
I. Vogt-Moykopf, P. Drings (Hrsg.)

Thoraxchirurgie

Stand und Ausblick



Steinkopff Verlag Darmstadt

Anschrift der Herausgeber:
Prof. Dr. med. I. Vogt-Moykopf
Prof. Dr. med. P. Drings
Thoraxklinik der LVA Baden
Amalienstraße 5
D-69259 Heidelberg

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Thoraxchirurgie: Stand und Ausblick / I. Vogt-Moykopf; P. Drings (Hrsg.). –
Darmstadt: Steinkopff, 1993

ISBN-13: 978-3-642-72502-9

e-ISBN-13: 978-3-642-72501-2

DOI: 10.1007/978-3-642-72501-2

NE: Vogt-Moykopf, Ingolf [Hrsg.]

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrages, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der Fassung vom 24. Juni 1985 zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Copyright © 1993 by Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, GmbH & Co. KG Darmstadt
Verlagsredaktion: Jens Fabry – Herstellung: Heinz J. Schäfer

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Veröffentlichung berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Gesamtherstellung: Vereinigte Buchdruckereien A. Sandmaier & Sohn, Bad Buchau
Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

Im Jahre 1989 veranstalteten wir anlässlich des 10jährigen Bestehens der Onkologischen Abteilung an der Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach ein speziell onkologisches Symposium, in dem der jetzige Leistungsstandard vor dem historischen Hintergrund des Krankenhauses dargestellt wurde.

Der „runde Geburtstag“ des einen Herausgebers im Juni 1991 führte international renommierte Wissenschaftler und Kliniker aus dem In- und Ausland, die der Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach freundschaftlich verbunden sind, zum wissenschaftlichen Gedankenaustausch über die derzeitigen Aufgaben der Thoraxchirurgie in Diagnostik und Therapie zusammen.

Die Vorträge dieses Symposiums bilden die Grundlage für das vorliegende Buch. Es gibt eine Übersicht über den derzeitigen Forschungsstand der Thoraxchirurgie im interdisziplinären Umfeld und skizziert die Anforderungen, die in der Zukunft auf eine Spezialklinik mit starkem thoraxchirurgischen Akzent zukommen werden. Dabei werden auch ausdrücklich berufspolitische Aspekte angesprochen.

Dieses Buch möchte dem Leser die Erkenntnis vermitteln, daß eine moderne und dem Patienten angemessene Therapie nur in einem interdisziplinären Konzept und in ständiger Zusammenarbeit zwischen Klinik und Forschungslaboratorium garantiert werden kann.

Heidelberg, Juni 1993

P. Drings
I. Vogt-Moykopf

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Morphologische Klassifikation bösartiger Lungentumoren Müller, K.-M., B. Brinkmann	1
Wert und Bedeutung pathologisch-anatomischer Befunde für die Thoraxchirurgie Müller, K.-M., K. Junker, A. Stief	23
Der Stellenwert von Tumormarkerbestimmungen in der Diagnostik des malignen Pleuraergusses Ebert, W., A. Schleifer, B. Leichtweis, H. Bülzebruck	37
Gezielte Beeinflussung der T-Zell-Aktivierung: neue Perspektiven für die Transplantationsmedizin Meurer, S.	55
Präoperative Funktionsdiagnostik im Grenzbereich thoraxchirurgischer Eingriffe – der Risikopatient Schulz, V., R. Bopp, D. Branscheid, H. Bülzebruck, U. Gehling, M. Jackowski, M. Wiebel	61
Moderne Beatmungstechniken in der Thoraxchirurgie Wiedemann, K., M. Layer	77
Progress with Staging and Chemotherapy in Lung Cancer Spiro, S. G.	89
Die interdisziplinäre Therapie von Lungenmetastasen maligner Tumoren Drings, P., D. Branscheid, H. Bülzebruck, K. Kruschinski, S. Krysa, J. Schirren, I. Vogt-Moykopf	95
Indications for Surgery and Surgical adjuvants in N2 Lung Cancer Martini, N.	111
La Chirurgie du Cancer Bronchique – Aspects Prospectifs Levasseur, Ph., J. F. Regnard	117
Tasks and Prospects of Thoracic Surgery: Personal and Specific National Views Lacquet, L. K.	123
Aufgaben und Zukunftsaspekte der Thoraxchirurgie Vogt-Moykopf, I., S. Krysa, J. Schirren	129
	VII

Morphologische Klassifikation bösartiger Lungentumoren*

K.-M. Müller und B. Brinkmann

Institut für Pathologie an den Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten
„Bergmannsheil“ Bochum – Universitätsklinik

Der Kliniker erwartet vom Pathologen bei einem Lungentumor eine möglichst kurz gefaßte formelartige Diagnose, um sein therapeutisches Konzept danach auszurichten. International abgestimmt hat sich die Klassifikation bösartiger Lungentumoren nach einer von Pathologen vorgeschlagenen Klassifikation zunächst bewährt.

Diese letztmalig 1979 revidierte WHO-Klassifikation basiert vereinbarungsgemäß auf rein lichtmikroskopischen Untersuchungsbefunden. Bei der gruppenweisen Zuordnung eines bösartigen Lungentumors dürfen aber die folgenden wesentlichen Gesichtspunkte nicht vernachlässigt werden:

1. Das für Patienten und Therapie entscheidende Urteil des Pathologen basiert in der Regel auf der Bewertung einer nur 1–3 mm im Durchmesser großen Gewebeprobe, ggf. auch nur zytologischen Präparaten vom Rand eines fast immer bereits mehrere cm messenden Tumors.
2. Morphometrische, elektronenoptische, immunhistochemische, biochemische und molekulargenetische Untersuchungen der letzten 10 Jahre haben eindeutig gezeigt, daß bei den bösartigen Lungentumoren eine vergleichsweise sehr große Tumorerogenität vorliegt.
3. Die Klassifikation mit möglicherweise zusätzlich verlangtem Tumor-Grading eines bösartigen Lungentumors aus einer kleinen Biopsie kann heute nur noch als ein sehr grober Einzelparameter für die Bildung von vergleichbaren Tumorgruppen sein.

Die kommenden Jahre werden zeigen, welche kalkulierbaren, regelmäßigen methodischen Ergänzungen der lichtmikroskopischen Untersuchungen zur qualifizierteren Diagnostik der häufigen Lungentumoren (Abb. 1) beitragen können. Diese „neue Klassifikation“ wird aber nur unter Berücksichtigung klinisch-chemischer Meßwerte und reproduzierbarer Krankheitsverläufe und Ergebnisse der Therapiestudien möglich sein.

Klar geworden ist, daß das „Fiasko der Klassifikation bösartiger Lungentumoren“ [39, 49] nicht in der mangelhaften Absprache der Pathologen, sondern durch die immer deutlicher werdende, kaum geahnte Tumorerogenität begründet ist. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt bleibt uns also nur die Charakterisierung verschiedenartiger Gruppen bösartiger Lungentumoren nach der noch allgemein akzeptierten WHO-Klassifikation auf lichtmikroskopischer Basis. Die Kernfrage des Klinikers heißt gegenwärtig: „kleinzellig oder nicht-kleinzellig“. Die Gründe liegen in bemerkenswerten medikamentösen Therapieerfolgen beim kleinzelligen Bronchial-

* Mit Unterstützung des Hauptverbandes der Gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V., Bonn-St. Augustin

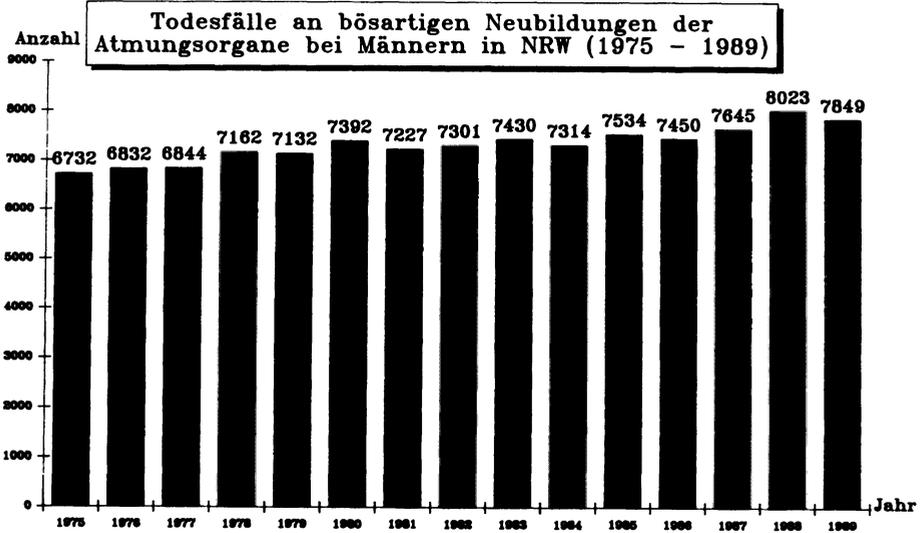
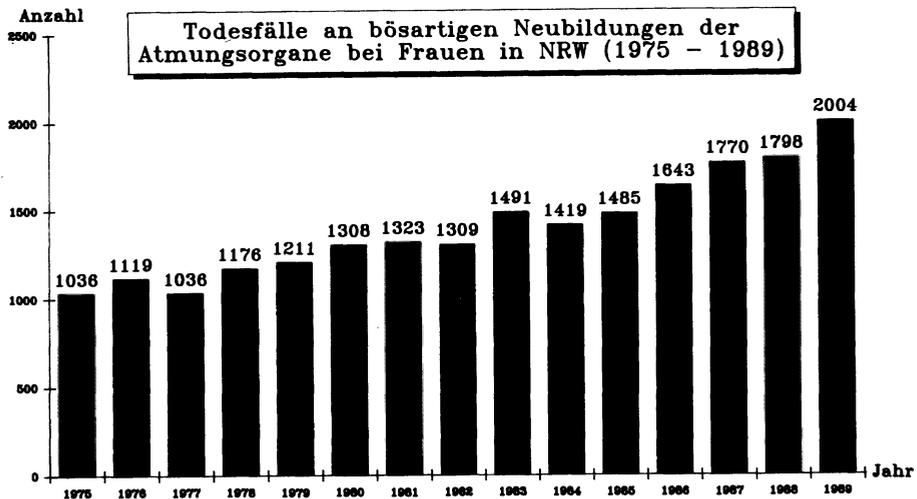
A**B**

Abb. 1. Anzahl der Todesfälle an bösartigen Neubildungen der Atmungsorgane bei Männern (A) und Frauen (B) in Nordrhein-Westfalen (1975-1989)

karzinom. Welche Kriterien des Morphologen rechtfertigen weiterhin die Gruppenbildung? Die morphologischen wesentlichen Kriterien als Basis der Klassifikation phänotypisch unterschiedlicher Tumorbilder führen zu folgenden Charakteristika in den unterscheidbaren Gruppen:

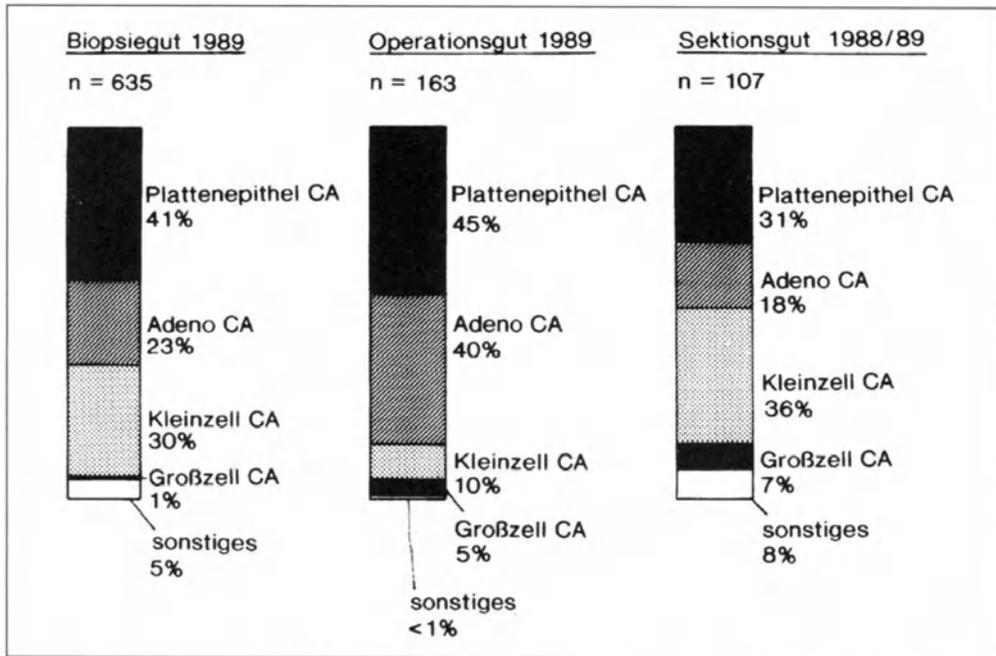


Abb. 2. Unterschiedliche prozentuale Häufigkeiten der führenden histologischen Strukturen von Lungentumoren je nach Selektion des Untersuchungsgutes. Die Ergebnisse in Biopsie- und Operationsgut des Jahres 1989 sind dem Sektionsgut 1988/89 gegenübergestellt. (Untersuchungsgut Institut für Pathologie an den Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten „Bergmannsheil Bochum“)

Kleinzellige Karzinome

Die zur Gruppe kleinzelliger Karzinome zusammengefaßten Tumoren bilden nur bedingt klinisch und pathologisch-anatomisch eine Entität, wobei sowohl nach dem Krankheitsverlauf als auch nach morphologisch faßbaren Kriterien ein besonders hoher Malignitätsgrad, aber auch bemerkenswerte therapeutische Erfolge hervorzuheben sind. Zunehmend häufiger wird die Primärdiagnose nicht in einer Bronchusbiopsie, sondern aus auch ganz ungewöhnlich lokalisierten Metastasen kleinzelliger Bronchialkarzinome gestellt. In die Gruppe der kleinzelligen Karzinome gehören auch sogenannte Mikrokarzinome, die bei bereits ausgedehnter Metastasierung erst nach aufwendiger Präparation am Obduktionstisch entdeckt werden können.

Im eigenen Obduktionsgut von 1989 stehen kleinzellige Karzinome mit 35% an der ersten Stelle der Lungentumoren. Im Biopsiegut ohne Alters- und Geschlechtsdifferenzierung nehmen sie mit 30% die zweite Stelle ein (Abb. 2). Obwohl kleinzellige Karzinome absolut gesehen bei Männern immer noch 3,5mal häufiger als bei Frauen sind, haben diese Tumortypen gegenwärtig als häufigster Lungentumor bei der Frau die führende Position erreicht [29].

Die kleinzelligen Karzinome entwickeln sich bevorzugt in zentralen Lungenabschnitten mit einem manschettentförmigen, peribronchialen und perivasalen Wachstumsmuster (Abb. 3). Lichtmikroskopisch (Abb. 4a) sind sie aus kleinen, nacktkernig erscheinenden, zytoplasmaarmen, lymphozytenähnlichen oder spindeligen Zel-



Abb. 3. Großschnittpräparat eines intramural wachsenden kleinzelligen Karzinoms mit ausgedehnter Lymphangiosis carcinomatosa eines 62jährigen Mannes

len zusammengesetzt [38]. Die histologisch faßbare starke Verschiebung der Kern-plasma-Relation zugunsten der Zellkerne kann auch elektronenoptisch dargestellt werden [2, 11].

Je nach vorherrschender Zellform wird das kleinzellige Karzinom vom oat-cell-type ($\approx 88\%$), [30] und vom intermediate cell-type unterschieden.

Enthält das „oat cell type“-Karzinom auch wesentliche histologische Differenzierungsformen eines Plattenepithelkarzinoms und/oder Adenokarzinoms, spricht man vom „combined oat cell“-Karzinom [u. a. 26].

In 20% von kleinzelligen Karzinomen sind auch plattenepitheliale oder adenoide Anteile entwickelt [16]. Die einzelnen Subtypen des kleinzelligen Karzinoms stellen

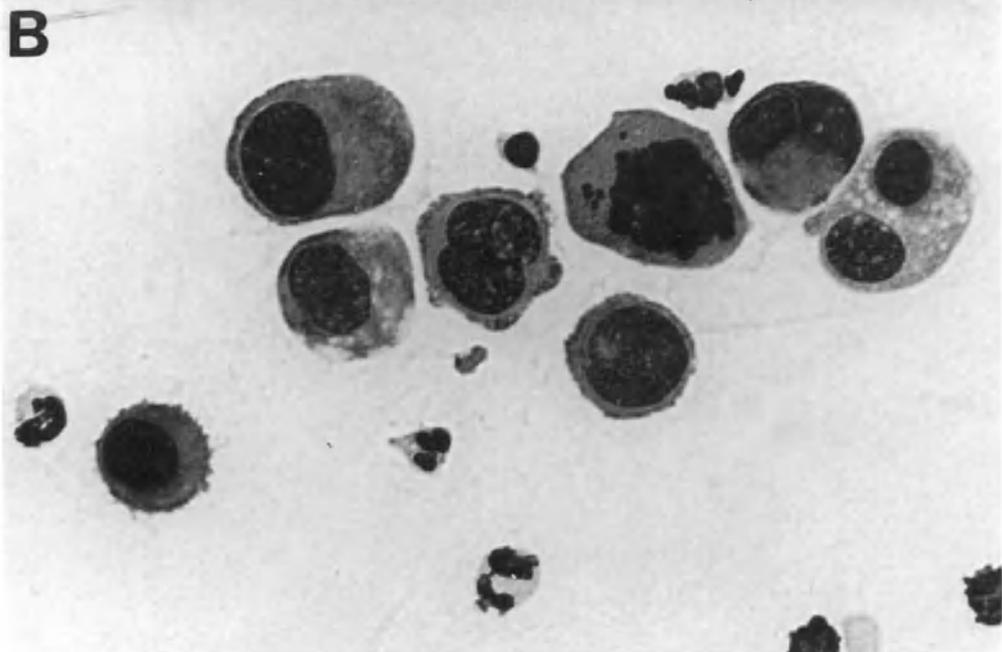
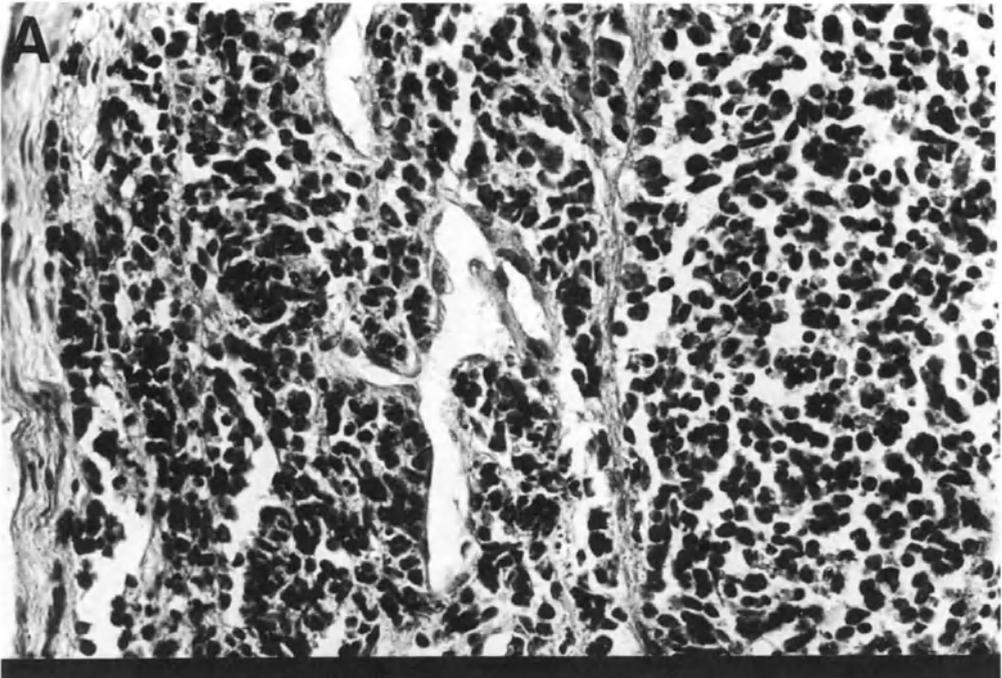


Abb. 4A-B. Kleinzelliges Bronchialkarzinom. **A.** Lichtmikroskopisch besteht der Tumor aus kleinen, relativ gleichförmigen Zellen, die nur einen schmalen Zytoplasmasaum aufweisen (350X). **B.** Zytologisch erscheinen die Zellkerne hyperchromatisch und unregelmäßig. Es finden sich punktförmige „Farbaggreate“ (560X)

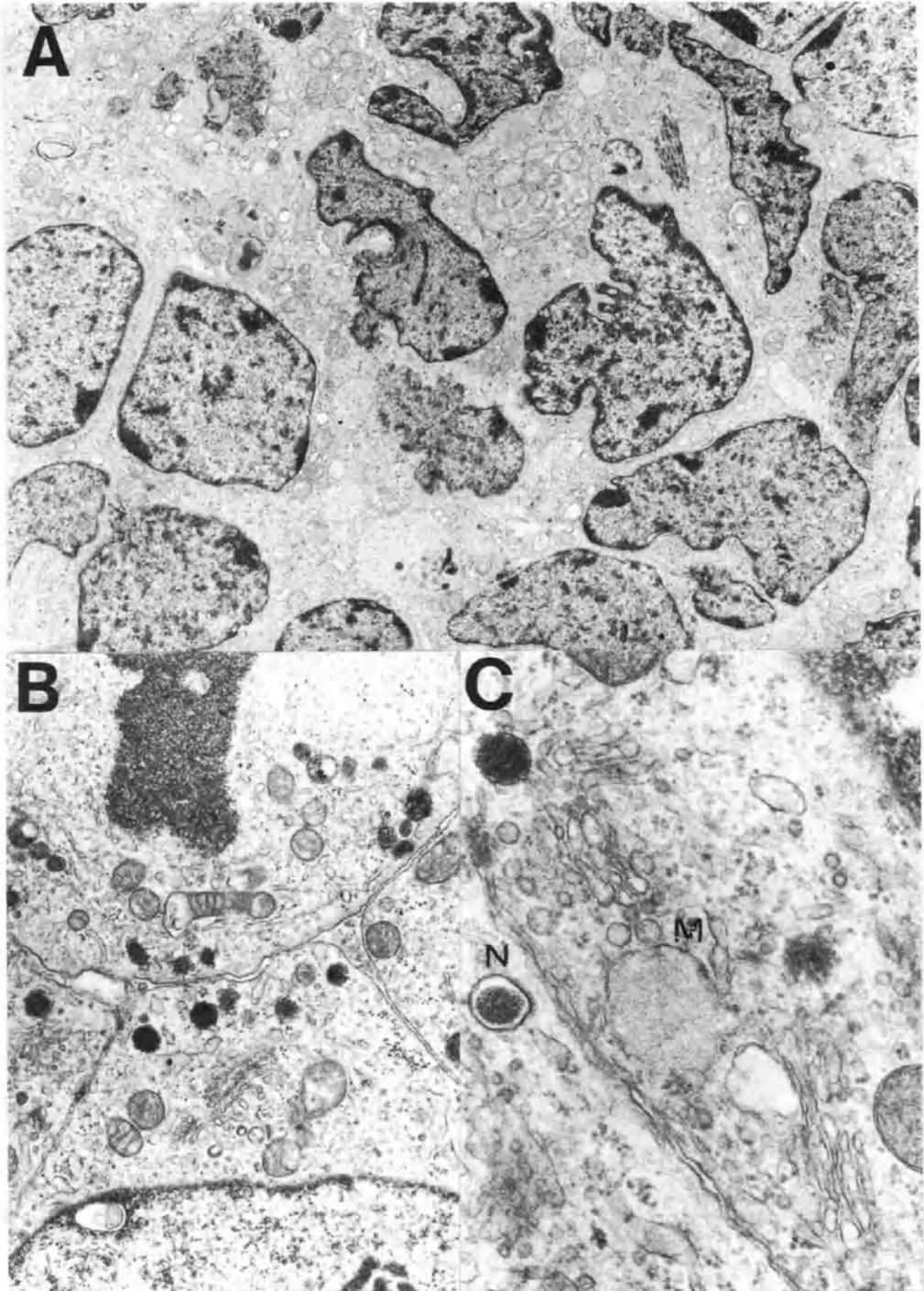


Abb. 5A–C. Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Elektronenmikroskopie. **A.** Übersicht eines kleinzelligen Karzinoms mit polymorphen, vielfach invaginierten, atypischen Zellkernen. Nur schwach entwickeltes Zytoplasma (4800X). **B.** Elektronendichte, Membran-umgebene, neurosekreterische Granula von 100 bis 300 nm Durchmesser im Zytoplasmaanteil von drei Tumorzellen (14 500X). **C.** Amphikrine Zellen in einem kleinzelligen Bronchialkarzinom mit Muzingranula (M) am Rande eines kräftig entwickelten Golgi-Komplexes neben sekretorischen Granula mit 200 nm Durchmesser (N) (38 500X)

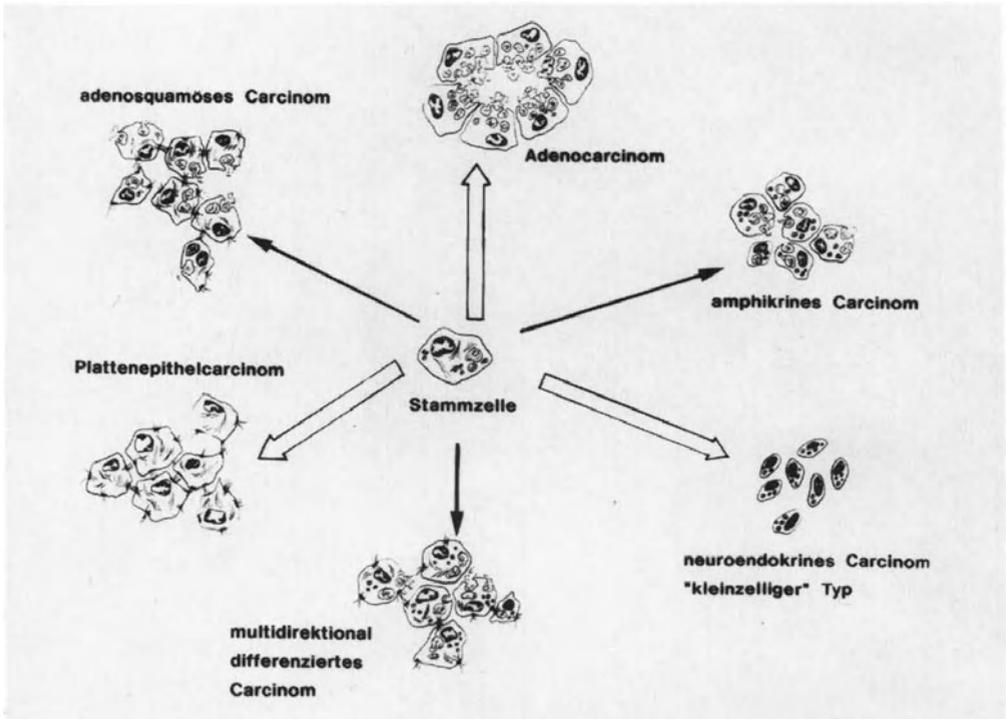


Abb. 6. Schema möglicher histogenetischer Ableitungen von Tumoren lichtmikroskopisch unterschiedlicher phänotypischer Strukturen der Lunge aus einer Stammzelle

aber keine Entität von klinischer Relevanz dar, weder hinsichtlich der Prognose noch einer Therapieentscheidung [3].

Zytologisch sind die Tumorzellen etwa 1,5mal so groß wie Lymphozyten, liegen in lockeren Haufen und haben hyperchromatische unregelmäßige Kerne, meist ohne Nukleolen mit nur einem schmalen Zytoplasmasaum [30, 41]. Der mittlere Zelldurchmesser liegt bei $\approx 9 \mu\text{m}$, der mittlere Kerndurchmesser bei $\approx 6\text{--}8 \mu\text{m}$ [40, 42] (Abb. 4b). Elektronenmikroskopisch zeigen die atypischen Kerne exzentrische Nukleolen sowie marginale Chromatinverdichtungen auf [12, 48].

Immunhistochemische Untersuchungsverfahren haben sich als wertvolle ergänzende Nachweisverfahren zur Charakterisierung bösartiger Lungentumoren erwiesen [8, 22, 37, 44]. Immunhistochemisch können in Zellen kleinzelliger Karzinome hormonähnliche Substanzen parallel zu den Zellen des endokrinen Systems nachgewiesen werden. Elektronenmikroskopisch lassen sich intrazytoplasmatisch neurosekretorischen Granula ähnliche Strukturen darstellen [2, 47]. In 95% der kleinzelligen Karzinome enthalten die Tumorzellen elektronendichte Granula mit einem Durchmesser von 50–300 nm. Biochemische Untersuchungen zeigen, daß NSE (neuronspezifische Enolase) nicht spezifisch für das kleinzellige Karzinom ist, wohl aber im Gegensatz zu nicht kleinzelligen Karzinomen einen signifikanten Unterschied aufweist [9].

Dagegen können aber elektronenmikroskopisch (Abb. 5) sogenannte amphikrine Zellen mit gleichzeitigem Nachweis von neurosekretorischen und Muzingranula ge-

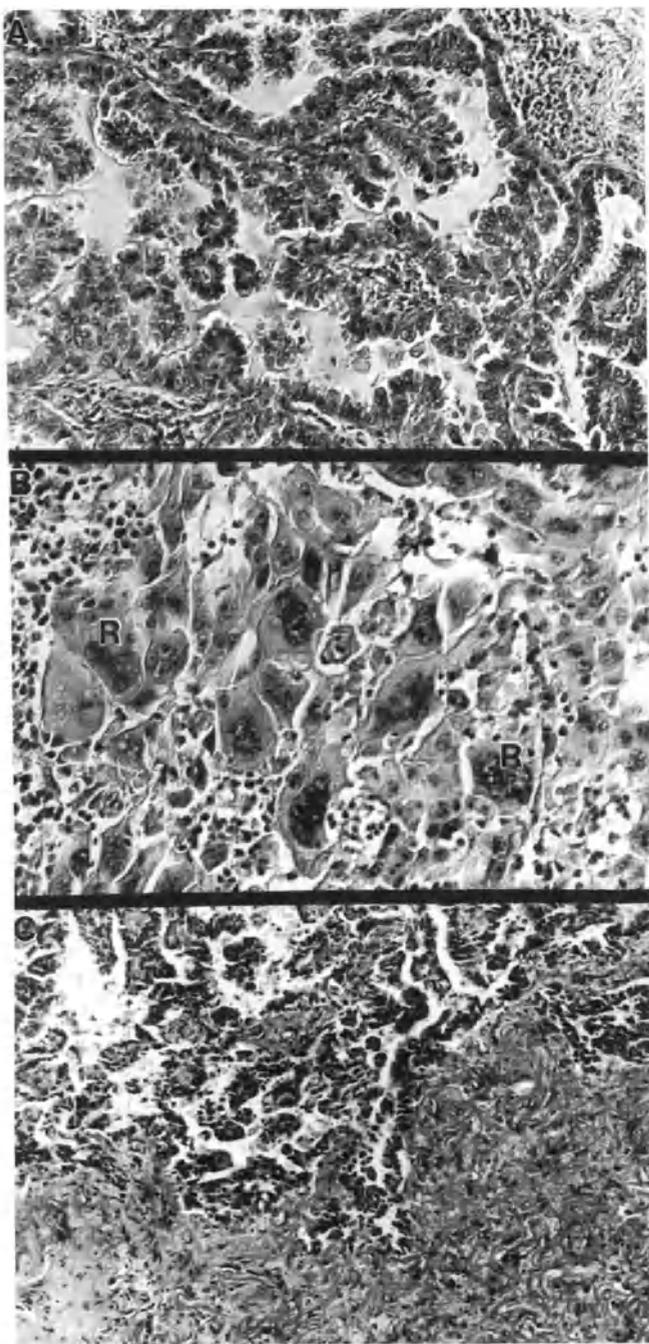


Abb. 7A-C. Adenokarzinom der Lunge. **A.** Papilläres Adenokarzinom mit vorwiegend zottenartigen, papillären Strukturen. Die atypischen Zellkomplexe wölben sich „warzenartig“ in die Lichtung vor (140X). **B.** Zahlreiche Riesenzellen (R) innerhalb eines partiell hellzelligem Adenokarzinoms (220X). **C.** Propagation eines papillären Adenokarzinoms im Randbereich einer hyalin-schwieligen Narbe, sog. Narbenkarzinom (140X)

zeigt werden [21, 41]. Die von diesen Zellen abgeleiteten amphikrinen Karzinome nehmen quasi eine Zwischenstellung zwischen den neuroendokrinen Karzinomen und den Adenokarzinomen ein (Abb. 6).

Die Befunde zeigen histogenetische Beziehungen der kleinzelligen Karzinome zu den endokrinen Zellen vom Kultschitzky-Typ im Bronchialsystem (sog. APUD-

System, amine precursor uptake and decarboxylation-system) auf. Die Abgrenzung der kleinzelligen Karzinome von den Karzinoidtumoren erfolgt auf Grund von Pleomorphie, lokaler und vaskulärer Invasion, Stromafibrose, Mitoserate und Ausmaß der Tumornekrose [55]. Ergänzt man die lichtmikroskopisch erfolgte Klassifikation der Lungentumoren durch elektronenmikroskopische Untersuchungen, so muß in mehr als 30% die ursprüngliche Klassifikation revidiert werden [1].

Die histomorphologische Grading-Skala (G_x - G_4) kann bei kleinzelligen Karzinomen keine Anwendung finden, da sie nicht an ein vergleichbares organoides Spektrum anatomisch regelrechter Strukturen erinnern [43]. Allerdings erlauben zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen bezüglich des Phosphorylierungsgrades der Neurofilamente eine Einschätzung des Malignitätsgrades [33]. Die Untersuchung von Proliferation und Tumorverdopplungszeit des kleinzelligen Karzinoms weisen auf die Bösartigkeit des kleinzelligen Karzinoms hin. Bei der Untersuchung mit Proliferationsmarkern konnte für kleinzellige Karzinome eine Wachstumsfraktion von 50% (Adenokarzinome < als 10%) ermittelt werden [19, 24]. Diese Befunde korrelieren mit einer mittleren Tumorverdopplungszeit von 55 Tagen bei kleinzelligen Karzinomen (Adenokarzinome 183 Tage) bei allerdings großer Streuung innerhalb der einzelnen Tumorgruppen [51]. Diese besonderen tumorbiologischen Parameter des kleinzelligen Karzinoms weisen auf sinnvolle Therapiewege hin (z.B. Chemotherapie oder Bestrahlungstherapie).

Kleinzellige Karzinome weisen unter den epithelialen Lungentumoren die geringsten Stromaanteile mit einem Mittelwert von nur 27% auf, wobei das Ausmaß unabhängig von der TumorgroÙe ist [45]. Das Stroma zeigt eine ungeordnete, teils spinnwebartige Struktur. Daneben finden sich hämatoxyphile GefäÙanomalien als pathognomonisches Stromaphänomen [13]. Sie stellen Anreicherungen von DNS aus nekrotischen Tumorzellen im Bereich der Wandungen fehlerhaft differenzierter BlutgefäÙe des Stromas dar. Das feinnetzige, gut vaskularisierte Stroma ohne gröÙere Vernarbung und die hohe Proliferationskinetik machen die beachtlichen Remissionen bis zur kompletten histologisch belegten Tumorregression nach erfolgter Behandlung verständlich [32].

Daneben erlangen molekular-biologische Aspekte in der Tumorgenese heute eine besondere Bedeutung [27]. 30 und mehr Onkogene wurden bisher beim Menschen identifiziert [17]. Das L-myc- und das N-myc-Onkogen haben besondere Bedeutung für das kleinzellige Karzinom. Exprimieren kleinzellige Tumorzellen vermehrt N-myc mRNA, haben die Patienten eine extrem schlechte Prognose [18]. Auch die Amplifikation des c-myc-Gens ist ein schlechtes prognostisches Zeichen in der Gruppe der kleinzelligen Karzinome [54].

Adenokarzinome

Entsprechend den Beobachtungen in den USA werden auch in eigenen Untersuchungen vermehrt Adenokarzinome der Lungen diagnostiziert. Mit 23% im eigenen Biopsiegut liegen sie hinter den plattenepithelialen und kleinzelligen Karzinomen an 3. Stelle (s. Abb. 2). Fraglich ist hierbei, ob es sich um eine echte Häufigkeitsänderung [53, 25] oder vielmehr aufgrund der aufwendigen Untersuchungsverfahren um das Ergebnis einer differenzierteren histomorphologischen Analyse handelt.

Adenokarzinome entwickeln sich bevorzugt in der Lungenperipherie. Sie sind aus atypischen, drüsenähnlichen Strukturen aufgebaut (Abb. 7a). Histochemisch

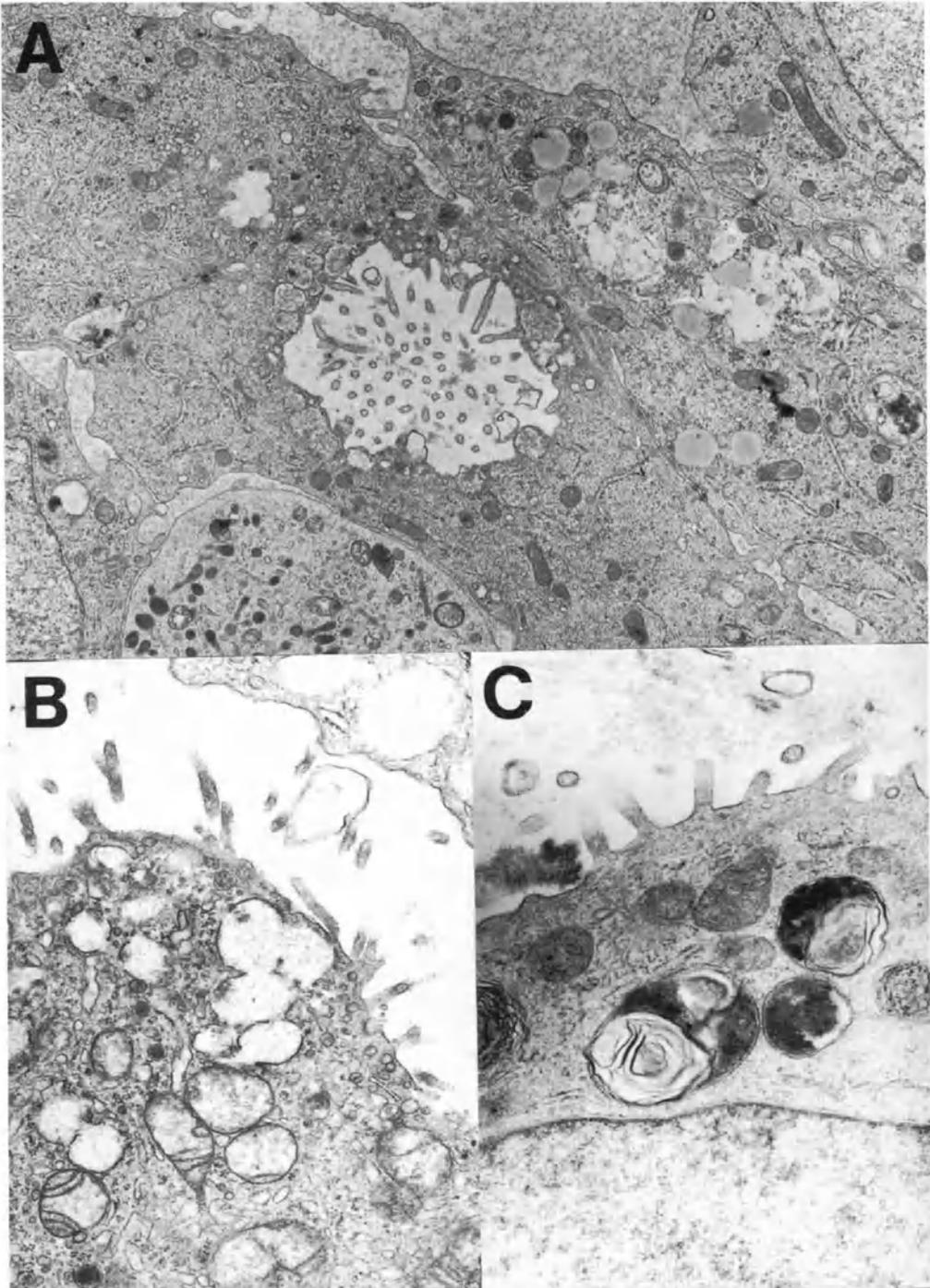


Abb. 8A–C. Adenokarzinom der Lunge. **A.** Intrazytoplasmatischer Alveolus mit Sekretgranula am Rande in einem Adenokarzinom. Mikrovilli und Zytoplasmaprotrusionen an der Zelloberfläche (10 800X). **B.** Amphikrine Zelle in einem Adenokarzinom. Gleichzeitige Expression von Sekretgranula und neurosekretorischen Granula in einer Tumorzelle mit Mikrovilli (19 000X). **C.** Tumorzelle eines Adenokarzinoms mit Zellorganellen eines atypischen Pneumozyten II in einem papillären Adenokarzinom (23 000X)

können in wechselnder Ausprägung Schleimsubstanzen oder Sekretvakuolen in atypischen Epithelzellen nachgewiesen werden. Vereinzelt enthalten Adenokarzinome Psammomkörperchen. In über 50% sind aber in Adenokarzinomen auch herdförmig plattenepitheliale Zellbezirke vorhanden. In noch höherem Prozentsatz werden „entdifferenzierte“ polymorphe Strukturen und Riesenzellen (Abb. 7b) gefunden [45]. Die Ergebnisse bestätigen die schwierige Abgrenzung zwischen hoch malignen Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen [7].

Die mittlere Zellgröße bei den Adenokarzinomen liegt bei $13,2 \pm 2,3 \mu\text{m}$, die mittlere Kerngröße bei $8,5 \pm 1,3 \mu\text{m}$. Nach zytologisch-phänotypischen Atypiekriterien lassen sich die Adenokarzinome in drei Gruppen unterteilen. Bei Korrelation dieser nach zytologischen Gesichtspunkten festgelegten Malignitätsgrade ließen sich diese in einzelnen Studien mit Unterschieden bei den ermittelten Lebenszeiten korrelieren. Patienten der Kategorie niedrig maligner Tumoren haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 87% gegenüber der morphologisch als hoch maligne charakterisierten Gruppe mit nur 30% [34].

Nach der WHO-Klassifikation werden vier Subtypen unterschieden:

1. azinäres Adenokarzinom,
2. papilläres Adenokarzinom,
3. solides schleimbildendes Adenokarzinom und
4. bronchio-alveoläres Karzinom (sog. Alveolarzellkarzinom).

Azinäre Adenokarzinome sind gekennzeichnet durch drüsige atypische Strukturen. Papilläre Karzinome wachsen zottenartig papillär in das Lumen der „Drüse“ bzw. intraalveolär vor. Das solide schleimbildende Adenokarzinom wächst in soliden Zellsträngen. Der Nachweis von zytoplasmatischen Schleimvakuolen zur Abgrenzung von den großzelligen Karzinomen ist unerlässlich. Beim sogenannten Alveolarzellkarzinom sind die vorbestehenden Alveolarwände durch die Tumorzellen tapetenartig ausgekleidet. Differentialdiagnostisch kann die Abgrenzung zur Alveolarkarzinose eines extrapulmonalen Mikrokarzinomes schwierig sein. Als mögliche Ausgangszelle des Alveolarzellkarzinoms werden das Epithel der bronchiolären Endstrecke, die Clarazellen und die Pneumozyten II diskutiert [6].

Die zunächst gesetzten Erwartungen in die Immunhistochemie beziehungsweise der Expression von CEA-assoziierten Tumorstrukturen konnten nicht bestätigt werden. Auch in der Gruppe der Adenokarzinome zeigt sich die Heterogenität der Lungentumoren durch eine inkonstante, qualitativ und quantitativ unterschiedliche Antigenexpression [4, 23, 44]. Eine sichere Abgrenzung zu Metastasen eines primär extrapulmonalen Karzinoms kann stellenweise nicht sicher erfolgen.

Die Prognose der Adenokarzinome ist trotz ihres hohen Differenzierungsgrades und guter Operabilität aufgrund ihrer peripher gelegenen Lokalisation schlecht wegen häufiger hämatogener zerebraler Metastasierung und lokaler Infiltration. Morphologisch findet sich eine frühzeitige Gefäßinvasion mit vaskulär bedingten regressiven Veränderungen. Dies führt häufig zur Fehlinterpretation sogenannter primärer Narbenkarzinome (Abb. 7c). Vor dem Hintergrund versicherungsmedizinischer Fragestellungen hat die Stromareaktion besondere Bedeutung, erweisen sich doch 40–70% aller Narbenkarzinome histologisch als Adenokarzinome [42].

Transmissionselektronenmikroskopisch werden in der epithelialen Tumorzelle mukosekretorische Granula und Sekretvakuolen nachgewiesen (Abb. 8). Daneben findet sich ein gut entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum. Rasterelektronenmikroskopisch können wechselnd zahlreiche Mikrovilli der Zytoplasmamembran belegt werden [11, 48, 52, 35]. Eine Unterteilung in die vier lichtmikroskopisch

unterschiedlichen Subtypen ist jedoch kaum möglich. Bei Adenokarzinomen vom Typ der Clarazellen sind apikale Sekretgranula besonders charakteristisch, Adenokarzinome mit zytoplasmatischen Lamellenkörpern lassen sich in eine histogenetische Reihe der Pneumozyten II einordnen [41]. In Tumoren von Patienten mit relativ langen Überlebenszeiten wurden in den Tumorzellen kleinere Kernflächen, ein geringerer Kernumfang und ein kleineres Nukleolus-Areal nachgewiesen. Hieraus wurden präoperative Prognosefaktoren abgeleitet [31].

Molekularbiologisch haben wahrscheinlich die K-, N- und H-ras-Onkogene besondere Bedeutung bei der Entwicklung bzw. Realisation von Adenokarzinomen [17]. Eine nachgewiesene Aktivierung des K-ras-Onkogens bei einem Drittel der Patienten mit Adenokarzinomen weist nach klinischen Korrelationen auf eine besonders schlechte Prognose hin [50].

Großzellige Karzinome

In der WHO-Klassifikation von 1977 werden großzellige Karzinome noch als eigene Gruppe geführt. Neuere Untersuchungen zeigen immer deutlicher, daß es sich bei großzelligen Karzinomen um Varianten meist von Adeno- seltener von Plattenepithelkarzinomen handelt (Abb. 9). Unterteilt man die großzelligen Karzinome nach dem Parameter der Ausbildung von Interzellularbrücken, so lassen sich die Karzinome in die Gruppe des relativ kompakten Wachstumstyps und in eine Gruppe von einem mehr lockeren Wachstumstyp gliedern. Immunhistochemisch werden mehrere epitheliale Marker ausgeprägt. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen finden sich bei der Ausprägung von Zytoskelettproteinen wie Keratin, dem epithelialen Membranantigen EMA und dem karzinoembryonalen Antigen CEA [28]. Daneben kann in großzelligen Karzinomen eine exokrine und/oder neuroendokrine Differenzierung nachgewiesen werden, wobei Patienten mit einem neuroendokrinen Bautyp des Karzinoms die schlechtere Prognose haben [46].

Plattenepithelkarzinome

Bei relativer Zunahme des Adenokarzinoms in den letzten Jahren führt weiterhin das Plattenepithelkarzinom in der Häufigkeitsskala der histologischen Subtypen des Bronchialkarzinoms (s. Abb. 2). Die Plattenepithelkarzinome entwickeln sich meist als isolierte, knotige Rundherde und zeigen eine bröckelige, gelegentlich körnige, eigenartig trockene Schnittfläche [20]. Oft finden sich in fortgeschrittenen Stadien Tumornekrosen oder ausgedehnte Tumorkavernen (Abb. 10a). Histologisch unterscheidet man hoch differenzierte, mäßiggradig differenzierte und wenig differenzierte Plattenepithelkarzinome, die mit den Symbolen G_1 – G_3 bzw. G_x = (unbestimmbarer Differenzierungsgrad) angegeben werden. Mikroskopisch sind sie aus mehr oder weniger gleichförmigen epidermisähnlichen Epithelkomplexen aufgebaut (Abb. 10c). Teils finden sich typische zwiebelschalenartige Formationen. Vielfach lassen sich vor allem bei Anwendung eines Grünfilters Interzellularbrücken nachweisen. Charakteristisch sind Keratinbestandteile bis hin zur Ausbildung konzentrisch geschichteter Hornperlen (Abb. 10b).

Die mittlere Kerngröße der Tumorzellen von Plattenepithelkarzinomen liegt bei 9 μm , die mittlere Zellgröße bei 14 μm [45]. Das tumorführende Stroma besteht

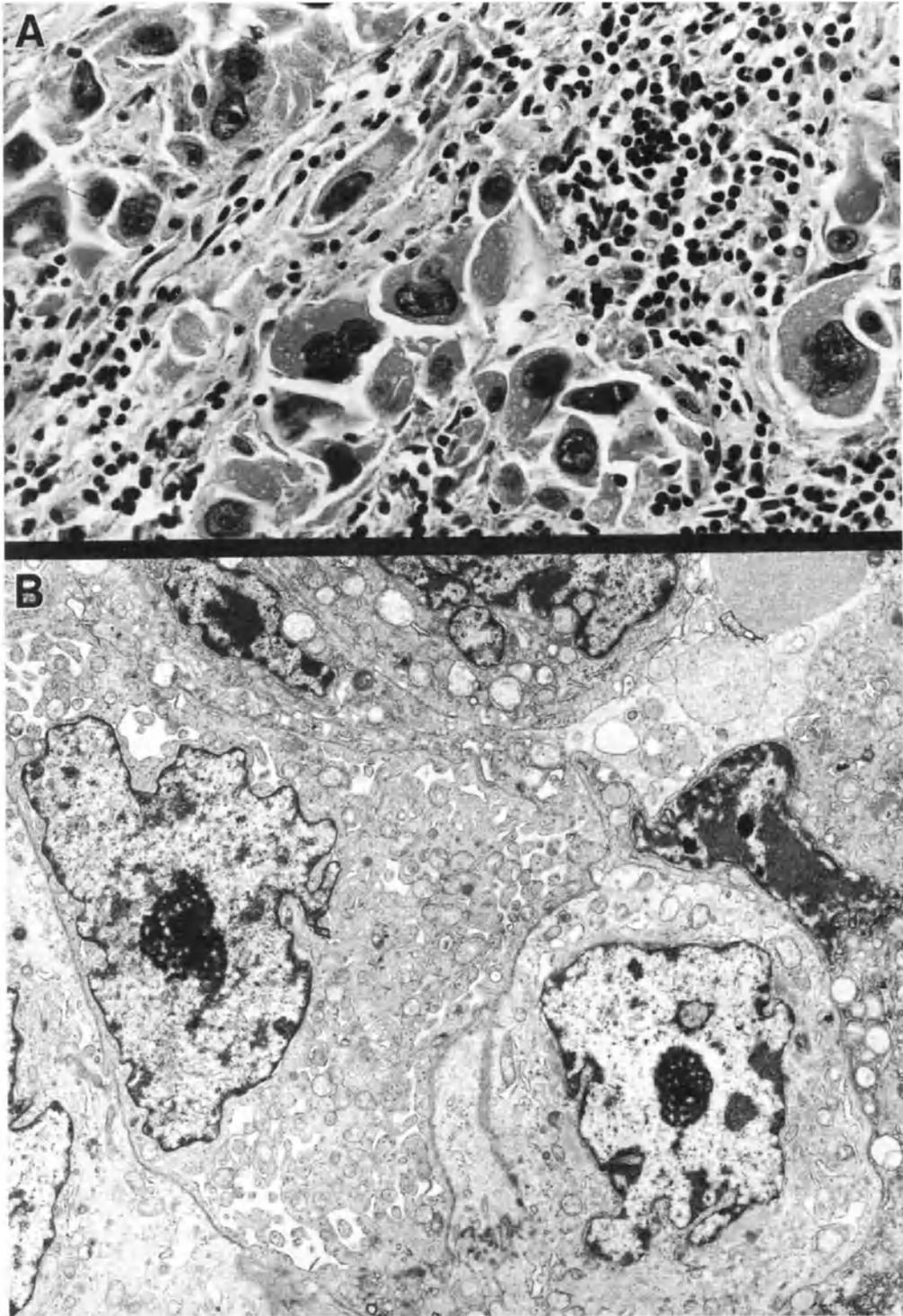


Abb. 9A-B. Großzelliges Karzinom der Lunge. **A.** Großzelliges Karzinom mit atypischen epithelialen Zellen mit großen hyperchromatischen, teils gelappten Zellkernen und reichlich Zytoplasma (350X). **B.** Elektronenmikroskopisch finden sich stark polymorphe große Tumorzellen mit Einfaltungen des Zytoplasmas (4100X)

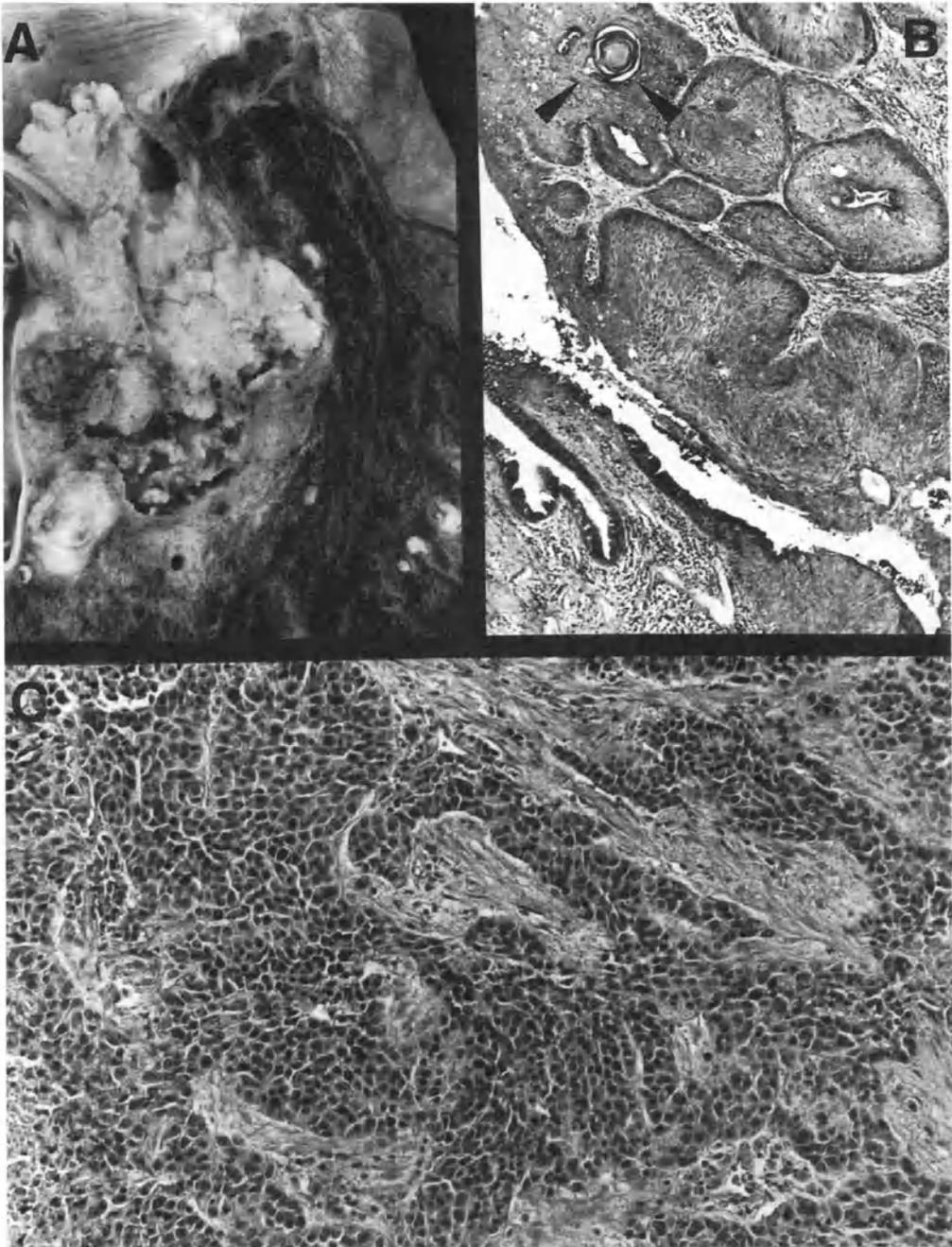


Abb. 10A–C. Plattenepithelkarzinom der Lunge. **A.** Makroskopisch knotig wachsendes verhornendes Plattenepithelkarzinom mit bröckeliger und trockener Schnittfläche. **B.** Charakteristisch sind lichtmikroskopisch Keratinbestandteile bis hin zur Ausbildung konzentrisch geschichteter Hornperlen (►) (56X). **C.** Mikroskopisch ist das Plattenepithelkarzinom aus epidermisähnlichen Epithelkomplexen aufgebaut (140X)

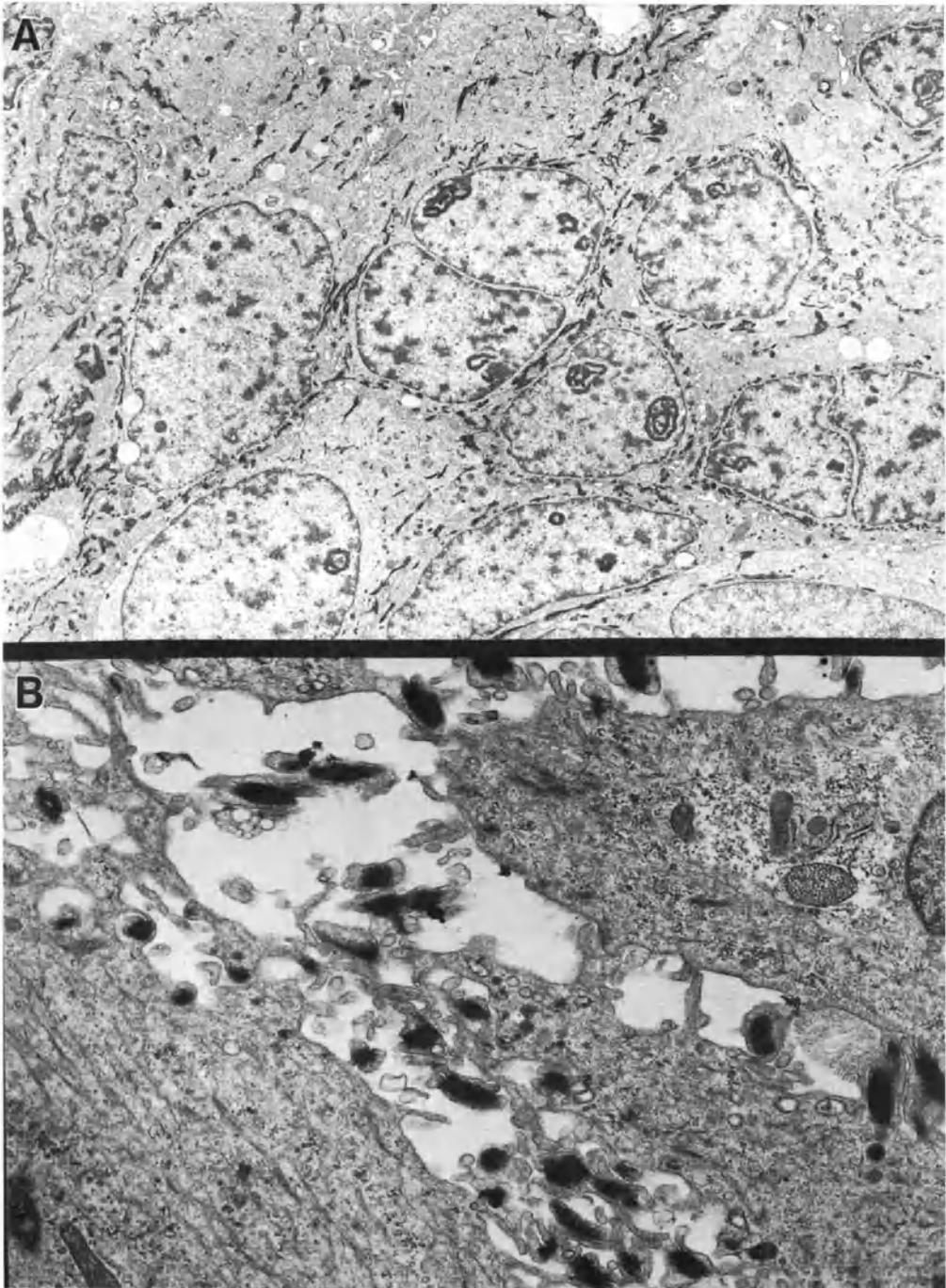


Abb. 11A-C. Plattenepithelkarzinom der Lunge, Elektronenmikroskopie. **A.** Hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom mit polymorphen Zellkernen und gehäuften Nukleolen. Weite Interzellularräume mit atypischen Desmosomen (4000X). **B.** Tonofilamentbündel und atypische Desmosomen (8000X)

vorwiegend aus Kollagen-Typ I und III. Mit der Abnahme des Differenzierungsgrades sinkt der Gehalt an Stroma [14, 15]. Die Expression von Zytoskelettproteinen, Tonofilamenten und Verhornungsstörungen korreliert mit dem Grad der Differenzierung. Immunhistochemisch reagieren alle bronchialen Plattenepithelkarzinome mit Zytokeratin-Antikörpern. Die Dominanz plattenepitheltypischer Keratine (wie CK 5 und 6) ist für alle Plattenepithelkarzinome charakteristisch [36]. Die nur fokale Reaktivität mit Antikörpern für drüsenepitheltypische Keratine weist auf eine Tumorzellheterogenität hin, die jedoch in dieser Weise recht typisch für Plattenepithelkarzinome gerade der Lunge zu sein scheint [37]. Unterscheiden kann man die Plattenepithelkarzinome in verhornende und nicht verhornende Plattenepithelkarzinome. Erstere sind geringer vertreten als die nicht verhornenden [10].

