

Interkostalneuralgie (Narbenneurinom)

Bauchwandschwäche im oberen Quadranten als Denervationsfolge

Schultersteife infolge postoperativer Zwangs- und Schonhaltung

Fibrothorax mit beträchtlicher Organverlagerung nach Pneumonektomie

3) Lebensqualität. Wie würden Sie die Lebensqualität von «*Anrede*» «*Name*» nach der Operation überwiegend einschätzen?

Körperliche Aktivität

normale Aktivität

verminderte Aktivität und Belastbarkeit, selbständige Lebensführung

nicht altersentsprechend leistungsfähig, Unterstützung notwendig

ständig krankheitsbedingt bettlägerig, spezielle Pflege notwendig

Patient ist schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen notwendig

Subjektives Wohlbefinden des Patienten

gut befriedigend schlecht

Vitalkapazität

Wurde die Vitalkapazität nach der Operation gemessen?

nein

ja VC gemessen am:

Dr. med. «*Vorname, Name*»

7.2 Muster eines Merkmalserhebungsbogens

Patientennummer 1

PATIENTENDATEN

1 Patientennummer 1
2 Alter des Patienten bei der Operation 65
3 Geschlecht 1 männlich 2 weiblich 1
4 Größe in cm 165
5 Gewicht bei Aufnahme 58

RISIKOFAKTOREN

6 Rauchen: Zigaretten pro Tag 1–98 Anzahl 99 Nikotinabusus, Anzahl unbek. #
7 Beruf: Belastung durch Karziogene 1 nein # fehlender Wert, #
2 ja gilt für gesamtes Dokument
8 chronische Bronchitis 1 nein 2 ja 1
9 Familienanamnese 0 kein Familienmitglied mit Malignom 0
1 Bronchialkarzinom
2 anderes Malignom
10 Malignom in Patientenanamnese 1 nein 2 ja 1
11 Karnofsky-Index #

SYMPTOME

12 keine 1 nein 2 ja 2
13 chronischer Husten 1 nein 2 ja 1
14 Brustschmerzen 1 nein 2 ja 1
15 Dyspnoe 1 nein 2 ja 1
16 Hämoptysen 1 nein 2 ja 1
17 Schwäche 1 nein 2 ja 1
18 Pneumonien 1 nein 2 ja 1
19 Gewichtsverlust in kg / 20 in % des Gesamtgewichts 0 / 0
21 in welchem Zeitraum (in Monaten) #

VORERKRANKUNGEN

1 Diabetes mellitus
2 Herz-/Kreislaufkrankungen, Hypertonie 22 Vorerkrankung 1 2
3 Lungenerkrankung, z.B. Tbc
4 Lebererkrankung 23 Vorerkrankung 2 #

5 Nieren- und Harnwegserkrankung			
6 Erkrankung des Nervensystems, z.B. Anfallsleiden	24	Vorerkrankung 3	#
7 Erkrankung des Verdauungstrakts			
9 Blutungs-/Thromboseneigung	25	Vorerkrankung 4	#
10 Allergie			
11 psychische Erkrankung			
12 sonstige schwere Erkrankung			

PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK

26 Röntgenthorax	1 nein	2 ja	2
27 Computertomographie	1 nein	2 ja	2
28 Sputumzytologie: wie oft?			0
29 Ergebnis	0 negativ	2 positiv	#
	1 Verdacht		
30 Bronchoskopie: wie oft?	1–6 1mal–6mal		0
	7 7mal und öfter		
	8 ja, Zahl unbekannt		
31 Tumor sichtbar?	0 nein	2 ja	#
	1 Verdacht	3 ja, Lasertherapie	
Ergebnis	0 negativ	32 Histologie	#
	1 Verdacht		
	2 Karzinom	33 Zytologie	#
34 Mediastinoskopie	1 nein	2 ja	1
35 Thorakoskopie	1 nein	2 ja	1
36 Feinnadelpunktion	1 nein	2 ja	1
37 Pleurapunktion	1 nein	2 ja	1
38 periphere Lymphknoten	1 tumorfrei	2 Metastasen	1

PRÄOPERATIVE KOMPLIKATIONEN

39 Atelektase/obstruktive Pneumonie	0 nein		0
	1 poststenotisch		
	2 bis Hilus, nicht total		
	3 total (ganze Lunge)		
40 Pleuraerguss	0 nein		0
	1 ja, ohne Tumorzellen		
	2 ja, mit Tumorzellen		
	3 ja, Verdacht Tumorzellen		
	4 ja, Tumorzellen nicht untersucht		
41 Pleuraempyem	1 nein	2 ja	1
42 massive Blutung	1 nein	2 ja	1

43 obere Einflußstauung	1 nein	2 ja	1
44 Rekurrensparese	1 nein	2 ja	1
45 Phrenicusparese	1 nein	2 ja	1
46 Pleuritis karzinomatosa	1 nein	2 ja	1

TUMORLOKALISATION

47 Seite	1 rechts	2 links	1
48 Lappen (ICD-O)	2 Hauptbronchus	5 Unterlappen	3
	3 Oberlappen	6 mehrere Lappen	
	4 Mittellappen		
49 Bronchien	1 Hauptbronchus, weniger als 2 cm von Carina entf.		6
	2 Hauptbronchus, 2 cm oder mehr von Carina entfernt		
	3 Intermediärbronchus		
	4 Lappenbronchus		
	5 Segmentbronchus		
	6 weiter peripher		
50 Segment	Zahl des Segments (Nom. Anatomica)		#
	88 falls Lappenbronchus oder weiter proximal		

OPERATIONSMETHODE

51 Zugang	1 posteriolaterale Thorakotomie		5
	2 anteriolaterale Thorakotomie		
	3 laterale Thorakotomie		
	4 mediane Sternotomie		
	5 axillärer Schnitt		
	6 Thorakoskopie		
52 Tumorresektion	1 Probethorakotomie	5 Pneumonektomie	3
	2 Segmentresektion	6 erweiterte Pneumonektomie	
	3 Lobektomie	7 sonstige	
	4 Bilobektomie		
53 Bronchialrekonstruktion	1 nein		1
	2 Manschettenresektion		
	3 Carinaresektion		
54 Dissektion mediast. Lymphkn.	1 nein	2 ja	1
	3 ja, systematische en bloc Resektion		
55 Operateur	1 Klinikdirektor	2 sonstige	1

BEWERTUNG

56 R-Klassifikation	0 kein Residualtumor (R0)				0
	1 Residualtumor histologisch (R1)				
	2 Residualtumor makroskopisch (R2)				
57 Kurabilität	1 absolut kurativ				7
	2 relativ kurativ				
	3 nicht kurativ, lokal unradikal				
	4 nicht kurativ, belassene mediastinale Lymphknoten				
	5 nicht kurativ, Fernmetastasen				
	6 nicht kurativ, 3+4				
	7 nicht kurativ, 3+5, 4+5, 3+4+5				
58 Pathologisches Stadium	0 Stadium 0	Tis	N0	M0	5
	1 Stadium I	T1, T2	N0	M0	
	2 Stadium II	T1, T2	N1	N2	
	3 Stadium IIIA	T1, T2	N2	M0	
		T3	N0, N1, N2	M0	
	4 Stadium IIIB	jedes T	N3	M0	
		T4	jedes N	M0	
	5 Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	
	6 limited disease	jedes T	jedes N	M0	
7 extensive disease	jedes T	jedes N	M1		
8 okkultes Ca	TX	N0	M0		
59 Fernmetastasen	0 nein (M0)				1
	1 ja (M1)				
	9 MX				

HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION

60 WHO-Klassifikation	11 Plattenepithelkarzinom				11
	12 kleinzelliges Plattenepithelkarzinom				
	20 kleinzelliges Karzinom				
	21 kleinzelliges Karzinom, Haferzelltyp				
	22 kleinzelliges Karzinom, intermediärer Typ				
	30 Adenokarzinom				
	31 bronchiolo-alveoläres/papilläres Adenokarzinom				
	32 Alveolarzellkarzinom				
	40 großzelliges Karzinom				
	50 kombiniertes adeno-squamöses Karzinom				
	60 Karzinoidtumor				
	99 andere Karzinome				
	61 Differenzierungsgrad bei Epidermoid- und Adenokarzinom	1 gut differenziert			
2 mäßig differenziert					
3 schlecht differenziert					
4 undifferenziert					

