

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

Aus der Abteilung für Thoraxchirurgie
Leiter: Prof. Dr. Dr. med. Rudolf A. Hatz, FACS

Die Bedeutung der pulmonalen Metastasenresektion
im Rahmen einer multimodalen Tumorbehandlung
Eine retrospektive Analyse zur Identifikation prognostischer
Faktoren für eine adäquate Patientenselektion

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Cornelia Kröpl
aus Linz
2018

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. Rudolf A. Hatz, FACS

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Mussack

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Prim. Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann
Univ. Doz. Dr. Florian Tomaselli

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.02.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Historisches	6
1.3 Grundlagen zur chirurgischen Resektion von Lungenmetastasen	6
1.3.1. Pulmonale Metastasen: Häufigkeit und Differentialdiagnose.....	6
1.3.2. Patientenselektion	7
1.3.2.1 Prognostische Faktoren	7
1.3.2.2 Auswahlkriterien für eine operative Lungenmetastasektomie	10
1.3.3. Resektionstechnik und operativer Zugang.....	11
1.3.4. Lokale Alternativbehandlungen zur Operation.....	13
1.4 Fragestellung	14
2. Patienten und Methoden	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.2 Patientenevaluierung und Follow – up	15
2.3 Datenerfassung und statistische Analyse	16
3. Ergebnisse	18
3.1 Analyse des Gesamtkollektivs	18
3.1.1. Primärtumor – spezifische Charakteristika	20
3.1.2. Metastasen – spezifische Charakteristika	22
3.1.3. Operations – spezifische Charakteristika.....	23
3.1.4. Adjuvante und neoadjuvante Maßnahmen	25
3.2 Univariate Analyse der Prognosefaktoren	26
3.2.1. Prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben seit Erstdiagnose des Primärtumors	26
3.2.2. Prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie 28	
3.2.2.1 Primärtumor – spezifische Parameter	28
3.2.2.2 Metastasen – und Operations – spezifische Parameter	30
3.3 Multivariate Analyse der Prognosefaktoren	39
3.4 Risiko – Score	40
4. Diskussion und Schlussfolgerung	42
4.1 Ergebnisinterpretation	42
4.2 Risiko – Score	54

4.3	Limitationen	57
4.4	Ausblick.....	57
4.5	Schlussfolgerung.....	58
5.	Zusammenfassung.....	59
6.	Literatur	61
7.	Anhang.....	71
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	71
7.2	Tabellenverzeichnis	72
7.3	Abbildungsverzeichnis	73
7.4	Danksagung	74

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Behandlung von Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung bleibt eine der größten Herausforderungen in der Onkologie. Die Chance auf einen kurativen Therapieansatz in dieser Patientengruppe ist deutlich niedriger als in einem nicht metastasierten Tumorstadium. Mehr noch als bei vielen anderen medizinischen Fragestellungen ist das persönliche Therapieziel für den einzelnen Patienten von Bedeutung und hat entscheidenden Einfluss auf das ärztliche Handeln.

Sobald ein Tumor Metastasen gebildet hatte, wurde in früheren Zeiten die Chirurgie – wenn überhaupt – nur palliativ eingesetzt; die Säulen der Behandlung waren lange Zeit medikamentöse Tumortherapie und Strahlentherapie. Erst in den letzten Jahren konnten die schlechten Behandlungsaussichten von Tumorpatienten in metastasiertem Stadium durch einen multimodalen Ansatz verbessert werden. Auf dem Boden dieser Erfolge hat sich die Festlegung der Therapie im interdisziplinär geführten Tumorboard als unverzichtbarer Standard etabliert.

Der Stellenwert der Chirurgie in diesen Konzepten ist beachtlich:

In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Tumorentität kann alleine die In toto – Resektion (R0 – Resektion) von Leber – und Lungenmetastasen für Patienten einen kurativen Therapieansatz darstellen bzw. die Lebenserwartung und therapiefreie Zeit verlängern. Gerade bei Vorliegen isolierter Lebermetastasen können heutzutage viele Patienten durch chirurgische Entfernung der Metastasen kurativ behandelt werden. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in neueren Untersuchungen auch für die Operation von Lungenmetastasen[1-9], jedoch ist die Evidenz aus Studien weniger gut. Allgemein jedoch gilt die Lungenmetastasektomie heute als ein potentiell kuratives Verfahren, welches sicher und mit einer geringen Mortalität durchgeführt werden kann.[6],[10, 11] Sie bietet ausgewählten Patienten die Chance auf ein langes krankheitsfreies Überleben, was mit einer rein systemischen Therapie nicht möglich wäre.[5-7],[12] Die Datenlage zur Bedeutung der Metastasenchirurgie der Lunge stammt größtenteils aus retrospektiven Analysen einzelner Zentren. Eine gute und einheitliche Charakterisierung prognostischer Faktoren mit Einfluss auf Rezidivrisiko, therapiefreies Intervall, Lebensqualität und Überleben gibt es nicht. Auch die neuerliche Resektion (Redo – Operation) wird als ein zielführendes Vorgehen im Rahmen von rezidivierenden Lungenmetastasen diskutiert.[8],[13, 14] Es fehlen jedoch weiterhin Daten aus prospektiven, randomisierten Studien.

1.2 Historisches

Die Anfänge der Metastasen Chirurgie am Thorax reichen weit zurück.

Die erste Metastasektomie wurde 1855 von Sedillot durchgeführt.[15, 16] 1882 und 1884 folgten Weinlechner bzw. Krönlein mit der Resektion von Sarkometastasen an der Brustwand und in der Lunge. [15, 17] Röpke führte 1921 eine Lobektomie durch und hat damit die erste Resektion einer Lungenmetastase eines Mammakarzinoms realisiert.[15] Divis nahm 1927 die Resektion einer Solitärmetastase eines Weichteilsarkoms vor[15, 17] und 1939 wurde von Barney und Churchill eine Lungenmetastase eines Nierenzellkarzinoms erfolgreich entfernt und erstmals ein Langzeitüberleben dokumentiert. Der Patient verstarb erst 23 Jahre später, und dies nicht an einem Karzinom.[15, 17]

Erste größere Patientenkollektive wurden 1947 von Alexander und Haight präsentiert.[15, 18] 1956 folgten Kelly und Langston mit Daten von über 100 Patienten mit resezierten Lungenmetastasen.[15, 19] Peu à peu hat sich in den folgenden Jahrzehnten die pulmonale Metastasenresektion als eine technisch gut machbare Operationstechnik etabliert.[15]

1.3 Grundlagen zur chirurgischen Resektion von Lungenmetastasen

Die Literaturrecherche für dieses Kapitel erfolgte in den nachstehenden Datenbanken bzw. Leitlinien: „PubMed“, „National Comprehensive Cancer Network (NCCN)“, „European Society for Medical Oncology (ESMO)“ sowie in der jeweils angegebenen Sekundärliteratur. Des Weiteren wurde Informationsmaterial aus „UpToDate“ herangezogen.

Die beiden Haupttumoritäten in der untersuchten Kohorte sind das kolorektale Karzinom bzw. das Nierenzellkarzinom. Daher werden diese in den folgenden Kapiteln verstärkt betrachtet.

1.3.1. Pulmonale Metastasen: Häufigkeit und Differentialdiagnose

Bei mehr als 25% aller Patienten mit der Diagnose Krebs lassen sich bei der Autopsie Lungenmetastasen feststellen.[20] Bei verschiedensten Tumoritäten ist die Lunge ein vorzugsweise betroffenes Organ für Metastasen[21], so haben 20% der Patienten mit Nierenzellkarzinom (RCC) bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lungenmetastasen, bei der Autopsie lassen sich sogar in 50 – 75% der Fälle Metastasen

in der Lunge nachweisen.[22] Unbehandelt haben Patienten mit metastasierendem RCC eine 5 – Jahres – Überlebenswahrscheinlichkeit von 0 – 18%. [23]

Ebenso kommt es bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC) sehr häufig zu einer Metastasierung in Leber und Lunge, was bei nicht operierten Patienten zu einer 5 – Jahres – Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 5% führt.[24]

In der Bildgebung entdeckte pulmonale Läsionen haben bei Patienten mit bekanntem Malignom oftmals eine Metastasierung des jeweiligen Primärtumors als Ursache. Wenn technisch möglich, ist eine histologische Abklärung anzustreben, da aus der Bildgebung nicht geklärt werden kann, ob es sich tatsächlich um eine Metastase oder aber um einen benignen Herd bzw. einen primären Lungentumor handelt. Oftmals ist auch eine Verlaufsbeobachtung notwendig, da sehr kleine Herde einer Biopsie eventuell nicht zugänglich sind.

Ginsberg und Mitarbeiter prüften die Ätiologie pulmonaler Läsionen von 426 Patienten mithilfe video – assistierter thorakoskopischer Resektionen und kamen dabei zu folgendem Schluss:

Zu beachten ist vor allem die Anzahl der Herde sowie die Information, ob bei der jeweiligen Person bereits eine maligne Grunderkrankung bekannt ist. Bei Patienten mit einer solitären Läsion in der Lunge und bereits bekanntem Malignom handelte es sich in der genannten Studie zu 59% um eine Streuung des Primärtumors. Falls keine maligne Vorerkrankung bekannt ist, ist die Läsion nur in 44% der Fälle malignen Ursprungs.[25] Bei multiplen Läsionen in der Lunge steigt die Wahrscheinlichkeit einer bösartigen systemischen Erkrankung. Bei 64% aller Patienten mit bekannter maligner Grunderkrankung und multiplen Herden in der Lunge stellten sich jene als maligne heraus. Für alle Personen ohne vorbekannte Tumorerkrankung sinkt die Zahl auf 51%. [25]

Allgemein handelt es sich bei Lungenmetastasen meist um Rundherde mit einer scharfen Demarkationsgrenze. Ausnahmen bilden Metastasen, die zu Einblutungen neigen und dadurch eher verschwommene Grenzen aufweisen. Metastasen von Nierenzell –, Chorion – und Schilddrüsenkarzinomen sowie von Melanomen und Kaposi – Sarkomen sind Beispiele hierfür.[26]

1.3.2. Patientenselektion

1.3.2.1 Prognostische Faktoren

Um Patienten, die von einer Metastasen Chirurgie der Lunge profitieren, sicher identifizieren zu können, ist es nötig, die prognostischen Determinanten für das Überleben nach einer Resektion zu kennen.

Anzahl der Metastasen

Die Ergebnisse vieler Studien belegen, dass die Anzahl der Lungenmetastasen eine Rolle in Bezug auf das Outcome spielt.[2],[6],[9, 10],[27-32] Unter anderem beschreiben Meimarakis und Kollegen in ihrer Arbeit „Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer“, einer Studie basierend auf Daten von 81 Patienten, ein signifikant schlechteres Überleben von Patienten mit multiplen pulmonalen Metastasen im Vergleich zu Patienten mit einer singulären Lungenmetastase (medianes Überleben 103.4 versus 37.1 Monate)[6].

Ähnliche Ergebnisse liefert die Studie der „International Registry of Lung Metastases“ „Long – term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases“, basierend auf Daten von 5206 Fällen, welche ebenfalls zeigt, dass für Patienten mit nur einer Metastase, im Vergleich zu Patienten mit multiplen Metastasen, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nach Metastasektomie besteht. Es wird dokumentiert, dass die Prognose mit jeder weiteren Metastase fällt.[10]

Größe der Metastasen

Lange Zeit gab es in den publizierten Studien sehr kontroverse Ergebnisse bezüglich des Faktors „Größe der Metastase(n)“.[2],[5, 6],[13],[30],[33-39]

Mauro Rossi und Kollegen hingegen dokumentieren schon 1995: je größer die Metastase(n), desto schlechter die Prognose[34] und aktuelle Studien scheinen diese These zunehmend zu bestätigen.[2],[5, 6],[33]

Meimarakis und Kollegen weisen sowohl in ihrer Studie von 2013, mit einem Patientenkollektiv an Brustkrebspatienten, als auch in der Arbeit von 2011, basierend auf Daten von 175 Patienten mit Nierenzellkarzinomen, ein signifikant schlechteres Überleben für Patienten mit einer Metastasengröße über 3cm nach.[5, 6]

Lymphknotenbeteiligung

Der Befall von hilären und/oder mediastinalen Lymphknoten stellt sich in vielen Studien als negativ prognostischer Faktor in Bezug auf das Überleben nach einer Lungenmetastasenresektion heraus.[2],[5-7],[27],[35],[38],[40, 41]

So beschreiben Winter und Mitarbeiter in ihrer Arbeit „Tumor infiltrated hilar and mediastinal lymph nodes are an independent prognostic factor for decreased survival after pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma“ für Patienten mit Nierenzellkarzinom und vorhandener Lymphknotenmetastasierung ein signifikant schlechteres medianes Überleben als für Patienten ohne Lymphknotenbefall (19 versus 102 Monate).[41] Ähnliches gilt auch für Patienten mit kolorektalem Karzinom, wie Meimarakis und Kollegen in ihrer Arbeit 2014 belegen. Ein hilärer oder mediastinaler Lymphknotenbefall erwies sich hier als unabhängiger prognostisch negativer Faktor in Bezug auf das Überleben nach pulmonaler Metastasektomie.[7]

Krankheitsfreies Intervall (DFI = Disease – free – intervall)

Das krankheitsfreie Intervall (DFI) ist definiert als die Zeit von der Operation des Primärtumors bis zur Diagnose der ersten metastasierten Läsion bzw. in weiterer Folge auch die Zeit von einer erreichten kompletten Remission (CR) nach Metastasektomie bis zur Diagnose eines neuerlichen Rezidivs.

Ob man das genannte Intervall als prognostischen Faktor in Bezug auf das Überleben nach einer Lungenmetastasenresektion bewerten soll, wird kontrovers diskutiert [8], [10],[14],[29],[36],[42-44], wobei man in den meisten größeren Arbeiten eine Befürwortung dieser Hypothese findet.[10, 11],[14],[29],[42, 43]

Vollständige Resektion aller prä – und intraoperativ diagnostizierten Metastasen

Die Entfernung aller prä – und intraoperativ diagnostizierten Metastasen im Gesunden (R0) stellt sich in nahezu allen Untersuchungen als positiver prognostischer Faktor für das Überleben nach einer Metastasenresektion heraus[5-7],[10],[14],[30],[45], weshalb die Patientenselektion der meisten Studien eine Aussicht auf eine R0 – Resektion berücksichtigt.[9],[14],[42] Daten der „International Registry of Lung Metastases“ zeigen eine mediane Überlebenszeit von 35 Monaten nach einer kompletten Resektion, welche bei einer nur inkompletten Resektion der Metastasen auf 15 Monate fällt.[10]

Alter und Geschlecht

Die bisherigen Ergebnisse bezüglich des Einflusses von Alter und Geschlecht auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie sind negativ[8, 9],[13],[30],[36, 37],[42],[46, 47], oder sie beschreiben wie die „International Registry of Lung Metastases“ in ihrer Untersuchung die Variable „Alter“ als wenig prädiktiv mit nur grenzwertiger Signifikanz.[10]

Grading und Tumorstadium

Der Einfluss des Gradings und des Tumorstadiums auf das Überleben nach einer Lungenmetastasektomie ist noch Gegenstand weiterer Untersuchungen.

In einer älteren – im Jahr 2002 veröffentlichten – Arbeit mit Daten basierend auf 105 Patienten mit bekanntem RCC und durchgeführter Lungenmetastasektomie wurden sowohl das Grading als auch die Tumorausdehnung (pT – Status) als nicht signifikante Faktoren in Bezug auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie dokumentiert. Einzig der Lymphknotenstatus (pN – Status) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors wurde als hoch signifikanter Einflussfaktor belegt.[30]

In einer aktuelleren Studie von 2014 mit einem Patientenkollektiv von 171 CRC – Patienten erwies sich das UICC – Stadium des Primärtumors hingegen als unabhängiger prognostischer Faktor.[7] Ähnlich dazu werten auch Limmer und Partner das Tumorstadium als prognostischen Faktor für das Überleben nach einer Metastasenresektion.[42]

Tumorhistologie

Der prognostische Einfluss der Histologie des Primärtumors wurde von Robert und Kollegen untersucht. Das beste Outcome wurde hier für Patienten mit einem Teratom dokumentiert, welche eine 10 – Jahres – Überlebensrate von 72% aufweisen. Die kürzeste Überlebenszeit nach einer Metastasektomie zeigten Melanompatienten, da keiner der 5 Patienten 2 Jahre nach der Metastasektomie noch am Leben war. Sarkom – und Karzinompatienten liegen mit einer 5 – Jahres – Überlebensrate zwischen 35 und 40% im mittleren Bereich.[37] Ähnliche Ergebnisse liefert die Studie „Long – term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases“, bei der mit einer 10 – Jahres – Überlebensrate von 63% ebenfalls für Keimzelltumorpatienten das beste Outcome und mit einer Überlebensrate von 21 bzw. 14% nach 5 bzw. 10 Jahren für Patienten mit einem Melanom das deutlich schlechteste Ergebnis errechnet wurde. Für das Überleben von Patienten mit epitheliale Tumor nach einer Metastasektomie (5 – bzw. 10 – Jahres – Überlebensrate von 37 bzw. 21%) im Vergleich zu Sarkompatienten nach genannter Operation (5 – bzw. 10 – Jahres – Überlebensrate von 31 bzw. 26%) liefert diese Studie keinen signifikanten Unterschied.[10] Innerhalb der Gruppe der Karzinome zeigt sich für Patienten mit einem Nierenzellkarzinom in der Regel eine bessere Überlebensrate als für Patienten mit einem kolorektalen Karzinom. So dokumentieren Osoegawa und Kollegen eine 5 – Jahres – Überlebensrate von 42,5% nach vollzogener Lungenmetastasektomie für Patienten mit einem CRC.[36] Die entsprechende 5 – Jahres – Überlebensrate bei Patienten mit einem RCC liegt in der Studie von Kanzaki und Kollegen mit 60% doch deutlich höher.[14]

Zusammenfassende Bewertung der beschriebenen Risikofaktoren

Die in Kapitel 1.3.2.1 genannten prognostischen Determinanten zeigen, dass sie Einfluss auf das Überleben nach einer Lungenmetastasenresektion haben. Sie können somit bei der Behandlungswahl für oder gegen einen Eingriff als Entscheidungshilfe dienen, zu einer echten Indikation oder Kontraindikation für eine Metastasenresektion werden diese prognostischen Determinanten allerdings in keiner Studie herangezogen, nicht zuletzt auch deswegen, weil weiterhin Daten aus größeren und prospektiven Studien fehlen.

1.3.2.2 Auswahlkriterien für eine operative Lungenmetastasektomie

Bereits 1947 schlugen Alexander und Haight eine Reihe von Auswahlkriterien für eine Resektion von Lungenmetastasen vor.[18] Thomford überarbeitete diese 1965[48] und legte mit den folgenden Richtlinien einen Standard fest, der bis heute weitgehend gültig ist:[1]

1. Der Primärtumor ist kontrolliert.
2. Es sind keine extrathorakalen Läsionen vorhanden.
3. Die pulmonale Metastasierung begrenzt sich in der Bildgebung auf nur eine Lunge.
4. Die allgemeinen und funktionalen Risiken sind tolerierbar.