Elektronenmikroskopisch (Abb. 11a) lassen sich Kernatypien und eine verschobene Kern-Plasma-Relation zugunsten der Zellkerne belegen. Die vielfach gelappten Zellkerne enthalten einzelne oder mehrere prominente Nukleoli. Das Chromatin ist unterschiedlich verteilt und liegt sowohl kompakt als auch als marginale Kondensation oder granuläre Aggregation vor. Die Interzellularspalten sind häufig verbreitert, atypisch und werden durch tentakelartige Zytoplasmaausläufer überbrückt (Abb. 11b). Die Kombination von Desmosomen und Tonofilamenten ist ein relativ sicherer submikroskopischer Hinweis auf ein Plattenepithelkarzinom [41].

Als Variante wird in der WHO-Klassifikation von 1977 das spindelzellige Plattenepithelkarzinom geführt. Es ist gekennzeichnet durch das Vorkommen von gleichzeitig atypischen Epithelkomplexen und spindelzelligen Tumorarealen.

Gutartige und semimaligne Lungentumoren

Hamartochondrom

Das Hamartochondrom ist ein gutartiger, oft peripher sitzender Tumor, der eine Größe bis 20 cm erreichen kann. Meist wird das Hamartochondrom als Rundherd in der Thoraxübersichtsaufnahme zufällig diagnostiziert. Zu großen Teilen besteht dieser Tumor aus Knorpelgewebe (Abb. 12a), das von schmalen Septen durchzogen ist. Daneben findet sich in unterschiedlichem Ausmaß Binde-, Fett- und Muskelgewebe (Abb. 12b). Herdförmig können häufig Verkalkungen nachgewiesen werden (Abb. 12c). Die gutartige Geschwulst wird von einer Pseudokapsel umgeben. Die Therapie der Wahl ist, das Hamartochondrom aus dieser Kapsel herauszuschälen.

Karzinoidtumoren

Karzinoidtumoren werden wegen ihrer besonderen Tumorbiologie und Ableitung von Zellen des APUD-Systems in einer eigenen Gruppe geführt. Früher bildeten die Karzinoide mit ca. 90% den Hauptanteil der Gruppe der „Bronchialadenome“ [38]. Sie entwickeln sich meist im Bereich der größeren Bronchien. Sie wachsen langsam und lokal infiltrierend. Eine Metastasierung erfolgt meist erst spät. Mikroskopisch bestehen Karzinoidtumoren aus soliden Zellkomplexen (Abb. 13). Die Tumorzellen sind von einem dichten Gefäßnetz umgeben. Bei der Abgrenzung zu den kleinzelligen Karzinomen zeigen die Karzinoide ein „einfacheres“ Zytoskelett [33].



Abb. 12A-C. Hamartochondrom. **A.** Makroskopisch knolliges Hamartochondrom mit knorpeliger Schnittfläche (84jährige Frau). **B.** Großschnittpräparat des Hamartochondroms mit umgebender Pseudokapsel. **C.** Röntgenologisch kleinherdige Verkalkungen im Hamartochondrom

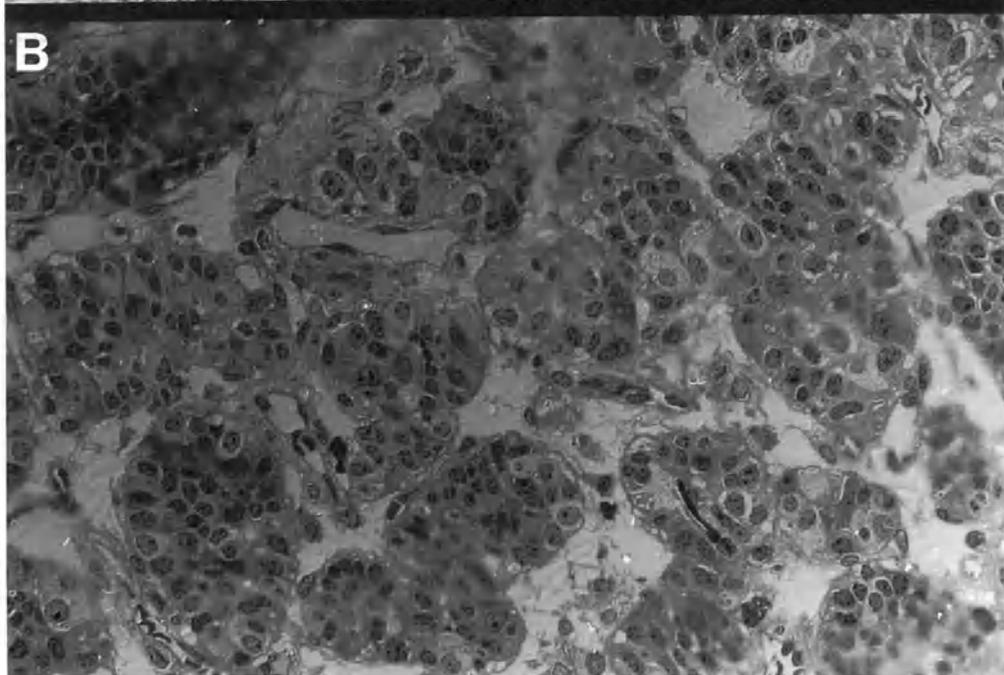
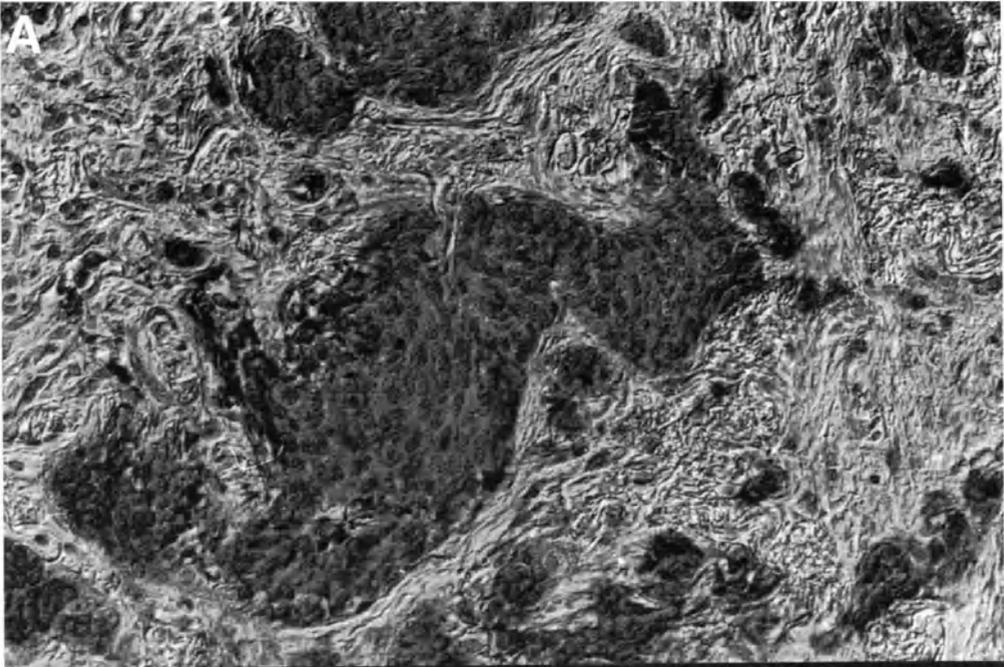


Abb. 13A u. B. Karzinoideumoren sind aus soliden Zellkomplexen aufgebaut. Teils bilden die atypischen Zellen mosaikartige Strukturen. Die Zellnester sind von einem dichten Gefäßnetz umgeben.
A. Paraffinschnitt (140X). **B.** Semidünnschnitt (350X)

Submikroskopisch werden neurosekretorische Granula nachgewiesen. Meist sind die Tumoren hormonaktiv. Ihnen wird eine Abstammung von den üblicherweise nur in der fetalen Lunge vorkommenden „pulmonary endocrine cells“ zugeschrieben [5].

Literatur

1. Auerbach O, Trasca JM, Parks VR, Carter HW (1982) A comparison of World Health Organization (WHO) classification of lung tumors by light and electron microscopy. *Cancer* 50: 2079–2088
2. Bensch KG, Corrin B, Pariente R, Spencer A (1968) Oat-cell carcinoma of the lung; its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer* 22: 1163–1172
3. Bepko G, Neumann K, Holle R, Havemann K, Kalbfleisch H (1989) Clinical relevance of histologic subtyping in small cell lung cancer. *Cancer* 64: 74–79
4. Brockmann M, Brockmann I, Herberg U, Müller K-M (1987) Adenocarcinoma of the lung. Immunohistochemical findings (Keratin/CEA). *J Cancer Res Clin Oncol*: 113, 379–382
5. Cutz E, Conen PE (1970) Ultrastructure and cytochemistry of clara cells. *Am J Pathol* 62: 127–141
6. Dämmrich JR (1988) Histogenetische und funktionelle Charakterisierung der pulmonalen Adenocarcinome. Habilitationsschrift Med Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
7. Dale I, Lexow P, Skjorten F, Stenwig JT, Brandtzaeg P (1989) Reproducibility of tumor typing of lung carcinomas performed according to WHO's recommendation. *APMIS* 97: 351–356
8. Denk H (1988) Immunohistologic heterogeneity of malignant tumors. *Path Res Pract* 183: 693–697
9. Ebert W, Hug G, Stabrey H, Bülzebruck A, Drings P (1989) Evaluation der Tumormarker NSE und CEA für Diagnose und Verlaufskontrolle des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Ärztl Lab* 35: 1–10
10. Eck H, Haupt R, Rothe G (1969) Die gut- und bösartigen Lungengeschwülste. In: Uehlinger E (Hrsg) *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd. III/4*. Springer Berlin Heidelberg New York: 1–401
11. Fasske E (1970) Histo- und Cytomorphologie der Lungencarcinome *Internist* 11: 318–327
12. Fischer ER, Palekar A, Paulson JB (1978) Comparative histopathologic, histochemical, electron microscopic and tissue culture studies of bronchial carcinoids and oat cell carcinomas of lung. *Am J Clin Pathol* 69: 165–172
13. Fisseler-Eckhoff A, Becker B, Müller K-M (1987) Hämatoxyphile Gefäßanomalien beim kleinzelligen Bronchialkarzinom – ein pathognomonischer Befund. *Verh Dtsch Ges Path* 71: 347
14. Fisseler-Eckhoff A, Snyder E, Achatzy R, Kunze W-P, Müller K-M (1987) Stromal composition in bronchogenic carcinoma – morphometric structure analysis. *Thorac cardiovasc Surgeon* 35 (Special Issue): 160–163
15. Fisseler-Eckhoff A, Voss B, Kunze W-P, Müller K-M (1988) Differenzierung des Matrix-bildenden Bindegewebes in histologisch unterschiedlich differenzierten Lungentumoren. *Verh Dtsch Ges Path* 72: 272–277
16. Fisseler-Eckhoff A, Ehmke J, Müller K-M (1990) Tumorheterogenität in plattenepithelialen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen. *Pneumologie* 44: 989
17. Flier JS, Underhill LH (1989) Oncogenes growth factors, and signal transduction. *N Engl J Med* 321 (20): 1383–1391
18. Funa K, Steinholtz L, Nou E, Bergh J (1987) Increased expression of N-myc in human small cell lung cancer biopsies predicts lack of response to chemotherapy and poor prognosis. *Am J Clin Pathol* 88: 216–220
19. Gatter KC, Dunnill MS, Gerdes J, Stein H, Mason DY (1986) New approach to assessing lung tumors in man. *J Clin Pathol* 39: 590–593
20. Giese W (1974) Atemwege und Lungen. In: Doerr W (Hrsg) *Organpathologie*. Thieme Stuttgart I/3: 1–108

21. Gonzales S, von Bassewitz DB, Grundmann E, Nakhosteen JA, Müller KM (1986) The ultrastructural heterogeneity of potentially preneoplastic lesions in the human bronchial mucosa. *Path Res Pract* 181: 408–417
22. Gould VE, Moll R, Cheifel G, Franke WW (1988) Cytoskeletal characteristics of epithelial neoplasms of the lung. In: Rosen ST, Mulsheim JL, Cuttitta F, Abrams PG (eds) *Biology of lung cancer* Decker New York Basel: 121–154
23. Herberg U (1989) Carcinoembryonales Antigen (CEA) und Keratin in Lungentumoren. Immunhistochemische Untersuchungen. Dissertationsschrift an der Ruhr-Universität Bochum
24. Heymer B (1989) Tumorbiologie und Immunhistochemie des Bronchialkarzinoms. In: Hartel W, Wiederniger IW (Hrsg): *Bronchialkarzinom – Interdisziplinäre Aspekte zu Diagnose und Therapie*. Demeter-Verlag: 27–32
25. Hirsch FR, Ottesen G, Poedenphant J, Olsen J (1983): Tumor heterogeneity in lung cancer based on light microscopic features. *Virch Arch* 402: 147–153
26. Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S, Compobasso O, Elema JD, Gazdar AF, Mackay B, Nasiell M, Shimosato Y, Steele RH, Yesner R, Zettergreen L (1988) Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 62: 973–977
27. Höfler H (1991) Oncogene and receptor expression. In: Seifert G. (ed) *Cell receptors. Morphological characterization and pathological aspects*. Springer, Berlin Heidelberg New York: 435–456
28. Ishida T, Kaneko S, Tateishi M, Oka T, Mitsudomi T, Sugimachi K, Hara N, Ohta M (1990) Large cell carcinoma of the lung. Prognostic implications of histopathologic and immunohistochemical subtyping. *Am J Clin Pathol* Vol 93, 2: 176–182
29. Jahn I, Jöckel K-H, Ahrens W, Drescher K, Müller K-M, Witzko K-H (1990): Ergebnisse der Epidemiologie des Lungenkrebses bei Frauen. *Pneumologie* 44: 114–123
30. Johnston WW (1986) Cytologic diagnosis of lung cancer. Principles and problems. *Path Res. Pract.* 181: 1–36
31. Kurita S (1989) Adenocarcinoma of the lung: morphometry in relation to prognosis. *GBK Mitteilungsdienst* 55: 29–31
32. Lawrenz JU, Piilo-Lawrenz R, Toomes H, Müller K-M (1988) Morphological changes following chemotherapy in small cell bronchogenic carcinoma. *Z A C Vol. 6, Suppl 1*: 387–390
33. Leoncini P, Belizzi D, Marco E, Bugnoli M (1989) Expression of phosphorylated and non-phosphorylated neurofilament subunits and cytokeratins in neuroendokrine lung tumors. *Path Res Pract* 185: 848–855
34. Matsuda M (1989) Cytological diagnosis of adenocarcinoma of the lung. *GBK Mitteilungsdienst* 55: 22–27
35. McDowell EM, McLaughlin JS, Merenyl DK, Kieffer RF, Harris CC, Trump BF (1978) The respiratory epithelium. V. Histogenesis of lung carcinomas in the human. *J Natl Cancer Inst* 61: 587–606
36. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R (1982) The catalog of human cytokeratin polypeptides: patterns of expression of specific cytokeratins in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*, 31: 11–24
37. Moll R, Blobel GA, Franke WW (1986) Zytoskelettproteine in der Diagnostik der Bronchialkarzinome. *Aktuelle Onkologie* 26. Bd Bronchialkarzinom. In: Drings P, Schmähl D, Voigt-Moykopf I (Hrsg): *Fortbildungskurs unter der Schirmherrschaft der UICC W Zuckschwerdt Verlag München*: 81–92
38. Müller K-M (1983) Lungentumoren. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg): *Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 16, Pathologie der Lunge*. Springer, Berlin Heidelberg: 1081–1293
39. Müller K-M (1990): Differenzierte Lungenkrebsdiagnostik – Fortschritt oder Fiasko? *Forsch Med* 108. Jg Nr 11: 17–19
40. Müller K-M, Menne R (1985) Small cell carcinoma of the lung: pathological anatomy. In: Seeber S (ed): *Recent Results in Cancer Research Vol. 97*, Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo: 11–24
41. Müller K-M, Brämer UG, Hiddemann W (1986) Probleme der morphologischen Klassifikation bösartiger Lungentumoren. *Atemw Lungenkrkh* 12 (10): 459–465
42. Müller K-M, Gonzales S (1986) Elektronenmikroskopische Befunde bösartiger Lungentumoren. *Aktuelle Onkologie* 26. Bd. Bronchialkarzinom. In: Drings P, Schmähl D, Voigt-Moykopf I (Hrsg) *Fortbildungskurs unter der Schirmherrschaft der UICC. W Zuckschwerdt Verlag München*: 70–80

43. Müller K-M, Reitemeyer E (1986) Lungentuberkulose und Lungenkrebs aus der Sicht des Pathologen. *Öff Gesundh.-Wes.* 48: 1-7
44. Müller K-M, Reichel B (1990) Heterogenität der Lungentumoren: wie sinnvoll ist das Grading? *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*, Bd. 96. Springer, Berlin Heidelberg: 220-228
45. Müller K-M, Herberg U (1991) Immunhistochemische Marker bei Lungentumoren – eine Standortbestimmung. *Pneumologie* 45: 140-146
46. Piehl MR, Gould VE, Warren WH, Lee I (1988) Immunohistochemical identification of exocrine and neuroendocrine subsets of large cell lung carcinomas. *Path Res Pract* 183: 675-682
47. Ranchod M (1977) The histogenesis and development of pulmonary tumorlets. *Cancer* 39: 1135-1145
48. Razzuk MA, Race GJ, Lynn JA, Martin JA, Urschel HC, Paulson DL (1970) Observations on ultrastructural morphology of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 59: 581-587
49. Salzer G, Kutschera W (1989) Die histologische Klassifizierung des Bronchuskarzinoms aus klinischer Sicht weiterhin ein Fiasko. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 21 (5): 127-131
50. Slebos RJC, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJLM, Wagenaar SS, Vanderschueren RGJRA, van Zandwijk N, Mooi WJ, Bos JL, Rodenhues S (1990) K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 323: 561-565
51. Straus MJ, Moran RE, Shackney SE (1983) Growth characteristics of lung cancer. In: Straus MJ (ed) *Lung cancer. Clinical diagnosis and treatment*. Grune and Stratton, New York: 63-64
52. Takenaga A, Matsuda M, Horai T, Ikegami H, Hatori S (1977) Scanning electronmicroscopy in the study of lung cancer. New technique of comparative studies on the same lung cancer cells by light microscopy and scanning electronmicroscopy. *Acta Cytol (Baltimore)* 21: 90-95
53. Vincent RG, Pickren JW, Lane W, Brose I, Takite H, Houten L, Goutierez AC, Pzepak T (1977) The changing histopathology of lung cancer. A review of 1682 cases. *Cancer* 39: 1647
54. Wang AJ, Ruppert JM, Eggleston J, Hamilton SR, Baylin SB, Vogelstein B (1986) Gene amplification of c-myc and N-myc in small cell lung carcinoma of the lung. *Science* 233: 461-464
55. Warren WH, Memoli VA, Gould VE (1988) Well differentiated and small cell neuroendocrine carcinomas of the lung. Two related but distinct clinicopathologic entities. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 55: 299-310
56. WHO (1981): *International Histological Classification of Tumours No. 1: Histological Typing of Lung Tumours (2nd)*, Geneva

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. K.-M. Müller
 Institut für Pathologie
 Berufsgenossenschaftliche Krankenanstalten
 Universitätsklinik Bergmannsheil
 Gilsingstraße 14
 D-44789 Bochum

Wert und Bedeutung pathologisch-anatomischer Befunde für die Thoraxchirurgie*

K.-M. Müller, K. Junker und A. Stief

Institut für Pathologie an den Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten
„Bergmannsheil“ Bochum – Universitätsklinik

Chirurgen und Pathologen sind im fachlichen Gedankenaustausch intensiv miteinander verbunden und aufeinander angewiesen. Bei ihren täglichen interdisziplinären Kontakten werden Fragen und Methoden der optimalen Krankenversorgung, der gemeinsamen wissenschaftlichen Projekte und Forschungsvorhaben und die Umsetzung neuer Erkenntnisse in den klinischen Alltag unter Berücksichtigung ethischer und wissenschaftlicher Gesichtspunkte diskutiert.

Die enorme Entwicklung molekularbiologischer Untersuchungsmethoden eröffnen uns bisher ungeahnte Möglichkeiten für neue gemeinsame Forschungsansätze. Die Übertragungswege von Forschungsergebnissen aus Laboratorien der klinisch-theoretischen Disziplin zur Modifizierung von bewährten Verfahren im Operationsaal sind länger, komplizierter und kostspieliger geworden. Rat und auch gut gemeinte Kritik der Erfahrenen sollten vor der Umsetzung neuer Forschungsergebnisse aus dem Labor in die Klinik respektiert und akzeptiert werden.

Die für Thoraxchirurgen und Pathologen gleichermaßen große Herausforderung bilden die Biologie, Diagnostik und Therapie der *Lungentumoren*. Trotz wesentlicher Erweiterungen chirurgischer Möglichkeiten und diagnostischer Verfahren in der Morphologie konnte ein nennenswerter Durchbruch in Bezug auf die Frühdiagnose und kurative Therapie der Lungentumoren in den letzten 20 Jahren nicht erzielt werden. Die Erweiterung unserer Kenntnisse über Vor- und Frühstadien bösartiger Neubildungen der Lunge sowie die komplexe Tumorbiologie lassen aber die insgesamt unbefriedigende Situation verständlich werden.

Durch zellbiologische und molekulargenetische Untersuchungen konnten in den vergangenen 10 Jahren in bösartigen Lungentumoren zahlreiche genetische Anomalien wie Punktmutationen, chromosomale Deletionen, Genamplifikationen und Veränderungen der Genexpression nachgewiesen werden (Abb. 1 u. 2). Bei den bisher faßbaren genetischen Anomalien handelt es sich vorwiegend um zelluläre Onkogene, Tumorsuppressorgene und Gene für die Kodierung von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren. Zunehmend werden multigenetische Anomalien als offensichtliche Basis der Tumorrealisation aufgedeckt.

Unter Berücksichtigung dieser Befunde muß von Pathologie und Klinik nachdrücklich eingestanden werden, daß unser derzeitig praktiziertes Vorgehen der diagnostischen Tumorcharakterisierung ein nur sehr grober Parameter zur Erfassung einer komplexen Tumorbiologie ist. Der Pathologe übernimmt bereits bei der Erstdiagnose ein hohes Maß an Verantwortung für die Therapieplanung und den Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten. Man muß sich aber immer wieder vor

* Mit Unterstützung des Hauptverbandes der Gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V., Bonn-St. Augustin

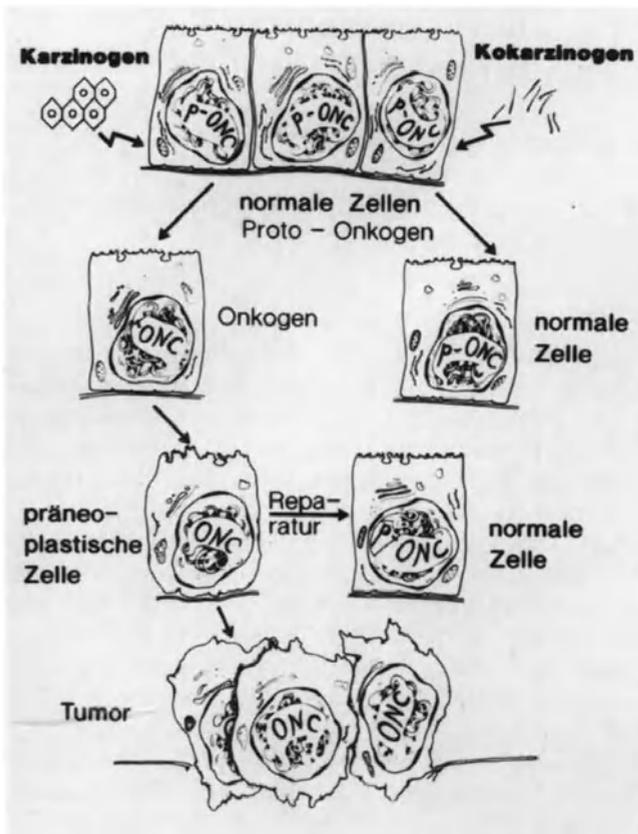


Abb. 1. Schematische Darstellung der Aktivierung von Proto-Onkogenen (p-Onc) durch Karzinogene und Kocarzinogene. Verschiedene Entwicklungsphasen von regelrechten Zellen über präneoplastische Zellveränderungen bis zu manifesten Tumorzellen unter Berücksichtigung von Reparaturmechanismen

Augen halten, daß eine so weitreichende Entscheidung im Regelfall nur auf der histopathologischen Bewertung einer 1 bis 2 mm im Durchmesser großen Biopsie aus einem meist bereits mehrere cm im Durchmesser großen Tumor beruht. Erst die Aufarbeitung des Operationspräparates spiegelt dann annähernd die fast individuell unterschiedlich große Tumorerheterogenität wider. Scheinbare Diskrepanzen bei prä- und postoperativer Diagnostik sind weniger auf Fehler des Pathologen als vielmehr auf unterschiedliche phänotypische Expressionsmuster morphologisch faßbarer Strukturanomalien innerhalb eines Tumors zurückzuführen. Diese Erkenntnisse erschweren den interdisziplinären Gedankenaustausch nur dann, wenn unter dem Aspekt einer zu strengen Schematisierung therapeutischer Ansätze und wissenschaftlicher Auswertungen das komplexe und variable Spektrum der Tumorbio-logie nicht ausreichend gewürdigt wird. Der Pathologe muß die Grenzen seiner Methoden kennen, der Chirurg soll bei Diskrepanzen die Untersuchungsergebnisse hinterfragen. Beide Disziplinen müssen gemeinsam ihre Erfahrungen, Fragen und Forschungsansätze zusammen mit den anderen Fächern offen diskutieren. Die klinisch-pathologischen Konferenzen einschließlich der Diskussion von Obduktions-ergebnissen haben ihren besonderen Stellenwert trotz der erweiterten intravitalen Diagnoseverfahren nicht verloren.

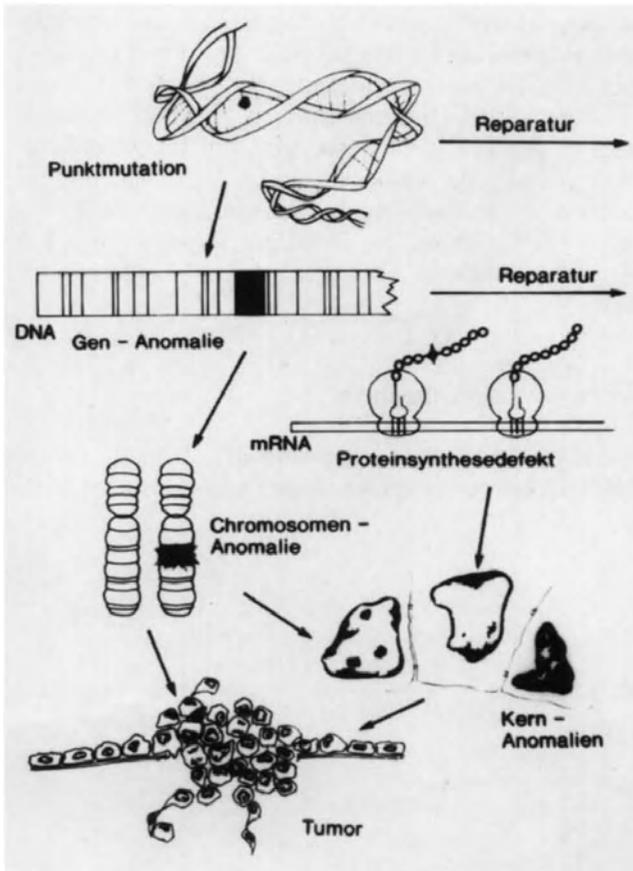


Abb. 2. Schema der teils gesicherten, teils hypothetischen Schritte der Tumorentwicklung. Basisdefekt einer Punktmutation mit daraus resultierender Genanomalie und faßbarer Chromosomenanomalie als Tumourursache mit gestörter genetischer Information. Unterschiedliche histologische und zytologisch-phänotypisch faßbare Strukturanomalien als Zeichen einer großen Tumorerheterogenität

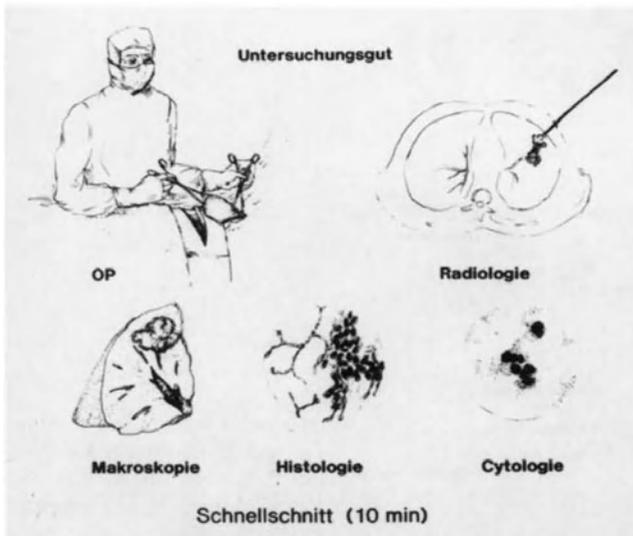


Abb. 3. Schritte und morphologische Methoden der prä-, intra- und postoperativen Diagnostik von Lungentumoren

Die nachfolgenden Ergebnisse der Auswertungen pathologisch-anatomischer Befunde basieren wesentlich auf der Begutachtung von Biopsie- und Operationspräparaten aus der Thoraxklinik der LVA-Baden in Heidelberg-Rohrbach.

Die wesentliche Bedeutung der pathologisch-anatomischen Konsiliarbegutachtung für die Thoraxchirurgie liegt in der prä- und postoperativen Diagnostik von Lungentumoren (Abb. 3). Erst aufgrund eines exakten makroskopischen und mikroskopischen Befundes sind z.B. eine genaue Angabe des Tumorstadiums und davon bedingt abhängige Aussagen zur Prognose des jeweiligen Patienten möglich. Auch die Therapieplanung wird entscheidend vom pathologisch-anatomischen Untersuchungsergebnis beeinflusst.

Typing, Grading und Staging bösartiger Lungentumoren

Für Diagnose und Therapie bösartiger Lungentumoren sind drei Begriffe im Gespräch zwischen Pathologen, Thoraxchirurgen und Onkologen von wesentlicher Bedeutung:

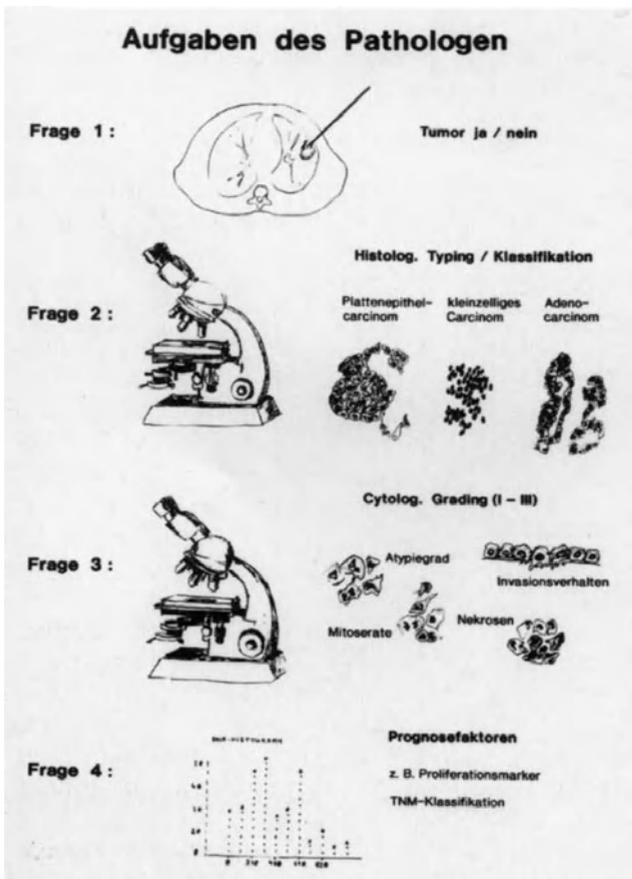


Abb. 4. Untersuchungsverfahren und diagnostische Kriterien des Pathologen im Rahmen der Begutachtung von Lungentumoren

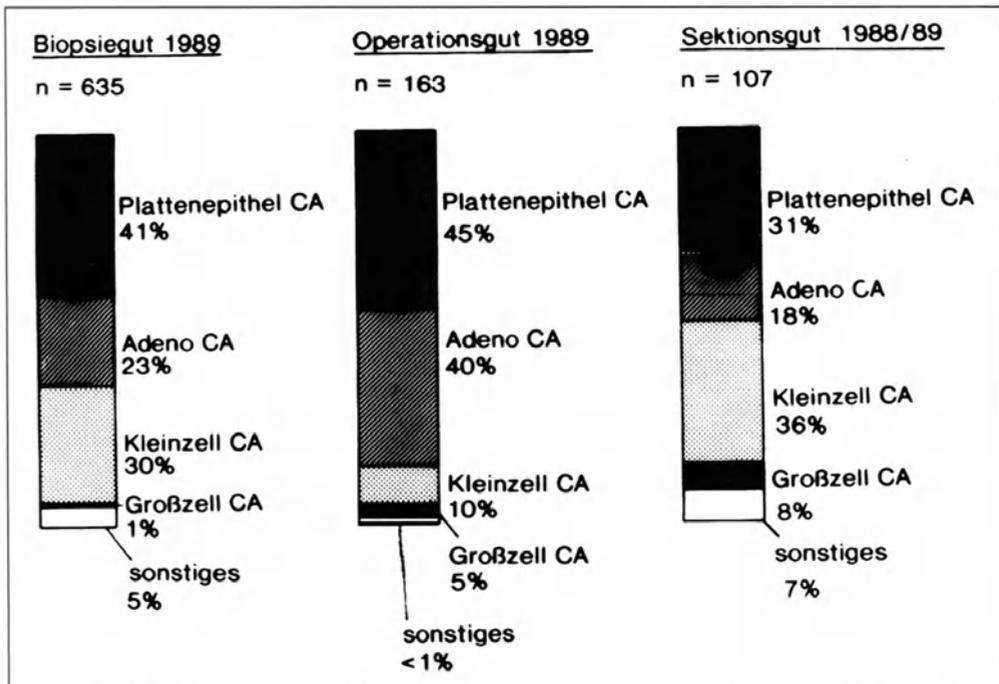


Abb. 5. Gegenüberstellung der Verteilung führender histologischer Typen bösartiger Lungentumoren (Typing) in Biopsie-, Operations- und Sektionsgut des Jahres 1989 bzw. 1988/89

Tumor-Typing (Differenzierung und Klassifizierung des histologischen Tumortyps) [23],

Tumor-Grading (Differenzierungsgrad des Tumorgewebes nach Wachstumsmuster und zytologischen Kriterien) [16],

Tumor-Staging (Bestimmung der Ausbreitung, Infiltration und Metastasierung des Tumors, TNM-Klassifikation) [2, 21] (Abb. 4).

Die pathologisch-anatomische Begutachtung einer Biopsie bei Verdacht auf einen bösartigen Lungentumor stellt die Weichen für die einzuschlagende Therapie.

Kleinzellige Bronchialkarzinome werden heute in der Regel primär durch Chemotherapie oder eine Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie sowie Operation behandelt. Nicht-kleinzellige Karzinome werden, soweit klinisches Staging, Allgemeinzustand und Lungenfunktion des Patienten dies zulassen, einer primären Resektion zugeführt [10, 11].

Mit Hilfe konventioneller Röntgenaufnahmen, Computertomographie, Szintigraphie und eventuell Lungen-, Pleura- und Lymphknotenbiopsien aus unterschiedlichen topographischen Regionen wird auch unter Beteiligung des Pathologen das klinische Staging (cTNM) festgelegt [21]. Durch die postoperative Begutachtung der Resektionspräparate wird das postoperative Staging (pTNM) vom Pathologen erstellt. Es umfaßt das Ausbreitungsstadium des Primärtumors, die Infiltrations-tiefe und den eventuell vorhandenen Lymphknotenbefall [13].

Im Rahmen einer vergleichenden Studie wurden die Ergebnisse pathologisch-anatomischer Begutachtungen von Biopsie- und Operationspräparaten des Jahres

1989 und die im Obduktionsgut der Jahre 1988/89 diagnostizierten Lungentumoren analysiert [19].

Dabei ergaben sich je nach Selektion des Untersuchungsgutes deutliche Unterschiede bei der prozentualen Verteilung der führenden histologischen Tumortypen. Im Biopsiegut (n = 635) wurden in 41% der begutachteten Fälle ein Plattenepithelkarzinom, in 30% ein kleinzelliges Karzinom und in 23% ein Adenokarzinom nachgewiesen.

Im Operationsgut (n = 163) führten Plattenepithelkarzinome (45%), gefolgt von Adenokarzinomen (40%) und kleinzelligen Karzinomen (10%).

Im Obduktionsgut (n = 107) fanden sich an erster Stelle der Häufigkeitsskala kleinzellige Karzinome (36%), während Plattenepithelkarzinome (31%) und Adenokarzinome (18%) den zweiten bzw. dritten Platz einnahmen (Abb. 5) [15].

Das Altersspektrum reichte vom 31. bis 95. Lebensjahr, wobei in allen drei Untersuchungsgruppen der Häufigkeitsspitzen zwischen dem 61. und 65. Lebensjahr lag.

In Abbildung 6 ist die Altersverteilung der histologischen Typen des Bronchialkarzinoms im eigenen Untersuchungsgut dargestellt.

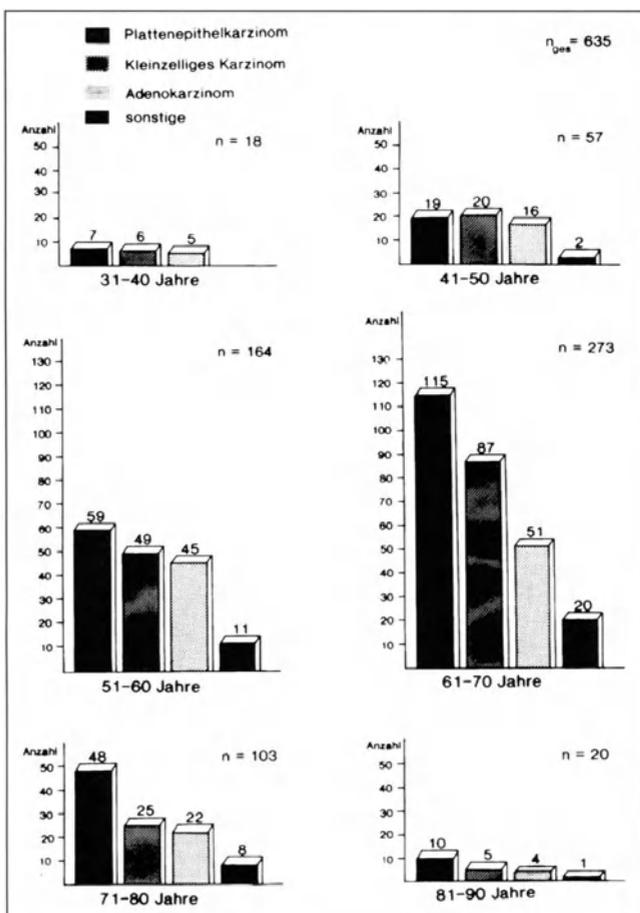


Abb. 6. Häufigkeitsverteilung der führenden histologischen Typen bösartiger Lungentumoren im Biopsiegut des Jahres 1989 (n = 635) nach Altersdekaden

Im analysierten Untersuchungsgut dominierten bei den Männern Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Karzinome, während sich bei den Frauen überwiegend Adenokarzinome und kleinzellige Karzinome fanden, wobei das Geschlechtsverhältnis je nach histologischem Typ und Kollektiv (Biopsie-, Operations-, Obduktionsgut) variiert.

Das postoperative Staging (pTNM-Stadium) ergab, daß nur 12% der Tumoren in der pT1-, 50% in der pT2-, 27% in der pT3- und 11% in der pT4-Kategorie reseziert wurden.

Abbildung 7 zeigt die entsprechenden Verteilungen für die einzelnen histologischen Typen.

Die topographische Verteilung der Primärtumoren weist eine größere Häufung in der rechten Lunge und in beiden Lungenoberlappen auf.

Entsprechend anderen retrospektiven Studien [1, 4, 9, 14] stellt auch in dem hier analysierten Sektionsgut die Leber mit 39,2% der untersuchten Fälle die nach den thorakalen Lymphknoten häufigste Metastasenlokalisation beim Bronchialkarzinom dar.

Weitere im Rahmen der Fernmetastasierung bevorzugte Organe sind das Skelettsystem mit 28,9%, die Nebennieren mit 26,1% und das ZNS mit 14,0%, wobei je

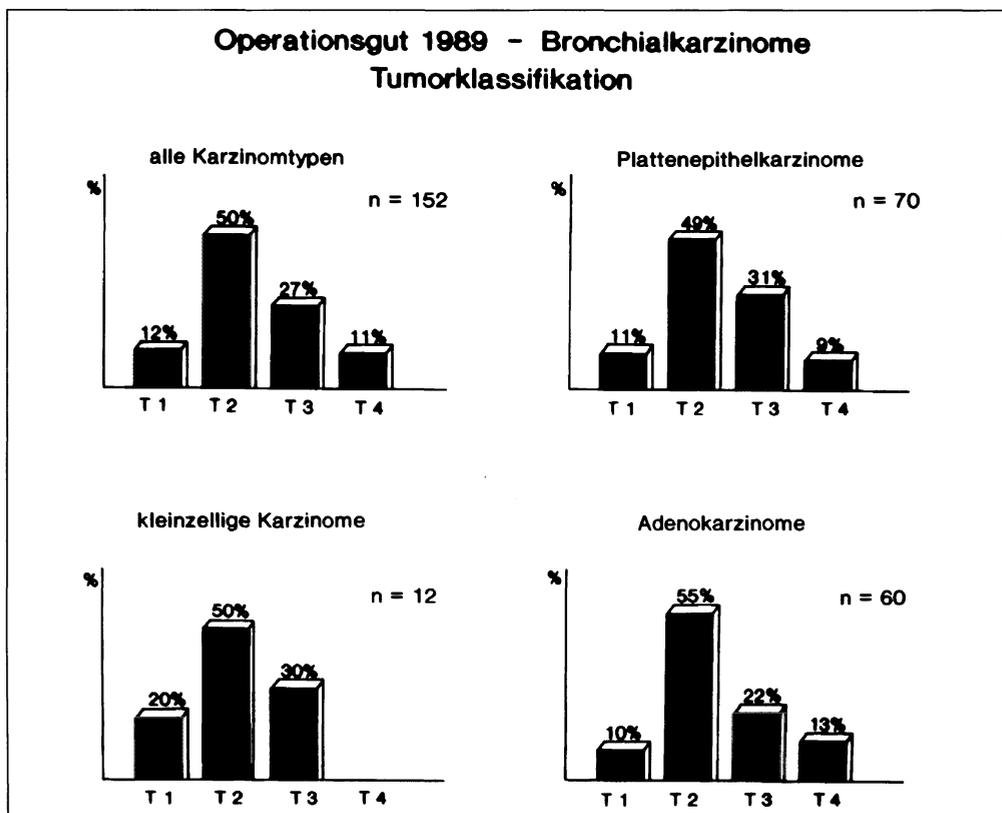


Abb. 7. Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien der 1989 resezierten bösartigen Lungentumoren in Abhängigkeit vom führenden histologischen Tumortyp (n = 152)

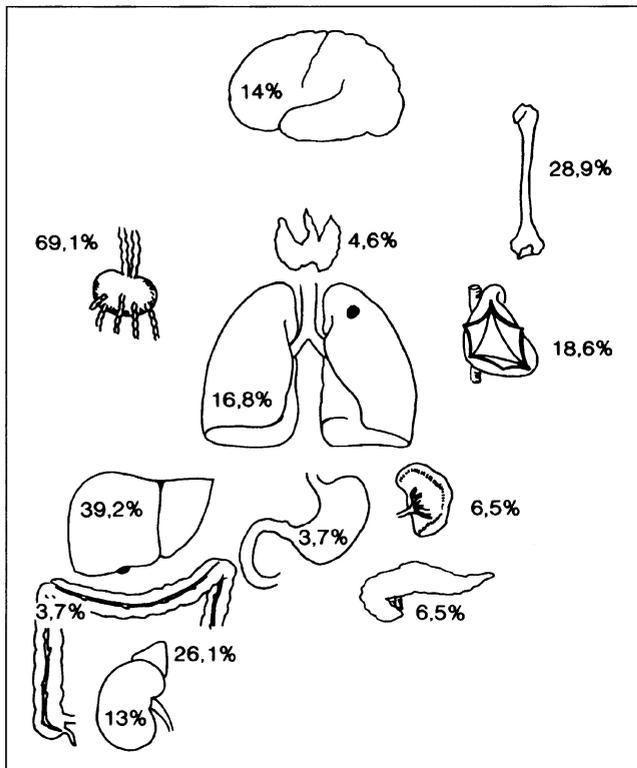


Abb. 8. Organverteilung der Fernmetastasen bei bösartigen Lungentumoren im Sektionsgut der Jahre 1988/89 (n = 107)

nach histologischem Typ des Primärtumors Unterschiede in der absoluten Häufigkeit vorliegen (Abb. 8).

Lymphogene Metastasierung

Bei Patienten mit bösartigen Lungentumoren ist neben der lichtmikroskopisch-phänotypischen Unterscheidung in kleinzellige und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome der Lymphknotenstatus ein wichtiger prognostischer Parameter [5]. Die beiden Kriterien sind auch für die postoperative Therapieplanung von ganz entscheidender Bedeutung.

Bei der lymphogenen Ausbreitung des Bronchialkarzinoms werden zunächst die regionären intrapulmonalen und hilären Lymphknoten befallen. Diese, dem N1-Stadium der seit Anfang 1987 gültigen 4. TNM-Klassifikation [21] entsprechenden Lymphknoten, wiesen im Rahmen einer eigenen Studie [8] in 82,5% der untersuchten Sektionsfälle ein metastatisches Tumorwachstum auf. Mediastinale Lymphknoten waren in 57% befallen.

Der Nachweis ipsilateraler mediastinaler Lymphknotenmetastasen, also eines N2-Stadiums, stellt gegenüber dem N1-Stadium eine deutliche Verschlechterung der Prognose dar [22]. Die häufigste mediastinale Metastasenlokalisation stellen

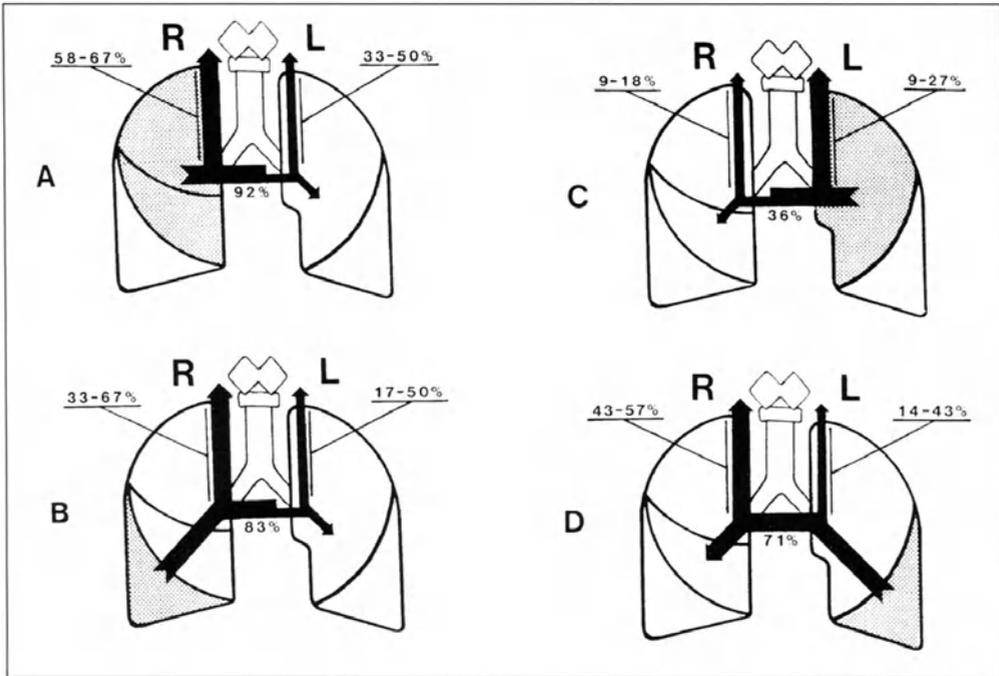


Abb. 9. A–D. Schematische Darstellung der Metastasierungswege bösartiger Lungentumoren in thorakale und zervikale Lymphknoten in Abhängigkeit von der Lokalisation der Primärtumoren. A. Rechter Ober- und Mittellappen. B. Rechter Unterlappen. C. Linker Oberlappen. D. Linker Unterlappen

unabhängig von der Lappenlokalisation des Primärtumors die Bifurkationslymphknoten dar (36–92%) (Abb. 9a–d).

Nach Untersuchungen im Obduktionsgut besteht für Primärtumoren der rechten Lunge und des linken Oberlappens ein bevorzugter Befall ipsilateraler mediastinaler Lymphknoten (je nach Lymphknotenstation 9–67% ipsilateral gegenüber 9–50% kontralateral). Für den linken Lungenunterlappen besteht dagegen ein häufigerer Befall kontralateraler Lymphknoten (je nach Lymphknotenstation 43–57% kontralateral gegenüber 40–43% ipsilateral) (Abb. 9a–d). In zahlreichen Studien wurden als anatomische Grundlage einer Metastasierung ins kontralaterale Mediastinum, insbesondere für den Bereich der Trachealbifurkation, in beide Richtungen kreuzende Lymphgefäß-Verbindungen nachgewiesen [7, 17, 18].

Auch hier überwiegen jedoch die von links nach rechts ziehenden mediastinalen Lymphgefäße [8, 9].

Auf CT-gerechten Horizontalschnitten durch in toto fixierte Herz-Lungen-Präparate konnten im ipsi- und kontralateralen Mediastinum mehrfach über 10 metastatisch befallende Lymphknoten in einer einzigen Schnittebene nachgewiesen werden. Abbildung 10 a u. b zeigt die engen Lagebeziehungen der Lymphknotenmetastasen zu Trachea, Oesophagus und Aorta.

Im Rahmen der histologischen Aufarbeitung werden relativ häufig Lymphknotenmetastasen gefunden, die im Rahmen des präoperativen Stagings trotz inten-

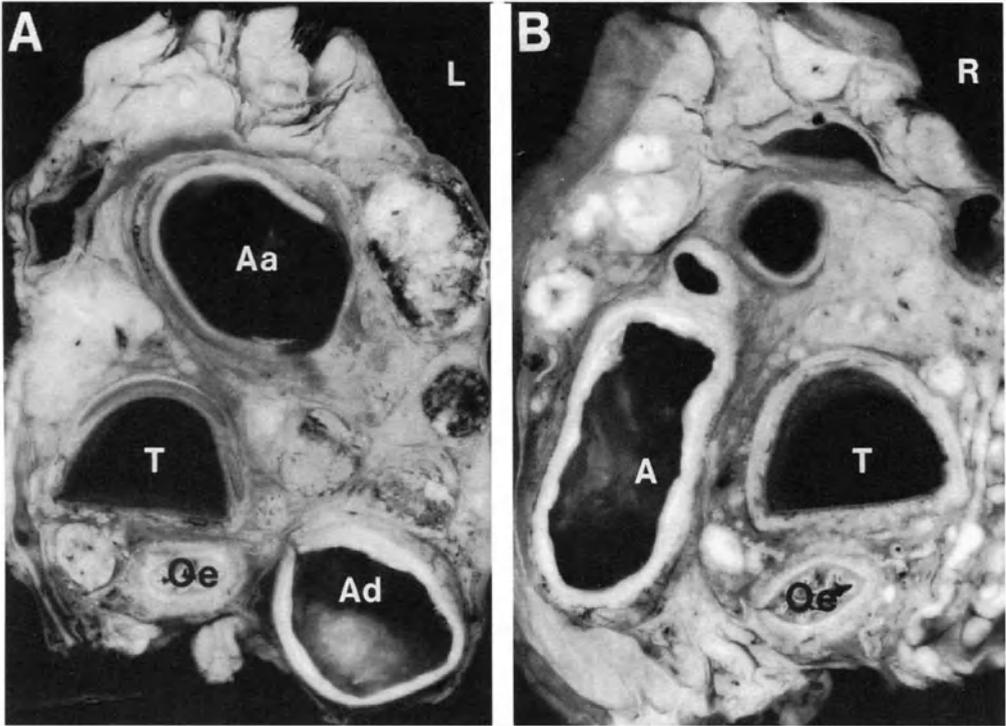


Abb. 10. A–B. Horizontalschnitte durch das Mediastinum oberhalb der Trachealbifurkation bei einem intermediärzelligen Bronchialkarzinom des rechten Lungenoberlappens. **A.** Blick von kaudal in die Aorta ascendens (A.a.) und die Aorta descendens (A.d.) mit ausgedehnten paratrachealen, paraaortalen und paraoesophagealen Lymphknotenmetastasen, entsprechend einem N3-Stadium. **B.** Blick von kranial in den Aortenbogen (A.) und die supraaortalen Gefäßabgänge mit über 20 ipsi- und kontralateralen mediastinalen Metastasenherden (T.: Trachea, Oe.: Oesophagus) (S 420/87; 61 Jahre, männlich)

siver diagnostischer Maßnahmen nicht nachweisbar waren. Dagegen weisen computertomographisch vergrößerte Lymphknoten histologisch zum Teil nur reaktive entzündliche Veränderungen auf.

Tumorregression

Ein weiterer prognostisch wichtiger morphologischer Faktor mit klinisch-therapeutischer Relevanz ist die Bestätigung einer individuellen therapieinduzierten Tumorregression. Während für das Prostatakarzinom schon vor vielen Jahren ein Regressions-Grading eingeführt wurde [6], ist dieser Faktor in Bezug auf das Bronchialkarzinom bisher zumindest in quantitativer Hinsicht wenig gewürdigt worden.

Kleinzellige Bronchialkarzinome werden heutzutage im Rahmen eines interdisziplinären Therapiekonzeptes nach histologischer Sicherung der Diagnose zunächst einer Polychemotherapie zugeführt [3], um nach Erreichen einer partiellen oder

kompletten Remission und Durchführung eines Restagings gegebenenfalls eine zumindest potentiell kurative Operation durchführen zu können.