62	Narbenkarzinom	1 nein	2 ja	9 fraglich	1
63	Zerfallshöhle in Tumor	1 nein	2 ja		1
64	begleitende Lungenveränderung	1 nein	2 ja		1
	begleitende Bronchialveränderung	0 keine			#
		1 Dysplasie			
		2 Carcinoma in situ/Lymphangiosis carcinomatosa			
65	unmittelbar tumornah				#
66	proximal				#
67	am Resektionsrand				0

LOKALE TUMORAUSBREITUNG

68	Tumorgröße: größter Tumordurchmesser in cm				5
69	multiple Tumorknoten	1 nein	2 ja		1
70	Infiltration in Nachbarorgane	0 keine			0
		1 Brustwand			
		2 Zwerchfell			
		3 Mediastinum			
		4 Brustwand und Zwerchfell			
		5 Brustwand und Mediastinum			
		6 Zwerchfell und Mediastinum			
		7 Brustwand, Zwerchfell und Mediastinum			
71	pT-Klassifikation				
	0 pTis	Carcinoma in situ			2
	1 pT1	Tumorgröße 3 cm oder weniger, umgeben von Lungengewebe oder visceraler Pleura, ohne bronchoskopischen Nachweis eines Befalls proximal eines Lappenbronchus			
	2 pT2	Tumor größer als 3 cm oder mit Befall des Hauptbronchus bis 2 cm an Carina oder infiltriert viscerale Pleura oder assoziierte Atelektase oder obstruktive Pneumonie bis Hilus, nicht total			
	3 pT3	Tumor jeder Größe, der Thoraxwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura oder Pericard infiltriert oder näher als 2 cm an Hauptcarina lokalisiert ist, ohne Infiltration oder assoziierte totale Atelektase/obstruktive Pneumonie			
	4 pT4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus oder Carina oder mit malignem Pleuraerguß			
	9 pTX	maligne Zellen im Sputum, Tumor weder bronchoskopisch noch röntgenologisch nachweisbar			
72	Entfernung des Tumors von der Bronchialresektionslinie (makroskopisch in cm)				#
73	Histologischer Befund an den Resektionslinein	1 tumorfrei			1
		2 mit Tumor			

LYMPHOGENE METASTASIERUNG

	1 tumorfrei	74 peribronchial	1
	2 Metastasen	75 hilär ipsilateral	1
		76 hilär kontralateral	#
		77 mediastinal	#
78 Zahl befallener Lymphknoten / 79	entnommene Lymphknoten		0 / #
80 pN-Klassifikation	0 pN0 keine regionalen Lymphknotenmetastasen		0
	1 pN1 peribronchiale und/oder ipsilaterale hiläre Metastasen		
	2 pN2 ipsilaterale und/oder subcarinale mediastinale Lymphknotenmetastasen		
	3 pN3 kontralaterale hiläre oder mediastinale oder Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen		
	9 pNx nicht beurteilbar		

VERLAUF

81 Liegezeit präoperativ in Wochen			3
82 Liegezeit postoperativ in Wochen			4

postoperative Komplikationen/Spätfolgen der Thorakotomie

0 keine	83 Komplikation 1	0	
1 Insuffizienz des Bronchialstumpfs	84 Komplikation 2	#	
2 Pneumonie/21 Strahlenpneumonie/	85 Komplikation 3	#	
22 Pneumonie im Verlauf	86 Komplikation 4	#	
3 Atelektasen			
4 Fistelung			
5 Narbenabszeß/Keloidbildung			
6 Tod innerhalb von 30 Tagen post operationem			
7 Blutung			
8 Rethorakotomie/88 Re-Thorakotomie im Verlauf			
9 Karzinomrezidiv/91 Metastasenrezidiv			
10 Fibrothorax mit beträchtlicher Organverlagerung			
11 Interkostalneuralgien (Narbenneurinome)			
12 Bauchwandschwäche im oberen Quadranten			
13 Schultersteife			
14 schlechte Kooperation des Patienten			
15 Lungenembolie			
87 Fernmetastasen im Verlauf	0 keine	8 Gehirn	8
	1 Lunge	16 Thoraxwand	
	2 Knochen	32 sonstige innere Organe	
	4 Weichteil	64 ja, Lokalisation unbekannt	
		Kombination: Addieren der Zahlen	

88 Strahlentherapie	0 nein	4 1+3	2
	1 induktiv	5 2+3	
	2 adjuvant/palliativ	6 1+2	
	3 prophylaktische Hirnbestrahlung		
89 Chemotherapie	0 nein		0
	13 Monochemotherapie induktiv		
	14 Monochemotherapie adjuvant		
	23 Polychemotherapie induktiv		
	24 Polychemotherapie adjuvant		
90 Radiochemotherapie	0 nein	2 zuerst Chemotherapie	0
	1 simultan	3 zuerst Radiotherapie	
91 weitere Aufnahmen: wieviele?			0
92 welche Station?	1 Innere		#
	2 Chirurgie/Orthopädie		
	4 Strahlentherapie/Nuklearmedizin		
	6 Psychiatrie/Neurologie		
	16 finale Aufnahme		
	Kombination: Addieren		
Vitalkapazität in Litern	93 präoperativ		3.15
	94 postoperativ		#
Lebensqualität nach der Operation			
95 körperliche Aktivität	1 normal		#
	2 vermindert, selbständige Lebensführung		
	3 nicht altersentsprechend leistungsfähig		
	4 krankheitsbedingt bettlägerig, spezielle Pflege		
	5 schwer krank, Krankenhaus und supportive Maßnahmen		
96 subjektives Wohlbefinden	2 gut		#
	3 befriedigend		
	5 schlecht		
97 Todesursache	0 trifft nicht zu, Patient lebt noch		#
	1 Bronchialkarzinom		
	2 Metastasen		
	3 Pneumonie		
	4 Atelektasen		
	5 Lungenembolie		
	6 1+2		
7 sonstiges			
98 Beobachtungszeit in Monaten			4
99 Status	0 gestorben	1 zensiert	0

3 Statistische Berechnungen

3.1 Überlebensrate

DAS STADIUM BEEINFLUSST DIE ÜBERLEBENSRATE

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

Zur Berechnung der Überlebensrate wurden folgende Patienten ausgeschlossen: Patienten, bei denen der Eingriff als Probethorakotomie beendet wurde, Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der Operation gestorben waren sowie Patienten, die ein kleinzelliges Karzinom hatten.

Stadium I

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
82.64	145.00	8.017

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	24.00	24.00	8.10
Median (50th)	94.00	86.79	20.17
25th	121.00	120.03	***

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
66.00	121.00

Stadium II

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
29.14	86.00	5.883

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	9.00	8.25	2.24
Median (50th)	15.0	14.00	6.66
25th	32.00	31.75	9.25

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
10.00	31.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Summary Table Stadium I / Stadium II

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
I	56	27	29	0.5179	0.6368
II	25	21	4	0.1600	0.2000
Totals	81	48	33		
Missing	39				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	18.799	1	0.0000
Generalized Wilcoxon (Breslow)	17.650	1	0.0000
χ^2 - Logrank	17.670	1	0.00

Stadium I und Stadium II **signifikant** unterschiedlich

Stadium IIIA

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
27.79	98.00	6.404

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	4.00	4.00	***
Median (50th)	12.00	12.00	4.90
25th	34.00	34.00	12.20

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
5.00	33.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Summary Table Stadium II / Stadium IIIA

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
II	25	21	4	0.1600	0.2000
IIIA	24	22	2	0.0833	0.1250
Totals	49	43	6		
Missing	71				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	0.106	1	0.7447
Generalized Wilcoxon (Breslow)	0.598	1	0.4394
χ^2 - Logrank	0.098	1	0.8

Stadium II und Stadium IIIA **nicht signifikant** unterschiedlich

Stadium I – nur Patienten mit mediastinaler Lymphknotendissektion

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
66.48	93.00	8.269

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	35.00	24.50	20.22
Median (50th)	***	***	***
25th	***	***	***

***Could not be estimated accurately

Lower one-sided Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence limit for median survival time