Berücksichtigt man noch Spezifizierungen dieser Richtlinien, die sich in den letzten Jahren etabliert haben, stellen sich die Auswahlkriterien für eine Lungenmetastasenresektion folgendermaßen dar:[3]

1. Der Primärtumor ist kontrolliert.
2. Die pulmonalen Metastasen scheinen in der präoperativen Bildgebung komplett resektabel.
3. Es sind keine extrathorakalen Läsionen nachweisbar. Falls vorhanden, muss die Krankheit mit Hilfe von chirurgischen Verfahren oder anderen Behandlungsmethoden kontrollierbar sein.
4. adäquate kardiopulmonale Reserve des Patienten
5. technische Realisierbarkeit der Operation

Eine Resektion von Lungenmetastasen kann des Weiteren auch indiziert sein, wenn:

- ein primärer Lungentumor nicht ausgeschlossen werden kann,
- eine palliative Indikation gegeben ist,
- bioptisches Lungengewebe benötigt wird für neue therapeutische Strategien, vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien.[3]

1.3.3. Resektionstechnik und operativer Zugang

Viele Standardoperationen an der Lunge, wie etwa

- eine Lobektomie, bei der ein Lungenlappen reseziert wird,
- eine Pneumonektomie, bei der ein ganzer Lungenflügel chirurgisch entfernt wird,
- eine Wedge – Resektion, bei der man nur einen Keil der Lunge entfernt,
- oder eine Laserresektion, welche eine Metastasektomie mit sehr geringem Gewebsverlust ermöglicht,

können heute entweder mittels einer offenen Thorakotomie oder über eine minimalinvasive video – assistierte Thorakoskopie (video – assisted thoracic surgery = VATS) durchgeführt werden.[3],[11],[43]

Die Entscheidung, welche Resektionstechnik und welcher operative Zugang im Einzelfall geeignet ist, wird in Abhängigkeit von Lokalisation, Anzahl und Größe der Metastasen getroffen.[3] Die Standard – Prozedur ist heute eine umschriebene, atypische (gewebesparende) Resektion, primäres Ziel muss aber immer eine R0 – Resektion sein. [43],[49] Bei intraparenchymal gelegenen Herden kann eine präoperativ CT – gezielte Drahtmarkierung der Lungenläsion vorgenommen werden, um diese bei minimal invasiven Eingriffen besser identifizieren zu können.

Operativer Zugang

Offene Thorakotomie

Die anterolaterale Standardthorakotomie ist für eine offene Metastasektomie das Verfahren der ersten Wahl. Sie ist die muskelschonende Variante der Thorakotomie mit geringem Weichteilschaden und reduzierten postoperativen Beschwerden.[50],[51] Weitere offene Zugangswege wie die posterolaterale Thorakotomie, die mediane Sternotomie oder der „Doppelklappenschnitt“ haben aufgrund der zahlreichen Nachteile (ausgedehntes Muskeltrauma, postoperative Atemprobleme, Limitation einer adäquaten Exploration sowie einer sicheren und zielführenden Resektion) in der praktischen Anwendung der Metastasektomie heute kaum noch eine Bedeutung.[52]

Video – assistierte thorakoskopische Chirurgie

Bei einer minimalinvasiven Thorakoskopie wird nur eine 10 – 20 mm lange Inzision gesetzt und über eine Kameraoptik ein guter Blick auf die Lungenoberfläche ermöglicht.[53],[54] Aufgrund des minimalinvasiven Zugangs bietet sie viele Vorteile: Minimierung des chirurgischen Traumas, Reduktion von Wundschmerzen, geringerer Bedarf an postoperativen Analgetika und Verkürzung der Dauer des Krankenhausaufenthalts.[1] Nachteilig ist die fehlende Möglichkeit der bimanuellen Palpation der gesamten Lunge.[1]

Allgemein gilt eine singuläre, peripher gelegene Lungenmetastase mit einer Größe von unter 3cm als geeignet für eine minimal invasive video – assistierte Thorakoskopie[3], wodurch dieses Verfahren nicht für alle Patienten eine mögliche Option darstellt.

Resektionstechnik

In den letzten Jahren hat sich vor allem die Laserresektion zunehmend etabliert, weshalb im folgenden Abschnitt kurz auf diese Technik eingegangen wird.[45]

Laserresektion

Eine Laserresektion bietet verschiedene Vorteile: Sie erlaubt eine sehr blutarme Operation und eine äußerst parenchymsparende Resektion, auch bei zentral gelegenen Läsionen.[11],[43] Metastasen, welche auch hilusnahe Strukturen involvieren, erforderten bisher oft eine Pneumonektomie. Bei Patienten, deren funktionelle Reserve eine derartige anatomische Resektion nicht erlaubt, kann eine atypische Resektion mittels Nd:YAG – Laser versucht werden.[49]

Durch die optimale Kontrolle der Resektionsränder gelingt so auch die Resektion von Läsionen, die in unmittelbarer Nähe zu einem größeren Gefäß oder einem Bronchus liegen, ohne die benachbarten Strukturen zu schädigen.[43] Des Weiteren erlaubt diese Technik häufig eine komplette Resektion auch einer höheren Anzahl von Metastasen und ermöglicht dabei ein sehr gutes Langzeitüberleben.[45],[55]

Lymphadenektomie

Eine systematische Lymphknotendisektion ist bei einer kurativen Operation eines Bronchialkarzinoms akzeptierter Standard geworden, während ihre Rolle in der pulmonalen Metastasen Chirurgie noch nicht eindeutig geklärt ist und demnach nicht routinemäßig durchgeführt wird.[56] Bis dato ist unklar, ob eine Lymphadenektomie mit einem Überlebensvorteil verbunden ist oder ob sie nur ein exakteres postoperatives Staging und eine genauere Orientierung für eine anschließende onkologische Behandlung ermöglicht.[1]

1.3.4. Lokale Alternativbehandlungen zur Operation

Patienten mit eingeschränkter Operabilität oder Resektabilität, welche deshalb von einer chirurgischen Behandlung ausgeschlossen werden, können Kandidaten für eine der folgenden lokalen Alternativbehandlungen werden.[57]

Radiofrequenzablation (RFA) und Kryoablation

Bei der RFA, einer minimal – invasiven Technik, wird über spezielle Elektroden (Ablationssonden) mit Hilfe von hochfrequentem elektrischem Wechselstrom (in etwa 500 kHz) Wärme erzeugt, welche in einem präzise umschriebenen Gebiet zu einem irreparablen Zellschaden führt.[58] Für Patienten, die für eine chirurgische Behandlung nicht geeignet sind, gilt die Radiofrequenzablation als eine mögliche Alternative mit kurativem Ansatz. Sie wird als sicheres Verfahren angesehen, das bei einigen Patienten ein Langzeitüberleben ermöglichen kann.[59],[60]

Bei einer Kryoablation kommen Gefriertechniken (mit etwa minus 40 Grad Celsius) zum Einsatz, um malignes Gewebe direkt oder indirekt – über die Zerstörung der versorgenden Blutgefäße – abzutöten.[61]. Beste Ergebnisse werden für Läsionen geringer Ausdehnung und peripherer Lage dokumentiert.[62]

Stereotaktische Strahlentherapie (SBRT)

Eine stereotaktische Bestrahlung ermöglicht eine gezielte Strahlentherapie in einem präzise definierten Bereich zur Zerstörung von malignem Gewebe bei gleichzeitiger optimaler Schonung des umliegenden, gesunden Gewebes. Diese Technik erlaubt die Behandlung von kleinen bis moderaten Tumorkläsionen in nur einer oder sehr wenigen Fraktionen.[21],[63]

Patienten mit wenigen Metastasen (5 oder weniger) können gut auf eine SBRT ansprechen, und eine kurative Zielsetzung mit dieser Behandlungsmethode ist möglich. Das kann auch im Falle von erneut aufgetretenen Metastasen (nach bereits durchgeführter SBRT) gelten.[64],[65]

In einer 2016 publizierten Studie wird für eine geringe Anzahl von Metastasen eine lokale Tumorkontrolle von 93% nach 2 Jahren dokumentiert.[63]

1.4 Fragestellung

Die chirurgische Abteilung im Krankenhaus der Elisabethinen in Linz hat seit Jahren konsequent den Weg einer modernen Tumorthherapie verfolgt. Neben chirurgischer Resektion von Lebermetastasen werden hier bereits seit Jahren Metastasenresektionen der Lunge erfolgreich durchgeführt. In der klinischen Nachbeobachtung hat sich gezeigt, dass es Patienten mit Lungenmetastasen gibt, welche durch den thoraxchirurgischen Eingriff ein rezidivfreies Langzeitüberleben erreichen konnten. Eine genaue statistische Evaluierung dieser Daten wurde bis dato jedoch nicht durchgeführt.

Ziel der Dissertation ist

1. eine wissenschaftliche Auswertung der bisher am KH der Elisabethinen durchgeführten Lungenmetastasenoperationen in Bezug auf Patienten – relevante Parameter, insbesondere tumorfreies Intervall und Überleben,
2. eine Evaluierung potentiell prädiktiver Faktoren für ein optimales Ansprechen auf eine chirurgische Metastasenbehandlung, um pro futuro eine noch bessere Patientenselektion gewährleisten zu können. Dazu gehört unter anderem die Bestimmung des Einflusses der verschiedenen chirurgischen Resektionstechniken auf Rezidivrisiko und Überleben. Bei der Analyse wird auch Augenmerk auf das Outcome bei wiederholter Resektion, auch in Kombination mit einer entsprechenden systemischen Therapie, gelegt.
3. die Entwicklung eines Scoring – Systems, welches es ermöglicht, die Patienten zu identifizieren, welche von einem solchen Eingriff profitieren, bzw. diejenigen auszuschließen, denen man die Belastungen einer Operation ersparen kann.

Die in der Dissertation erhobenen Daten sollen die Grundlage für eine klinische Studie sein, in welcher der versuchsweise erstellte Risiko – Score prospektiv überprüft wird.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Analyse eines Datenkollektivs von Patienten mit pulmonaler Metastasenresektion. Inkludiert wurden Patienten, die zwischen September 1996 und November 2011 mit kurativer Intention oder dem Ziel einer Lebensverlängerung im Krankenhaus der Elisabethinen in Linz operiert wurden.

Alle Patienten, die sich der Resektion von pulmonalen Metastasen unterzogen, erfüllten folgende Kriterien:

1. Funktionelle Resektabilität und Operabilität mit Aussicht auf R0 – Resektion
2. Der Primärtumor ist unter Kontrolle (Minimalforderung: Stable Disease)
3. Es besteht kein Hinweis für ein extrapulmonales Tumorgeschehen, es sei denn, es handelt sich ebenfalls um kontrollierbare Tumorabsiedlungen

Die Einschlusskriterien für eine wiederholte Resektion waren identisch mit denen für eine erste Resektion.

2.2 Patientenevaluierung und Follow – up

Vor geplanter Metastasektomie erfolgte ein „Check – up“ zur genauen Evaluierung der pulmonalen Läsionen sowie zum Ausschluss extrapulmonaler Tumorabsiedlungen. Entsprechend der gültigen Guidelines kamen zur pulmonalen Diagnostik neben einem Thorax – CT eine Bronchoskopie, ein endobronchialer Ultraschall und eine diagnostische Feinnadelpunktion zum Einsatz.

Zum Ausschluss extrapulmonaler Läsionen wurden neben Ultraschall und CT des Abdomens – in Abhängigkeit von dem Primärtumor – auch eine Positronen – Emissions – Tomographie (=PET), ein CT/MRT des Schädels oder/und eine Knochenszintigraphie angeschlossen.

Die Nachsorgeuntersuchungen wurden – abhängig vom Primärtumor und einer eventuellen adjuvanten Therapie – in einem Intervall von 3 – 6 Monaten durchgeführt und bestanden routinemäßig aus einer klinischen Untersuchung sowie einer Computertomographie des Thorax und Abdomens. Je nach Klinik und Symptomatik wurden weitere apparative Untersuchungen angeschlossen.

2.3 Datenerfassung und statistische Analyse

Die klinischen Daten wurden in einer SQL – Datenbank (Software Microsoft Access) erfasst und mit Hilfe der Software SPSS Statistics, release 17.0 in Bezug auf folgende Parameter analysiert: Alter, Geschlecht, Histologie des Primärtumors, Tumorstadium, Grading, Anzahl und Größe der Metastasen, Metastasenlokalisierung, Anzahl der durchgeführten Lungenmetastasenresektionen, chirurgischer Zugang, Resektionstechnik, Lymphknoteninvolvierung und Lymphknotenresektion, Verabreichung einer systemischen Therapie, Vorhandensein extrapulmonaler Metastasen, Durchführung einer zweizeitigen Operation, R – Status und Remissionsstatus nach der Operation.

In Anlehnung an die prognostische Relevanz der R0 – Resektion und des krankheitsfreien Intervalls (=DFI) wurde – wie oben erwähnt – zusätzlich der postoperative Remissionsstatus in die Berechnungen miteinbezogen. Im Gegensatz zum R – Status wird dabei nicht nur die lokale Tumorfreiheit bewertet, sondern die Gesamtsituation des Patienten (nicht operierter Primärtumor, extrathorakale Metastasen) mit einbezogen.

Folglich wurden die Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt:

- tumorfreie Patienten (CR = Komplette Remission): R0 – Resektion der Lungenmetastasen und keine weiteren extrapulmonalen Tumorerkrankungen in der postoperativen Bildgebung nachweisbar
- keine Tumorfreiheit: entweder R1/R2 – Resektion oder R0 – Resektion, aber extrapulmonale Tumorerkrankungen nachweisbar (nicht operierter Primärtumor bzw. extrathorakale Metastasen)

Es wurden folgende Datenquellen verwendet: konventionelle Patientenakten, digitale Patientenakte (SAP) und Informationen der behandelnden Hausärzte, welche schriftlich und telefonisch kontaktiert wurden.

Das Gesamtüberleben wurde mit Hilfe der Kaplan – Meier – Methode analysiert und Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen wurden mittels des Log – rank – Tests eruiert. Für die multivariate Analyse wurde das proportionale Hazard – Modell (= Cox Regression) verwendet. Für die statistischen Berechnungen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p=0,05$) angenommen, damit wurde $p<0,05$ als statistisch signifikant bzw. $p<0,01$ als hoch signifikant gewertet.

Endpunkte der Studie:

- overall survival (= OS) – das Gesamtüberleben: Als Zielereignis werden alle Todesfälle, tumorunabhängig und tumorabhängig, gewertet.
- disease – free – survival (= DFS) – das krankheitsfreie Überleben: der Zeitabschnitt, in dem sich der Patient nach der Primärtumor – oder Metastasenoperation in einem Zustand der kompletten Remission befindet. Als Zielereignis werden Rezidiv und Todesfall gewertet. Für diese Berechnungen wurden nur tumorfreie Patienten in kompletter Remission mit einbezogen.
- progression – free – survival (= PFS) – das progressionsfreie Überleben: das Intervall, in welchem ein Patient nach der Primärtumor – oder Metastasenoperation nicht frei vom Tumorgeschehen ist, sich der maligne Prozess aber in einem stabilen Zustand befindet und kein Fortschreiten der Erkrankung erkennbar ist. Als Zielereignis gelten wie beim DFS Rezidiv und Todesfall.
- time – to – progression (= TTP) – die Zeit bis zur Progression: der Zeitabschnitt nach der Primärtumor – oder Metastasenoperation bis zum erkennbaren Fortschreiten der malignen Erkrankung, unabhängig davon, ob der Patient nach der Operation eine komplette Remission oder nur einen stabilen Zustand der Erkrankung erreicht hatte. Als Zielereignis wird nur das Rezidiv gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Analyse des Gesamtkollektivs

Insgesamt wurden 111 Resektionen an 82 Patienten durchgeführt, davon 44 Männer und 38 Frauen. 63 Patienten erhielten nur eine Lungenmetastasenresektion, 11 eine zweite und 8 Patienten drei oder mehr Resektionen von pulmonalen Metastasen. Das Durchschnittsalter bei erstmals erfolgter Lungenmetastasenresektion lag bei 63 Jahren.

Der mittlere Beobachtungszeitraum nach vollzogener Resektion betrug 24 Monate (Range: 4 – 186 Monate). Keiner der 82 Patienten wurde als „lost for follow up“ vermerkt, bei allen Patienten ist der weitere klinische Verlauf nach Lungenmetastasektomie bekannt.

Das Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des Primärtumors aller 82 inkludierten Patienten ergibt eine 5 – Jahres – Überlebensrate von 80% (95% – CI: 71 – 90%) und ein medianes Überleben von 11 Jahren. Von den 82 Patienten sind 32 verstorben, 50 Patienten waren zum Zeitpunkt der Analyse am Leben. (Todesursache s. Tabelle 1)

Tabelle 1: Auflistung der Todesursachen

Todesursache	Häufigkeit
kardial	2
pulmonal	4
Infektion/Sepsis	1
Tumorprogress	25
gesamt	32

Das kumulative Überleben nach Lungenmetastasektomie betrug 88% (95% – CI: 82 – 95%) nach einem Jahr, 65% (95% – CI: 54 – 75%) nach drei Jahren bzw. 48% (95% – CI: 35 – 60%) nach 5 Jahren. Das mediane Überleben beträgt 4,7 Jahre. (Abb. 1)

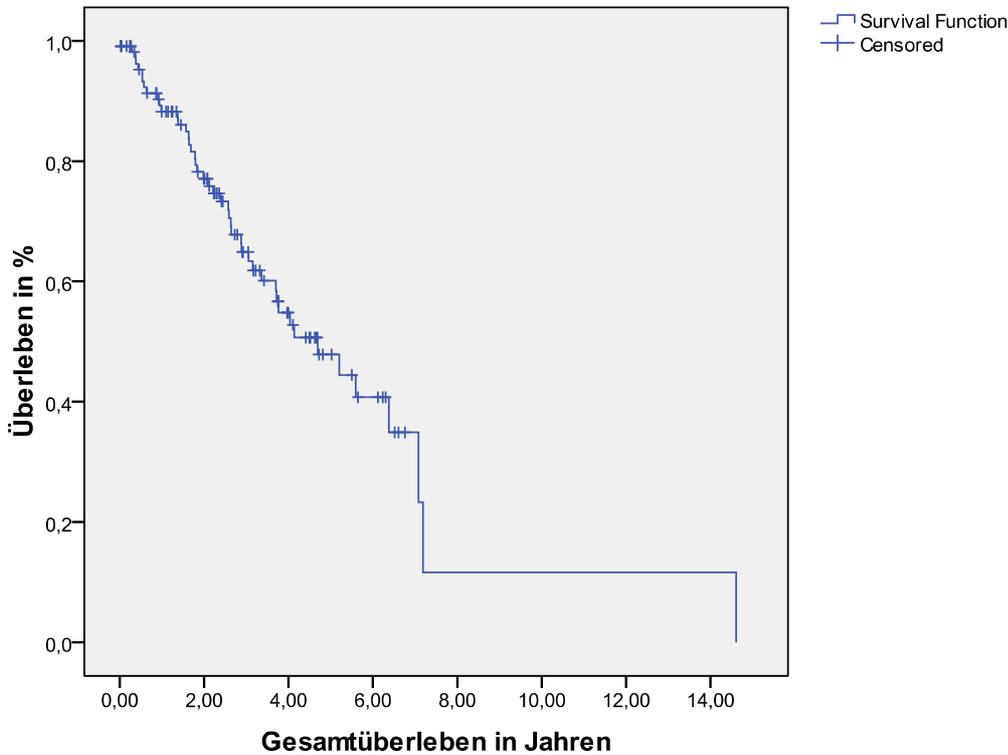


Abbildung 1: Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) nach Lungenoperation beträgt 8,9 Monate, das mediane krankheitsfreie Überleben (= DFS), ausgehend von einer kompletten Remission nach der Operation, 9,3 Monate.

Die 30 – Tage – Mortalität nach Lungenmetastasenoperation betrug 1,2% (1/82). Todesursache dieser Patientin war eine postoperative kardiale Dekompensation. Bei wiederholter Resektion konnte keine erhöhte Mortalität festgestellt werden.