Vor diesem Hintergrund haben wir anhand der übersandten Biopsie- und Resektionspräparate chemotherapeutisch behandelter kleinzelliger Bronchialkarzinome die Frage reproduzierbarer pathologisch-anatomischer Befunde der Tumorregression lichtmikroskopisch, immunhistochemisch und elektronenmikroskopisch geprüft. Entsprechend dem Grad der nachweisbaren Regression wurde eine Einteilung gemäß dem folgenden Regressions-Grading vorgenommen:

Grad I: Keine oder nur geringfügige (im allgemeinen spontane) Tumorregression.

Grad II: Inkomplette Tumorregression.

Grad III: Komplette Tumorregression, kein vitales Tumorgewebe.

Ein besonderes Problem stellt hierbei die Abgrenzung der spontanen von der therapieinduzierten Tumorregression dar. Während eine gewisse spontane Regression beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, z.B. in Form meist tumorzentral gelegener Nekrosen, als Regelfall anzusehen ist, erscheint eine komplette Spontanregression trotz einzelner Fallbeschreibungen [12] doch sehr fraglich.

Zeichen der therapieinduzierten Regression sind die Ausbildung größerer Nekrosen sowie eine Fibrosierung im Bereich der Tumorperipherie. Auch der Nachweis einer fibrösen Tumorkapsel ist als Therapieeffekt anzusehen (Abb. 11). Devitalisierte Tumorherde in Resektionspräparaten bestehen aus unterschiedlich deutlich demarkierten Nekrosen und Fibrosen der ehemaligen Tumorregion mit lebhafter peripherer Makrophagenaktivierung. Elektronenmikroskopisch sind Frühveränderungen der zytostatisch bedingten Tumorregression durch Nekrobiose-Phänomene im Zytoplasma der Tumorzellen und polymorphe Kernatypien charakterisiert. In späteren Phasen lassen sich aktivierte Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems mit Speicherphänomenen nekrobiotischer Tumorfragmente nachweisen.

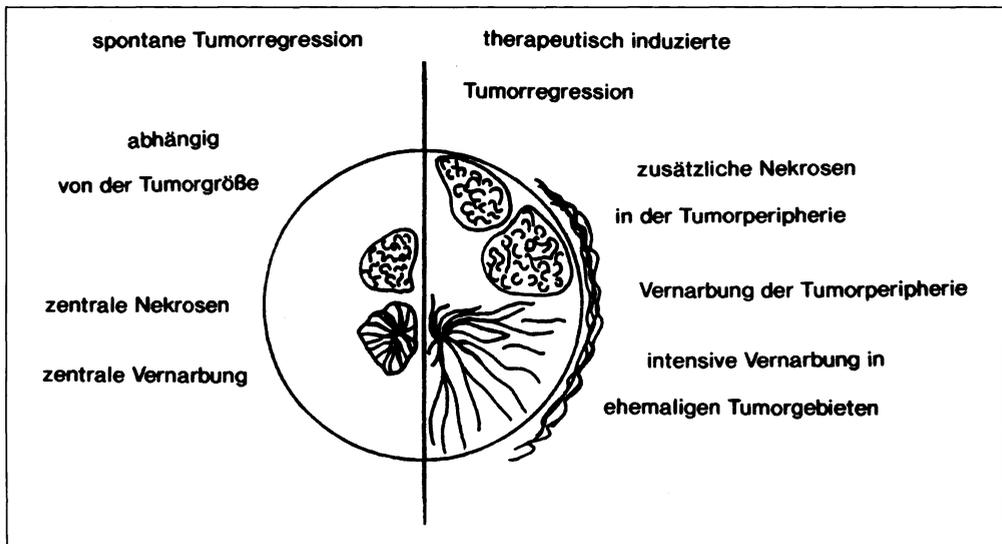


Abb. 11. Schematische Zusammenfassung der wesentlichen lichtmikroskopisch nachweisbaren Unterschiede zwischen spontaner und therapieinduzierter Tumorregression bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Licht- und elektronenmikroskopisch sind drei Phasen der therapieinduzierten Tumorregression beim kleinzelligen Bronchialkarzinom abzugrenzen: Die Frühphase ist durch beginnende Zellnekrosen und eine Homogenisierung des Tumorstromas gekennzeichnet.

In der Regressions- und Organisationsphase stehen eine Aktivierung des Monozyten-Makrophagen-Systems und Abräumphänomene von Nekrosen im Vordergrund. Die Spätphase ist durch einen bindegewebig-narbigen Umbau des ehemaligen Tumorherdes bis hin zu Verkalkungen charakterisiert.

Die zusammenfassende Darstellung zur morphologischen Charakterisierung von Lungentumoren durch Methoden wie histopathologische Tumortypisierung, zytologische Graduierung und Stadieneinteilung nach dem pTNM-System zeigt die enge Korrelation der Pathologie zum klinisch-thoraxchirurgischen Alltag auf.

Trotz aller Fortschritte und Erkenntnisse in diagnostischen, statistischen und therapeutischen Bereichen sind wir sowohl in der Klinik als auch in den medizinisch-theoretischen Fachdisziplinen noch weit von einer Lösung vieler offener Fragen im weiten Feld bösartiger Lungentumoren entfernt. Bei der Herausforderung zur weitergehenden Erfassung und Charakterisierung einer bisher nicht geahnten heterogenen Tumorbiologie mit so variablen klinischen und morphologischen Bildern sowie Krankheitsverläufen stehen uns neue Untersuchungsverfahren der Biochemie und Molekularbiologie zur Verfügung. Trotz der Notwendigkeiten zur hohen Spezialisierung in bestimmten Fachdisziplinen kann ein Lösungsansatz für viele offene Fragen der Frühdiagnostik, operativen und medikamentösen Therapie, besonders aber auch zur Prävention bösartiger Lungentumoren nur in enger interdisziplinärer Kooperation erfolgen. Dem Gedankenaustausch zwischen Thoraxchirurgen und Pathologen kommt dabei eine ganz entscheidende Bedeutung zu!

Literatur

1. Barz H, Barz D, Klemm P (1982) Zur Verteilung der Metastasen der Lungengeschwülste, 1. Kombinationshäufigkeit von Organmetastasen. Arch Geschwulstforsch 52: 551–560
2. Bülzebruck H, Krysa S, Bauer E, Probst G, Drings P, Vogt-Moykopf I (1991) Validation of the TNM Classification (4th edn.) for Lung Cancer: First Results of a Prospective Study of 1086 Patients with Surgical Treatment. Eur J Cardio-thorac Surg 5: 356–362
3. Drings P (1991) Die Chemotherapie des Bronchialkarzinoms. In: Drings P, Vogt-Moykopf I (Hrsg) Thoraxtumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York
4. Eck H, Haupt R, Rothe G (1969) Die gut- und bösartigen Lungengewülste. In: Uehlinger E (Hrsg) Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Band III, 4. Springer, Berlin Heidelberg New York
5. Greschuchna D, Maaßen W (1986) Das Bronchialkarzinom – Neue Erkenntnisse. Therapiewoche 26: 1613–1621
6. Helpap B, Böcking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider B, Müller HA (1985) Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressions-Grading des Prostatakarzinoms. Pathologe 6: 3–7
7. Hoffmann E (1959) Die Abflußwege der Lungenlympe und ihre Bedeutung für die Ausbreitung maligner Tumoren. Bruns Betr Klin Chir 199: 451–471
8. Junker K (1986) Thorako-cervikale Lymphknotenmetastasen beim Bronchialkarzinom. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät, Bochum
9. Junker K, Müller KM (1989) Metastasierungsmuster beim Bronchialkarzinom. Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir 3: 189–194
10. Konietzko N (1989) Das Bronchialkarzinom – Präoperative Lungenfunktion. In: Hartel W, Weidringer JW (Hrsg) Bronchialkarzinom – Interdisziplinäre Aspekte zur Diagnose und Therapie. Demeter, Gräfelting: 81–86

11. Lennox SC (1989) Contraindication of Lung Resection in the Aged. In: Hartel W, Weidringer JW (Hrsg) Bronchialkarzinom – Interdisziplinäre Aspekte zur Diagnose und Therapie. Demeter, Gräfelfing: 215–218
12. Lowy AD, Erickson ER (1986) Spontaneous 19-year Regression of Oat Cell Carcinoma with Scalene Node Metastases. *Cancer* 58: 978–980
13. Maaßen W, Greschuchna D, Kaiser D, Liebig S, Loddenkemper R, Stapenhorst K, Toomes H (1988) Empfehlungen zur Diagnostik, Stadieneinteilung und operativen Therapie des Bronchialkarzinoms. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 36: 295–306
14. Matthews MJ (1976) Problems in Morphology and Behaviour of Bronchopulmonary Malignant Disease. In: Israel L, Chahinian AP (eds.) Lung Cancer, Natural History, Prognosis and Therapy. Academic Press, New York San Francisco London
15. Müller K-M (1989) Morphologische Diagnostik. In: Nakhosteen JA, Niederle N, Zavala DC. Atlas und Lehrbuch der Bronchoskopie. Springer, Berlin Heidelberg New York: 94–126
16. Müller K-M, Reichel B (1990) Heterogenität der Lungentumoren: Wie sinnvoll ist das Grading? *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin* 96: 220–228
17. Munka V (1963) Das Lymphgefäßsystem der Lungen vom Standpunkt ihrer Segmentstruktur. Vydavatelstvo Slovenskej Akademie Vied, Bratislava
18. Rouvière H (1932) Anatomie des lymphatiques de l'homme. Masson, Paris
19. Stief, A (1992) Typing, Grading und Staging bösartiger Lungentumoren. Vergleich von Biopsie-, Operations- und Obduktionsgut. Inaugural-Dissertation Med. Fak. Ruhruniversität Bochum
20. Toomes H (1990) Entwicklung, Voraussetzungen und spezielle Aufgaben der allgemeinen Thoraxchirurgie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 38: 324–334
21. UICC (1987) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 4. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York
22. Vogt-Moykopf I, Kayser K-W, Bülzebruck H, Probst G (1988) Feldstudie Bronchialkarzinom zur Validierung des TNM-Systems der UICC, Abschlußbericht
23. WHO (1981) International Histological Classification of Tumours, No. 1: Histological Typing of Lung Tumours (2nd ed) Geneva

Für die Verfasser:

Prof. Dr. K.-M. Müller
 Institut für Pathologie
 Berufsgenossenschaftliche Krankenanstalten
 Bergmannsheil Universitätsklinik
 Gilsingstraße 14
 D-44789 Bochum

Der Stellenwert von Tumormarkerbestimmungen in der Diagnostik des malignen Pleuraergusses

W. Ebert, A. Schleifer, B. Leichtweis und H. Bülzebruck

Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach, Heidelberg

Einleitung

Die maligne Erkrankung ist vermutlich die häufigste Ursache für Pleuraexsudate bei Patienten jenseits des 6. Lebensjahrzehnts [6]. In der Ätiologie der malignen Pleuraergüsse führt das Bronchialkarzinom (30%), gefolgt von Mammakarzinom (25%), malignem Lymphom (20%) und Ovarialkarzinom (6%) [30]. In einer Analyse von 1716 Patienten mit Bronchialkarzinom präsentierten sich bereits 22,9% mit einem Pleuraerguß bei der Primärdiagnose [3]. Während des Krankheitsverlaufs trat sogar bei ca. 50% der Patienten mit disseminiertem Bronchialkarzinom ein Pleuraerguß auf [6, 16, 7].

Die Diagnose des malignen Ergusses wird üblicherweise durch den Nachweis maligner Zellen im Pleuraerguß oder im Pleuragewebe gesichert. Bei ca. 5% der Patienten mit maligner Grunderkrankung gelingt der Beweis der malignen Kausalität des Pleuraergusses jedoch nicht [8]. Solche Ergüsse werden als paramaligne bezeichnet. Paramaligne Ergüsse entstehen durch lokale Einwirkung des Tumors infolge Obstruktion der Lymphwege oder eines Bronchus, häufig verbunden mit einer Pneumonie. Ebenso führen eine tumorbedingte Erniedrigung des onkotischen Druckes oder eine Embolie sowie gleichzeitig bestehende Leberzirrhose oder Herzinsuffizienz zu einem paramalignen Erguß.

Bei maligner Grunderkrankung ist das therapeutische Prozedere unabhängig vom Vorliegen eines malignen oder paramalignen Ergusses. Entscheidend sind Allgemeinzustand, Alter und Schmerzsymptomatik, ob beispielsweise eine Pleurodese, eine Dekortikation oder eine Pleuropneumonektomie durchgeführt wird [2].

Im Vordergrund des diagnostischen Bemühens steht die Punktionszytologie. Die Trefferquote des Verfahrens liegt nach Literaturangaben zwischen 40% und 87% [6, 9, 22]. Falsch-positive Befunde sind selten und betragen nach einer Literaturübersicht nur 0,44% [26]. Die Pleurastanze führt in 40% bis 75% der Fälle zum Erfolg [45, 46]. Versagen diese Verfahren in der Diagnosefindung, müssen invasive Techniken wie Thorakoskopie oder diagnostische Thorakotomie herangezogen werden. Bei der Thorakoskopie entnommene Gewebeproben sichern in 92% der Fälle die Diagnose [55].

Wesentlich einfacher – und den Patienten nicht belastend – lassen sich Tumormarkerbestimmungen in der Pleuraergußflüssigkeit zu diagnostischen Zwecken heranziehen. Während die Serumspiegel von CEA [50, 5], SCC-Antigen [12, 17] und NSE [52, 13] bei Patienten mit Bronchialkarzinom als Parameter zur Verlaufskontrolle und als prognostische Faktoren breite Akzeptanz finden, wird die Rolle der Tumormarkerbestimmung im Pleuraerguß, insbesondere die des CEA, zur Abgren-

zung maligner Ergüsse von solchen benignen Ursprungs in der Literatur kontrovers diskutiert [38, 33, 34, 20, 24, 35, 43, 39, 47, 56, 54]. Als Haupteinwand wird die mangelnde Spezifität des CEA angeführt [33, 34]. Da Sensitivität und Spezifität eines Markertests jedoch von der Lage des Schwellenwertes abhängen, führen zu niedrige Schwellenwerte – so wie sie für Serumanalysen benutzt werden – zwar zu hohen Werten für die Sensitivität, aber auch zwangsläufig zu niedrigen Werten für die Spezifität.

Wir haben deshalb in einer retrospektiven Analyse der CEA-, SCC-Antigen- und NSE-Konzentrationen von 190 Pleuraergüssen verschiedenen Ursprungs die Schwellenwerte zur Abgrenzung maligner Ergüsse durch Maximierung der Youden-Indizes (Sensitivität + Spezifität – 1) der Markertests optimiert [1, 19, 21]. Die auf den optimierten Schwellenwerten basierenden Ergebnisse der Markertests wurden mit den Ergebnissen der pathologischen Untersuchungen verglichen. Schließlich wurde geprüft, ob die kombinierte Anwendung von Punktionszytologie und Markerbestimmung die diagnostische Ausbeute der Zytologie verbessert.

Material und Methoden

Die Konzentration der Tumormarker CEA, SCC-Antigen und NSE wurde in der Pleuraergußflüssigkeit bei 190 Patienten bestimmt. Das Patientengut bestand aus 69 Patienten mit Bronchialkarzinomen verschiedener Histologie (15 mit Plattenepithelkarzinom, 11 mit kleinzelligem Karzinom, 31 mit Adenokarzinom, 8 mit großzelligem Karzinom, 4 mit unbekanntem Zelltyp), 45 Patienten mit extrapulmonalen

Tabelle 1. Anzahl, Alter und Geschlecht der Patienten mit Pleuraergüssen verschiedener Genese

	N	Patienten		Durchschnitts- alter (Jahre)	Alter von – bis (Jahre)
		m	w		
1. Bronchialkarzinome	69	51	18	60,9	37–81
– Plattenepithel	15	11	4	64,7	54–81
– Kleinzellig	11	7	4	64,9	53–77
– Adeno	31	23	8	60,1	37–80
– Großzellig	8	7	1	62,8	51–71
– Sonstige	4	3	1	55,3	41–67
2. Extrapulmonale Tumore	45	14	31	59,1	22–86
– Mamma	14	1	13	61,6	44–77
– Gynäkologische	5	–	5	58,4	43–78
– Sonstige	26	13	13	57,9	25–86
3. Unbekannter Primärtumor	6	5	1	70,2	64–78
4. Pleuramesotheliom	18	16	2	59,8	41–76
5. Pleuraerguß unbek. Genese	14	11	3	64,8	46–79
6. Benigne Erkrankungen	38	28	10	53,8	22–84

Tumoren (14 mit Mammakarzinom, 5 mit gynäkologischen Tumoren, 26 mit anderen Tumoren), 6 Patienten mit unbekanntem Primärtumor (meistens Adenokarzinom), 18 Patienten mit malignem Pleuramesotheliom, 11 Patienten mit Ergüssen unbekannter Genese und 38 Patienten mit benignen Erkrankungen (Pneumonie, Tuberkulose, Lungenembolie, Herzinsuffizienz). Die Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Die Diagnose einer Pleurakarzinose basiert ausschließlich auf pathologischen Befunden. Die hierzu erforderlichen histologischen und zytologischen Untersuchungen wurden mit Standardverfahren in Verbindung mit immunhistologischen Techniken durchgeführt.

Die Konzentrationen von CEA wurden mit dem CEA-EIA von Roche, die von SCC-Antigen mit dem SCC IMx-Verfahren von Abbott und die von NSE mit dem NSE-RIA von Pharmacia bestimmt.

Die Schwellenwerte zur Abgrenzung maligner Ergüsse beruhen auf Maximalwerten für die Youden-Indizes (Sensitivität+Spezifität-1) der Markertests [1, 19, 21]. Zur Berechnung der Sensitivität wurden die Markerwerte bei malignen Ergüssen und für die Spezifität die Markerwerte bei benignen Ergüssen berücksichtigt.

Die Prüfung auf Signifikanz für den Vergleich eines Markers zwischen zwei Gruppen erfolgte mittels des zweiseitigen Wilcoxon-Tests für unverbundene Stichproben [32] und zwischen mehr als zwei Gruppen mittels des nichtparametrischen Mehr-Stichproben-Tests für unverbundene Stichproben (Kruskal-Wallis-Test [25] in Verbindung mit multiplen Vergleichen nach Dunn [10]).

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten wurde nach der Methode von Kaplan und Meier [23] durchgeführt. Zum Vergleich der Überlebenszeiten der jeweiligen Kollektive wurde der log-rank-Test [40] angewandt.

Ergebnisse

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen bei 190 Patienten mit Pleuraergüssen verschiedener Ätiologie dargestellt. Der Nachweis einer Pleuritis carcinomatosa oder eines Pleuramesothelioms gelang bei $110/138 = 79,7\%$ der Patienten mit malignem Grundleiden. Bei den restlichen $28/138$ Patienten = $20,3\%$ konnte trotz wiederholter Anwendung der diagnostischen Verfahren eine maligne Pleurabeteiligung nicht nachgewiesen werden. Diese Begleitergüsse wurden als paramaligne eingestuft. Zusätzlich konnte bei $2/14$ Patienten mit Pleuraergüssen unbekanntem Ursprungs eine maligne Infiltration der Pleura gesichert werden. Die maligne Diagnose bei den insgesamt 112 Patienten wurde unter Einsatz histologischer und zytologischer Verfahren an bioptischem Material und an Ergußzellen gewonnen. In Tabelle 3 ist die diagnostische Ausbeute der Verfahren wiedergegeben. Sie war naturgemäß am höchsten bei der Obduktionshistologie und am niedrigsten bei der ungezielten Pleurastanze. Die Trefferquote der Punktionszytologie betrug insgesamt $79,6\%$. Die Punktionszytologie war am erfolgreichsten beim metastasierenden Mammakarzinom ($90,9\%$), gefolgt vom metastasierenden Adenokarzinom der Lunge ($83,3\%$) (Tab. 4). Eine positive Ergußzytologie ergab sich dagegen bei nur 50% der metastasierenden Plattenepithelkarzinome der Lunge und bei $53,3\%$ der Pleuramesotheliome. Die Ergußzytologie war bei $1/38 = 2,6\%$ der Patienten mit benignen Ergüssen falsch positiv. Hieraus errechnet sich eine Spezifität des Verfahrens von $97,4\%$.

Tabelle 2. Pathologische Diagnostik der Pleurakarzinose von Patienten mit Pleuraergüssen verschiedener Ätiologie

	Trefferquote
Malignome gesamt	110 / 138 = 79,7%
Bronchialkarzinome	47 / 69 = 68,1%
– Plattenepithel	6 / 15 = 40,0%
– Adeno	27 / 31 = 87,1%
– Kleinzellig	7 / 11 = 63,6%
– Großzellig	4 / 8 = 50,0%
– Sonstige	3 / 4 = 75,0%
Extrapulmonale Tumore	40 / 45 = 88,9%
– Mamma	14 / 14 = 100,0%
Unbekannter Primärtumor	5 / 6 = 83,3%
Pleuramesotheliom	18 / 18 = 100,0%
Pleuraerguß unbek. Genese	2 / 14 = 14,3%
Benigne Erkrankungen	0 / 38 = 0 %

Tabelle 3. Trefferquoten der diagnostischen Verfahren zum Nachweis der Pleurakarzinose bei Patienten mit malignen Ergüssen (n = 112)

	Trefferquote
Thorakoskopie	
– Biopsie	82 / 94 = 87,2%
– Ergußzytologie	67 / 90 = 74,4%
Punktionszytologie	74 / 93 = 79,6%
Pleurastanze	5 / 7 = 71,4%
Thorakotomie	21 / 22 = 95,2%
Autopsie	10 / 10 = 100,0%

Tabelle 4. Diagnostische Ausbeute der Punktionszytologie

	Trefferquote
Bronchialkarzinome	36 / 54 = 66,7%
– Plattenepithel	6 / 12 = 50,0%
– Adeno	20 / 24 = 83,3%
– Kleinzellig	5 / 8 = 62,5%
– Großzellig	4 / 7 = 57,1%
– Sonstige	1 / 3 = 33,3%
Extrapulmonale Tumore	26 / 36 = 72,2%
– Mamma	10 / 11 = 90,9%
– Gynäkologische	3 / 5 = 60,0%
– Sonstige	13 / 20 = 65,0%
Unbekannter Primärtumor	3 / 6 = 50,0%
Pleuramesotheliom	8 / 15 = 53,3%
Benigne Erkrankungen	1 / 38 = 2,6%

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Tumormarkerbestimmungen in den Ergußflüssigkeiten der verschiedenen Gruppen als Medianwerte mit 95%-Konfidenzintervallen wiedergegeben.

Die höchsten CEA-Konzentrationen wurden in malignen Ergüssen bei Patienten mit metastasierenden Tumoren gemessen. Die CEA-Spiegel waren im Vergleich mit den sekundären Pleuratumoren in den Ergüssen beim Pleuramesotheliom wesentlich niedriger. Vollkommen anders stellte sich die Situation beim SCC-Antigen dar. Die SCC-Antigen-Konzentrationen waren in den malignen Ergüssen bei metastasierenden Bronchialkarzinomen sowie metastasierenden extrapulmonalen Tumoren niedriger als in den paramalignen Ergüssen und den Ergüssen beim Pleuramesotheliom. Eine ähnliche Konstellation fand sich auch bei NSE.

Im multiplen Vergleich der Markerkonzentrationen fanden sich ausschließlich beim CEA signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. CEA differenzierte statistisch signifikant maligne Ergüsse bei metastasierenden Bronchialkarzinomen und extrapulmonalen Tumoren von paramalignen Ergüssen, Ergüssen beim Pleuramesotheliom, solchen unbekannter Genese sowie benignen Ursprungs ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis-Test [25] in Verbindung mit multiplen Vergleichen nach Dunn [10]) (Tab. 6).

Zur Berechnung der Sensitivität der Markerbestimmungen für den Nachweis maligner Ergüsse und der Spezifität für den Ausschluß nicht-maligner Ergüsse wurden Schwellenwerte herangezogen, die durch Maximierung der Youden-Indizes (Sensitivität+Spezifität-1) [1, 19, 21] erhalten wurden. Für CEA fand sich ein Schwellenwert von 13,5 ng/ml (Youden max: 0,55) und für SCC-Antigen ein Wert von 6,9 ng/ml (Youden max: 0,27). Abbildung 1 zeigt beispielhaft den Verlauf der Youden-Indizes in Abhängigkeit von den CEA-Konzentrationen. Für den NSE-Test konnte kein maximaler Youden-Index ermittelt werden. Zur Berechnung der Sensitivität des NSE-Tests im Pleuraerguß wurde der im Serum für Kleinzeller ermittelte Schwellenwert von 13,5 ng/ml zugrunde gelegt [13].

Tabelle 5. Medianwerte mit 95% Konfidenzintervallen der Markertests in Pleuraergüssen verschiedener Ätiologie

	N	CEA ng/ml		SCC-Antigen ng/ml		NSE ng/ml	
		Median	95% Konf. intervall	Median	95% Konf. intervall	Median	95% Konf. intervall
Bronchialkarzinome	69	13,5	6,9-33,3	2,6	1,6-3,7	9,6	6,0-12,9
- maligne	47	26,0	13,0-45,3	1,9	1,4-3,6	8,8	5,8-12,7
- paramaligne	22	5,8	2,8-11,8	3,6	1,2-6,3	10,8	5,1-18,5
Extrapulmonale Tumore	45	7,0	2,1-41,1	1,5	1,0- 4,1	7,9	6,1-12,2
- maligne	40	12,7	1,9-50,0	1,5	0,9- 3,0	7,9	5,8-12,2
- paramaligne	5	3,2	1,1- 9,6	2,3	1,0-70,6	8,9	3,4-14,9
Unbek. Primärtumor	6*	1,2	0,5-27,0	2,7	0,1-40,2	9,7	4,1-34,3
Pleuramesotheliom	18	1,5	0,7- 2,0	2,2	1,1- 3,0	12,1	9,4-27,5
Pleuraerguß unbek. Genese	14**	1,3	0,1-13,6	1,6	0,6- 4,7	8,2	4,5-25,9
Benigne Erkrankungen	38	2,4	1,9- 3,9	2,0	1,0- 2,7	5,6	4,7- 9,3

* 5/6 mit Pleurakarzinose; ** 2/14 mit Pleurakarzinose

Tabelle 6. Multipler Vergleich der Markerkonzentrationen in Pleuraergüssen verschiedener Genese (Kruskal-Wallis-Test [25] in Kombination mit multiplen Vergleichen nach Dunn [10])

	Bronchial- karzinome paramaligne	Extrapulm. Tumore maligne	Extrapulm. Tumore paramaligne	Pleura- mesotheliom	Benigne Erkrankun- gen
Bronchialkarzinome maligne	+/-/-	-/-/-	+/-/-	+/-/-	+/-/-
Bronchialkarzinome paramaligne		+/-/-	-/-/-	+/-/-	-/-/-
Extrapulm. Tumore maligne			+/-/-	+/-/-	+/-/-
Extrapulm. Tumore paramaligne				-/-/-	-/-/-
Pleuramesotheliom					-/-/+

+ : statistisch signifikant (p < 0,05); - : nicht signifikant

Tabelle 7. Positivitätsraten der Markertests in Pleuraergüssen verschiedener Ätiologie. Die Daten basieren auf optimierten Schwellenwerten [1, 19, 21]

	CEA > 13,5 ng/ml	SCC-Ag > 6,9 ng/ml	NSE > 13,5 ng/ml
Bronchialkarzinome	34 / 69 = 49,3%	16 / 69 = 23,2%	24 / 69 = 34,8%
- maligne	29 / 47 = 61,7%	11 / 47 = 23,4%	16 / 47 = 34,0%
- paramaligne	5 / 22 = 22,7%	5 / 22 = 22,7%	8 / 22 = 36,4%
Extrapulm. Tumore	20 / 45 = 44,4%	7 / 45 = 15,6%	14 / 45 = 31,1%
- maligne	20 / 40 = 50,0%	5 / 40 = 12,5%	12 / 40 = 30,0%
- paramaligne	0 / 5 = 0%	2 / 5 = 40,0%	2 / 5 = 40,0%
Unbek. Primärtumor	1 / 6 = 16,7%	1 / 6 = 16,7%	2 / 6 = 33,3%
Pleuramesotheliom	1 / 18 = 5,6%	2 / 18 = 11,1%	8 / 18 = 44,4%
Benigne Erkrankungen	1 / 38 = 2,6%	1 / 38 = 2,6%	2 / 38 = 5,3%

Tabelle 8. Positivitätsraten der Markertests in Ergüssen von Patienten mit Bronchialkarzinomen verschiedener Histologie. Die Daten basieren auf optimierten Schwellenwerten [1, 19, 21]

	CEA > 13,5 ng/ml	SCC-Ag > 6,9 ng/ml	NSE > 13,5 ng/ml
Plattenepithel	7 / 15 = 46,7%	7 / 15 = 46,7%	3 / 15 = 13,3%
- maligne	5 / 6 = 83,3%	5 / 6 = 83,3%	2 / 6 = 33,3%
- paramaligne	2 / 9 = 22,2%	2 / 9 = 22,2%	1 / 9 = 11,1%
Kleinzellig	3 / 11 = 27,3%	0 / 11 = 0,0%	8 / 11 = 72,7%
- maligne	2 / 7 = 28,6%	0 / 7 = 0,0%	5 / 7 = 71,4%
- paramaligne	1 / 4 = 25,0%	0 / 4 = 0,0%	3 / 4 = 75,0%
Adeno	22 / 31 = 71,0%	5 / 31 = 16,1%	7 / 31 = 22,6%
- maligne	21 / 27 = 77,8%	4 / 27 = 14,8%	6 / 27 = 22,2%
- paramaligne	1 / 4 = 25,0%	1 / 4 = 22,0%	1 / 4 = 25,0%
Großzellig	2 / 8 = 25,0%	4 / 8 = 50,0%	5 / 8 = 62,5%
- maligne	1 / 4 = 25,0%	2 / 4 = 50,0%	2 / 4 = 50,0%
- paramaligne	1 / 4 = 25,0%	2 / 4 = 50,0%	3 / 4 = 75,0%

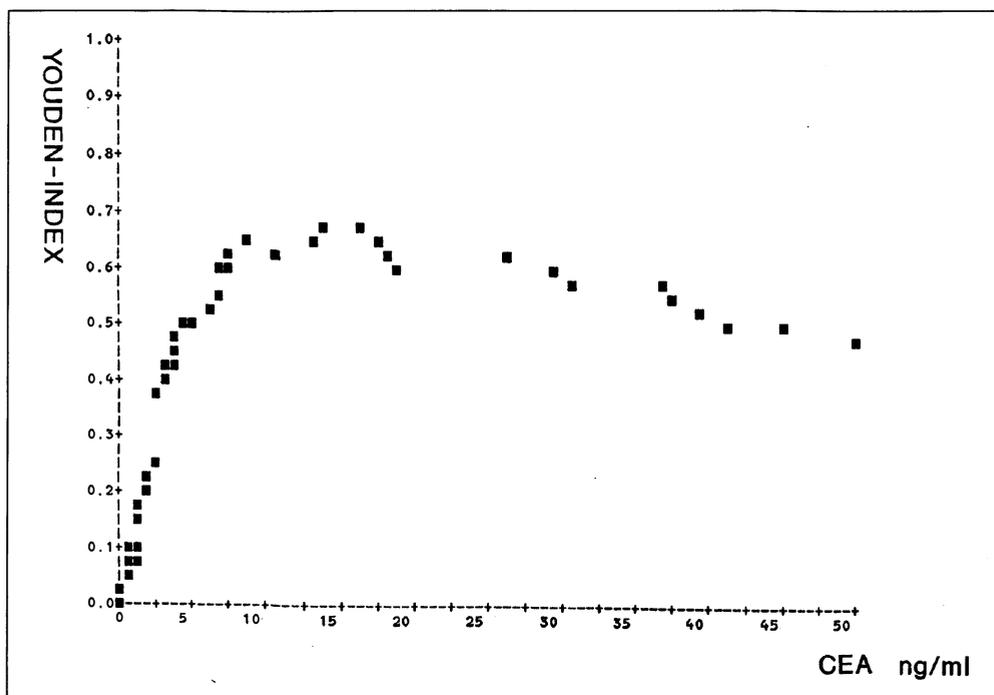


Abb. 1. Verlauf der Youden-Indizes (Sensitivität + Spezifität - 1) in Abhängigkeit von den CEA-Konzentrationen. Die Sensitivität basiert auf den CEA-Konzentrationen in malignen Ergüssen und die Spezifität auf den CEA-Konzentrationen in benignen Ergüssen.

Die auf diesen Schwellenwerten basierenden Positivitätsraten der Markertests für die einzelnen Gruppen einschließlich der Untergruppen beim Bronchialkarzinom sind in Tabelle 7 und 8 wiedergegeben.

Aus der Zusammenstellung folgt, daß CEA im Vergleich zu SCC-Antigen und NSE maligne Ergüsse insgesamt am besten erkennt. Ebenso ist der Prozentsatz falsch-positiver Werte in paramalignen Ergüssen für CEA am niedrigsten. Innerhalb der Bronchialkarzinome wird das metastasierende Plattenepithelkarzinom von CEA und SCC-Antigen gleich gut angezeigt. Beim metastasierenden kleinzelligen Bronchialkarzinom ist NSE am sensitivsten. Allerdings ist der Prozentsatz falsch-positiver NSE-Werte in den paramalignen Ergüssen bei den Kleinzellern noch höher. Beim metastasierenden Adenokarzinom erweist sich CEA als der überragende Marker. In den malignen Ergüssen beim Pleuramesotheliom war CEA nur bei $1/18 = 5,6\%$ der Patienten positiv. Die Diagnose epitheliales Pleuramesotheliom wurde in diesem Fall erst nach Obduktion gestellt, obwohl anhand mehrfach gewonnener Gewebeproben zuvor die Diagnose metastasierendes Adenokarzinom von einem anderen Pathologen favorisiert wurde.

Die histologische Untersuchung der bei der Thorakoskopie entnommenen Gewebeproben war bei $82/94 = 87,2\%$ der Patienten mit maligner Erkrankung der Pleura erfolgreich (Tab. 3). Die 82 Fälle gliedern sich in 14 mit Pleuramesotheliom und 68 mit Pleuritis carcinomatosa. Diese 68 Fälle wurden für die vergleichenden Untersuchungen als Referenzkollektiv herangezogen. Abbildung 2 veranschaulicht die Wer-

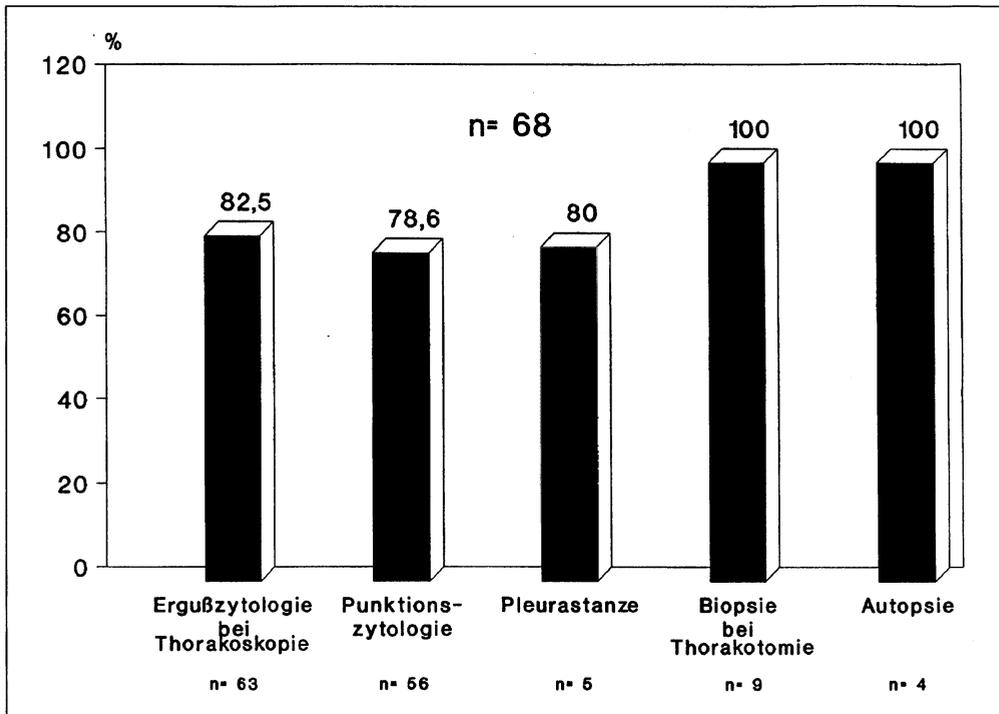


Abb. 2. Trefferquoten pathologischer Verfahren bei Patienten mit positiver Biopsie bei Thorakoskopie (Referenzkollektiv)

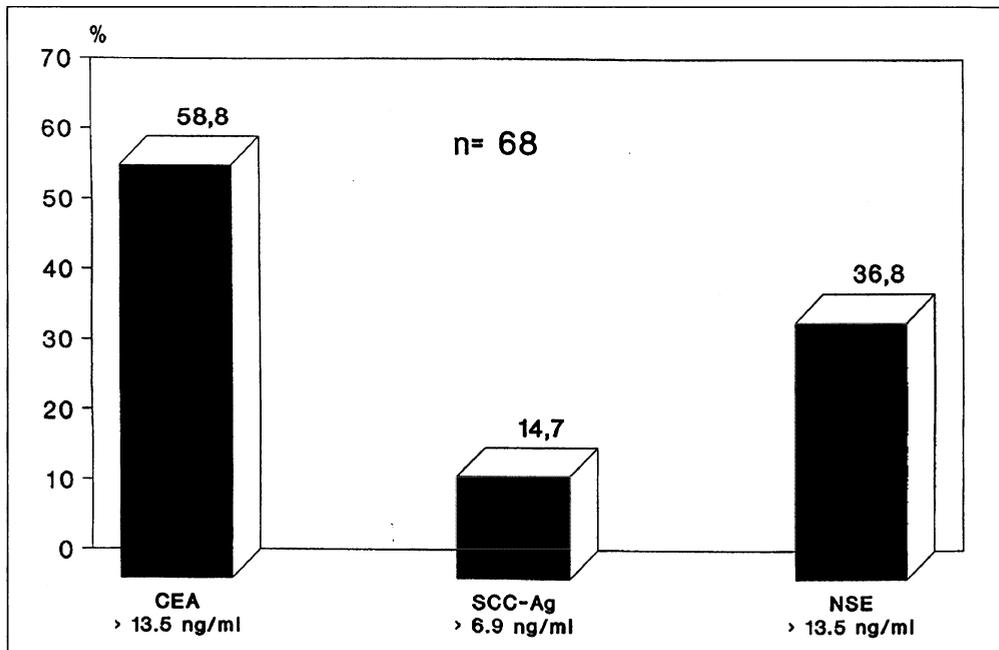


Abb. 3. Positivitätsraten der Markertests in den Pleuraergüssen der Patienten mit positiver Biopsie bei Thorakoskopie (Referenzkollektiv)

tigkeit weiterer pathologischer Verfahren und Abbildung 3 die Positivitätsraten der Markertests im Referenzkollektiv.

Auch in der Referenzgruppe imponiert CEA durch die klar bessere Sensitivität für den malignen Erguß. Die Punktionszytologie wurde innerhalb des Referenzkollektivs bei 56 malignen Ergüssen durchgeführt und war bei $44/56 = 78,6\%$ der Fälle positiv. Kombiniert man die Punktionszytologie mit dem CEA-Test, läßt sich die Trefferquote auf $44 + 5/56 = 87,5\%$ anheben (Abb. 4).

Abbildung 5 dokumentiert die Überlebenszeiten der Patientengruppen ab dem Zeitpunkt der Markerbestimmung. Aus den Überlebenszeitkurven läßt sich entnehmen, daß Patienten mit einem Pleuraerguß infolge eines Bronchialkarzinoms gegenüber den anderen Gruppen eine signifikant schlechtere Überlebenszeit haben ($p < 0,001$, log-rank-Test [40]). Dagegen war kein Unterschied in den Überlebenszeiten der Patienten mit Pleurakarzinose gegenüber solchen mit paramalignen Ergüssen festzustellen (Abb. 6). Ebenso hatte die Höhe der CEA-Konzentrationen keinen Einfluß auf die Überlebenszeit (Abb. 7). Der CEA-Bestimmung im Pleuraerguß kommt somit keine prognostische Bedeutung zu.

Diskussion

In der hier vorgestellten Serie konnte bei 79,7% der Patienten mit maligner Grunderkrankung ein maligner Pleuraerguß nachgewiesen werden.

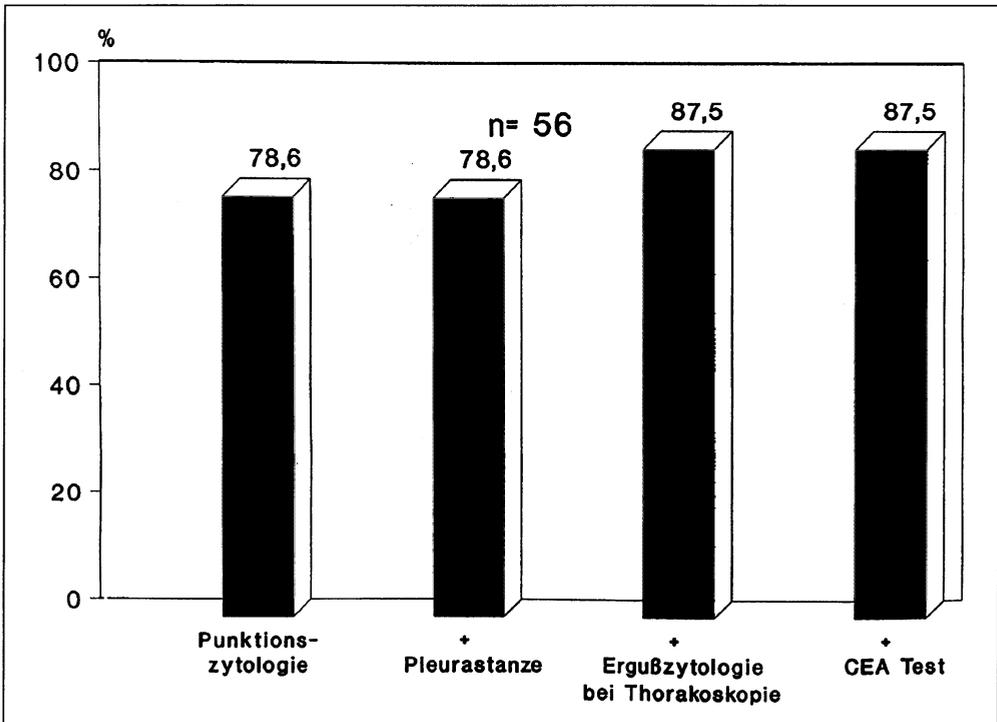


Abb. 4. Kombination der Punktionszytologie des Referenzkollektivs mit weiteren diagnostischen Verfahren

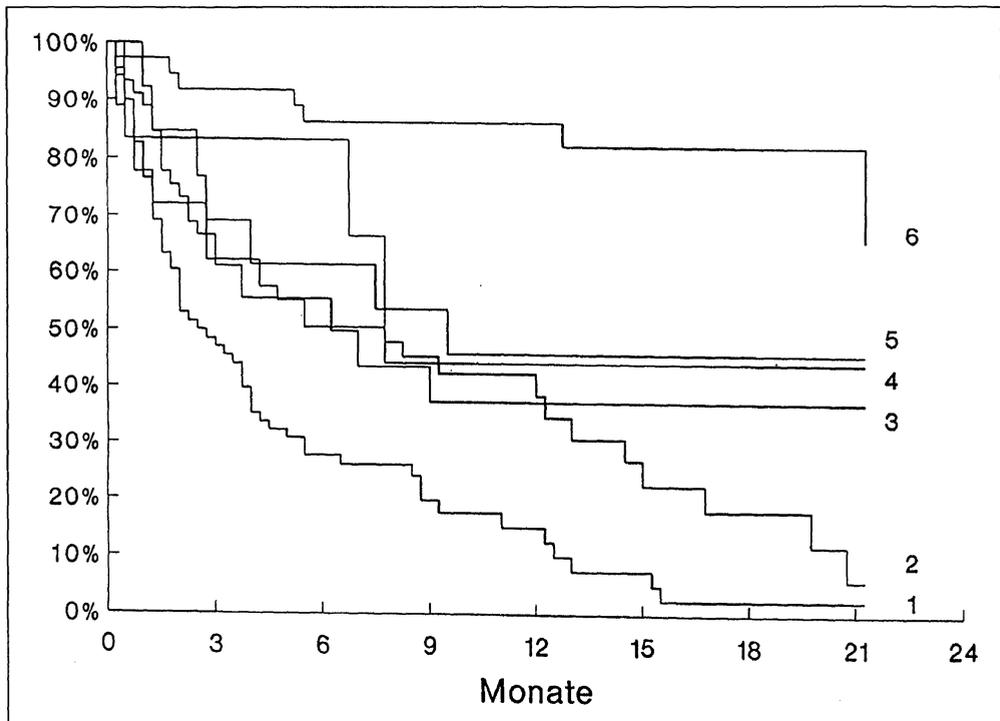


Abb. 5. Überlebenszeit der Patienten mit Pleuraergüssen verschiedener Ätiologie. 1. Bronchialkarzinome, 2. Extrapulmonale Tumore, 3. Pleuramesotheliom, 4. Unbekannter Primärtumor (Adenokarzinom), 5. Pleuraerguß unbekannter Genese, 6. Benigne Erkrankungen ($p < 0,001$, log-rank-Test [40])

Zur Diagnosesicherung mußten mehrere Verfahren in zeitlicher Abfolge herangezogen werden. Die Punktionszytologie war bei 79,6% der malignen Ergüsse positiv. Die hohe Ausbeute, die sich im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen Spannweite der Trefferquoten von 40–87% [6, 9, 22] für diese Technik befindet, kann vornehmlich durch die mehrfache Anwendung wiederholt gewonnener Proben erklärt werden. Bezieht man in die Berechnung der diagnostischen Ausbeute der Punktionszytologie die paramalignen Ergüsse mit ein, so läßt sich der Stellenwert des Verfahrens für die einzelnen Ätiologien unterschiedlich gewichten. Am wenigsten positiv war die Punktionszytologie beim Plattenepithelkarzinom der Lunge (50%) und beim Pleuramesotheliom (53,3%). Trotzdem erscheint die Trefferquote von 50% für Ergüsse infolge eines Plattenepithelkarzinoms relativ hoch, denn Pleuraergüsse bei diesem Zelltyp werden vermutlich eher durch Blockade der Lymphwege oder Bronchusobstruktion verursacht und sind somit paramalignen Ursprungs [53]. Die Pleurakarzinose beim Plattenepithelkarzinom ist zudem wesentlich seltener als beispielsweise beim Adenokarzinom der Lunge. In einer Analyse von 732 Patienten mit Plattenepithelkarzinom fand man bei 4,2% der Fälle eine Pleurabeteiligung, während 498 Patienten mit Adenokarzinom der Lunge in 19,1% eine Pleurakarzinose aufwiesen [3].

Der positive zytologische Befund beim Pleuramesotheliom ist mit Vorsicht zu bewerten, da bei dieser Entität die Zytologie eher eine Verdachtsdiagnose denn

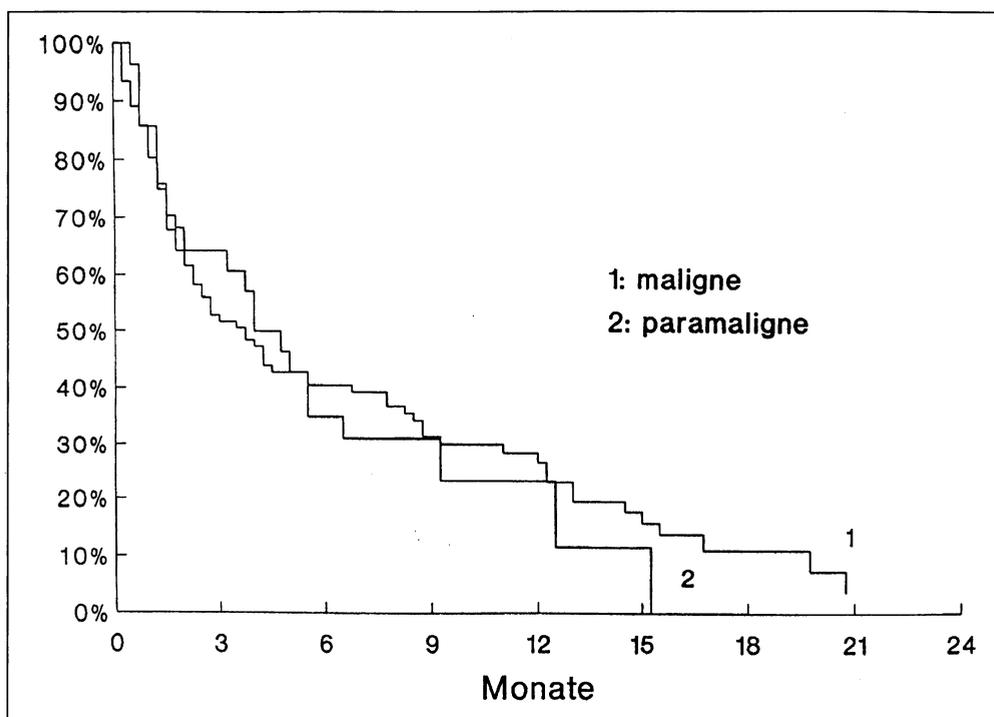


Abb. 6. Überlebenszeit der Patienten mit Pleuraergüssen bei maligner Erkrankung. 1. Maligne Ergüsse. 2. Paramaligne Ergüsse. ($p = 0,66$, log-rank-Test [40])

einen klaren Befund liefert [27]. Besonders aussagekräftig erwies sich dagegen die Punktionszytologie bei metastasierenden Adenokarzinomen der Lunge (83,3%) und Mammakarzinomen (90,9%). Die Punktionszytologie zeichnete sich insgesamt nicht nur durch eine akzeptable Sensitivität, sondern auch durch eine hohe Spezifität von 97,4% aus, welche am Kollektiv der Ergüsse benigner Genese ermittelt wurde.

Die Pleurastanze (ungezielte Pleurabiopsie) lieferte keinen Beitrag zur Diagnostik des malignen Ergusses, obwohl berichtet wurde, daß Punktionszytologie und Pleurastanze sich in gewissem Ausmaß komplementär verhalten können [49].

Trotz der hohen Trefferquote der Punktionszytologie mußten zur endgültigen Diagnosesicherung zusätzlich invasivere Verfahren zur histologischen Untersuchung von Gewebebiopsaten herangezogen werden. Am erfolgreichsten erwies sich dabei die Thorakotomie (95,2%), gefolgt von der Thorakoskopie (87,2%).

Besonders problematisch gestaltete sich die Diagnostik des malignen Ergusses beim Pleuramesotheliom. Bei 16,7% lieferte erst die Autopsie ein sicheres Ergebnis. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien, die belegen konnten, daß selbst die Thorakotomie in 10% der Fälle keine sichere Diagnose zuläßt [27] und die Thorakoskopie in weniger als 60% der Fälle ein positives Ergebnis liefert [28].

Im Unterschied zu den mit hohem Aufwand verbundenen invasiven Verfahren lassen sich Tumormarkerbestimmungen in der Ergußflüssigkeit sehr einfach durchführen. Wesentliche Voraussetzung für ihre Brauchbarkeit als differentialdiagnosti-

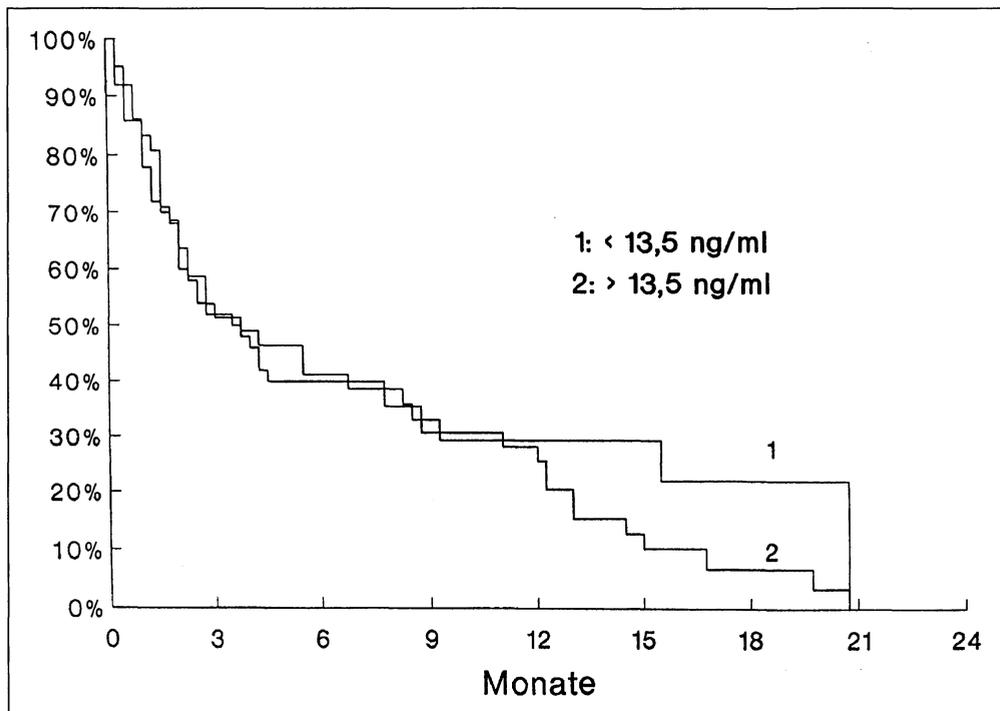


Abb. 7. Überlebenszeit der Patienten mit Pleuraergüssen bei maligner Erkrankung mit Ausnahme der Pleuramesotheliome in Abhängigkeit von der CEA-Konzentration. ($p = 0,39$, log-rank-Test [40])

sche Parameter sind zuverlässige Ergebnisse, die sich durch hohe Werte sowohl für die Sensitivität als auch für die Spezifität auszeichnen. Diese Güteindizes der diagnostischen Relevanz der Markertests hängen bekanntlich von der Lage der Schwellenwerte ab. Für den Einsatz im Pleuraerguß konnten die Schwellenwerte für Serumspiegel (CEA: 5 ng/ml, SCC-Antigen: 1,5 ng/ml, NSE: 13,5 ng/ml), die auf der 95%igen Spezifität eines Kollektivs gesunder Probanden basieren, nicht herangezogen werden, da die erzielten Positivitätsraten zwar hoch lagen (CEA: 69%, SCC-Antigen: 70%, NSE: 71%), die Werte für die Spezifität aber zu niedrig waren (CEA: 74%, SCC-Antigen: 39%, NSE: 87%).

Wir haben deshalb die Schwellenwerte mit Hilfe eines Rechenprogramms so optimiert, daß die sogenannten Youden-Indizes, die Sensitivität und Spezifität gleichermaßen berücksichtigen, einen maximalen Wert einnehmen [1, 19, 21]. Die Optimierung ergab für CEA einen Schwellenwert von 13,5 ng/ml und für das SCC-Antigen von 6,9 ng/ml. Bei NSE führte die Optimierung zum gleichen Schwellenwert wie im Serum.

Gemessen am Kollektiv der Patienten mit benignen Ergüssen betrug die Spezifität für CEA und SCC-Antigen 97,4%. Dieser Wert entspricht somit exakt der Spezifität, die für die Punktionszytologie erreicht wurde.

Der diagnostische Stellenwert der Tumormarker muß jedoch trotz Optimierung der Schwellenwerte aufgrund der Ergebnisse dieser Studie differenziert beurteilt

werden. Sowohl SCC-Antigen als auch NSE sind als diagnostische Marker für den malignen Pleuraerguß nicht geeignet. Der Prozentsatz falsch-positiver Werte in paramaligen Ergüssen war bei beiden Markern höher oder zumindest gleich den Positivitätsraten, wie sie in den sicher malignen Ergüssen gefunden wurden. Während für das SCC-Antigen in der Literatur keine vergleichbaren Daten vorliegen, entsprechen unsere Ergebnisse bei NSE den Daten anderer Untersucher, die über Spezifitätswerte zwischen 40% und 80% berichteten [44, 41, 48, 51]. In einer Studie konnte gezeigt werden, daß NSE signifikant Pleuraergüsse bei Kleinzellern von solchen bei Nichtkleinzellern, Pleuritis tuberculosa, sowie Zytologie-negativen Ergüssen differenziert [51]. Wir fanden zwar ebenso einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den NSE-Spiegeln bei Kleinzellern und Nichtkleinzellern, allerdings war der Unterschied unabhängig davon, ob der pathologische Befund positiv oder negativ war. Zudem konnte bei Kleinzellern kein Unterschied zwischen pathologisch-positiven (71,4% > 13,5 ng/ml) und pathologisch-negativen Ergüssen (75% > 13,5 ng/ml) nachgewiesen werden. Gleichwohl wäre eine sichere Abgrenzung der Pleurakarzinose bei Kleinzellern wünschenswert, denn solche Patienten könnten der Chemotherapie zugeführt werden [31].

Die Pleuraerguß-SCC-Antigen-Spiegel waren bei 83,3% der Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Lunge erhöht. Dieser Befund bestätigt das Ergebnis einer früheren Serie, bei der eine Sensitivität von 92% erzielt wurde [14]. Der diagnostische Nutzen dieser hohen Positivitätsraten ist jedoch zweifelhaft, da Ergüsse bei diesem Zelltyp allgemein als paramaligne eingestuft werden, obwohl wir eine Pleurakarzinose mit pathologischen Verfahren nachweisen konnten. Eine eingeschränkte differentialdiagnostische Bedeutung besitzt das SCC-Antigen jedoch insofern, als das SCC-Antigen bei pathologisch-positiven wie -negativen kleinzelligen Bronchialkarzinomen unterhalb des Schwellenwertes lag.

Im Gegensatz zu NSE und SCC-Antigen wurde die differential-diagnostische Bedeutung des Pleuraerguß-CEA bereits in zahlreichen Studien ausführlich untersucht [38, 33, 34, 20, 24, 35, 43, 39, 47, 56, 54]. Die mitgeteilten Positivitätsraten für den malignen Erguß bewegen sich zwischen 27% [33] und 81,2% [43]. Entsprechend wurde die diagnostische Effizienz der CEA-Bestimmung im Pleuraerguß gewürdigt. Neben der totalen Ablehnung wurde der CEA-Test als Parameter zur Abgrenzung des malignen vom benignen Erguß uneingeschränkt empfohlen.