Lower Limit
49.00

Stadium II - nur Patienten mit mediastinaler Lymphknotendissektion

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
33.57	86.00	9.066

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	12.00	10.00	***
Median (50th)	13.00	13.00	2.81
25th	81.00	44.25	31.85

***Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
12.00	81.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Summary Table Stadium I / Stadium II - nur Patienten mit mediastinaler Lymphknotendissektion

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
I	21	8	13	0.6190	0.6633
II	14	11	3	0.2143	0.2857
Totals	35	19	16		
Missing	26				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	5.814	1	0.0159
Generalized Wilcoxon (Breslow)	5.262	1	0.0218
χ^2 - Logrank	5.587	1	0.02

Stadium I und Stadium II - nur Patienten mit mediastinaler Lymphknotendissektion **signifikant** unterschiedlich

Stadium IIIA - nur Patienten mit mediastinaler Lymphknotendissektion

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
28.84	98.00	6.985

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	4.00	4.00	***
Median (50th)	17.00	15.00	12.33
25th	45.00	36.75	12.20

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
5.00	34.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Summary Table Stadium II / Stadium IIIA - nur Patienten mit mediastinaler Lymphknotendisektion

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
II	14	11	3	0.2143	0.2857
IIIA	19	17	2	0.1053	0.1053
Totals	33	28	5		
Missing	28				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	0.341	1	0.5593
Generalized Wilcoxon (Breslow)	0.357	1	0.1053
χ^2 - Logrank	0.321	1	0.6

Stadium II und IIIA - nur Patienten mit mediastinaler Lymphknotendisektion
signifikant unterschiedlich

Stadium IIIA / IIIB

Fallzahlen zu klein

Stadium IIIA n= 25

Stadium IIIB n= 4

Stadium IIIB/ IV

Fallzahlen zu klein

Stadium IIIB n= 4

Stadium IV n= 8

JE HÖHER DIE TUMORAUSDEHNUNG DESTO SCHLECHTER ÜBERLEBENSRATE

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

PT1

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
88.00	140.00	13.445

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	20.00	18.50	8.23
Median (50th)	***	***	***
25th	***	***	***

*** Could not be estimated accurately

Lower one-sided Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence limit for median survival time*

Lower Bound (inclusive)
23.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

PT2

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
51.21	145.00	5.948

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	11.00	10.25	***
Median (50th)	31.00	30.00	***
25th	94.00	90.82	15.42

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
19.00	42.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

PT3

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
29.31		9.229

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	5.00	4.25	1.66
Median (50th)	12.00	12.00	2.40
25th	45.00	42.25	15.19

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
5.00	45.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

PT4

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
2.75		0.854

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	1.00	1.00	***
Median (50th)	2.00	2.00	1.00
25th	3.00	3.00	1.30

*** Could not be estimated accurately

Lower one-sided Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence limit for median survival time*

Lower Bound (inclusive)
1.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Summary Table pT1 to pT4

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
PT1	25	10	15	0.6000	0.5600
PT2	77	57	20	0.2597	0.3623
PT3	13	12	1	0.0769	0.1538
PT4	4	4	0	0.0000	0.0000
Totals	119	83	36		
Missing	1				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	44.099	3	0.0000
Generalized Wilcoxon (Breslow)	40.701	3	0.0000
χ^2 - Logrank pT1/pT2	4.80	1	0.03
χ^2 - Logrank pT2/pT3	2.54	1	0.1

Tumorausdehnung pT1 bis pT4 **signifikant** unterschiedlich

PATIENTEN OHNE LYMPHKNOTENBEFALL ÜBERLEBEN LÄNGER ALS PATIENTEN MIT LYMPHKNOTENBEFALL

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

NO

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
69.91	145.00	7.140

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	18.00	17.25	***
Median (50th)	72.00	67.21	17.35
25th	121.00	115.21	8.80

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
34.00	108.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

N+

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
27.11	98.00	4.457

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	5.00	5.00	***
Median (50th)	12.00	12.00	3,06
25th	33.00	32.25	6.56

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
8.00	24.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Summary Table NO/N+

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
NO	69	40	29	0.4203	0.5290
N+	51	44	7	0.1373	0.1525
Totals	120	84	36		
Missing	28				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	20.530	1	0.0000
Generalized Wilcoxon (Breslow)	18.786	1	0.0000
χ^2 - Logrank	19.02	1	0.00

NO und N+ **signifikant** unterschiedlich

SELEKTION: NUR PATIENTEN MIT PT1 ODER PT2

NO - nur Patienten mit pT1 oder pT2

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
75.45	145	7.756

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	19.00	18.50	5.41
Median (50th)	81.00	75.34	20.62
25th	121.00	118.42	***

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
39.00	114.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

N+ - nur Patienten mit pT1 oder pT2

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
29.86	98.00	5.071

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	7.00	7.00	***
Median (50th)	15.00	15.00	6.32
25th	33.00	33.00	7.53

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
10.00	29.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Summary Table NO/N+ - nur Patienten mit pT1 oder pT2

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
NO	62	33	29	0.4677	0.5752
N+	40	34	6	0.1500	0.1714
Totals	102	67	35		

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	17.751	1	0.0000
Generalized Wilcoxon (Breslow)	15.223	1	0.0001
χ^2 - Logrank	16.59	1	0.00

NO und N+ - nur Patienten mit pT1 oder pT2 **signifikant** unterschiedlich

Selektion: pT3, pT4

Fallzahlen in NO sehr klein

NO n= 7

N+ n= 106

PATIENTEN MIT PT1NOMO ÜBERLEBEN LÄNGER ALS PATIENTEN MIT PT2NOMO

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

PT1NOMO

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
100.74	140.00	14.592

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	23.00	22.25	12.16
Median (50th)	***	***	***
25th	***	***	***

*** Could not be estimated accurately

Lower one-sided Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence limit for median survival time

Lower Limit
31.00

PT2NOMO

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
79.93	145.00	8.824

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	33.00	33.00	11.69
Median (50th)	81.00	80.87	15.57
25th	121.00	115.73	6.95

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
52.00	114.00

Summary Table pT1NOMO/pT2NOMO

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
PT1NOMO	19	6	13	0.6842	0.6842
PT2NOM0	36	20	16	0.4444	0.6366
Totals	55	26	29		
Missing	63				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	0.670	1	0.4131
Generalized Wilcoxon (Breslow)	0.011	1	0.9162
χ^2 -Logrank	0.88	1	0.3

pTONOMO und pT2NOMO **nicht signifikant** unterschiedlich

Für einen Vergleich mit Suzuki et al ohne R+, ohne Probethorakotomie, Segment- oder sonstige Resektion, ohne multiple Knoten, ohne hilärem Plattenepithelkarzinom, ohne präoperative Therapie, aber mit mediastinale Lymphknotendissektion sind unsere Fallzahlen zu klein.

pT1N0M0		n= 2
pT2N0M0	5Jahres-ÜLR = 74%	n= 16

Patienten mit pT1N1M0 überleben länger als Patienten mit pT2N1M0 und pT3N0M0

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

Fallzahlen sehr klein:

pT1N1M0		n= 2
pT2N1M0, pT3N0M0	5Jahres-ÜLR = 17%	n= 29

Wenig Unterschied zwischen Patienten mit pT2N1M0 und pT3N0M0

Antithese: Überlebensrate signifikant unterschiedlich.

Fallzahlen sehr klein:

pT2N1M0	5Jahres-ÜLR = 17%	n= 23
pT3N0M0		n= 6

Wenig Unterschied zwischen Patienten mit pT3N1M0 und pT1-3N2M0

Antithese: Überlebensrate signifikant unterschiedlich.

Fallzahlen sehr klein:

pT3N1M0		n= 5
pT1-3N2M0	1Jahres-ÜLR = 55%	n= 11

Patienten mit pT1N2M0 überleben länger als Patienten mit pT2-3N2M0

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

Fallzahlen sehr klein:

pT1N2M0		n= 2
pT2-3N2M0		n= 9

Wenig Unterschied zwischen Patienten mit pT4N0-2M0 und Patienten mit pT1-4N3M0

Antithese: Überlebensrate signifikant unterschiedlich.