3.1.1. Primärtumor – spezifische Charakteristika

Die Häufigkeiten der jeweiligen Primärtumoren dieses Patientenkollektivs sind in Abbildung 2 veranschaulicht.

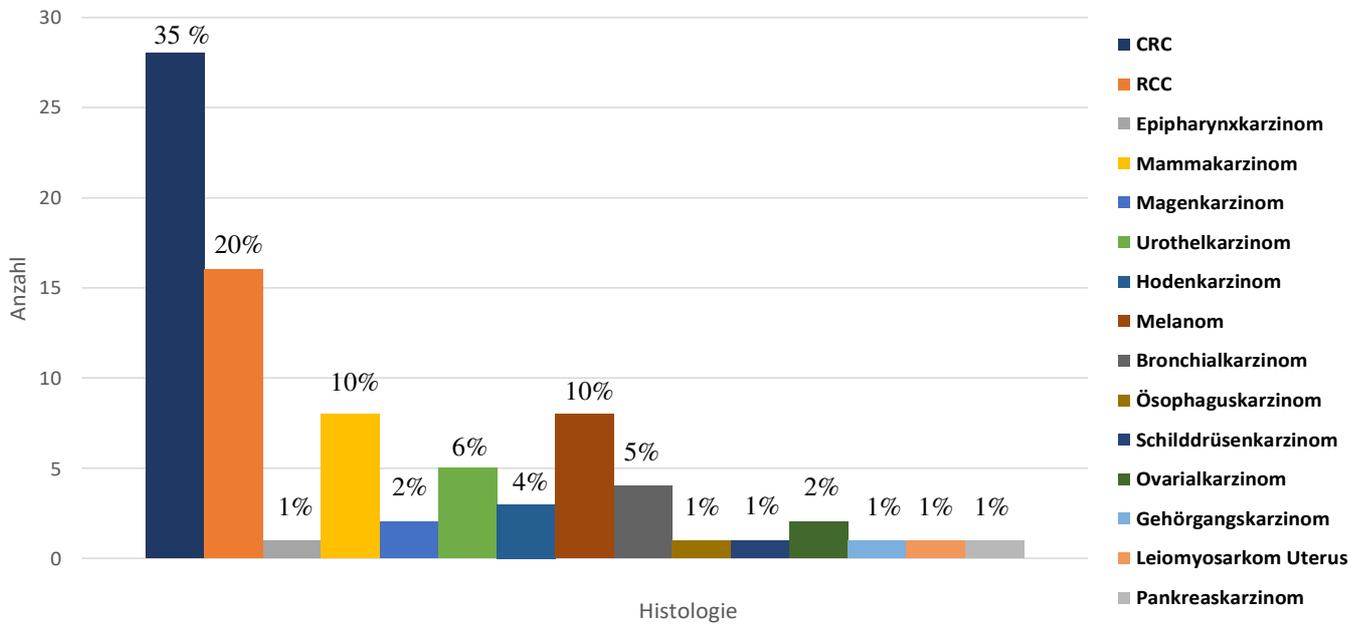


Abbildung 2: Histologie der Primärtumoren

Wie der Tabelle 2 zu entnehmen ist, wiesen 17 Patienten bereits bei Erstdiagnose des Primärtumors Fernmetastasen auf.

Bei insgesamt 74 Patienten wurde die primäre Tumorerkrankung mit kurativer Intention operiert, bei 8 Personen wurde die Erkrankung als stabil erachtet und primär nicht operiert. Das nachfolgende progressionsfreie Intervall zwischen Primärtumor und erster Metastase betrug im Mittel 96 Monate.

Tabelle 2: Primärtumor – spezifische Charakteristika

Primärtumor – spezifische Charakteristika		Anzahl
Histologie	RCC	16
	CRC	28
	andere Entität	38
M – Status bei Erstdiagnose	M0	61
	M1	17
	unbekannt	4
Grading bei Erstdiagnose	G1	4
	G2	31
	G3	22
	unbekannt	25
pT – Status bei Erstdiagnose	pT0	0
	pT1	11
	pT2	19
	pT3	34
	pT4	2
	unbekannt	16
pN – Status bei Erstdiagnose	pN0	34
	pN1	19
	pN2	6
	unbekannt	23
R – Status nach Operation des Primärtumors	R0	46
	R1	6
	R2	0
	keine Operation des Primärtumors	8
	unbekannt	22

3.1.2. Metastasen – spezifische Charakteristika

Bei 60 der 111 durchgeführten Operationen handelte es sich um Patienten mit einer singulären Lungenmetastase, in 16 Fällen um Patienten mit 2 pulmonalen Metastasen und bei 29 Lungenmetastasektomien um Patienten mit 3 oder mehr pulmonalen Läsionen. In 85 Fällen war die Metastasierung auf eine Seite der Lunge beschränkt, in 25 Fällen handelte es sich um ein bilaterales Geschehen. (Tabelle 3)

Bei 18 der 111 durchgeführten Lungenmetastasektomien waren zum Zeitpunkt des Eingriffs extrapulmonale Tumorabsiedlungen bekannt, in 34 Fällen sind in den Patientenakten extrapulmonale Metastasen in der Vorgeschichte vermerkt. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Metastasen – spezifische Charakteristika

Metastasen – spezifische Charakteristika	Anzahl der Fälle	
Anzahl der Metastasen	1	60
	2	16
	3	7
	4	4
	>4	18
	unbekannt	6
Durchmesser der größten Metastase	<1cm	27
	1 – 2cm	50
	2 – 3cm	7
	3 – 4cm	13
	>4cm	9
	unbekannt	5
Lokalisation der Metastasen	rechts	42
	links	43
	bilateral	25
	unbekannt	1
extrapulmonale Metastasen bei Lungenmetastasektomie	nein	93
	ja	18
extrapulmonale Metastasen in der Vorgeschichte	nein	77
	ja	34

3.1.3. Operations – spezifische Charakteristika

Der Zugangsweg und die Resektionstechnik wurden entsprechend der Anzahl, Lage und Größe der pulmonalen Metastasen gewählt. Gesamt wurden 86 Thorakotomien bzw. Minithorakotomien und 21 video – assistierte Eingriffe durchgeführt. Bei 4 Eingriffen ist der chirurgische Zugang unbekannt. Es wurden 56 Wedge – Resektionen, 33 Laserresektionen, 17 Lobektomien und 2 Pneumonektomien vorgenommen. Bei 3 der 111 Operationen ist die genaue Resektionstechnik nicht bekannt. (Tabelle 4)

Das mediane Intervall zwischen Diagnose der Lungenmetastasen und Lungenmetastasektomie betrug 34 Tage.

Bei 46 Lungenmetastasektomien wurden auch Lymphknoten entfernt. Bei 3 Eingriffen handelte es sich dabei um eine systematische Lymphknotendissektion, bei den restlichen 43 Operationen wurde nur eine Lymphknotenproben – Entnahme durchgeführt. (Tabelle 4)

5 Patienten mussten sich einige Tage nach der Lungenmetastasektomie einer Revisionsoperation unterziehen, bei einer Person musste auch ein zweiter Revisionseingriff durchgeführt werden. Indikationen waren Infektionen und Blutungen.

In 105 Fällen gelang eine komplette Resektion der Lungenmetastasen, bei einer Operation wurde ein „R1 – Status“ notiert, und in 5 Fällen ist der R – Status nach Operation unbekannt. Eine komplette Remission, im Sinne einer gänzlichen „Tumorfreiheit“, ließ sich im Rahmen des postoperativen Stagings aber nur nach 80 der 111 Operationen nachweisen. (Tabelle 4) Gründe dafür sind bekannte extrapulmonale Fernmetastasen wie auch ein nicht resezierter Primärtumor.

Tabelle 4: Operations – spezifische Charakteristika

Operations – spezifische Charakteristika		Anzahl
Resektionstechnik	Wedge – Resektion	56
	Laser	33
	anatomische Lobektomie/Bilobektomie	17
	Pneumonektomie	2
	unbekannt	3
chirurgischer Zugang	VATS	21
	offene Thorakotomie	86
	unbekannt	4
zeitliches Management	unilaterale Operation	88
	bilaterale sequentiell Operation	15
	bilaterale simultane Operation	5
	unbekannt	3
Lymphknotenresektion	ja	46
	nein	61
	unbekannt	4
Lymphknoteninvolvierung	positiv	10
	negativ	36
	keine Lymphknotenresektion	61
	unbekannt	4
R – Status	R0	105
	R1	1
	R2	0
	unbekannt	5
postoperativer Remissionsstatus	komplette Remission	80
	R1/R2 – Resektion oder Tumor in situ	26
	unklar	3
	keine postoperative Diagnostik	2

3.1.4. Adjuvante und neoadjuvante Maßnahmen

Eine multimodale Behandlung, bestehend aus Operation und systemischer antineoplastischer Therapie (= Chemotherapie, monoklonale Antikörper, TKI, Hormontherapie), wurde bei 46 Patienten durchgeführt. (Tabelle 5)

In Tabelle 6 sind die systemischen Therapien, die zum Einsatz kamen, im Detail aufgelistet. Ein Teil der Patienten erhielt eine Kombination aus mehreren systemischen Therapieformen (z.B. adjuvante Chemo – und Antikörpertherapie).

Eine zusätzliche Strahlentherapie wurde bei keinem der Patienten als additive Therapiemodalität im Rahmen der 111 Eingriffe eingesetzt.

Tabelle 5: Adjuvante und neoadjuvante Maßnahmen

Adjuvante und neoadjuvante Maßnahmen	Anzahl	
systemische Therapie	ja	46
	nein	64
	unbekannt	1

Tabelle 6: Systemische Therapie im Detail

neoadjuvante Chemotherapie	17
adjuvante Chemotherapie	24
Antikörpertherapie	17
Tyrosinkinase - Inhibitor - Therapie	3
Hormontherapie	5

3.2 Univariate Analyse der Prognosefaktoren

Im folgenden Abschnitt wird der Einfluss potentieller prognostischer Faktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben univariat überprüft und an Hand von Überlebenskurven veranschaulicht.

Die Auswertung inkludiert die Daten aller durchgeführten Lungenmetastasenresektionen, unabhängig davon, welcher Primärtumor der Erkrankung zu Grunde liegt. Eine Auswertung in Bezug auf das Überleben nach Lungenmetastasenoperation innerhalb nur einer Entität wäre im Rahmen dieser Studie in Anbetracht der dann zu geringen Fallzahl nicht sinnvoll.

3.2.1. Prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben seit Erstdiagnose des Primärtumors

Entität des Primärtumors

Die Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Entität des Primärtumors zeigt, dass das Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom signifikant schlechter ist als bei jenen mit Nierenzellkarzinom ($p = 0,011$). (Abb. 3)

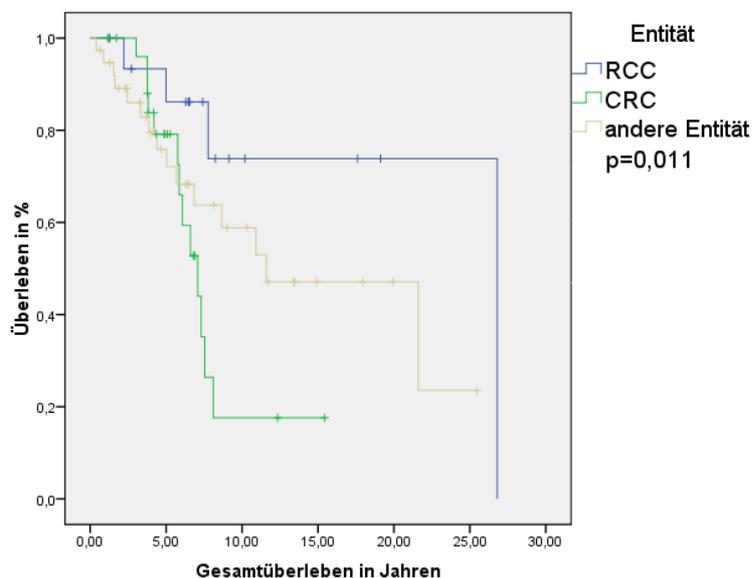


Abbildung 3: Überleben seit Erstdiagnose des Primärtumors in Abhängigkeit von der Entität des Primärtumors

Synchrone Metastasierung bei Erstdiagnose des Primärtumors

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass Patienten, die eine synchrone Metastasierung aufwiesen, ein signifikant schlechteres Überleben zeigten als jene ohne. ($p < 0,01$) (Abb. 4)

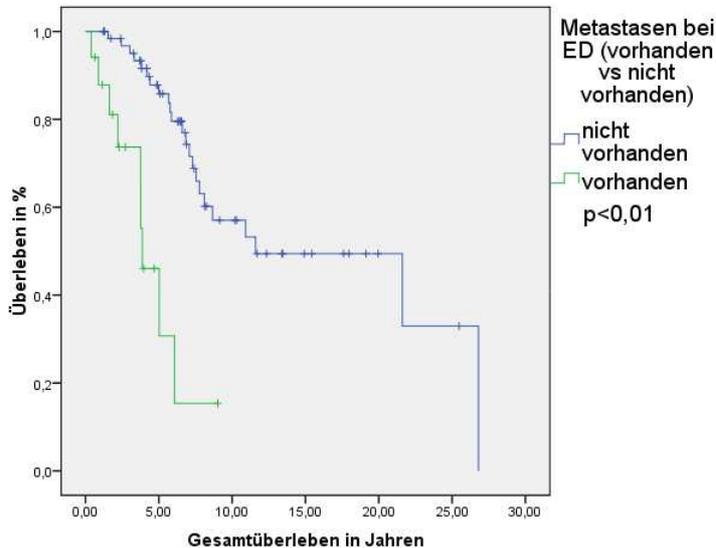


Abbildung 4: Überleben seit Erstdiagnose des Primärtumors in Abhängigkeit vom Metastasenstatus bei Erstdiagnose des Primärtumors

Das Tumorstadium und das Grading bei Erstdiagnose des Primärtumors wie auch Alter und Geschlecht zeigen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors.

In Tabelle 7 sind die identifizierten prognostischen Faktoren auf das Gesamtüberleben seit Erstdiagnose des Primärtumors mit zugehöriger 5 - Jahres - Überlebenswahrscheinlichkeit, 95% - Konfidenzintervall und p - Wert zusammengefasst.

Tabelle 7: Zusammenfassung der prognostisch signifikanten Faktoren in Bezug auf das Überleben seit Erstdiagnose des Primärtumors

Prognostisch signifikante Faktoren		5 - Jahres - Überlebensrate seit ED des Primärtumors (in %)	95% - CI	p - Wert
Entität PT	RCC	93	80 - 100%	
	CRC	79	63 - 95%	0,011
synchrone Metastasierung	ja	46	18 - 74%	
	nein	88	79 - 96%	< 0,01

3.2.2. Prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie

3.2.2.1 Primärtumor – spezifische Parameter

Bei Analyse der primärtumor – spezifischen Parameter in Bezug auf das Überleben nach Lungenmetastasenresektion stellte sich die Entität des Primärtumors (RCC vs. CRC) als einziger signifikant prognostischer Faktor heraus ($p = 0,005$). (Abb. 5)

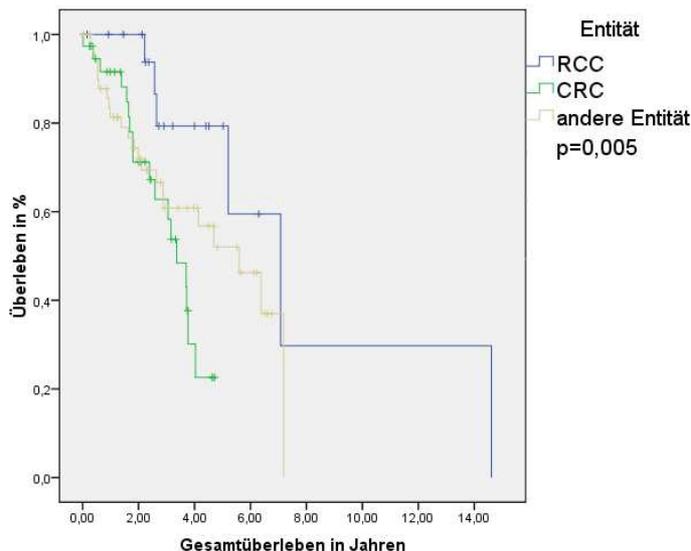


Abbildung 5: Überleben nach Lungenmetastasektomie in Abhängigkeit von der Entität des Primärtumors

Die Berechnung des Gesamtüberlebens nach Lungenmetastasektomie in der Gruppe der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom ergab ein Überleben von 92% (95% – CI: 82 – 100%) nach einem Jahr und von 63% (95% – CI: 45 – 81%) nach 3 Jahren. Das mediane Überleben lag bei 3,4 Jahren. Das mediane PFS nach Lungenoperation innerhalb dieser Gruppe betrug 9,3 Monate, das mediane DFS 6,7 Monate.

Bei Analyse der Patientengruppe mit einem Nierenzellkarzinom zeigte sich eine 1 – Jahres – Überlebensrate von 100% und eine 3 – bzw. 5 – Jahres – Überlebensrate von 79% (95% – CI: 58 – 100%) nach Lungenmetastasektomie. Das mediane Überleben betrug 7,1 Jahre. Das mediane PFS wie auch das mediane DFS betragen 16,0 Monate.

Das Geschlecht, der Metastasenstatus bei Erstdiagnose des Primärtumors sowie das Tumorstadium und das Grading zeigen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie ($p > 0,05$).

In Tabelle 8 sind die potentiell prognostischen Faktoren der primärtumor – spezifischen Parameter, die univariat im Hinblick auf das Überleben nach Lungenmetastasenresektion überprüft wurden, mit zugehöriger 3 – Jahres – Überlebenswahrscheinlichkeit, 95% – Konfidenzintervall und p – Wert zusammengefasst.