Ein wesentlicher Grund für die doch beachtliche Streubreite der gefundenen Trefferquoten dürfte in der Lage des angewandten Schwellenwertes liegen. Wenn man den Youden-Index als Indikator für die Qualität des Schwellenwertes zugrunde legt, so läßt sich in Abbildung 1 ein Gipfel zwischen 10 ng/ml und 15 ng/ml mit einem Maximum bei 13,5 ng/ml erkennen. In einer früheren Studie ermittelten wir einen Schwellenwert von 9,8 ng/ml [15], der damit gut mit dem Verlauf der jetzt erhaltenen Youden-Indexkurve harmoniert.

Basierend auf dem Schwellenwert von 13,5 ng/ml fanden wir eine Positivitätsrate von 61,7% für den malignen Erguß bei Bronchialkarzinomen sämtlicher Histologien und von 50% bei extrapulmonalen Tumoren. Am besten angezeigt wurde der maligne Erguß beim Plattenepithelkarzinom (83,3%), gefolgt vom Adenokarzinom (77,8%) der Lunge. Die Trefferquote des CEA beim Plattenepithelkarzinom entsprach genau derjenigen des spezifischen Markers SCC-Antigen für diesen histologischen Typ.

Diese bemerkenswerten Positivitätsraten werfen die Frage nach der kombinierten Anwendung der CEA-Bestimmung mit der Punktionszytologie auf. In der Tat

konnte die Trefferquote durch den Einsatz beider Verfahren auf 87,5% gesteigert und damit die Größenordnung der diagnostischen Ausbeute der Histologie nach Thorakoskopie (87,2%) erreicht werden.

Der diagnostische Nutzen dieser Kombination wird jedoch durch die falsch-positiven Werte des CEA-Tests bei den paramalignen Ergüssen von 17,9% und einer daraus resultierenden Spezifität von 82,1% geschmälert. Diese Spezifität des CEA für den malignen Erguß bei maligner Grunderkrankung ist jedoch noch immer den entsprechenden Spezifitätsraten der anderen Marker überlegen, die für SCC-Antigen 75% und für NSE nur 64,3% betragen.

Eine mögliche Erklärung für die erhöhten Markerwerte in den paramalignen Ergüssen könnte in der erhöhten Permeabilität der Pleuraoberfläche für Proteine liegen, so wie sie im Tiermodell für Albumin demonstriert werden konnte [29]. Die Anreicherung der Marker im Pleuraraum könnte zusätzlich durch die tumorbedingte Blockade des Lymphabflusses verstärkt werden. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, daß selbst die histologischen Techniken nicht in der Lage waren, eine doch bestehende Pleurakarzinose zu erkennen. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß kein Unterschied in den Überlebenszeiten bei malignen und paramalignen Pleuraergüssen in unserem Patientengut festzustellen war. Zum gleichen Ergebnis kam auch die Gruppe von Mountain [37]. Dagegen fanden Bülzebruck et al. [4] signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten der Patienten mit malignen Zellen im Pleuraerguß im Vergleich zu Patienten mit paramalignen Ergüssen, allerdings unter ausschließlicher Berücksichtigung der Bronchialkarzinome.

Trotz der Einschränkung, bedingt durch die unzureichende Spezifität bei den paramalignen Ergüssen, hat der CEA-Test eine differentialdiagnostische Bedeutung. Bekanntlich ist die korrekte Differenzierung zwischen dem malignen Pleuramesotheliom, insbesondere der epithelialen Form, und einer Pleurakarzinose infolge eines metastasierenden Adenokarzinoms mit einem hohen Aufwand an histologischen, immunhistologischen und elektronenmikroskopischen Verfahren und oft erst nach Autopsie zu erreichen. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, daß bei gesicherter Malignität erhöhte CEA-Konzentrationen ein metastasierendes Adenokarzinom favorisieren und gegen ein Pleuramesotheliom sprechen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien [15, 11] und den Resultaten anderer Autoren [18, 57, 36].

Die differentialdiagnostische Effizienz des CEA-Tests läßt sich noch durch gleichzeitige Bestimmung der Hyaluronsäure akzentuieren. Erhöhte Hyaluronsäurespiegel und normale CEA-Werte im Pleuraerguß sind charakteristisch für das Pleuramesotheliom [15, 42].

Literatur

1. Abel U, Berger J, Weber E (1984) Statistische Verfahren und Programme zur Validierung biologischer Marker. *EDV in Biol und Med* 15: 117-1215
2. Branscheid D, Bischoff H (1991) Chirurgische Therapie der primären und sekundären Pleuraerkrankungen. In: P. Drings, I. Vogt-Moykopf (Hrsg.) *Thoraxtumoren*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York: 285-296
3. Bülzebruck H (1988) Feldstudie Bronchialkarzinom zur Validierung des TNM Systems der UICC, BMFT-Bericht 0701911/0

4. Bülzebruck H, Drings P, Kayser K, Schulz V, Tuengerthal S, Vogt-Moykopf I (1991) Classification of lung cancer: first experiences with the new TNM classification (4th edition) *Eur Respir J* 4: 1197–1206
5. Caputo V, Volpino P, Cangemi V, Mazzarino E (1983) Serum CEA in the prognostic evaluation and in the postoperative follow-up of gastrointestinal and lung cancer. *J Nucl Med Allied Sci* 27: 87–97
6. Chernow B, Sahn SA (1977) Carcinomatous involvement of the pleura. *Am J Med* 63: 695–702
7. Cohen S, Hossain SA (1966) Primary carcinoma of the lung. A review of 417 histologically proved cases. *Dis Chest* 49: 67–74
8. Decker DA, Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolo PC (1978) The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 74: 640–642
9. Dekker A, Bupp PA (1978) Cytology of serous effusions. An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. *Am J Clin Path* 70: 855–860
10. Dunn OJ (1964) Multiple comparisons using rank sums. *Technometrics* 6: 241–252
11. Ebert W, Heger L, Kayser K, Drings P (1987) Der diagnostische Nutzen von CEA und Sialinsäure als Tumormarker bei Pleuraergüssen. In: *Tumormarker-Aktuelle Aspekte und klinische Relevanz*. G. Wüst (Hrsg) Steinkopff, Darmstadt: 130–131
12. Ebert W, Kayser K, Bülzebruck H, Vogt-Moykopf I (1988) Diagnostic validity of SCC antigen assays in squamous cell carcinoma of the lung. *J Tumormarker Oncol* 3: 35–44
13. Ebert W, Hug G, Stabrey A, Bülzebruck H, Drings P (1989) Evaluation of tumor markers NSE and CEA for the diagnosis and follow-up of small cell lung cancer. *Ärztl Lab* 35: 1–10
14. Ebert W, Welper-Rigling C, Leichtweis B, Bülzebruck H (1991) Elevated pleural effusion SCC antigen concentrations do not prove definitely malignancy secondary to metastatic squamous cell carcinoma of the lung. *Tumordiagn Ther* 12: 123–127
15. Ebert W, Stabrey A, Sibinger M, Schrenk M (1991) Value of pleural fluid hyaluronic acid and carcinoembryonic antigen determinations in the differential diagnosis between malignant mesothelioma and pleuritis carcinomatosa. *Tumordiagn Ther* 12: 1–6
16. Emerson GL, Emerson MS, Sherwood CE (1959) The natural history of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 37: 291–304
17. Ebert W, Leichtweis B, Bülzebruck H, Drings P. The role of IMx SCC assays in the detection and prognosis of primary squamous cell carcinoma of the lung. *Diagn Oncol, im Druck*
18. Faravelli B, Diamore E, Nosenzo M (1984) Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. Diagnostic value in malignant mesothelioma. *Cancer* 53: 1194–1197
19. Gail MH, Green SB (1976) A generalization of the one-side two-sample Kolmogrow-Smirnov statistic for evaluating diagnostic tests. *Biometrics* 32: 561–570
20. Gandhi AK, Nayar M, Bihari N, Chandra M (1989) Diagnostic value of carcinoembryonic antigen assay of pleural and peritoneal effusions in malignancy. *Indian J Med Res* 90: 22–26
21. Greenhouse SW, Mantel N (1950) The evaluation of diagnostic tests. *Biometrics* 6: 399–412
22. Grunze H (1964) The comparative diagnostic accuracy, efficiency and specificity of cytologic techniques used in the diagnosis of malignant neoplasm in serous effusions of the pleural and pericardial cavities. *Acta Cytol* 8: 150–164
23. Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Assoc* 53: 457–481
24. Klech H, Rona G, Hutter C, Bayer PM, Kummer F (1986) Diagnostic value of the combined determination of carcinoembryonic antigen (CEA) in pleural effusion and serum with an enzyme immunoassay. *Wien Klin Wochenschr* 98: 564–573
25. Kruskal WH (1952) A nonparametric test for the several sampling problem. *Ann Math Stat* 23: 525–540
26. Kutty CPK, Remenink E, Varkey B (1981) Malignant-appearing cells in pleural effusion due to pancreatitis. Case report and literature review. *Acta Cytol* 25: 412–416
27. Law MR, Hudson ME, Turner-Warwick M (1984) Malignant mesothelioma of the pleura. Clinical aspects and symptomatic treatment. *Eur J Resp Dis* 65: 162–168
28. Lewis RJ, Sisler GE, Mackenzie W (1980) Diffuse mixed malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 31: 53–60
29. Leckie WSH, Tothill P (1965) Albumin turnover in pleural effusions. *Clin Sci* 29: 339–352

30. Light RW (1983) Pleural diseases. Lea and Febiger, Philadelphia: 77–90
31. Livingstone RB, Mac Craken SD, Trauth CJ, Chen T (1982) Isolated pleural effusions in small cell carcinoma: Favorable prognosis. *Chest* 81: 208–211
32. Mann HB, Whitney PR (1974) On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Stat* 18: 50–60
33. Martinez-Vea A, Gatell JM, Segura F, Heiman C, Elena M, Ballesta AM, Mundo MR (1982) Diagnostic value of tumoral markers in serous effusions: carcinoembryonic antigen, alpha 1-acidglycoprotein, alpha-fetoprotein, phosphohexose isomerase and beta 2-microglobulin. *Cancer* 50: 1783–1788
34. McKenna JM, Chandrasekar AJ, Henkin RE (1980) Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. *Chest* 78: 587–590
35. Mezger J, Permanetter W, Gerbes AL, Wilmanns W, Lamerz R (1988) Tumor associated antigens in diagnosis of serous effusions. *J Clin Pathol* 41: 633–643
36. Mezger J, Lamerz R, Permanetter W (1990) Diagnostic significance of carcinoembryonic antigen in the differential diagnosis of malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100: 860–866
37. Mountain CF (1988) Prognostic implications of the international staging system for lung cancer. *Semin Oncol* 3: 236–245
38. Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K (1985) Carcinomatous and tuberculous pleural effusions – comparison of tumor markers. *Chest* 87: 351–355
39. Pavesi F, Lotzniker M, Cremaschi P, Marbello L, Acquistapace L, Moratti R (1988) Detection of malignant pleural effusions by tumor marker evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 1005–1011
40. Peto R, Peto J (1972) Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J Royal Stat Soc* 135: 185–206
41. Petterson T, Klockars M, Fröseth B (1988) Neuron-specific enolase in the diagnosis of small-cell lung cancer with pleural effusion: a negative report. *Eur Respir J* 1: 698–700
42. Petterson T, Fröseth B, Riska MD, Klockars M (1988) Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Chest* 94: 1037–1039
43. Pierruci G, Lucivero G, Amoroso C, Bonomo L (1984) Diagnostic value of carcinoembryonic antigen (CEA) assay in pleural effusions. *Tumori* 70: 421–425
44. Plavec G, Lazarov A, Dangubic V, Odavic M (1990) Neuron-specific enolase in pleural effusions of various etiologies. *Plucne-Bolesti* 42: 88–91
45. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ, Greenblatt DW, Kallan MC (1984) Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med* 144: 325–328
46. Prakash UBS, Reiman HM (1985) Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusions: Analysis of 114 cases. *Mayo Clin Proc* 60: 158–164
47. Rapellino M, Pecchio F, Piantino P, Cellerino A (1990) Tumor marker determination in extrathoracic fluids. *J Nucl Med Allied Sci* 34: 128–136
48. Romero S, Izquierdo M, Mauri M, Martin C, Almenar MV, Garcia R, Padilla I (1989) Diagnostic usefulness of neurospecific enolase determinations in pleural fluid. *Med Clin Barc* 93: 568–571
49. Sahn SA (1988) The Pleura. State of the Art. *Am Rev Resp Dis* 138: 184–234
50. Sculier JP, Feld R, Evans WK (1985) CEA: A useful prognostic marker in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3: 1349–1354
51. Shimokata K, Niwa Y, Yamamoto M, Sasou H, Morishita M (1989) Pleural fluid neuron-specific enolase. A useful diagnostic marker for small cell lung cancer pleurisy. *Chest* 95: 602–603
52. Splinter TAW, Cooper EH, Kho GS, Oosterom R, Peake MD (1987) Neuron-specific enolase as a guide to the treatment of small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23: 171–176
53. Spriggs AI, Boddington MM (1986) *The Cytology of Effusions*. 2nd ed. Grune and Stratton, New York
54. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, Fujioka H, Fujii J, Yamamoto T, Nabeshima K, Hada T, Higashino K (1988) Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 61: 298–302
55. Tomlinson SR, Sahn SA (1987) Invasive procedures in the diagnosis of pleural disease. *Semin Respir Med* 9: 30–36

56. Vladutiu AO, Brason FW, Adler RH (1981) Differential diagnosis of pleural effusions: clinical usefulness of cell marker quantitation. *Chest* 79: 297–301
57. Whitaker D, Shilkin KB, Stuckey M, Nieuwhof WN (1986) Pleural fluid CEA levels in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Pathology* 18: 328–329

Für die Verfasser:

Prof. Dr. W. Ebert

Thoraxklinik der LVA Baden

Amalienstraße 5

D-69126 Heidelberg-Rohrbach

Gezielte Beeinflussung der T-Zell-Aktivierung: neue Perspektiven für die Transplantationsmedizin

S. Meuer

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Neben der Entwicklung chirurgischer Techniken waren es vor allem Fortschritte in der Intensivmedizin, Anästhesie, Hygiene und Immunologie, die es ermöglichten, die Voraussetzungen für die Übertragung menschlicher Organe zu schaffen. Heute besteht die Hauptproblematik der Organtransplantation in der Abstoßungsreaktion durch das Immunsystem des Empfängers. Zu ihrer Beeinflussung existieren starke und breit wirksame Immunsuppressiva, z.B. Steroide und, seit etwa 10 Jahren, Cyclosporin-A [2]. Weitere Substanzen, in ihrer Wirkungsweise dem Cyclosporin-A sehr ähnlich (FK506, Rapamyzin, etc.) [5] könnten wegen ihrer geringeren Nebenwirkungen Vorteile bieten, werden jedoch ebenso wenig wie Cyclosporin-A in der Lage sein, die Abstoßungsproblematik grundsätzlich zu beheben. Obwohl alle genannten Medikamente die Überlebenschancen eines transplantierten Organs und des Empfängers deutlich verbessern konnten, sind sie mit erheblichen Nebenwirkungen verknüpft. Kurzfristig nach der Transplantation äußern sich diese als toxische Symptome. Langfristig treten gehäuft maligne Erkrankungen auf. Die durch Medikamente reduzierten Abwehrkräfte erhöhen auch die Anfälligkeit gegenüber mikrobiellen Krankheitserregern.

Das Ziel bei der Erforschung der molekularen Grundlagen von Abstoßungsvorgängen besteht in der Etablierung einer selektiven Toleranz gegenüber dem Spenderorgan bei gleichzeitiger Erhaltung der Abwehrkraft gegenüber anderen Fremdartigen (z.B. mikrobiellen Krankheitserregern, Tumoren) [13]. Die derzeitigen Möglichkeiten zur therapeutischen Immunintervention sind noch zu unselektiv. Neue und wesentlich gezieltere Strategien müssen entwickelt werden. Eine Kooperation zwischen Chirurgen und Immunologen ist dafür unabdingbar, weil diese Untersuchungen im Humansystem erfolgen müssen. Denn je spezifischer die dazu notwendigen Eingriffe in das Immunsystem des Empfängers sind, um so weniger wird man sie in experimentellen Tiermodellen untersuchen können. Außerdem unterliegt die klinische Immunintervention im Endstadium des Organversagens schon aus metabolischen Gründen anderen Gesetzmäßigkeiten, als sie sich in Tiermodellen simulieren lassen würden.

Akute Abstoßung als vaskuläres Geschehen

Gerade die Erforschung des menschlichen Immunsystems hat in den vergangenen Jahren viele neue Erkenntnisse über die molekularen Grundlagen immunologischer Reaktionen aufgedeckt. Aus Vorläuferzellen im Knochenmark entwickeln sich die wesentlichen Träger der Abstoßungsreaktion, die T-Lymphozyten, über einen schrittweisen Reifungsvorgang zu den in allen Körpergeweben und im Blut anzu-

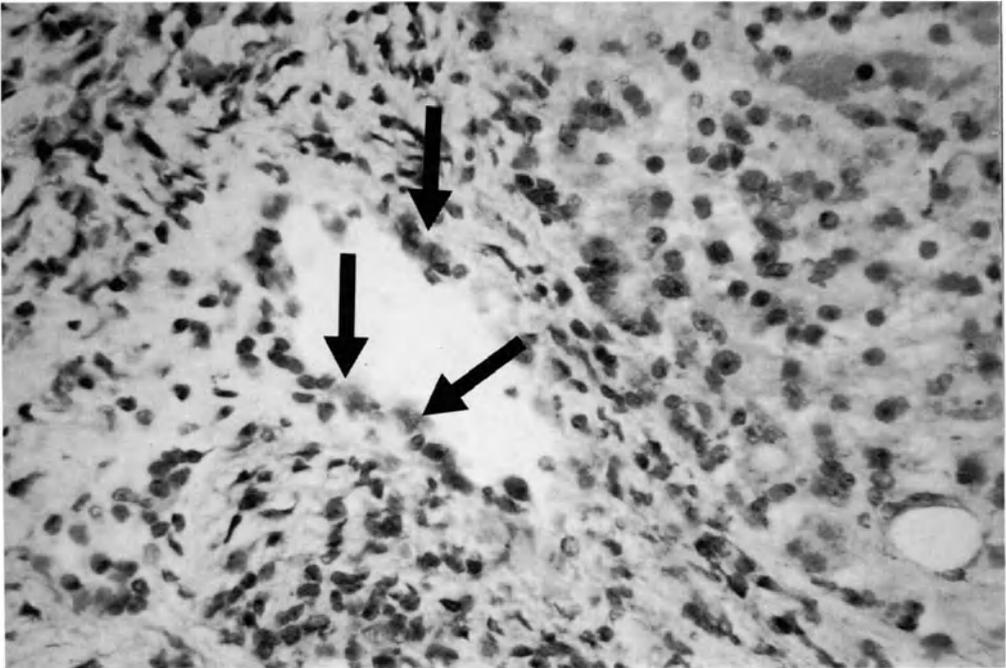


Abb. 1. Immunhistologisches Bild einer akuten Abstoßungsreaktion in der menschlichen Leber. Aktivierte T-Lymphozyten (rote Anfärbung durch Inkubation mit monoklonalem Antikörper gegen den Rezeptor für Interleukin-2 und Entwicklung mit enzymatischem Farbreagens) befinden sich in innigem Kontakt mit aktivierten Endothelzellen (Endothelialitis). Dies scheint die Initialreaktion der Transplantatabstoßung zu sein (Foto: PD Dr. Hofmann, Pathol. Institut, Universität Heidelberg)

treffenden reifen, jedoch nicht aktiven Zellen. Der Kontakt mit körperfremden Antigenen stößt einen weiteren Differenzierungsprozeß (T-Zell-Aktivierung) an, durch den aktive Effektorzellen entstehen, welche durch ein breites Spektrum biologischer Aktivitäten Abstoßungsreaktionen einleiten [8].

Wahrscheinlich ist es so, daß Lymphozyten des Empfängerblutes die Fremdstrukturen eines Transplantates zuerst auf den Innenseiten der Blutgefäße des Spenderorgans, an der äußeren Membran von Endothelzellen also, antreffen (Abb. 1). T-Lymphozyten erkennen Transplantationsantigene (HLA-Moleküle) mit einem spezialisierten Erkennungsmolekül, dem T-Zell-Rezeptor [6]. Über ihn wird das erste Signal zur Aktivierung dieser Zellen vermittelt (Abb. 2a). Endothelzellen, die mit T-Lymphozyten in Kontakt treten, besitzen die Fähigkeit, Aktivierungsvorgänge der T-Zellen stark zu beschleunigen (akzessorische Funktionen). Dazu gehört die Produktion von Zytokinen, welche als Folge des Signalaustausches zwischen T-Zellen und Endothelzellen gebildet werden. Die Interleukine 1 und 6 sowie der Tumornekrosefaktor (TNF) stellen Endothelzell-Produkte mit Bedeutung für diese Reaktion dar. Die Interleukine 2 und 4 sind bekannte Produkte aktivierter T-Zellen, welche als lösliche Faktoren in autokriner Weise die T-Zell-Differenzierung steuern. In der Tat sieht man histopathologisch bei einer akuten Abstoßungsreaktion aktivierte T-Lymphozyten im innigen Kontakt mit Endothelzellen im Trans-

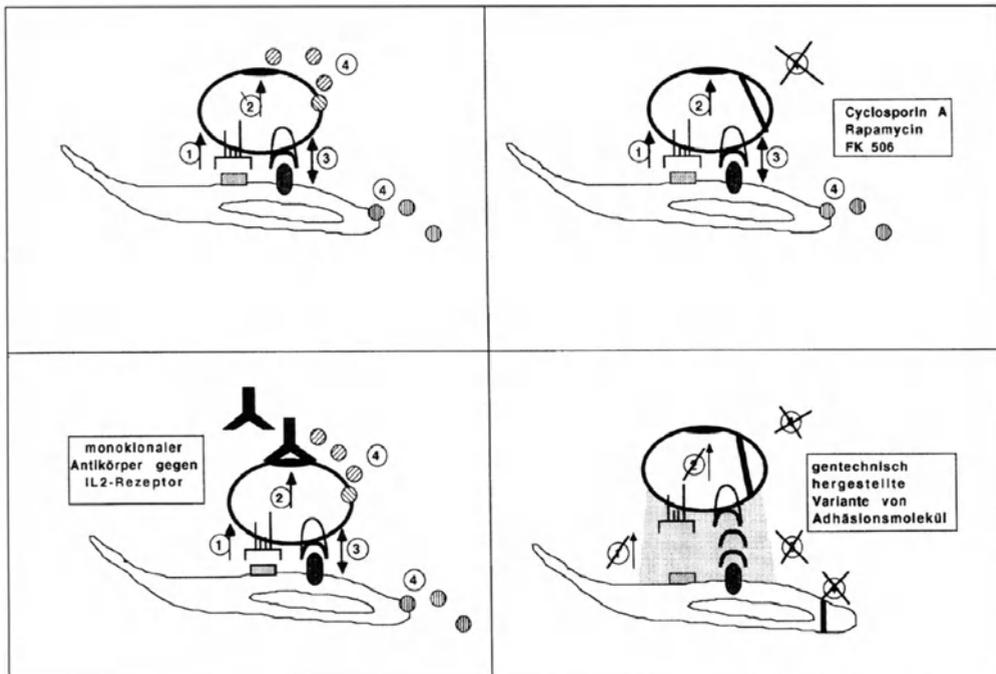


Abb. 2. Schematische Darstellung der Wechselwirkung zwischen T-Lymphozyten und Endothelzellen (vereinfacht).

Oben links (2A): Die Erkennung von Fremdantigen durch den T-Zell-Rezeptor (1) führt direkt zur Oberflächenexpression von Rezeptoren für Interleukin-2 (2) in T-Zellen. Das Sekundärsignal (3), welches über akzessorische Rezeptoren vermittelt wird und sowohl zur Aktivierung von T-Zellen als auch von Endothelzellen führt, bewirkt die Freisetzung wachstums- und differenzierungsvermittelnder Faktoren (4).

Oben rechts (2B): Die Hauptwirkung von Cyclosporin-A und ähnlich wirkenden Substanzen, z.B. Rapamycin, FK 506 besteht in einer Blockade der Sekretion von Wachstumsfaktoren, besonders Interleukin-2, durch T-Zellen.

Unten links (2C): Die Wirkungsweise monoklonaler Antikörper, gegen den Rezeptor für Interleukin-2 gerichtet, besteht in einer Blockade der Bindung von Interleukin-2.

Unten rechts (2D): Gentechnisch hergestellte lösliche Variante menschlicher Adhäsionsmoleküle verhindern die Vermittlung von Sekundärsignalen und damit auch die folgenden Schritte der Zytokin-Freisetzung.

plantat (Abb. 1). Die geschilderten Aktivierungsvorgänge sind Voraussetzung für die Auswanderung aktivierter T-Zellen in das Organparenchym und dessen Zerstörung.

Akzessorische Rezeptoren und T-Zell-Aktivierung

Das alleinige Erkennen von „fremd“ durch den T-Zell-Rezeptor führt noch nicht zu einer Abstoßungsreaktion. Nach Fremdantigenerkennung müssen der T-Zelle weitere wichtige Signale zu ihrer Aktivierung durch akzessorische Rezeptor- und Adhäsionsstrukturen vermittelt werden [9]. Mittlerweile sind eine Reihe solch ak-

zessorischer Moleküle und ihre entsprechenden Liganden identifiziert und charakterisiert worden [7]. Lösliche Faktoren spielen ebenfalls eine bedeutende Rolle für die Abwehrvorgänge (siehe oben). Die Wirkung unserer zur Zeit verfügbaren klinisch eingesetzten Immunsuppressiva zielt auf eine Unterdrückung dieser Aktivierungsvorgänge (Abb. 2b). So verhindert z.B. Cyclosporin-A vorzugsweise die Sekretion löslicher Faktoren, vor allem von Interleukin-2 (IL-2). IL-2 gilt als zentrales Hormon bei der T-Zell-Proliferation.

Der monoklonale Antikörper OKT3 reagiert mit einer Oberflächenstruktur, welche für die Signalübertragung des Erkennungsvorganges durch den T-Zell-Rezeptor in das Zellinnere verantwortlich ist, und blockiert diesen Vorgang [6]. So erklärt sich die profunde immunsuppressive Wirkung dieses Medikamentes. In der klinischen Erprobung befinden sich zur Zeit monoklonale Antikörper, welche die Bindung von IL-2 an seinen Rezeptor blockieren [4, 12] und damit dessen amplifizierende Wirkung auf die T-Zell-Aktivierung unterdrücken (Abb. 2c). Die Kombination aus anti-IL-2 Rezeptor-Antikörper und Cyclosporin-A (Hemmstoff der IL-2 Synthese) scheint synergistische Wirkungen zu haben [10, 11].

Strategien zur Toleranzinduktion

Die Produktion von Zytokinen, deren Aufgabe die Amplifikation immunologischer Reaktionen darstellt, und deren Wirkung mit der symptomatischen Abstoßungsreaktion untrennbar verbunden ist, erfolgt als Resultat von Signalübertragungsvorgängen, welche nicht über den T-Zell-Rezeptor, sondern über akzessorische Rezeptoren (z.B. CD2, CD4, CD8, CD54, CD58) gesteuert werden [9, 7]. Fremderkennung durch den T-Zell-Rezeptor (primäre Signale) plus akzessorische Signale über die genannten Moleküle (sekundäre Signale) führen gemeinsam zu Wachstum, Teilung und Aktivierung von abstoßungsrelevanten Effektorzellen. Werden nach

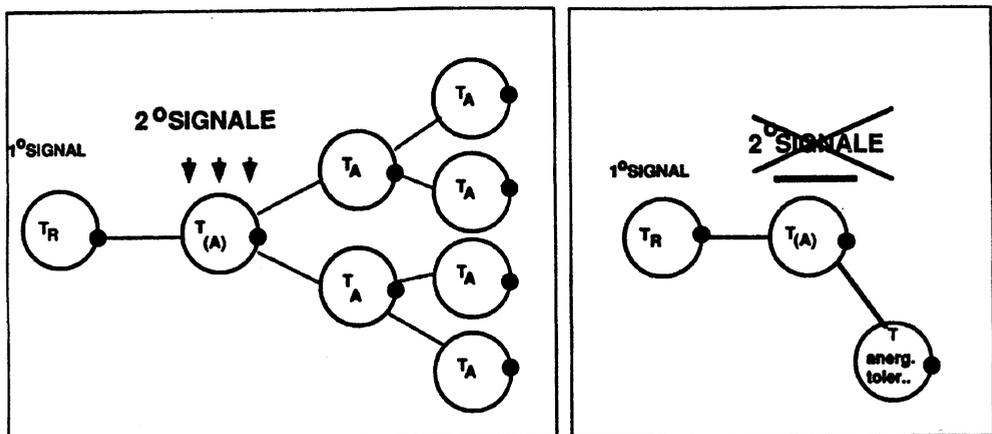


Abb. 3. Ein theoretisches Konzept zur Toleranzinduktion besteht in der Unterbrechung von Sekundärsignalen bei gleichzeitiger Erhaltung der Antigen-Erkennungsfunktion (Primärsignal). Nur solche T-Lymphozyten, die das Transplantat erkennen, denen jedoch Sekundärsignale „weggenommen“ werden, sind anerg/tolerant. Mit dieser Strategie sollte es möglich sein, selektive Toleranz zu induzieren.

Fremdantigenerkennung akzessorische Signale jedoch nicht gleichzeitig vermittelt, so entsteht das Gegenteil: antigenaktivierte Zellen entwickeln sich in reaktionsunfähige, anerge Lymphozyten [6, 7] (Abb. 3). Diese Reaktion betrifft nur solche Zellen, die über ihren spezifischen T-Zell-Rezeptor bereits Kontakt mit dem Transplantat aufgenommen haben. Deren Unfähigkeit zu reagieren käme einer selektiven Toleranz gegenüber dem Transplantat gleich. Für ein praktisches Vorgehen wäre zu fordern, daß Fremdantigen und Blockade akzessorischer Signale zeitgleich oder zumindestens innerhalb eines kurzen Zeitfensters vorgenommen werden müßten [3].

Neue Werkzeuge für die klinische Immunintervention

Mittlerweile existiert ein vielfältiges Repertoire von Reagenzien, um Rezeptor/Ligand-Wechselwirkungen zu beeinflussen. Zu den klinisch einsetzbaren Werkzeugen gehören zur Zeit vor allem monoklonale Antikörper gegen Oberflächenrezeptoren der T-Zellen, welche sich mit hoher Affinität als kompetitive Inhibitoren biologischer Liganden eignen. Zur Zeit stammen die meisten dieser Eiweißkörper noch von Mauszellen, tragen also Fremdeigenschaften, und sind deswegen nur kurzzeitig einsetzbar (der Mensch bildet gegen Fremdeiweiß Antikörper: humane anti-Maus-Antikörper = haMA). Mittels gentechnischer Verfahren lassen sich monoklonale Antikörper jedoch mittlerweile „humanisieren“, ein Vorgehen, welches diesen Reagenzien ihre Fremdeigenschaften weitgehend nimmt. Denkbar ist auch die Verwendung funktioneller Teilstücke körpereigener Rezeptormoleküle (Abb. 2d). Auch solche gentechnisch zu produzierenden Biomoleküle [1], die identisch mit den natürlichen Molekülen bezüglich ihrer „selbst/fremd“ Wirkung durch das Immunsystem wären, könnten als kompetitive Inhibitoren die natürliche Ligand/Rezeptor-Wechselwirkung blockieren. Welcher dieser Zugänge letztendlich der bessere sein wird, ist noch nicht zu entscheiden. Es darf jedoch erwartet werden, daß molekulare Analysen der Abstoßungsvorgänge, wie sie hier geschildert worden sind, zu neuen Perspektiven in der Transplantationsmedizin führen.

Literatur

1. Albert-Wolf M, Meuer SC, Wallich R (1991) Dual function of recombinant human CD58: inhibition of T cell adhesion and activation via the CD2 pathway. *Int Immunol* 3: 1335–1347
2. Carpenter ChB (1990) Immunosuppression in organ transplantation. *N Engl J Med* 1224–1226
3. Gückel B, Berek C, Lutz M, Altevorgt P, Schirmmacher V, Kyewski BA (1991) Anti-CD2 antibodies induce T cell unresponsiveness in vivo. *J Exp Med* 174: 957–967
4. Kupiec-Weglinski JW, Diamantstein T, Tilney NL, Strom TB (1986) Therapy with monoclonal antibody to Interleukin-2 receptor spares suppressor T cells and prevents or reverses acute allograft rejection in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 2624–2627
5. Macleod AM, Thomson AW (1991) FK506: ein Immunsuppressivum für die neunziger Jahre? *The Lancet* 5: 268–271
6. Meuer SC, Acuto O, Hercend T, Schlossman SF, Reinherz EL (1984) The human T Cell Receptor. *Ann Rev Immunol* 2: 23–50
7. Meuer SC, Hussey RE, Fabbi M, Fox D, Acuto O, Fitzgerald KA, Hodgdon JC, Protentis JP, Schlossman SF, Reinherz EL (1984) An alternative pathway of T cell activation: A functional role for the 50 kd T11 sheep erythrocyte receptor protein. *Cell* 36: 897–906

8. Meuer SC, Hauer M, Deusch K, Moebius U, Meyer zum Büschenfelde K-H (1987) Two Pathways of T Cell Activation. *Behring Inst Mitt* 81: 15–30
9. Mueller DL, Jenkins MK, Schwarz RH (1989) Clonal expansion versus functional clonal inactivation; a costimulatory signalling pathway determines the out-come of T cell antigen receptor occupancy. *Ann Rev Immunol* 7: 445
10. Otto G, Thies J, Manner M, Herfarth C, Hofmann WJ, Schlag H, Meuer SC (1990) Monoclonal antibody to Interleukin-2 receptor in liver graft rejection. *The Lancet* 335: 1596–1597
11. Otto G, Thies J, Kraus T, Manner M, Herfarth C, Hofmann WJ, Schlag H, Meuer SC (1991) Monoclonal anti-CD25 for acute rejection after liver transplantation. *The Lancet* 338: 195
12. Souillou JP, Jacques Y (1989) Monoclonal anti-IL-2 receptor in organ transplantation. *Transplant Int* 2: 46–52
13. Strom TB, Kelley VE (1989) Toward more selective therapies to block undesired immune responses. *Kidn Int* 35: 1026–1033

Anschrift des Verfassers:

Stefan Meuer

Deutsches Krebsforschungszentrum

Im Neuenheimer Feld 280

D-69009 Heidelberg

Präoperative Funktionsdiagnostik im Grenzbereich thoraxchirurgischer Eingriffe – der Risikopatient

V. Schulz¹, R. Bopp², D. Branscheid², H. Bülzebruck³, U. Gehling¹, M. Jackowski¹ und M. Wiebel¹

Abteilung Innere Medizin-Pneumologie¹, Abteilung Thoraxchirurgie² und Medizinische Informatik³ der Thoraxklinik der LVA Baden, Heidelberg

Einleitung

Die Funktionsdiagnostik im Rahmen der Thoraxchirurgie dient der Festlegung der funktionellen Operabilität und weiterführend der peri- und postoperativen Risikoabschätzung. Neben der Evaluierung kardialer Risiken kommt der Erfassung pulmonaler Funktionseinbußen hervorragende Bedeutung zu. Dies gründet in dem Faktum, daß bei den zumeist an einem Bronchialkarzinom erkrankten Patienten durch die gleiche inhalative Noxe Zigarettenrauchen, die für die Tumorentstehung verantwortlich ist, sich eine chronische obstruktive Bronchitis entwickelt – und zusätzlich durch die Lungenoperation die pulmonale Funktion kurzzeitig, teilweise auch anhaltend verschlechtert wird [16].

In den letzten beiden Dezennien wurden Kriterien erarbeitet, die mit Hilfe einfach meßbarer Parameter Risikogrenzen in Abhängigkeit vom Ausmaß des lungenverkleinernden Eingriffs festlegen lassen [1, 4, 15, 22]. Deren Anwendung zeigt in der Regel eine ausreichende prädiktive Kraft, postoperative Morbidität und Mortalität abschätzen zu können. Andererseits werden immer wieder Verläufe beobachtet, bei denen trotz Beachtung präoperativer funktioneller Grenzwerte – überraschend – postoperative Komplikationen eintreten. Auch besteht bei fehlenden therapeutischen Alternativen häufig die Intention, „doch zu operieren“, auch wenn die Risikogrenze überschritten ist und der Parametersausfall an sich Inoperabilität signalisiert.

Diese Umstände sind Anlaß, zusätzliche aussagekräftige Parameter aufzunehmen, die die bisherigen Funktionsdaten in ihrem Voraussagewert ergänzen und zu einer noch engeren Risikoeingrenzung führen [28]. In der folgenden Übersichtsdarstellung wird vom konventionellen Flußschema [17] (Abb. 1) ausgegangen, das zur Festlegung der funktionellen Operabilität herangezogen wird, und dann die Frage geprüft, in welchem Umfang weitere Parameter beitragen können, den Aussagewert des vorgestellten Diagramms zu bestätigen oder zu modifizieren.

Konventionelle Operabilitätskriterien – Spirometrie, prognostische FEV₁ (Perfusionsszintigraphie)

Zahlreiche spirometrische Parameter – VK, FVK, FEV₁, FEV₁/VK, AGW, FEF_{25–75} u. a. – wurden evaluiert, um differenziert nach dem Ausmaß des operativ gesetzten Parenchymverlusts Grenzwerte funktioneller Operabilität festzulegen [14, 19, 21].

Weit verbreitet ist ein von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie vertretenes Flußdiagramm [17], an dessen Anfang das absolute 1-Sekundenvolumen steht (Abb. 1). Werden vorgestellte Grenzwerte eingehalten, die je nach Resektion zwischen 2,5 l (Pneumonektomie) und 1,5 l (Segmentresektion) liegen, ist funktionelle Operabilität gegeben. Die postoperative 30-Tage-Mortalität liegt unter 5%; auch langfristig ist nicht von einer pulmonal bedingten Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auszugehen.

Niedrigere 1-Sekundenvolumina verlangen zusätzliche Untersuchungen, die dann eine gestufte Risikoabschätzung ermöglichen. Ziel der Untersuchungen ist es, aus verschiedenen Meßdaten eine postoperativ zu erwartende sogenannte prognostische FEV₁ zu berechnen. In Entsprechung zum Krankheitsverlauf von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen wird davon ausgegangen, daß der Übergang in eine Globalinsuffizienz der Atmung, die Entwicklung eines Cor pulmonale chronicum sowie der Verlust auch nur geringer körperlicher Leistungsfähigkeit im Mittel erst dann auftreten, wenn ein prognostischer FEV₁-Wert von 0,8–1,0 l unterschritten wird.

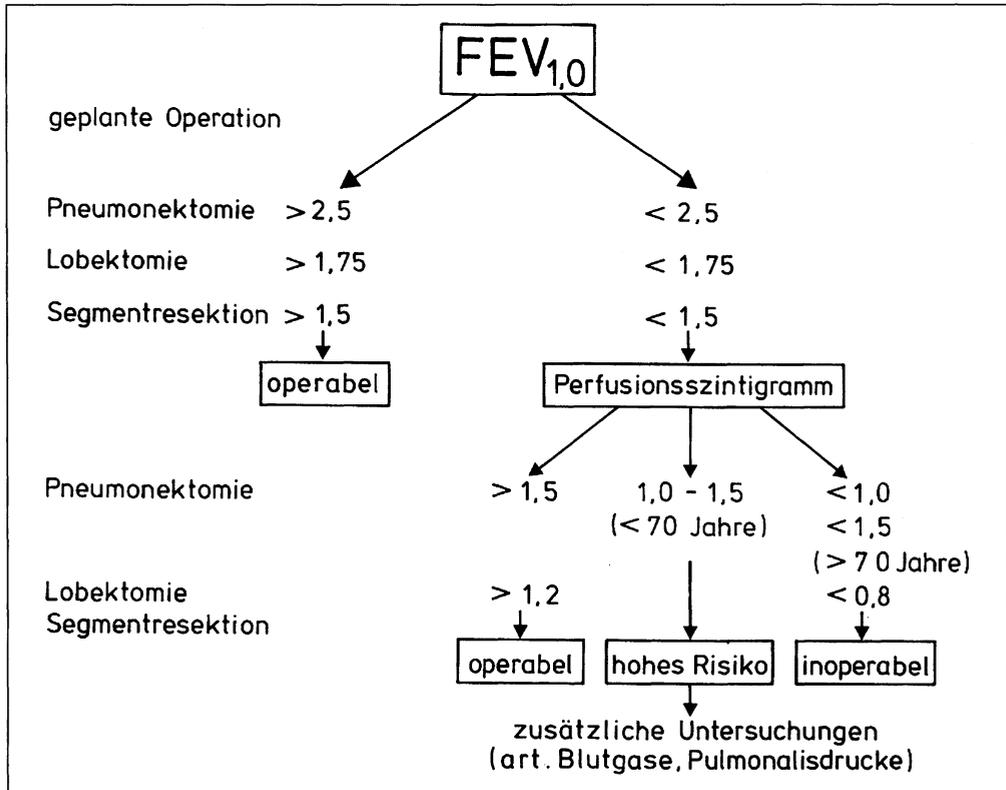


Abb. 1. Flußschema zur Evaluierung der funktionellen Operabilitätsgrenzen thoraxchirurgischer Eingriffe. Zahlenangaben der FEV₁-Volumina in l. (modifiziert nach 17)

Dieses Konzept setzt Methoden voraus, die die regionale Funktion der Lunge erfassen [4, 12, 21]. Die Perfusionsszintigraphie der Lunge – unter Verwendung von ^{99m}Tc -Makroaggregaten – ist das häufigst verwandte Verfahren. Allgemein führen alle Auswertungsverfahren zur Annahme einer prognostisch relativ hohen FEV_1 , wenn der zu resezierende Lungenbereich minderdurchblutet ist oder sogar einen Perfusionsausfall zeigt; bei erhaltener oder sogar Überperfusion werden niedrige postoperative FEV_1 -Werte vorausgesagt.

Die postoperative, kurz- und langfristig beobachtete Morbidität wie 30-Tage-Mortalität weisen aus, daß die vorgestellten Operabilitätsgrenzen durchaus gerechtfertigt sind [14, 25]. Allgemein wird als vertretbare postoperative Mortalitätsrate $\leq 10\%$ akzeptiert. Unterschreitet bei einer geplanten Pneumonektomie die prognostische FEV_1 1,0 l, steigt die Mortalitätsrate auf über 15% an –, so daß diese Konstellation funktionelle Inoperabilität anzeigt. Der Bereich zwischen 1,0 und 1,5 l ist als Zone hohen Risikos zu bezeichnen, da die Mortalität „gleitend“ von 7% bis auf 13% übergeht; in diesen Fällen sind weiterführende Untersuchungen zu veranlassen, um die Entscheidung für ein operatives Vorgehen zu fällen. Patienten, deren prognostische $\text{FEV}_1 > 1,5$ l berechnet wird, weisen eine Mortalitätsrate $\leq 5\%$ auf und sind daher im Mittel ohne Vorbehalt pneumonektomierbar [14, 25].

Obwohl die funktionelle Einschränkung bei Lobektomie einsehbar geringer ist als bei Pneumonektomie, gilt diese Aussage allgemein nur für den langzeitigen postoperativen Verlauf. In der postoperativen Frühphase ist dagegen häufig mit einer Funktionseinbuße zu rechnen, die der nach Pneumonektomie gleichkommen kann. Dies erklärt sich aus der mangelnden Entfaltung im Hemithorax verbliebener Lappen, die durch Ergußkompression oder auch Bronchusabknickung mit folgender Sekretretention und Pneumonieentwicklung gefördert werden kann. Besonders bei Gefäßanastomosen ist auch eine verminderte Perfusion als pathogenetischer Faktor zu bedenken. Für die präoperative Risikoabschätzung bedeutet die Kenntnis dieser möglichen Komplikationen, daß die Operationsgrenzen zwischen Lob- und Pneumonektomie nicht zu weit auseinanderliegen dürfen. In diesem Zusammenhang bezeichnet eine prognostische FEV_1 von 1,2 l eine Grenze, deren Einhaltung die postoperative Mortalität nach Lobektomie unter 5% ansetzen läßt. Ausdehnung der Operationsindikation in einen prognostischen FEV_1 -Bereich von 1,2–0,8 l heißt hohe Mortalitätsraten ($> 10\%$) in Kauf nehmen [14, 25].

Kritische Wertung des vorgestellten Flußschemas zur Festlegung funktioneller Operabilitätsgrenzen

Das vorgestellte Flußschema (Abb. 1) und weitere Verfahren, die aus spirometrischen Meßwerten und Daten pulmonaler Verteilungsanalysen von Perfusion oder Ventilation prognostische Indizes berechnen [1, 20], haben sich in der klinischen Routine bewährt und sind als diagnostischer Standard anzusehen, wie auch aus der berichteten Verbindung zwischen funktionellen Grenzwerten und jeweiliger Mortalitätsrate hervorgeht [14, 25].

Andererseits sind die Grenzwerte prognostischer FEV_1 nicht starr anzuwenden, sondern stets mehrere in den letzten Jahren wiederholt vorgetragene kritische Einwände zu prüfen [5, 10, 24], wenn individuell für oder gegen ein operatives Vorgehen entschieden wird.

Eine Gefahr falscher Interpretation ist in der Verwendung absoluter FEV₁-Werte begründet [10, 20]. Ein absoluter prognostischer FEV₁-Wert von 1,3 l kann, um ein Beispiel zu geben, für eine 60jährige kleine, eher untergewichtige, leptosome Frau durchaus funktionelle Operabilität ohne jede Einschränkung bedeuten, während der gleiche Meßwertausfall ein hohes Risiko anzeigt, wenn er bei einem 35jährigen jungen schwergewichtigen Raucher gefunden wird. Es wird daher vorgeschlagen, auf das jeweils individuelle Soll bezogene Relativwerte zu benutzen [10]. Ein solches Vorgehen berücksichtigt die Einflüsse von Alter und anthropometrischen Daten auf die prognostische FEV₁ – und kommt vorwiegend Frauen, die zunehmend an einem Bronchialkarzinom erkranken, zugute: Mittlere Abweichungen vom Refe-

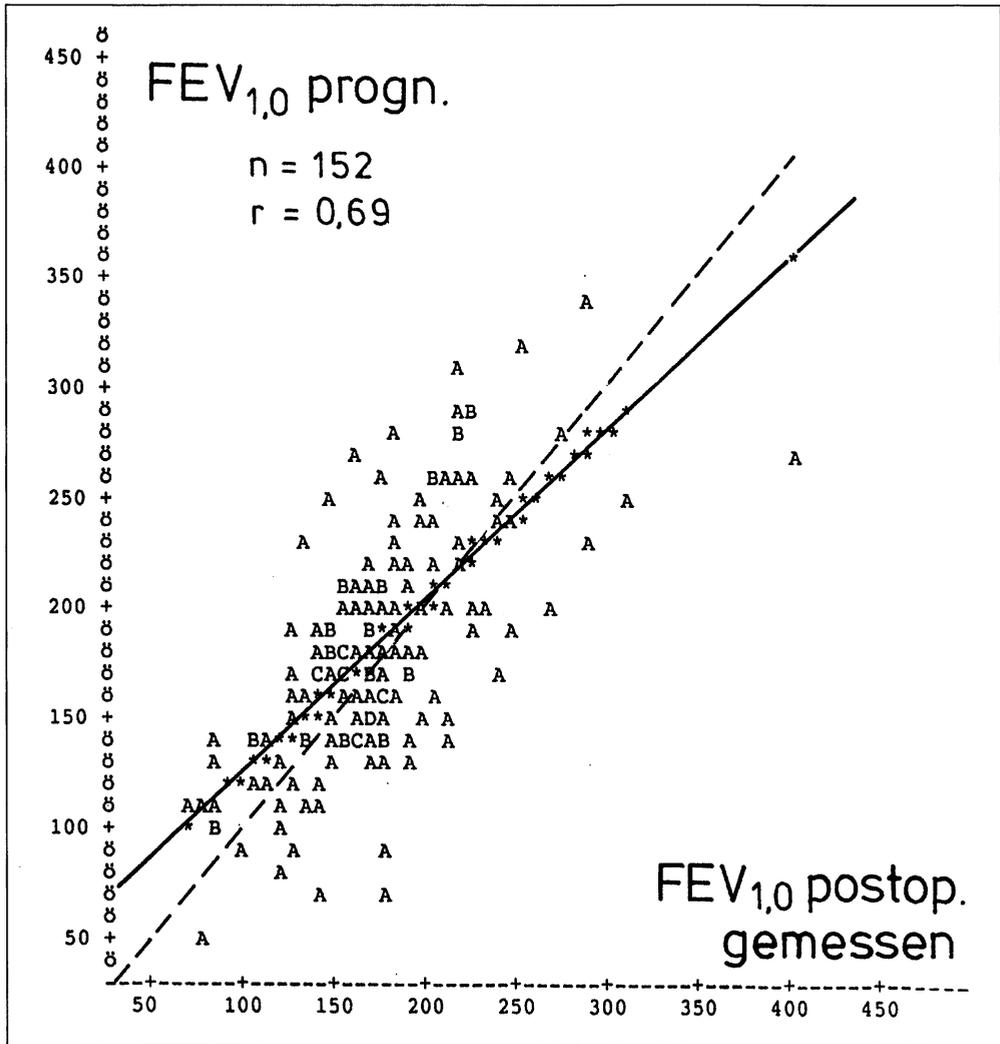


Abb. 2. Korrelation zwischen prognostischer FEV₁ (Perfusionsszintigraphie) und postoperativ gemessener FEV₁ – 152 Patienten (Bronchialkarzinom; Lob- bzw. Pneumonektomie). Symbol A, B, C, D = 1, 2, 3, 4 „Beobachtungen“; Korrelationskoeffizient $r = 0,69$; Skalenwerte \times Faktor 10 entsprechen FEV₁-Wert in ml.

renzwert lassen dann auch bei sehr niedrigen Absolutwerten Operabilität aussprechen.

Vorbehalte gegenüber Grenzwerten prognostischer FEV₁ ergeben sich auch aus der teilweise berichteten, nur lockeren Beziehung zwischen prognostischem und postoperativ „tatsächlich“ gemessenem FEV₁-Wert [13]. Obwohl hohe > 0,9 betragende Korrelationskoeffizienten berechnet wurden [14], werden ebenso niedrige r-Werte um 0,6–0,7 angegeben [4, 12, 13]. FEV₁-Bestimmungen mittels Ventilationszintigraphie überschätzen durchschnittlich die postoperativen FEV₁-Werte [1], so daß postoperative fatale Verläufe erklärbar werden. Bei Anwendung der Perfusionszintigraphie ist nach der überwiegenden Studienzahl mit einer Unterschätzung der postoperativen FEV₁-Werte rechnen [21]. Für den Patienten bedeutet ein solcher falsch zu niedrig bestimmter prognostischer FEV₁-Wert, daß er unter Umständen von einer – kurativ anzusehenden – Operation zurückgestellt wird. Andererseits kann die Unterschätzung der prognostischen FEV₁-Werte bei Risikopatienten auch als sogenannter Sicherheitsabstand aufgefaßt werden.

Berechnungen, die mit eigenen Daten zu diesem Problemkreis durchgeführt wurden, belegen im Mittel eine Überschätzung der postoperativ gemessenen FEV₁ durch den prognostischen, aus der Perfusionsverteilung ermittelten FEV₁-Wert (Abb. 2). Eine differenziertere Betrachtung, die jeweils die Wertepaare in zwei Gruppen < 1,5 l bzw. > 1,5 l prognostischer FEV₁ vergleicht, zeigt dann, daß die 1,5 l übersteigenden prognostischen FEV₁-Werte in Gegenüberstellung zu dem postoperativen Meßwerteausfall häufig falsch zu hoch bestimmt werden, während im Risikobereich < 1,5 l eher eine Unterschätzung des tatsächlichen 1-Sekundenvolumens offensichtlich ist, die bis das Doppelte des prognostischen Wertes ausmachen kann. Diese deskriptive Evaluierung unterstreicht die Notwendigkeit, synoptisch weitere Parameter zur Entscheidung heranzuziehen, wenn ein niedriger prognostischer FEV₁-Wert individuell funktionell Inoperabilität ausweisen soll.

Ein weiteres Argument für eine sorgfältige Prüfung niedrigerer prognostischer FEV₁-Werte ergibt sich allgemein aus einer Relativierung der Risikogrenze 0,8–1,0 l. Die Festlegung dieser Grenzzone wurde von in den 60er Jahren gewonnenen

Tabelle 1. Pathogenetische Faktoren einer postoperativ einsetzenden Ermüdung der Inspirationsmuskulatur – mit folgendem Pumpversagen der Atmung

Faktoren eines erhöhten Energiebedarfs der Inspirationsmuskulatur

- Zunehmende peri- und postoperative bronchiale Obstruktion, „Sekretretention“, „Verschleimung“, erhöhter Bronchomotorentonus
- Niedrige Thoraxwand-Compliance des operierten Hemithorax (akzentuiert durch Thoraxwanddefekte)
- Pathologische Zwerchfellgeometrie (Abnahme d. costal anliegenden Zwerchfellteils u. Faserverkürzung infolge großer Pleuraergußmengen)
- Postoperativ einseitige Phrenikusparese bei gleichzeitiger COLD

Faktoren eines verminderten Energieangebots an die Inspirationsmuskulatur

- Verminderte Muskeldurchblutung (bei fallendem Herzzeitvolumen)
 - Niedriges arterielles Sauerstoffangebot (postoperative Anämie, zunehmende arterielle Hypoxie)
 - Vermindertem Substratangebot (Glukose)
 - Katabole Zustände
-

Daten beeinflusst, die bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung dann den Übergang in eine Globalinsuffizienz der Atmung belegen, wenn der FEV₁-Wert unter 1,0 l abfiel [6]. Eine solche Beziehung ist jedoch aus heutiger Sicht nicht so eng, als daß sie in jedem Fall eine Risikogrenze festlegt. In diesem Sinne zeigten 87% aller Patienten mit einem durch bronchiale Obstruktion bedingten niedrigen, 1,0 unterschreitenden FEV₁-Wert eine normokapnische Ventilations-einstellung [3].

Diese Fakten können grundsätzlich den Wert des 1-Sekundenvolumens in der Abschätzung funktionell begründeter Risikogrenzen pulmonaler Eingriffe nicht aufheben, wie schon dargestellte postoperative Mortalitätsraten unterstreichen. Sie sollten allerdings Anlaß sein, diesen Parameter reflektiert anzuwenden und ab einer prognostischen FEV₁ < 1,5 l immer zusätzliche funktionsdiagnostische Methoden einzusetzen, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Welche Untersuchungen bieten sich an?

Zusätzliche Untersuchungsverfahren bei Risikopatienten

Atemmechanik

Ein wesentlicher Faktor, der das Risiko einer postoperativen Hyperkapnie-Entwicklung wie auch einer langen Beatmungsperiode erkennen läßt, ist der Funktionsstand der Inspirationsmuskulatur. Ein postoperatives Pumpversagen der Atmung infolge Ermüdung der Inspirationsmuskulatur, vorwiegend des Zwerchfells, kann zahlreiche Ursachen haben. Von den Faktoren, die über eine erhöhte Atemarbeit und folgend einem gesteigerten Energiebedarf eine Ermüdung der Atemmuskulatur einleiten, ist eine zunehmende bronchiale Obstruktion im postoperativen Verlauf führend. Ein postoperativ einsetzendes, unzureichendes Energieangebot – bei niedriger Muskeldurchblutung infolge fallenden Herzzeitvolumens, herabgesetztem arteriellem Sauerstoffgehalt, niedrigem Substrat-(Glukose)-Angebot, oder katabolen Zuständen – ist ebenso zu berücksichtigen [26] (Tabelle 1).

Um diesen postoperativ eine Ermüdung der Inspirationsmuskulatur auslösenden Faktoren begegnen zu können, ist ein präoperativer physiologischer Funktionsstand von Zwerchfell, Interkostalmuskulatur und sogenannten akzessorischen Einatemmuskeln Voraussetzung.

Untersuchungen, die die Abhängigkeit von postoperativer Morbidität und Mortalität von der – präoperativ gemessenen – Kraftentwicklung der Inspirationsmuskulatur prüfen, unterstreichen die Relevanz des vorgestellten pathophysiologischen Zusammenhangs (Abb. 3): Bei 65 Patienten, die entsprechend einem prognostischen FEV₁-Wert zwischen 1,5–1 l in die Gruppe mit hohem Risiko eingestuft werden mußten, wurde vor geplanter Pneumonektomie PI max gemessen. PI max wird am Mund während einer forcierten, bis zur Totalkapazität geführten Einatmung abgegriffen und ist der maximalen Kraftentwicklung der Inspirationsmuskulatur gleichzusetzen. Eine Interpretation der Werteschar läßt mehrere Schlüsse zu: Postoperative Hypoventilation und Übergang in eine Hyperkapnie (geschlossene Kreise) wie ein zur Beatmung zwingender Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (geschlossenes Dreieck) treten überwiegend bei den Patienten auf, deren PI max-Wert unterhalb des altersabhängigen Referenzwertes bestimmt wird. Patienten, deren PI max-Wert im Normbereich gefunden wird, lassen in der Regel die genannten

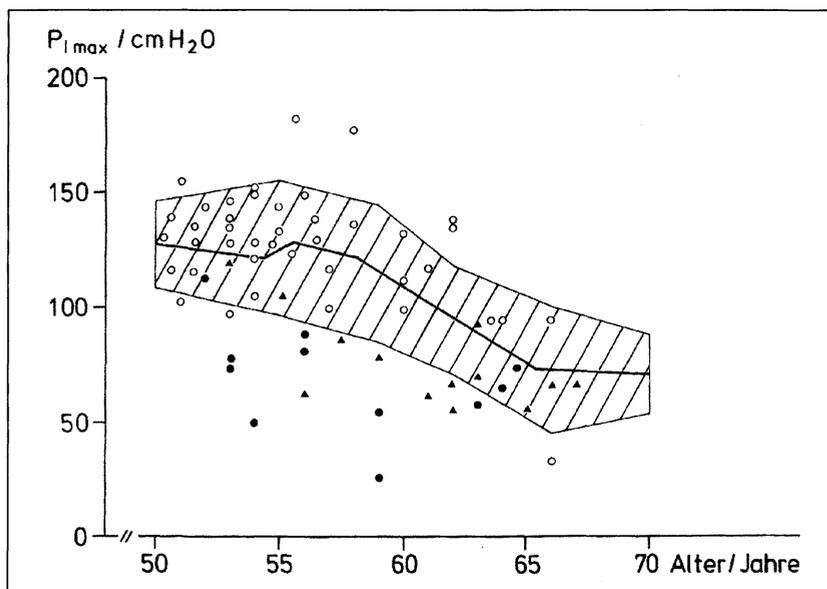


Abb. 3. Präoperative Messung der maximalen Kraftentwicklung PI_{max} der Inspirationsmuskulatur – 65 Patienten (Bronchialkarzinom, Pneumonektomie, Lobektomie). Den Einzelwerten ist der altersabhängige Normwertbereich ($\bar{x} \pm 2$ -Sigma-Bereich) unterlegt. Symbole: ○ = postoperativ Normoventilation; ● = postoperativ Hypoventilation, Hyperkapnie-Entwicklung; ▲ = Hyperkapnie, Beatmung

Komplikationen vermissen. Die Bestimmung im unteren 2-Sigma-Bereich des Referenzwertes birgt jedoch die Gefahr, besonders bei einem Alter > 60 Jahre, postoperativ eine zunehmende Hypoventilation zu entwickeln. Selten – bei 3 Patienten – bleibt ein postoperatives Versagen der Atempumpe aus, wenn PI_{max} den 2-Sigma-Bereich des Referenzwertes unterschreitet.