Fallzahlen sehr klein:

pT4N0-2M0		n= 2
pT1 -4N3M0		n= 2

Patienten mit pT4N0-2M0 und pT1-4N3M0 überleben länger als Patienten mit M1

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

Fallzahlen sehr klein:

pT4N0-2M0/pT1-4N3M0		n= 4
pT3N0M0		n= 6

EINORDNUNG VON SATELLITENTUMOREN ALS T4 ERGIBT BESSERE PROGNOSEN

ANTITHESE: signifikanter Unterschied in Überlebensrate.

Fallzahlen sehr klein:

multiple Tumorknoten	n= 5
pT4	n= 4

Folgende Änderungen der Überlebensrate ergeben sich, wenn multiple Tumorknoten als pT4 klassifiziert werden:

Stadium I / II

signifikant unterschiedlich

5Jahres-ÜLR (Stadium I)	= 64%	n= 54
5Jahres-ÜLR (Stadium II)	= 22%	n= 23
χ^2 - Logrank = 15,78	p=0,00	

Stadium II / IIIA

nicht signifikant unterschiedlich

5Jahres-ÜLR (Stadium II)	= 22%	n= 23
5Jahres-ÜLR (Stadium IIIA)	= 13%	n= 24
χ^2 - Logrank = 0,15	p= 0,7	

Stadium IIIA / IIIB

Fallzahlen zu klein

Stadium IIIA	n= 24
Stadium IIIB	n= 8

Stadium IIIB/ IV

Fallzahlen zu klein

Stadium IIIB	n= 8
Stadium IV	n= 8

Je höher pT desto schlechter Überlebensrate

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

signifikant unterschiedlich

5Jahres-ÜLR (pT1) = 56%	n= 25		
5Jahres-ÜLR (pT2) = 37%	n= 72	} χ^2 - = 4,26	p= 0,03
5Jahres-ÜLR (pT3) = 15%	n= 13		
1Jahres-ÜLR (pT4) = 3 Pat.	n= 9	} χ^2 - = 2,62	p= 0,1
		Fallzahl zu klein	
p=0,00 Mantel-Cox			
p=0,00 Wilcoxon			

Patienten mit pT1NOMO überleben länger als Patienten mit pT2NOMO

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

nicht signifikant unterschiedlich

5Jahres-Überlebensrate (pT1NOMO) = 68% n= 19

5Jahres-Überlebensrate (pT2NOMO) = 63% n= 35

χ^2 - Logrank = 0,69 p= 0,4

Einordnung von ipsilateralen entfernten Metastasen als M1 ergibt bessere Prognosen

Antithese: Überlebensrate signifikant unterschiedlich.

Keine Daten

ADENOKARZINOME HABEN IM STADIUM I UND II SCHLECHTERE PROGNOSE ALS PLATTENEPIHELKARZINOME

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

Plattenepithelkarzinome

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
55.28	145.00	6.954

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	12.00	12.00	***
Median (50th)	33.00	33.00	7.25
25th	94.00	94.00	15.60

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
20.00	59.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Adenokarzinome

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
50.57	116.00	7.401

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	11.00	10.75	***
Median (50th)	31.00	31.00	10.49
25th	***	***	***

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
15.00	72.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Summary Table Plattenepithelkarzinome/Adenokarzinome

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
Plattenepithel	61	44	17	0.2787	0.3709
Adeno	43	28	15	0.3488	0.3875
Totals	104	72	32		
Missing	29				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	0.021	1	0.8846
Generalized Wilcoxon (Breslow)	0.062	1	0.8034
χ^2 - Logrank	0.02	1	0.9

Plattenepithel- und Adenokarzinome **nicht signifikant** unterschiedlich

Selektion: Stadium I

Plattenepithelkarzinome - nur Stadium I

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
89.72	145.00	10.793

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	35.00	34.50	22.72
Median (50th)	94.00	92.98	19.84
25th	***	***	***

*** Could not be estimated accurately

Lower one-sided Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence limit for median survival time

Lower Limit
66.00

Adenokarzinome - nur Stadium I

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
70.47	116.00	10.567

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	23.00	23.00	10.61
Median (50th)	72.00	63.64	***
25th	***	***	***

*** Could not be estimated accurately

Lower one-sided Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence limit for median survival time

Lower Limit
31.00

Summary Table Plattenepithelkarzinome/Adenokarzinome - nur Stadium I

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
Plattenepithel	27	13	14	0.5185	0.7018
Adeno	24	11	13	0.5417	0.5729
Totals	51	24	27		
Missing	5				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	0.692	1	0.4056
Generalized Wilcoxon (Breslow)	1.014	1	0.3139
χ^2 - Logrank	0.65	1	0.4

Plattenepithel- und Adenokarzinome - Stadium I **nicht signifikant** unterschiedlich

Selektion: Stadium II

Fallzahl zu klein

Plattenepithel n= 14

Adeno n= 8

Selektion: Stadium I und II

Plattenepithelkarzinome - nur Stadium I und II

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
69.99	145.00	9.123

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	19.00	18.25	4.54
Median (50th)	66.00	56.23	26.68
25th	121.00	114.64	***

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
26.00	108.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Adenokarzinome - nur Stadium I und II

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
60.93	116.00	8.735

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	12.00	12.00	***
Median (50th)	49.00	47.24	25.69
25th	***	***	***

*** Could not be estimated accurately

Lower one-sided Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence limit for median survival time

Lower Limit
49.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Summary Table Plattenepithelkarzinome / Adenokarzinome - nur Stadium I und Stadium II

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
Plattenepithel	41	25	16	0.3902	0.5110
Adeno	32	18	14	0.4375	0.4933
Totals	73	43	30		
Missing	8				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	0.068	1	0.7948
Generalized Wilcoxon (Breslow)	0.089	1	0.7660
χ^2 - Logrank	0.06	1	0.8

Plattenepithel- und Adenokarzinome - Stadium I und II **nicht signifikant** unterschiedlich

Selektion: Stadium IIIA - IV

Fallzahlen zu klein

Plattenepithel n= 19

Adeno n= 9

ÜBERLEBENSRATE BEI NICHT KLEINZELIGEM KARZINOM IST HÖHER ALS BEI KLEINZELIGEM BRONCHIALKARZINOM

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

Kleinzeller

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
35.46	106.00	11.844

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	6.00	6.00	3.75
Median (50th)	13.00	13.00	4.04
25th	64.00	46.60	24.26

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
9.00	64.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Nicht-Kleinzeller (NSCLC)

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
52.97	145.00	5.157

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	8.00	8.00	***
Median (50th)	31.00	31.00	***
25th	94.00	94.00	14.37

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
19.00	45.00

Summary Table Kleinzeller/Nicht-Kleinzeller

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
Kleinzeller	12	9	3	0.2500	0.3125
NSCLC	120	84	36	0.3000	0.3671
Totals	132	93	39		
Missing	1				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	0.681	1	0.4091
Generalized Wilcoxon (Breslow)	0.470	1	0.4931
χ^2 -Logrank	0.66	1	0.4

Kleinzeller und Nicht-Kleinzeller **nicht signifikant** unterschiedlich

Wenn man die Stadieneinteilung beim kleinzelligen Karzinom entsprechend den NSCLC vornimmt, findet man einen Patienten im Stadium IA, fünf im Stadium II, vier im Stadium IIIA und zwei hatten bereits Fernmetastasen. Eine weitere Unterteilung ist bei diesen kleinen Fallzahlen nicht sinnvoll.

RESEKTIONSAUSMAß HAT EINFLUSS AUF ÜBERLEBENSRATE

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

Hier wurde ganz bewußt die Probethorakotomie in den Vergleich mit aufgenommen. Weiterhin ausgeschlossen blieben Patienten mit kleinzelligem Karzinom, sowie perioperativ gestorbene Patienten.