Tabelle 8: Potentiell prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Auswertung der primärtumor – spezifischen Parameter

Potentiell prognostische Faktoren		3 - Jahres - Überlebensrate seit Metastasektomie (in %)	95% - CI	p - Wert
Entität des PT	RCC	79	58 – 100%	
	CRC	62	45 – 81%	0,005
	andere Entität	61	46 – 76%	0,096
Geschlecht	männlich	64	49 – 79%	
	weiblich	65	51 – 79%	0,362
synchrone Metastasierung	ja	56	33 – 80%	
	nein	70	58 – 80%	0,217
pT	pT1	42	2 – 82%	
	pT2	71	52 – 91%	0,673
	pT3	70	54 – 85%	0,929
	pT4	–	–	0,273
pN	pN0	68	53 – 83%	
	pN1	67	47 – 87%	0,403
	pN2	70	34 – 100%	0,750
Grading	G1	100	–	
	G2	78	62 – 94%	0,270
	G3	59	40 – 77%	0,143

3.2.2.2 Metastasen – und Operations – spezifische Parameter

Anzahl der Lungenmetastasen

Bei der Überprüfung des Einflusses der Metastasenanzahl auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie zeigt sich bei Patienten mit nur einer Metastase im Vergleich zu Patienten mit multiplen Lungenmetastasen kein signifikanter Unterschied. (Abb. 6) Bei der Analyse der Patientengruppe mit der Metastasenanzahl ≤ 2 im Vergleich zur Gruppe der Personen mit mehr als 2 Lungenmetastasen sowie der Gruppe "3 oder weniger Metastasen" im Vergleich zu der Kohorte mit mehr als 3 Lungenmetastasen zeigt sich bereits eine Tendenz, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p > 0,05$). (Abb. 7, 8) Die Überlebenskurve der Gruppe mit der Metastasenanzahl ≤ 4 im Vergleich zur Patientenkohorte mit mehr als 4 Metastasen liefert einen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie ($p = 0,03$). (Abb. 9)

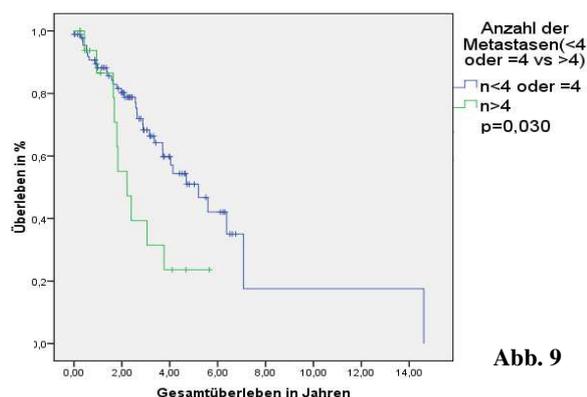
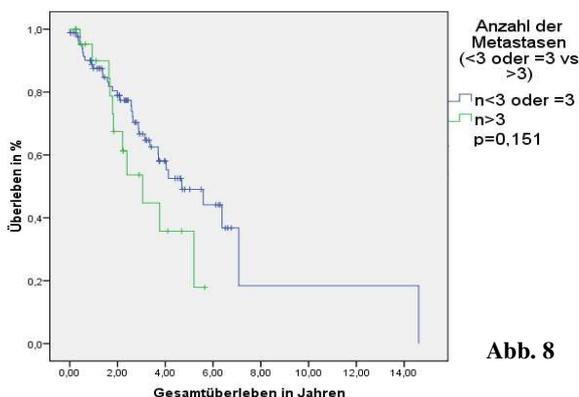
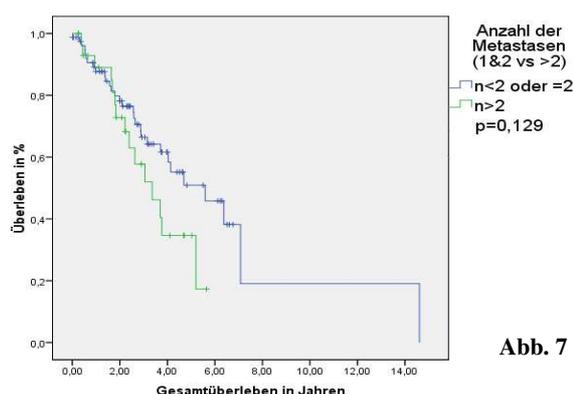
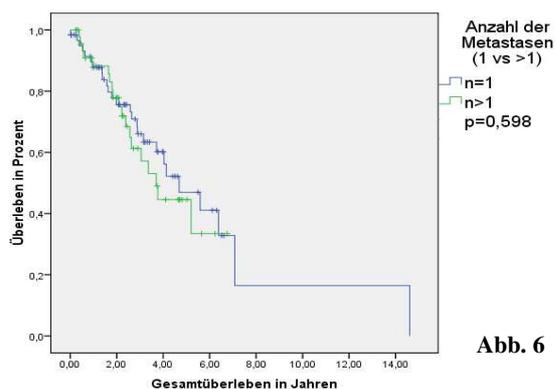


Abbildung 6: Überleben in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl (singuläre vs. multiple)

Abbildung 7: Überleben in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl (≤ 2 vs. > 2)

Abbildung 8: Überleben in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl (≤ 3 vs. > 3)

Abbildung 9: Überleben in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl (≤ 4 vs. > 4)

Durchmesser der größten Lungenmetastase

Im Vergleich der Patienten mit Metastasen unter 1cm zu der Patientengruppe mit Metastasen über 1cm stellt sich, ebenso wie im Vergleich der Patienten mit Lungenmetastasen unter 2cm zu der Patientengruppe mit Metastasen über 2cm, ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie heraus ($p = 0,020$; $p = 0,035$). (Abb. 10, 11)

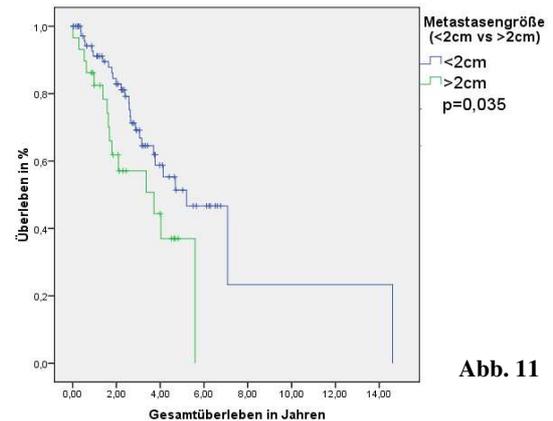
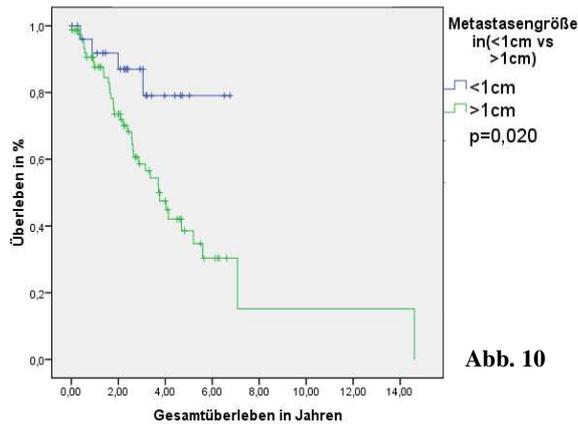


Abbildung 10: Überleben in Abhängigkeit vom Durchmesser der größten Lungenmetastase (<1cm vs. >1cm)

Abbildung 11: Überleben in Abhängigkeit vom Durchmesser der größten Lungenmetastase (<2cm vs. >2cm)

Teilt man die Patienten in drei Gruppen ein (<1cm versus 1 – 2cm versus >2cm), lässt sich nur zwischen den Gruppen „<1cm“ und „>2cm“ ein statistisch signifikanter Unterschied errechnen ($p = 0,008$).

Beim Vergleich der Gruppen „<1cm“ versus „1 – 2cm“ ergibt sich eine grenzwertige Signifikanz mit einem p – Wert von 0,053. (Abb. 12)

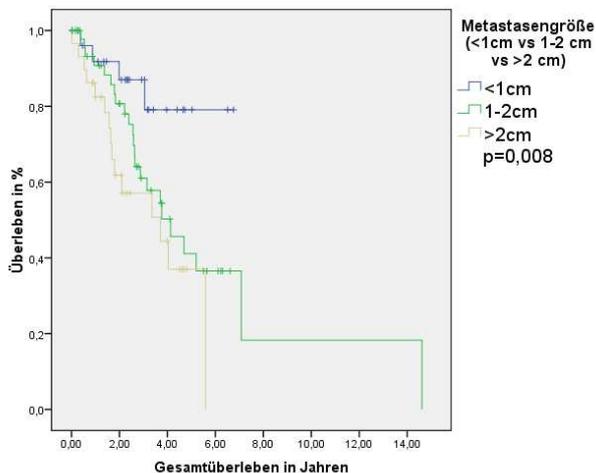


Abbildung 12: Überleben in Abhängigkeit vom Durchmesser der größten Lungenmetastase (<1cm vs. 1-2cm vs. >2cm)

Postoperativer Remissionsstatus

Bei dem Vergleich der Patientengruppe in kompletter Remission (tumorfreie Patienten) nach Lungenmetastasektomie mit nicht tumorfreien Patienten (R1 –/R2 – Resektion der pulmonalen Metastasen oder vorhandene extrapulmonale Metastasierung oder nicht resezierter Primärtumor) zeigt sich eine deutliche Tendenz bzgl. eines Überlebensvorteils der Patienten mit kompletter Remission, jedoch ohne statistische Signifikanz. ($p = 0,064$). (Abb. 13)

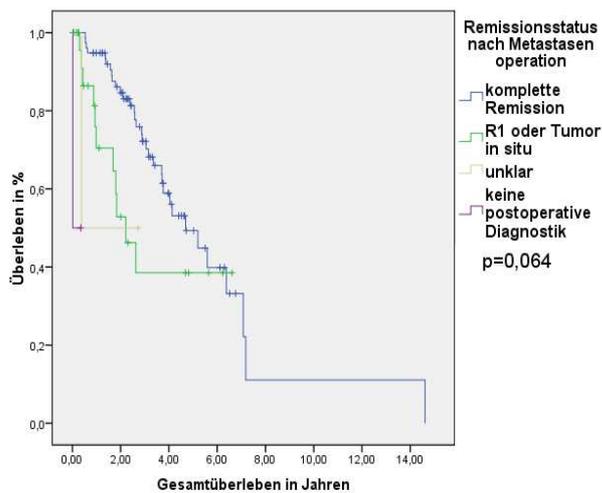


Abbildung 13: Überleben in Abhängigkeit vom Remissionsstatus nach Lungenmetastasektomie

Disease-Free-Survival, Progression-Free-Survival und Time-to-Progression nach Lungenmetastasektomie

Das DFS, PFS und die TTP nach Lungenmetastasenoperation liefert mit dem Überleben nach jenem Eingriff jeweils eine mäßige Korrelation (Korrelationskoeffizient $r = 0,5 - 0,6$).

Nach Aufteilung der Patienten in 3 Gruppen entsprechend der Dauer des DFS nach Lungenmetastasenoperation zeigt sich, dass die Patienten mit einem DFS < 6 Monate signifikant kürzer überleben als die mit einem DFS zwischen 6 und 12 Monaten ($p = 0,026$) und die Gruppe mit einem DFS > 12 Monate ($p = 0,048$). (Abb. 14)

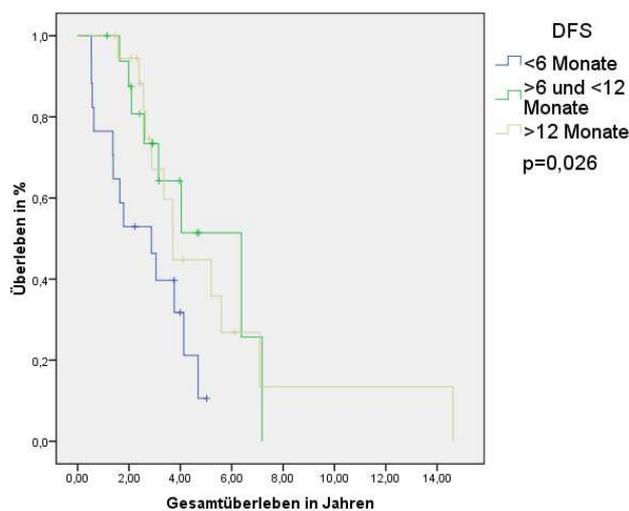


Abbildung 14: Überleben in Abhängigkeit vom DFS

Die Aufteilung der Patienten entsprechend dem PFS und der TTP nach diesem Muster zeigt keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Bei der weiteren Überprüfung möglicher prognostischer Faktoren in Bezug auf DFS, PFS oder TTP finden sich keine statistisch signifikanten Prädiktoren.

Die Metastasenlokalisierung (unilateral vs. bilateral), der chirurgische Zugang (VATS vs. offene Thorakotomie), die Lokalisation des chirurgischen Zugangs (unilateral vs. bilateral) wie auch das zeitliche Management der Operation (einzeitige vs. zweizeitige Operation bzw. unilateral und sequentiell bilateral vs. simultan bilateral) zeigen keinen Einfluss auf das Überleben nach Metastasenoperation.

Ebenso wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich von erstmals durchgeführten und wiederholten Lungenmetastasektomien (Abb. 15) sowie beim Vergleich der Patientengruppe mit einer systemischen Therapie mit der Gruppe ohne jegliche systemische Therapie festgestellt. Auch das Vorhandensein von extrapulmonalen Metastasen in der Patientenvorgeschichte zeigt keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Lungenoperation.

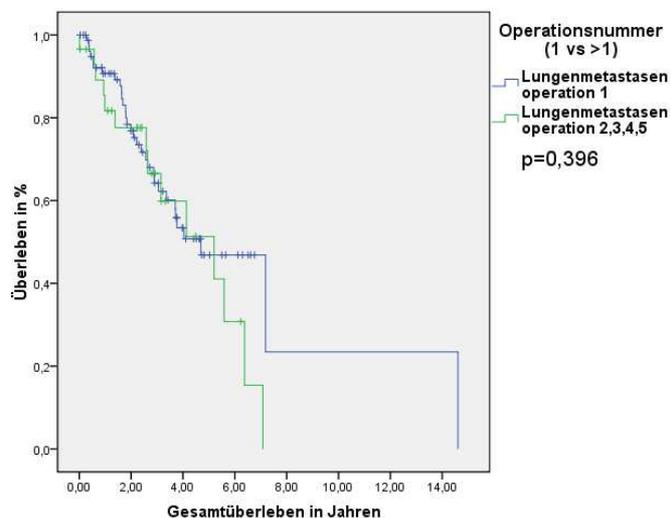


Abbildung 15: Überleben in Abhängigkeit von der „Operationsnummer“

Bezüglich der Resektionstechnik ergab sich im Vergleich zwischen Wedge-Resektion, Laser-Resektion und Lobektomie kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Überleben. Zu einem eventuellen Überlebensnachteil nach vollzogener Pneumonektomie kann hier kein Schluss gezogen werden, da sich unter den 111 Operationen nur 2 Pneumonektomien finden. Über den Einfluss einer Lymphknoteninvolvierung auf das Überleben kann ebenfalls keine eindeutige Aussage getroffen werden, da nur bei 46 der 82 Patienten Lymphknoten entnommen und histologisch untersucht wurden. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der 36 Patienten ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen gegenüber den 10 Personen mit einer histologisch gesicherten Lymphknotenbeteiligung konnte in dieser kleinen Gruppe jedoch nicht nachgewiesen werden.

In den Tabellen 9 – 11 sind die wichtigsten potentiell prognostischen Faktoren der metastasen – und operations – spezifischen Parameter, die univariat im Hinblick auf das Überleben nach Lungenmetastasenresektion überprüft wurden, mit zugehöriger 5 – Jahres – Überlebenswahrscheinlichkeit, 95% – Konfidenzintervall und p – Wert zusammengefasst.

Tabelle 9: Potentiell prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Auswertung der präoperativen Parameter

Potentiell prognostische Faktoren		5 - Jahres - Überlebensrate seit Metastasektomie (in %)	95% - CI	p - Wert
Alter bei Operation	> 60 Jahre	59	43 - 73%	
	< 60 Jahre	39	19 - 59%	0,264
Anzahl der Metastasen	n = 1	46	29 - 47%	
	n > 1	45	26 - 63%	0,598
	n ≤ 2	51	35 - 66%	
	n > 2	35	13 - 56%	0,129
	n ≤ 3	49	35 - 63%	
	n > 3	36	10 - 61%	0,151
	n ≤ 4	51	37 - 65%	
	n > 4	24	2 - 45%	0,030
Durchmesser der größten Metastase	< 1cm	80	60 - 99%	
	> 1cm	39	24 - 52%	0,020
	< 2cm	51	36 - 66%	
	> 2cm	37	15 - 60%	0,035
	< 1cm	80	60 - 99%	
	1 - 2cm	41	23 - 59%	0,053
	> 2cm	37	15 - 60%	0,008
Metastasenlokalisation	unilateral	50	35 - 64%	
	bilateral	39	15 - 62%	0,199
extrapulmonale Metastasen in der Vorgeschichte	ja	50	29 - 72%	
	nein	47	32 - 62%	0,805

Tabelle 10: Potentiell prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Auswertung der operativen Parameter

Potentiell prognostische Faktoren		5 - Jahres - Überlebensrate seit Metastasektomie (in %)	95% - CI	p - Wert
chirurgischer Zugang	VATS	54	23 - 85%	0,474
	offene Thorakotomie	44	30 - 58%	
Lokalisation des chirurgischen Zugangs	unilateral	49	35 - 63%	0,282
	bilateral	39	12 - 66%	
zeitliches Management der Operation	unilateral / sequentiell bilateral	46	33 - 58%	0,399
	simultan bilateral	80	45 - 100%	
Operationsnummer	erstmalig durchgeführte OP	47	32 - 61%	0,396
	wiederholte OP	51	27 - 75%	
Resektionstechnik	Wedge - Resektion	53	33 - 72%	0,114
	Laser - Resektion	35	16 - 54%	
	Lobektomie	66	40 - 92%	
	Pneumonektomie	0	-	

Tabelle 11: Potentiell prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Auswertung der postoperativen Parameter

Potentiell prognostische Faktoren		5 - Jahres - Überlebensrate seit Metastasektomie (in %)	95% - CI	p - Wert
postoperativer Remissionsstatus	komplette Remission	50	34 - 64%	
	R1/R2 - Resektion oder Tumor in situ	39	15 - 62%	0,064
DFS	< 6 Monate	11	0 - 29%	
	6 - 12 Monate	51	21 - 82%	0,026
	> 12 Monate	45	19 - 71%	0,048
PFS	< 6 Monate	22	3 - 42%	
	6 - 12 Monate	44	16 - 71%	0,147
	> 12 Monate	45	24 - 66%	0,077
TTP	< 6 Monate	26	4 - 48%	
	6 - 12 Monate	48	19 - 78%	0,205
	> 12 Monate	52	29 - 75%	0,130
systemische Therapie	ja	40	21 - 59%	
	nein	52	36 - 69%	0,153

In den Tabellen 12 und 13 sind alle identifizierten prognostischen Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie mit zugehöriger 3 – bzw. 5 – Jahres – Überlebenswahrscheinlichkeit, 95% – Konfidenzintervall und p – Wert aufgelistet.

Tabelle 12: Zusammenfassung der prognostisch signifikanten Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Primärtumor – spezifische Parameter

Prognostisch signifikante Faktoren		3 - Jahres - Überlebensrate seit Metastasektomie (in %)	95% - CI	p - Wert
Entität des PT	RCC	79	58 - 100%	
	CRC	62	45 - 81%	0,005

Tabelle 13: Zusammenfassung der prognostisch signifikanten Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Metastasen – und Operations – spezifische Parameter

Prognostisch signifikante Faktoren		5 - Jahres - Überlebensrate seit Metastasektomie (in %)	95% - CI	p - Wert
Anzahl der Metastasen	n ≤ 4	51	36 - 65%	
	n > 4	23	2 - 45%	0,030
Durchmesser der größten Metastase	< 1cm	79	59 - 89%	
	> 1cm	39	24 - 52%	0,020
	< 2cm	51	35 - 66%	
	> 2cm	37	14 - 59%	0,035
DFS	< 6 Monate	11	0 - 29%	
	6 - 12 Monate	51	21 - 82%	0,026
	> 12 Monate	45	19 - 71%	0,048

3.3 Multivariate Analyse der Prognosefaktoren

Die multivariate Analyse wurde mit Hilfe des proportionalen Hazard – Modells (= Cox Regression) durchgeführt.

Folgende Variablen, welche sich in der univariaten Analyse als prognostisch signifikante Faktoren herausstellten, wurden inkludiert:

Anzahl der Metastasen ($n \leq 4$ versus $n > 4$), Metastasengröße (<1cm versus 1 – 2cm versus >2cm), Entität des Primärtumors (RCC versus CRC versus andere Entitäten) und DFS (≤ 6 Monate versus >6 Monate).

Das Ergebnis ist in Tabelle 14 dargestellt und zeigt, dass sich das DFS nach durchgeführter Lungenmetastasenresektion sowie die Metastasengröße als prognostisch signifikante Faktoren gehalten haben.