Nach dieser Darstellung erlauben Parameter der Atemmuskelfunktion bei Patienten, die nach üblichen Kriterien die Operabilitätsgrenze erreichen, eine weitere Risikostufung. Die Ergebnisse der Studie [3] können bei dem deskriptiven Interpretationsansatz zwar nicht verallgemeinert werden, veranschaulichen jedoch, daß derartige Untersuchungen, wenn statistisch wertbare Aussagen erhalten werden, bei Risikopatienten die funktionelle Operabilität wesentlich strikter festlegen dürften.

Pulmonaler Gaswechsel

Der Ausfall der arteriellen Blutgaspartialdrücke ist in der Risikoabgrenzung differenziert zu werten.

Von einem operativen Vorgehen ist Abstand zu nehmen, wenn bei einem Patienten mit grenzwertiger prognostischer FEV_1 eine Globalinsuffizienz der Atmung vorliegt. Ein Versagen der Atempumpe, wie es durch eine Hyperkapnie bezeichnet wird, wird postoperativ vielfältig verstärkt. Neben den beschriebenen Faktoren, die eine Ermüdung der Atemmuskulatur postoperativ propagieren, sind häufig Sedi-

Tabelle 2. Beziehung der funktionellen Operabilität zu unterschiedlichen Konstellationen des pulmonalen Gaswechsels

Prognosekriterien – pulmonaler Gaswechsel	
<i>Parameterkonstellation</i>	<i>Funktionelle Operabilität</i>
– Globalinsuffizienz der Atmung (arterielle Hypoxie u. Hyperkapnie)	Inoperabel
– Partialinsuffizienz der Atmung in Ruhe	
– PaO ₂ ≤ 55 Torr	Inoperabel
– PaO ₂ 56–65 Torr	
– PaO ₂ -Anstieg unter Belastung (geringe $\dot{V}A/\dot{Q}$ -Inhomogenitäten)	Operabel
– PaO ₂ -Abfall unter Belastung	
– Hoher Qs/Q-Anteil der zu operier. Region	Operabel
– Niedriger P \bar{v} O ₂ (in Ruhe u. unter Belastung)	Inoperabel (auch mit Blick auf Pumpversagen der Atmung); bei Besserung der kardialen Funktion bedingt operabel
– Hohe VA/Q-Inhomogenitäten	Inoperabel
– Niedrige D _L	Inoperabel
– PaO ₂ ≥ 66 Torr, jedoch unterhalb des altersentsprechenden Referenzwertes	Operabel (auch bei – mittlerem – Abfall unter Belastung)
– Partialinsuffizienz der Atmung in Ruhe, „Übergang“ in eine Globalinsuffizienz d. Atmung unter Belastung	Inoperabel (jedoch Messung PaCO ₂ im Belastungs-Steady state, sonst falsche Interpretation)

rung und Schmerzhemmung Ursachen, die eine Hypoventilation verstärken (Tabelle 2).

Mit einer Partialinsuffizienz der Atmung ist je nach Ausmaß der arteriellen Hypoxie und der unterliegenden pathophysiologischen Mechanismen eine unterschiedliche Entscheidung zu verbinden (Tabelle 2). Ein < 55 Torr gemessener arterieller Sauerstoffpartialdruck verbietet ein operatives Vorgehen. Jeder weitere, auch nur geringe postoperative Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks kann im steilen Bereich der Sauerstoffbindungskurve zu einer derartigen Erniedrigung der Sauerstoffsättigung führen, daß der arterielle Sauerstoffgehalt auch bei normaler Hämoglobinmenge bedrohlich sinken kann. In mittleren Bereichen einer arteriellen Hypoxie (PaO₂ = 55–65 Torr) ist das Verhalten unter Belastung bedeutsam. Steigt der arterielle Sauerstoffpartialdruck belastungsabhängig an, kann – bei allen Vorbehalten gegen diese Aussage – pathophysiologisch von ventilatorischen Inhomogenitäten ausgegangen werden, die bei „Vertiefung“ der Atmung ausgeglichen werden – und meist auch durch eine bronchiale Therapie anhaltend aufzuheben sind. Bei einem solchen Verhalten wäre dann einem Risikopatienten eher die Operation zu raten. Fällt der – schon in Ruhe erniedrigte – arterielle Sauerstoffpartialdruck unter Belastung ab, ist zu prüfen, ob eine Zunahme von Ventilations-Perfusions-Inhomogenitäten, eine Diffusionslimitation oder ein hohes Shuntblutvolumen ursächlich in Frage kommen. Sind $\dot{V}A/\dot{Q}$ -Inhomogenitäten oder eine Diffusionseinschränkung für dieses Verhalten des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks wahrscheinlich zu machen, ist der Patient von einer Operation zurückzustellen.

Hilfreich kann in dieser Entscheidung die Messung der Diffusionskapazität der Lunge sein, die nicht allein die Effizienz der Diffusionsmedien spiegelt, sondern

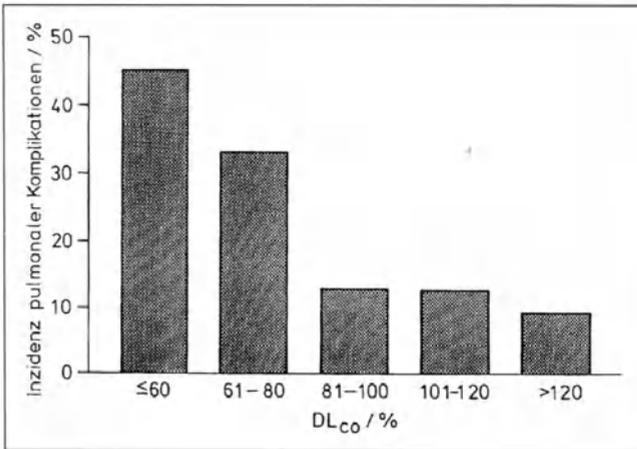


Abb. 4. Morbiditätsinzidenz nach thoraxchirurgischen Eingriffen (peri-postoperativ – 30-Tage) in Abhängigkeit vom Ausfall der Diffusionskapazitätsmessung (DL_{CO}-single breath-CO-Methode; DL_{CO}%-Angabe in % d. Referenzwertes). (nach 9)

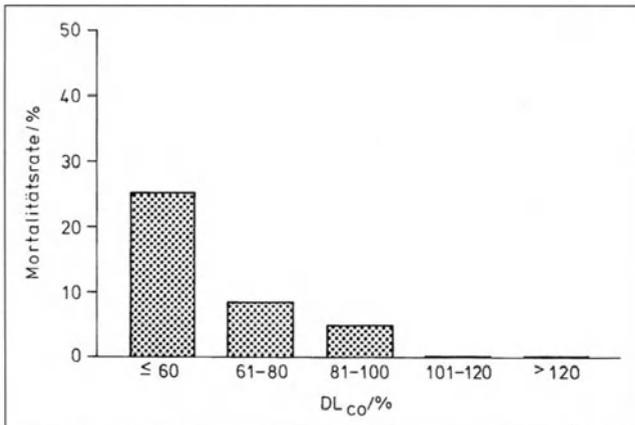


Abb. 5. Mortalitätsinzidenz (30 Tage) nach thoraxchirurgischen Eingriffen in Abhängigkeit vom Ausfall der Diffusionskapazitätsmessung (DL_{CO}-single breath-CO-Methode; DL_{CO}% - Angabe in % d. Referenzwertes). (nach 9)

allgemein als Maß für die „Güte des pulmonalen Gaswechsels“ gelten kann, da ebenso Inhomogenitäten von Ventilation und Perfusion in den Meßwert eingehen. Eine Diffusionskapazität der Lunge, mit einer CO-Einatemzugsmethode gemessen, die 81% des altersbezogenen Sollwerts unterschreitet, läßt die Inzidenz postoperative pulmonaler Komplikationen „sprunghaft“ ansteigen, während DL-Werte, die zwischen 81–120% liegen, lediglich mit einer Komplikationsrate um 10% einhergehen [9] (Abb. 4). Eine vergleichbare Aussage ergibt sich, wenn die Abhängigkeit der postoperativen (30-Tage)-Mortalität von der jeweiligen Höhe der Diffusionskapazität untersucht wird [9] (Abb. 5).

Der Nachweis eines pulmonalen Shunts ist qualitativ durch Messung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks unter Sauerstoffatmung (FIO₂ = 1) zu führen. Bleibt unter diesen Bedingungen ein Anstieg von PaO₂ > 400 torr aus, ist von einem

Kurzschlußblut als wesentlichem pathogenetischem Faktor der arteriellen Hypoxie – in Ruhe und dann unter Belastungsbedingungen – auszugehen. Vorausgesetzt, der pulmonale Shunt ist in dem zu resezierenden Lungenbereich zu lokalisieren, ist postoperativ mit einer Besserung, wenn nicht Aufhebung der arteriellen Hypoxie zu rechnen. Um diese Konstellation wahrscheinlich zu machen, muß durch szintigraphische Untersuchungen eine erhaltene Perfusion bei aufgehobener Ventilation regional im zu operierenden Gebiet belegbar sein; beweisend ist ein Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks unter Ballonokklusion des in die fragliche Shuntregion ziehenden Pulmonalarterienastes. Bestätigt sich eine Shuntdurchblutung, kann ein nach üblichen Daten als risikoreich bezeichneter Patient eher einer Operation zugeführt werden.

Den Nutzen von Parametern des pulmonalen Gaswechsels gerade im Grenzbereich funktioneller Operabilität erhellen allgemein Untersuchungen, die, bezogen auf die postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsrate, den relativen Voraussagewert von spirometrischen Meßwerten, die Diffusionskapazität und die arterielle Sauerstoffsättigung gewichten [18]. Alle aufgelisteten Funktionsgrößen sind geeignet, verlässlich den postoperativen Verlauf vorauszusagen. Die prognostische FEV₁ erweist sich jedoch, besonders wenn der Ist-Wert in Relation zum altersabhängigen Soll gesetzt wird, als Parameter mit der höchsten prädiktiven Kraft [18]. Wenn demnach auch die prognostische FEV₁ hervorragend Operabilitätsgrenzen festlegen läßt, erhöhen im Risikobereich, der – nach der Studie – ab 30%–40% (relativer) prognostischer FEV₁ anzusiedeln ist, Parameter des pulmonalen Gaswechsel die Trennschärfe zwischen inoperablen und – noch – zu operierenden Patienten. Wird die postoperativ prognostizierte Diffusionskapazität DL_{CO} ppo mit > 40% und ein belastungsabhängiger Sauerstoffsättigungsabfall SaO₂ mit < 2% bestimmt, kann funktionell Operabilität konzidiert werden; fallen DL_{CO} ppo und prognostische FEV₁ beide unter 35%, ist das postoperative Risiko dagegen zu hoch anzusetzen [18].

Pulmonale Hämodynamik

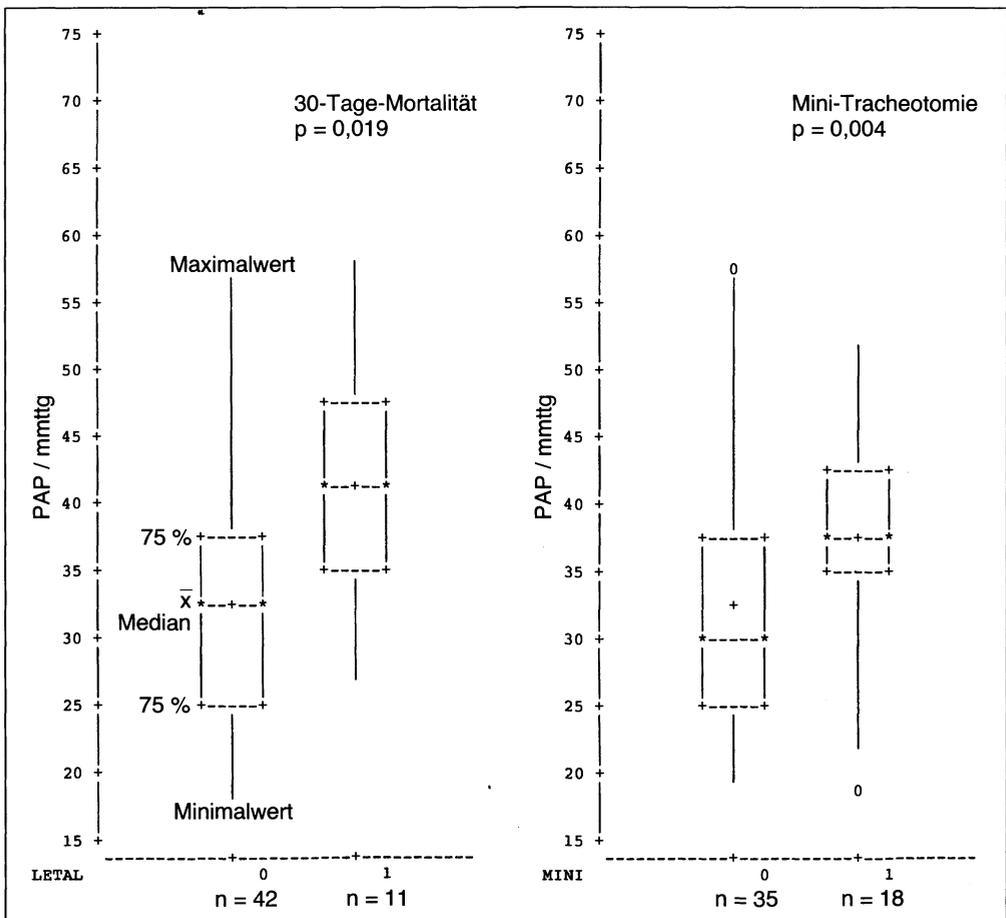
Rechtsherzkatheterisierung und Druckaufnahme in Ruhe und unter Belastung, unter Umständen bei einseitiger pulmonal-arterieller Ballonokklusion, sind weiterhin indiziert, um Risikopatienten zu evaluieren [7, 11, 25, 30].

Tabelle 3. Abhängigkeit der postoperativen 30-Tage-Mortalität von Meßwertausfall pulmonaler Hämodynamik und Sauerstoffaufnahme. Risikogrenzen funktioneller Operabilität – pulmonale Hämodynamik, Sauerstoffaufnahme

Parameter	Meßwertausfall	30-Tage-Mortalität
PAP unter Belastung	≤ 40 mmHg	< 10% (30)
	> 40 mmHg	17% (30)
PVR unter Belastung	≤ 190 dynes · s · cm ⁻⁵	< 10% (8)
PAP unter unilateraler Ballonokklusion	≤ 30 mmHg	< 10% (22)
	> 30 mmHg	27% (22)
V̇O ₂ max	< 15 ml/kg/min	hohes Risiko (29)
	15–20 ml/kg/min	10–18% (29)
	> 20 ml/kg/min	< 10% (29)

Grenzwerte, bei deren Überschreiten postoperativ mit erhöhter Mortalität zu rechnen ist, werden überaus variabel angegeben [25]. Die Höhe des Pulmonalarterienmitteldrucks in Ruhe ist in der Regel nicht geeignet, innerhalb der Patienten, deren prognostische FEV₁ zwischen 1,5–1 l bestimmt wird, Gruppen unterschiedlicher postoperativer Mortalität zu diskriminieren [30]. Erst das Verhalten unter Belastung gibt verwertbare Aufschlüsse. Bis zu einem Pulmonalarterienmitteldruck < 40 mmHg ist eine postoperative Mortalität < 10% nach Pneumonektomie vorzusetzen; bei Überschreiten dieses Wertes treten Letalitätszahlen bis über 15% auf [30]. Als Operationsgrenze kann auch ein pulmonal-vaskulärer Widerstand unter Belastung PVR < 190 dynes · s · cm⁻⁵ eingesetzt werden [8] (Tabelle 3).

Derartige Grenzwerte erlauben immer nur eine Aussage zu einem statistisch zu erwartenden postoperativen „Regelverlauf“. In der Praxis muß stets eine fallbezogene Beurteilung in Synopsis mit weiteren Parametern erfolgen, um die Rate von Fehleinschätzungen zu verringern. Untersuchungen bei Patienten, die wegen einer im Risikobereich befindlichen prognostischen FEV₁ einer parenchymsparenden Anastomosenoperation zugeführt werden mußten, unterstreichen diese Forderung: Obwohl die Höhe des Pulmonalarterienmitteldrucks unter Belastung signifikant zwischen den Gruppen ohne und mit postoperativen Komplikationen – Pneumo-



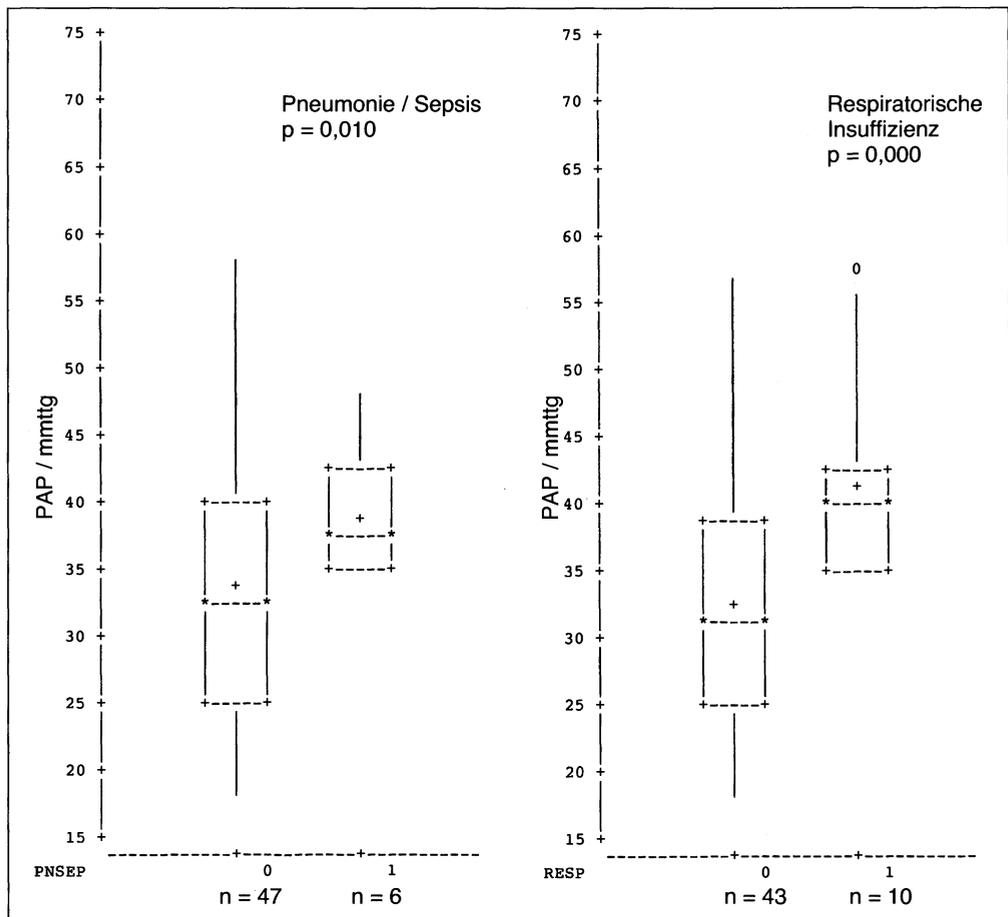


Abb. 6. Abhängigkeit postoperativer 30-Tage-Mortalität und peri/postoperativer Komplikationen (Minitracheotomie, Pneumonie/Sepsis, Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz) von der Höhe des Pulmonalarterienmitteldrucks unter Belastung präoperativ. Der Pulmonalarteriendruck trennt signifikant ($p < 0,05$) zwischen Gruppen ohne (Zeichen 0) und mit (Zeichen 1) Komplikationen wie er auch mit Blick auf die 30-Tage-Mortalität diskriminiert (Zeichen 0 – postoperativ Überlebende; Zeichen 1 – innerhalb 30 Tage postoperativ Verstorbene). Risikopatienten $n = 74$ – Manschettenoperationen. Angegeben sind jeweils: Mittelwert und Median, die teilweise zusammenfallen; 25% und 75% – Quantile; Maximal- und Minimalwert des Kollektivs

nie/Sepsis, Tracheotomie, Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz – unterschiedlich ist und auch geeignet scheint, Patienten abzugrenzen, die im postoperativen Verlauf innerhalb von 30 Tagen verstarben, sind im Gruppenvergleich die Überschneidung des Parameters zu groß, als daß man auf eine individuelle Wertung verzichten kann (Abb. 6).

Eine unilaterale pulmonal-arterielle Ballonokklusion läßt gegenüber der alleinigen Druckaufnahme unter Belastung nur dann weitergehende Aussagen erwarten, wenn die zu operierende Lunge szinitgraphisch ihren „normalen Durchblutungsanteil“ behält oder sogar im Vergleich zur gegenseitigen Lunge überperfundiert ist

[28]. Bei diesem Verhalten ist zu prüfen, ob die verbleibende Lunge das Herzzeitvolumen ohne wesentlichen Druckanstieg tragen kann, zumal auf sie lokalisiert ein schon erhöhter pulmonal-arterieller Strömungswiderstand zu vermuten ist. Pleurale Schwartenbildung, Thoraxdeformität und regional narbiger Umbau des Lungparenchyms nach Tuberkulose oder unspezifischer Pneumonie sind häufiges pathoanatomisches Korrelat, die dann die Unterperfusion der verbleibenden Lunge bedingen. Unter pulmonalarterieller Ballonokklusion der zu resezierenden Lunge darf der Pulmonalarterienmitteldruck nicht über 30 mmHg in Ruhe ansteigen, soll die postoperative Mortalität unter 15% liegen [22]. Als zusätzliche Entscheidungshilfe kann der arterielle Sauerstoffpartialdruck dienen. Steigt der PaO_2 unter Ballonokklusion an, kann dies die Entscheidung für ein operatives Vorgehen unterstützen; niedrige $\dot{V}\text{A}/\dot{Q}$ -Verhältnisse, teilweise auch Shuntdurchblutung im zu resezierenden Lungenteil, werden aufgehoben, der pulmonale Gaswechsel gebessert. Meist wird jedoch ein Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks beobachtet, der auf eine Diffusionslimitation infolge Kontaktzeitverkürzung in der verbleibenden Lunge beruht. PaO_2 und PAP-Differenz vor und unter Ballonokklusion sind positiv korreliert. Wird der Pulmonalarterienmitteldruck unter Ballonokklusion < 25 mmHg gemessen, bleibt $\Delta \text{PaO}_2 < 10$ Torr. Ein > 25 mmHg übersteigender PAP ist dann mit einer ΔPaO_2 verbunden, die bei grenzwertigen PaO_2 -Werten vor Ballonokklusion zu einer ausgeprägten arteriellen Hypoxie führen kann [3]. Ein Abfall $\text{PaO}_2 < 45$ Torr wird – zusammen mit einem Pulmonalarterienmitteldruckanstieg > 30 mmHg – als Operabilitätsgrenze angegeben [22]; nach eigenen Untersuchungen ist diese Risikozone schon ab $\text{PaO}_2 < 55$ Torr erreicht [3].

Kardiale Funktion

Die kardiale Funktion erfassende Parameter sind allgemein in die Entscheidung zur Operabilität einzubeziehen. Es ist ohne Frage, daß eine Pumpinsuffizienz des Herzens wie auch nicht einstellbare höhergradige Rhythmusstörungen Inoperabilität bedeuten. Angaben, die im Detail das kardiale Risikomuster pulmonaler Operationen erfassen helfen, sind allerdings unzureichend. Die immer wieder betonte zeitliche Grenze, eine Lungenresektion bis zu 6 Monaten nach einem Myokardinfarkt zurückzustellen, ist nicht durch eine statistisch zu wertende Patientenzahl als gesichert anzusehen [2]. Der Einfluß einer koronaren Herzerkrankung, klinisch unterschiedlich geprägt, einer system-arteriellen Hypertonie und auch eines grenzwertig erhöhten Pulmonalkapillardrucks, der links- wie rechtsventrikulären Ejektionsfraktion oder enddiastolischer Volumina auf den perioperativen Verlauf sind bisher nur qualitativ erarbeitet [27].

Große Beachtung wird der Messung der maximalen oder symptomlimitierten submaximalen Sauerstoffaufnahme entgegengebracht. Wird $\dot{V}\text{O}_2 \text{ max} > 1$ l/min gemessen, ist postoperativ bei Patienten, die nach Ausfall der prognostischen FEV_1 der Risikogruppe zugerechnet werden müssen, ein letaler Ausgang nicht zu verzeichnen; $\dot{V}\text{O}_2 \text{ max}$ -Werte < 1 l/min sind dagegen gestuft mit einer zunehmenden 30-Tage-Mortalitätsrate verbunden [7]. Untersuchungen, die die relative Wertigkeit von $\dot{V}\text{O}_2 \text{ max}$, spirometrischen und szintigraphischen Parametern in ihrer Diskriminanzkraft evaluieren, postoperative kardiopulmonale Komplikationen – respiratorisches Versagen, Myokardinfarkt, Arrhythmien, Atelektasebildung u. a. – und die sogenannte 30-Tage-Mortalität voraussagen, belegen für die maximale Sauer-

stoffaufnahme den höchsten prädiktiven Wert, Gruppen unterschiedlichen Risikos zu bezeichnen [29]. Eine maximale Sauerstoffaufnahme $\dot{V}O_2 \text{ max} < 15 \text{ ml/kg/min}$ belegt ein hohes Risiko, während $\dot{V}O_2 \text{ max} > 20 \text{ ml/kg/min}$ mit einem niedrigen Risiko zu verbinden ist; $\dot{V}O_2 \text{ max}$ -Werte zwischen 15–20 ml/kg/min umreißen eine Zone mittleren Risikos (postoperative Komplikationen < 30%, Mortalität 10–18%) [29]. Diese Ergebnisse werden von Untersuchungen gestützt, denen als Prognoseparameter Herzzeitvolumen und Sauerstoffaufnahme dienten, die im submaximalen Belastungsbereich gemessen wurden [23].

Es wird deswegen diskutiert, ob die maximale oder auch submaximale Sauerstoffaufnahme in der präoperativen Risikoabschätzung der prognostischen FEV₁-Bestimmung vorzuziehen sei [10, 24]. Sollte sich durch weitere Untersuchungen eine solche Überlegenheit dieser Parameter bestätigen, überrascht dies nur bedingt. Bisher ist die präoperative Risikoabgrenzung zu sehr auf pulmonale Funktionsdaten fixiert, nicht ausreichend berücksichtigt wird aber, daß der postoperative Verlauf vom Zusammenspiel mehrerer Organfunktionen abhängig ist. Die kardiale Funktion bestimmt hervorragend das organbezogene Sauerstoffangebot mit, wie sie auch die Atemmechanik (pulmonale Compliance) und pulmonale Hämodynamik (Perfusionsverteilung) beeinflusst. Die maximale oder auch submaximal gemessene Sauerstoffaufnahme kann als Maß für die kardiale Funktion gelten, gleichzeitig geht aber in sie die thorakopulmonale Funktion ein – da, um ein Beispiel zu geben, bei sogenannter bronchialer Flußlimitierung oder hoher Totraumventilation auch die maximale Sauerstoffaufnahme begrenzt wird. Aus diesem Integral, die kardiale und pulmonale Funktion übergreifend zu erfassen, könnte sich die größere Trennschärfe der maximalen Sauerstoffaufnahme erklären, in der präoperativen Evaluierung differente Risikograde zu bezeichnen.

Zusammenfassende Folgerungen

Das vorgestellte Methodenarsenal muß in der präoperativen Funktionsdiagnostik von Risikopatienten gezielt eingesetzt werden. Die Auswahl des Untersuchungsverfahrens ist danach auszurichten, welche Teilfunktion – Atemmechanik, pulmonaler Gaswechsel, pulmonale Hämodynamik, kardiale Funktion – den Patienten vorrangig in den Risikobereich geführt hat. Danach ist auch immer zu prüfen, ob ein bisher beim Patienten noch normal – physiologisch erscheinender Funktionskreis eingehender untersucht werden soll. Das Versagen mehrerer Teilfunktionen läßt eher Inoperabilität aussprechen, als wenn sich der „Fehler“ auf einen Funktionskreis beschränkt. In der individuellen Einschätzung des Operationsrisikos ist zu bedenken, daß berichtete „Grenzwerte“ von Funktionsparametern meist nur nach deskriptiver Analyse festgelegt sind und eine mit relevanter statistischer Methodik durchgeführte Bearbeitung von Daten großer Kollektive selten ist. Aus diesen Gründen kann „trotz Zahlen“ nicht auf die Erfahrung des die Entscheidung fallenden Arztes verzichtet werden.

Literatur

1. Ali ML, Montain CF, Ewer MS, Johnston D, Haynic TP (1980) Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Chest* 77: 337
2. Berggren H, Ekroth R, Malmberg R, Nander S, William-Olsson G (1984). Hospital mortality and longterm survival in relation to preoperative function in elderly patients with bronchogenic carcinoma. *Ann Thorax Surg* 38: 633
3. Bopp R (1992) Präoperative Funktionsdiagnostik bei thoraxchirurgischen Eingriffen. Inauguraldissertation Heidelberg
4. Boysen PG, Block AJ, Nolsen G, Moulders PV, Harris JO, Rawittscher RE (1977) Prospective evaluation for pneumonectomy using the technetium quantitative perfusion lung scan. *Chest* 72: 422
5. Boysen PG, Block AJ: Letter to the Editor. (1984) *Am Rev Respir Dis* 129: 533
6. Burrow B, Strauss RN, Niden AH (1965) Chronic obstructive lung disease. III. Interrelationship of pulmonary function data. *Am Rev Respir Dis* 91: 861
7. Eugen J, Brown SE, Light RW, Milne NE, Stemmer EA (1982) Maximum oxygen consumption: a physiology guide to pulmonary resection. *Surg Forum* 32: 260
8. Fee JH, Holmes EC, Gewintz HS, Remming KP, Alexander JM (1988) Role of pulmonary vascular resistance measurements in preoperative evaluation of candidates for pulmonary resection. *J Thorax Cardiovasc Surg* 96: 894
9. Ferguson MK, Little L, Rizzo L et al. (1989) Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *Chest* 95: 218
10. Gass GD, Olsen GN (1986) Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality. *Chest* 89: 127
11. Konietzko N, Petro W, Brockmann M, Tante K, Heye M (1986) Bronchialkarzinom und pulmonale Hypertonie *Dtsch med Wschr* 48: 1830
12. Kristersson S, Lindell S, Stranberg L (1972) Prediction of pulmonary function loss due to pneumonectomy using 133-Xe-radiospirometry. *Chest* 62: 694
13. Le Roy Ladurie M, Ranson-Bitker B (1986) Uncertainties in the expected value for forced expiratory volume in one second after surgery. *Chest* 90: 222
14. Loddenkemper R (1983) Criteria of functional operability in patients with bronchial carcinoma: preoperative assessment of risk and prediction of postoperative function. *J Thorax Cardiovasc Surg* 31: 334
15. Lookwood P (1973) Lung function test results and the risk of postthoracotomy complications. *Respiration* 30: 529
16. Lookwood R, Westaby S (1981) Assessment of generalized airway obstruction in patients with carcinoma of the bronchus. *Respiration* 42: 252
17. Maassen W, Greschuchna G, Kaiser D, Liebig S, Loddenkemper R, Stapenhorst K, Toomes H (1988) Recommendations on diagnosis, staging and surgical therapy of lung cancer. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 36: 295
18. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrave FT, Carter MJ, Finucane KE (1989) Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 139: 902
19. Miller JI, Grossman GD, Hatcher CR (1981) Pulmonary function test criteria for operability and pulmonary resection. *Surg Gynecol Obstet* 153: 893
20. Nakahara K, Monden Y, Ohno K, Miyoshi S, Maeda H (1985) A method for predicting postoperative lung function and its relation to postoperative complications in patients with lung cancer. *Ann Thoracic Surgery* 39: 260
21. Olsen GN, Block AJ, Tobias JA (1974) Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest* 66: 13
22. Olsen GN, Block AJ, Swanson EW, Castle JR, Wynne JW (1975) Pulmonary function evaluation of the lung resection condiclete: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 111: 379
23. Olsen GN, Weimann DS, Bolton JWR, Gass GD, McLain WC, Schoonover GA (1989) Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation for tolerance of lung resection. *Chest* 95: 267
24. Olsen GN (1992) Preoperative physiology and lung resection. Scan? Exercise? Both? *Chest* 101: 301

25. Petro W, Konietzko N (1987) Pulmonale Funktionsdiagnostik in der Lungenchirurgie. Möglichkeiten und Grenzen invasiver Maßnahmen. Steinkopff, Darmstadt 1987
26. Roussos C, Macklem PT (1986) Inspiratory muscle fatigue. In: Handbook of Physiology. Section 3: The respiratory system. Vol. III. Mechanics of breathing, part 2. Section Editor: AP. Fishman, Volume Editors: PT Macklem, J Mead, Executive Editor: SR Geiger, p. 511
27. Schlimmer P (1987) Zur funktionellen Abschätzung von Operabilität und Resektabilität bei thoraxchirurgischen Eingriffen. *Prax klin Pneumol* 41: 756
28. Schulz V (1991) Präoperative Funktionsdiagnostik. In: Thoraxtumoren. Diagnostik – Staging – gegenwärtiges Therapiekonzept. P Drings und I Vogt-Moykopf (Hrsg). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1991, S 147
29. Smith TP, Kinasewitz GT, Tucker WY, Spikers WP, George RB (1984) Exercise capacity as a predictor of postthoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis* 129: 730
30. Weis A, Patterson J, Rauch HS (1980) Pulmonary hemodynamics in the pre-resectional evaluation of lung cancer. *Respiration* 39: 166

Für die Verfasser:

Prof. Dr. V. Schulz

Thorax-Klinik der LVA Baden

Abteilung Innere Medizin-Pneumologie

Amalienstraße 5

D-69126 Heidelberg

Moderne Beatmungstechniken in der Thoraxchirurgie*)

K. Wiedemann und M. Layer

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Thoraxklinik
der LVA Baden, Heidelberg-Rohrbach

Einleitung

In den Anfängen der Chirurgie am offenen Thorax stellte die Verhinderung des Spontankollaps der Lunge das wesentliche Problem der Ventilation dar. Zu seiner Lösung wurde von Sauerbruch die Operation in der Unterdruckkammer, von Brauer die heutigen Vorstellungen nähere Überdruckbeatmung entwickelt. In der modernen Thoraxchirurgie stellen sich zwei Probleme bei der Beatmung des Patienten. Parenchymsparende Resektionsverfahren und Eingriffe an hilusnahen Strukturen erfordern ein ruhiges Operationsfeld durch Ausschluß der Lunge von der Ventilation. In der tracheobronchialen Chirurgie wird während der Durchtrennung der Luftwege die gasdichte Verbindung zwischen Lunge und Beatmungsgerät unterbrochen, so daß der Gaswechsel durch besondere Beatmungsverfahren gesichert werden muß.

1. Einlungenanästhesie

Der Ausschluß der operierten Lunge von der Ventilation wird in der Einlungenanästhesie (ELA) ermöglicht. Die Voraussetzung hierfür ist die Seitentrennung der Luftwege durch Doppellumen-Tuben, von welchen sich das Modell von Robertshaw (24) weitgehend durchgesetzt hat. Der korrekte Sitz eines Doppellumen-Tubus ist oft nicht ohne Schwierigkeit zu erreichen, oder gar während des Eingriffs zu sichern. Die Folgen, Hypoxämie, Luftwegsverletzungen und beeinträchtigte Operationsbedingungen gefährden den Patienten, und halten den Anästhesisten davon ab, den Doppellumen-Tubus so oft wie indiziert anzuwenden.

Die Fiberbronchoskopie erhöht die Sicherheit der Doppellumen-Intubation (Abb. 1).

Zwar kann die Lage des Tubus durch Auskultation bei seitengenetzter Beatmung so sicher bestimmt werden, daß nach Burton et al. (5) bei 136 Patienten nur zweimal eine Hypoxämie und einmal eine Bronchusverlegung auftrat, doch fanden Smith et al. (23) bei der bronchoskopischen Kontrolle linksbronchialer Intubationen in 48% Abweichungen von der korrekten Lage. Bei Intubation des rechten Hauptbronchus ist auch bei endoskopisch überprüfem Manschettensitz in 11% doch der Oberlappeneingang verlegt (2), so daß auch die Stellung des Oberlappenventilationsschlitzes im bronchialen Tubus mit dem Endoskop korrigiert werden muß. Die Bedeutung der Fiberbronchoskopie für die Sicherheit der Doppellumen-Intubation wird nicht einheitlich beurteilt (4, 9), doch legen obige Befunde und Erfahrung die Forderung nahe, stets das Fiberbronchoskop zu verwenden (21).

Der Ausschluß der oben liegenden, operierten Lunge von der Ventilation, die sog. Einlungenanästhesie (ELA), ist mit tiefgreifenden Umstellungen von Gaswechsel

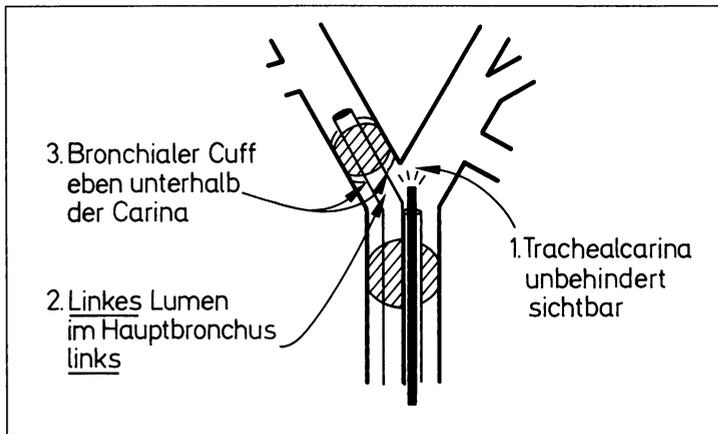


Abb. 1. Fiberoptische Lagekontrolle beim linksbronchialen Doppellumen-Tubus (3)

und Lungendurchblutung verbunden. Unter Allgemeinanästhesie und Muskelrelaxation treten schon wesentliche Veränderungen von Durchblutung und Belüftung beider Lungen durch die intrathorakale Vorwölbung der erschlafften Zwerchfelle ein, denen im CT sichelförmige Atektasenbezirke der jeweils tiefsten Lungenabschnitte entsprechen (26). In Seitenlage tragen zur Minderbelüftung der unten liegenden Lunge sowohl Kompression der Thoraxhälfte als auch Verschluss der kleinen Luftwege bei, und vermehren zusammen mit der Durchblutungsverteilung zu abhängigen Bezirken den Rechts-Links-Shunt. Die Thoraxeröffnung fördert die Umverteilung, der Rechts-Links-Shunt nimmt bis auf 22% zu (15).

Bei Einlungenanästhesie und Nichtbelüftung der oben liegenden Lunge wird eine Steigerung auf 35–39% beobachtet (15). Der arterielle pO₂ sinkt auch bei Ventilation mit FiO₂ von 0.99. Diese Entwicklung bei Einlungenanästhesie ist grundsätzlich in Rückenlage nicht anders (6). Dies ist von Bedeutung für Eingriffe in medianer oder querer anteriorer Thorakotomie.

Dennoch erreicht die arterielle Hypoxämie selten ein Ausmaß, wie es nach der berechneten Durchblutungsverteilung zwischen belüfteter und nicht-belüfteter Lunge zu erwarten wäre.

Ursache hierfür ist der von-Euler-Liljestrand-Reflex, die pulmonale hypoxische Vaskokonstriktion, mit dem Effekt der Umverteilung der Lungendurchblutung von nicht-oxigenierten zu oxigenierten Lungenabschnitten. Dieser Reflexmechanismus wird jedoch durch zahlreiche Faktoren wie Hypokapnie, Mediatorenfreisetzung aus dem Lungengewebe oder Inhalationsanästhetika abgeschwächt.

Für das Dilemma zwischen der für den Eingriff vorteilhaften Ruhigstellung des intrathorakalen Operationsfeldes durch die Einlungenanästhesie (ELA) und der möglichen Hypoxämiegefahr stehen chirurgische und anesthesiologische Lösungen zur Verfügung.

Das Ausmaß der pulmonalen Vorerkrankungen kann die Perfusion der beiden Lungen beeinflussen: Der paO₂ während ELA fällt um so weniger, je geringer die präoperativ gemessene Perfusion der nicht-belüfteten Lunge ist.

Die aktive Verminderung der Lungendurchblutung in der oben liegenden Lunge ist ein einfacher Weg, den Rechts-Links-Shunt während ELA zu senken:

Flußverminderung durch inkomplette Pulmonalarterienblockade wurde von Alfery et al. (1) zusammen mit PEEP zur oben liegenden Lunge zur Verbesserung der

Oxygenation verwendet. Zwar konnte die pulmonale Durchblutung auf 5% gesenkt werden, doch der Rechts-Links-Shunt blieb immer noch bei 20%.

Schon die operative Manipulation an der oberen Lunge führt durch Knickung und Dehnung der pulmonalen Gefäße zur Steigerung des pulmonalarteriellen Widerstandes und schließlich zur Umverteilung der Durchblutung zur nicht-operierten Lunge. Die wirkungsvollste Durchblutungsminderung stellt die passagere Drosselung der Pulmonalarterie durch den Chirurgen dar.

Außer dieser Maßnahme ist keiner der genannten Mechanismen durchgehend verlässlich. Die Verbesserung der Oxygenierung während ELA ist deshalb eine Frage der Beatmungstechnik.

Die Beatmung mit reinem Sauerstoff ist der erste und einfachste Schritt. Die Gefahr von Absorptionsatelektasen ist zwar gering, doch nicht von der Hand zu weisen. Ob die Beatmung mit reinem Sauerstoff und damit der Verzicht auf Stickoxidul, überhaupt nötig ist, wenn differenziertere Ventilationsverfahren und eine kontinuierliche Überwachung der Sauerstoffversorgung eingesetzt werden, ist zu diskutieren.

Die Belegung der nicht-ventilierten Lunge mit kontinuierlich-positivem Atemwegsdruck (CPAP) ist die am weitesten verbreitete Methode zur Verbesserung der Oxygenierung während ELA (7) (Abb. 2). Der Effekt beruht auf der erhaltenen Belüftung der Alveolen; die Umlenkung der Lungendurchblutung zur unteren Lunge trägt dazu wenig bei, da CPAP mit Stickstoff die Oxygenierung nicht verbessert. (1).

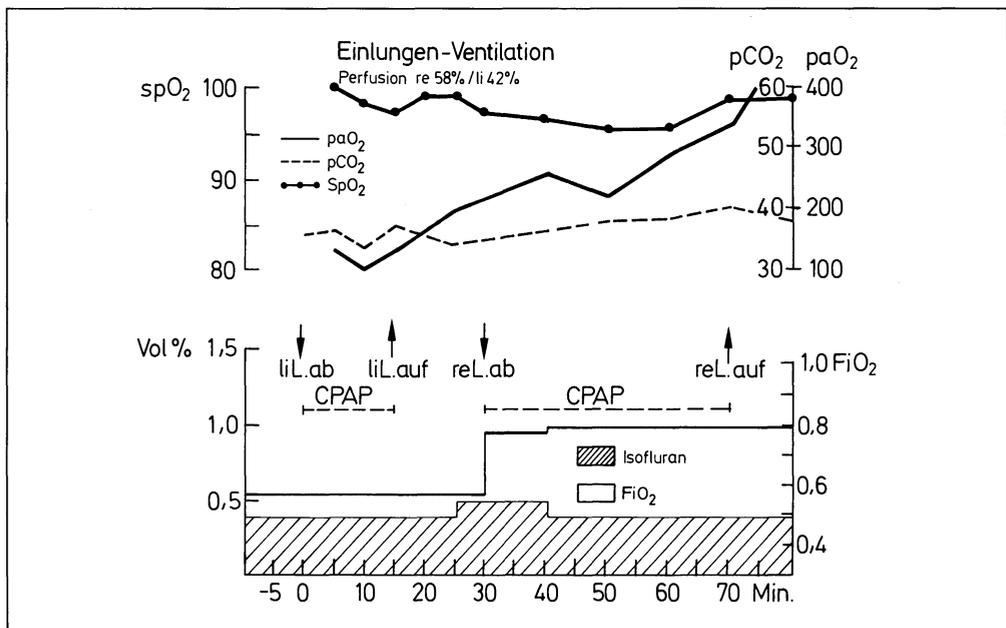


Abb. 2. Einfluß von CPAP 10 cmH₂O auf die Oxygenierung während sequentieller beidseitiger Einlungenventilation bei pulmonaler Metastasektomie über mediane Sternotomie (Ovarialkarzinom, 68 J.) Wegen vorgetäuschem Abfall der pulsoximetrischen Sauerstoffsättigung (spO_2) bei sinkender Durchblutung des Meßortes unnötige Steigerung der FiO_2 auf 0,9 (Perfusion: präop. Perfusionsverteilung im Tc-Perfusionszintigramm).

Das verwendete CPAP-System beruht auf einer Modifikation des Mapleson-D-Systems (16), des Bain-Coaxialsystems (Abb. 3). Damit können sowohl die Beatmung als auch die CPAP-Anwendung an der oben liegenden Lunge durchaus mit Sauerstoff-Stickoxidulgemischen, z. B. FiO₂ von 0,5, ausgeführt werden. Der Rechts-Links-Shunt unter CPAP von 10 cm H₂O wird von 36 auf 26% gesenkt; bei gleichzeitiger PEEP-10-Applikation auf die untere Lunge ist ein weiterer Abfall auf 23% zu erreichen (8).

Der Zeitpunkt für die CPAP-Anwendung ist für die Wirksamkeit der Maßnahme wichtig: CPAP-Belegung sollte aus der letzten Zweilungen-Inspiration begonnen werden; nach einer CPAP-Phase mit 5 cm H₂O genügt eine Reduktion auf 2 cm H₂O zur Shunt-Verminderung, und um den Operateur nicht um die Vorteile der ELA zu bringen.

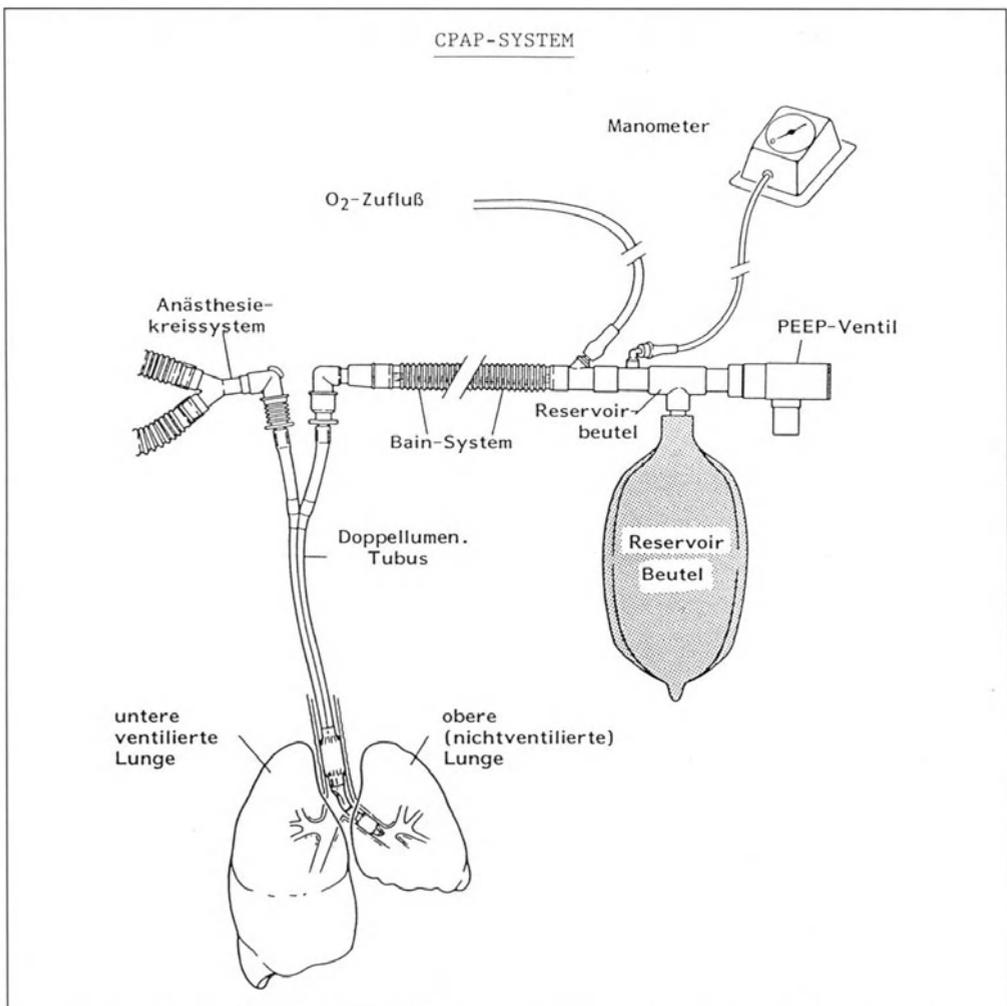


Abb. 3. Bain-Coaxialsystem zur CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) -Belegung der operierten Lunge während ELA (16)

Selektive Hochfrequenz-Jet-Ventilation der oben liegenden Lunge bei konventioneller Beatmung der unteren Lunge dient bei ähnlicher Verbesserung der arteriellen Sauerstoffspannung der seitendifferenten Beatmung, wodurch die „stillgelegte“ Lunge zur CO₂-Elimination benutzt werden kann. So ist die Ruhigstellung der Lunge auch dann möglich, wenn bei restriktiver oder obstruktiver Funktionseinschränkungen der nichtoperierten Lunge deren Beatmung während der Einlungenphase für den Gaswechsel nicht ausreicht (18).

Die Hochfrequenz-Jet-Ventilation beider Lungen zur Verbesserung der Oxygenierung während lungenchirurgischer Eingriffe wird deshalb vorgeschlagen, weil die Lunge als ganzes Organ ein ruhigeres Operationsfeld einerseits bietet, andererseits auf einen Doppellumen-Tubus verzichtet werden könne.

In einer Serie von 109 Patienten konnte zwar mit der höchsten Frequenz von 240/min auch die beste Oxygenierung erreicht werden, jedoch um den Preis von steigenden Atemwegsdrücken und gestörtem operativen Zugang. Das Verfahren wurde deshalb von einzelnen chirurgischen Partnern dieser Studie abgelehnt (12).

Ausdrücklich muß betont werden, daß diese Beatmungstechnik bei absoluter Indikation zur Trennung beider Lungen, wie Bronchiektasen und Hämoptysen, streng kontraindiziert ist.

Bei obstruktiven Lungenerkrankungen muß mit Air-Trapping unter HF-Ventilation und damit weiterer Verschlechterung der chirurgischen Bedingungen gerechnet werden (11).

Angesichts technischer Probleme der HFJV (s. unten) wird ihre Anwendung auf wenige thoraxchirurgische Bereiche beschränkt bleiben.

2. Hochfrequenz-Jet-Ventilation vs. OP-Feld-Ventilation

Hochfrequenz-Jet-Ventilation (HFJV) beruht auf der intermittierenden Abstrahlung eines Gasvolumens aus einer Hochdruckquelle (Jet) über eine Kanüle oder einen Katheter mit geringem Durchmesser in die Luftwege, gefolgt von passiver Ausatmung. Zu Beginn der Injektionsphase wird Umgebungsluft mit in die Luftwege gesaugt, wogegen mit Erreichen des endinspiratorischen Druckes in den Atemwegen ein Teil des Jet-Volumens aus den Atemwegen abströmt (27). Aus den niedrigen Atemhubvolumen unterhalb des physiologischen Totraumes ergeben sich atemphasische Druckschwankungen weit unterhalb jener bei herkömmlicher Beatmung. Hieraus folgen die beiden wichtigsten Gründe für die Anwendung der HFJV in der Thoraxchirurgie, nämlich die oben bereits besprochene Ruhigstellung des OP-Feldes und die lose Kopplung zwischen Atemwegen und Respiator.

Das eingebrachte Atemhubvolumen wird in nicht sicher vorhersagbarer Weise vom Arbeitsdruck des Jet-Generators, vom Widerstand des Jet-Katheters, vom Ausmaß des Außenluftzustroms und der Rückstromverluste bestimmt (10). Diese Größen hängen wegen der hohen Gasflüsse während der Jet-Ventilation von den Widerständen der Atemwege ab. Dagegen spielt bei den niedrigen Atemhubvolumina unter Jet-Ventilation die Compliance für das Ausmaß von Zustrom oder Überlauf keine Rolle.

Jones und Mitarbeiter (14) zeigten, daß das Rückstromvolumen am Ende der Inspiration 30–40% des vom Respiator abgegebenen Volumens beträgt, und für die ausreichende Ventilation größere Bedeutung hat als das Ansaugvolumen aus der Umgebungsluft. Damit beeinflussen wieder Atemwegswiderstände, wie Sekret-

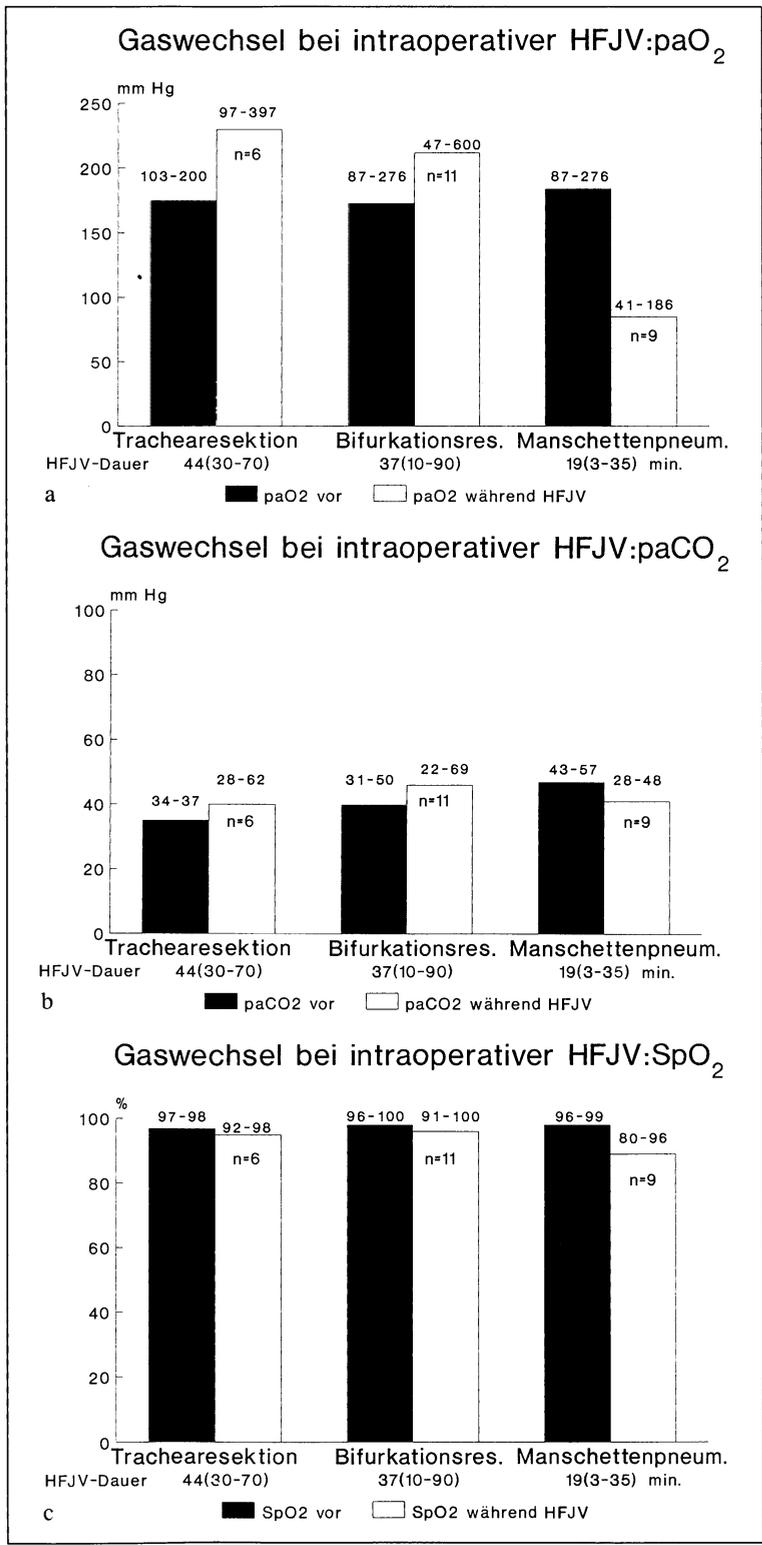


Abb. 4a-c. Veränderung von paO₂ (a), paCO₂ (b) und puls-oximetrischer Sauerstoffsättigung SpO₂ (c) während konventioneller (helle Säulen) und HFJ-Ventilation (schwarze Säulen) bei 26 tracheobronchialen Eingriffen (1986-1990). Mittelwerte und Extrembereiche.

verlegung oder Blutgerinnsel, die HFJV-Beatmung nachhaltig. Aus dieser von der situationsbedingten Atemwegsmechanik abhängigen Aufteilung des vom Gerät abgegebenen Hubes (V_J) in Atemhubvolumen (V_T) und Rückstromvolumen (V_R) und damit ohne großen technischen Aufwand nicht bestimmbar wahren Atemminutenvolumen erklärt sich die klinische Beobachtung, daß Meßparameter für die alveoläre Ventilation in weiten Grenzen schwanken (Abb. 4a–c).