Probethorakotomie

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
13.28		2.379

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	8.00	7.00	***
Median (50th)	8.00	8.00	1.06
25th	18.00	16.00	7.06

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time is not calculable
Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Segmentresektion

Fallzahlen zu klein

n= 2

Lobektomie

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
63.41	140.00	7.242

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	12.00	11.25	***
Median (50th)	39.00	37.00	17.73
25th	***	***	***

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
23.00	81.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Bilobektomie

Fallzahlen zu klein

n= 6

Pneumonektomie

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
44.73	145.00	8.483

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	12.00	9.00	***
Median (50th)	29.00	26.50	8.61
25th	54.00	52.75	25.85

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
13.00	42.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Erweiterte Pneumonektomie

Fallzahlen zu klein

n= 3

sonstige Resektionen

Fallzahlen zu klein

n= 7

Summary Table Resektionsausmaß

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
Probethorakotomie	18	18	0	0.0000	0.0000
Segmentresektion	2	1	1	0.5000	***
Lobektomie	69	42	27	0.3913	0.4559
Bilobektomie	6	6	0	0.0000	0.3333
Pneumonektomie	33	27	6	0.1818	0.2424
Erweiterte P.	3	3	0	0.0000	0.0000
sonstige	7	5	2	0.2857	***
Totals	138	102	36		

*** Could not be estimated accurately

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	33.285	6	0.0000
Generalized Wilcoxon (Breslow)	29.935	6	0.0000
χ^2 - Logrank (Lobektomie / Bilobektomie + Pneumonektomie)	3.68	1	0.55

Resektionsausmaß **signifikant** unterschiedlich

Lobektomie gegen Bilobektomie + Pneumonektomie **nicht signifikant** unterschiedlich

R-KLASSIFIKATION BEEINFLUSST ÜBERLEBENSRATE

Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

Vollständige Tumorresektion (R0)

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
59.35	145.00	5.687

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	12.00	12.00	***
Median (50th)	35.00	35.00	10.34
25th	108.00	107.25	12.09

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
23.00	72.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Nicht-vollständige Resektion (R+)

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
6.64		2.797

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	2.00	1.75	***
Median (50th)	4.00	3.50	***
25th	6.00	5.25	1.28

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
2.00	6.00

Summary Table R-Klassifikation

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
R0	104	68	36	0.3462	0.4245
R+	11	11	0	0.0000	0.0000
Totals	115	79	36		
Missing	5				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	38.402	1	0.0000
Generalized Wilcoxon (Breslow)	40.048	1	0.0000
χ^2 - Logrank	36.21	1	0.00

R-Klassifikation **signifikant** unterschiedlich

Auch hier ist es nicht sinnvoll, die Probethorakotomien mit einzubeziehen, auch wenn sich dann für die R+ Gruppe eine höhere Fallzahl ergäbe.

Eine weitere Unterscheidung ist wegen zu geringer Fallzahlen nicht sinnvoll.

KEIN EINFLUSS DES DIFFERENZIERUNGSGRADES AUF ÜBERLEBENSRATE

Antithese: Überlebensrate signifikant unterschiedlich.

Gut differenziert

Fallzahlen zu klein

n= 4

Mäßig differenziert

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
54.63		7.350

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	12.00	12.00	***
Median (50th)	39.00	39.00	16.71
25th	94.00	93.35	***

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
23.00	81.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Schlecht differenziert

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
54.19	145.00	7.895

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	8.00	8.00	***
Median (50th)	24.00	23.50	***
25th	108.00	101.08	***

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
15.00	39.00

Nicht differenziert

Fallzahlen zu klein

n= 4

Summary Table Differenzierungsgrad

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
Gut	4	1	3	0.7500	0.7500
Mäßig	38	28	10	0.2632	0.4115
schlecht	59	41	18	0.3051	0.3302
nicht	4	2	2	0.5000	0.5000
Totals	105	72	33		
Missing	15				

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	2.199	3	0.5322
Generalized Wilcoxon (Breslow)	.036	3	0.3861
χ^2 - Logrank (mäßig/schlecht)	0.27	1	0.6

nicht signifikant unterschiedlich

Selektion: Stadium I nicht signifikant unterschiedlich

5Jahres-ÜLR (mäßig) = 70% n= 20

5Jahres-ÜLR (schlecht) = 57% n= 29

χ^2 - Logrank = 0,023 p= 0,9

Selektion: Stadium I- II nicht signifikant unterschiedlich

5Jahres-ÜLR (mäßig) = 54% n= 28

5Jahres-ÜLR (schlecht) = 46% n= 40

χ^2 - Logrank = 0,023 p= 0,9

Selektion: Stadium II

Fallzahlen sehr klein:

mäßig n= 8

schlecht n= 11

Selektion: Stadium IIIA

Fallzahlen sehr klein:

mäßig n= 4

schlecht n= 11

Selektion: Stadium IIIB

Fallzahlen sehr klein:

mäßig n= 2

schlecht n= 1

Selektion: Stadium IV

Fallzahlen sehr klein:

mäßig n= 3

schlecht n= 5

3.2 Vergleich Männer und Frauen

FRAUEN WERDEN NICHT ANDERS BEHANDELT ALS MÄNNER BEI GLEICHEM STADIUM

Antithese: Behandlung signifikant unterschiedlich.

Altersverteilung bei Operation

	Männer	Frauen
Fallzahl	134	33
Mittelwert	61,4	60,2
Standardabweichung	7,4	11,6
Minimum	40	39
Median	62	61
Maximum	79	80
T(165) = 0,758 p = 0,45		

Histologische Verteilung

Histologie	Männer	Frauen	Summe
Plattenepithelkarzinom	70/53 %	8/24%	78/47%
Adenokarzinom	33/25%	20/61%	53/32%
Kleinzelliges Karzinom	12/9%	1/3%	13/8%
Andere Karzinome	18/14%	4/12%	22/13%
Summe	133/100%	33/100%	166/100%
$\chi^2=16,82$ FG=3 p=0,0008			

Nikotinkonsum

Nikotin	Männer	Frauen	Summe
Nichtraucher	22/19%	11/42%	33/23%
Raucher	94/ 81%	15/58%	109/77%
Summe	116/100%	26/100%	142/100%
$\chi^2=12,89$ FG=1 p=0,012			

Histologie	Nichtraucher	Raucher	Summe
Plattenepithelkarzinom	7/33 %	45/65%	52/58%
Adenokarzinom	14/67%	24/35%	38/42%
Summe	21/100%	69/100%	90/100%
$\chi^2=6,71$ FG=1 p=0,0096			

Verteilung der Karzinome nach Nikotinkonsum und Geschlecht

Histologie/ Geschlecht	Raucher		Nichtraucher			Summe / Raucher	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Alle Nichtraucher	Männer	Frauen
Plattenepithel	49/53%	5/33%	10/45%	1/9%	11/33%	59/83%	6/83%
Adeno-Ca	22/24%	7/47%	8 /36%	9/82%	17/52%	30/73%	16/44%
andere	22/24%	3/20%	4/18%	1/9%	5/15%	26/85%	4 /75%
Summe	93/81%	15/58%	22/19%	11/42%	33/100%	115/81%	26/58%

Lokalisation der Tumore

Geschlecht	Alle		Männer n=133		Frauen n=33	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Hauptbronchus	4/2%	3/2%	4/3%	2/2%	0	1/3%
Oberlappen	53/31%	35/21%	41/31%	30/23%	12/36%	5/15%
Mittellappen	4/2%	0	4/3%	0	0	0
Unterbereiche	37/22%	25/15%	30/23%	17/13%	7/21%	8/24%
Mehrere	4/2%	1	4/3%	1/1%	0	0
Summe	102/61%	64/39%	83/62%	50/38%	19/58%	14/42%
für die Seite χ^2 -Test von Pearson: p= 0,6, für die Lappen χ^2 -Test von Pearson: p= 0,5						

Stadienverteilung

Stadium/ Geschlecht	Männer n=133	Frauen n=33
I	45/34%	15/45%
II	22/17%	6/18%
IIIA	27/20%	4/12%
IIIB	11/8%	1/3%
IV	10/8%	5/15%
Limited	10/8%	1/3%
Extensive	2/2%	0/-
unbekannt	6/5%	1/3%
Summe	133/100%	33/100%
χ^2 -Test von Pearson: p= 0,4		

Symptome bei Aufnahme (Mehrfachnennung möglich)

Symptome	Männer	Frauen	Summe	p- Wert
Keine	37/28%	17/52%	54/32%	0,01
Chronischer Husten	62/46%	13/ 39%	75/45%	ns
Brustschmerz	36/27%	8/24%	44/26%	ns
Dyspnoe	49/37%	3/9%	52/31%	0,00
Hämoptysen	29/22%	2/ 6%	31/19%	0,04
Schwäche	18/13%	4/12%	22/13%	ns
Pneumonien	17/13%	1/3%	18/11%	ns
Gewichtsverlust von >10%				
Normalgewichts	18/13%	2/6%	20/12%	ns
Summe	134/100%	33/100%	167/100%	

Vorerkrankungen (Mehrfachnennung möglich)

Erkrankung	Männer	Frauen	Summe
keine	13/10%	3/9%	16/10%
Diabetes mellitus	23/18%	1/3%	24/14%
Herz-/Kreislaufkrankung	56/42%	11/33%	67/40%
Lungenerkrankung außer BC	65/49%	8/ 24%	73/44%
Lebererkrankung	13/10%	2/6%	15/9%
Nieren-/Harnwegserkrankung	19/14%	4/12%	23/14%
Erkrankung des Nervensystems	7/5%	0	7/4%
Schilddrüsenerkrankung	7/5%	14/42%	21/13%
Erkrankung d. Verdauungstrakts	28/21%	8/24%	36/60%
Blutungs-/Thromboseneigung	0	0	0
Allergie	2/1%	2/6%	4/2%
Psychische Erkrankung	2/1%	1/3%	3/2%
Sonstige schwere Erkrankung	42/31%	7/21%	55/33%
Summe	134/100%	33/100%	167/100%
Insgesamt nicht signifikant unterschiedlich			

Voruntersuchungen

Voruntersuchung	Männer	Frauen	Summe	p-Wert
CT-Thorax	127/95%	32/97%	159/95%	ns
Sputumzytologie	37/28%	7/21%	44/26%	ns
Bronchoskopie	132/99%	31/94%	163/98%	ns
Mediastinoskopie	6/4%	0	6/4%	ns
Thorakoskopie	4/3%	2/6%	6/4%	ns
Feinnadelpunktion	11/8%	6/18%	17/10%	ns
Pleurapunktion	7/5%	3/9%	10/6%	ns

Resektionsausmaß

Resektion	Männer	Frauen	Summe	p-Wert
Probethorakotomie	16/12%	5/15%	21/13%	ns
Segmentresektion	1/1%	1/3%	2/1%	ns
Lobektomie	57/43%	22/67%	79/47%	0,02
Bilobektomie	10/8%	1/3%	11/ 7%	ns
Pneumonektomie	39/29%	4/12%	43/26%	ns
Erweiterte Pneumonektomie	4/3%	0	4/2%	ns
Sonstige	7/5%	0	7/4%	ns
Summe	134/100%	33/100%	167/100%	ns

Postoperativer Verlauf

Tabelle 3-8 Postoperative Komplikationen im Vergleich Männer / Frauen

Komplikation (Mehrfachnennungen)	Anzahl	Rethora- kotomie	Periop. Letalität	Männer	Anteil Männer	Frauen	Anteil Frauen
Keine	129	0	0	101	0,75	28	0,85
Pneumonie	12	1	6	11	0,08	1	0,03
Atelektase	8	0	1	5	0,04	3	0,09
Bronchusstumpfinsuffizienz	5	3	2	4	0,03	1	0,03
Bronchopleurale Fistel	4	1	0	4	0,03	0	0,00
Blutung	4	3	0	4	0,03	0	0,00
Lungenembolie	4	0	2	4	0,03	0	0,00
andere Todesursache	4	0	4	3	0,02	1	0,03
Thoraxwandabszess	3	0	0	3	0,02	0	0,00
Insgesamt		8	15	134		33	
Keine Komplikation p= 0,6 nicht signifikant unterschiedlich							

Adjuvante Therapie

	Chemotherapie nein		Chemotherapie ja		Summe	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Radiatio nein	62	16	6	1	68	17
Radiatio ja	57	13	9	3	66/49,25%	16/48,5%
Summe	119	29	15/11,2%	4/12,1%	134	33
Insgesamt nicht signifikant unterschiedlich						

FRAUEN HABEN HÖHERE ÜBERLEBENSRATE ALS MÄNNER
Antithese: Überlebensrate nicht signifikant unterschiedlich.

Selektion: Alle

Alle Männer

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
45.95	145.00	5.240

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	7.00	7.00	1.63
Median (50th)	23.00	23.00	5.76
25th	81.00	78.54	15.29

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
15.00	35.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Alle Frauen

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
72.68	116.00	10.362

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	18.00	14.25	8.98
Median (50th)	***	***	***
25th	***	***	***

*** Could not be estimated accurately

Lower one-sided Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence limit for median survival time

Lower Limit
24.00

Summary Table alle

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
Männer	95	73	22	0.2316	0.3052
Frauen	25	11	14	0.5600	0.6000
Totals	120	84	36		

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	6.665	1	0.0098
Generalized Wilcoxon (Breslow)	4.914	1	0.0266
χ^2 - Logrank	6.40	1	0.01

signifikant unterschiedlich

Selektion: Plattenepithel

Fallzahlen sehr klein:

Männer n= 54

Frauen n= 7

SELEKTION: ADENOKARZINOM

Männer Adenokarzinom

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
29.90		5.204

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	5.00	5.00	3.21
Median (50th)	15.00	15.00	5.29
25th	49.00	47.25	8.56

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
11.0	39.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Adenokarzinom Frauen

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
78.60	116.00	13.078

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	24.00	22.50	11.13
Median (50th)	***	***	***
25th	***	***	***

*** Could not be estimated accurately

Lower one-sided Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence limit for median survival time

Lower Limit
31.00

Summary Table Adenokarzinom Männer / Frauen

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
Männer	28	22	6	0.2143	0.2381
Frauen	15	6	9	0.6000	0.6667
Totals	43	28	15		

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	8.158	1	0.0043
Generalized Wilcoxon (Breslow)	6.413	1	0.0113
χ^2 -Logrank	7.36	1	0.01

signifikant unterschiedlich

Selektion: Stadium I

Männer - Stadium I

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
72.20	145.00	8.604

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	21.00	20.50	7.41
Median (50th)	72.00	69.26	17.31
25th	114.00	112.78	12.93

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
35.00	108.00

Frauen - Stadium I

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
101.50	116.00	13.493

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	***	***	***
Median (50th)	***	***	***
25th	***	***	***

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time is not calculable.

Summary Table Männer / Frauen - Stadium I

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
Männer	42	25	17	0.4048	0.5639
Frauen	14	2	12	0.8571	0.8571
Totals	56	27	29		
Missing	42	25	17	0.4048	0.5639

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	5.477	1	0.0193
Generalized Wilcoxon (Breslow)	3.655	1	0.559
χ^2 - Logrank	5.36	1	0.02

Stadium I **signifikant** unterschiedlich

Selektion: Stadium II

Fallzahlen sehr klein:

Männer n= 20

Frauen n= 5

Selektion: Stadium I - II

Männer Stadium I-II

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
57.31	145.00	6.920

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	12.00	12.00	3.45
Median (50th)	33.00	33.00	11.15
25th	108.00	98.29	18.49

*** Could not be estimated accurately

Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence interval for median survival time*

Lower Bound (inclusive)	Upper Bound (exclusive)
23.00	72.00

*Brookmeyer-Crowley confidence interval assumes no ties among observed response times. At least one such tie occurred.

Frauen Stadium I-II

Mean Survival Time	Limited to	Standard Error
90.05	116.00	11.218

Quantile	Estimate (based on observed survival time)	Estimate (based on linear interpolation)	Asymptotic Standard Error (based on observed survival time)
75th	81.00	43.95	54.12
Median (50th)	***	***	***
25th	***	***	***

*** Could not be estimated accurately

Lower one-sided Brookmeyer-Crowley 95,0% confidence limit for median survival time

Lower Limit
31.00

Summary Table Stadium I-II

	Total	Dead	Censored	Proportion Censored	Proportion 5-Year Survival
Männer	62	43	19	0.3065	0.4147
Frauen	19	5	14	0.7368	0.7895
Totals	81	48	33		

Test Statistics

	Statistic	D.F.	p-Value
Generalized Savage (Mantel-Cox)	7554.	1	0.0060
Generalized Wilcoxon (Breslow)	5.432	1	0.1098
χ^2 - Logrank	7.27	1	0.01

Männer / Frauen - Stadium I-II **signifikant** unterschiedlich

Selektion: Stadium IIIA -IV

Fallzahlen sehr klein:

Männer n= 31

Frauen n= 6

3.3 Lebensqualität

Antithese: Lebensqualität nicht signifikant unterschiedlich.