Tabelle 14: Multivariate Analyse

Prognostische Faktoren		RR	95% – CI		p – Wert
Entität des PT	RCC				
	CRC	3,5	0,9%	13,3%	0,06
	andere Entitäten	2,6	0,7%	9,4%	0,15
Anzahl der Metastasen	$n \leq 4$				
	$n > 4$	1,2	0,4%	3,8%	0,82
Metastasengröße	<1cm				
	1 – 2cm	3,0	0,7%	13,6%	0,16
	>2cm	5,8	1,2%	27,6%	0,03
DFS	≤ 6 Monate				
	>6 Monate	0,37	0,2%	0,9%	0,02

3.4 Risiko – Score

Im klinischen Alltag kommen Scoring – Systeme immer häufiger zum Einsatz und können durch eine grobe Abwägung von Nutzen und Risiko als Hilfestellung bei klinischen Entscheidungen fungieren. So kommt heute der „CHA₂DS₂ – VASc – Score“ bei der Entscheidung für oder gegen eine Antikoagulation bei bekanntem Vorhofflimmern oder der „HAS – BLED – Score“ zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Antikoagulation zum Einsatz.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wurde nun versuchsweise ein sehr einfaches Punkteschema erstellt, um zu prüfen, ob sich Patienten anhand der identifizierten prognostischen Faktoren in Risikogruppen – im Hinblick auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie – einteilen lassen.

Zweck ist zu testen, ob ein solcher Score für die klinische Anwendung Bedeutung haben könnte und auch bei der Entscheidung – für oder gegen eine Lungenmetastasektomie – hilfreich ist.

Folgende Faktoren, die sich in unserer Studie als wahrscheinliche Risikofaktoren identifiziert haben, wurden in den versuchsweise erstellten Score mit einbezogen: Entität (CRC), Metastasengröße (>1cm) und DFS (< 6 Monate).

Da sich in der multivariaten Analyse für alle 3 Risikofaktoren ein ähnliches relatives Risiko ergab, wurde vereinfacht für jeden dieser Risikofaktoren 1 Punkt vergeben und die Patienten folglich in 4 Gruppen aufgeteilt:

- I: kein vorhandener Risikofaktor
- II: 1 Risikofaktor
- III: 2 Risikofaktoren
- IV: 3 Risikofaktoren

Im Anschluss wurden die Gruppen im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie analysiert. (Abb. 16)

Dabei zeigte sich folgendes Ergebnis: Die Gruppe der Patienten mit nur einem Risikofaktor unterschied sich in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie signifikant von der Gruppe der Patienten mit 2 Risikofaktoren ($p = 0,026$) sowie auch von der Gruppe mit 3 Risikofaktoren ($p < 0,001$).

Ebenso lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Überleben nach Metastasektomie zwischen der Gruppe der Patienten mit 2 Risikofaktoren gegenüber der Gruppe mit 3 Risikofaktoren nachweisen ($p = 0,003$).

Für die Patienten mit nur einem Risikofaktor ergab sich eine 3 - Jahres - Überlebensrate von 85% versus 74% für die Gruppe mit 2 Risikofaktoren und 35% für die Gruppe mit 3 Risikofaktoren. Die entsprechenden 5 - Jahres - Überlebensraten lagen bei 85% versus 42,5% versus 0%.

Ein signifikanter Unterschied im Überleben der Gruppe der Patienten ohne Risikofaktor gegenüber den anderen 3 Gruppen ließ sich bei der sehr geringen Patientenzahl (5 Patienten ohne bekannten Risikofaktor) nur hinsichtlich des Vergleichs mit der Gruppe der Patienten mit 3 Risikofaktoren feststellen ($p = 0,026$).

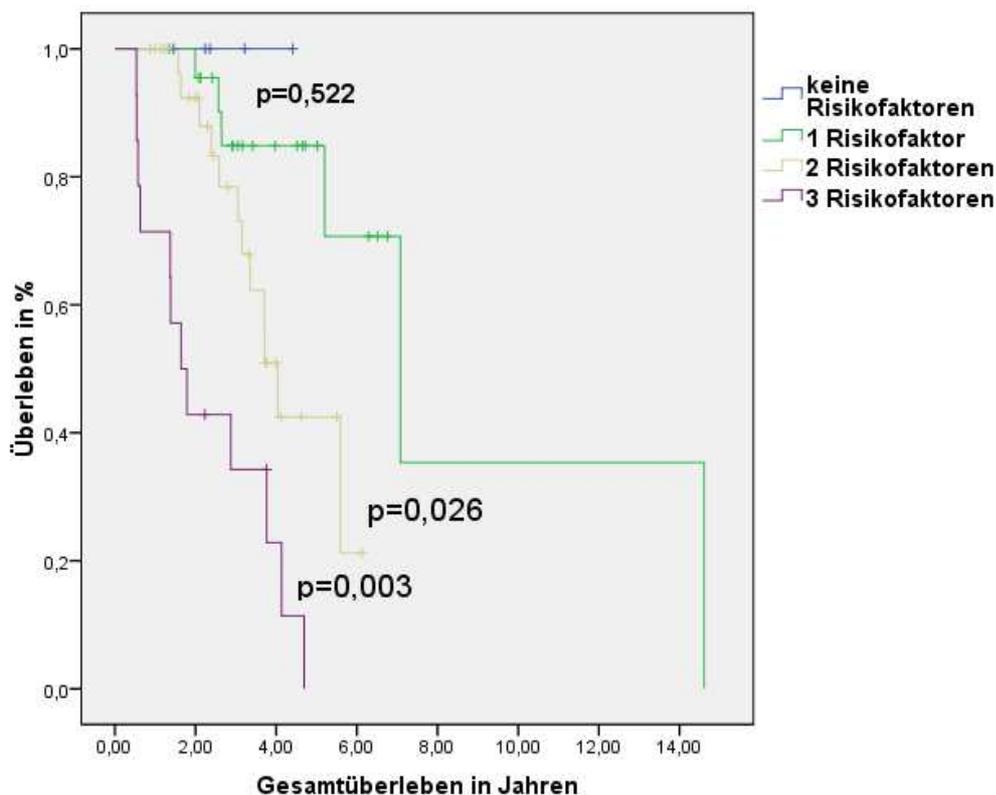


Abbildung 16: Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen Risikofaktoren

4. Diskussion und Schlussfolgerung

4.1 Ergebnisinterpretation

Patienten mit pulmonal metastasiertem Malignom zeigen unbehandelt ein sehr schlechtes Gesamtüberleben. Durch medikamentöse Tumortherapie und Strahlentherapie kann die Prognose dieser Patienten zwar verbessert werden, ein kurativer Ansatz ist dadurch allerdings nicht möglich.

In Übereinstimmung mit den bis dato publizierten Studien bestätigte sich auch in dieser Arbeit, dass die Resektion von pulmonalen Metastasen ein sehr sicheres Verfahren mit geringer Mortalität darstellt und einen kurativen Ansatz im metastasierten Tumorstadium möglich macht. Auf der Suche nach prognostischen Faktoren in Bezug auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie konnte unsere Arbeit die Ergebnisse bereits publizierter Studien im Wesentlichen bestätigen.

Bei ausgewählten Patienten bietet der Einsatz einer modernen Tumorchirurgie wie der einer pulmonalen Metastasen Chirurgie in Kombination mit den genannten konservativen Antitumortherapien die beste Möglichkeit für ein gutes Langzeitüberleben.

Chirurgischer Zugangsweg und Resektionstechnik

Beim Vergleich der beiden operativen Zugänge (VATS vs. offene Thorakotomie) ergibt sich kein Hinweis auf einen Überlebensvorteil für eine der beiden Patientengruppen. In älteren Studien war gerade der chirurgische Zugang noch sehr umstritten, und ein video – assistierter Eingriff galt primär als Verfahren der Diagnose und nicht der Therapie.[9]

Es ist davon auszugehen, dass man in heutiger Zeit mehr Erfahrung mit VATS gesammelt hat und weiß, für welche Metastasenresektion sich ein video – assistierter Zugang eignet bzw. nicht eignet und sich somit, bei adäquater Patientenselektion, kein Überlebensnachteil für minimal – invasiv operierte Patienten mehr nachweisen lässt. Migliore und Mitarbeiter bestärken dies in ihrem Review 2015: Vergleicht man das Gesamtüberleben aller offen operierter Patienten mit allen minimal – invasiv operierten Patienten, lässt sich kein signifikanter Unterschied errechnen.[66]

Ebenso berichten Greenwood and West in ihrem Best – evidence – topic „Is a thoracotomy rather than thoracoscopic resection associated with improved survival after pulmonary metastasectomy?“ von keinem Überlebensvor – oder nachteil für einen der beiden operativen Zugänge.[67]

Beim Vergleich der verschiedenen Resektionstechniken (Wedge – Resektion, Laser – Resektion, Lobektomie) kann für diese Arbeit ebenfalls kein Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens festgestellt werden, was auch von anderen Studien bekräftigt wird.[8],[33],[36] Auch hier scheint der Entscheidung, welcher Befund für welche Resektionstechnik geeignet ist, die größte Bedeutung zuzukommen.

In den vergangenen Jahren hat sich aber vor allem die Laserresektion etabliert. So berichten Baier und Kollegen in ihrer Arbeit „Retrospective survival analysis of 237 consecutive patients with multiple pulmonary metastases from advanced renal cell carcinoma exclusively resected by a 1318 – nm laser“ über die neuen Möglichkeiten mittels Laserresektion. Insbesondere sei durch die genannte Technik auch eine komplette Resektion einer höheren Anzahl an Metastasen möglich und sinnvoll geworden.[45],[55] Die mittlere Anzahl der resezierten Metastasen lag in der genannten Arbeit wesentlich höher als üblich: Im Schnitt erfolgte die Resektion von 13 Metastasen, wobei eine R0 – Rate von 88% erreicht werden konnte. Bei dokumentierter R0 – Resektion war das Outcome mit einer 5 – Jahres – Überlebensrate von ca. 60% für Patienten mit 2 – 9 Metastasen nicht schlechter als für Patienten mit einer singulären Metastase.[45] Der kompletten Resektion kommt dabei die größte prognostische Bedeutung zu: Das mittlere Überleben von 69 Monaten für alle R0 – resezierten Patienten sinkt rapide auf 19 Monate bei einer R1 – Resektion.[45]

Dies wird von Osei – Agyemang und Kollegen bestärkt: Trotz einer signifikant höheren Anzahl an resezierten Metastasen in dem Patientenkollektiv der Laserresektionen im Vergleich zu der Gruppe der anatomischen und der Wedge – Resektionen (median: 7.0 vs. 2.0; $p < 0.01$) konnte kein Einfluss der Resektionstechnik auf das Langzeitüberleben festgestellt werden.[68]

Davon abgesehen erlaubt eine Laserresektion auch eine operative Entfernung von Metastasen in unmittelbarer Nähe zu hilusnahen Strukturen oder größeren Gefäßen, ohne die umliegenden Strukturen zu schädigen.[49]

Allgemein wird nach Resektion mittels Nd:YAG – Laser eine Verkürzung des Krankenhausaufenthalts und eine Reduktion der postoperativen Komplikationen (z.B. postoperativer Pneumothorax) beobachtet.[69]

In Zusammenschau der aktuellen Datenlage ist die Laserresektion damit ein sehr vielversprechender Ansatz in der pulmonalen Metastasenresektion.

Wiederholte Resektion

Beim Vergleich aller erstmals operierten Patienten mit allen wiederholt operierten lässt sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie feststellen. Wie bereits in vielen anderen Studien bestätigt, stellt die wiederholte Resektion von pulmonalen Metastasen bei sorgfältig

ausgewählten Patienten damit ein sehr sicheres Verfahren mit geringer Mortalität und akzeptablem Langzeitüberleben dar.[1],[8],[9],[10],[13],[14],[38]

Die „International Registry of Lung Metastases“ dokumentiert für ihre große Patientengruppe (1037 Patienten) mit einer wiederholten Lungenmetastasektomie ein gutes Langzeitüberleben von 44% nach 5 Jahren und 29% nach 10 Jahren.[10] Ebenso betonen Pawelczyk und Kollegen, dass eine wiederholte pulmonale Metastasektomie gerechtfertigt ist, soweit die allgemeinen Auswahlkriterien – gleichermaßen bei erstmaliger Resektion – erfüllt sind.[8] Auch Park und Mitarbeiter bestätigen in ihrer Arbeit die Ergebnisse der anderen Studien und fügen hinzu, dass eine engmaschige Nachkontrolle für eine frühe Detektion von erneut aufgetretenen Metastasen und eine parenchymchonende Resektion das Ergebnis nach wiederholter Resektion verbessern kann.[70]

Welter und Mitarbeiter beschreiben in ihrer Arbeit „Long – term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer“ sogar ein höheres medianes Überleben nach wiederholter Lungenmetastasektomie im Vergleich zu erstmals durchgeführter Operation.[71] In der Studie zeigte sich für die gesamte Patientengruppe (175 Patienten) nach der ersten Lungenmetastasektomie ein medianes Überleben von 47 Monaten. 123 Patienten (76%) erlitten ein Rezidiv, 39 Personen davon in Form von erneuten pulmonalen Metastasen. Die Läsionen von 6 der 39 Erkrankten wurden als inoperabel betrachtet, die restlichen 33 Patienten unterzogen sich einer zweiten Metastasektomie. 7 Personen wurden sogar noch ein 3. Mal operiert.[71] Das mediane Überleben der genannten 33 Personen wurde genauer untersucht und ergab 73 Monate nach der ersten Metastasektomie. Das mediane Überleben nach der zweiten Metastasektomie ergab 49 Monate mit einer äußerst guten 5 – Jahres – Überlebensrate von 54%. Für die 7 Personen, die sich einer 3. Operation unterzogen, wurde immer noch ein medianes Überleben von rund 55 Monaten ermittelt. Die perioperative Mortalität wurde im Hinblick auf die erneuten Resektionen überprüft und mit 0% dokumentiert.[71]

Dabei ist zu berücksichtigen, dass – in gewissem Ausmaß – auch eine Selektionsbias eine Rolle spielen wird. So ist das Outcome der wiederholt operierten Patienten möglicherweise deshalb nicht schlechter oder sogar besser, weil vorzugsweise nur Patienten mit weniger aggressivem Tumor oder besserem Allgemeinzustand einer erneuten Metastasektomie zugeführt werden. Nur solche Patienten erfüllen in der Regel abermals die Einschlusskriterien für eine Resektion.

Im Allgemeinen lässt sich daraus wieder der Schluss ziehen, dass der Patientenselektion für eine Lungenmetastasektomie eine bedeutende Rolle zukommt, bei geplanten wiederholten Eingriffen wahrscheinlich eine noch bedeutendere als bei allen

Ersteingriffen, die pulmonale Metastasektomie bei adäquater Patientenauswahl aber ein vielversprechender Ansatz in der Tumorthherapie ist.

Lymphadenektomie

Die Rolle der systematischen Lymphknotendisektion in der pulmonalen Metastasen Chirurgie ist noch nicht eindeutig geklärt, weshalb eine Lymphknotenentfernung noch nicht routinemäßig durchgeführt wird.[56],[72] In einer Arbeit von Veronesi und Kollegen, die 2007 veröffentlicht wurde, wird von 139 Lungenmetastasenresektionen an 124 Patienten berichtet. In 88 Fällen wurde zusätzlich eine radikale Lymphadenektomie, bei den restlichen 51 Operationen wurden nur Probeentnahmen aus Lymphknoten durchgeführt. Es wurde somit bei allen Patienten histologisch überprüft, ob es zu einer Metastasierung in Lymphknoten gekommen war. Die histopathologische Auswertung ergab für 25 Patienten (20% der gesamten Patientengruppe) eine maligne Lymphknotenbeteiligung. Bei 10 von ihnen wurden im Rahmen eines präoperativen Stagings bereits Lymphknotenmetastasen vermutet, bei den übrigen 15 Patienten waren die präoperativen Untersuchungen in Bezug auf eine Lymphknoteninvolvierung unauffällig, und das Ergebnis nach der Operation war völlig unerwartet. Bei weiteren 5 Patienten bestand zwar der klinische Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, histologisch erwiesen sich sämtliche Lymphknotenproben allerdings als tumorfrei.[40]

Ähnlich dazu die Ergebnisse von Loehe und Kollegen, welche bereits 2001 eine Studie zu diesem Thema publizierten: Bei 63 Patienten mit unterschiedlichem Primärtumor (29% kolorektale Karzinome, 25 % Nierenzellkarzinome) wurden insgesamt 73 pulmonale Metastasenresektionen mit systematischer mediastinaler Lymphknotendisektion durchgeführt. Inkludiert wurden nur Patienten, welche in der präoperativen Bildgebung keine auffälligen mediastinalen Lymphknoten aufwiesen. Bei 9 Patienten (14,3%) ließ sich histologisch schlussendlich ein maligner Lymphknotenbefall im Mediastinum nachweisen.[56]

Es scheint demnach schwierig zu sein, Lymphknotenmetastasen präoperativ adäquat zu diagnostizieren, und die Frage nach einer routinemäßig durchzuführenden Lymphknotendisektion für bestimmte Patienten drängt sich auf.

In der oben genannten Studie wurde des Weiteren deklariert, dass das Auftreten von Lymphknotenmetastasen stark von der Histologie des Primärtumors abhängig ist, was helfen könnte, Patienten für eine systematische Lymphadenektomie zu selektieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer malignen Streuung in Lymphknoten kommt, sei bei einem kolorektalen Karzinom oder einem Sarkom sehr gering (9 bzw. 6,6% in der genannten Studie), mäßig, wenn es sich um Hals – und Kopftumore und Tumore des Harntraktes handelt (12 bzw. 18%), und relativ hoch bei Melanomen, gynäkologischen Tumoren, Brustkrebs sowie Keimzelltumoren (33, 38, 54 bzw. 100%).[40]

Doch auch hier unterscheiden sich die Ergebnisse von Studie zu Studie. Pfannschmidt und Mitarbeiter führten pulmonale Metastasektomien und zeitgleich systematische hiläre und mediastinale Lymphknotendissektionen an einem Patientenkollektiv von 245 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, einem Nierenzellkarzinom oder einem Sarkom durch. Ein nodaler Befall wurde hier häufiger für Nierenzellkarzinome (42%) und kolorektale Karzinome (31%) vermerkt, weniger oft für Patienten mit einem Sarkom (20%).[73]

Bolukbas und Kollegen errechnen in ihrer Studie „Risk factors for lymph node metastases and prognosticators of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer“ eine Prävalenz von 22,4% für eine maligne Lymphknoteninvolvierung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und pulmonaler Metastasierung. Bei rektalen Karzinomen sowie auch bei notwendiger anatomischer Pulmonalresektion (Lobektomie, Segmentektomie) komme es häufiger zu einem Lymphknotenbefall in der genannten Situation. Ebenso erhöhe die Anzahl der pulmonalen Metastasen das Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung: Im Bereich von 1 – 10 Lungenmetastasen führe jede zusätzliche Metastase zu einer 16 – prozentigen Erhöhung des Risikos für einen mit einhergehenden Lymphknotenbefall.[72]

Allgemein wird auch eine Tendenz zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens bei zusätzlich durchgeführter systematischer Lymphknotendissektion beschrieben[41], weshalb man sich in Zusammenschau aller Aspekte (Erhalt wertvoller Informationen für ein adäquates Staging, exaktere Prognoseeinschätzung, möglicher Überlebensvorteil) wahrscheinlich in Richtung standardmäßig durchgeführte systematische Lymphknotendissektion bewegen wird.