Die Überwachung der Beatmung ist unter Jet-Ventilation beschränkt auf die Messung der endexpiratorischen CO_2 -Konzentration während intermittierender physiologischer Atemhübe (19) und die Überwachung der Atemwegsdrucke, die allerdings hohe bronchioloalveoläre Drucke (Auto-PEEP) nicht zuverlässig widerspiegeln. Die Messung dieser Parameter in der tracheobronchialen Chirurgie während Jet-Ventilation läßt sich bei distaler Luftwegsdurchtrennung kaum durchführen. Die Qualität der Jet-Ventilation und die Sicherung der Sauerstoffversorgung können deshalb diskontinuierlich durch häufige Blutgasanalysen und kontinuierlich nur durch die pulsoximetrische Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung überwacht werden.

Die Klimatisierung der Atemgase in der HFJV ist nicht befriedigend gelöst. Beim Erwachsenen müssen dabei 20–60 l/min Atemgas befeuchtet und erwärmt werden (10). Während Jet-Ventilation mit trockenen Gasen beim Hund den mukoziliaren Transport binnen 10 Minuten zum Erliegen bringt (20), wird dies durch die Anfeuchtung auf 30 mg $\text{H}_2\text{O/l}$ Ventilationsvolumen verhindert.

Drei Methoden der Befeuchtung sind technisch verwirklicht: Injektion von Wasser oder 0,1%iger NaCl-Lösung, Zerstäuben von Wasser sowie Verdampfung und Erwärmung.

Bei der Injektion von Flüssigkeiten regnet der größte Teil des Injektats im Jet-Tubus oder in den größeren Luftwegen aus.

Aerosole müssen Tropfengrößen zwischen 5 und 1 μm erreichen, um in Bronchiolen oder Alveolen zu gelangen. Nur in wenigen Jet-Ventilatoren werden Präzisionszerstäuber entsprechender Leistung verwendet (22).

Ausreichende Klimatisierung des Jet-Volumens erfordert zusätzliche Erwärmung, möglichst nahe 37°C . Dieses Ziel wird bei dem hier verwendeten Jet-Ventilator durch Zumischung von Wasserdampf aus einem über eine Rollerpumpe gespeisten Erhitzer mit 107°C Arbeitstemperatur zum Jet-Volumen und Erwärmung des Jet-Atemschlauches auf 37°C angestrebt (Abb.5).

Die Qualität der Klimatisierung wird von der Wasserzufuhr nach der oben angegebenen Anhaltszahl bestimmt, doch muß der Mittelweg zwischen Flüssigkeitsausregnung oder Austrocknung nach Beobachtung gefunden werden.

Schließlich ist unter Jet-Ventilation eine Inhalationsanästhesie nicht möglich (14). Dies erweist sich jedoch in der modernen Anästhesie als geringster Nachteil, da Hypnotika, Analgetika und nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien mit günstiger Pharmakokinetik zur Verfügung stehen, die zur totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) mittels Infusionspumpen geeignet sind.

Bei der Jet-Ventilation muß zu jedem Zeitpunkt der freie Abfluß des Atemhubvolumens gesichert sein, damit ein Barotrauma verhindert wird. Dies und die Gefahr der Atemwegsverlegung durch Blut und Sekret erfordert alle Aufmerksamkeit von Anästhesist und Chirurg während der HFJV-Phase.

Der für die Übersicht im OP-Feld vorteilhaften HFJV steht in der Tracheobronchialchirurgie die herkömmliche Beatmung der Luftwege distal der Durchtrennung über ein Narkose-Kreisssystem, das unter sterilen Bedingungen mit einem Spiraltu-

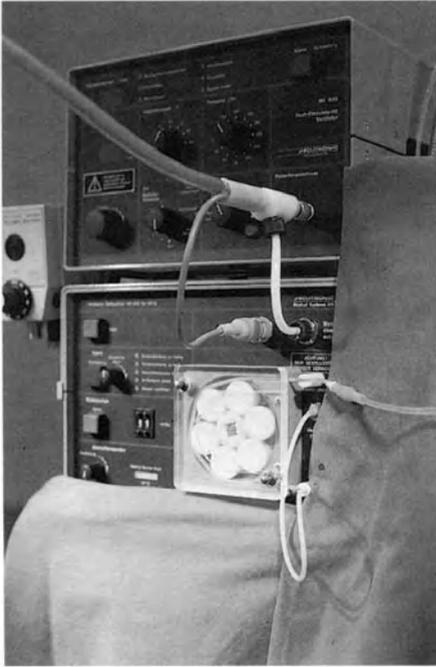


Abb. 5. Klimatisierungseinheit des Accutronic 900 HFJ-Ventilators: Über eine Rollerpumpe mit Flußregelung von 0–100 ml/h wird aqua dest. auf eine Verdampfungsplatte von 107°C geführt. Der Heißdampf wird in den Jet-Ventilationsschlauch eingespeist, der durch eine Heizwendel auf 37°C erwärmt ist.

bus passender Weite verbunden ist, der sog. Trans-OP-Feld-Intubation (TOP-ITN) gegenüber. In der Abwägung von Sicherheit, Überwachung und Aufwand zeigen sich Vorteile, die mit Wahrung des Atemgasklimas und kontrollierter Zusammensetzung der Atemgasgemische wesentliche Punkte der Narkoseführung bei Patienten sein können, für welche Sicherung des Gaswechsels und der mukoziliaren Clearance bis in die postoperative Phase verlaufsbestimmend sind.

Der bedeutendste Nachteil der TOP-ITN ist die räumliche Behinderung bei der Anlage der tracheobronchialen Anastomosennähte, die über Eingriffsdauer und Nahtsicherheit einen nicht zu vernachlässigenden Einfluß auf den Eingriffserfolg nimmt. Wie bei jeder Intubation mit Blockermanschetten ist die Ischämiegefährdung der Bronchialschleimhaut durch hohen Manschettendruck, besonders in engen Bronchuslumina, zu bedenken. Die Verlegung des Tubus durch Blut und Sekret kann die Inspiration, die bekannte Ankantung der Tubusöffnung gegen die Atemwegswand die Expiration mit der Gefahr eines Barotraumas behindern.

Da die Probleme der Atemwegstechnik bei beiden Beatmungsverfahren mit Aufmerksamkeit und Übung in derselben Weise zu beherrschen sind, können sie nach der Erfordernis der Operationsphasen eingesetzt werden. Präparation und Resektion der Luftwegmanschette, sowie die oft aufwendige Mobilisierung und Approximation der Luftwege bei Trachearesektion, können einschließlich der Anlage der Hinterwandnähte in Intubation (TOP-ITN) ausgeführt werden. Dagegen ist für Anlage und Knüpfung der Vorderwandnähte die HFJV, sei es über einen Katheter im OP-Feld oder durch den nach proximal verlagerten Endotrachealtubus vorteilhaft (Abb. 6a und b) (Abb. 7a und b).

Alle modernen Beatmungsverfahren in der Thoraxchirurgie bringen entweder einen nachdrücklichen Eingriff in die Physiologie des Gaswechsels mit sich, wie

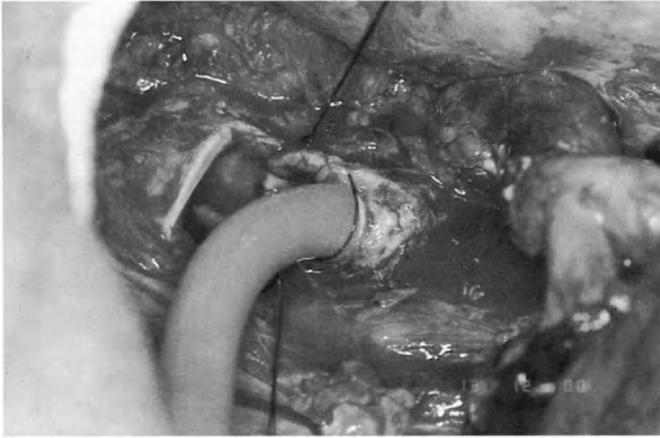


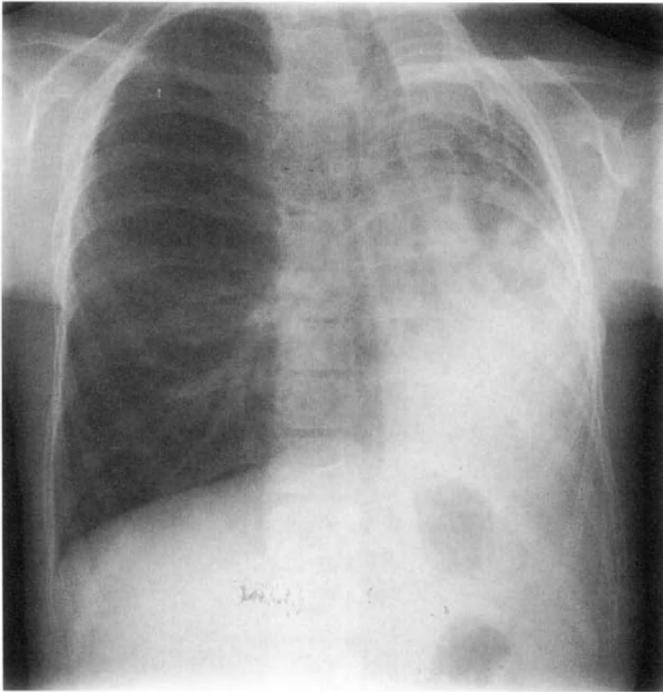
Abb. 6a. Tracheateilresektion wegen Tracheawandkarzinom bei 52jährigem Mann: Trans-OP-Feld-Intubation (TOP-ITN) während Anlage der Hinterwandnähte.



Abb. 6b. HFJV mittels 12-Ch-Katheter durch den Orotrachealtubus während Anlage der Vorderwandnähte.

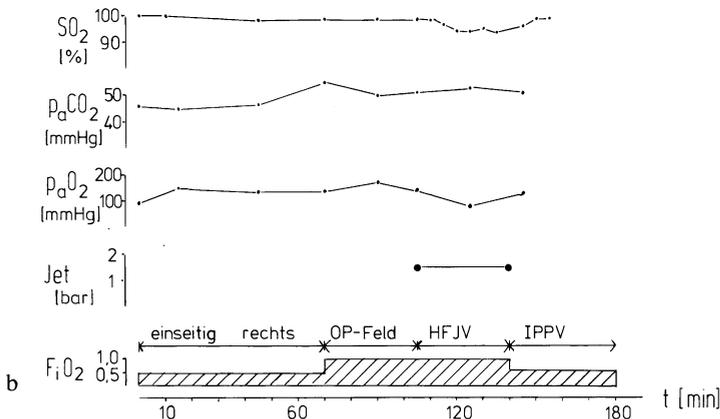
ELA, müssen ohne die herkömmliche Überwachung der Atemmechanik wie HFJV, oder unter rasch wechselnden Operationsbedingungen angewendet werden wie die TOP-ITN.

Deshalb ist die möglichst kontinuierliche Überwachung der Atemfunktion von größter Bedeutung. Die Pulsoximetrie hat sich gegenüber den transkutanen Messungen von pCO_2 und pO_2 durchgesetzt. Unter Berücksichtigung der Grenzen der Meßmethode und der Aussagekraft (25) ist sie für die Überwachung unabdingbar. Die modernen Beatmungsverfahren in der Thoraxchirurgie gewinnen aber die Berechtigung und Bedeutung über technisches Interesse für den Anästhesisten hinaus erst durch die Vorteile, die der Patient durch ihre Anwendung aus dem Operationsentwurf des Chirurgen zieht.



a

L. M. ♀ * 19.01.81 Pneumonektomie links; Bifurkationsresektion



b

Abb. 7. Pneumonektomie und Bifurkationsresektion bei einem 9jährigen Mädchen wegen bronchiektatischer Zerstörung der linken Lunge und trotz postnataler Versorgung persistierender oesophago-trachealer Fistel.

a. Röntgen-Thorax ap: An der massiven Verlagerung von Trachealband und Herzsilhouette ist eine hochgradige Volumenminderung der gesamten linken Lunge zu erkennen. Im Oberfeld liegen zystische Veränderungen vor; in der homogen dichten Dystelektase des Unterfeldes zeigen sich als positives Pneumogramm ektatisch deformierte Unterlappensegmentbronchien: „Destroyed lung“ links.

b. Intraoperative Beatmungstechniken und Parameter des Gaswechsels bei konventioneller Beatmung während linksseitiger Pneumonektomie, dann Trans-OP-Feld-Intubation des rechten Hauptbronchus, und während der HFJV-Phase bei einem Arbeitsdruck von 1,8 bar und FiO₂ 1,0.

Literatur

1. Alfery DD, Benumof JL, Trousdale FR (1981) Improving oxygenation during one-lung ventilation in dogs: the effects of positive end-expiratory pressure and blood flow restriction. *Anesthesiology* 55: 381–385
2. Benumof JL, Partridge BL, Salvatierra C, Keating J (1987) Margin of safety in positioning modern double lumen endotracheal tubes. *Anesthesiology* 67: 729–738
3. Benumof JL (1987) *Anesthesia for thoracic surgery*. Saunders Philadelphia
4. Brodsky JB (1988) Con: Proper positioning of a double lumen endobronchial tube can only be accomplished with endoscopy. *J Cardiothorac Anesth* 2: 105–109
5. Burton NA, Watson DC, Brodsky JB (1983) Advantage of a new double-lumen tube in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 36: 78–84
6. Cannon D, Kalso EJ, Sykes MK (1988) Effects of the pattern of ventilation and of an increase in cardiac output on the distribution of blood flow to a hypoxic lung lobe. *Br. J. Anaesth.* 60: 81–90
7. Capan LM, Turndorf H, Chandrakant P, Ramanathan S, Acinapura A, Shalon J (1980) Optimization of arterial oxygenation during one-lung-anesthesia. *Anesth. Analg.* 59: 847–851
8. Cohen E, Eisenkraft JB, Thys DM, Kirschner PA, Kaplan JA (1988) Oxygenation and hemodynamic changes during one-lung ventilation: effects of CPAP10, PEEP10, CPAP10/PEEP10. *J Cardiothorac Anesth* 2: 34–40
9. Ehrenwerth J (1988) Pro: Proper positioning of a double lumen endobronchial tube can only be accomplished with endoscopy. *J Cardiothorac Anesth* 2: 101–104
10. Froese AB, Bryan AC (1987) High frequency ventilation. *Am Rev Respir Dis* 135: 1363–1374
11. Glenski JA, Crawford M, Rehder K (1986) High frequency, small-volume ventilation during thoracic surgery. *Anesthesiology* 64: 212–214
12. Howland WS, Carlon GC, Goldiner PL, Rooney SM, Concepcion I, Bains MS, McCormack P (1987) High frequency jet ventilation during thoracic surgical procedures. *Anesthesiology* 67: 1009–1012
13. Hurford WE, Kolker AC, Strauß HW (1987) The use of ventilation/perfusion lung scans to predict oxygenation during one-lung anesthesia. *Anesthesiology* 67: 841–844
14. Jones MJ, Mottram SD, Lin ES, Smith G (1990) Measurement of entrainment ratio during high frequency jet ventilation. *Br J Anaesth* 65: 197–203
15. Katz JA, Laverne RG, Fairley HB, Thomas AN (1982) Pulmonary oxygen exchange during endobronchial anesthesia: Effect of tidal volume and PEEP. *Anesthesiology* 56: 164–171
16. Katz JA, Fairley HB (1988) *Pulmonary surgery*. In: *Anesthesia for Thoracic Procedures*. Marshall BE, Longnecker DE, Fairley HB (Eds). Blackwell Boston
17. Mackenzie CF, Klose S, Browne D (1976) A study of inflatable cuffs on endotracheal tubes. Pressures exerted on the tracheal wall. *Br J Anesth* 48: 105–108
18. Morgan BA, Parks D, Conacher ID, Paes ML (1987) Combined unilateral high frequency jet ventilation and contralateral intermittent positive pressure ventilation. *Anaesthesia* 42: 975–979
19. Mortimer AJ, Cannon DP, Sykes MK (1987) Estimation of arterial pCO₂ during high frequency jet-ventilation. *Studies in the dog*. *Br J Anaesth* 59: 240–246
20. Nordin U, Keszler H, Klain M (1981) How does high frequency jet ventilation affect the mucociliary transport? *Crit Care Med* 9: 160
21. Slinger PD (1989) Fiberoptic bronchoscopic positioning of double-lumen tubes. *J Cardiothorac Anesth* 3: 486–496
22. Smith BE (1985) The Penlon Bromsgrove high frequency jet ventilator for adult and paediatric use. A solution to the problems of humidification. *Anaesthesia* 40: 790–796
23. Smith GB, Hirsch NP, Ehrenwerth J (1986) Placement of double-lumen endobronchial tubes. Correlation between clinical impressions and bronchoscopic findings. *Br J Anaesth* 58: 1317–1320
24. Robertshaw FL (1962) Low-resistance double-lumen endobronchial tubes. *Br J Anaesth* 34: 576–579
25. Thys DM, Cohen E, Girard D, Kirschner PA, Kaplan JA (1986): The pulse oximeter: A noninvasive monitor of oxygenation during thoracic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 34: 380–383

26. Tokics L, Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H (1987) Lung collapse and gas exchange during general anesthesia – effects of spontaneous breathing, muscle paralysis and positive endexpiratory pressure. *Anesthesiology* 66: 157–167
27. Young JD, Sykes MK (1988) A method for measuring tidal volume during highfrequency jet ventilation. *Br J Anaest* 61: 601–605

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. K. Wiedemann
Abt. für Anästhesiologie/Intensivmedizin
Thoraxklinik der LVA Baden
Amalienstraße 5
D-69126 Heidelberg-Rohrbach

Progress with Staging and Chemotherapy in Lung Cancer

S. G. Spiro

Royal Brompton National Heart and Lung Hospital and University College Hospital, London

The importance of attempting new approaches in lung cancer cannot be over emphasised. It is likely by the end of this century that there will be 2 million deaths per annum throughout the world from this disease, and the numbers of smokers in South America, Southern Europe and the Far East is increasing at every assessment made. The incidence in most of the Far Eastern and South American countries is already very high in males and is already showing signs of increasing among women.

Staging

The recent new classification (1986) by the American Joint Committee for the Classification of Lung Cancer, chaired by Clifton Mountain [3] has laid down new challenges for surgeons operating on non-small-cell lung cancers. It seems clear that, for the great majority of patients with small-cell lung cancer, surgery is not viable because of the rapid and early dissemination of this tumour type. However, cases of small-cell lung cancer that initially appear operable should be approached in exactly the same way as non-small-cell lung cancers in the hope that the staging procedures allow the occasional small-cell lung cancer to be resected.

The main changes in the new staging classification (Table 1) are in the T3 (tumour) and N2 (nodal) classifications. Previously, tumours designated T3 were deemed inoperable because of either proximity within 2 cm of the carina, penetration into soft tissue thoracic structures such as the diaphragm or chest wall, or the presence of a pleural effusion. It now appears sensible to sub-divide this stage into T3 (potentially operable) and T4 (inoperable). The presentations of the previous T3 classification that are now considered operable include direct involvement by the primary tumour of the chest wall, and involvement by the primary tumour to within less than 2 cms of the carina. Studies of both these presentations have shown that complete resection is possible and that the 5-year survival rate is acceptable, ie. at least 25% at 5 years. Recent data on chest-wall resection has shown that the most important prognostic features are the age of the patient, the presence or absence of co-existent chronic airflow obstruction and the absence of hilar lymph node involvement. In experienced hands 5-year survival figures of 35% are quoted for patients with favourable prognostic features, but once nodal involvement occurs there are no 5-year survivors [4]. Similarly, surgeons have become more adept at sleeve resections of the lung for tumours with involvement up to the carina?

Pleural effusions are deemed T4 and inoperable if prior investigation of the effusion shows evidence of malignant cells. If the effusion cannot be proven to be

Table 1. Staging of Lung Cancer: TNM Classification

Primary Tumour (T)

- TX** Tumour proven by the presence of malignant cells in bronchopulmonary secretions but not visualized roentgenographically or bronchoscopically, or any tumour that cannot be assessed as in a retreatment staging.
- T0** No evidence of primary tumour.
- TIS** Carcinoma in situ.
- T1** A tumour that is 3.0 cm or less in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura, and without evidence of invasion proximal to a lobar bronchus at bronchoscopy.
- T2** A tumour more than 3.0 cm in greatest diameter or a tumour of any size that either invades the visceral pleura or has associated atelectasis or obstructive pneumonitis extending to the hilar region. At bronchoscopy, the proximal extent of demonstrable tumour must be within a lobar bronchus or at least 2.0 cm distal to the carina. Any associated atelectasis or obstructive pneumonitis must involve less than an entire lung.
- T3** A tumour of any size with direct extension into the chest wall (including superior sulcus tumours), diaphragm, or the mediastinal pleura or pericardium without involving the heart, great vessels, trachea, oesophagus, or vertebral body, or a tumour in the main bronchus within 2 cm of the carina without involving the carina.
- T4** A tumour of any size with invasion of the mediastinum or involving heart, great vessels, trachea, oesophagus, vertebral body, or carina, or presence of malignant pleural effusion.

Nodal Involvement (N)

- N0** No demonstrable metastasis to regional lymph nodes.
- N1** Metastasis to lymph nodes in the peribronchial or the ipsilateral hilar region, or both, including direct extension.
- N2** Metastasis to ipsilateral mediastinal lymph nodes and subcarinal lymph nodes.
- N3** Metastasis to contralateral mediastinal lymph nodes, contralateral hilar lymph nodes, and ipsilateral or contralateral scalene or supraclavicular lymph nodes.

Distant Metastasis (M)

- M0** No (known) distant metastasis.
- M1** Distant metastasis present – Specify site(s).
-

malignant, surgical exploration may proceed, although in many units thoracoscopy is first performed to eliminate, as far as possible, the chance of operating on an unresectable tumour.

The role of the N stage remains controversial. Whilst there is no doubt that patients whose tumour has invaded the mediastinum and shows an enlarged mediastinal lymph node on a plain chest x-ray is inoperable, there is still a lot of debate as to how extensive mediastinal involvement can be before a tumour is unresectable.

The new N3 stage includes lymph node involvement of contralateral nodes to the primary tumour site. There is little argument with this new inoperable subdivision.

At the same time ipsilateral lymph nodes, including the sub-carinal lymph nodes, are now considered to be N2 and operable. Few surgeons however would resect patients whose chest x-ray showed ipsilateral mediastinal lymph node involvement. Similarly, if during the staging of a potentially operable primary tumour the CT scan showed enlarged lymph nodes (greater than 10 mm in diameter) ipsilaterally the surgeon should first explore the mediastinum by mediastinoscopy. If malignant

lymph node involvement was found at this procedure the patient should be deemed inoperable. This is not the case in all units and radical pneumonectomy including ipsilateral lymph node dissection of all involved nodes is still pursued. The 5-year survival for this operation remains very poor and is unlikely to improve.

In those units in whom CT of the thorax is not carried out routine mediastinoscopy would identify patients with obvious ipsilateral (N2) lymph node involvement and these patients would similarly be excluded from pulmonary resection.

Microscopic involvement of the ipsilateral mediastinal lymph nodes is a much more difficult area. Microscopic lymph node involvement found at routine mediastinoscopy still carries with it a poor prognosis for survival following pulmonary resection and most surgeons would not proceed to thoracotomy. However, for tumours which have mediastinal lymph node involvement found only at thoracotomy following a negative mediastinoscopy the 5-year survival can be as high as 25%, particularly for squamous cell carcinomas.

It is therefore far too simple to accept that all patients with N2 disease have become operable merely by splitting the mediastinum into ipsilateral (N2) and contralateral (N3) lymph node involvement. It is certain that most N2 disease carries a poor prognosis. However, within this category may well be tumours which can be completely resected, together with microscopic nodal involvement, offering an acceptable chance of cure. It will only become clear whether any N2 disease is curable if surgeons carry out careful intra-operative nodal mapping and send lymph nodes clearly labelled by their station to the pathologist for post-surgical staging. It is hoped that it will soon emerge whether any form of N2 disease carries a worthwhile survival rate. Clearly, it will now be up to the good thoracic surgical units working with their pathologists to establish the limits of thoracic surgery and pulmonary resection in lung cancer. It is hoped that the new staging classification will allow this to happen over the next few years.

The role of radiotherapy in non-small cell lung cancer

Pre-operative Radiotherapy

Several studies in the 1960s and 1970s have shown that there is no value in terms of survivorship in pre-operative radiotherapy followed by surgery in patients with non-small-cell lung cancer. This approach has now been virtually abandoned.

Radical Radiotherapy

Although many units routinely send patients for radical radiotherapy if they have unresectable tumour, there is little evidence that radical radiotherapy prolongs survival in significant numbers. Reviews of large series show 5-year survival data ranging from 0 to 17%. A recent study by Curran and Stafford [1] evaluated the effect of radiotherapy in patients who were clinically staged as either 3A or 3B (resectable or unresectable). The patients, of whom there were 306, were well matched radiologically including CT scans, and by bronchoscopy, mediastinoscopy, etc.. The survivorship of the two groups was identical with a median survival of 11 months and even amongst the best patients, ie. those with a performance status of 0 or 1

on the ECOG scale, there was no significant advantage for having a better clinical stage. The median survival for these two groups after radical radiotherapy was virtually identical to that of best supportive care (8–10 months).

Neo-adjuvant Chemotherapy

There has been considerable interest in the role of cytotoxic chemotherapy in reducing the bulk of the primary tumour and mediastinal lymph node metastases prior to possible surgery. A possible place for chemotherapy has emerged because of the undoubted activity of the platinum-based drugs and their analogues in non-small cell lung cancer. There have now been several pilot studies in which fit, usually young patients with locally inoperable disease have been given several courses of platinum-containing combination chemotherapy. The number of courses has varied in different studies from two to five, with usually two or three drugs in each combination. The patients had been proven to be inoperable by investigations including chest x-ray, CT scans and often mediastinoscopy. In those patients who have shown a response to treatment, most have gone on to thoracotomy. In up to 25% of cases there has been no viable tumour found at pathological examination of the resected specimen, either in the lung itself or in the mediastinum. Interestingly, in some patients in whom only a partial response had been achieved radiologically, there was no viable tumour present in the resected specimen. In these pilot studies about 60% of patients responded to the chemotherapy, and in those who went to surgery (ie. the responders) resection was possible in up to 75% of patients. Clearly, some of the resections included macroscopic mediastinal disease. However, the median survival in the selected group of patients is better than if treated by other means (ie. radical radiotherapy or radiotherapy plus chemotherapy) and are in the region of 18 to 30 months. Clearly, the studies are in a carefully chosen group of patients but the results are still of considerable interest. Controlled studies will have to be carried out to look at neo-adjuvant chemotherapy and this will probably require multi-centre interdisciplinary studies. Furthermore, the place (if any) of post-operative radiotherapy which is employed in many of these pilot studies has also to be evaluated.

The treatment of locally advanced non-small cell lung cancer

The conventional management of locally advanced non-small cell lung cancer is to consider radical radiotherapy which, as previously stated, has very little to offer the patient in terms of survival although, almost certainly, it has been shown to delay the onset of troublesome symptoms caused by the primary tumour. The reason that radical radiotherapy usually fails is metastatic dissemination. Again, because of the activity of the platinum-containing drugs, studies have been carried out to re-evaluate the role of chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. Dillman et al. [2] recently published a study of cisplatin and vinblastine given for two courses followed by radical radiotherapy compared to radical radiotherapy alone in 180 patients of which 155 were evaluable. Although the study was stopped as soon as a statistical advantage appeared for one of the two treatment arms, the results indicated a survival advantage for the combined modality ap-

proach with a median survival of 13.8 months for chemotherapy and radiotherapy compared to 9.7 months for those receiving radical radiotherapy alone. However, for every positive study of this type there are two or three studies that show no survival advantage between these two treatment approaches. Our own group is currently carrying out a similar study using mitomycin C, ifosfamide and cisplatin (MIC) which has been shown to have a response rate in the region of 55% in patients with limited disease non-small cell lung cancer. The study will evaluate MIC followed by radiotherapy compared to radiotherapy alone, and it is envisaged that 500 patients will have to be included in the study before the study reaches statistical viability.

New Agents

There are several new agents that have recently been examined for activity in non-small-cell lung cancer (see Table 2). None of these seems to be particularly active. 10-Edam appeared to be a promising agent although a study larger than quoted in Table 2 and carried out recently by our own group shows a response rate (complete response or partial response) of only 17%. It seems, therefore, that there are no new drugs that are different in non-small cell lung cancer. It is therefore of little value to treat patients with chemotherapy outside of clinical studies as the effectiveness of drugs in this disease is still very much open to debate.

Small-cell lung cancer

Progress in small-cell lung cancer has reached a plateau. The important areas of progress can be listed as follows:

1) *The role of radiotherapy*: Recent META analysis has shown that there is an advantage in giving radiotherapy to the mediastinum following chemotherapy in responding patients to enhance long-term survival. Although individual studies have not shown a survival advantage in favour of radiotherapy following chemotherapy, META analysis has identified an approximately 14% survival advantage in favour of radiotherapy for those who responded completely to chemotherapy.

Table 2: New agents

	Objective response (%)
Carboplatin	18
Fotemustine	18
Trimexate	19
Ifosfamide (oral)	20
Teniposide	21
Epirubicin	21
10-Edam	30
Vinorelbine	33

(N. Thatcher unpublished data)

2) *Short-course chemotherapy*: Over the last 2 to 3 years studies have confirmed that the most valuable response to chemotherapy occurs early and there is no advantage in extending chemotherapy beyond six courses of a conventional three or four drug regimen. Maintenance chemotherapy beyond this cyclical chemotherapy also appears to have no survival advantage.

3) *Colony growth stimulating factors*: There is much interest in the use of these substances, both to encourage bone marrow function to recover more rapidly after a course of chemotherapy, and to minimise the risk of infection during the period of chemotherapy. They may also allow the intended doses of chemotherapy to be given as many study regimens fail to administer all the chemotherapy planned because poor bone marrow recovery causes dose reductions. Perhaps colony stimulating factors will allow the intended regimen to be given as planned. Also, dose intensification may result in a higher rate of response to chemotherapy and possibly a more durable response.

References

1. Curran WJ, Stafford PM (1990) Lack of apparent difference in outcome between clinically staged IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer with radiation therapy. *J Clin Oncol* 8: 409–15
2. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, Carey RW, Frei III EF, Green WR (1990) A randomised trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *New Eng J Med* 323: 940–945
3. Mountain CF (1986) A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89: 225 S–233 S
4. Pichler JM, Pairolero PC, Weiland LH, Offord KP, Payne WS, Bernatz PE (1982) Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: Factors affecting survival following en bloc resection. *Ann Thorac Surg* 34: 684–691

Author's address:
Stephen G. Spiro, M.D.
Consultant Physician
Brompton Hospital
Fulkam Road
London SW3 6HP

Die interdisziplinäre Therapie von Lungenmetastasen maligner Tumoren

P. Drings¹, D. Branscheid², H. Bülzebruck³, K. Kruschinski³, S. Krysa², J. Schirren² und I. Vogt-Moykopf²

Abteilung Innere Medizin – Onkologie¹, Abteilung Thoraxchirurgie² und Medizinische Informatik³ der Thoraxklinik der LVA Baden, Heidelberg

Problematik einer Lungenmetastasierung, ihre Biologie, Entscheidung zur Therapie:

Im Verlauf einer Tumorerkrankung ist der Nachweis einer Metastasierung entscheidend für die weitere individuelle Therapiestrategie und die prognostische Einschätzung der Grundkrankheit. Die Lungenmetastasierung bedeutet eine Tumorgeneralisation. Dementsprechend dominiert die internistische Tumorthherapie in Form der antineoplastischen Therapie oder Hormontherapie. Aus der klinischen Erfahrung der letzten Jahre wissen wir jedoch, daß dies keinen Ausschluß lokaler Therapieverfahren wie besonders der Operation bedeutet [1, 4, 6, 13].

Von den 30% der Patienten mit malignen Tumoren, die im weiteren Verlauf ihrer Krankheit Lungenmetastasen entwickeln, erfüllt etwa ein Drittel die für die chirurgische Therapie der Lungenmetastasen geforderten Basiskriterien wie die Kontrolle des Primärtumors und das Fehlen von Metastasen in anderen Organen. Aus dieser Gruppe der Operationskandidaten lassen sich Patienten mit prognostischen Faktoren, die ein erfolgreiches chirurgisches Vorgehen und ein verlängertes Überleben anzeigen, identifizieren. Die bisher vorliegenden Resultate belegen, daß ein Teil der Patienten durch die operative Entfernung von Lungenmetastasen geheilt werden kann. Eine weitere Gruppe der Patienten profitiert von dieser Therapie mit einer Verlängerung der Überlebensdauer.

Die Entscheidung zur Therapie bei einem Patienten mit Lungenmetastasen wird von verschiedenen biologischen Faktoren des Patienten und der Tumorkrankheit bestimmt [7, 12]. Dies gilt selbstverständlich für jede Form der Behandlung, die medikamentöse Therapie, die Radiotherapie und die chirurgische Therapie. Es ist außerdem zu berücksichtigen, daß Patienten mit Lungenmetastasen in der Regel beschwerdefrei sind. Bei den meisten Patienten gibt es keinen kurativen Therapieansatz. Deshalb sollte auch für diese Patienten überlegt werden, ob eine abwartende Haltung nicht besser als eine zu starke therapeutische Aktivität ist. Es muß an dieser Stelle jedoch hervorgehoben werden, daß der Patient in der Regel von seinem Arzt ein Therapieangebot erwartet. Der seine Diagnose kennende asymptomatische Patient ist im übertragenen Sinne nicht als beschwerdefrei anzusehen. Das Pro und Contra der Therapie muß nicht nur sorgfältig im interdisziplinären Fachgespräch abgewogen, sondern dem Patienten und seinen Angehörigen eingehend erläutert werden.

Verschiedene Fragen müssen vor der Therapieentscheidung beantwortet werden [7]:

Ist der Primärtumor bekannt?

Bei Vorliegen einzelner oder mehrerer Lungenrundherde und negativer Tumoranamnese wird man eine Primärtumorsuche vornehmen. Man wird dabei berücksichtigen, daß besonders Chorionkarzinome, Osteosarkome, Ewing-Sarkome, Hodentumoren, Melanome und Schilddrüsenkarzinome eine hohe Metastasierungsrate aufweisen [5]. Diese Tumoren sind in der Tumorinzidenz jedoch nicht führend. In Autopsiestudien werden Mamma-, Kolon-, Nieren-, Uterus- und Prostatakarzinome sowie Karzinome im Kopf- und Halsbereich oft als jene Primärtumoren aufgeführt, die zu einer solitären oder diffusen Lungenmetastasierung führen. Gelegentlich bleibt die Primärtumorsuche erfolglos. Besonders bei solitären Lungenrundherden wird man sich nicht mit einer langen Primärtumorsuche aufhalten, sondern diesen Herd chirurgisch entfernen. Wenn die histologische Untersuchung dann ein Plattenepithelkarzinom oder ein Adenokarzinom ergibt, so ist in der Mehrzahl der Fälle damit zu rechnen, daß es sich hierbei um den Primärtumor handelte. In der Häufigkeit folgen beim Adenokarzinom solitäre Metastasen des Pankreas, des Gastrointestinaltraktes oder der Mamma. Undifferenzierte Tumoren haben ihren Ursprung in okkulten amelanotischen Melanomen, Hodentumoren, Sarkomen, Chorionkarzinomen, Nierentumoren, Schilddrüsen- oder Mammakarzinomen. Die weitere Primärtumorsuche und Therapieentscheidung würde sich an diesem histologischen Befund orientieren.

Wesentlich einfacher ist die Situation, wenn in der früheren Anamnese ein Tumor bekannt ist. Beim Nachweis mehrerer Lungenrundherde und kurzem krankheitsfreien Intervall wird man einen kausalen Zusammenhang annehmen und sich für die Therapieentscheidung am Primärtumor orientieren dürfen. Dies ist jedoch bei längerem krankheitsfreien Intervall und besonders solitärem Lungenbefund nicht möglich. Es muß dann an einen unabhängigen Zweittumor und auch an einen benignen Prozeß gedacht werden [7, 17, 18]. Die chirurgische Resektion des Herdes hat in dieser Situation sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung.

Wichtig ist die Frage nach der Biologie des Primärtumors

Die Kenntnis seiner exakten Histologie, seines Gradings, seines Tumormarkerstatus und anderer Tumorcharakteristika hat einen wesentlichen Einfluß auf die Therapieentscheidung besonders bei Weichteilsarkomen, Keimzelltumoren, im geringeren Ausmaß auch bei epithelialen Tumoren. So wird man beim Nachweis von Lungenmetastasen eines Tumors, der eine hohe Sensibilität gegenüber der Chemotherapie erwarten läßt, diese sofort einsetzen und eine chirurgische Therapie zunächst zurückstellen. Dies gilt ganz besonders, wenn die Chemotherapie einen potentiell kurativen Ansatz hat. Beispiele sind Hodentumoren, maligne Lymphome, Osteosarkome und Ewing-Sarkome. Auch Weichteilsarkome mit einem hohen Grading sind hierzu zu rechnen.

Wenn im Falle eines Mammakarzinoms primär der Hormonrezeptorstatus positiv war, wird im Falle einer Lungenmetastasierung zunächst eine Hormontherapie eingesetzt, falls nicht andere prognostische Faktoren dagegen sprechen. Man muß jedoch immer berücksichtigen, daß bei aller biologischer Verwandtschaft von Metastasen mit dem Primärtumor eine erhebliche Heterogenität der Tumoren besteht. Die Metastasen müssen in ihrem biologischen Verhalten nicht unbedingt dem Pri-

märtumor entsprechen [11, 12]. Beispielsweise kann der Hormonrezeptorstatus wechseln. Die Biologie des Primärtumors darf man lediglich im Sinne einer Arbeitshypothese für die Therapieentscheidung im Stadium der Metastasierung werten.

Das zeitliche Intervall zwischen dem Auftreten des Primärtumors und dem Nachweis von Lungenmetastasen ist nicht nur von erheblicher prognostischer Bedeutung, sondern hat einen wesentlichen Einfluß auf die Therapieentscheidung. Ein kurzes metastasenfreies Intervall spricht für eine kurze Tumorverdopplungszeit und damit für eine hohe Malignität. Häufig bestehen bereits gleichzeitig extrapulmonale Metastasen. Zumindest müssen sie vermutet werden. Man wird die Indikation zur chirurgischen Therapie zurückstellen, zumal in dieser Situation auch eine höhere Effektivität der Chemotherapie anzunehmen ist.

Wichtig ist ferner die Dynamik der Metastasierung. In der Regel liegen keine lückenlosen regelmäßigen Röntgenaufnahmen der Lunge im metastasenfreien Intervall vor. Es ist dann sehr schwierig, aus den aktuellen Befunden Angaben über die Dynamik der Metastasierung zu erhalten. Beim in der Regel in dieser Situation beschwerdefreien Patienten wird man sich, besonders wenn ein Tumor ohne Chemosensibilität vorliegt, zunächst abwartend verhalten und nach 6–8 Wochen den Metastasenstatus kontrollieren [7, 11, 12]. Das Wachstum von Lungenmetastasen ist außerordentlich heterogen. Theoretisch vorstellbar ist ein lineares, ein exponentielles Wachstum oder eine Zunahme entsprechend einer Gompertz-Kurve. Aus dem Vergleich der Befunde können Rückschlüsse auf die Tumorverdopplungszeit gezogen werden.

Für alle menschlichen Tumoren, bei denen die Tumorverdopplungszeit gemessen wurde, sehen die meisten Autoren eine Beziehung zwischen Wachstumsrate und Prognose. Eine kurze Tumorverdopplungszeit würde sich in einer raschen Vergrößerung der einzelnen Lungenmetastasen und in einer Zunahme der Zahl der Lungenmetastasen äußern. Diese Patienten wären keine Kandidaten für eine Metastasenresektion. Man würde abhängig vom Primärtumorbefund eine Chemotherapie einleiten.

Bei längerer Tumorverdopplungszeit – erkennbar an einem stationären Verhalten oder nur sehr minimalem Wachstum der Lungenmetastasen kann eine Indikation zur Metastasenresektion gesehen werden. Man sollte in dieser Situation jedoch bedenken, daß es sich hierbei um Patienten mit einer insgesamt besseren Prognose handelt und auch ein abwartendes Verhalten gegenüber jeglicher Therapie zu erwägen wäre.

Weiterhin sind die Zahl und die Ausdehnung der Lungenmetastasen von Bedeutung für die Entscheidung zur chirurgischen Therapie und auch für die weitere Prognose der Patienten. In einer Analyse aus 3 Studien des NCI beschrieben Kern und Mitarbeiter, daß Patienten mit 4 und weniger Lungenmetastasen eine längere postoperative Überlebenszeit hatten, als Patienten mit einer größeren Zahl von Metastasen. Die medianen Überlebenszeiten betragen 24 versus 6 Monate. Die Analyse bezog sich auf Patienten mit Osteosarkomen und Weichteilsarkomen. Diese Beobachtung wurde auch von anderen Autoren im Prinzip bestätigt. Unklar ist jedoch noch, bei welcher Lungenmetastasenzahl wirklich die Grenze zur Operationsindikation liegt. In vielen Studien wurden solitäre Metastasen mit multiplen Metastasen verglichen. Mit Sicherheit wird man die für einen Tumor gültigen Grenzwerte nicht auf andere Tumoren blind übertragen können.

Zahl, Ausdehnung und Ort der Metastasen bestimmen ihre Resektabilität. Wir sehen eine Indikation zur Lungenmetastasenresektion nur dann, wenn die vollstän-

dige Entfernung der Metastasen zu erwarten ist. Das nach einer vollständigen Resektion der Lungenmetastasen erzielte Ergebnis ist mit einer kompletten Remission vergleichbar. Wir wissen jedoch gegenwärtig nicht, ob dieser Zustand auch mit einer kompletten Remission nach Chemotherapie identisch ist, denn eine chirurgische Therapie ist immer nur eine lokale Maßnahme, während durch die antineoplastische Chemotherapie auch andere bisher nicht nachgewiesene Mikrometastasen beeinflußt werden können. Diese Frage wird nur in der Zukunft im Rahmen klinischer Studien, die Lungenmetastasen verschiedener Primärtumoren umfassen, zu beantworten sein.

In den bisher vorliegenden Studien wurden der Länge des metastasenfren Intervalls, der Tumorverdopplungszeit sowie der Anzahl der Lungenmetastasen die größte prognostische Bedeutung gegeben. Hinzu kommen Resektabilität der Metastasen und Histologie des Primärtumors. Alter und Geschlecht des Patienten scheinen ohne große Bedeutung zu sein. Dies gilt auch für die Lokalisation des Primärtumors und die Tatsache, ob es sich um eine unilaterale oder bilaterale bzw. synchrone oder metachrone Metastasierung handelt. Kein einzelnes Kriterium für sich reicht aus, um einen Patienten prinzipiell von einer Metastasenresektion auszuschließen. Diese prognostischen Faktoren haben jedoch die wichtige Funktion, dem Kliniker bei seiner Therapieentscheidung eine Hilfe zu geben. Für die Weichteilsarkome und Osteosarkome konnten Kern und Mitarbeiter in ihrer Analyse des NCI eine Gruppe von Patienten identifizieren, die eine besonders günstige Prognose haben und von der Metastasenoperation profitieren. Es sind dies wiederum Patienten mit einem langen rezidivfreien Intervall, einer langen Tumorverdopplungszeit sowie einer Anzahl von Lungenmetastasen von 4 und weniger.

Es erscheint wichtig hervorzuheben, daß die biologische Variabilität der Tumoren berücksichtigt werden muß. In Abhängigkeit vom Primärtumor sind die möglichen prognostischen Faktoren in wechselnder Ausprägung vorhanden. Was für den einen Tumor gesichert ist, kann nicht grundsätzlich auf andere übertragen werden.

Für jede Therapieentscheidung bei einem Patienten mit einem malignen Tumor ist die vorangegangene Behandlung mit zu berücksichtigen. Im vorliegenden Fall bedeutet dies, ob nach der Operation des Primärtumors bereits eine Chemotherapie entweder direkt adjuvant oder zu einem späteren Zeitpunkt beim Nachweis einer Metastasierung durchgeführt wurde. Eine vorangegangene Chemotherapie kann die Möglichkeiten einer erneuten Chemotherapie einschränken. Von Bedeutung ist hier selbstverständlich auch das behandlungsfreie Intervall. Bei der Entscheidung zur Resektion von Lungenmetastasen ist von großer Bedeutung, ob der internistische Onkologe ein Therapieangebot mit Aussicht auf Erfolg machen kann, wie z. B. bei Hodentumoren, Osteosarkomen, Weichteilsarkomen, malignen Sarkomen, Mammakarzinomen und Ovarialkarzinomen, oder ob nur wenige Aussichten auf Erfolg einer antineoplastischen Chemotherapie bestehen, wie bei Kolontumoren, malignen Melanomen oder Hypernephromen.

Selbstverständlich muß außerdem der biologische Zustand des Patienten berücksichtigt werden. Ein schlechter Leistungszustand, ein hohes Alter und eine eingeschränkte pulmonale und kardiale Funktion wird man als Kontraindikation für eine Resektionsbehandlung von Lungenmetastasen ansehen. Die allgemeinen Kriterien einer Operabilität sind vor dem Hintergrund des zu erwartenden Krankheitsverlaufs zu berücksichtigen.

Die endgültige therapeutische Strategie wird interdisziplinär unter Berücksichtigung der genannten Faktoren festgelegt. Die Art des Primärtumors und die Dia-

gnostik der Metastasierung und der biologische Zustand des Patienten haben bei der Entscheidung zur Therapie eine größere Bedeutung als die Anzahl und Größe der Lungenmetastasen.

Es sei ausdrücklich betont, daß weder multiple Lungenmetastasen von vornherein eine klare Indikation für die Chemotherapie darstellen, noch eine solitäre Lungenmetastase automatisch eine Indikation für die chirurgische Therapie bedeutet. Bei einem Patienten mit einem Hodenkarzinom des ursprünglichen Stadiums I, der wenige Monate nach der Entfernung des Primärtumors eine einzelne Lungenmetastase entwickelt und gleichzeitig einen Anstieg der Tumormarker aufweist, würde man sofort eine Chemotherapie beginnen und nicht operieren. Andererseits wäre man berechtigt, bei einem Patienten mit multiplen Lungenmetastasen, die einige Jahre nach Operation eines Hypernephroms auftreten, die Indikation zur Metastasenoperation zu stellen. Beide Beispiele stellen Extreme für die Sensibilität gegenüber der Chemotherapie dar.

Wir sollten berücksichtigen, daß Operation und Chemotherapie von Lungenmetastasen nicht miteinander konkurrierende Therapieverfahren darstellen, sondern sich sogar ergänzen können. Dies ist gut am Beispiel des Osteosarkoms oder embryonalen Hodenkarzinoms zu demonstrieren. Wegen der zu erwartenden Chemosensibilität wird man beim Nachweis einer Lungenmetastasierung sofort eine Chemotherapie einleiten. Sollte diese nicht zur kompletten Remission führen, wäre eine chirurgische Resektion der Restmetastasen angezeigt. Mit dieser Maßnahme würde dann nicht nur eine komplette Remission erzielt werden, sondern man erhielte gleichzeitig Informationen über Zusammensetzung und Biologie der Metastasen. Denkbar wäre beispielsweise, daß bei einem malignen Hodenteratom nur noch reife Teratomanteile vorhanden sind, die mit einer Chemotherapie nicht mehr behandelt werden können. Aus ihnen hätte sich aber zu einem späteren Zeitpunkt wiederum ein Rezidiv entwickeln können. Der Nachweis vitalen malignen Tumorgewebes in der resezierten Metastase würde den Kliniker zu einer Fortsetzung der Chemotherapie verpflichten. Diese Behandlung könnte man dem Patienten ersparen, wenn kein vitales Tumorgewebe mehr erkennbar wäre.

Nachdem nunmehr jahrelange Erfahrungen mit der Lungenmetastasenchirurgie vorliegen, steigen die Zahlen der Patienten, die wiederholt einer Lungenmetastasenoperation unterzogen werden. Dies gilt in besonderer Weise für Patienten mit Osteosarkomen, Weichteilsarkomen und Hypernephromen. Mit diesem Vorgehen wurden bei einzelnen Patienten nicht nur langfristige Überlebensdauern, sondern sogar Heilungen erzielt.

Für die Entscheidung zur erneuten Lungenmetastasenresektion gelten die gleichen Kriterien, die für die primäre Lungenmetastasenresektion skizziert wurden.

Ein sorgfältiges präoperatives Staging ist vor jedem Metastaseneingriff wie vor jeder Tumoroperation obligat. Welche diagnostischen Maßnahmen ergriffen werden müssen, wird von der Art des Primärtumors bestimmt. Besonders wichtig erscheinen lokalisationsstopographische Verfahren wie Ganzlungenschichten, das Computertomogramm mit Kontrastmittel [3] und die Kernspintomographie. Eine präoperative Bronchoskopie ist Routine. Die intraoperativ tatsächlich gefundene übertrifft häufig die präoperativ diagnostizierte Metastasenzahl. Im eigenen Krankengut entsprach lediglich in 39% der Fälle die präoperativ ermittelte Anzahl exakt der tatsächlich gefundenen Metastasenzahl. Bei 41% der Patienten wurden mehr Metastasen gefunden als präoperativ vermutet wurden. Bei 20% der Patienten wurden präoperativ mehr Metastasen angenommen als sich bei der Operation nachweisen lie-

Tabelle 1. Chirurgische Therapie von Lungenmetastasen (N = 657). Verteilung der Primärtumoren

Primärtumor Karzinom Cavalier Metastasierungstyp (N = 387)		N
Weiblich Genitale	Mamma	69
	Cervix uteri	19
	Corpus uteri	9
	Vagina	3
	Ovar	6
Männliche Genitale	Hoden	102
	Prostata	2
Nieren und Harnwege	Hypernephrom	86
	Nierenbecken	2
	Wilm's Tumor	3
	Blase	6
Kopf/Hals	Tonsillen	2
	Larynx	5
	Hypopharynx	1
	Pharynx	3
	Zylindrom	8
Endokrinium/Thymus	Schilddrüse	10
	Nebennierenrinde	2
	Phäochromocytom	1
	Thymus	3
Lunge		10
Andere	Melanom	22
	Leber	3
	extragon. Teratom	9
	Herz	1
Unbekannter Primärtumor		8
Portaler Metastasierungstyp (N = 80)	Kolon	46
	Rektum	31
	Pankreas	3
Primärtumor Sarkom (N = 182)		
Knochen	Osteosarkom	71
	Ewing-Sarkom	8
	Chondrosarkom	12
Weichteile	Fibrosarkom	25
	Synovialsarkom	24
	Rhabdomyosarkom	12
	Leiomyosarkom	7
	Liposarkom	4
	Neurogenes Sarkom	2
	Hämangioperizytom	3
	Histiozytom	14

ßen. Intrapulmonale Lymphknoten, Narben von früheren Entzündungen, degenerative Veränderungen des Lungenparenchyms u. ä. lassen sich ohne Thorakotomie mit Gewebentnahme kaum von Lungenmetastasen unterscheiden. Oft kann mit den bildgebenden Verfahren keine definitive Entscheidung getroffen werden. Es hat sich in dieser Situation bewährt, einen Zeitraum von 2 Monaten abzuwarten und nach einem Restaging den Fall erneut zu diskutieren. Mit diesem Vorgehen kann die Anzahl der Probethorakotomien deutlich gesenkt werden.

Die operative Technik

Die mediane Sternotomie stellt heute den Regelzugang für die Operation von Lungenmetastasen dar. Sie hat den Vorteil einer simultanen Beurteilungsmöglichkeit beider Lungen einschließlich des Mediastinums sowie des Abdomens durch Schnittverlängerung zu einer medianen Oberbauchlaparotomie [16]. Bei Metastasen von geringerer Größe und weicher Konsistenz erfolgt eine Palpation sowohl im belüfteten als auch im unbelüfteten Zustand. Es empfiehlt sich die Verwendung von Doppellumentuben. Zunehmend kommt auch die transversale Thorakotomie zum Einsatz. Durch sie wird der Zugang zu den hinteren Lungenabschnitten erleichtert. Dies hat Vorteile bei einer bevorzugt linksseitigen Metastasierung bei älteren Menschen mit entsprechend großem Herzen. Dieser Zugang wird von uns gewählt, wenn die Laserchirurgie zum Einsatz kommen soll.

Die eigentliche Metastasenresektion erfolgt am besten durch atypische Keilresektion mittels atraumatischer Klemmen oder Übernahmegeräte. Der Parenchymverlust soll so gering wie möglich gehalten sein. Dies darf jedoch nicht auf Kosten der Radikalität gehen. Die Resektate sollen vollständig von gesundem Lungengewebe umgeben sein. Eine Enukleation von Lungenmetastasen stellt kein geeignetes Verfahren dar. Es begünstigt ein lokoregionäres Rezidiv. Abhängig von der Lokalisation der Metastasen werden anatomische Segmentresektionen, Lobektomien und sehr selten auch Pneumonektomien vorgenommen [15].

Wenn bei den Präparationen Komplikationen zu erwarten sind, empfiehlt es sich, zunächst die zentralen Gefäße, die Pulmonalarterie und die Lungenvenen darzustellen und anzuschlingen, um sie ggf. abklemmen zu können. Hierzu ist in der Regel eine Öffnung des Herzbeutels von vorne erforderlich. Dies kann auch notwendig werden, wenn bei abgestellter Belüftung einer Lungenhälfte der Blutdurchfluß durch die nicht belüftete Lunge zu einer schweren Sauerstoffuntersättigung führt. Die Folge ist ein großes Shuntvolumen. In vorangegangenen Publikationen wurde diese Technik detailliert erläutert [16]. Grundsätzlich können von jedem Zugangs-

Tabelle 2. Chirurgische Therapie von Lungenmetastasen (N = 752). Art der Resektion

	N	%
Keilresektion	435	58
Segmentresektion	86	11
Lobektomie	179	23
Bilobektomie	20	3
Pneumoektomie	19	3
Lymphadenektomie	13	2

weg aus, ob medianes Sternumsplitting oder transversale Eröffnung des Thorax, die gleichen operativen Techniken zu einer lateralen einseitigen Thorakotomie vorgenommen werden. Wie bei den primären malignen Tumoren der Lunge wird in den letzten Jahren auch in der Metastasenchirurgie die mediastinale Lymphadenektomie routinemäßig angewendet. Bei 21% der makroskopisch radikal operierten Metastasen ließ sich eine Metastasierung in die thorakalen Lymphknoten nachweisen. Dies kam überwiegend bei Hodenteratomen, Nierenzellkarzinomen und kolorektalen Karzinomen vor.

Eigene Resultate der Lungenmetastasenchirurgie

In einer retrospektiven Studie wurden die Krankenakten von 657 Patienten, die im Zeitraum von Januar 1973 bis Juni 1991 wegen Lungenmetastasen chirurgisch behandelt worden waren, analysiert. Es wurden bei diesen Patienten insgesamt 752 Operationen durchgeführt. Das mediane Erkrankungsalter der Patienten betrug 46 Jahre mit einer Spanne vom 3. bis zum 80. Lebensjahr. 26% der Patienten waren jünger als 30 Jahre. Die Gruppe dieser jüngeren Patienten war fast ausschließlich an einem metastasierenden Osteosarkom oder Hodentumor erkrankt. 397 Patienten waren männlichen und 258 weiblichen Geschlechts.

Tabelle 3. Chirurgische Therapie von Lungenmetastasen (N = 752). Komplikationen

	%
Sekretretention	6,9
Notwendigkeit einer bronchoskopischen Absaugung	4,9
Tracheotomie	3,1
Sekundäre Thorakotomie	2,7
Empyem	2,2
Phrenikusparese	2,0
Rekurrensparese	1,3

Tabelle 4. Chirurgische Therapie von Lungenmetastasen (N = 657). Zahl der Lungenmetastasen in Beziehung zur Radikalität der Resektion

	radikal (%)	nicht-radikal (%)
1 Metastase	85,6	14,4
2 Metastasen	82,8	17,2
3 Metastasen	80,0	20,0
4 Metastasen	74,3	14,3
5 Metastasen	85,7	15,8
6 Metastasen	84,2	28,6
7 Metastasen	71,4	23,1
8 Metastasen	76,9	52
≥ 9 Metastasen	48,0	
alle Patienten	73,6	26,4

475 (73%) der Primärtumoren wurden als Karzinome, 180 (27%) als Sarkome klassifiziert. Die häufigsten Primärtumoren waren Mammakarzinome, Hodentertome, Hypernephrome und kolorektale Tumoren (Tabelle 1). Bei den Sarkomen repräsentierten die Weichteilsarkome (90, entsprechend 50%) das umfangreichste Kollektiv.

Bevorzugt wurden atypische und anatomische Segmentresektionen als parenchymsparende Resektionsverfahren durchgeführt. 23% aller Resektionen waren Lobektomien und 3% Bilobektomien. Nur bei 19 Patienten war eine Pneumonektomie erforderlich (Tabelle 2). Bei 64% aller Resektionen, die seit 1985 durchgeführt wurden, war die mediane Sternotomie als Zugangsweg gewählt worden.

Von herausragender Bedeutung für die Beurteilung der Ergebnisse der Resektionsbehandlung von Lungenmetastasen ist die Unterscheidung in potentiell kurative und nicht-kurative Eingriffe. 165 Resektionen (25%) wurden als nicht-kurativ klassifiziert. Dies bedeutete, daß eine vollständige Entfernung des gesamten Tumorgewebes nicht möglich war. Gründe für eine nicht-kurative Resektion war eine erst intraoperativ entdeckte multiple Metastasierung und die nicht vollständige Resektibilität großer Solitärmetastasen. Thorakotomien mit ausschließlich diagnostischer Indikationsstellung wurden ebenfalls als nicht-kurativ klassifiziert. Auch die Resektionen von Metastasen eines unbekanntem Primärtumors erschienen nicht als kurativ. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach dem statistischen Modell von Kaplan und Meier berechnet [8]. Der statistische Vergleich der prognostischen Relevanz der einzelnen Parameter erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests [10].