Postoperative Lebensqualität ist abhängig vom Resektionsausmaß und Stadium

Zusammenhang zwischen Tumorresektion und Aktivität

Alle Patienten

Tumorresektion	Aktivität					Summe
	Normal	Vermindert	Nicht alters- entsprechend	Krankheitsbed. Bettlägerig	Schwer krank	
Probethorakotomie	6% 1 5%	24% 4 8%	35% 6 21%	12% 2 25%	24% 4 19%	100% 17 13%
Segmentresektion	0	0	50% 1 3%	0	50% 1 5%	100% 2 2%
Lobektomie	26% 16 76%	42% 26 8%	19% 12 41%	5% 3 35%	8% 5 24%	100% 62 48%
Bilobektomie	9% 1 5%	36% 4 8%	18% 2 7%	0	36% 4 19%	100% 11 8%
Pneumonektomie	7% 2 10%	47% 14 27%	20% 6 21%	7% 2 25%	20% 6 29%	100% 30 23%
Erweiterte Pneum.	0	33% 1 2%	33% 1 3%	33% 1 13%	0	100% 3 23%
Sonstige	20% 1 5%	40% 2 4%	20% 1 3%	0	20% 1 5%	100% 5 4%
Summe	16% 21 100%	39% 51 100%	22% 29 100%	6% 8 100%	16% 21 100%	100% 130 100%

Analysis of observed frequency table

Statistic	D.F.	p-Value	p-Value
χ^2	26.39	24	0.33

Alle Patienten ohne Kleinzeller und perioperativ gestorbene Patienten

Tumorresektion	Aktivität					Summe
	Normal	Vermindert	Nicht alters- entsprechend	Krankheitsbed. Bettlägerig	Schwer krank	
Probethorakotomie	7%	29%	43%	14%	7%	100%
	1	4	6	2	4	14
	5%	9%	24%	29%	11%	13%
Segmentresektion	0%	0%	50%	0%	50%	100%
	0	0	1	0	1	2
	0%	0%	4%	0%	11%	2%
Lobektomie	27%	45%	18%	5%	4%	100%
	15	25	10	3	2	55
	79%	53%	40%	43%	22%	51%
Bilobektomie	0%	50%	17%	0%	33%	100%
	0	3	1	0	2	6
	0%	6%	4%	0%	22%	6%
Pneumonektomie	9%	55%	23%	5%	9%	100%
	2	12	5	1	2	22
	11%	26%	20%	14%	22%	21%
Erweiterte Pneum.	0%	33%	33%	33%	0%	100%
	0	1	1	1	0	3
	0%	2%	4%	14%	0%	3%
Sonstige	20%	40%	20%	0%	20%	100%
	1	2	1	0	1	5
	5%	2%	4%	0%	11%	5%
Summe	18%	44%	23%	7%	8%	100%
	19	47	25	7	9	107
	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Analysis of observed frequency table

Statistic	D.F.	p-Value	p-Value
χ^2	29.52	24	0.20

Tumorresektion und Aktivität **nicht signifikant** unterschiedlich

Zusammenhang zwischen Tumorresektion und Wohlbefinden

Alle Patienten

Tumorresektion	Wohlbefinden			Summe
	Gut	Befriedigend	schlecht	
Probethorakotomie	6% 1 4%	35% 6 11%	59% 10 21%	100% 17 13%
Segmentresektion	0	50% 1 2%	50% 1 2%	100% 2 2%
Lobektomie	30% 18 69%	45% 27 50%	25% 15 2%	100% 60 47%
Bilobektomie	9% 1 4%	45% 5 9%	45% 5 10%	100% 11 9%
Pneumonektomie	20% 6 23%	37% 11 20%	43% 13 27%	100% 30% 24
Erweiterte Pneum.	0	33% 1 2%	67% 2 4%	100% 3% 2
Sonstige	0	60% 3 6%	40% 2 4%	100% 5% 4
Summe	20% 26 100%	42% 54 100%	38% 48 100%	100% 128 100%

Analysis of observed frequency table

Statistic	D.F.	p-Value	p-Value
χ^2	14.03	12	0.30

Alle Patienten ohne Kleinzeller und perioperativ gestorbene Patienten

Analysis of observed frequency table

Statistic	D.F.	p-Value	p-Value
χ^2	13.48	12	0.33

Tumorresektion und Wohlbefinden **nicht signifikant** unterschiedlich

Zusammenhang zwischen Stadium und Aktivität

Alle Patienten

Stadium	Aktivität					
	Normal	Vermindert	Nicht alters- entsprechend	Krankheitsbed. Bettlägerig	Schwer krank	Summe
0	0	0	0	0	0	100% 0
I	30% 15 71%	46% 23 47%	14% 7 25%	2% 1 17%	8% 4 20%	100% 50 40%
II	19% 4 19%	38% 8 16%	24% 5 18%	10% 2 33%	10% 2 10%	100% 21 17%
IIIA	0	41% 11 22%	26% 7 25%	4% 1 17%	30% 8 40%	100% 27 22%
IIIB	20% 1 5%	36% 4 8%	18% 2 7%	9% 1 17%	27% 3 15%	100% 11 9%
IV	0	0	56% 5 18%	11% 1 17%	33% 3 15%	100% 9 7%
Limited disease	20% 1 5%	40% 2 4%	40% 2 7%	0	0	100% 5 4%
Extensive disease	0	0	0	0	0	0
Occult	0	100% 1 2%	0	0	0	100% 1 1%
Summe	17% 21 100%	40% 49 100%	23% 28 100%	5% 6 100%	16% 20 100%	100% 124 100%

Analysis of observed frequency table

Statistic	D.F.	p-Value	p-Value
χ^2	36.38	24	0.05

Alle Patienten ohne Kleinzeller und perioperativ gestorbene Patienten

Analysis of observed frequency table

Statistic	D.F.	p-Value	p-Value
χ^2	36.53	20	0.01

Stadium und Aktivität **signifikant** unterschiedlich

Zusammenhang zwischen Stadium und Wohlbefinden

Alle Patienten

Tumorresektion	Wohlbefinden			Summe
	Gut	Befriedigend	schlecht	
0	0	0	0	100% 0
I	31% 15 58%	53% 26 51%	16% 8 18%	100% 49 40%
II	15% 4 15%	38% 8 16%	43% 9 20%	100% 21 17%
IIIA	15% 4 15%	37% 10 20%	48% 13 29%	100% 27 22%
IIIB	20% 2 8%	40% 4 8%	40% 4 9%	100% 10 8%
IV	0	0	100% 9 29%	100% 9 7%
Limited disease	20% 1 4%	40% 2 4%	40% 2 4%	100% 5 4%
Extensive disease	0	0	0	0
Occult	0	100% 1 2%	0	100% 1 1%
Summe	21% 26 100%	42% 51 100%	37% 45 100%	100% 122 100%

Analysis of observed frequency table

Statistic	Value	D.F.	p-Value
χ^2	27.88	12	0.00

Alle Patienten ohne Kleinzeller und perioperativ gestorbene Patienten

Analysis of observed frequency table

Statistic	D.F.	p-Value	p-Value
χ^2	30.36	10	0.00

Tumorresektion und Wohlbefinden **signifikant** unterschiedlich

Zusammenhang zwischen Metastasen und Aktivität

Alle Patienten

Metastasen auftreten im Verlauf	Aktivität		Nicht alters- entsprechend	Krankheitsbed. Bettlägerig	Schwer krank	Summe
	Normal	Vermind.				
Ja	8% 5 24%	40% 25 49%	32% 20 69%	8% 5 63%	13% 8 28%	100% 63 48%
Nein	24% 16 76%	39% 26 51%	13% 9 31%	4% 3 38%	19% 13 62%	100% 67 52%
Summe	16% 21 100%	39% 51 100%	22% 29 100%	6% 8 100%	16% 21 100%	100% 130 100%

Analysis of observed frequency table

Statistic	Value	D.F.	p-Value
χ^2	11.53	4	0.02

Alle Patienten ohne Kleinzeller und perioperativ gestorbene Patienten

Analysis of observed frequency table

Statistic	D.F.	p-Value	p-Value
χ^2	8.45	4	0.08

Metastasen und Aktivität **signifikant** unterschiedlich

Zusammenhang zwischen Metastasen und Wohlbefinden

Alle Patienten

Metastasen auftreten im Verlauf	Wohlbefinden			Summe
	Gut	Befriedigend	schlecht	
Ja	21% 13 50%	30% 18 33%	49% 30 63%	100% 61 48%
Nein	19% 13 50%	54% 36 67%	27% 18 38%	100% 67 52%
Summe	20% 26 100%	42% 54 100%	38% 48 100%	100% 128 100%

Analysis of observed frequency table

Statistic	Value	D.F.	p-Value
χ^2	8.74	2	0.01

Alle Patienten ohne Kleinzeller und perioperativ gestorbene Patienten

Analysis of observed frequency table

Statistic	D.F.	p-Value	p-Value
χ^2	15.67	2	0.00

Metastasen und Wohlbefinden **signifikant** unterschiedlich

3.4 Verschiedenes

Symptome

Symptome sind abhängig vom Sitz des Tumors

Symptome	Tumorlokalisierung Angabe des Bronchus							Summe
	Haupt- (<2 cm von Carina)	Haupt- (>2 cm von Carina)	Intermediär	Lappen-	Segment-	peripher		
Ja	1%	12%	8%	22%	18%	39%	100%	
	1	13	8	23	19	51	105	
	100%	89%	100%	82%	68%	52%	66%	
Nein	0	4%	0	9%	17%	70%	100%	
		2		5	9	38	54	
		13%		18%	32%	48%	34%	
Summe	1%	9%	5%	18%	18%	50%	100%	
	1	15	8	28	28	79	159	
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

Analysis of observed frequency table

Statistic	Value	D.F.	p-Value
χ^2	17.80	5.	0.00

Symptome und Tumorlokalisierung **signifikant** unterschiedlich

Symptome sind weniger abhängig vom Stadium

Symptome	Stadium								Summe
	Tis & okkult	I	II	IIIA	IIIB	IV	limited	Extensive	
Ja	1%	32%	21%	26%	8%	6%	6%	1%	100%
	1	33	22	27	8	6	6	1	104
	100%	57%	81%	84%	67%	40%	55%	50%	65,82%
Nein	0	46%	9%	9%	7%	17%	17%	2%	100%
		25	5	5	4	9	9	1	54
		43%	19%	16%	33%	60%	60%	50%	34%
Summe	1%	37%	17%	20%	8%	9%	9%	1%	100%
	1	58	27	32	12	15	15	2	158
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100	100%

Analysis of observed frequency table

Statistic	Value	D.F.	p-Value
χ^2	15.71	7	0.03

Symptome und Stadium **signifikant** unterschiedlich

Vorerkrankungen

Beschreibende Statistik, siehe Text

Risikofaktoren

Beschreibende Statistik, siehe Text

Präoperative Komplikationen

Einfluss präoperativer Komplikationen auf postoperative Komplikationen

Komplikationen präoperativ	Komplikationen postoperativ		Summe
	nein	ja	
Ja	81% 70 54%	19% 16 43%	100% 86 52%
Nein	74% 59 46%	26% 21 57%	100% 80 48%
Summe	78% 129 100%	22% 37 100%	100% 166 100%

Analysis of observed frequency table

Statistic	Value	D.F.	p-Value
χ^2	23.28	1	0.00

Obstruktive Pneumonie und Atelektase

Obstruktive Pneumonie/ Atelektase präoperativ	Pneumonie postoperativ		Summe
	nein	ja	
Ja	95% 88 57%	5% 5 42%	100% 93 52%
Nein	90% 66 43%	26% 7 58%	100% 73 48%
Summe	93% 154 100%	7% 12 100%	100% 166 100%

Analysis of observed frequency table

Statistic	Value	D.F.	p-Value
χ^2	56.93	1	0.00

R-Klassifikation beeinflusst Metastasen im Verlauf

Beschreibende Statistik, siehe Text

Zugang

Beschreibende Statistik, siehe Text

Postoperative Komplikationen

Beschreibende Statistik, siehe Text

Rethorakotomie

Beschreibende Statistik, siehe Text

Perioperative Letalität

Beschreibende Statistik, siehe Text

LEBENS LAUF

Angaben zur Person

Name: Tatjana Weimann, geb. Diederichs
Geburtsdatum: 10.03.1969
Geburtsort: München
Familienstand: verheiratet, 1 Kind (8 Jahre)
Staatsangehörigkeit: deutsch
Adresse: Giselherstraße 18
86356 Neusäß
Telefon 0821/ 4544974

Schulbildung

1975-1979 Grundschole in Eichenau bei München
1979-1989 Gymnasium in München mit Abschluss der allgemeinen Hochschulreife
1986-1987 High School in Montrose, Colorado, USA, mit Abschluss

Berufsausbildung

Februar 1995 Anerkennung als Rettungsassistentin durch die Regierung von Oberbayern

Studium

1989-1991 Studium der vorklinischen Medizin an der Universität Regensburg
1991-1996 Studium der klinischen Medizin an der Technischen Universität München
1996-1997 Studium der klinischen Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Praktisches Jahr:

1. Tertial Gynäkologie, Prof. Dr. G. Kindermann, Klinikum Innenstadt, München
2. Tertial Innere Medizin, Prof. Dr. A. Wirtzfeld, Klinikum Ingolstadt
3. Tertial Chirurgie, Prof. Dr. M. Linder, Klinikum Ingolstadt

Beruflicher Werdegang

Juni 1997- Tätigkeit als Ärztin im Praktikum am Kreiskrankenhaus Schrobenhausen,
November 1998 Allgemein Chirurgie unter Leitung von Herrn Dr. P. Massinger

Dezember 1998-
Oktober 1999 Fortsetzung der Tätigkeit als Assistenzärztin am Kreiskrankenhaus
Schrobenhausen, Allgemeinchirurgie unter Leitung von Herrn Dr. P. Massinger

Seit November 1999 Tätigkeit als Assistenzärztin der Herzchirurgischen Klinik, Klinikum
Augsburg unter Leitung von Prof. Dr. E. Struck, kommissarischer Leitung
von PD Dr. C. Vicol und Leitung von Prof. Dr. M. Beyer

Fortbildung

1997-1998 Grund- und Spezialkurs im Strahlenschutz
1999 Grundkurs Sonographie
1999 Grundkurs Echokardiographie
2002 Schrittmachertagung in Stuttgart
2002 Jahrestagung der DGHTG in Leipzig
2002 Minimal-invasive Techniken in der Herzchirurgie in Norderstedt

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zuallererst Herrn Prof. Dr. Linder, Direktor der Chirurgischen Klinik I am Klinikum Ingolstadt und seinem leitenden Oberarzt Dr. Brunner, deren Unterstützung diese Dissertation ermöglichte, für ihre Anregungen, Diskussionen und Geduld.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Senft und seinen Mitarbeitern vom Krankenblattarchiv für ihre Hilfe beim Auffinden der Krankenblätter. Außerdem danke ich den Hausärzten der Patienten für die Beantwortung der Fragebögen, die erst eine Auswertung möglich machten.

Namentlich möchte ich mich auch bedanken bei Herrn Dr. Exner und Herrn Kampe sowie den weiteren Mitarbeitern am Institut für Statistik und Epidemiologie am Klinikum Großhadern unter der Leitung von Prof. Dr. Überla für ihre Beratung zu allen Fragen der Statistik.

Nicht unerwähnt bleiben soll Britt Hansen, die Tabellen und Abbildungen mit Überschriften an den rechten Platz gerückt und insgesamt für ein ansprechendes Layout gesorgt hat.

Zuletzt bleibt mir noch meiner Familie zu danken: meinem Mann Thorsten für seine Liebe, die mich immer wieder neu motiviert hat; ihm und ganz besonders meinem Sohn Frederik für Nachsicht und Verständnis, wenn Mama am Computer arbeiten musste; ihnen beiden und unseren Au-pair Mädchen für die vielen großen und kleinen Dinge, mit denen sie mein Leben erleichtert und verschönt haben; nicht zuletzt auch meinen Eltern und Schwiegereltern für alle materielle und seelische Hilfe, für alles geduldige und liebevolle Mittragen.

Neusäß, im Januar 2003

Tatjana Weimann