Anzahl der Metastasen

Wie auch schon in vielen anderen Arbeiten beschrieben [2],[6],[9],[10],[27-29],[30-32],[36], stellte sich die Anzahl der Metastasen in der univariaten Analyse dieser Studie als prognostischer Faktor in Bezug auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie heraus. Eine statistische Signifikanz zeigte sich ab einer Anzahl > 4 Metastasen. In der multivariaten Analyse erwies sich dieser Faktor jedoch nicht als unabhängiger prognostischer Faktor ($p > 0,05$).

In einigen der genannten großen Studien, unter anderem auch in der Arbeit „Long – term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases.“[10], basierend auf Daten von 5206 Fällen, hat sich gezeigt, dass für Patienten mit nur einer Metastase, im Vergleich zu Patienten mit multiplen Metastasen, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nach Metastasektomie besteht. Patienten mit einer

solitären Metastase weisen hier eine 5 – Jahres – Überlebensrate von 43% und eine mediane Überlebenszeit von 43 Monaten auf. In der Gruppe der Erkrankten mit zwei oder drei Metastasen fiel die 5 – Jahres – Überlebensrate auf 34%, die mediane Überlebenszeit auf 31 Monate. Entsprechend dem indirekt proportionalen Verhältnis zwischen Metastasenanzahl und Überlebenszeit sinken die 5 – Jahres – Überlebensrate und die mediane Überlebenszeit weiter in der Gruppe der Patienten mit vier oder mehr Metastasen. Dennoch muss man festhalten, dass sogar in der Gruppe der Patienten mit 10 oder mehr Lungenmetastasen eine 5 – Jahres – Überlebensrate von 26% und eine mediane Überlebenszeit von 26 Monaten erzielt werden konnte.[10]

Auch Sponholz und Kollegen[31] sowie Meimarakis[6], Cho[27] und auch Gonzalez und Mitarbeiter (Metaanalyse mit 2925 inkludierten Patienten)[29] zeigen einen statisch signifikanten Überlebensnachteil für Patienten mit multiplen Metastasen im Vergleich zu Patienten mit einer singulären Metastase.

Insgesamt bleibt also die Vermutung, dass eine geringere Anzahl von Metastasen – im Optimalfall nur eine singuläre Metastase – die beste Prognose nach Metastasektomie verspricht. Jedoch ist nicht zu vernachlässigen, dass – wie Baier und Kollegen belegen – durch die Option der Laserresektion auch bei einer Anzahl von 2 – 9 Metastasen ein sehr gutes Langzeitüberleben erreicht werden kann und man solche Patienten nicht automatisch von einer Lungenmetastasektomie ausschließen sollte.[45]

Bezüglich der Lokalisation der Metastasen (unilateral vs. bilateral) kann in dieser Arbeit kein Überlebensvor – oder nachteil für eine der Patientengruppen ermittelt werden, was auch von anderen Arbeiten bestärkt wird[5],[27],[45] und somit bei der Entscheidung – für oder gegen eine pulmonale Metastasektomie – eher vernachlässigt werden kann.

Durchmesser der größten Metastase

Als weitere prognostische Determinante stellt sich in dieser Arbeit die Größe der Metastasen heraus, sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse. Während sich für die Gruppe der Patienten mit Metastasen unter 1cm eine 5 – Jahres – Überlebensrate von etwa 80% errechnen lässt, weist die Patientengruppe mit Metastasen über 1cm eine 5 – Jahres – Überlebensrate von lediglich 40% auf ($p=0,020$). Dies lässt sich auf die Gruppe der Patienten mit Metastasen unter 2cm im Vergleich zur Patientengruppe mit Metastasen über 2cm übertragen ($p=0,035$). Beim Aufteilen der Patienten in 3 Gruppen (<1cm versus 1 – 2cm versus >2cm) lässt sich das Überleben der Gruppe mit einer Metastasengröße von 1 – 2cm nicht signifikant gegen das Überleben der anderen beiden Gruppen abgrenzen.

Da man den Unterschied beim Vergleich der Gruppe der Patienten mit Metastasen <1cm versus der Gruppe der Patienten mit einer Metastasengröße von 1 – 2cm als grenzwertig signifikant ($p=0,053$) betrachten darf, würde man hier die Grenze für einen Überlebensvor – bzw. – nachteil bei 1cm festlegen.

Die prognostische Relevanz dieses Faktors wird von Meimarakis und Kollegen sowohl für Brustkrebspatienten als auch für Patienten mit Nierenzellkarzinomen bestärkt. Die Grenze wird hier bei einer Metastasengröße von 3cm gelegt.[5],[6]

Ähnlich dazu zeigen die Ergebnisse der Studie „Size of metastatic deposits affects prognosis in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer“ eine signifikant schlechtere Prognose für CRC – Patienten mit einer Metastasengröße über 2cm.[33]

Gerade bei den genannten Entitäten (RCC, CRC und Mamma – Karzinom) sollte dieser eher neue Faktor also mit berücksichtigt werden, bei der Entscheidung für oder gegen eine Operation.

Disease-Free-Survival, Progression-Free-Survival und Time-to-Progression nach Lungenmetastasektomie

Bei der univariaten Analyse der Faktoren DFS, PFS und TTP stellte sich das DFS als prognostischer Faktor heraus.

Patienten mit einem DFS < 6 Monate zeigen, sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse, ein statistisch signifikant kürzeres Überleben als Patienten mit einem DFS über 6 Monate.

Auch in der großen Studie der „International Registry of Lung Metastases“ wurde das DFI (hierbei wird nur das Rezidiv als Endpunkt gewertet) als prognostische Determinante bestätigt. Patienten mit einem DFI ≤ 11 Monate wiesen eine 5 – Jahres – Überlebensrate von etwa 33% auf, während Patienten mit einem DFI > 36 Monate eine 5 – Jahres – Überlebensrate von etwa 45% zeigten. Für die Patientengruppe mit einem DFI im Zeitintervall > 11 Monate bis ≤ 36 Monate konnte im Vergleich zur Patientengruppe mit einem DFI ≤ 11 Monate kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Grenze wurde in dieser Studie daher bei 36 Monaten festgelegt.[10] Limmer und Partner hingegen errechneten die Grenze in ihrer Veröffentlichung bei einem DFI von 18 Monaten.[42]

Bei rezidivierenden Ereignissen kann bei der Indikationsstellung für eine erneute Metastasektomie ein Blick auf das DFI/DFS der vorhergehenden Operation also eine Hilfestellung sein. Wo genau die zeitliche Grenze zu setzen ist, ist auf Grund der unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Publikationen allerdings nicht eindeutig.

Alter und Geschlecht

Die Berechnungen unserer Studie können keinen Einfluss dieser Komponenten auf das Überleben nach Metastasektomie nachweisen, und auch die bereits publizierten Studien liefern in ihrer Gesamtheit kein aufschlussreiches Ergebnis.[8],[9],[10],[13],[30],[36],[37],[42],[46],[47] Aus diesem Grund ist es vermutlich nicht sinnvoll, diese Kriterien als unabhängige Einflussfaktoren auf das Überleben nach Metastasektomie zu werten, was aber nicht bedeutet, dass man das Alter in Zusammenschau mit dem körperlichen Allgemeinzustand bei der Abschätzung des allgemeinen Operationsrisikos vernachlässigen soll.

Lymphknotenbeteiligung

Über den prognostischen Einfluss einer malignen Lymphknoteninvolvierung kann in dieser Arbeit keine relevante Aussage gemacht werden, da nur bei einem Teil der Patienten eine Lymphknotenproben – Entnahme durchgeführt wurde und sich nur bei 10 Patienten eine Lymphknotenbeteiligung nachweisen ließ. Zieht man die bereits publizierten Studien zu Rate, empfiehlt es sich aber in jedem Fall, den Lymphknotenstatus bei der Entscheidung für oder gegen eine Metastasektomie miteinzubeziehen.[2],[5-7],[9],[27],[29],[35],[38],[41],[40] Sowohl Arbeiten mit einem Kollektiv von RCC – Patienten[5],[35],[41] als auch Studien, die Patienten mit kolorektalem Karzinom untersuchen[2],[7],[9],[27],[29],[38], dokumentieren einen negativ prognostischen Einfluss einer hilären und mediastinalen Lymphknoteninvolvierung auf das Überleben nach Lungenmetastasenoperation.

Murthy und Kollegen untersuchten unter anderem den Einfluss einer Lymphknotenbeteiligung auf die 5 – Jahres – Überlebensrate bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und durchgeführter Lungenmetastasektomie. Für die Gruppe der Patienten ohne Lymphknoteninvolvierung ergab sich eine 5 – Jahres – Überlebensrate von etwa 65%, für Erkrankte mit einem befallenen Lymphknoten sank die 5 – Jahres – Überlebensrate auf etwa 53%, bei der Gruppe der Personen mit zwei metastasierten Lymphknoten auf zirka 40% und bei Patienten mit drei betroffenen Lymphknoten auf 28%.[35]

Ähnlich dazu zeigen sich die Ergebnisse einer Meta – Analyse von 2013, basierend auf Daten von 25 Studien und einer Gesamtzahl von 2925 inkludierten Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, bei welcher sich vier wichtige prognostische Faktoren im Hinblick auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie ergaben. Neben einem kurzen DFI, einer hohen Metastasenanzahl und einem erhöhten präoperativen CEA – Wert war auch ein hilärer oder mediastinaler Lymphknotenbefall mit schlechterem Gesamtüberleben assoziiert (HR 1.65, 95 % CI 1.38–2.02).[29]

In der Studie von Veronesi und Kollegen ergab sich für Patienten mit einer histopathologisch nachgewiesenen N1 – Metastasierung (= peribronchialer oder hilärer Lymphknotenbefall) eine 5 – Jahres – Überlebensrate von 17% im Vergleich zu 0% für alle Patienten mit einer N2 – Metastasierung (= mediastinaler Lymphknotenbefall).[40] Das erklärt die Schlussfolgerung, dass eine N2 – Metastasierung sogar eine relative Kontraindikation für eine Lungenmetastasektomie darstellen kann, wie auch schon in manchen Studien vermutet.[9],[38],[40] In solchen Fällen wäre somit eine Alternativbehandlung zur Operation, wie etwa eine Strahlentherapie, eine Radiofrequenzablation oder eine Chemotherapie, eher indiziert. Aus therapeutischen Überlegungen mag es daher sinnvoll sein, einen mediastinalen Lymphknotenbefall vor Durchführung einer pulmonalen Metastasenresektion auszuschließen[3], was heute durch ein meist schon routinemäßig durchgeführtes präoperatives PET sowie durch einen präoperativen endobronchialen Ultraschall mit eventueller Probenentnahme aus suspekten Lymphknoten versucht wird.

Vollständige Resektion aller prä – und intraoperativ diagnostizierten Lungenmetastasen

Wie sich heute schon als Standard etabliert hat, sollte die Aussicht auf eine R0 – Resektion allgemein als Einschlusskriterium bei der Patientenauswahl für eine Metastasektomie gelten, da sich der enorme Überlebensnachteil von R1 – operierten Patienten schon in einigen großen Studien nachweisen ließ.[10],[14],[30],[45] So dokumentieren unter anderen Meimarakis und Kollegen für R0 – resezierte Patienten ein mittleres Überleben von 103 Monaten, im Vergleich zu 24 Monaten für R1 – resezierte und 20 Monaten für R2 – resezierte Patienten.[6] Ähnlich dazu zeigen sich die Ergebnisse von Baier und Kollegen: Das mittlere Überleben für R0 – resezierte Patienten liegt bei 69 Monaten und fällt auf 19 Monate bei einer R1 – Resektion.[45] Die Aussicht auf eine R0 – Resektion wurde in dieser Studie bei der präoperativen Patientenselektion bereits streng berücksichtigt, sodass sich in diesem Patientenkollektiv nur eine sichergestellte R1 – Resektion und keine R2 – Resektion findet. In 105 Fällen konnte eine R0 – Resektion erreicht werden. Zum Einfluss dieser Komponente (R1/R2 – Resektion vs. R0 – Resektion) auf das Überleben nach Metastasektomie kann in dieser Arbeit somit keine Aussage getroffen werden. Die Datenlage ist, wie erwähnt, aber sehr eindeutig.[5-7],[10],[14],[30],[45]

Postoperativer Remissionsstatus

Extrapulmonale Metastasen, welche im Rahmen eines präoperativen Stagings entdeckt werden, galten früher als absolute Kontraindikation für eine pulmonale Metastasektomie.[18],[48] Nach heutigen Richtlinien wird dieses Kriterium – wie in Kapitel 1.3.2.2 beschrieben – etwas modifiziert, sodass nun folgende Regel gilt: Falls extrathorakale Metastasen vorhanden sind, müssen diese mit Hilfe von chirurgischen Verfahren oder anderen Behandlungsmethoden kontrollierbar sein.[3] Gleiches gilt auch für den Primärtumor an sich.[3]

An den genannten Richtlinien orientierte sich auch in dieser Studie die Patientenauswahl für eine Lungenmetastasektomie, sodass nicht alle Patienten nach erfolgreicher pulmonaler Metastasektomie gänzlich tumorfrei waren.

Betrachtet man nun den Remissionsstatus nach der Operation, so zeigte sich für die 26 nicht tumorfreien Patienten (R1 – Resektion (n=1) oder Primärtumor bzw. Metastasen an anderen extrapulmonalen Lokalisationen (n=25) noch in situ) eine deutlicher Trend zu einem Überlebensnachteil nach Lungenmetastasektomie im Vergleich zu Patienten, die tumorfrei waren (R0 – Resektion und kein Primärtumor oder extrapulmonale Metastasen in situ) ($p=0,064$). Trotzdem ließ sich für nicht tumorfreie Patienten immer noch eine 5 – Jahres – Überlebensrate von 39% errechnen.

Es ist also durchaus sinnvoll, Patienten auch in nicht kurativer Intention, mit dem Ziel einer Lebensverlängerung, einer Metastasektomie zuzuführen. Ein Vergleich unserer Zahlen mit denen anderer Arbeiten ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht möglich. Grund dafür ist, dass aktuell publizierte Studien entweder ausschließlich Patienten inkludieren, welche in kurativer Absicht operiert werden (ausschließlich Patienten mit R0 – reseziertem Primärtumor und ohne Nachweis von extrapulmonalen Läsionen), oder Personen mit extrathorakalen Metastasen gleichgesetzt werden mit Patienten mit einer nur inkompletten Resektion (R1/R2 – Resektion) der Lungenmetastasen.

Extrapulmonale Metastasen in der Vorgeschichte

In 34 Fällen hatten Patienten in diesem Datenkollektiv im Verlauf ihrer Erkrankung vor Studieneinschluss bereits Metastasen in einem weiteren (extrapulmonalen) Organ dokumentiert. In den restlichen 77 Fällen war im Verlauf der Tumorerkrankung bis zum Studieneinschluss ausschließlich die Lunge von einer Metastasierung betroffen. Nach statistischer Evaluierung der beiden Patientengruppen im Hinblick auf das Überleben nach pulmonaler Metastasektomie kann in dieser Arbeit für Patienten mit extrapulmonalen Metastasen in der Patientenvorgeschichte – nach adäquater Patientenselektion – kein Überlebensnachteil nachgewiesen werden ($p=0,81$).

Literatur, um den Einfluss dieser Variablen auch mit anderen Arbeiten zu vergleichen, fehlt, jedoch ist davon auszugehen, dass einer adäquaten Patientenselektion in diesem Punkt wieder die wichtigste Bedeutung zukommt. Soweit die genannten extrapulmonalen Metastasen in der Voranamnese mit Hilfe von chirurgischen Verfahren oder anderen Behandlungsmethoden kontrollierbar sind, sollte man diese Patienten nicht von einer pulmonalen Metastasektomie ausschließen.

Tumorstadium und Grading

Dass das Tumorstadium und das Grading des Primärtumors eine Rolle in Bezug auf das Überleben nach Metastasenresektion spielen, wird im Allgemeinen zwar stark vermutet, die Ergebnisse der aktuellen Studienlage sind allerdings nicht eindeutig.[7],[31],[33],[36],[42]

In dieser Arbeit lässt sich kein prognostischer Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Metastasektomie nachweisen, gleichermaßen dokumentieren Sponholz und Mitarbeiter, dass die TNM – Klassifikation und das Tumorgrading keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf das Langzeitüberleben zeigen.[31] Auch Osoegawa und Kollegen[36] sowie Javed und Mitarbeiter[33] halten das Tumorstadium als nicht signifikanten Einflussfaktor fest.

Anders hingegen beschreiben Meimarakis und Mitarbeiter das UICC – Tumorstadium des Primärtumors als unabhängigen prognostischen Faktor im Hinblick auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie[7] und auch Bolukbas und Kollegen halten in ihrer Studie „The influence of the primary tumor on the long – term results of pulmonary metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma“ das Tumorstadium (Stadium I/II vs. III/IV) und das Grading als wichtige prognostische Faktoren fest.[74] Für eine evidenzbasierte Entscheidung gilt es also wahrscheinlich noch abzuwarten, welche Informationen randomisierte, prospektive Studien zu dieser Frage liefern.

Tumorhistologie

Wie bekannt hat die Entität des Primärtumors Einfluss auf die Prognose und das Überleben eines Patienten. So zeigt sich auch in der vorliegenden Studie, dass Patienten mit einem RCC signifikant länger überleben als Patienten mit einem CRC, sowohl ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors als auch ab dem Zeitpunkt der pulmonalen Metastasenresektion betrachtet (medianes Überleben nach Lungenmetastasektomie: 40,8 vs. 85,2 Monate).

Das wird auch von Hornbech und Kollegen bestärkt: Für Patienten mit einem CRC wird ein medianes Überleben von 33,5 Monaten nach Lungenmetastasektomie dokumentiert, versus 43,4 Monaten für Patienten mit einem RCC.[75]

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit kolorektalem Karzinom wird in der Studie „Liver and lung metastases of colorectal cancer: Long – term survival and prognostic factors“ für Personen mit einer Primärtumorlokalisation im Rektum ein signifikant schlechteres Überleben als für Patienten mit einem Kolonkarzinom beschrieben.[31] In der Arbeit „Resection of pulmonary metastases from colon and rectal cancer: factors to predict survival differ regarding to the origin of the primary tumor“ zeigen sich in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation (unteres Rektumkarzinom vs. oberes Rektumkarzinom vs. Kolonkarzinom) hingegen lediglich Unterschiede in den prognostischen Faktoren und kein Unterschied im Gesamtüberleben.[7]

Insgesamt wird man die Tumorhistologie bei der Entscheidung für oder gegen eine Lungenmetastasektomie in jedem Fall miteinbeziehen, indem man sich die Prognose der jeweiligen Primärtumoren vor Augen hält. So wird es – wie schon große Studien belegen[10],[37] – sinnvoller sein jene Patienten einer Lungenmetastasektomie zuzuführen, deren Primärtumor an sich eine gute Prognose hat. Umgekehrt muss umso genauer überdacht werden, ob man Patienten mit sehr aggressivem Primärtumor eine Lungenmetastasektomie empfehlen kann.[12]

Synchrone Metastasierung bei Erstdiagnose des Primärtumors

Analog zur Tumorhistologie ist auch der prognostische Einfluss von synchronen Metastasen auf das Überleben eines Patienten bekannt. Die vorliegende Studie bekräftigt erneut, dass Patienten, die bereits bei Erstdiagnose des Primärtumors Metastasen aufweisen (synchrone Metastasierung), ein signifikant schlechteres Überleben – gerechnet ab Diagnose des Primärtumors – aufweisen als Patienten ohne synchrone Metastasierung (5 – Jahres – Überlebensrate 46% vs. 88%, $p < 0,01$). Ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben – gerechnet ab dem Zeitpunkt der pulmonalen Metastasektomie – konnte allerdings nicht nachgewiesen werden ($p = 0,22$). In einigen Studien stellt eine synchrone Metastasierung einen negativ prognostischen Faktor für das Überleben nach Lungenmetastasektomie dar.[5],[45]

So errechnen Baier und Mitarbeiter eine 5 – Jahres – Überlebensrate von 58% und ein medianes Überleben von 68 Monaten für Patienten mit metachronen Metastasen. Bei Patienten mit synchroner Metastasierung sinkt die 5 – Jahres – Überlebensrate auf 34% bzw. ein medianes Überleben auf 39 Monate.[45]

Eine synchrone Metastasierung bei Erstdiagnose des Primärtumors ist als alleiniger Risikofaktor sicher keine Kontraindikation für eine pulmonale Metastasektomie, sollte aber bei der Entscheidung für oder gegen eine Lungenmetastasektomie miteinbezogen werden.