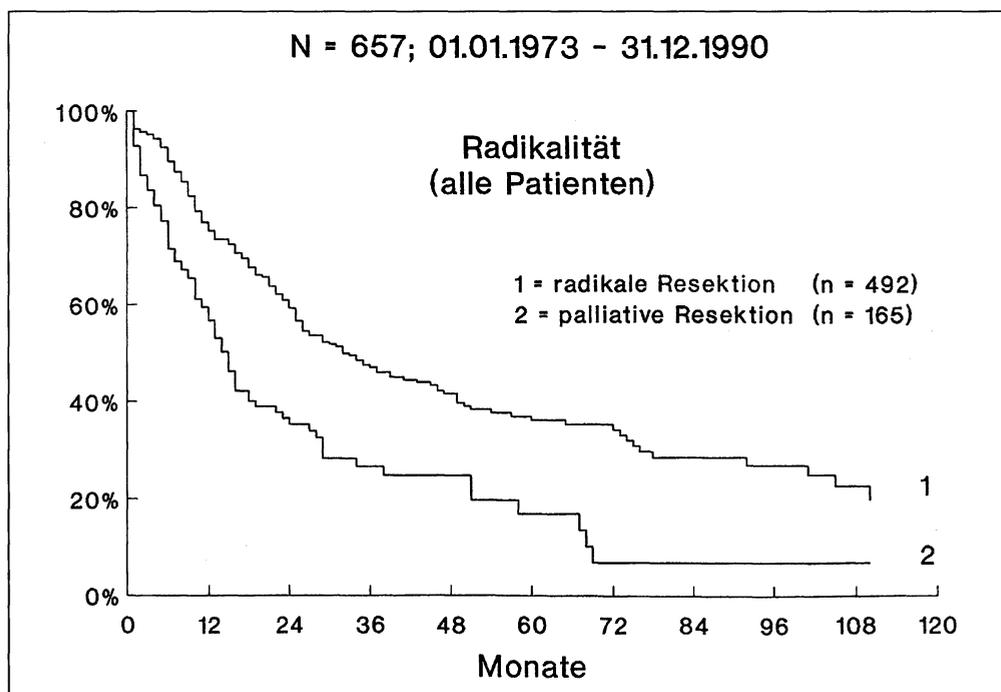


Abb. 1. Überlebensdauer von Patienten nach Lungenmetastasenoperation. Vergleich von radikaler Resektion (RO) mit nicht-radikaler Resektion (R1/R2)

Postoperative Komplikationen

Die chirurgische Resektion von Lungenmetastasen kann aus verschiedenen Gründen mit einem nicht zu vernachlässigenden Risiko behaftet sein. Dies hat lokale Ursachen durch ausgiebige Manipulationen an beiden Lungen und allgemeine Ursachen, die mit den Besonderheiten der Tumorerkrankung zu erklären sind. Die Tumormetastasierung ist per se schon eine negative Selektion. Hinzu kommen die präoperativ meist schwer objektivierbaren Risiken als Folge der vorangegangenen Chemotherapie und/oder Radiotherapie.

Als häufigste Komplikation beobachteten wir bei ca. 10% der Patienten Störungen der Bronchialreinigung wie Sekretretention, Atelektase oder Retentionspneumonie. Diese Komplikationen lassen sich am besten durch eine konsequente präoperative krankengymnastische Übungsbehandlung sowie die rechtzeitige bronchiale Absaugung mittels flexibler Bronchoskopie verhindern. Bei rezidivierender Sekretretention stellt die Tracheostomie das Verfahren der Wahl dar. An zweiter Stelle der Komplikationen stehen die Herzrhythmusstörungen. Bradykale Rhythmusstörungen und Blutdruckabfall werden intraoperativ besonders während der Mobilisation der linken Lunge beobachtet. Sie werden in der Regel durch Unterbrechung der Manipulation, notfalls durch eine vollständige Reposition der vorluxierten Lunge in die Thoraxhöhle beherrscht. Als schwerwiegendste postoperative Komplikation trat bei 10 Patienten (2,2%) ein Empyem auf. 12 Patienten (2,7%) mußten rethorakotomiert werden (Tabelle 3).

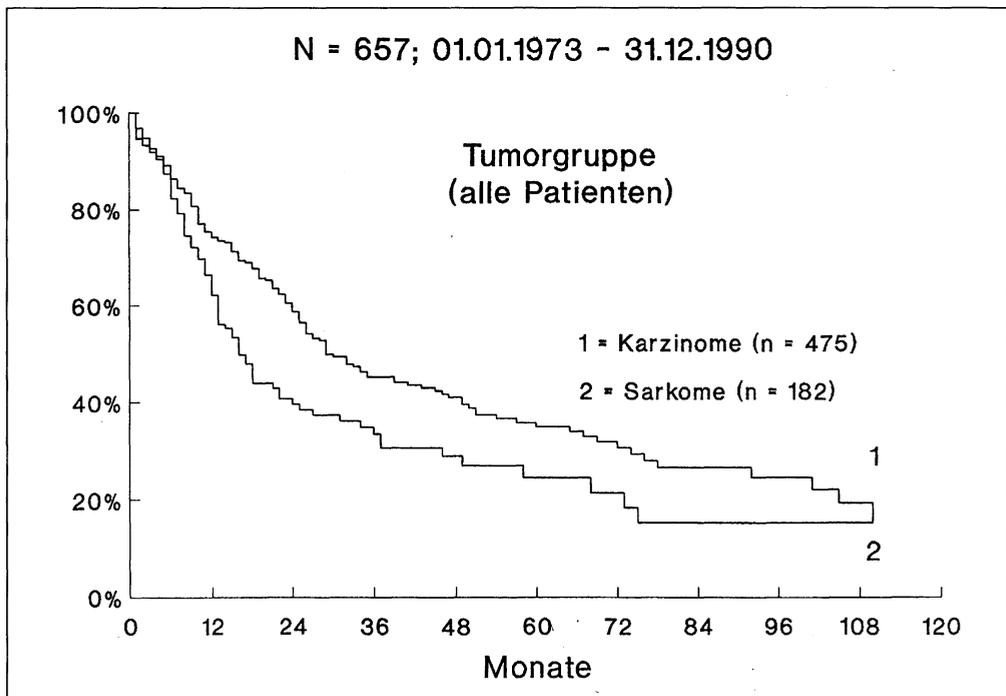


Abb. 2. Überlebensdauer von Patienten nach chirurgischer Therapie von Lungenmetastasen. Vergleich von metastasierten Karzinomen mit metastasierten Sarkomen

Prognose

Für das Gesamtkollektiv aller 657 Patienten mit Metastasenresektion wurde eine 1-Jahres-Überlebensrate von 71%, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 42% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 31% bei einer medianen Überlebenszeit von 803 Tagen unter Berücksichtigung der postoperativen 30-Tage-Letalität errechnet. Überlebensquoten sollten jedoch besonders unter dem Aspekt einer palliativen Operationsindikation nicht als alleiniges Kriterium einer Behandlungsmaßnahme angesehen werden. Die Resektabilität von Lungenmetastasen – das entscheidende Kriterium der Metastasen Chirurgie unter potentiell kurativer Zielsetzung – ist abhängig von der Zahl, der Ausdehnung und der Lage der Lungenmetastasen [17] (Tabelle 4). Sie stellt den wichtigsten prognostischen Faktor in der chirurgischen Behandlung von Lungenmetastasen dar. Die statistisch hochsignifikant unterschiedlichen Lebenswahrscheinlichkeiten der potentiell kurativ operierten im Vergleich zu den nicht-kurativ operierten Patienten unterstreichen dies (Abb. 1).

Ein Vergleich der verschiedenen Tumorarten und Metastasierungswege zeigt den deutlichen Trend einer besseren Überlebenschance bei Karzinommetastasen verglichen mit Sarkommetastasen (Abb. 2) und eine signifikant schlechtere Prognose für Lungenmetastasen der Tumoren des portalen Metastasierungstyps gegenüber denen des cavalen Metastasierungstyps (Abb. 3). Sehr unterschiedlich sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Typ des Primärtumors (Tabelle 5).

Es ist hervorzuheben, daß die guten Überlebensraten bei manchen Tumortypen das Ergebnis eines multimodalen Therapiekonzepts sind, während sie bei anderen

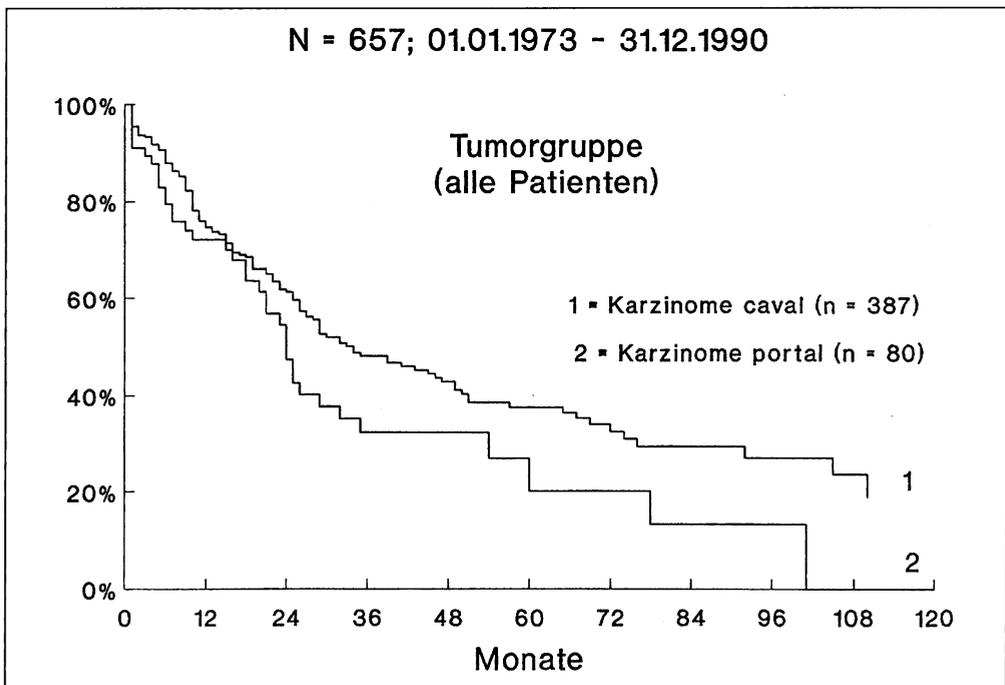


Abb. 3. Überlebensdauer von Patienten nach chirurgischer Therapie von Lungenmetastasen. Vergleich des portalen Metastasierungstyps mit dem cavalen Metastasierungstyp

Tumoren allein den Erfolg der chirurgischen Resektion darstellen. So hat sich beispielsweise für die nicht-seminomatösen Hodentumoren durch die Einführung einer effektiven Zytostatikatherapie das Behandlungskonzept völlig geändert. Mit der Polychemotherapie können Remissionsquoten von annähernd 100% erreicht werden. Heute gilt deshalb bei diesen Tumoren mit einer nachgewiesenen Metastasierung die antineoplastische Chemotherapie als das Therapiekonzept der 1. Wahl. Entgegen einer fatalen Prognose der Patienten mit metastasierendem Osteosarkom in früheren Jahren hat sich auch bei diesem Tumor mit der Einführung einer wirksamen Chemotherapie die Prognose wesentlich verbessert. Dies belegt eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 22% in der eigenen Analyse (Tabelle 5).

Es konnten für das Gesamtkollektiv folgende prognostische Faktoren identifiziert werden:

1. die Radikalität, d. h. die Entfernung sämtlicher Lungenmetastasen unter potentiell kurativer Zielsetzung,
2. die Differenzierung der Primärtumorklassen in Karzinome und Sarkome,
3. der Metastasierungstyp bei Karzinomen,
4. die Metastasenzahl und
5. das metastasenfremde Intervall.

Diesen genannten prognostischen Faktoren kommt bei den verschiedenen Primärtumoren eine unterschiedliche Bedeutung zu (Tabelle 6). Bei fast allen Primärtumortypen war die Radikalität der Metastasenresektion von größter Bedeutung. Die Anzahl der Metastasen und die Dauer des metastasenfremden Intervalls unter-

Tabelle 5. Chirurgische Therapie von Lungenmetastasen (N = 657). 5-Jahresüberlebensrate

	5-Jahresüberlebensrate (%)	Medianes Überleben (Tage)
Mammakarzinom	30	998
Hodenteratom	59	n.d.
Hypernephrom	38	823
Melanom	10	420
Colorectale Karzinome	31	895
Osteosarkome	22	494
Weichteilsarkome	19	457

Tabelle 6: Chirurgische Therapie von Lungenmetastasen (N = 657). Prognostische Faktoren bei den verschiedenen Tumoren

Primärtumor	„Radikalität“	Anzahl	Resektionsart	Lokalisation	Alter	Metastasenfrees Intervall
Mamma-Ca.	p = 0,072	p < 0,05	n.s.	n.s.	n.s.	p < 0,05
Hodenkarzinom	p < 0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Nierenzell-Ca.	p < 0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p < 0,05
Melanom	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
colorektales Ca.	p < 0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p < 0,05
Osteosarkom	p < 0,05	p < 0,05	n.s.	n.s.	n.s.	p < 0,05
Weichteilsarkom	p < 0,05	n.s.	p < 0,05	n.s.	p = 0,07	p < 0,05

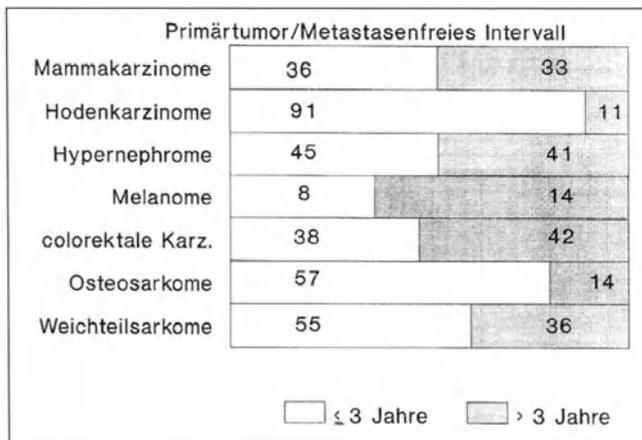


Abb. 4. Gegenüberstellung des metastasenfreien Intervalls bei verschiedenen Tumoren (N = 657; 1. 1. 1973–31. 12. 1990)

schieden sich bei den verschiedenen Primärtumoren erheblich (Abb. 4). Zwei Drittel aller operierten Melanompatienten hatte ein metastasenfreies Intervall von mehr als 3 Jahren. Trotzdem war die Prognose bei diesen Tumoren nach Resektion der Lungenmetastasen am schlechtesten. Gegenteilig sind die Ergebnisse bei der Metastasen Chirurgie der Hodentumoren. Obwohl nur bei 12% dieser Patienten ein metastasenfreies Intervall von mehr als 3 Jahren Dauer bestand, hatten diese Patienten die beste Prognose. Die Anzahl der Metastasen korrelierte häufig mit der Länge des metastasenfreien Intervalls. Dies bedeutet, daß eine solitäre Metastasierung eher als eine multiple Metastasierung mit einer Metastasenfreiheit von mehr als 3 Jahren verbunden war. Auch bestanden Zusammenhänge zwischen der Anzahl der Metastasen und der Möglichkeit ihrer potentiellen kurativen Resektion. Bei Mammakarzinomen und kolorektalen Karzinomen sind eine solitäre Metastasierung und ein metastasenfreies Intervall von mehr als 3 Jahren mit einer signifikant besseren Prognose korreliert [9].

Von großer Wichtigkeit ist die Radikalität als prognostischer Faktor. Bei der Resektion von Metastasen eines Hodentumores war es ausschlaggebend, ob alle Metastasen potentiell kurativ entfernt werden konnten. Bei den hypernephroiden Karzinomen und den Melanomen wies keiner der genannten Parameter signifikante Unterschiede auf. Allerdings war die Prognose bei älteren Patienten günstiger als bei jüngeren. Für die Gruppe der Osteosarkome konnte ein deutlicher statistischer Trend zugunsten der Radikalität, der Lokalisation der Metastasen (Einseitigkeit/Doppelseitigkeit) und des metastasenfreien Intervalls bewiesen werden. In der Gruppe der Weichteilsarkome erwiesen sich die Radikalität, der Umfang der Resektion (als Ausdruck der Metastasenausdehnung und Metastasenlokalisierung), das Alter und das metastasenfreie Intervall als prognostisch relevant. Wenn zur Metastasenentfernung mindestens eine Bilobektomie erforderlich war, bedeutete dies eine schlechtere Prognose für die Patienten.

Perspektiven

Insgesamt beeinflußt eine Vielzahl von Variablen den Verlauf einer metastasierenden Tumorerkrankung. Sicherlich existieren neben den genannten noch weitere pro-

gnostische Faktoren für die Metastasen Chirurgie, deren Stellenwert derzeit nicht ausreichend beurteilt werden kann. Zu nennen sind hierbei der Tumormarkerstatus bei Hodenteratomen, der Hormonrezeptorstatus beim Mammakarzinom, das Tumorgading bei Weichteilsarkomen, eine zusätzliche extrapulmonale Metastasierung, der intrathorakale Lymphknotenstatus sowie die Effektivität einer zusätzlichen tumorspezifischen Therapie. Auf der Grundlage der etablierten prognoserelevanten Faktoren kann eine individuelle Auswahl der Patienten und die Etablierung eines interdisziplinären Therapiekonzeptes erfolgen. Erforderlich ist eine international einheitliche Klassifikation ähnlich wie bei den Primärtumoren [17]. Sie wird in Zukunft die Grundlage für die vergleichende Wertung von Behandlungsergebnissen und die Weiterentwicklung der bisherigen diagnostischen und therapeutischen Konzepte darstellen [2].

Die Lungenmetastasenbehandlung ist ein sehr gutes Beispiel für das moderne Konzept einer interdisziplinären Tumorthherapie. Sie stellt den Arzt aber auch immer wieder vor die Frage, ob das technisch Machbare tatsächlich auch medizinisch sinnvoll ist.

Literatur

1. Alexander J, Haight C (1947) Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 85: 129–146
2. Bülzebruck H, Krysa S, Bauer E, Probst G, Drings P, Vogt-Moykopf I (1991) Validation of the TNM classification (4th ed) for lung cancer: first results of a prospective study of 1086 patients with surgical treatment. *Eur J Cardio-thorac Surg* 5: 356–362
3. Chang AE, Schaner EG, Conkle DM (1979) Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases. *Cancer* 43: 913–916
4. Choksi LB, Takita H, Vincent RG (1972) The surgical management of solitary pulmonary metastases. *Surg Gynecol Obstet* 134: 479–482
5. Coppage L, Shaw C, Curtis AM (1987) Metastatic disease to the chest in patients with extrathoracic malignancy. *J Thorac Imag* 2/4: 24–27
6. Hendersen IC, Canellos GP (1980) Cancer of the breast. The last decade. *N Engl. J Med* 302: 17–30, 78–90
7. Hossfeld DK (1988) Therapy of patients with lung metastases – the internist's point of view. *Contr Oncol* 30: 138–142
8. Kaplan EL, Meier P (1958) Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Statist Assoc* 53: 457–481
9. Mansel JK, Zinsmeister AR, Pairolero PC, Jett JA (1986) Pulmonary resection of metastatic colorectal adenocarcinoma: A ten year experience. *Chest* 89: 109–112
10. Peto R, Peto J (1972) Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J Roy Statist Soc A* 135: 185–206
11. Roth JA (1985) Treatment of metastatic cancer of the lung. In: deVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds) *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. Lippincott, Philadelphia 2104–2117
12. Rubin P, McDonalds S (1987) A major challenge in cancer therapy: metastases. *J Thorac Imag* 2/4: 1–3
13. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT (1965) The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac, Cardiovasc Surg* 49: 357–363
14. Union International Contre Le Cancer (UICC), (1987) TNM classification of malignant tumours, 4th edn Springer, Berlin Heidelberg New York
15. Vogt-Moykopf I, Meyer G, (1986) Surgical technique in operations of pulmonary metastases. *Thorac Cardiovasc Surg* 34: 125–132
16. Vogt-Moykopf I, Meyer G (1989) Median sternotomy in resection of pulmonary metastasis. *Frontiers in Thoracic Surgery* 124–148

17. Vogt-Moykopf I, Meyer G, Merkle NM, Bülzebruck H, Langsdorf M (1986) Late results of surgical treatment of pulmonary metastases. Thorac cardiovasc Surgeon 34: 143-148
18. Wildfang I, Schmoll HJ (1987) Metastasen bei unbekanntem Primärtumor. CUP-Syndrom. In: Schmoll HJ, Peters HD, Fink U (Hrsg) Kompendium internistische Onkologie Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo 901-939

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. P. Drings
Thoraxklinik der LVA Baden
Abteilung Onkologie
Amalienstraße 5
D-69126 Heidelberg

Indications for Surgery and Surgical adjuvants in N2 Lung Cancer

N. Martini

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

Lung cancer remains the leading cause of cancer deaths in men. Unfortunately, it has also become the leading cause of cancer deaths in American women. The American Cancer Society has projected an incidence of 161 000 new lung cancers for 1991. Most are non-small cell lung cancers and although their treatment includes surgery, radiation therapy and chemotherapy, lung cancer is still viewed as a surgical disease. However, two factors influence survival following surgery: resectability and the status of the regional lymph nodes. Patients who present with stage I or II carcinomas to the lung are currently best treated by surgical resection with expectations of a 5-year survival of 77% and 40%, respectively. However, mediastinal lymph node metastases are noted in nearly one-half of all patients with non-small cell lung cancer. Many view this large group of patients to have incurable disease despite the best efforts of surgery and radiation therapy. Admittedly, patients who also present with distant disease (M1), patients with small cell or oat cell carcinoma, and patients presenting with contralateral lymph node metastases (N3) are not candidates for management by surgery or radiation therapy. However, patients presenting with stage IIIa (N2M0) disease require serious consideration for surgical management.

From 1974 to 1981, 1 598 patients with non-small cell lung cancer were seen and treated at our Institution. Seven hundred and six of them had mediastinal lymph node metastases. Of these, 404 were considered to have operable tumors, and 151 were completely resectable. Complete resection entailed removal of the primary tumor and all accessible mediastinal lymph nodes with no residual disease left behind. In this group of patients, mediastinoscopy was not routinely performed as part of staging before thoracotomy and routine CT-scanning of the chest was not yet available. Clinical determination of N2 disease was based largely on roentgenographic and bronchoscopic findings. Patients with a normal appearing mediastinum on routine chest roentgenograms and a normal carina at bronchoscopy were considered to have N0 or N1 disease. Patients with abnormal mediastinum on chest roentgenogram suggestive of N2 disease were considered to have clinically manifested N2 disease.

Analysis of the 151 patients with N2 disease treated by complete resection revealed the following: The male-to-female ratio was 1.3:1 and the median age was 60 years. There were 46 squamous carcinomas, 94 adenocarcinomas, and 11 large cell carcinomas. The extents of pulmonary resection were lobectomy in 119 patients (79%), pneumonectomy in 26, and wedge resection or segmentectomy in six patients with chronic obstructive lung disease. Systematic mediastinal lymph node dissection was carried out on all patients. The average time added to the surgical procedure by the lymph node dissection was 15–20 min. There was no mortality attributed to the node dissection and the complication rates were less than 1%.

These included occasional severance of the recurrent laryngeal nerve, capillary bleeding, and chylothorax. None of these complications was serious and all were manageable without incident. The vast majority of the patients who underwent complete potentially curative resection also received postoperative external radiation therapy to the mediastinum to ensure further sterilization of all mediastinal disease.

There were two post-operative deaths, both from pulmonary embolism. All patients were followed for a minimum of 5 years or until death. Survival was calculated by the Kaplan-Meier method. The overall 5 and 10-year survivals following complete resection were 30% and 22%, respectively. Thirty-seven patients lived 5 or more years.

We compared survival rates with respect to histology and found no difference in survival at 5 years between patients with adenocarcinoma (30%) and those with squamous carcinoma (31%). Survival was also calculated by nodal size, number and location of involved mediastinal nodes. There were 37 patients with N2 disease in upper paratracheal nodes and their 5-year survival was 20%. Also, 49 patients had subcarinal lymph node involvement and their 5-year survival was 22%. Survival following resection in patients with N2 disease in the aortopulmonary window was 35% at 5 years. In patients who did not have N2 nodes in the upper paratracheal or subcarinal regions, survival at 5 years was 32%. In essence, prolonged survival was observed with nodal involvement in any of the major mediastinal compartments.

Survival was also related to tumor size. Better survival at 5 years was noted in patients with small tumors (T1, 46%) than in those with large tumors (T2, 27%), or those with extension outside lung (T3, 14%) ($p = 0.003$). The number of nodes affected significantly influenced prognosis. Patients with a single involved N2 node did better than those with multiple nodal involvements at one or more levels of the mediastinum. The 5-year survival following complete resection in patients with one N2 node involvement was 46% ($p = 0.005$). Of interest was the fact that one-third of the patients with resected N2 disease had only one positive N2 node.

Patients that best benefited from surgical resection despite the presence of N2 disease were those who presented with peripheral T1 or T2 tumors without apparent N2 involvement on routine roentgenograms or at bronchoscopy [5, 6, 8]. Without the benefit of mediastinoscopy, 119/151 patients (79%) were classified to have had N0 or N1 disease preoperatively. The complete resectability rate in this group of patients was 53% and the 5-year survival was 34% [6]. The resectability rate in patients with more advanced N2 involvement was only 18% with a 3-year survival of 9%.

The poor results with surgery and radiation therapy for patients with clinically apparent N2 disease indicated the necessity for a new therapeutic approach. Several centers are currently assessing the benefit of preoperative treatment by chemotherapy or by combined chemotherapy and radiation in locally advanced lung cancer. Regimens containing cisplatin have had the highest response rates in non-small cell lung cancer [1, 3, 4]. Of these, the MVP combinations (Mitomycin + Vinca alkaloid + Cisplatin) and regimens with 5-FU infusions plus Cisplatin are reported to have high response rates.

From 1984 to 1989, 73 patients with non-small cell cancer and mediastinal lymph node metastases were treated by us with preoperative MVP chemotherapy [79]. All patients had clinical evidence of bulky ipsilateral mediastinal lymph node involvement on chest roentgenogram or at bronchoscopy, but no evidence of extrathoracic

spread as evidenced by a CT-scan of the chest extended to include the liver and the adrenals, a CT-scan of the brain and a bone scan. All patients received two to three cycles of preoperative high-dose cisplatin with vindesine or vinblastine with or without mitomycin. Cisplatin was given at a dose of 120 mg/m² as a 20-min infusion with intravenous hydration and mannitol-induced diuresis on days 1, 29, and 71. The vinca alkaloids (vindesine 3 mg/m² or vinblastine 4–4.5 mg/m²) were given on days 1, 8, 15, 22, and 29, and then every 2 weeks. Mitomycin (8 mg/m²) was administered only on days 1, 29, and 71. Those patients who responded to chemotherapy were then surgically explored with intent to resect all disease at the primary site and to perform a formal dissection of all accessible ipsilateral mediastinal lymph nodes. After surgery, patients received two additional cycles of chemotherapy. Mediastinal irradiation was given to those patients found to have tumor in the resected mediastinal lymph nodes.

Pretreatment patient characteristics included: a Karnofsky performance status of greater than 70% in 83% of the patients; 55% had adenocarcinomas, 31% had squamous cancers, and 14% had large cell carcinomas; 11% had T1 lesions, 63% T2, and 26% T3.

The median follow-up time was 60 months for all patients. The overall major response rate to the preoperative chemotherapy was 77% (56 responses in 73 patients). Seven patients (10%) had a complete response and 49 patients (67%) had a partial response to chemotherapy (Table 1). The overall complete resection rate was 60% (44/73), with a 70% complete resection rate in patients with major response to chemotherapy.

An important goal of this preoperative trial was to increase the complete resection rate. Of those patients who had a major response to chemotherapy, 70% were able to undergo a complete resection. For those who did not have a major response, only 29% had a complete resection ($p = 0.003$). The median survival for the 73 patients entered into the study was 19 months with a 1-year survival of 73%, a 2-year survival of 35%, and a 3-year survival of 28% (Table 2). In patients whose tumors were completely resected (44 patients) the median survival was 26 months and the 3-year survival was 47%. The median survival of the 29 patients who had incomplete or no resection was 12 months with no survival beyond 3 years. There was one postoperative death and one chemotherapy-related death. There were 44 patients (60%) who were rendered disease-free following combined preoperative chemotherapy and surgery. Of these, 30 (68%) have relapsed mostly at distant sites and 14 (32%) remain free of disease. Of particular interest is the fact that 9 of 56 patients (16%) who had a major response to chemotherapy had no residual tumor in the resected specimens (Table 3). Five of the nine patients with complete histolo-

Table 1. Resection by Chemotherapy Response

	Chemotherapy Response			
	Complete	Partial	None	Total
Number	7	49	17	72
Explored	6	44	8	58
Complete Resection	6	33	5	44 (60%)
Path CR	4	5	0	9 (12%)

Table 2. Survival by resection

Survival	Extent of Resection		
	Complete	Less than Complete	Overall
Alive	14/44	0/29	
Median	26 mos	12 mos	19 mos
1 yr	84%	52%	73
2 yr	54%	7%	35%
3 yr	47%	0%	28%

Table 3. Status of Patients with pathologic complete response

4	Alive, disease free at 54+, 61+, 79+, 89+ months;
1	Alive, but with disease at 84+ months;
1	Died disease free at 3 months;
3	Died with disease at 18, 42, 64 months.

gic response to chemotherapy and surgery are currently alive after 5 or more years and the median survival for these patients has not been reached.

Several other trials have investigated preoperative chemotherapy both alone and in combination with preoperative radiation therapy in stage-III non-small cell lung cancer [1, 3, 7, 2, 10, 11]. These trials have employed several different chemotherapy regimens and varied as to the staging of the patients. Despite the differences among these trials, each has reported high response rates with chemotherapy when used in a preoperative setting, and a complete resection rate higher than historical experiences. Complete resection following chemotherapy varied from 68–97% in the reported series, treatment related morbidity and mortality were acceptable, and the tumor was sterilized in 10–15% of responders. It also was noted that sterilization of the tumor was a most important treatment-related prognostic factor for long-term survival.

Our data clearly shows that only those patients who had complete surgical resection following response have had long-term survival. In our study, MVP chemotherapy has produced high major response rates in patients with stage IIIa, clinical N2 non-small cell lung cancer. Pulmonary problems related to mitomycin toxicity have occurred with MVP regimens. However, with close monitoring of the pulmonary diffusion capacity and with the use of steroid therapy in the symptomatic patients, many of these pulmonary problems have been reversed. Resections following chemotherapy can be especially difficult in this group of patients due to fibrosis, but when carried out by experienced surgeons in patients with adequate pulmonary and cardiovascular reserve the procedure can be done safely and with a reasonable expectation of a complete resection (70%). Outside study settings, the vast majority of physicians now treat patients with mediastinal lymph node metastasis with preoperative chemotherapy as opposed to the earlier treatment of choice, palliative irradiation.

We continue to recommend primary surgical treatment for patients with peripheral T1 or T2 tumors and a negative appearing mediastinum on routine chest roentgenograms and at bronchoscopy or in patients with CT-scanning demonstrating a single lymph node involvement in the ipsilateral mediastinum. To date, over 350

patients have had complete resections by us as their primary treatment despite the presence of N2 disease. Ninety percent of these have received external radiation therapy and 25–30% remain alive at 5 years. Patients presenting with bulky N2 disease are currently receiving preoperative MVP chemotherapy followed by surgery in responders. It is difficult to ascertain at this time whether this impressive response rate to chemotherapy regimens will continue to translate into prolonged survival in a sufficient number of patients as to impact on the overall survival of patients with stage-IIIa carcinomas.

References

1. Burkes R, Ginsberg R, Shepherd, Blackstein M, Goldberg M, Waters P, Patterson A, Todd T, Pearson F, Cooper J, Jones D: Neoadjuvant trial with MVP (Mitomycin C + Vindesine + Cisplatin) Chemotherapy for Stage III (T1–3, N2, M0) Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 8: 221, 1989
2. Eagan R, Ruud C, Lee R, Pairolero C and Gail MH: Pilot Study of Induction Therapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Cisplatin (CAP) and Chest Irradiation Prior to Thoracotomy in Initially Inoperable Stage III M0 Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat Rep* 71: 895–900, 1987
3. Faber LP and Bonomi PD (1990) Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Sem Surg Oncol* 6: 255–262, 1990
4. Kris MG, Gralla RJ, Martini N, Stampleman LV and Burke TM: Preoperative and Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Hem/Oncol Clin N. Amer* 2: 407–415, 1988
5. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB and Beattie EJ: Results of Resection in Non-Oat Cell Carcinoma of the Lung with Mediastinal Lymph Node Metastases. *Ann Surg* 198: 386–396, 1983
6. Martini N, Flehinger BJ: Role of Surgery in N2 Lung Cancer. *Surg Clin N Amer* 67: 1037–1049, 1987
7. Martini N, Kris MG, Gralla RJ, Bains MS, McCormack PM, Kaiser LR, Burt ME and Zaman MB: The Effects of Preoperative Chemotherapy on the Resectability of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Mediastinal Lymph Node Metastases (N2M0). *Ann Thorac Surg* 45: 370–379, 1988
8. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, and Suemasu K: The Importance of Surgery to Non-Small Cell Carcinoma of the Lung with Mediastinal Lymph Node Metastases. *Ann Thorac Surg* 46: 603–610, 1988
9. Pisters KMW, Kris MG, Gralla RJ and Martini N: Preoperative Chemotherapy in Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis of a Trial in Patients with Clinically Apparent Mediastinal Node Involvement. In: SE Salmon, M.D. (ed) *Adjuvant Therapy of Cancer, Proceedings of the 6th Int'l Conference on the Adjuvant Therapy of Cancer*. V: 6. Philadelphia: WB Saunders, 133–137, 1990
10. Skarin A, Johchelson M, Sheldon T, Malcolm A, Oliynyk P, Overhold R, Hunt M, and Frei E: Neoadjuvant Chemotherapy in Marginally Resectable Stage III M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Long Term Follow-Up in 41 Patients. *J Surg Oncol* 40: 266–274, 1989
11. Weiden P, Piantadosi S: Preoperative Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Phase II Study of the Lung Cancer Study Group (LCSG). *Proc Asco* 7: 197, 1988

Author's address:

Nael Martini, M. D.

Professor of Surgery

Cornell University Medical College

Attending Thoracic Surgeon

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

New York, New York, USA

La Chirurgie du Cancer Bronchique – Aspects Prospectifs

Ph. Levasseur et J. F. Regnard

Service de Chirurgie Thoracique et Vasculaire, l'Hopital Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson, France

La chirurgie du cancer bronchique est une chirurgie à peu près bien codifiée dans les stades I et II de la classification internationale. Par contre, différentes inconnues persistent concernant les stades III qui ne sont pas vus par tous avec la même approche chirurgicale et qui risquent dans certains centres de ne pas être pris en charge sur le plan chirurgical alors que la chirurgie peut donner des résultats avec notamment une survie à 5 ans loin d'être négligeable.

Trois aspects des stades III méritent que l'on s'y attarde; il s'agit des cancers T3 paroi (III A), des cancers N2 (III A) et des cancers T4 carène (III B).

Nous verrons pour chacun de ces types de cancer comment peut être envisagée la thérapeutique de la façon la plus moderne et la plus efficace possible.

Les cancers avec extension pariétale T3 paroi (III A)

Notre expérience repose sur une analyse rétrospective de 135 patients avec envahissement pariétal opérés pour cancer du poumon, entre 1980 et 1988.

Il s'agissait d'un cancer bronchique non à petites cellules avec un examen histologique prouvé atteignant ou dépassant la plèvre pariétale. Les tumeurs de Pancoast ont été exclues de l'étude.

Sur les 135 patients il y a 120 hommes et 15 femmes avec un âge moyen de 59 ans. La répartition histologique montre 75 cancers épidermoïdes, 45 adénocarcinomes, 12 cancers mixtes et 7 carcinomes à grandes cellules.

Le délai moyen de surveillance a été de 24 mois avec simplement 7 malades perdus de vue (95% des malades suivis).

La répartition des 135 exérèses pariétales a été de 65 pleurectomies pariétales partielles réséquant la pastille de plèvre au contact de la tumeur pulmonaire, et de 70 pariéctomies dont 49 sans désarticulation, 19 avec désarticulation intercosto-transversaire et 2 avec résection d'une apophyse transverse.

56 pariéctomies ont été réalisées de manière séquentielle (poumon puis paroi après mobilisation extrapleurale de la tumeur) et 14 de manière monobloc.

Sur 10 pariéctomies, 60% ont été de siège latéral et 80% ont emporté 2 à 3 côtes.

La prédominance du siège postérieur ou latéral et supérieur rend compte de la grande fréquence de l'absence de reconstruction pariétale dans 42 cas ou de la simple myoplastie de couverture par le muscle rhomboïde dans 12 cas.

La reconstruction prothétique a été réservée aux pariéctomies de siège antérieur ou de grande étendue, ou pour cause fonctionnelle.

La classification TNM post-chirurgicale a été T3 N0 pour 80 patients, T3 N1 pour 29 et T3 N2 pour 21.

5 patients n'ont pu être classés en raison de l'absence de curage ganglionnaire.

52 tumeurs étaient limitées à la plèvre pariétale et 83 intéressaient l'espace intercostal dont 13 le tissu osseux et 2 les parties molles.

Les resultats

9 des 135 patients sont décédés pendant la période postopératoire dont 3 de décès intercurrents, soit une mortalité de 6,7%. La mortalité des pariéctomies (85%) a été supérieure à celle de pleurectomies (4,6%) sans différence statistiquement significative.

Le taux de morbidité a été de 44% largement dominé par les insuffisances respiratoires nécessitant une ventilation assistée et les encombrements fibro-aspirés.

Les pariéctomies ont été liées à une augmentation significative du taux d'insuffisance respiratoire en postopératoire et de la durée moyenne de la ventilation assistée avec un p inférieur à 0,05.

L'âge supérieur à 60 ans a constitué un facteur pronostique péjoratif dans la mesure où il a été en rapport avec une augmentation de la mortalité (8,5% contre 4,5% en dessous de 60 ans), et d'une augmentation significative du taux d'insuffisance respiratoire.

La mortalité du groupe des insuffisants respiratoires préopératoires n'a pas été accrue malgré un taux d'insuffisance respiratoire et de ventilation assistée multiplié par 2,5.

Le traitement complémentaire

Un traitement complémentaire a été institué chez 100 des 126 patients survivants, 19 n'ont pas eu de traitement complémentaire et celui-ci n'a pas été précisé pour les 7 patients perdus de vue. 70% des patients après pleurectomie pariétale ont suivi un traitement complémentaire et 92 après pariéctomie.

Les resultats a distance

Sur 83 décès à distance, 70% ont été dus à une récurrence néoplasique et 8 liés au traitement complémentaire. Parmi les 12% de décès intercurrent, la plupart, de cause vasculaire, sont survenus au cours de la 4^{ème} année.

Ces données influencent donc de manière péjorative le taux actuariel de survie à 5 ans et devront être présentes à l'esprit pour l'interprétation des courbes de survie.

46% des récurrences néoplasiques ont été de siège pariétal, 19 de siège médiastino-pulmonaire et 34 purement métastatique. Le taux de récurrence pariétale après pariéctomie a été de 49% malgré la radiothérapie locale.

La survie actuarielle globale a été de 60% à 1 an, de 40% à 2 ans et de 18% à 5 ans.

Facteurs influençant les résultats

– La profondeur de l'invasion a influencé la survie: le taux actuel de survie à 5 ans du groupe avec envahissement limité à la plèvre pariétale a été de 34% contre 10% dans les envahissement de la paroi thoracique, avec un p à la limite de la signification.

– L'influence de la radiothérapie post-opératoire sur la survie n'a pu être étudiée que pour les lésions limitées à la plèvre pariétale puisque 92% des patients ayant subi une pariéctomie ont été irradiés. La survie dans le groupe avec radiothérapie a été significativement améliorée; 50% à 5 ans contre 10% en l'absence de radiothérapie. Le taux de récurrence pariétale a diminué significativement de 65% à 20%.

– Il n'a pas été noté de différence de survie selon le type de la pariéctomie mono-bloc ou non.

En conclusion, en ce qui concerne les cancers avec extension pariétale, on peut dire que la mortalité et la morbidité sont supérieures aux cancers de stades I et II et sont surtout liés à l'âge et à la pariéctomie associée.

Dans le groupe d'envahissement limité à la plèvre seule, le pronostic reste bon avec une amélioration significative de la survie par la radiothérapie systématique en post-opératoire.

Reste posé le problème de la pariéctomie de principe dans les tumeurs envahissant la seule plèvre pariétale. Peu d'auteurs la préconisent mais insistent sur le fait qu'elle est licite lorsqu'il existe un envahissement dans la graisse souspleurale à l'examen histologique extemporané.

Enfin le taux élevé de récurrences locales malgré la radiothérapie, dans les envahissement au delà de la plèvre pariétale, incite à réaliser des pariéctomies plus larges très à distance des lésions.

Il n'en reste pas moins que des tumeurs dont la réputation est de très pronostic peuvent donner des taux de survie à 5 ans tout à fait acceptables justifiant la chirurgie qui outre son rôle carcinologique a un rôle antalgique tout à fait spectaculaire dans ce genre de lésions.

Les cancers avec envahissement de la carène: III B (T4 carène)

C'est également dans ce domaine des cancers envahissant la partie initiale de la bronche souche et à fortiori la carène, que la chirurgie se doit d'être audacieuse pour des tumeurs dont le pronostic à 5 ans est aux environs de 23% pour l'ensemble des auteurs. Cette chirurgie de la carène rebute certains chirurgiens du fait de ses difficultés techniques et du fait d'une mortalité post-opératoire plus élevée que dans l'ensemble des pneumonectomies élargies.

Nous avons déjà publié l'expérience du Centre Chirurgical Marie Lannelongue portant sur 46 résections de trachée avec réimplantation de la bronche souche restante dans la trachée.

Cette chirurgie peut se faire par thoracotomie postérolatérale pour les tumeurs de la souche droite envahissant la carène et par sternotomie pour les tumeurs de la souche gauche envahissant la carène. L'utilisation de la ventilation à haute fréquence (Jet Ventilation) a rendu cette chirurgie beaucoup plus facile sur le plan technique.

Notre expérience repose sur 46 cas (44 gauches et 2 droits) ce qui représente seulement 2,79% de l'ensemble de toutes nos pneumonectomies. La mortalité opératoire a été dans notre série de 12,8% ce qui reste relativement raisonnable comparé aux autres séries de la littérature. Sur les 6 décès il y a eu 4 défaillances respiratoires, 1 fistule bronchopleurale et 1 embolie pulmonaire; à signaler que nous ne déplorons aucun décès sur les derniers 23 cas.

La morbidité post-opératoire a été de 3 empyèmes avec fistule et de 3 empyèmes sans fistule.

L'histologie de la tumeur enlevée était 41 fois un cancer épidermoïde, 3 fois un adénocarcinome, 1 fois un cancer mucoépidermoïde et 1 fois un cancer à petites cellules.

La survie actuarielle à 5 ans a été de 23% ce qui rejoint exactement celle de Deslauriers et de Bergeron, celle de Jensik ne se situant qu'à 15%.

En conclusion, les résultats dans la chirurgie des carènes sont tout à fait encourageants en ce qui concerne la survie à 5 ans. Les progrès techniques et les progrès de la réanimation permettent de réduire de façon considérable la mortalité opératoire et la morbidité.

Pour tous les malades à risque ayant eu notamment en préopératoire une radiothérapie ou une chimiothérapie voire les deux, nous utilisons maintenant systématiquement de façon préventive, lors de la résection de carène une myoplastie de protection afin de protéger l'anastomose trachéo-bronchique.

Le troisième aspect prospectif de la chirurgie du cancer bronchique est la chirurgie des cancers N2. IV A

Nous pensons que récuser systématiquement les cancers N2 est une erreur et que ce n'est pas donner leur chance à un certain nombre de malades qui peuvent espérer une survie appréciable à 5 ans.

Notre expérience repose sur une étude rétrospective de 254 cancers N2 opérés (ont été exclus les cancers anaplasiques à petites cellules). Il s'agit bien sûr d'une étude rétrospective où la médiastinoscopie n'a pas été systématique mais où le curage ganglionnaire médiastinal a été réalisé de façon méthodique, tous les ganglions ayant été numérotés selon la codification internationale.

Nos 254 malades ont été opérés entre 1982 et 1988. La survie a été calculée par la méthode de Kaplan Meier et le test du Logrank a été utilisé pour la comparaison des courbes de survie. Il s'agit d'une population de 221 hommes et de 33 femmes avec un âge moyen de 58 ans et dans 66% des cas une histologie pré-opératoire.

L'histologie post-opératoire a été 149 fois (59%) un cancer épidermoïde, 57 fois (22%) un adénocarcinome, 29 fois une forme mixte d'épidermoïde et d'adénocarcinome et 6 fois de cancer à larges cellules.

Le type de chirurgie réalisé a été dans 66% des cas une pneumonectomie et dans 33% des cas une lobectomie ou une bilobectomie. Dans 20% des cas nous avons réalisé une chirurgie étendue: 7 fois à la carène, 4 fois à l'oesophage, 22 fois à la paroi thoracique et 20 fois aux vaisseaux dans leur partie proximale.

La chirurgie a été considérée comme curative dans 191 cas (75%) et palliative dans 63 cas (25%). La mortalité opératoire a été de 5,6% pour les 254 malades ce qui est un taux tout à fait acceptable compte-tenu de l'importance des interventions avec curage ganglionnaire étendu. Le nombre de fistules bronchiques post-opératoi-

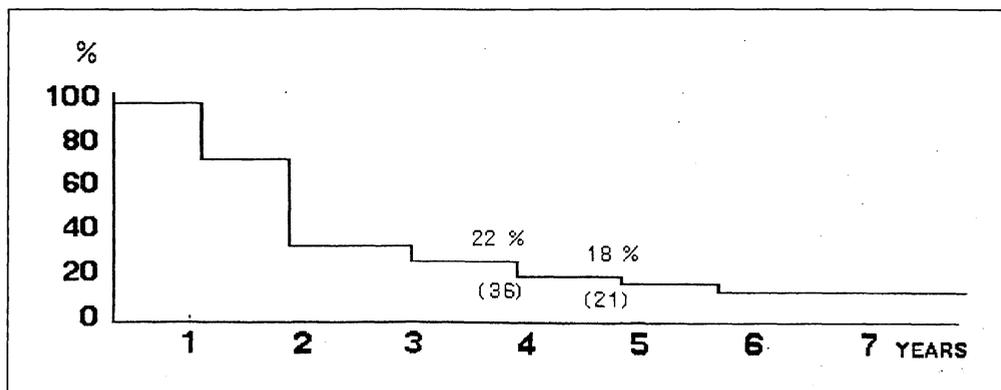


Fig. 1. Survival from N2 resected lung cancer CCML - 254 Cases -.

res a été d'ailleurs de 5,2% dans cette série ce qui est très supérieur au nombre de fistules bronchiques constatées dans la chirurgie "standart".

Dans cette étude rétrospective la majorité des malades a eu un traitement : radiothérapie 168 fois, radio + chimiothérapie 29 fois, chimiothérapie 7 fois; 31 fois le traitement n'a pu être précisé et 19 fois il n'a pas été réalisé.

La survie actuarielle à 5 ans de l'ensemble des opérés a été de 18% (tableau n°1) ce qui est loin d'être négligeable et rejoint d'autres expériences dont celles de Debessé, de Couraud, de Mary et de Morand qui trouve sur 124 N2 opérés analysés rétrospectivement une survie actuarielle à 5 ans de 14%. Nous avons essayé de voir dans notre série les facteurs pouvant influencer le pronostic des cancers N2 opérés. Plusieurs facteurs sont déterminants.

1. Le caractère curatif ou palliatif de la chirurgie: 25% de survie à 5 ans dans les exérèses curatives contre 13% dans les palliatives ($p < 0,01$).

2. Le nombre de niveaux ganglionnaires atteints : l'atteinte d'un seul niveau ganglionnaire constaté dans 162 cas donne une survie de 24% à 5 ans contre 9% seulement dans les 92 cas où il y avait plus d'un niveau ganglionnaire médiastinal atteint ($p < 0,10$).

3. Le siège de l'atteinte ganglionnaire en cas d'un seul niveau atteint : dans notre expérience l'atteinte d'un ganglion para-trachéal a été de bien meilleur pronostic que l'atteinte ganglionnaire sous-carinale : survie à 5 ans de 34% contre 18% ($p < 0,05$).

4. Le caractère indépendant ou non des ganglions.

L'existence de ganglions indépendants retrouvés 162 fois a donné une survie à 5 ans de 22% contre 12% seulement en cas de bloc ganglio-tumoral ($p < 0,10$).

5. Le type de cancer réséqué n'a pas eu d'influence sur la survie, les résultats étant les mêmes pour les épidermoïdes que pour les adénocarcinomes.

Au terme de ces résultats encourageants dans ces cancers N2 il importe d'avoir une attitude prospective rigoureuse pour l'avenir si l'on veut pouvoir obtenir des renseignements utiles des futures études. Tout d'abord quelle est la place de la médiastinoscopie dans les cancers bronchiques?

La majorité des équipes chirurgicales françaises ne font pas de médiastinoscopie systématique; la médiastinoscopie est réservée aux malades présentant des gan-

gliions contro-latéraux (suspicion de N3) et aux malades présentant des adénopathies homolatérales supérieures ou égales à 10 mm.

Devant une médiastinoscopie positive quelle sera l'attitude thérapeutique?

Celle-ci dépendra de l'expérience de chacun et surtout des constatations de la médiastinoscopie.

Si les ganglions sont bas situés et apparemment clivables la chirurgie sera réalisée dans le même temps opératoire avec exérèse parenchymateuse + curage ganglionnaire médiastinal.

Si les ganglions sont haut situés, s'il existe un envahissement extra-capsulaire ou à fortiori un blindage ganglio-tumoral on n'opérera pas le malade dans le même temps opératoire et on réalisera une chimiothérapie néo-adjuvante associée dans certains protocoles à une radiothérapie médiastinale à faible dose.

Après 2 ou 3 cures de chimiothérapie (associant essentiellement Cis Platinum et Vinorelbine) le malade sera réévalué et une chirurgie sera proposée chez les répondeurs.

Des études randomisées sont en cours en France actuellement sans que l'on puisse pour l'instant en donner des résultats préliminaires. Ce que l'on sait néanmoins c'est que plusieurs malades opérés après 2 à 3 cures de chimiothérapie ont vu leur lésion maligne totalement stérilisée par le traitement, sans que l'on puisse bien sûr en tirer des conséquences pour la durée de la survie.

C'est dans ce sens prospectif que semble s'orienter la chirurgie des cancers N2 dans le monde, certains proposant même les protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante à tous les malades N2 prouvés histologiquement.

C'est certainement dans ce sens qu'il faut se battre et que se battent toutes les équipes en ce qui concerne les cancers bronchiques N2.

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Ph. Levasseur

Chef du Service de Chirurgie Thoracique et Vasculaire de l'Hôpital Marie Lannelongue

Le Plessis Robinson

France

Tasks and Prospects of Thoracic Surgery: Personal and Specific National Views

L. K. Lacquet

Thoracic and Cardiac Surgery, Catholic University of Nijmegen, Nijmegen,
The Netherlands

It is a great honour for me to be invited and to participate actively at this symposium on “Tasks and Prospects of Thoracic Surgery”, organized to celebrate the 60th birthday of our friend Ingolf Vogt-Moykopf, the Director and Leader of the Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach, an international, famous, interdisciplinary thoracic centre.

As I am a thoracic and cardiac surgeon, I will include in my topic the common points of cardiac surgery, as officially regulated in The Netherlands.

In November 1947, The Netherlands Society for Thoracic Surgery, our official scientific and professional society was founded. The founders were all general surgeons, with a special interest in thoracic surgery – at that time – mainly pulmonary tuberculosis. The abstracts of the oral presentations appeared in the Netherlands Journal of Medicine in Dutch. The new society pursued the advancement of thoracic surgery in the broadest sense, also including the new cardiac surgery which was still limited to surgery around the heart. The new society was founded shortly after a symposium on lobectomy and pneumonectomy in March 1947, organized by The Netherlands Society for the Advancement of Medicine in Utrecht. The speakers at the symposium were all from the lung team of Antonius Hospital in Utrecht, working with the surgeon Klinkenbergh, a founding member of the Society.

In The Netherlands, there was, from the beginning, a strong collaboration between surgeons and non-surgeons, therefore, the new society had also extraordinary members: pneumologists, cardiologists, pediatricians, ear-nose-throat specialists, anesthesiologists, pathologists, etc.. Ordinary members were the surgeons, involved intensively with intrathoracic surgery and they were considered by their peers as “thoracic surgeons”, although officially the specialty does not exist.

In 1950, my teacher, Professor Brom, a collaborator of Dr. Klinkenbergh, was appointed, at the age of 35 years, as the first Professor of Thoracic Surgery and head of an autonomous Department of Thoracic Surgery at the State University of Leiden. The name of the department is still Thoracic Surgery, although the main activity is Cardiac Surgery.

Prof. Brom had extensive experience in pulmonary surgery, starting in 1947 with Dr. Klinkenbergh in Utrecht, and he performed numerous operations for pulmonary tuberculosis in different sanatoria in The Netherlands and abroad. Brom was also a pioneer in cardiac surgery in The Netherlands and abroad. At Leiden University there was a very close collaboration with the departments of cardiology, pediatrics, embryology and anatomy. Thanks to this collaboration and a group of enthusiastic research workers, the surgery of congenital and acquired heart lesions could be developed, and the Leiden School attained international fame. Brom became an internationally well-known pulmonary and cardiac surgeon, especially for

congenital heart diseases, today we would say an experienced pediatric cardiac surgeon witnessing a further subdivision of our specialty in general thoracic surgery, adult cardiac surgery (mainly coronary) and pediatric cardiac surgery. Heart, lung, and heart-lung transplantation surgery seems to be another subspecialty for heart and/or lung surgeons and this highly specialized surgery is bringing back together the pulmonary and the cardiac surgeon for the en bloc heart-lung transplantation as realized by well-known teams in Bordeaux and Paris.

In 1973, cardiopulmonary surgery became an autonomous specialty in The Netherlands, with an official training program, with official program directors, and with a visitation committee for the hospital and for the program. As there was a close relationship between cardiac and pulmonary surgery from the view of pathophysiology, surgical technique and postoperative care, they were combined in the new specialty, cardio-pulmonary surgery, which included surgery of the heart and great intra-thoracic vessels, the lungs, mediastinum and thoracic wall, but excluded the soft tissues of the chest, the esophageal diseases, and peripheral vascular surgery. The official name became Cardiopulmonary Surgery, but the departments still have or had different names in the different hospitals, such as Thoracic Surgery; Thoracic, Cardiac and Vascular Surgery or more recently Cardio-pulmonary surgery, Cardiac Surgery, Thoracic and Cardiac Surgery.

My department at the Academic Hospital St. Radboud in Nijmegen, became an autonomous institute in 1970, before our specialty became official, and I was appointed Professor of Thoracic and Cardiac Surgery and Head of the Department of Thoracic, Cardiac and Vascular Surgery. In 1987, Vascular Surgery was reintegrated into General Surgery and our department's name became Thoracic and Cardiac Surgery. We are fortunate to perform the non-cardiac surgery in the Medical Centre Dekkerswald, a former sanatorium, where we work in close collaboration with pneumologists. Between the two World Wars the famous German surgeon Sauerbruch performed a phrenicectomy as guest surgeon in this former sanatorium.

By now, in The Netherlands, cardiac and non-cardiac thoracic surgery are strongly linked together in 13 centres (eight university and five non-university) for 15 million inhabitants. Beside those 13 centres, there are numerous general surgical departments and some surgical oncology departments that perform lung surgery. Those departments claim the name General Thoracic Surgery.

For the formal training in cardiopulmonary surgery the department providing the training needs the complete program of cardiopulmonary surgery, including pediatric, and the minimal requirements per year are: 70 operations on lung, mediastinum and thoracic wall; 450 operations on the heart (closed and open), including a minimum of 75 children.

The trainee has 2 years of pretraining in general surgery and 4 years of specific training in cardiopulmonary surgery, including 4 months in the departments of (pediatric) cardiology and pneumology. The minimal number of operations performed by the trainee is: 35 operations on the lung, mediastinum and thoracic wall; 100 operations on the heart, with enough variation. Note that there is no esophageal surgery required and that there are no requirements for chest traumatology or for endoscopy.

In 1984, the journal of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, "The Thoracic and Cardiovascular Surgeon," edited by Borst of Hannover, and published by Thieme in English, also became the official organ of the Netherlands Society for Thoracic Surgery. In the following years, other national societies from Great Britain and Ireland, Spain and Switzerland, also supported the journal.

In 1987, the "European Journal of Cardiothoracic Surgery," the official journal of the new European Association, was also supported by our specialty society. Other specialty societies for cardiothoracic surgery of Austria, Great Britain and Ireland, Italy, Poland, Portugal, Scandinavia and Spain, as well as the Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery of the French-speaking countries, also supported this journal. Again, the journal was edited by Borst and published in English by Springer in Germany. Ingolf Vogt-Moykopf was from the beginning on the Advisory Board of the journal.

At the present time, pulmonary surgery in the Netherlands is facing a double problem.

- 1) The total volume is decreasing. Antibiotics eliminated or decreased tuberculosis, bronchiectasis, lung abscess and empyema. Bronchial carcinoma seems to be diminishing as there are fewer smokers, and mass screening has been discontinued in The Netherlands.
- 2) There is an increasing small number of lung operations (5 to 20 operations a year) in small hospitals, due to a surplus of general surgeons who perform general thoracic surgery after a minimal exposure during the training period, due to the pressure from the pneumologist or from the Board of the hospital, and due to the long waiting lists in the cardiopulmonary centres and the workload for coronary artery surgery.

Consequently, there is a small volume of case material outside and inside the training centres.

Outside the training centres this results in insufficient experience and skill of the local surgeon, in wrong indications for surgery or no surgery, in the withholding or more complex techniques such as segmentectomy, tracheal and bronchial sleeve resection, thoracic wall resection, and surgical treatment for Pancoast tumours, and, finally, in more perioperative complications.

Inside the training centres there is an imbalance between cardiac and non-cardiac thoracic surgery, and, consequently, an imbalance and lack of training.

Faced with this problem in The Netherlands as in other European countries, it is time to look at the development of thoracic surgery in the USA, and to learn from others, with the same problems.

The development of thoracic surgery in the USA started earlier, in 1917, with the foundation of the New York Society for Thoracic Surgery and in 1918, with the foundation of the American Association for Thoracic Surgery.

In 1931, the Journal of Thoracic Surgery was created.

In 1953, the Southern Thoracic Surgery Association was founded.

In 1959, the Journal of Thoracic Surgery became the Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.

In 1964, a national Society of Thoracic Surgeons was founded and in 1965, The Annals of Thoracic Surgery were created.

Finally, in 1975, the Samson Thoracic Surgical Association was founded, and it became, in 1984, The Western Thoracic Surgical Association.

The training started in 1928, unofficially with the first thoracic surgical residency, and in 1936, the first discussion on formal training in thoracic surgery was held.

In 1948, the Board of Thoracic Surgery was created as an affiliate of the American Board of Surgery.

In 1956, the Board of Thoracic Surgery included Cardiac Surgery and in 1962, also Vascular Surgery.

A primary Board of Thoracic Surgery was established in 1971.

In 1981, Dr. Paulson delivering his presidential address for the A.A.T.S., titled "A Time for Assessment," ascertained, "It's time for assessment of the problem of imbalance in training of general thoracic surgery versus cardiac surgery, resulting in incompetence in general thoracic surgery."

The instruction to the Liaison Committee for Thoracic Surgery included "preservation of the unity of the specialty through achievement of appropriate balance in each division of training in the interest of competence in the delivery of quality health care".

In 1984, the Liaison Committee for Thoracic Surgery, chaired by Grillo and consisting mainly of general thoracic surgeons, searched for a balance of general thoracic surgery in Cardio-Thoracic Surgery and made the following recommendations in principle.

- 1) Identify specific faculty members for instruction in general thoracic surgery.
- 2) Designate beds, operating time and space for general thoracic surgery.
- 3) Provide general thoracic surgery rotations for residents.
- 4) Develop areas of expertise in general thoracic surgery (esophagus, lung transplantation).
- 5) Encourage research and innovation in general thoracic surgery.

The committee recommended no special certificate in general thoracic surgery because of the divisive effect on the specialty.

In 1989, the new Liaison Committee for Thoracic Surgery, consisting of thoracic and cardiac surgeons, published the manuscript "The continuing Dilemma of General Thoracic Surgery. Where to Now?," and included as an appendix the "Recommended Guidelines for General Thoracic Surgical Training within a Cardiothoracic Training Program".

The guidelines included:

- 1) A concentrated effort for cardiothoracic residents in general thoracic surgery for at least 6 months.
- 2) An operative experience of 40 to 50 pulmonary resections, 8 to 15 esophageal operations, 30 bronchoscopies, and 20 esophagoscopies. A clinical experience concerning outpatient evaluation, preoperative decision-making process, follow-up of patients and function tests.
- 3) Teaching of the various topics in general thoracic surgery.
- 4) Conferences with an interdisciplinary approach.

The discussion in the United States on restructuring of cardiothoracic training is still going on, as we could read recently in the Editorial Symposium of the Annals of Thoracic Surgery.

What can we learn from the American experience and the American recommendations and guidelines to promote thoracic non-cardiac surgery, and to reverse the imbalance in training and experience between thoracic and cardiac surgery in The Netherlands and in Europe?

First, we have to increase the volume and the quality of non-cardiac thoracic surgery in our centres of cardiopulmonary surgery.

The future of non-cardiac thoracic surgery seems to be:

- 1) An aggressive surgery for bronchial carcinoma, even in T3 and N2 cases.
- 2) A special interest in congenital and acquired pulmonary and mediastinal lesions, including earlier diagnosis at an earlier age. But the pediatric surgeon has the same interest.

- 3) The combined radio-chemo-surgery of mediastinal and pulmonary metastases. But the oncologic surgeon is also interested.
- 4) The diagnostic procedures have to be performed operatively by a thoracic surgeon (sometimes by a pneumologist or radiologist using needle biopsies).
- 5) The correction of congenital thoracic wall deformities. But these malformations are also operated by orthopedic, plastic, and pediatric surgeons.
- 6) The technical improvement:
 - in tracheal, bronchial and vascular plasties and prostheses;
 - in using adjuvants for air leaks in case of limited lung function (fibrin glue, cauterization, laser).
- 7) The desobstruction of pulmonary arteries after thrombo-embolism.
- 8) The extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for meconium aspiration, diaphragmatic hernia, intoxications, or after intracardiac surgery.
- 9) The transplantation of the lung or the heart-lung bloc.

Second, we have to organize combined meetings with other scientific surgical or medical societies as an interdisciplinary approach to the problem. In The Netherlands the surgical societies are grouped in The Collegium Chirurgicum Neerlandicum. In the past, there were congresses, e.g., on "Computers in Surgery" or "Infections and Antibiotics in Surgery".

In Europe, we have combined meetings with pneumologist's in the European Society of Pneumology, now called the European Respiratory Society, where we still have a Section of Thoracic Surgery. Ingolf Vogt-Moykopf was a member of the Executive Committee.

In the past, our national scientific society had combined meetings with the Belgian Society of Surgery and the Belgian Society of Radiology in Brussels, with the Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery of the French-speaking countries in Paris and in Amsterdam, and with the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery in Scheveningen and in Bad Oeynhausen, and, in the future, in Maastricht.

A special event was the foundation of the supranational European Association for Cardio-Thoracic Surgery in 1986, as there was a growing feeling for many years that we lacked an European association for the specialties of thoracic and cardiac surgery.

September 1987, was an historic moment when the first scientific meeting of the E.A.C.T.S. was held in Vienna. Francis Fontan from Bordeaux was the first president and his presidential address "The Faith in the Future" was very appropriate.

Ingolf Vogt-Moykopf was one of the thoracic surgeons, along with Louis Couraud and Keyvan Moghissi, who have made the association possible. He was treasurer of the Association and for the Vienna meeting he acted as reviewer. Fontan presented him in his presidential address as follows "We are all familiar with his courtesy, his availability and, beneath this exterior, there is a man with a strong personality and a very Germanic sense of organization".

Third and finally, we have to work for the propagation of the scientific and the technical development in general thoracic surgery. I give credit to Norman Delarue from Toronto and to Henry Eschapaspe from Toulouse, who started an international series of books on "Trends in General Thoracic Surgery". Volume 1, "Lung Cancer" appeared in 1985, edited entirely by Delarue and Eschapaspe and published by Saunders. From that time on, several volumes appeared regularly, and are now published by Mosby. Volume 5, "Frontiers and Uncommon Neoplasms" appe-

ared in 1989; guest editors were Neal Martini and Ingolf Vogt-Moykopf. The forthcoming Volume 8, is "Pediatric Thoracic Surgery" published by Elsevier.

In conclusion, by offering our collaboration to increase the volume and the quality of general thoracic surgery, to organize combined interdisciplinary, supranational, and international meetings, and to propagate the scientific and technical development in general thoracic surgery, we hope to promote general thoracic surgery and to reverse the imbalance between thoracic and cardiac surgery.

Author's address:

Prof. Dr. L. K. Lacquet
Professor Thoracic and Cardiac Surgery
Catholic University of Nijmegen
Nijmegen, The Netherlands

Aufgaben und Zukunftsaspekte der Thoraxchirurgie

I. Vogt-Moykopf, S. Krysa und J. Schirren

Thoraxklinik der LVA Baden, Heidelberg

Nach 1945 trat die bis dahin vorherrschende Lungenchirurgie gegenüber der Herzchirurgie in ihrer Bedeutung zunehmend zurück. Die Thoraxchirurgie diente bis zu diesem Zeitpunkt im wesentlichen der Behandlung der Lungentuberkulose und der Folgen von Kriegsverletzungen. Hinzu kamen eitrige Erkrankungen des Rippenfellraumes, auch hier vorwiegend das spezifische Empyem. Mit der Einführung des extrakorporalen Kreislaufes entwickelten sich die Techniken der Herzchirurgie explosionsartig; seit den 60er Jahren wurden die Titel der einschlägigen nationalen und internationalen Zeitschriften ganz überwiegend von Themen der Herzchirurgie beherrscht. In den letzten Jahren ist durch die Zunahme der Krebserkrankungen, insbesondere der Lungenkrebsse eine gewisse Umwandlung zu vermerken.

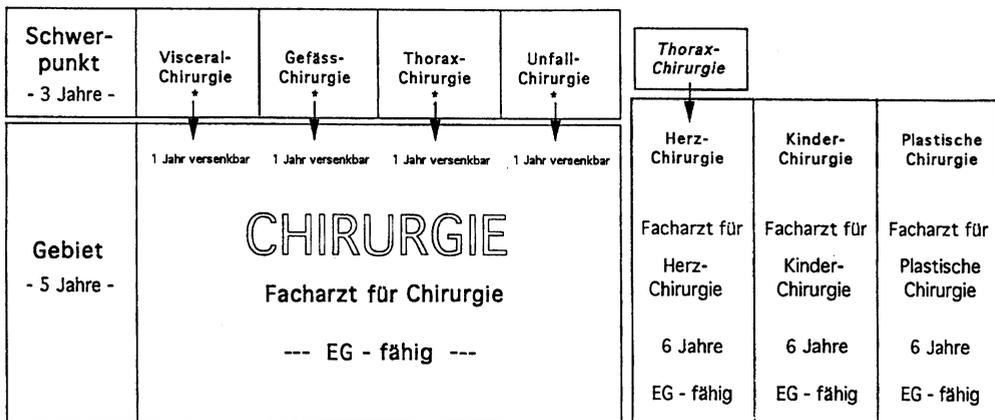
Die Erweiterung des Wissens in den Bereichen Innere Medizin und Chirurgie führte im genannten Zeitraum zur Gliederung in Teilgebiete, international wie national, z. B. in Gastroenterologie, Nephrologie und Kardiologie. Geradezu selbstverständlich entstanden in diesen jeweiligen Spezialbereichen nebeneinander die korrespondierenden internistischen und chirurgischen Disziplinen wie Neurologie und Neurochirurgie, Kardiologie und Kardiochirurgie. Die Impulse hierfür gingen überwiegend von den Universitäten aus.

Diese für eine gezielte Forschung und damit Weiterführung des klinischen Wissens so fruchtbare Entwicklung verlief im Bereich der Pneumologie auf andere Weise, da die Tuberkulose überwiegend an nichtuniversitären Einrichtungen behandelt wurde. Im europäischen Ausland und in den USA wurden in diesem Zeitraum die großen Tuberkulosekrankenhäuser an die örtlichen Universitäten angegliedert; so entstanden universitäre pneumologische und thoraxchirurgische Abteilungen. In der Bundesrepublik konnten sich nur wenige Spezialkrankenhäuser zu pneumologischen Zentren außerhalb der Universität entwickeln. Die Hauptaufgabe dieser Tuberkulosekliniken bestand in der Krankenversorgung, nicht jedoch in Forschung und Lehre. Dies hatte für die Thoraxchirurgie in der Bundesrepublik erhebliche negative Auswirkungen. Viele Lungenoperationen schienen überflüssig geworden zu sein oder wurden zu seltenen Eingriffen (Thorakoplastiken in ihren Variationen). Die Weiterentwicklung lungenchirurgischer Techniken stagnierte. Daher gingen in den 60er Jahren der heranwachsenden Chirurgengeneration wertvolle technische Kenntnisse verloren, die auch heute noch bei bestimmten Lungen- und Pleuraerkrankungen unerlässlich sind. Erst die weitere Zunahme des Lungenkrebses, heute erste Krebstodesursache des Mannes, ließ im vergangenen Jahrzehnt die Aufmerksamkeit für die Lungen- bzw. Thoraxchirurgie wieder steigen. Die Chirurgie ist für die soliden Lungenkrebsse derzeit immer noch die Behandlung der ersten Wahl und stellt die einzige reelle Heilungschance für diese Kranken dar. In den letzten Jahren wurden Operationstechniken entwickelt, um die Lungenflügelentfernung zu umgehen, die stets einen erheblichen Lebensqualitätsverlust für den Kranken bedeutet. Gefäßchirurgische Erfahrungen hielten Einzug in die operativen Techniken an den

großen herznahen Lungengefäßen. Schließlich wurden Doppeloperationen möglich, um gleichzeitig an beiden Lungen operieren zu können.

Die heutige Bundesrepublik verfügt über 35 thoraxchirurgische Zentren. Das gemeinsame Bemühen um die Weiterentwicklung dieses Faches, um damit interessiertem chirurgischem Nachwuchs Anreiz für eine entsprechende Berufswahl zu geben, führte 1991 zur Gründung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (1. Präsident Prof. I. Vogt-Moykopf). Die gesundheitspolitischen Aktivitäten dieser jungen Gesellschaft konnten es durchsetzen, daß mit der 1992 vom Deutschen Ärztetag verabschiedeten neuen Muster-Weiterbildungsordnung ein Schwerpunkt Thoraxchirurgie gebildet wurde, mit einer eigenen festumrissenen Ausbildung, die sich an die 5jährige Basischirurgie anschließt (Abb. 1). Das Teilgebiet Thorax-Kardiovaskularchirurgie entfällt damit. Die Herzchirurgie ist ein eigenständiges Gebiet, die wiederum zusätzlich mit eigenständigem festumrissenen Ausbildungsgang einen Schwerpunkt auch für Thoraxchirurgie umfassen kann. Die beiden Ausbildungsgänge sind identisch.

Der chirurgische Erfolg hängt ab von der Indikation und damit auch der Wahl der operativen Technik, der präoperativen Risikoermittlung, insbesondere der funktionellen Auswirkung des lungenverkleinernden Eingriffes, der Therapie in der unmittelbaren postoperativen Phase sowie der Kenntnis der Folgen nach Lungenresektionen. Zur präoperativen Risikoermittlung sind daher fundierte Kenntnisse einer differenzierten Lungenfunktionsuntersuchung für den Chirurgen obligat. Hierzu gehören nicht nur die einfachen spirometrischen und blutgasanalytischen Werte, sondern auch die differenzierten Messungen, z. B. der Bodyplethysmographie und die rechnerische Verknüpfung zwischen Lungenszintigraphie und Spirometrie, schließlich auch ergänzende Untersuchungen wie die Wertung ermittelter Daten eines Rechtsherzkatheters. Der Chirurg muß, auch wenn er diese Untersuchungen nicht selbst vornimmt, sie in ihren Meßergebnissen selbst deuten können,



* Zusätzlich zur Migrationsfähigkeit als "Chirurg" und über diese hinausgehend ist die eigenständige Migrationsfähigkeit für jeden einzelnen Schwerpunkt anzustreben.

Abb. 1. Novellierung der Weiterbildungsordnung für die Chirurgie mit Schwerpunktbildung gem. Beschluß 2/92 des Vorstandes der BÄK

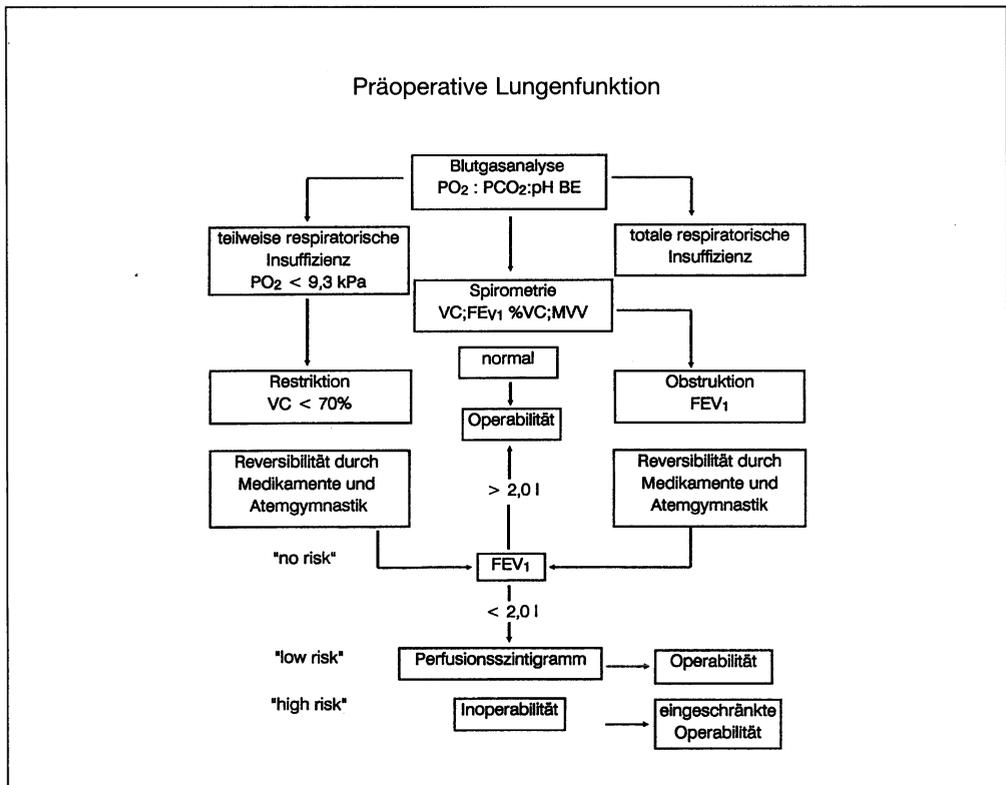


Abb. 2. Präoperative Lungenfunktionsprüfung zur Festlegung der Operabilität und des Ausmaßes des Eingriffs

um sich ein eigenes Urteil über funktionelle Risiken und damit die Wahl des Resektionsverfahrens bilden zu können (Abb. 2). Hierzu gehört auch die Vorbereitung zum großen Eingriff, wie das Überwachen funktionsverbessernder therapeutischer Maßnahmen (Bronchussanierungsprogramm) und die Wahl des Anästhesieverfahrens (Doppellumentuben, Hochfrequenzbeatmung). Der Thoraxchirurg muß die Bronchoskopie, ob starr oder flexibel, in ihren Variationen perfekt beherrschen. Vom endobronchialen Befund hängt unmittelbar die Wahl des Resektionsverfahrens ab. In der postoperativen Überwachung dient die Bronchoskopie dem rechtzeitigen Erkennen möglicher Komplikationen wie Bronchusnekrosen, Bronchusfisteln, überschießende Granulationen, Stenosen usw.

Besondere Bedeutungen haben hierbei die Schienung bei Stenosen oder Granulationen (Stenting), sowie die Abtragung solcher beginnenden Narbenbildungen mit der endoskopischen Laserchirurgie (Abb. 3).

Die Thoraxchirurgie ist vorwiegend eine onkologische Chirurgie. Daher sind Kenntnisse und Beurteilung radiologischer, nuklearmedizinischer und internistischer Befunde unerlässlich. Von enormer Wichtigkeit ist darüber hinaus die Kenntnis und Beurteilung des TNM-Systems (Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen). Das Tumorstadium ist eines der wesentlichsten Kriterien zusam-

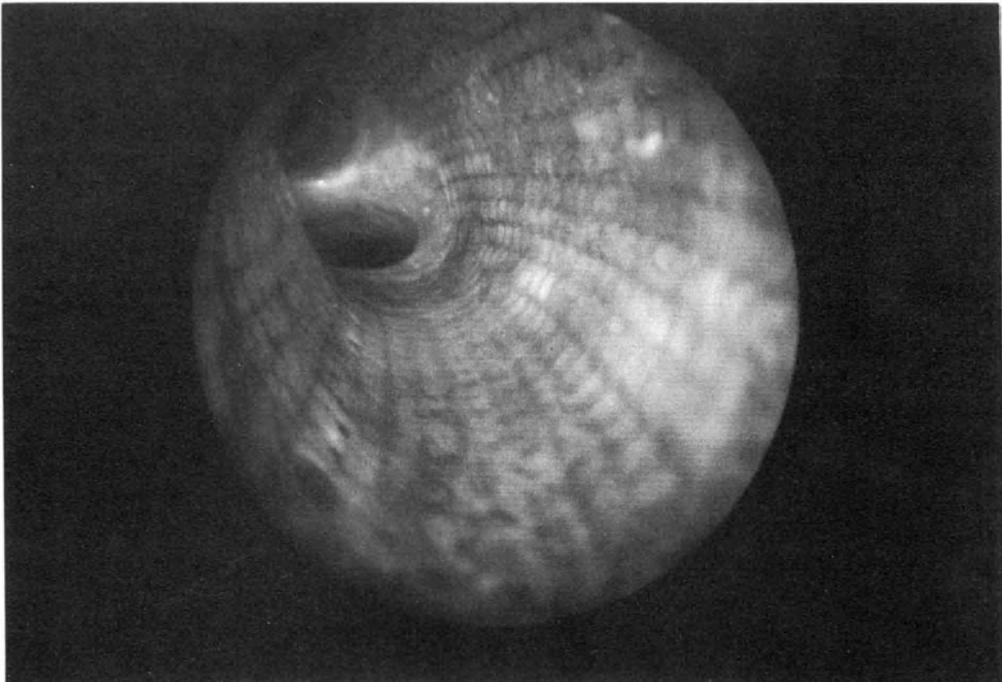


Abb. 3. Manschettenpneumonektomie mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz und Narbenstenose. Einlage eines Maschendrahtstents zur Offenhaltung des Lumens bei rasch eingetretener Lymphangiosis carcinomatosa im Anastomosenbereich. Nachfolgende perkutane und endoluminale Bestrahlung. 5 Monate postoperativ tumorzellfreie Anastomose

men mit der Histologie und dem sogenannten Karnofsky-Index (Leistungszustand) für die Therapiewahl und Prognose des Patienten (Tab. 1).

Die Grundlagen onkologisch-internistischer Tumorbehandlungen und der Strahlentherapie (interdisziplinäres Konzept) müssen beherrscht werden ebenso wie deren Auswirkungen auf den Organismus (Einschränkungen von Organfunktionen z. B. nach Applikation kardiotoxischer und fibroseinduzierender Zytostatika).

Das präoperative Konzept, also die Wahl des Operationsverfahrens, umfaßt die herkömmlichen Operationen (Pneumonektomie, Lobektomie, Segmentresektion) und die modernen Techniken zur Umgehung der Pneumonektomie (plastische Chirurgie am Lungenbronchial- und Lungengefäßbaum) (Abb. 4a und b). Solche organerhaltenden Operationen sind wesentlich für die Chirurgie im höheren Lebensalter, bei eingeschränkten funktionellen Reserven, in der Metastasen Chirurgie (Zweit- und Mehreingriffe) und für bestimmte adjuvante Therapieverfahren nach Krebsoperationen; so ist eine notwendige Hydratationstherapie im Rahmen einer Chemotherapie mit Cysplatin nach Pneumonektomie kaum durchführbar. Ein Maß für den Stand der operativen Techniken ist die Relation der Pneumonektomie zu kleineren Resektionsverfahren beim Bronchialkarzinom, die mit etwa 20 zu 80 angesetzt wird (Tab. 2). Dies kann jedoch nach Zuweisung und Art des Krankengutes schwanken. Keinesfalls jedoch sollte die Relation umgekehrt sein, wie etwa noch in den 60er Jahren.

Unerläßlich für die Prognose ist neben der Entfernung des Primärtumors, gleich welchen Stadiums, die mediastinalen Lymphknoten radikal operativ zu entfernen.

Tabelle 1. TNM-Klassifizierung. Es werden 5 Tumorstadien (I–IV) unterschieden. Stadium I hat die günstigste Prognose. Leider beträgt der Anteil dieser Patienten nur etwa 13%, da diese meist symptomlosen Patienten nur zufällig entdeckt werden. Mit höherem Tumorstadium wird die Prognose zunehmend schlechter. Die Ermittlung des Tumorstadiums erfolgt bei den nicht operierten Patienten anhand der vorgenommenen Diagnostik, beim operierten Patienten am Resektat, den entnommenen Lymphknoten, sowie der Beurteilung der intrathorakalen Situation durch den Operateur. a) Prognose aller Patienten unabhängig von der Therapie; b) Prognose der operierten Patienten.

Prognose des Bronchialkarzinoms (1. 10. 84–30. 6. 90) (n = 3778; stage X : n = 45)

Stadium	n	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	MÜLZ (in Monaten)
I	511	78%	51%	37%	37
II	377	66%	32%	24%	17
IIIa	839	53%	22%	14%	12
IIIb	881	36%	9%	6%	7
IV	1170	22%	5%	2%	4

Prognose des Bronchialkarzinoms (prospektive Analyse der 1404 Patienten mit chirurgischer Therapie der Thoraxklinik HD-Rohrbach von 10/1984 bis 6/1990 (Stichtag der Auswertung: 30. 6. 1992)

Pathologische TNM-Stadien (n = 1243), (ohne Stadium IV n = 161)

p-Stadium	n	Überlebenschancen in %			MÜLZ (in Monaten)
		1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	
I	439	85	67	57	n.d.
II	256	76	44	34	29
IIIA	351	62	33	17	18
IIIB	197	44	14	7	10

Tabelle 2. Verhältnis der einzelnen operativen Eingriffe beim Bronchialkarzinom. (Kollektiv aus 1404 operierter Patienten im Zeitraum 1. 10. 1984–30. 6. 1990)

Eingriffsart	N	%
anatomische Segmentresektion	196	14
Lobektomie/Bilobektomie	940	67
Pneumonektomie	226	16
Probethorakotomie	42	3
gesamt	1404	100

Hierdurch wird neben der sogenannten Radikalität (R_0), ein ganz wesentlicher prognostischer Faktor für den Patienten, gleichzeitig das Tumorstadium exakt erfaßt (Abb. 5). Ebenso ist damit die adjuvante Therapieplanung möglich. Die differenzierte Technik für die Lymphadenektomie werden in Abb. 6a und b aufgezeigt.

Die organsparenden Techniken in der Chirurgie des Lungenkrebses ermöglichen es heute, mehr Patienten als früher einer Operation zuzuführen, die für die soliden Tumoren die einzige Heilchance darstellt. Resektionsbehandlungen bei über 80jäh-

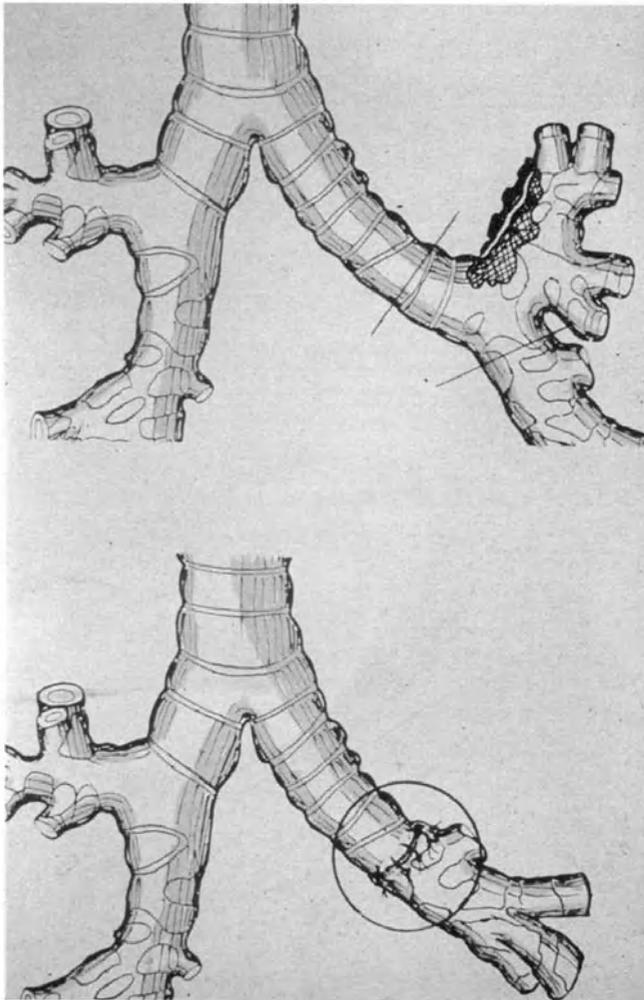


Abb. 4a. Tumoreinbruch an der Oberlappencarina links. Zur Umgehung der Pneumonektomie wird der Oberlappen mit Anteilen des Hauptbronchus entfernt und der Unterlappenstammbronchus an den Hauptbronchus anastomosiert

rigen Patienten sind keine Seltenheit. Durch die modernen Möglichkeiten der Intensivmedizin haben sie die gleichen Chancen wie jüngere Patienten.

Eine Sonderform der Tumorchirurgie stellt der ausgedehnte Befall der Brustwand (T_3) und des Mediastinums (T_4) dar, die bis vor wenigen Jahren technisch als inoperabel galten. Die technische Entwicklung im Zusammenhang mit den Möglichkeiten der Intensivmedizin (besondere postoperative Beatmung) macht es heute möglich, auch in extremer Ausdehnung eine Brustwand weitgehend durch moderne Kunststoffe zu ersetzen. Sogar der totale Brustbeineinsatz unter zusätzlicher Anwendung von Methylmetacrylat, einer Knochenersatzmasse, ist möglich geworden (Abb. 7a und b).

Große Substanzdefekte der Haut mit Brustwand, z. B. Totalnekrosen durch chronische Infektion oder Radioosteonekrose im Anschluß an eine Strahlenbehandlung

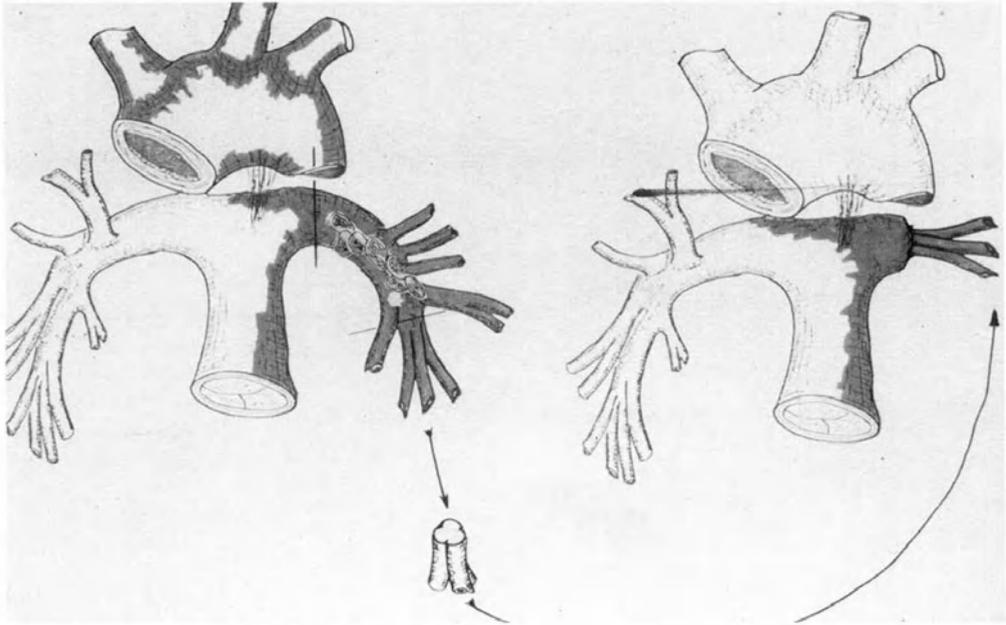


Abb. 4b. Analog zum Bronchus werden die Unterlappensegmentarterien mit einer gemeinsamen Basis an den Pulmonalhauptstamm anastomosiert

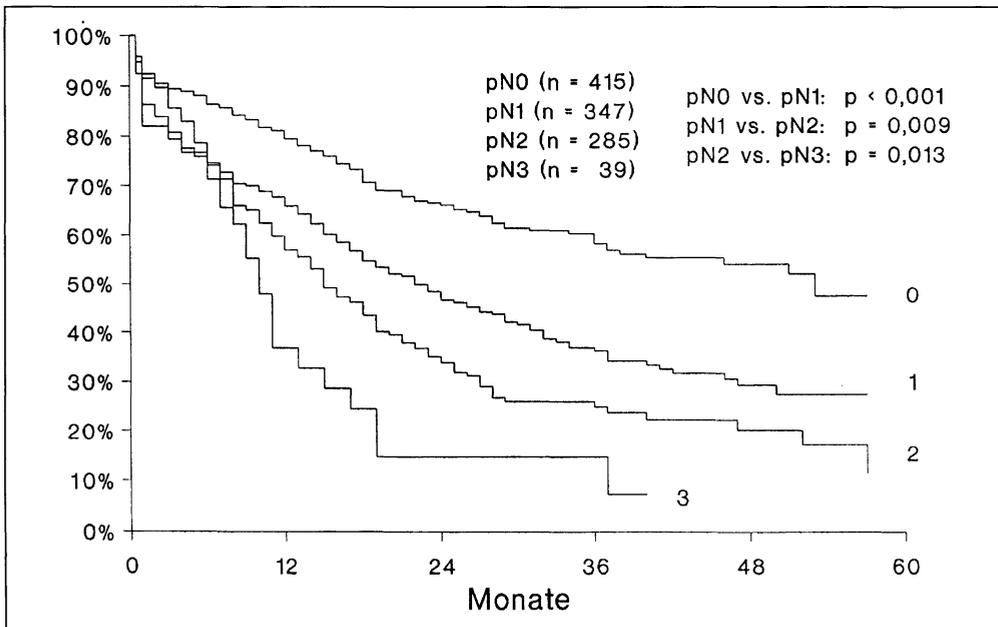


Abb. 5. Prognose der operierten Patienten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall (Kollektiv von 1086 operierten Patienten im Zeitraum vom 1. 10. 1984–31. 3. 1989). Noch vor 5–8 Jahren galt bei mediastinalem Lymphknotenbefall das Schicksal als negativ entschieden. Mit der radikalen Dissektionstechnik können auch bei Befall dieser Lymphknoten 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten von etwa 20% erzielt werden, was sich in Zukunft noch verbessern dürfte

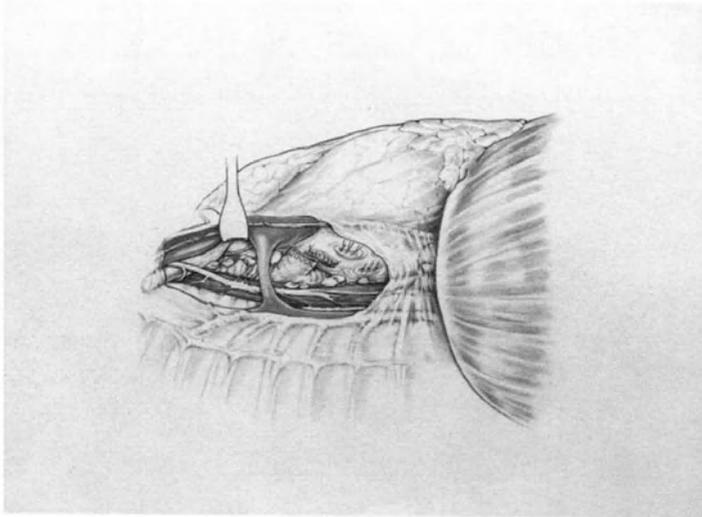


Abb. 6a. Zugangsweg von rechtslateral zur Lymphadenektomie der rechts und linksseitigen Lymphknoten im oberen und unteren Mediastinum. Situation nach Pneumonektomie rechts. Im oberen Mediastinum liegen nach Abdrängen der Vena cava superior die tracheobronchialen und paratrachealen Lymphknoten rechts und links zur Disektion frei. Am unteren Mediastinum sind die Lymphknoten vom rechten und linken Hauptbronchus reseziert einschließlich der Bifurkation. Die paraösophagealen Lymphknoten und die Lymphknotenkette des Ligamentum pulmonale liegt zur Disektion frei

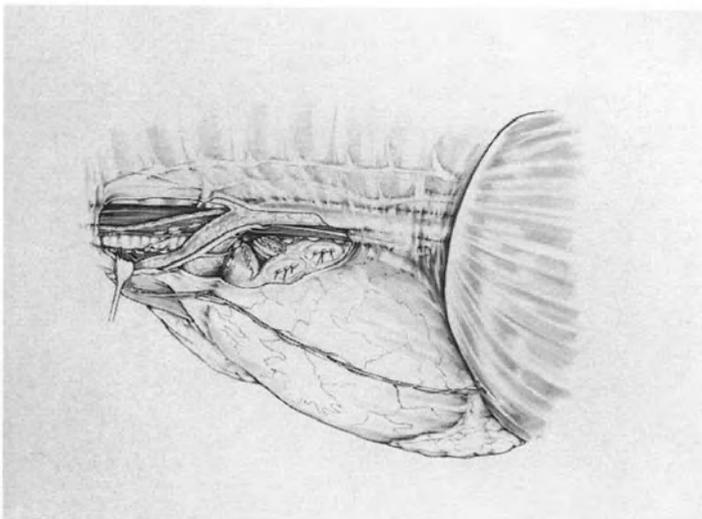


Abb. 6b. Zugangsweg von linkslateral zur Lymphadenektomie der links und rechtsseitigen Lymphknoten im oberen Mediastinum. Situation nach Pneumonektomie links. Zur Resektion liegen nach Durchtrennung des Ligamentum botalli, Mobilisation des Aortenbogens und Anschlingen der linken Arteria subclavia die subaortalen, die tracheobronchialen und paratrachealen Lymphknoten links und rechtsseitig frei

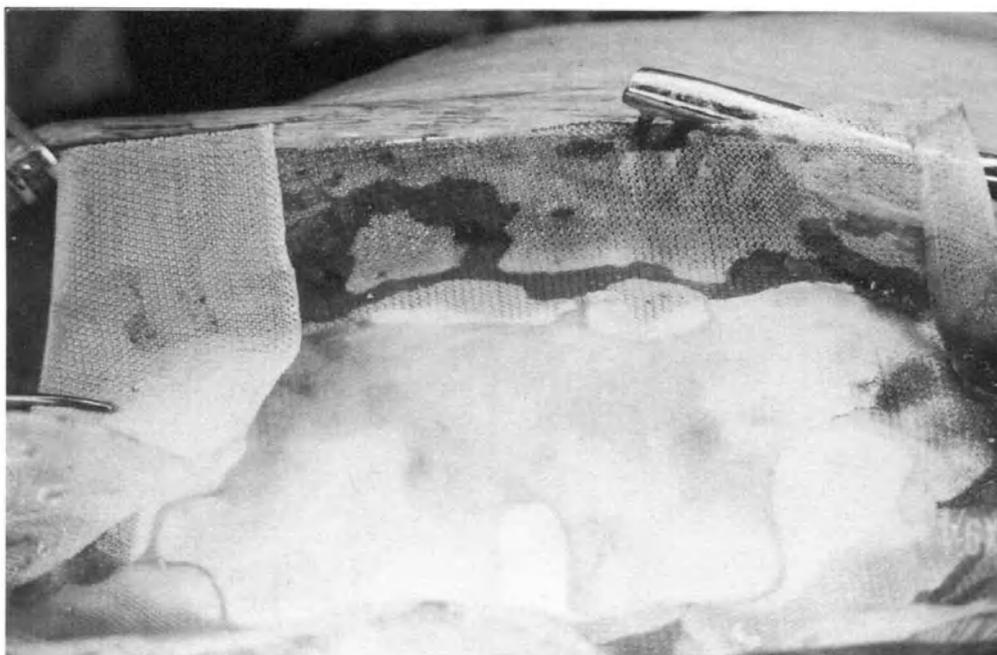


Abb. 7a/b. Totaler Sternumersatz. Die Defektdeckung erfolgt mit einer doppelten Schicht marlex mesh mit Zwischenlage von Methymetacrylat (Sandwich-Technik). Darüber wird Omentum majus gelegt

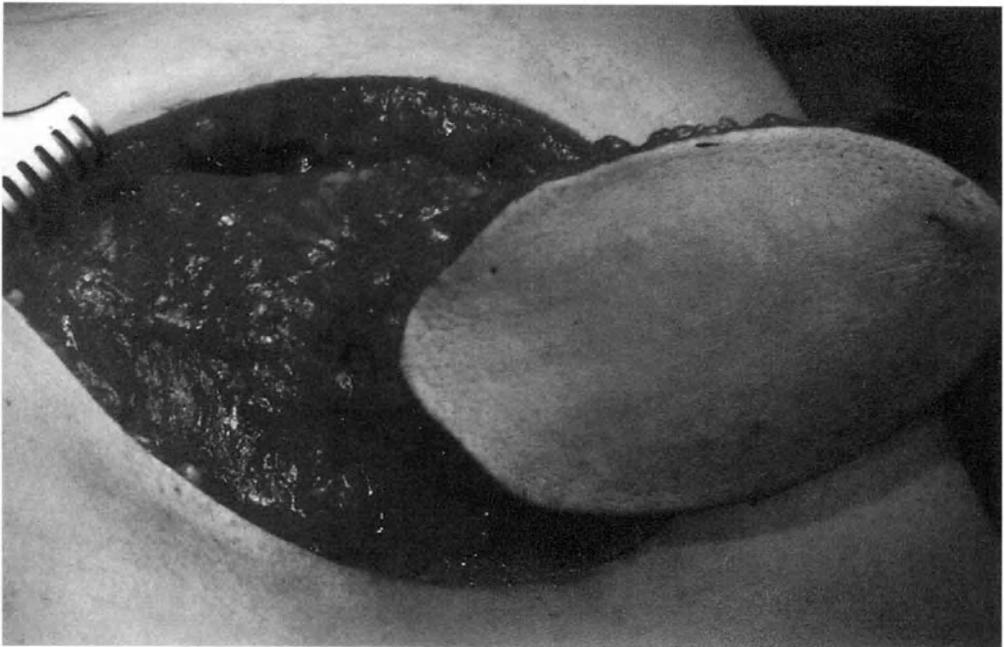


Abb. 8a/b. Großer Substanzdefekt der Haut nach Resektion einer Osteoradionekrose. Die Deckung des Defektes erfolgt mit einer sogenannten Inselhautlappenplastik

lassen sich kombiniert reseziern und sicher abdecken mit sogenannten Inselhautlappen (Abb. 8a und b).

Die Verwendung von Omentum majus hat sich zur sicheren Abgrenzung infektfährdeter Abschnitte, wie der großen Gefäße im Zentrum des Thorax (z. B. beim Verschuß großer Bronchusfisteln transperikardial über eine mediane Thorakotomie) bewährt.

In organübergreifenden Bereichen gehört die operative Entfernung des sogenannten Pancoast-Tumors, dem Einbruch über die Thoraxkuppe hinaus in den Arm-/Nervenplexus heute genauso zur Routine, wie die Resektion beim Übergreifen zentral sitzender Tumoren, T₄-Tumoren, auf die Vorhöfe des Herzens oder der großen Gefäße (wie Vena cava). Der Eingriff erfolgt gegebenenfalls unter Einsatz des extrakorporalen Kreislaufes (Abb. 9).

Die Chirurgie der Luftröhre muß bis zu einer Ausdehnung von 6 cm als Routinemaßnahme gelten, die durch die modernen Narkoseverfahren (High frequency jet ventilation) ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine möglich ist (Abb. 10).

Gegebenenfalls können ganze Bronchusabschnitte so gegeneinander verschoben werden, daß zusätzlicher Längengewinn möglich ist. Diese spezielle Chirurgie hat auch eine große Bedeutung in der Korrektur frühkindlicher Mißbildungen oder Folgen von Langzeitbeatmung (Abb. 11).

Die Versorgung des schweren Thoraxtraumas, einschließlich der möglichen Mehrfachverletzungen, verlangt eine gut organisierte interdisziplinäre Versorgung. Hierzu zählt die Indikation für die operative Stabilisierung von Brustwandabschnitten, wie aber auch die differenzierte thoraxchirurgische Diagnostik, z. B. zur frühzeitigen Erfassung von Trachea- und Bronchusrupturen, die ähnlich den broncho- und tracheoplastischen Maßnahmen (siehe oben), operativ versorgt werden.

Die Resektion auch doppelseitiger Lungenmetastasen gehört in das interdisziplinäre Konzept der Tumorbehandlung, besonders für Knochensarkome, Hodentumoren, Nierenkarzinome und Weichteilsarkome. Sie werden heute überwiegend von einer medianen oder transversalen Thorakotomie aus simultan, d. h. gleichzeitig operativ angegangen. Damit entfallen für den Patienten subjektive Belastungen aufeinanderfolgender Operationen.

Die Prognose ist entsprechend des Primärtumors unterschiedlich (Tab. 3). In den letzten Jahren wurde die Indikationsstellung der Metastasektomie durch den Einsatz laserchirurgischer Operationstechniken erweitert. Insbesondere ist es gelungen, mehr Metastasen sowie zentral gelegene Metastasen bei maximalem Parenchymerhalt zu reseziern.

Mediastinale Tumoren des vorderen Mediastinums, also vorwiegend der Thymusloge, werden heute ebenfalls überwiegend durch eine mediane Thorakotomie entfernt. Von diesem Zugang aus hat sich die Chirurgie an der oberen Hohlvene (partielle Resektion, Ersatz durch Interponate) auch in Kombination mit lungenverkleinernden Eingriffen bewährt.

Bei den bösartigen Pleuraerkrankungen stellt die chirurgische Therapie des vorwiegend asbestinduzierten malignen Pleuratumors (Pleuramesotheliom) eine wichtige Herausforderung an den Thoraxchirurgen dar. Es gilt abzuwägen zwischen der einfachen Tumordekortikation oder der radikalen Operation (Pleuropneumonektomie unter Mitnahme des tumorseitigen Herzbeutels, des Zwerchfells über eine zusätzliche Thorakotomie und zusätzliche Thorakolaparotomie) (Abb. 12).

Wichtig sind schließlich die Kenntnisse der Palliation bei inoperablen Tumoren: z. B. bei Tumorverlegung der Trachea und Bifurkation (endoskopische Chirurgie, innere Schienung durch verschiedenartige Stents).

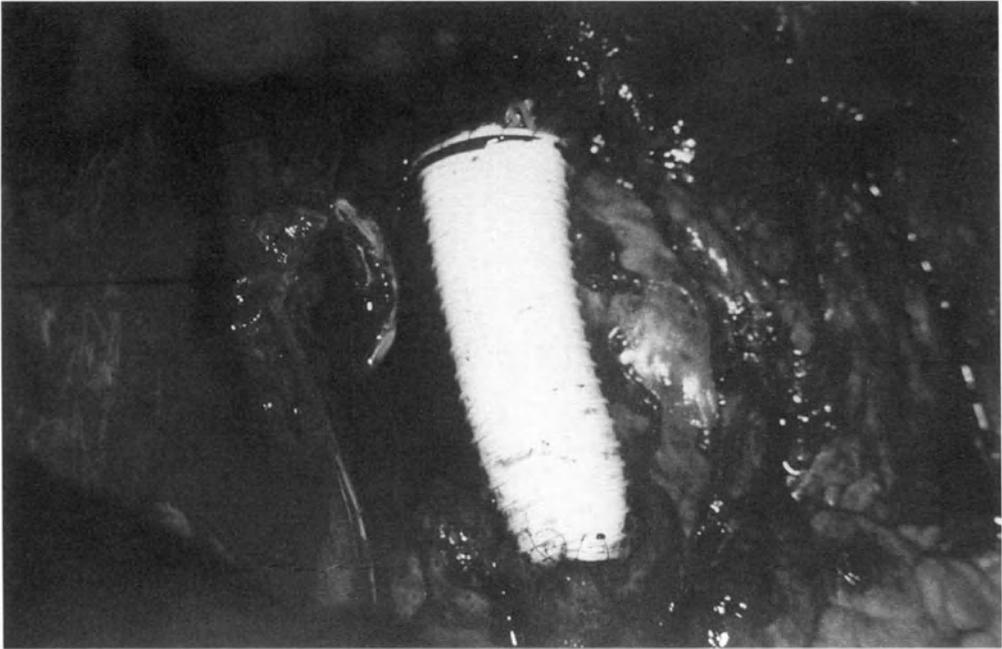


Abb. 9. Venöser Gefäßersatz durch weitlumige ringverstärkte PTFE-Prothese in Vena cava superior Position zwischen venösem Konfluens und rechtem Herzohr



Abb. 10. Resektion eines Lungenflügels mit der Bifurkation und Reanastomosierung des gegenseitigen Hauptbronchus an die distale Trachea. Zur Gewährleistung einer optimalen Beatmung während der Anastomosennaht kommt die High-frequency-jet-Ventilation zum Einsatz

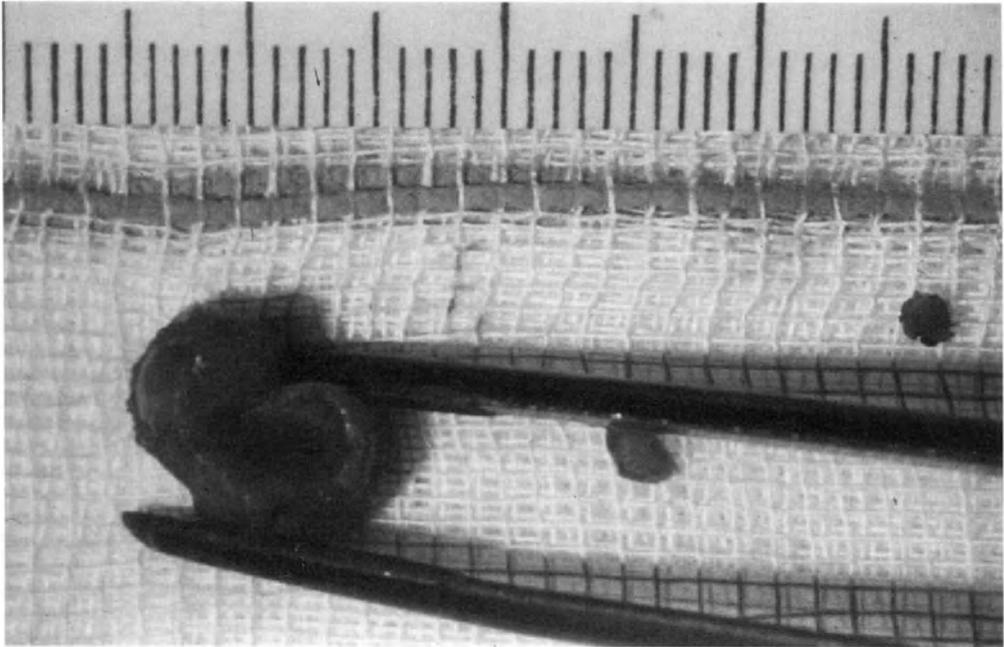


Abb. 11. Tracheateilresektat einer kindlichen malazischen Trachealstenose nach Langzeitbeatmung

Tabelle 3. 5-Jahresüberlebenszeiten nach Resektion ein oder mehrerer pulmonaler Metastasen in Abhängigkeit vom Primärtumor

	5-Jahres- Überlebenszeit (%)	mediane Überlebenszeit (Tage)
Mammacarcinome	33	914
Hodencarcinome	60	n.d.
Hypernephrome	38	823
Melanome	*	347
colorektale Karzinome	19	726
Osteosarkome	22	547
Weichteilsarkom	21	395

* 3-Jahres-Überlebenszeit 15%

Ganz aktuell sind Entwicklungen der Entfernung von Tumoren des inneren Brustkorbs mit Hilfe der Thorakoskopie ohne breite Eröffnung des Thorax. Die breite Freilegung des Thorax stellt eine erhebliche Schmerzbelastung mit allen Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf dar. Mißverständlicherweise wird diese Chirurgie auch als sogenannte minimal-invasive Operation bezeichnet. Dieser Terminus führt sowohl beim Operateur als auch beim Patienten zur Verknennung der technischen Schwierigkeiten und der Komplikationsmöglichkeiten. Nicht vorgenommen werden sollten sie bei bösartigen Tumoren, da hierbei die Gefahr der Tumorzellverschleppung besteht, außerdem gibt es noch keinen Ansatz, die so

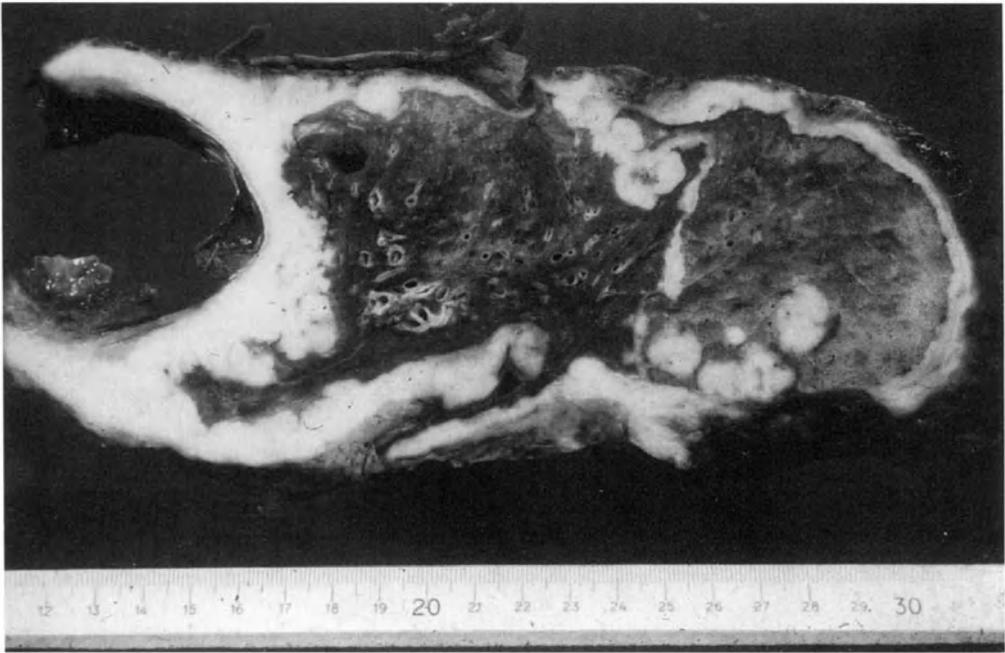


Abb. 12. Operationspräparat nach Pleuropneumonektomie mit En-bloc-Resektion des gleichseitigen Diaphragmas und Herzbeutels

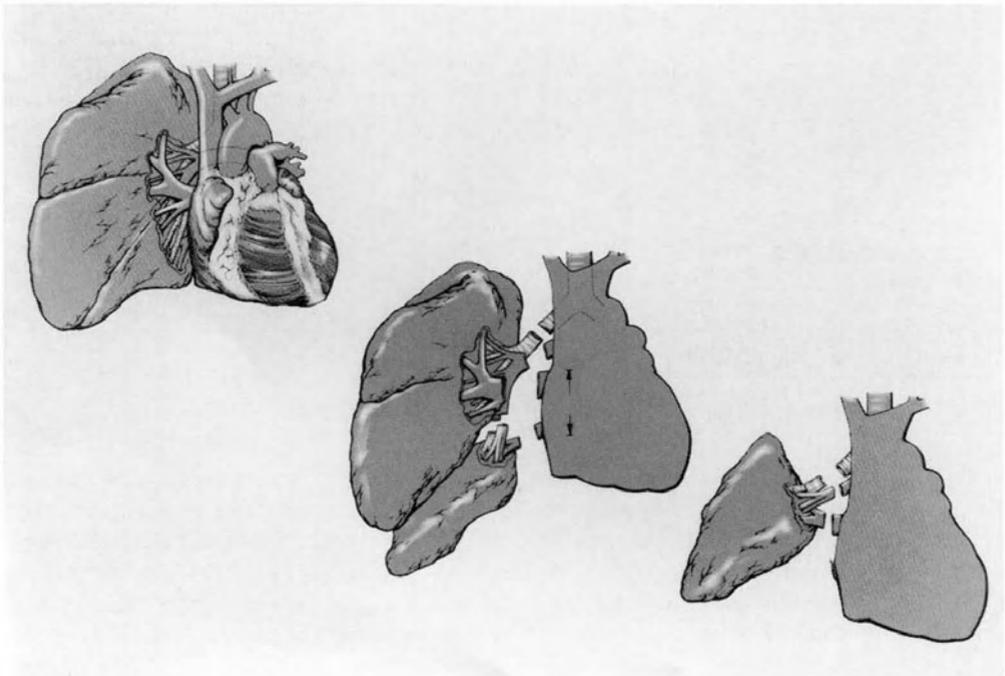


Abb. 13. Lungenflügelentfernung und Trennung des erkrankten Ober- und Mittellappens vom Unterlappen. Der Unterlappen wird an die Stelle des Oberlappens reimplantiert

wichtige Entfernung der mediastinalen Lymphknoten simultan mit dem Primärtumor vorzunehmen. Wie so oft werden neue Verfahren überschätzt.

Der nächste Schritt in der Weiterentwicklung thoraxchirurgischer Techniken dürfte die Lappentransplantation sein. Die technischen Ansätze hierfür ergeben sich wiederum in der Weiterentwicklung der onkologischen Chirurgie. Bei extrem schwierigen technischen Manipulationen und zusätzlich großen Tumoren und meist noch vorhandenen Anomalien sind die ersten Exkorporationen erfolgreich vorgenommen worden. Hierbei wird ein Lungenflügel entfernt und nach Trennung des erkrankten Lungenabschnittes in der Regel ein Lappen als sogenanntes Autotransplantat reimplantiert. Meist wird der erhaltene Unterlappen an die Stelle des Oberlappens implantiert (Abb. 13). Die Handhabung der exkorporierten Lunge unterscheidet sich in keiner Weise von der üblichen Standardlungenstransplantation. Zum Zeitpunkt dieser Publikation wurden am eigenen Zentrum 15 solcher Eingriffe mit gutem Erfolg vorgenommen.

Ganz wesentlich für eine Weiterentwicklung vorhandener chirurgischer Diagnostiken, insbesondere aber operativer Techniken, ist eine lückenlose Registrierung der Operationen sowie ihrer Komplikationen und Ergebnisse. Um zu klaren Aussagen und zu möglichen Korrekturen für die Zukunft zu kommen, ist dieses unter sogenannten prospektiven Gesichtspunkten zu fordern. Dies bedeutet eine im voraus festgelegte Datensammlung. Dieses ist in Heidelberg in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum Heidelberg-Mannheim (Deutsches Krebsforschungszentrum, Universität Heidelberg, Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg und Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach) in vorbildlicher Weise geregelt. Solche Datensammlungen und ihre Analysen erlauben jedoch nicht nur nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten eine Aussage, sondern sie sind auch gleichzeitig klares Statement für die Qualität der geleisteten chirurgischen Behandlung, was die Ergebnisse und Komplikationen anbelangt. Somit wird die gesetzlich geregelte Qualitätssicherung schon jetzt in vollem Umfang erfüllt. Mit diesen Datensammlungen ist neben dem automatisch registrierten, unterschiedlichen, sich summierenden technischen Ablauf einzelner Operationen auch darüber hinaus die genaue Kostenanalyse wichtig.

Anschrift der Verfasser

Prof. Dr. I. Vogt-Moykopf
Ärztlicher Direktor der Thoraxklinik
Thoraxchirurgische Abteilung
Amalienstraße 5
D-69126 Heidelberg-Rohrbach