4.2 Risiko – Score

In der heutigen Zeit hat sich die pulmonale Metastasektomie bereits als Standardverfahren mit geringem Operationsrisiko und gutem Langzeitüberleben etabliert. Dennoch profitiert nicht jeder Patient von diesem Eingriff, da es bei einer Summation von Risikofaktoren sehr rasch zu einem Rezidiv und zur Krankheitsprogression kommen kann. Einer adäquaten Patientenselektion kommt damit eine sehr wichtige Rolle zu.

Schwierig ist dabei im klinischen Alltag die Übertragung der verschiedenen individuellen prognostischen Faktoren auf die konkrete Nutzen – Risiko – Abwägung für oder gegen eine Metastasektomie am einzelnen Patienten mit seiner individuellen Patientenvorgeschichte. Sehr oft war diese Entscheidung bisher davon abhängig, an welchen Arzt bzw. an welche Klinik man sich wandte.

In anderen medizinischen Fragestellungen kommt hierfür im klinischen Alltag häufig ein Scoring – System zum Einsatz, welches eine standardisierte, aber ebenso eine individualisierte Risiko – Nutzen – Einschätzung ermöglicht.

Auffallend bei der Analyse der aktuellen Literatur ist, dass die identifizierten Risikofaktoren für verschiedene Tumorentitäten sehr ähnlich sind bzw. sich sehr viele Risikofaktoren über die Tumorphistologie hinweg als statistisch signifikant erwiesen haben. Als Beispiele lassen sich die Anzahl der Metastasen[2],[6],[9],[10],[27-32],[36], die Metastasengröße[2],[5],[6],[33], die Resektabilität[5-7],[10],[14],[30],[45], ein Lymphknotenbefall[2],[5-7],[27],[35],[38],[41],[40], eine synchrone Metastasierung bei Erstdiagnose des Primärtumors[5],[45] oder das krankheitsfreies Intervall (DFI/DFS)[11],[10],[14],[29],[42],[43] nennen. Daraus entsteht die Überlegung, einen Risiko-Score zu entwickeln, der an einem breiten Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Tumorentitäten anwendbar ist – eine Einteilung in prognostische Gruppen, wie es auch schon die „International Registry of Lung Metastases“ vorgenommen hat.[10] Zusätzlich könnte es sinnvoll sein, die Tumorentität als separaten Risikofaktor mit einfließen zu lassen, da die Prognose des Primärtumors an sich das Überleben nach Metastasektomie natürlich auch maßgeblich beeinflusst.

„The International Registry of Lung Metastases“ hat eine einfache, über mehrere Tumorentitäten anwendbare Risikostratifizierung anhand von drei verschiedenen Parametern durchgeführt: Resektabilität, DFI (≥ 36 Monate vs. < 36 Monate) und Anzahl der Metastasen (singulär vs. multipel). Inkludiert wurden Patienten mit Knochen – und Weichteilsarkomen, mit epithelialen Tumoren (u.a. CRC, RCC, Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Uteruskarzinom) sowie Patienten mit Melanomen. Ausgeschlossen

wurden Patienten mit Keimzelltumor sowie Patienten mit Wilms Tumor aufgrund deren speziellen klinischen Eigenschaften und der ganz anderen Rolle einer Metastasektomie in diesen Fällen.

Nach den genannten Faktoren wurden die Patienten sodann eingeteilt in 4 Risikogruppen: I: keine Risikofaktoren, II: 1 Risikofaktor, III: 2 Risikofaktoren, IV: keine komplette Resektion. Das mediane Überleben der 4 Gruppen unterschied sich hochsignifikant (logrank $\chi^2 = 328,2$ (3df)): Für die Gruppe I lag das mediane Überleben bei 61 Monaten versus 34 Monaten bei der Gruppe II, 24 Monaten bei Gruppe III und 14 Monaten bei Gruppe IV. Im Anschluss wurde der entworfene Risiko-Score auch separat für die einzelnen Entitäten geprüft und auch hier zeigte sich eine hoch signifikante Aufteilung in Bezug auf das Gesamtüberleben.[10] Es scheint also möglich zu sein, einen Risiko-Score aufzustellen, der äußerst effektiv, aber trotzdem unkompliziert und auch sehr breit – im Hinblick auf die zugrunde liegende Tumorentität – anwendbar ist.

Meimarakis und Kollegen erstellten 2011 einen Risiko-Score basierend auf prospektiven Daten von 202 Patienten mit einem RCC und pulmonaler Metastasektomie, um Patienten zu identifizieren, welche von einer weiteren adjuvanten Therapie profitieren könnten. Inkludiert wurden in diesem „Munich score“ folgende Parameter: pleurale Infiltration, synchrone Manifestation des Primärtumors und pulmonaler Metastasen, Nodalstatus des Primärtumors, Metastasengröße > 3cm, mediastinale und/oder hiläre Lymphknotenmetastasen und eine komplette Resektion der pulmonalen Metastasen. Es folgte eine Aufteilung in 3 Risikogruppen: I (low risk): R0 und keine weiteren Risikofaktoren, II (intermediate risk): R0 und ≥ 1 Risikofaktor, III (high risk): R1 – oder R2 – Resektion. Für die Patienten der Gruppe I ergab sich ein medianes Überleben von 90 Monaten versus 31 Monaten der Gruppe II und 14 Monaten der Gruppe III.[5]

Ein anderer, bereits bekannter Versuch zur Risikostratifizierung für Patienten mit geplanter kurativer Lungenmetastasektomie sind sogenannte „Inflammation Scores“ wie dem mGPS (modified Glasgow Prognostic Score) für Patienten mit kolorektalem Karzinom. Er kombiniert den präoperativen CRP – und den Albuminwert und erlaubt, wie schon ältere Studien belegen, eine Prognoseeinschätzung für Patienten mit einem Malignom des Gastrointestinaltraktes (v.a. CRC, Magenkarzinom und Pankreaskarzinom).[76-78] Aktuelle Arbeiten zeigen nun auch die prognostische Relevanz des mGPS auf das Outcome von Patienten mit CRC und pulmonaler Metastasektomie.[79],[80] So teilten Ghanim und Kollegen – im Rahmen einer prospektiven Studie – 52 Patienten mit kolorektalem Karzinom und geplanter Lungenmetastasektomie nach dem mGPS in 3 Risikogruppen ein: 32 Patienten mit

einem GPS von 0 Punkten (CRP – und Albuminwert im Normbereich), 17 Patienten mit einem GPS von 1 Punkt (erhöhter CRP – oder verminderter Albuminwert) und 2 Patienten mit einem GPS von 2 Punkten (erhöhter CRP – und verminderter Albuminwert). In den nachfolgenden Berechnungen ergab sich für die Patienten mit einem GPS von 0 Punkten im Vergleich zu den Patienten mit einem GPS von 1 – 2 Punkten ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach durchgeführter Lungenmetastasektomie (HR 2,806, p=0,034).[80]

In dieser Arbeit wurde nun untersucht, ob auch bei diesem kleinen Datenkollektiv eine so klare Aufteilung in Risikogruppen gelingt, was sich – wie in Kapitel 3.4. gezeigt – bestätigt hat. Es wurde versucht, sich dabei an der Studie der „International Registry of Lung Metastases“ zu orientieren. Ebenfalls wurden drei Parameter zur Risikostratifizierung gewählt. Zwei davon erwiesen sich auch in dieser Arbeit, so wie in vielen vorhergehenden Studien, über eine Tumorentität hinaus als statistisch signifikant: DFS und Metastasengröße. Zusätzlich wurde aber auch die Tumorentität als separater Risikofaktor mit einbezogen. Die Anzahl der Metastasen wurde nicht in den Score inkludiert, da sich dieser Faktor in der multivariaten Analyse der vorliegenden Studie nicht als statistisch signifikant erwiesen hat.

Die „nicht mögliche komplette Resektabilität“ wurde in der Studie der „International Registry of Lung Metastases“ als zusätzliche Gruppe mit höchstem Risiko und schlechtester Prognose, unabhängig von dem Vorhandensein sonstiger etwaiger Risikofaktoren, geführt. Dieser Faktor wird in dieser Studie nicht mehr berücksichtigt, da sich heute schon als Standard etabliert hat, die fehlende Aussicht auf eine R0 – Resektion nicht nur als Risikofaktor zu werten, sondern viel eher als Ausschlusskriterium bei der Patientenselektion für eine Metastasektomie. Grund dafür ist der enorme Überlebensnachteil von R1/R2 – operierten Patienten, der von zahlreichen großen Studien belegt wurde.[5-7],[10],[14],[30],[45]

Nach Aufteilung in die – in Kapitel 3.4. genannten – Gruppen haben sich die Risikogruppen mit 1, 2 bzw. 3 Risikofaktoren signifikant im Hinblick auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie unterschieden (p<0,05): Für die Gruppe mit nur einem Risikofaktor ergab sich eine 3 – Jahres – Überlebensrate von 85% versus 74% für die Gruppe mit 2 Risikofaktoren und 35% für die Gruppe mit 3 Risikofaktoren. Die entsprechenden 5 – Jahres – Überlebensraten lagen bei 85% versus 42,5% versus 0%. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben der Gruppe ohne vorhandenen Risikofaktor ließ sich nur im Vergleich mit der Gruppe mit 3 Risikofaktoren feststellen, was möglicherweise aber auf die zu geringe Patientenzahl (nur 5 Personen ohne Risikofaktor) zurückzuführen ist.

Insgesamt stellt der Risiko-Score dieser Arbeit einen erneuten Versuch da, einen Score

– über eine einzelne Tumorentität hinaus – zu erstellen, hat aber natürlich zahlreiche Einschränkungen zum momentanen Zeitpunkt und keinerlei klinische Entscheidungsrelevanz. Er muss im Rahmen einer prospektiven Studie neu evaluiert und geprüft werden.

Insgesamt muss man festhalten, dass ein Scorings – System auch immer ein gewisses Risiko birgt. Eine universelle Anwendung ohne Beachtung von Faktoren, die einem eventuellen Risiko – Score entgehen, wie beispielsweise der Allgemeinzustand eines Patienten, ist sicherlich nicht sinnvoll.

Dennoch könnte ein zukünftiger Score eine sehr gute Hilfestellung bei der Entscheidung – für oder gegen eine Lungenmetastasektomie – darstellen und eine standardisierte, aber trotzdem individualisierte Risiko – Nutzen – Abwägung für den einzelnen Patienten ermöglichen. Für einen klinisch einsetzbaren, evidenzbasierten Risiko–Score gilt es aber wahrscheinlich, die Ergebnisse randomisierter prospektiver Studien abzuwarten.

4.3 Limitationen

Es gibt einige Einschränkungen für die durchgeführte Analyse. Bislang handelt es sich um eine rein retrospektive Auswertung von gesammelten Daten, eine prospektive Evaluierung der vermuteten prognostischen Determinanten fehlt zum momentanen Zeitpunkt noch.

Des Weiteren ist die Patientenzahl dieser Studie eher gering. Für detailliertere Analysen, wie etwa die Untersuchung des Einflusses verschiedener systemischer Therapien auf das Outcome nach Lungenmetastasektomie, wäre ein größeres Patientenkollektiv nötig. Eine weitere Limitation ist die eher kurze mittlere Beobachtungszeit von 2 Jahren, weshalb keine endgültigen Aussagen über ein Langzeitüberleben nach Lungenmetastasektomie möglich sind.

4.4 Ausblick

Die Tumorchirurgie sollte sich dahingehend entwickeln, dass – unabhängig davon, an welche Klinik oder an welchen Arzt man sich wendet – standardisiert entschieden werden kann, welcher Patient von einer Metastasen Chirurgie profitiert bzw. nicht profitiert. Es sollte möglich sein, unter der Beachtung des allgemeinen Operationsrisikos und der Miteinbeziehung sämtlicher Patientenparameter eine individuelle, aber trotzdem genormte Risiko – Nutzen – Abwägung anzuwenden und so

Patienten zu selektieren, die von einer Lungenmetastasektomie profitieren. Zweckmäßig wäre es hier, einen Risiko – Score – im Sinne eines linearen Prädiktors – zu etablieren. Dazu ist es nötig, eine prospektive Datenbank mit einer größeren Patientenzahl zu erstellen, um die vermuteten prädiktiven Faktoren verifizieren zu können. Ein erster, vereinfachter Versuch wurde oben vorgestellt. Außerdem wären prospektive, randomisierte Studien notwendig, welche den Einfluss verschiedener systemischer Therapien und Bestrahlungen auf das Outcome nach Lungenmetastasektomie untersuchen und es damit ermöglichen – abhängig von der Tumorentität – ein komplettes, standardisiertes, multimodales Konzept der Tumorbehandlung zu entwickeln.

4.5 Schlussfolgerung

Patienten mit einer geringen Anzahl von pulmonalen Metastasen mit Aussicht auf eine R0 – Resektion, kontrolliertem Primärtumor sowie ohne oder allenfalls mit gut kontrollierbaren extrathorakalen Metastasen sind prinzipiell geeignet für eine Lungenmetastasektomie. Günstig sind ein Primärtumor, welcher an sich eine gute Prognose hat, ein geringer Durchmesser der Metastase(n) und ein fehlender hilärer sowie mediastinaler Lymphknotenbefall.

Eher davon abzuraten ist bei Patienten mit schlecht kontrollierbaren, extrathorakalen Metastasen wie etwa Hirn – oder Knochenmetastasen sowie bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder sehr aggressivem Primärtumor.

Bei der Überlegung, ob bei rezidivierendem Ereignis eine wiederholte Resektion in Frage kommt, sollte des Weiteren noch die Länge des DFS nach der/n vorherigen Operation(en) in Betracht gezogen werden.

Als Fazit der Arbeit kann man festhalten, dass bei adäquater Patientenselektion der Schritt in die moderne Tumor – und Metastasenchirurgie mit Sicherheit keine Vergeudung von Ressourcen, sondern vielmehr ein vielsprechender, zum Teil sogar kurativer Ansatz im Rahmen einer multimodalen Tumorthherapie ist.

5. Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel

Die Fähigkeit einer malignen Erkrankung zu metastasieren bleibt eine der größten Herausforderungen bei der Behandlung von Patienten mit einem Malignom. Bei mehr als 25% aller Patienten mit der Diagnose Krebs lassen sich bei der Autopsie Lungenmetastasen feststellen[20], was die Lunge zu einem der meistbetroffenen Organe für eine große Zahl von Primärtumoren macht.[21]

Die Kombination von moderner Tumorchirurgie, medikamentöser Antitumorthherapie und Strahlentherapie hat insgesamt zu einer Verbesserung des Überlebens dieser Patienten geführt. Der Stellenwert der Chirurgie in diesen Konzepten ist beachtlich: In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Tumorentität kann alleine die in toto – Resektion (R0 – Resektion) von Leber – und Lungenmetastasen einen kurativen Therapieansatz darstellen bzw. die Lebenserwartung und therapiefreie Zeit verlängern. Ziel dieser Studie ist die Etablierung von prädiktiven Faktoren für das Überleben nach Lungenmetastasektomie, um so eine optimale Patientenselektion für einen solchen Eingriff gewährleisten zu können. Ein versuchsweise erstellter Risiko – Score soll helfen, die Patienten zu identifizieren, die von diesem Eingriff tatsächlich profitieren, bzw. diejenigen auszuschließen, denen man die zahlreichen Belastungen einer Operation ersparen kann. In weiterer Folge soll der erstellte Risiko–Score im Rahmen einer klinischen Studie prospektiv überprüft und weiterentwickelt werden.

Patienten und Methoden

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Analyse eines Datenkollektivs von Patienten mit pulmonaler Metastasenresektion. Inkludiert wurden Patienten, die zwischen September 1996 und November 2011 mit kurativer Intention oder dem Ziel einer Lebensverlängerung operiert wurden. Insgesamt wurden 111 Resektionen an 82 Patienten durchgeführt. 63 Patienten erhielten nur eine Lungenmetastasenresektion, 11 eine zweite und 8 Patienten drei oder mehr Resektionen von pulmonalen Metastasen. Alle Patienten, die sich der Resektion von pulmonalen Metastasen unterzogen, erfüllten folgende Kriterien:

- Es besteht funktionelle Resektabilität und Operabilität.
- Der Primärtumor ist unter Kontrolle.
- Es besteht kein Hinweis für ein extrapulmonales Tumorgeschehen, es sei denn, es handelt sich ebenfalls um kontrollierbare Tumorabsiedlungen.

Die Einschlusskriterien für eine wiederholte Resektion waren identisch mit denen für die erste Resektion. Der Zugangsweg und die Resektionstechnik wurden entsprechend Anzahl, Lage und Größe der pulmonalen Metastasen gewählt. In 105 Fällen gelang eine komplette Resektion der Lungenmetastasen, bei einer Operation wurde ein „R1 – Status“ notiert, und in 5 Fällen ist der R – Status nach Operation unbekannt.

Ergebnisse

Das kumulative Überleben nach Lungenmetastasektomie betrug 88% nach einem Jahr, 65% nach drei Jahren bzw. 48% nach 5 Jahren, was einem medianen Überleben von etwa 4,7 Jahren entspricht. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) nach Lungenoperation betrug 8,9 Monate, das mediane krankheitsfreie Überleben (DFS) machte in etwa 9,3 Monate aus.

Bei der Analyse der potentiell prognostischen Faktoren in Bezug auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie ließ sich für folgende Komponenten ein statistisch signifikanter Einfluss errechnen: Tumorentität (signifikant besseres Überleben für Patienten mit Nierenzellkarzinom im Vergleich zu Patienten mit kolorektalem Karzinom), Anzahl der Lungenmetastasen (signifikant schlechteres Überleben für Patienten mit mehr als 4 pulmonalen Metastasen), Durchmesser der größten Lungenmetastase (signifikant schlechteres Überleben für Patienten mit Metastasen über 1cm Größe) und DFS nach Lungenmetastasenresektion (signifikant besseres Überleben für Patienten mit einem DFS > 6 Monate).

Die multivariate Analyse identifizierte das DFS und die Metastasengröße als signifikant prognostische Faktoren im Hinblick auf das Überleben nach Metastasenresektion. Beim Vergleich aller erstmals operierten Patienten mit allen wiederholt operierten ließ sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben nach Lungenmetastasektomie feststellen.

Schlussfolgerung

Die Resektion pulmonaler Metastasen stellt bei adäquater Patientenselektion ein sehr sicheres Verfahren mit geringer Mortalität dar, sowohl für Patienten mit erstmals aufgetretenen Lungenmetastasen als auch für Patienten mit rezidivierenden Ereignissen. Als geeignet für einen solchen Eingriff gelten Patienten mit einer geringen Anzahl von pulmonalen Metastasen mit Aussicht auf eine R0 – Resektion, kontrolliertem Primärtumor sowie keinen oder ebenfalls gut kontrollierbaren extrathorakalen Metastasen. Günstig sind Primärentitäten, welche an sich eine gute Prognose erwarten lassen, ein geringer Durchmesser der Metastase(n) und ein fehlender hilärer sowie mediastinaler Lymphknotenbefall. Bei der Indikationsstellung für eine wiederholte Resektion sollte des Weiteren noch die Länge des DFS nach der/n vorherigen Operation(en) in die Entscheidung miteinbezogen werden.

Als Fazit der Arbeit kann man festhalten, dass bei adäquater Patientenselektion der Schritt in die moderne Tumor – und Metastasenchirurgie mit Sicherheit keine Vergeudung von Ressourcen, sondern vielmehr ein vielsprechender, kurativer Ansatz im Rahmen einer multimodalen Tumorthherapie ist.

6. Literatur

1. Hornbech K, Ravn J, Steinbruchel DA: Current status of pulmonary metastasectomy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011, 39(6):955-962.
2. Iida T, Nomori H, Shiba M, Nakajima J, Okumura S, Horio H, Matsuguma H, Ikeda N, Yoshino I, Ozeki Y *et al*: Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Annals of surgery* 2013, 257(6):1059-1064.
3. Jaklitsch MT, Salgia R, Mery CM, Burt BM: Surgical resection of pulmonary metastases: Benefits; indications; preoperative evaluation and techniques. In: UpToDate UpToDate, Waltham, MA; 2012.
4. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K: Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology* 2005, 10(2):81-85.
5. Meimarakis G, Angele M, Staehler M, Clevert DA, Crispin A, Ruttinger D, Lohe F, Preissler G, Hatz RA, Winter H: Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases. *American journal of surgery* 2011, 202(2):158-167.
6. Meimarakis G, Ruttinger D, Stemmler J, Crispin A, Weidenhagen R, Angele M, Fertmann J, Hatz RA, Winter H: Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. *The Annals of thoracic surgery* 2013, 95(4):1170-1180.
7. Meimarakis G, Spelsberg F, Angele M, Preissler G, Fertmann J, Crispin A, Reu S, Kalaitzis N, Stemmler M, Giessen C *et al*: Resection of pulmonary metastases from colon and rectal cancer: factors to predict survival differ regarding to the origin of the primary tumor. *Annals of surgical oncology* 2014, 21(8):2563-2572.

8. Pawelczyk K, Marciniak M, Blasiak P, Rzechonek A: Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of pulmonary metastases. *Contemporary oncology* 2015, 19(5):378-384.
9. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H: Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003, 126(3):732-739.
10. Committee: W, Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H *et al*: Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997, 113(1):37-49.
11. Mineo TC, Ambrogi V: Lung metastasectomy: an experience-based therapeutic option. *Annals of translational medicine* 2015, 3(14):194.
12. Jaklitsch MT, Salgia R: Surgical resection of pulmonary metastases: Outcomes by Histology. In: UpToDate UpToDate, Waltham, MA; 2012.
13. Hachimaru A, Maeda R, Suda T, Takagi Y: Repeat pulmonary resection for recurrent lung metastases from colorectal cancer: an analysis of prognostic factors. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2016.
14. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, Nishimura K, Kodama K: Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011, 39(2):167-172.

15. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K: Kompendium Internistische Onkologie -Standards in Diagnostik und Therapie, vol. 1: Springer, Berlin 2006.
16. Vogt-Moykopf I, Meyer G, Merkle NM, Bulzebruck H, Langsdorf M: Late results of surgical treatment of pulmonary metastases. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 1986, 34 Spec No 2:143-148.
17. Villeneuve PJ, Sundaresan RS: Surgical management of colorectal lung metastasis. *Clinics in colon and rectal surgery* 2009, 22(4):233-241.
18. Alexander J, Haight C: Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1947, 85(2):129-146.
19. Kelly CR, Langston HT: The treatment of metastatic pulmonary malignancy. *The Journal of thoracic surgery* 1956, 31(3):298-315.
20. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM: The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol* 2001, 10(1-2):35-42.
21. Heinzerling J, Timmerman R: Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic lung tumors. In: UpToDate: UpToDate, Waltham, MA; 2012.
22. Hassan I: Lung Metastases Imaging *Medscape* 2011.
23. Heinzer H, Huland E, Huland H: [Treatment of metastatic renal cell carcinoma. Value of immunotherapy compared with surgery of metastases]. *Der Urologe Ausg A* 2000, 39(4):356-361.
24. Herold G, Mitarbeiter u: Innere Medizin 2011: Arzt und Information; 2011.
25. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, Yoo HH, Schwartz LH, Panicek DM: Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. *Radiology* 1999, 213(1):277-282.

26. Mandel J, Stark P: Differential diagnosis and evaluation of multiple pulmonary nodules. In: UpToDate: UpToDate, Waltham, MA; 2012.
27. Cho JH, Kim S, Namgung M, Choi YS, Kim HK, Zo JI, Shim YM, Kim J: The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer. *World journal of surgical oncology* 2015, 13:222.
28. Edlich RF, Shea MA, Foker JE, Grondin C, Castaneda AR, Varco RL: A review of 26 years' experience with pulmonary resection for metastatic cancer. *Diseases of the chest* 1966, 49(6):587-594.
29. Gonzalez M, Gervaz P: Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 2015, 11(2 Suppl):31-33.
30. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H: Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *The Annals of thoracic surgery* 2002, 73(4):1082-1087.
31. Sponholz S, Bolukbas S, Schirren M, Oguzhan S, Kudelin N, Schirren J: [Liver and lung metastases of colorectal cancer : Long-term survival and prognostic factors]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen* 2016, 87(2):151-156.
32. Wilking N, Petrelli NJ, Herrera L, Regal AM, Mittelman A: Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. *Diseases of the colon and rectum* 1985, 28(8):562-564.
33. Javed MA, Sheel AR, Sheikh AA, Page RD, Rooney PS: Size of metastatic deposits affects prognosis in patients undergoing pulmonary metastectomy for colorectal cancer. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2014, 96(1):32-36.

34. Mauro Rossi B, Lopes A, Paulo Kowalski L, de Oliveira Regazzini RC: Prognostic factors in 291 patients with pulmonary metastases submitted to thoracotomy. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 1995, 113(3):910-916.
35. Murthy SC, Kim K, Rice TW, Rajeswaran J, Bukowski R, DeCamp MM, Blackstone EH: Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *The Annals of thoracic surgery* 2005, 79(3):996-1003.
36. Osoegawa A, Kometani T, Fukuyama S, Hirai F, Seto T, Sugio K, Ichinose Y: Prognostic Factors for Survival after Resection of Pulmonary Metastases from Colorectal Carcinoma. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 2016, 22(1):6-11.
37. Robert JH, Ambrogi V, Mermillod B, Dahabreh D, Goldstraw P: Factors influencing long-term survival after lung metastasectomy. *The Annals of thoracic surgery* 1997, 63(3):777-784.
38. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, Sasaki M, Suzuki H, Takao H, Nakade M: Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2002, 124(5):1007-1013.
39. Vogt-Moykopf I, Bulzebruck H, Merkle NM, Probst G: Results of surgical treatment of pulmonary metastases. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1988, 2(4):224-232.
40. Veronesi G, Petrella F, Leo F, Solli P, Maissonneuve P, Galetta D, Gasparri R, Pelosi G, De Pas T, Spaggiari L: Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007, 133(4):967-972.

41. Winter H, Meimarakis G, Angele MK, Hummel M, Staehler M, Hoffmann RT, Hatz RA, Lohe F: Tumor infiltrated hilar and mediastinal lymph nodes are an independent prognostic factor for decreased survival after pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 2010, 184(5):1888-1894.
42. Limmer S, Oevermann E, Killaitis C, Kujath P, Hoffmann M, Bruch HP: Sequential surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 2010, 395(8):1129-1138.
43. Osei-Agyemang T, Ploenes T, Passlick B: [Pulmonary metastasectomy: indication and technique]. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2012, 137(3):234-241.
44. Todd TR: The surgical treatment of pulmonary metastases. *Chest* 1997, 112(4 Suppl):287S-290S.
45. Baier B, Kern A, Kaderali L, Bis B, Koschel D, Rolle A: Retrospective survival analysis of 237 consecutive patients with multiple pulmonary metastases from advanced renal cell carcinoma exclusively resected by a 1318-nm laser. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2015, 21(2):211-217.
46. Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K: Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up. *Cancer* 1989, 64(7):1418-1421.
47. Zink S, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K: Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2001, 19(6):908-913.
48. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT: The Surgical Treatment of Metastatic Tumors in the Lungs. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1965, 49:357-363.

49. Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H: Surgical intervention for pulmonary metastases. *Deutsches Arzteblatt international* 2012, 109(40):645-651.
50. Jauch KW, Mutschler W, Hoffmann JN, Kanz KG: Chirurgie Basisweiterbildung 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2013.
51. Hachenberg T, Welte T, Fischer S: Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2010.
52. Schmid C: Tipps und Tricks für den Herz- und Thoraxchirurgen – Problemlösungen von A-Z. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2005.
53. Sheski FD: An overview of medical thoracoscopy. In: UpToDate: UpToDate, Waltham, MA; 2012.
54. Bauch J, Betzler M, Lobenhoffer P: Chirurgie upgrade 2004, Weiter und Fortbildung;. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2004.
55. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Richard M, Baier B: Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2006, 131(6):1236-1242.
56. Loehe F, Kobinger S, Hatz RA, Helmberger T, Loehrs U, Fuerst H: Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *The Annals of thoracic surgery* 2001, 72(1):225-229.
57. Dupuy DE: Radiofrequency ablation of lung tumors. In: UpToDate: UpToDate, Waltham, MA; 2012.
58. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T: Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 2000, 217(3):633-646.

59. Chua TC, Sarkar A, Saxena A, Glenn D, Zhao J, Morris DL: Long-term outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: an open-labeled prospective trial of 148 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010, 21(10):2017-2022.
60. Pennathur A, Abbas G, Qureshi I, Schuchert MJ, Wang Y, Gilbert S, Landreneau RJ, Luketich JD: Radiofrequency ablation for the treatment of pulmonary metastases. *The Annals of thoracic surgery* 2009, 87(4):1030-1036; discussion 1036-1039.
61. Moore W, Bilfinger TV: Cryoablation of lung tumors. In: *UpToDate: UpToDate*, Waltham, MA; 2012.
62. Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z: Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: initial experience with more than 200 procedures. *Radiology* 2005, 235(1):289-298.
63. Janssen S, Kasmann L, Rudat V, Rades D: Stereotactic Body Radiotherapy Provides Excellent Long-Term Local Control of Very Few Lung Metastases. *In vivo* 2016, 30(2):155-157.
64. Milano MT, Philip A, Okunieff P: Analysis of patients with oligometastases undergoing two or more curative-intent stereotactic radiotherapy courses. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009, 73(3):832-837.
65. Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, Okunieff P: A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 2008, 112(3):650-658.
66. Migliore M, Criscione A, Calvo D, Privitera G, Spatola C, Parra ES, Palmucci S, Ciancio N, Cajozzo M, Di Maria G: Wider implications of video-assisted thoracic surgery versus open approach for lung metastasectomy. *Future Oncol* 2015, 11(2 Suppl):25-29.

67. Greenwood A, West D: Is a thoracotomy rather than thoracoscopic resection associated with improved survival after pulmonary metastasectomy? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2013, 17(4):720-724.
68. Osei-Agyemang T, Palade E, Haderthauer J, Ploenes T, Yaneva V, Passlick B: [Pulmonary metastasectomy: an analysis of technical and oncological outcomes in 301 patients with a focus on laser resection]. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2013, 138 Suppl 1:S45-51.
69. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Nofroni I: The value of the Nd:YAG laser for the surgery of lung metastases in a randomized trial. *Chest* 1998, 113(5):1402-1407.
70. Park JS, Kim HK, Choi YS, Kim K, Shim YM, Jo J, Lee WY, Chun HK, Park YS, Kang WK *et al*: Outcomes after repeated resection for recurrent pulmonary metastases from colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010, 21(6):1285-1289.
71. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Krebs B, Stamatis G: Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *The Annals of thoracic surgery* 2007, 84(1):203-210.
72. Bolukbas S, Sponholz S, Kudelin N, Eberlein M, Schirren J: Risk factors for lymph node metastases and prognosticators of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *The Annals of thoracic surgery* 2014, 97(6):1926-1932.
73. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H: Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *The Annals of thoracic surgery* 2006, 81(2):448-454.
74. Bolukbas S, Kudelin N, Eberlein M, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J: The influence of the primary tumor on the long-term results of pulmonary metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2012, 60(6):390-397.

75. Hornbech K, Ravn J, Steinbruchel DA: Outcome after pulmonary metastasectomy: analysis of 5 years consecutive surgical resections 2002-2006. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011, 6(10):1733-1740.
76. Glen P, Jamieson NB, McMillan DC, Carter R, Imrie CW, McKay CJ: Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable pancreatic cancer. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology* 2006, 6(5):450-453.
77. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K: Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Annals of surgery* 2007, 246(6):1047-1051.
78. Nozoe T, Iguchi T, Egashira A, Adachi E, Matsukuma A, Ezaki T: Significance of modified Glasgow prognostic score as a useful indicator for prognosis of patients with gastric carcinoma. *American journal of surgery* 2011, 201(2):186-191.
79. Kobayashi S, Karube Y, Nishihira M, Inoue T, Araki O, Sado T, Chida M: Usefulness of Inflammation-Based Prognostic Score in Patients Undergoing Lung Metastasectomy for Colorectal Carcinoma. *World journal of surgery* 2016.
80. Ghanim B, Schweiger T, Jedamzik J, Glueck O, Glogner C, Lang G, Klepetko W, Hoetzenecker K: Elevated inflammatory parameters and inflammation scores are associated with poor prognosis in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2015, 21(5):616-623.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
<	kleiner
>	größer
≤	kleiner – gleich
≥	größer – gleich
CI	Confidence interval
CRC	kolorektales Karzinom
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie/Computertomogramm
DFI	Disease – free – intervall
DFS	Disease – free – survival
KH	Krankenhaus
kHz	Kilohertz
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall survival
PET	Positronen – Emissions – Tomographie
PFS	Progression – free – survival
PT	Primärtumor
RFA	Radiofrequenzablation
RCC	Nierenzellkarzinom
SBRT	Stereotactic body radiation therapy
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
TTP	Time – to – progression
u.a.	unter anderem/n
UICC	Union for International Cancer Control
VATS	Video – assisted thoracic surgery
vs.	versus

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der Todesursachen.....	18
Tabelle 2: Primärtumor – spezifische Charakteristika.....	21
Tabelle 3: Metastasen – spezifische Charakteristika.....	22
Tabelle 4: Operations – spezifische Charakteristika	24
Tabelle 5: Adjuvante und neoadjuvante Maßnahmen.....	25
Tabelle 6: Systemische Therapie im Detail.....	25
Tabelle 7: Zusammenfassung der prognostisch signifikanten Faktoren in Bezug auf das Überleben seit Erstdiagnose des Primärtumors.....	27
Tabelle 8: Potentiell prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Auswertung der primärtumor – spezifischen Parameter.....	29
Tabelle 9: Potentiell prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Auswertung der präoperativen Parameter	35
Tabelle 10: Potentiell prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Auswertung der operativen Parameter.....	36
Tabelle 11: Potentiell prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Auswertung der postoperativen Parameter	37
Tabelle 12: Zusammenfassung der prognostisch signifikanten Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Primärtumor – spezifische Parameter.....	38
Tabelle 13: Zusammenfassung der prognostisch signifikanten Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie: Metastasen – und Operations – spezifische Parameter	38
Tabelle 14: Multivariate Analyse	39

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtüberleben nach Lungenmetastasektomie	19
Abbildung 2: Histologie der Primärtumoren	20
Abbildung 3: Überleben seit Erstdiagnose des Primärtumors in Abhängigkeit von der Entität des Primärtumors	26
Abbildung 4: Überleben seit Erstdiagnose des Primärtumors in Abhängigkeit vom Metastasenstatus bei Erstdiagnose des Primärtumors.....	27
Abbildung 5: Überleben nach Lungenmetastasektomie in Abhängigkeit von der Entität des Primärtumors	28
Abbildung 6: Überleben in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl (singulär vs. multiple)	30
Abbildung 7: Überleben in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl (≤ 2 vs. > 2).....	30
Abbildung 8: Überleben in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl (≤ 3 vs. > 3).....	30
Abbildung 9: Überleben in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl (≤ 4 vs. > 4).....	30
Abbildung 10: Überleben in Abhängigkeit vom Durchmesser der größten Lungenmetastase ($< 1\text{cm}$ vs. $> 1\text{cm}$)	31
Abbildung 11: Überleben in Abhängigkeit vom Durchmesser der größten Lungenmetastase ($< 2\text{cm}$ vs. $> 2\text{cm}$)	31
Abbildung 12: Überleben in Abhängigkeit vom Durchmesser der größten Lungenmetastase	31
Abbildung 13: Überleben in Abhängigkeit vom Remissionsstatus nach Lungenmetastasektomie	32
Abbildung 14: Überleben in Abhängigkeit vom DFS.....	33
Abbildung 15: Überleben in Abhängigkeit von der „Operationsnummer“	34
Abbildung 16: Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen Risikofaktoren	41

7.4 Danksagung

Für das Ermöglichen dieser Arbeit gebührt Prof. Dr. Dr. med. Rudolf A. Hatz, FACS, als meinem Betreuer in München großer Dank. Ich habe Ihre Bereitschaft, mich bei dieser Arbeit zu unterstützen, sehr geschätzt und bedanke mich herzlich für die investierte Zeit und Ihre umfassende Betreuung in fachlichen sowie organisatorischen Belangen!

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Michael Lindner, leitendem Oberarzt der Thoraxchirurgie München – Gauting, bedanken, der mir bei der Erstellung und Korrektur der Dissertation eine große Stütze war.

Großen Dank schulde ich Prim. Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann für die Einführung in die Methodik und die fortlaufende Betreuung dieser Arbeit in Linz. Ich bedanke mich für das stete Interesse am Fortgang dieser Studie und die unermüdliche Geduld, mit der du mir bei statistischen, aber auch inhaltlichen und strukturellen Problemen rund um die Uhr mit Rat und Tat zur Seite gestanden bist.

Für die treue Unterstützung und die geopferten Stunden bedanke ich mich außerdem bei Univ. Doz. Dr. Florian Tomaselli. Ich habe die Verlässlichkeit und Promptheit deiner Rückmeldungen und dein chirurgisches Fachwissen sehr geschätzt und bedanke mich herzlich für dein Vertrauen und die gute Zusammenarbeit in Linz!

Bedanken möchte ich mich nicht zuletzt bei meiner Familie für ihre immerwährende liebevolle Unterstützung in allen Belangen. Besonders will ich mich bei meinen Eltern bedanken, die meine Arbeit durch neue Ideen, Anregungen und konstruktive Kritik bereichert haben und mir mit ihrer Motivation und Zielstrebigkeit immer ein Vorbild waren.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Mag. Christian Mooslechner bedanken, welcher sich bereit erklärt hat, meine Arbeit Korrektur zu lesen und stets mit Verbesserungsvorschlägen und Formulierungshilfen zur Stelle war.

Eidesstattliche Versicherung

Kröpl, Cornelia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Die Bedeutung der pulmonalen Metastasenresektion im Rahmen einer multimodalen Tumorbehandlung
Eine retrospektive Analyse zur Identifikation prognostischer Faktoren für eine adäquate
Patientenselektion**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Linz, 5.11.2016

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand