

**KLINISCHE BETRACHTUNG DER
HYPERTHERMEN INTRATHORAKALEN CHEMOTHERAPIEPERFUSION (HITHOC)
BEI VERSCHIEDENEN THORAKALEN ERKRANKUNGEN**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Daniela Gündel
geboren am 01.10.1994 in Erlangen

Gutachter

1. PD Dr. Matthias Steinert, Jena
2. PD Dr. Falk Rauchfuß, Jena
3. PD Dr. Michael Ried, Regensburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.07.2018

Tag des 3. Staatsexamens: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
1.1	Einteilung der Erkrankungen	7
1.1.1	Malignes Pleuramesotheliom (MPM)	7
1.1.2	Thymom und Thymuskarzinom	11
1.1.3	Sarkom	13
1.1.4	Bronchialkarzinom	16
1.2	(Histo-)pathologie der Erkrankungen	21
1.2.1	Malignes Pleuramesotheliom (MPM)	21
1.2.2	Thymom und Thymuskarzinom	25
1.2.3	Sarkom	29
1.2.4	Bronchialkarzinom	31
1.3	Operative Verfahren	41
1.3.1	Extrapleurale Pneumonektomie (EPP)	41
1.3.2	Pleurektomie / Dekortikation (P/D)	46
1.3.3	Vergleich der beiden Methoden	47
1.4	Hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC)	49
1.5	Antineoplastische Substanzen	54
2.	Ziele der Arbeit	59
3.	Material / Methoden	60
3.1	Sammlung der Daten	60
3.2	Präoperative Untersuchungen	60
3.3	Operative Vorgehensweise am UKJ	61
3.4	Durchführung der HITHOC am UKJ	62
3.5	Follow-Up	63
3.6	Statistische Auswertung	63
4.	Ergebnisse	64

4.1	Patientenkollektiv	64
4.2	Operative Verfahren	65
4.3	Durchführung der HITHOC	66
4.4	Postoperativer Verlauf.....	67
4.4.1	Mortalität.....	67
4.4.2	Morbidität.....	68
4.4.3	Vergleich der operativen Methoden.....	69
4.5	Zusammenfassung der Daten.....	69
5.	Diskussion	71
6.	Schlussfolgerung	85
7.	Literaturverzeichnis.....	86
8.	Anhang	90

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AAH	Atypische Adenomatöse Hyperplasie
ADC	Adenokarzinom
AIS	Adenocarcinoma in situ
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATS	American Thoracic Surgery
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BAC	Bronchioalveoläres Karzinom
°C	Grad Celsius
CD	Cluster of Differentiation
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CK	Zytokeratin
CPR	kardiopulmonale Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie; Chemotherapie
D	Tage
DGT	Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie
EMA	anti-Epithelial Membrane Antigen-Antikörper
e-P/D	erweiterte Pleurektomie / Dekortikation
EPP	Extrapleurale Pneumonektomie
ERS	European Respiratory Society
¹⁸ F-FDG	Fluor-18-Fluordesoxyglucose
G	Grading (Tumor-Klassifikationssystem)
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HEA	Humanes Erythrozyten-Antigen
HITHOC	Hypertherme Intrathorakale Chemotherapieperfusion
HTC	Herz-Thorax-Chirurgie
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICR	Intercostalraum
ICH	Immunhistochemie
IL-2	Interleukin-2
IMA	Invasiv Muzinöses Adenokarzinom

IMC	Intermediate Care (Station)
IST	Intensivstation
J	Jahre
KOF	Körperoberfläche
Koll.	Kollegium
LPA	Lepidisch Prädominantes Adenokarzinom
M	Monate; männlich
MIA	Minimalinvasives Adenokarzinom
MIB-1	Molecular Immunology Borstel 1
MPM	Malignes Pleuramesotheliom
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
N	Anzahl der Merkmalsausprägungen
NaCl	Natriumchlorid
NF	Neurofilament
NH ₃	Ammoniak
NLR	Neutrophile to Lymphocyte Ratio
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
OP	Operation
Pat.Nr.	Patientennummer
PAS-Färbung	Periodic Acid Schiff-Färbung
P/D	Pleurektomie / Dekortikation
PDS 3-0	Polydioxanon (Faden mit Angabe der Fadenstärke)
PET	Positronenemissionstomographie
PIPAC	Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy
PTFE	Polytetrafluorethylen
R	Residualtumor (Tumor-Klassifikationssystem)
Re-OP	Revisionsoperation
RT	Radiotherapie
SOP	Standard Operating Procedure
STAS	Spreading Through Alveolar Spaces
TBNA	Transbronchiale Nadelaspiration
TdT	Terminale Desoxyribonukleotidyltransferase
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha

TNM	Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall, Metastasierung (Tumor-Klassifikationssystem)
TTF1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UK	Universitätsklinikum
UKJ	Universitätsklinikum Jena
u.U.	unter Umständen
VATS	Video Assisted Thoracoscopic Surgery
vs.	Versus
W	Weiblich
WHO	World Health Organisation
Xnn	Vergrößerungsfaktor nn

Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Heterogenität thorakaler maligner Erkrankungen, welche vor allem reflektiert werden durch Tumoren mit enormem Seltenheitswert. Davon betroffen sind das Maligne Pleuramesotheliom, das Thymom bzw. Thymuskarzinom, das Sarkom und die isolierte Pleurakarzinose. Eine Einordnung dieser Entitäten in den klinischen Alltag gestaltet sich äußerst schwierig. Da diese Tumoren eine solche Seltenheit aufweisen, sind sie in Diagnostik- und Therapiemodalitäten nicht allzu bekannt. Umso mehr ist es die Aufgabe der Thoraxchirurgie, eine gewisse Basis für die Diagnose und Therapie dieser seltenen Erkrankungen zu erzeugen. Es kann eine umfassende Diagnostik, auch mittels FDG-PET, onkologische Sicherheit erzeugen. Eine weitere molekulare Aufarbeitung mit neuen diagnostischen Möglichkeiten, vor allem bezüglich des Markers Ki67 ist wünschenswert. Dieser stellte sich laut aktueller Literatur als zuverlässiger prognostischer Marker in der Diagnostik des epithelialen MPM heraus. (Ghanim et al. 2015)

Hinsichtlich Durchführung und Nutzen der Hyperthermen Intrathorakalen Chemotherapieperfusion (HITHOC) herrscht in der Literatur weiter Dissens. Die von Sugarbaker et al. 1999 gezeigten Daten betonen allerdings den Nutzen der HITHOC und deren Beitrag zu einer höheren Sicherheit in der Behandlung der oben genannten Tumorentitäten. (Sugarbaker et al. 1999)

Am Universitätsklinikum Jena wurden von 11/2014 bis einschließlich 7/2017 20 HITHOCs durchgeführt. Bei einer Subsummierung der erhobenen Daten ergaben sich mit einer Gesamtsterblichkeit von 40% und einer postoperativen Mortalität von 15% Daten, die auch in der aktuellen Literatur ausgewiesen werden. (Richards et al. 2006) Am Ende der Studienperiode (8/2017) zeigte sich bei einem durchschnittlichen Follow-Up von 21,4 Monaten ein mittleres Überleben von 14,1 Monaten. Die 12 lebenden Patienten zeigen auch in dieser Arbeit den Nutzen des HITHOC-Verfahrens. Für einen entsprechenden Erfolg sind flankierende sichernde Maßnahmen mit Nutzung aller gegebenen thoraxchirurgischen Möglichkeiten nötig (Stapler, Diodenlaser, bipolare Schere). Frühe postoperative Komplikationen zeigten sich in moderatem Umfang: Ein Patient erlitt ein ARDS, bei einem weiteren Patienten kam es zu einer Intoxikation nach Aspiration von Perfusionsflüssigkeit und ein dritter verstarb im Multiorganversagen.

Des Weiteren sollte eine deutschlandweite Studie zur Evaluierung des Krankengutes sowie von Dosierung des Perfusats, Perfusionszeit und -temperatur der HITHOC unter Beachtung des Zytostatikums für die betroffenen Entitäten durchgeführt werden. Die vorgelegte Arbeit weist dazu auf die entscheidenden Grundlagen sowie Literatur hin.

1. Einleitung

1.1 Einteilung der Erkrankungen

1.1.1 Malignes Pleuramesotheliom (MPM)

Haupttrisikofaktor für das Maligne Pleuramesotheliom ist die Asbestexposition. Die Inzidenz ist dabei abhängig von Dauer und Stärke der Exposition sowie der Asbestart.

Der Tumor befällt zunächst die Pleura parietalis und breitet sich anschließend über Lunge und Perikard aus. Man unterscheidet 3 histologische Typen des MPM, wobei die Differenzierung entscheidend für Behandlungsplan und Prognose ist: Den epithelialen, gemischten und sarkomatösen Typ, ersterer mit der besten, letzterer mit der schlechtesten Prognose. Ebenfalls Prognose-limitierend ist das Vorliegen von Metastasen, welche für dieses Krankheitsbild jedoch eher untypisch sind. Die Symptomatik ist eher unspezifisch und geprägt von Pleuraergüssen sowie Husten und Dyspnoe. Im weiteren Krankheitsverlauf ergeben sich Symptome entsprechend dem verdrängenden und infiltrierenden Wachstum des Tumors. Bei dieser Tumorentität besteht bereits in den Frühstadien ein ausgeprägtes Tumorwachstum. Des Weiteren muss beachtet werden, dass trotz makroskopisch klarer Abgrenzung des Tumors vom Lungengewebe in über 50% der Fälle eine mikroskopische Infiltration der Lunge vorliegt. (Drings und Vogt 1998)

Die primäre Diagnostik wird mittels Röntgen-Thorax und Sonographie durchgeführt. Hauptbefund ist dabei meist der Pleuraerguss. Des Weiteren können auf der Röntgenaufnahme manchmal eine Pleuraschwarte oder auch Atelektasen sowie Verdrängung der Lunge als Folge des Tumorwachstums erkannt werden. Bei Vorhandensein eines Pleuraergusses kann die Punktion der Flüssigkeit zur zytologischen und histologischen Abklärung erfolgen. Die Thorakoskopie inklusive Pleurabiopsie erlaubt in den meisten Fällen eine Diagnose mit einer Sensitivität von 98%. Falls nötig, können immunhistochemische Tests zur weiteren Differenzierung und Prognostik angeschlossen werden (Ki67, siehe Kapitel 1.2.1). Des Weiteren wird ein CT-Thorax des Patienten veranlasst, um die für die Therapie wichtige Ausdehnung und Wachstumsform des Tumors abzuklären (siehe Abb. 1). Für die genauere Diagnostik ist ein PET-CT notwendig (siehe Abb. 2 und Abb. 3). (Becker et al. 2002) Die von Schaarschmidt et al. 2016 durchgeführte Studie betont noch einmal die Wertigkeit des ¹⁸F-FDG PET-CT in der Diagnostik des MPM. So konnten bei allen Patienten, welche mit dieser Methode untersucht wurden, sämtliche Läsionen detektiert sowie ein korrektes TNM- Staging des Tumors erreicht werden. (Schaarschmidt et al. 2016)

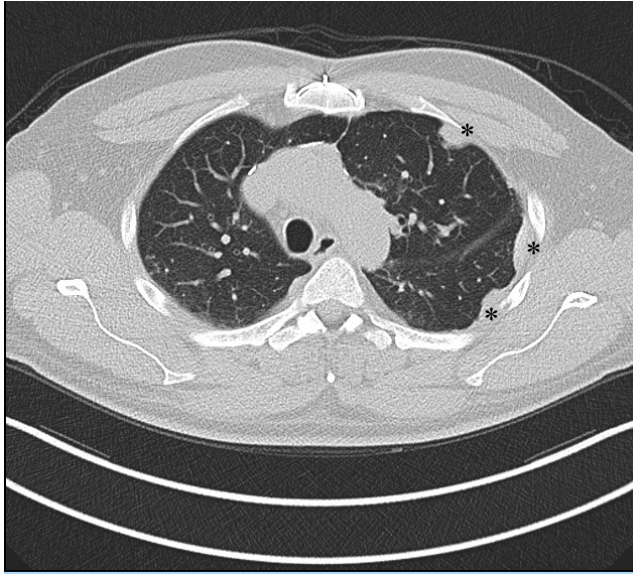


Abb. 1: CT-Thorax; trifokale Lokalrezidive des bekannten MPM linker Hemithorax (*)

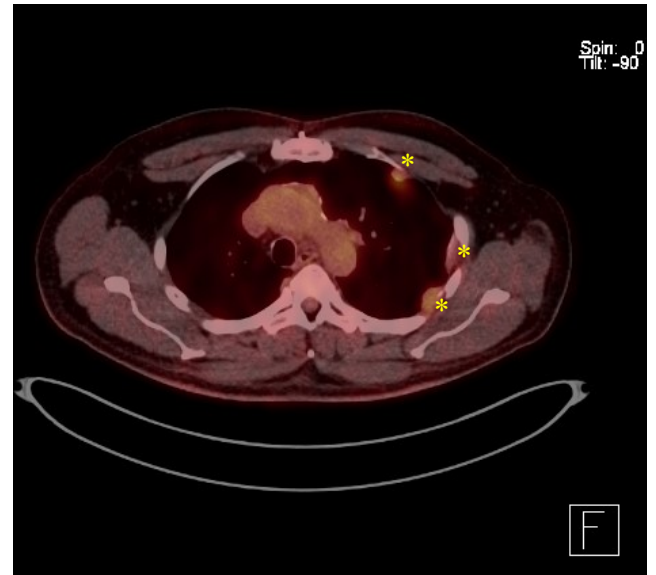


Abb. 2: PET-CT Thorax; trifokale Lokalrezidive des bekannten MPM linker Hemithorax (*)

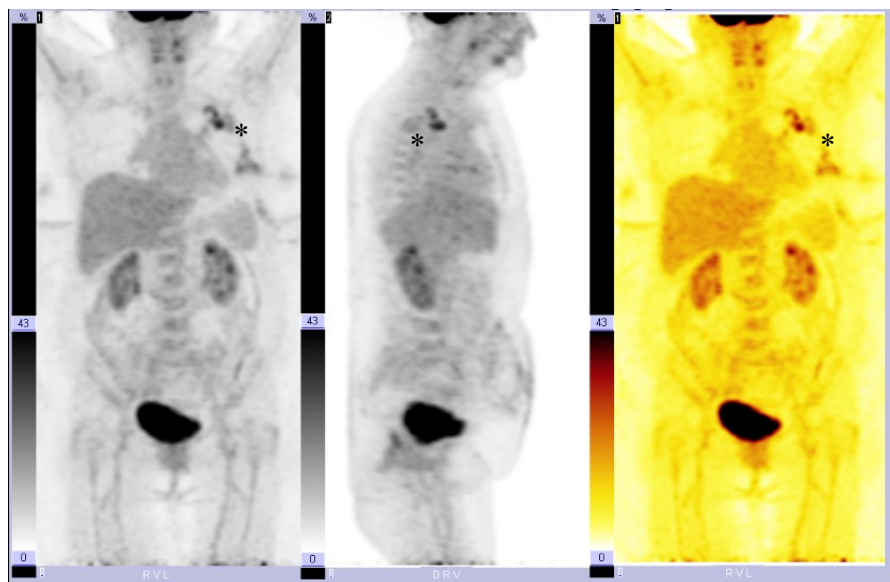


Abb. 3: PET-CT Ganzkörper-Übersichtsscan; trifokale Läsion im linken Hemithorax (*)

Für das MPM kommen 3 therapeutische Ansätze in Frage:

1. Ein rein palliativer Eingriff ist die thorakoskopische Pleurodese. Im Zuge der oben beschriebenen diagnostischen Thorakoskopie wird bei diesem Verfahren eine zusätzliche Verödung der Pleuraspalte durchgeführt, um den rezidivierenden Pleuraergüssen vorzubeugen. Der Eingriff wird unter Narkose sowie in Jena als (uniportale) VATS durchgeführt.
2. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, eine P/D oder EPP (siehe Kapitel 1.3) durchzuführen. Aufgrund des breiten Spektrums an postoperativen Komplikationen ist gerade bei diesen

Operationen eine strenge intensivmedizinische Überwachung sowie interdisziplinäre Entscheidung erforderlich.

3. Nichtoperative Verfahren wie Strahlen- und Chemotherapie dienen lediglich der palliativen Behandlung des Tumors. Bei der Bestrahlung ist darauf zu achten, dass im Falle einer stattgehabten Pleurapunktion die Thorakozentese-Narben mit bestrahlt werden. (Becker et al. 2002)

Wie aus Tabelle Tab. 1 ersichtlich, kann man mit chemotherapeutischer Monotherapie kaum bessere Überlebensraten erzielen als ganz ohne Behandlung. Kombinations-Chemotherapien zeigen nur leicht erhöhte Überlebensraten. Im Gegensatz dazu können mit operativem Vorgehen sowie mit multimodalen Therapieansätzen deutlich verlängerte Überlebenszeiten erreicht werden. Des Weiteren ist die direkte intrapleurale Applikation des Medikaments ein Ansatz, welcher die Überlebenschance der Patienten deutlich steigert. Zwar geht auch das HITHOC-Verfahren in Kombination mit operativer Intervention mit erhöhter Überlebensrate einher, allerdings hat es laut dieser Tabelle mit einem mittleren Überleben von 13 bzw. 13,1 Monaten immer noch eine schlechtere Überlebensrate als multimodale Therapie oder intrapleurale Applikation des Zytostatikums. (Hofmann und Wiebe 2010) Im Zuge dieser Arbeit sollen die dafür verantwortlichen Faktoren erörtert und das Verfahren so weit modifiziert werden, dass im besten Falle durch die HITHOC ein Überlebensvorteil für den Patienten entsteht.

Tab. 1 Überleben der Patienten mit Pleuramesotheliom in Abhängigkeit von der Art der Therapie (Hofmann und Wiebe 2010, S.560)

Therapie	Mittleres Überleben [M]	
Unbehandelt	<7	
Systemische Therapie		
Monochemotherapie	Cisplatin	8,8-9,3
	Doxorubicin	7,5-14
Kombinationschemotherapie	Cisplatin + Permetrexed	12,1
	Cisplatin + Raltitrexed	11,8
Intrapleurale Applikation	Interferon	15,5
	IL-2	15-15,6
Operation	EPP	10-13
	P/D	11-16
Multimodale Therapien	EPP + CT + RT	19-21
	P/D + CT + RT	15,6
Operation + HITHOC	P/D + Cisplatin HITHOC	13
	EPP + Cisplatin HITHOC	13,1

Abkürzungen: M = Monate, IL-2 = Interleukin 2, EPP = extrapleurale Pneumonektomie, P/D = Pleurektomie / Dekortikation, CT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, HITHOC = Hypertherme Intrathorakale Chemotherapieperfusion

Sugarbaker et al. haben in diesem Bereich mit einer Studie über die Behandlung des MPM den Grundstein für die multimodale MPM-Therapie gelegt. Von 1980 bis 1997 wurden 183 Patienten einer EPP mit anschließender adjuvanter Chemo- und Radiotherapie sowie einem im Mittel 13-monatigen Follow-Up unterzogen. Die perioperative Mortalitätsrate betrug 3,8%. Es ergaben sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 38% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 15%. Dabei stellte sich heraus, dass Patienten mit folgenden 3 Faktoren mit einer besseren Überlebensrate verbunden waren:

1. epithelialer Zelltyp
2. R0-Resektion
3. keine extrapleurale Lymphknotenmetastasierung (Sugarbaker et al. 1999)

Nakas und Waller knüpften mit ihrer im Jahr 2014 erschienenen Publikation an die Arbeit Sugarbakers an. Zusätzlich zum epithelialen Zelltyp und dem negativen Lymphknotenstatus identifizierten sie die folgenden Faktoren als prognostisch positiv (definiert als Überleben >24M):

4. Alter bei OP unter 60 Jahre
5. Verabreichung von Chemotherapie (neoadjuvant / adjuvant / palliativ)

Schlussfolgernd lässt sich also feststellen, dass gerade bei aggressivem operativem Vorgehen (EPP oder e-P/D, siehe Kapitel 1.3) akkurate präoperative histologische Diagnostik sowie Lymphknoten-Staging unerlässlich sind. Mit diesem Vorgehen erhielt die Arbeitsgruppe ein medianes Überleben von 18,2 Monaten sowie einen Patientenanteil von 30,6% mit einem Überleben von über 24 Monaten. (Nakas und Waller 2014)

Sharkey et al. betrachteten in ihrer multivariablen Analyse den Risikofaktor Alter bei MPM-Patienten, welche eine radikale operative Therapie (e-P/D, siehe Kapitel 1.3) erhielten. Da sich bei Krankenhaus-Aufenthaltsdauer, Mortalität sowie Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied in den beiden Vergleichsgruppen (≥ 70 J vs. < 70 J) zeigte, erkannten sie das Alter nicht als isolierten Risikofaktor und somit auch nicht als prinzipielles Ausschlusskriterium für die e-P/D an. Allerdings war in der älteren Gruppe öfter eine postoperative Intensivpflege von Nöten (16,7% vs. 6,2%), (neo-)adjuvante Chemotherapie konnte seltener durchgeführt werden als in der jüngeren Patientengruppe (neoadjuvant: 11,0% vs. 21,2%, adjuvant: 29,3% vs. 45,5%). Des Weiteren zeigte sich in der älteren Gruppe ein deutlich kürzeres medianes Überleben bei positivem Lymphknotenstatus (9,1M vs. 13,0M) und nicht-epitheliale Zelltyp (3,8M vs. 6,7M). Die Komplikation Vorhofflimmern trat in der Gruppe der älteren Patienten häufiger auf als in der

Gruppe der jüngeren Patienten (24,4% vs. 14,4%). Dies lässt folgern, dass das Alter durch die fehlende adjuvante Therapie sowie den nötigen postoperativen ITS-Aufenthalt indirekt als Risikofaktor anzusehen ist, welcher bei Operationsplanung eine noch präzisere Evaluation des Lymphknotenstatus sowie eine zusätzliche Beurteilung der Patiententauglichkeit für Chemotherapie notwendig macht. (Sharkey et al. 2017)

Nach stattgehabter Asbestexposition entsteht das MPM mit einer Latenz von mindestens 30 Jahren. Die trotz aller Bemühungen relativ geringen Überlebensraten ergeben sich aus der Tatsache, dass der Tumor in den meisten Fällen erst in einem sehr späten Entwicklungsstadium diagnostiziert wird. (Becker et al. 2002)

Durch Asbest verursachte MPM sind in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt und müssen deshalb zwingend als Versicherungsfall angezeigt werden.

1.1.2 Thymom und Thymuskarzinom

Der Thymus besteht aus einer Vielzahl an Zelltypen, aus welchen sich Tumoren entwickeln können. Diese Arbeit beschränkt sich auf die epithelialen Tumoren, also die Thymome und Thymuskarzinome. (Becker et al. 2002) Diese Gruppe von Tumoren findet sich entsprechend der anatomischen Lage des Thymus zumeist im vorderen Mediastinum. (Drings und Vogt 1998)

Ein Großteil der Thymus-Tumoren ist asymptomatisch und die Diagnose deshalb oftmals ein Zufallsbefund. In manchen Fällen kann es jedoch zu einer B-Symptomatik in Form von Druck- und Enge-Gefühl im Brustkorb, Schmerzen, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit kommen. Des Weiteren sind Beschwerden aufgrund von Kompression, Verdrängung und Infiltration der umliegenden Strukturen durch den Tumor sowie endokrine Funktionsstörungen möglich.

Am Anfang der Diagnosekette steht die Röntgen-Thoraxaufnahme in 2 Ebenen, um Lokalisation, Größe, Form, Dichte und Wachstumstendenz zu beurteilen (siehe Abb. 4). Weiterhin kann mittels rotierender Bildverstärkerdurchleuchtung die Zwerchfellbeweglichkeit beurteilt werden, welche bei invasivem Tumorwachstum vermindert oder gar aufgehoben ist. Um sich ein genaueres Bild vom Tumor zu machen, wird ein CT, evtl. mit Dichtemessung und Kontrastmittelgabe, angeschlossen (siehe Abb. 5). Dies ist besonders für die Operationsplanung von Bedeutung. Ein weiteres bildgebendes Mittel stellt das MRT dar. Ein entscheidender Vorteil gegenüber der Computertomographie ist dabei die bessere Beurteilung einer eventuellen Gefäßwandinfiltration mittels (dreidimensionaler) Angiographie. Wegen erheblichem Aufwand und Kosten stellt es jedoch nur diagnostisches Mittel zweiter Wahl dar. Hat die nichtinvasive Diagnostik zu keinem

Ergebnis geführt und ist die histologische Tumorbeurteilung mit behandlungstechnischen Konsequenzen für den Patienten verknüpft, ist nun die invasive Untersuchung angezeigt. Sie beinhaltet Mediastinoskopie, Mediastinotomie oder Thorakoskopie. (Becker et al. 2002)

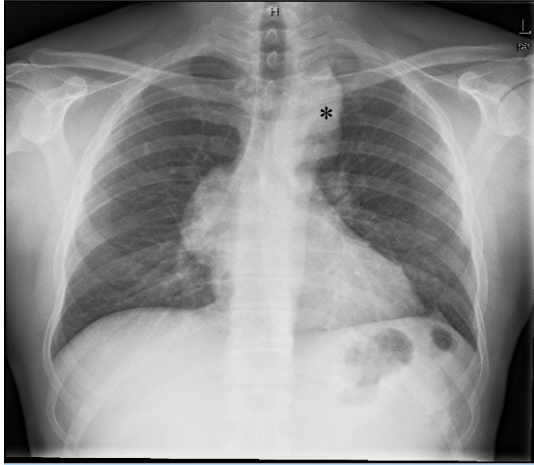


Abb. 4: Röntgen-Thorax p.a.; Thymuskarzinom linker Hemithorax (*); rechts verplumpfter Hilus ohne Pathologie

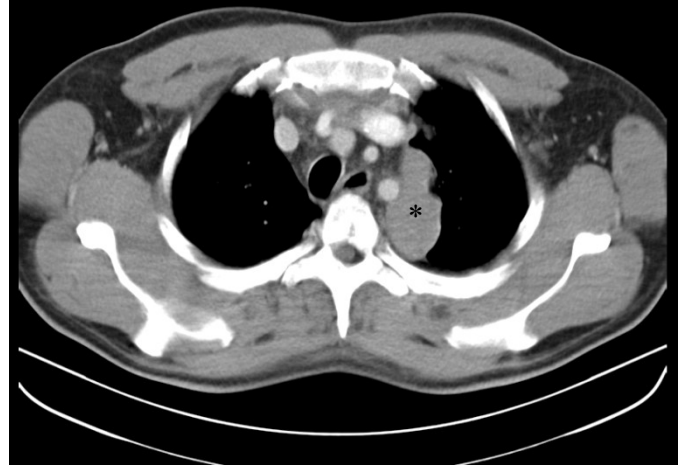


Abb. 5: CT-Thorax; Thymuskarzinom linker Hemithorax (*)

Ziel der operativen Therapie ist die R0-Resektion des Thymoms / Thymuskarzinoms. Dies ist nur möglich in Form einer kompletten Resektion im gesunden Gewebe. Es werden also der gesamte Fettkörper im vorderen Mediastinum sowie die unmittelbar benachbarten (infiltrierten) Strukturen entfernt. Evtl. muss mittels Schnellschnittuntersuchung überprüft werden, ob die Schnittländer frei von Tumorgewebe sind. Aufgrund dieses radikalen operativen Vorgehens kommt es häufig zu Komplikationen. Diese ergeben sich aus Verletzung der mediastinalen Strukturen. Postoperativ sind die schnellstmögliche Extubation sowie eine ausreichende Schmerzmedikation angezeigt. Des Weiteren sollte eine intensive Atemtherapie zur Vorbeugung pulmonaler Komplikationen und kardiale Überwachung erfolgen. (Becker et al. 2002) Für die Radiotherapie empfiehlt das Tumorzentrum Heidelberg / Mannheim: „Nach Möglichkeit sollte die postoperative Radiotherapie in einer Kombination von Photonenstrahlen und hochenergetischen Elektronen erfolgen. Das Zielvolumen muss das Mediastinum und die thorakalen Ausdehnungen des Tumors umfassen. [...]“ (Drings und Vogt 1998) Allerdings ist die aktuelle Studienlage bezüglich Indikation und Nutzen der (neoadjuvanten und adjuvanten) Radiotherapie bei Thymustumoren dürftig und eher inhomogen. In einigen Arbeiten ist beschrieben, dass Bestrahlung bei R0-resezierten Thymomen Stadium I und II sowie bei den WHO-Typen A, AB und B1 keinen Zusatznutzen bringt. Bei den häufig rezidivierenden Stadien III und IV hingegen sollte laut einiger Analysen eine multimodale Therapie inklusive Radiotherapie erfolgen, wobei die Studienlage dabei nicht eindeutig ist. (zur

Stadieneinteilung siehe Kapitel 1.2.2.) Jedoch sind sich alle Studien dahingehend einig, dass bei R2-resezierten Tumoren in jedem Fall eine Bestrahlung erfolgen sollte. (Grosch et al. 2016) Für die Chemotherapie sind Medikamente erster Wahl Cisplatin und Adriamycin. Die Dosierung ist dabei individuell abzustimmen. Es ist zu beachten, dass eine gesteigerte Dosis zwar keine Auswirkungen auf die Mortalität, aber durchaus Einfluss auf die Morbidität hat. Aus diversen Studien hat sich so eine Cisplatin-Standarddosierung von im Mittel 100mg/m² ergeben, welche bei der zusätzlichen Gabe von Adriamycin weiter herabgesetzt werden muss. Da es bei dieser Tumorentität häufig zu Rezidiven kommt, wird der Nachsorge eine besondere Bedeutung beigemessen. Die Empfehlung liegt bei 3-monatlichen Untersuchungen über 3 Jahre, anschließenden 6-monatlichen Untersuchungen bis Ende des 5. Jahres und danach jährlichen Untersuchungen, welche bis über das 10. Jahr andauern sollten. (Becker et al. 2002)

Die Prognose der Patienten ist abhängig vom Tumorstadium und in Zusammenhang damit auch davon, ob eine R0-Resektion durchgeführt werden konnte. Dies wird verdeutlicht durch die Arbeit von Blumberg et al. aus dem Jahr 1995. Im Zuge dieser Studie wurden 118 Thymome operativ entfernt. Bei 73% der Tumoren war eine komplette Resektion möglich. Bei Patienten mit stattgehabter R0-Resektion ergaben sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von immerhin 70%. Bei Patienten, bei denen keine R0-Resektion möglich war, wurden 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von nur 70% und 28% erzielt. Bei alleiniger Biopsie ohne Exstirpation des Tumors ergaben sich Überlebensraten von lediglich 38% und 29%. Bei 65% der Patienten kam es zu einem lokoregionalen Rezidiv. In dieser Gruppe war eine 5-Jahresüberlebensrate von 65% zu verzeichnen. In der rezidivfreien Patientenpopulation betrug diese Rate 90%. (Blumberg et al. 1995)

1.1.3 Sarkom

Für das Weichteilsarkom sind einige physikalische, chemische und mechanische Risikofaktoren bekannt. Trotzdem stellt diese Tumorentität nur ca. 1% der malignen Neoplasien dar. Gerade im Bereich von Lunge, Mediastinum und Thoraxwand kommen sie relativ selten vor. (Becker et al. 2002) So wird beispielsweise in der Literatur von 1930 bis 1995 über lediglich 221 Patienten mit primär pulmonalem Weichteilsarkom berichtet. (Drings und Vogt 1998)

Die Einteilung der Tumoren erfolgt anhand verschiedener Kriterien wie Morphologie und Herkunft. Entsprechend der großen Zahl an möglichen Ursprungsgeweben ergeben sich somit viele Tumoruntergruppen. Im Thoraxraum sind vor allem Lipo- und Angiosarkome sowie gemischte Sarkome von Bedeutung. All diese Untergruppen haben in der Regel gemeinsam, dass sie hämatogen metastasieren. Dies geschieht bei 90% der Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre

nach Diagnosestellung. Der häufigste Metastasierungsort ist die Lunge (70% der Metastasen). Außerdem ist problematisch, dass das Sarkom nicht mit eindeutigen Symptomen einhergeht. Kardinalsymptom ist die schmerzlose Schwellung, welche häufig Anlass für Fehldiagnosen ist.

Die primäre Diagnostik erfolgt in der Regel mit der Bildgebung. Dabei sollte das Augenmerk nicht nur auf den Primärtumor, sondern auch auf die Metastasen gelegt werden. Während Röntgen einen groben Überblick über den Tumor liefert, können mit Hilfe von CT (siehe Abb. 6 und Abb. 7) und MRT exaktere Diagnostik und somit auch Therapieplanung unternommen werden. Ein noch genaueres Bild können PET-CT Aufnahmen liefern (siehe Abb. 8 und Abb. 9). So ist die genaue Beurteilung von Lage, Ausdehnung, Infiltration und Metastasierung des Sarkoms möglich. (Becker et al. 2002) Die von Chen et al. 2017 durchgeführte Metaanalyse verdeutlicht die hohe Wertigkeit, die das ^{18}F -FDG PET-CT in der Diagnostik von Sarkomen hat. Anhand verschiedener Parameter kann somit eine frühe Diagnose gestellt sowie Staging und Monitoring vorgenommen werden. (Chen et al. 2017) Auch die Sonographie kann in ausgewählten Fällen (insbesondere bei kleinen Tumoren) sehr nützlich sein. Für die Beurteilung der Tumordurchblutung und der Lagebeziehung des Tumors zu den umliegenden Gefäßen ist die Angiographie bzw. Phlebographie von Bedeutung. Diese Verfahren können somit einen Hinweis auf Malignität liefern, da diese oftmals mit Invasion der Arterien und Venen einhergeht. Neben der bildgebenden Diagnostik ist die eindeutige histologische Diagnosestellung mittels Biopsie für die endgültige Therapieplanung unumgänglich. (Becker et al. 2002)

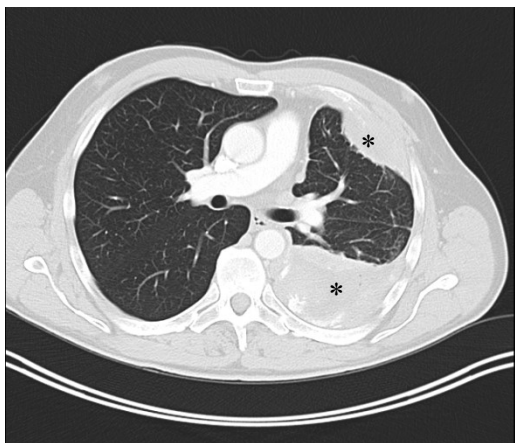


Abb. 6: CT-Thorax; multilobuläres Sarkom Thoraxwand linker Hemithorax (*)

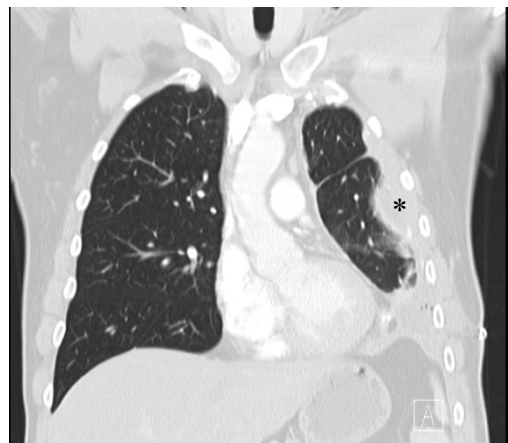


Abb. 7: CT-Thorax; Sarkom Thoraxwand linker Hemithorax (*)

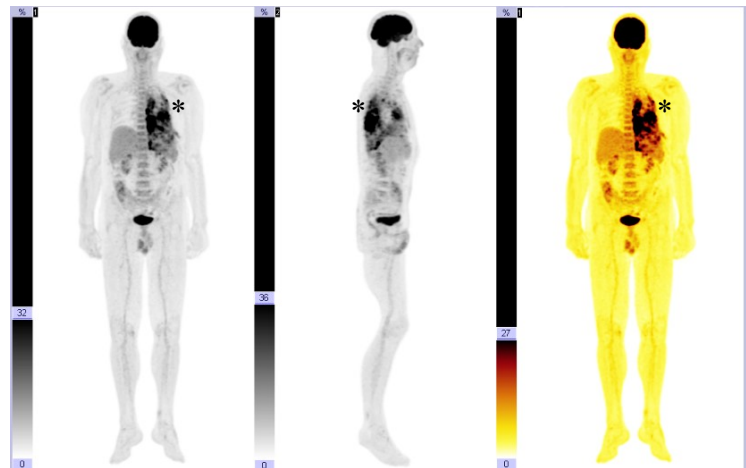


Abb. 8: PET-CT Ganzkörper-Übersichtsscan; Sarkom Thoraxwand linker Hemithorax (*)
(coronale, sagittale und farbkodierte coronale Ansicht)

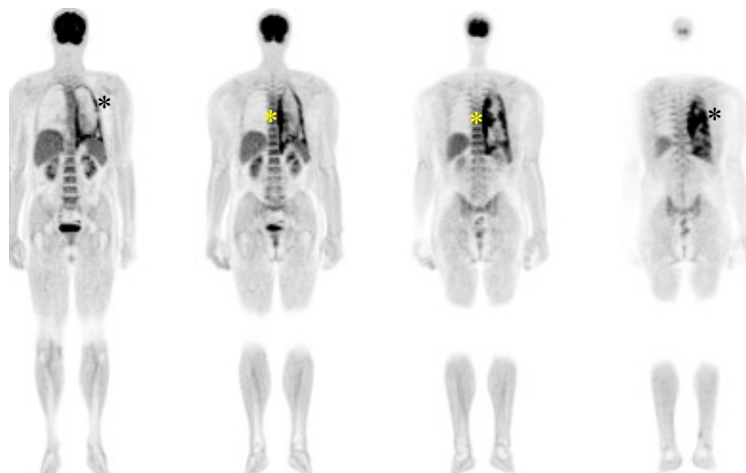


Abb. 9: PET-CT Ganzkörper Übersichtsscan; Sarkom Thoraxwand linker Hemithorax (*)
(unterschiedliche coronale Ansichten)

Bezüglich der operativen Therapie wird in der Regel eine erweiterte Resektion mit ausreichender Mitentfernung des umliegenden gesunden Gewebes angestrebt. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten ist dies jedoch nicht immer möglich. Somit muss in einigen Fällen auf die marginale Resektion zurückgegriffen werden, welche allerdings mit einer höheren Rezidivrate verbunden ist. Je nach Wachstum und Infiltration des Tumors kann die zusätzliche Resektion von umliegenden Gefäßen und Nerven von Nöten sein. Beim Vorliegen von Lungenmetastasen ist deren Resektion indiziert. Je nach Lage wird eine mediane Sternotomie oder ein lateraler Zugang gewählt. (Becker et al. 2002) Auch die wiederholte Entfernung der Lungenmetastasen ist vorteilhaft für das Überleben des Patienten. (Drings und Vogt 1998)

Zusätzlich zur operativen Therapie hat sich die prä-, intra- oder postoperative Strahlentherapie etabliert. Ziel dieser Verfahren ist die präresektionelle Verringerung des Tumolvolumens bzw. die Verhinderung von postresektionellen Rezidiven. Diesem Zweck dient auch die Chemotherapie, in

einigen Fällen kombiniert mit regionaler Hyperthermie. Als Zytostatikum werden u.a. Anthrazykline verwendet. An diesem Punkt soll im Zuge dieser Arbeit mit einer Anthrazyklin-gestützten HITHOC angesetzt werden (vgl. Kapitel 3.4).

Die Prognose der Patienten ist von verschiedenen Faktoren abhängig. U.a. hat das Vorliegen von Lungenmetastasen einen gewissen negativen Vorhersagewert. Als vorteilhaft stellten sich in Studien der einseitige Befall der Lunge sowie eine geringe Anzahl von Metastasen (<3) heraus. Außerdem spielt die vollständige, rezidivfreie Entfernung des Sarkoms eine bedeutende Rolle für das Überleben. Deswegen haben regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen einen sehr hohen Stellenwert. Durchgeführt werden Sonographie sowie Röntgen-Thorax zur Abklärung von pulmonalen Metastasen. (Becker et al. 2002)

Abb. 10 und Abb. 11 zeigen einen Patienten des UKJ mit Thoraxwand-Sarkom rechts, an welchem eine HITHOC durchgeführt wurde.



Abb. 10: Patient mit Sarkom-Rezidiv der Thoraxwand rechts



Abb. 11: Exzidiertes Sarkom-Rezidiv der Thoraxwand rechts

1.1.4 Bronchialkarzinom

Der Hauptrisikofaktor für das Bronchialkarzinom ist das Rauchen, wobei Frauen besonders anfällig sind. Passivrauchen ist ebenfalls schädlich. Aber auch für Umweltfaktoren wie Asbestexposition oder radioaktive Strahlung ist gesichert, dass sie die Wahrscheinlichkeit eines bösartigen Lungentumors erhöhen. Ebenso ist eine gewisse genetische Prädisposition gegeben. Zu beachten ist, dass sich die unterschiedlichen Risikofaktoren gegenseitig potenzieren. So können genetisch prädisponierte Mukosazellen bei der Exposition mit beispielsweise Tabakrauch viel eher zur Mutation tendieren und so entstehen große Felder an entarteter Schleimhaut („Field Effect“). (Mireskandari 2015) Auf der anderen Seite zeigen diverse Studien aber auch, dass durch

Wegfallen der Risikofaktoren wie etwa durch Aufgabe des Rauchens das Krebsrisiko durchaus wieder gesenkt werden kann. (Becker et al. 2002) Das Bild Abb. 12 illustriert die verschiedenen Risikofaktoren für das Bronchialkarzinom.

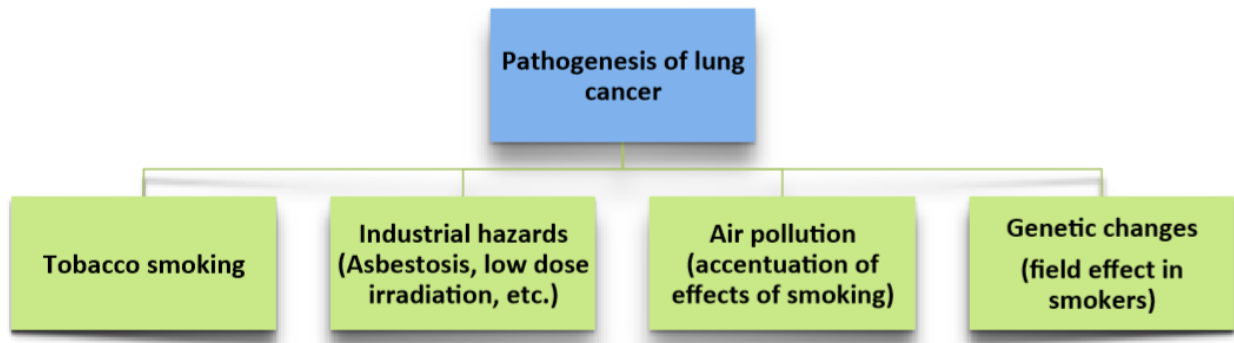


Abb. 12: Risikofaktoren Bronchialkarzinom (Mireskandari 2015, S.17)

Das Bild des Lungentumors ist im Wesentlichen durch 4 histologische Formen geprägt, wobei ausschließlich die Nicht-kleinzelligen Lungentumoren (NSCLC, Non Small Cell Lung Carcinomas) in diese Arbeit eingeschlossen werden sollen:

- Plattenepithelkarzinome, welche vor allem zentral in Lappen-, Segment- oder Subsegmentbronchien wachsen und somit Symptome durch lokale Infiltration auslösen.
- Großzellige Karzinome, welche zur Metastasierung neigen.
- Adenokarzinome, welche im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom nicht durch das Rauchen begünstigt werden. Die Symptomatik ist in der Regel durch die häufige Metastasierung bedingt. (Becker et al. 2002)
- Kleinzellige Karzinome haben für diese Arbeit keine Relevanz.

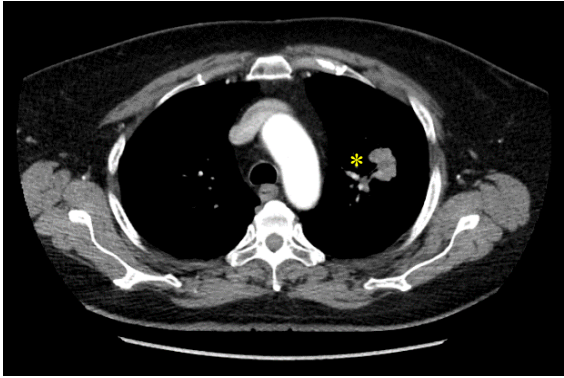


Abb. 13: CT-Thorax; Tumor linker Oberlappen (*)



Abb. 14: PET-CT Ganzkörper-Übersichtsaufnahme; PET-positiver Tumor linker Oberlappen (*)



Abb. 15: CT-Thorax; Tumor linker Oberlappen (*)

Die Bilder Abb. 13, Abb. 14 und Abb. 15 zeigen präoperativ einen Tumor des linken Lungenoberlappens, welcher sich postoperativ als Adenokarzinom pT2a pN0 pM0, Stadium Ib herausstellte.

Oftmals sind diese Tumoren Ursache für Pleurakarzinosen. Aufgrund der hohen Anzahl an Lymph- und Blutgefäßen sowie der Verbindung der rechten und linken Brusthöhle miteinander und der Brusthöhle mit der Bauchhöhle durch Lymphbahnen ist die Pleura ein häufiges Ziel für Metastasen. Als Primärtumoren können neben den Bronchialkarzinomen Tumoren unterschiedlichster Lokalisation gefunden werden. Beim Mann wird in den meisten Fällen der Lungentumor als Primärtumor diagnostiziert, bei der Frau das Mamma-Karzinom. (Böcker et al. 2008) Als Folge dieser Tumormanifestation auf der Pleuroberfläche tritt in vielen Fällen ein serofibrinöser oder hämorrhagischer Erguss auf. (Drings und Vogt 1998)

Die Bilder Abb. 16, Abb. 17, Abb. 18, Abb. 19 und Abb. 20 zeigen Metastasen des rechten Hemithorax, welche zunächst mittels CT diagnostiziert wurden und sich anschließend als PET-positiv herausstellten.

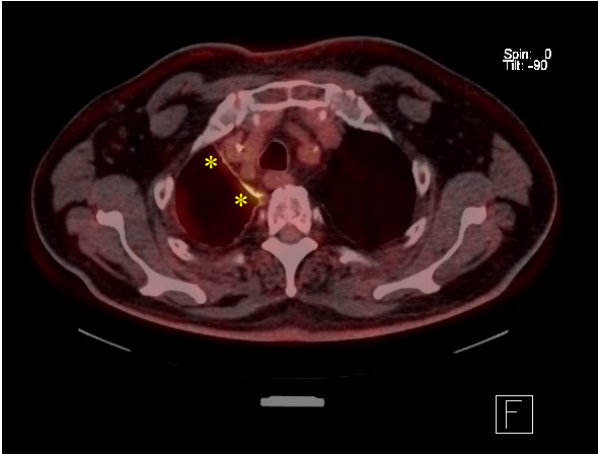


Abb. 16: PET-CT Thorax; schwach PET-positive Metastasen rechter Hemithorax (*)

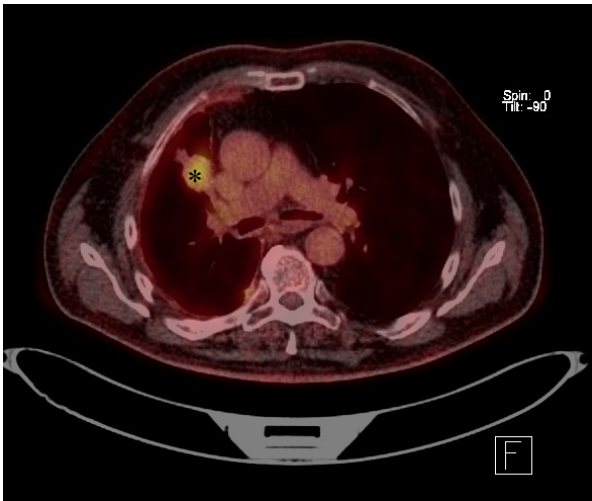


Abb. 17: PET-CT Thorax; PET-positiver Tumor im rechten Hemithorax, der vom Mediastinum zur Pleura wächst (*)

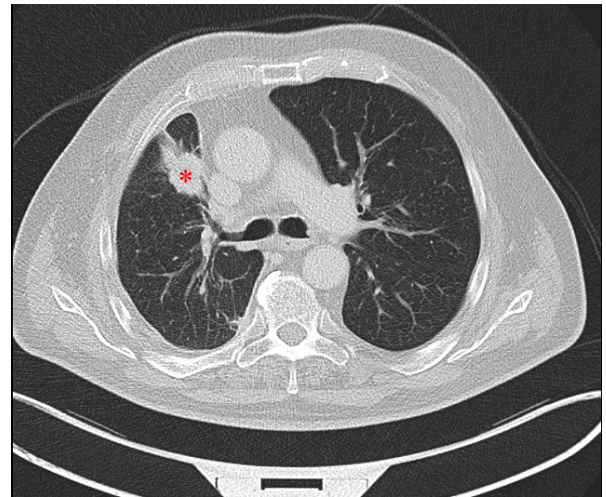


Abb. 18: CT-Thorax; Tumor im rechten Hemithorax, der vom Mediastinum zur Pleura wächst (*)



Abb. 19: PET-CT Thorax; schwach PET-positive Metastasen rechter Hemithorax (*)

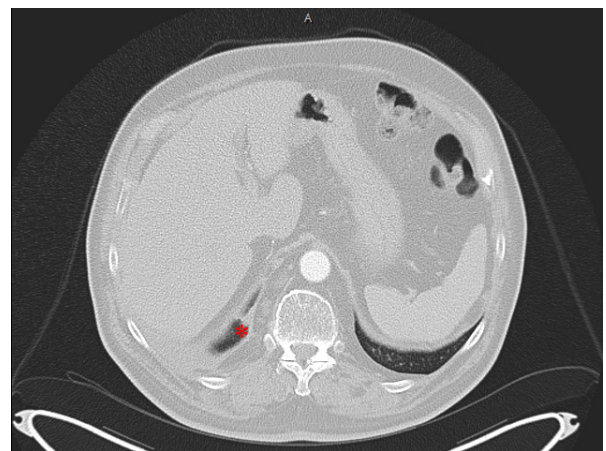


Abb. 20: CT-Thorax; Metastasen rechter Hemithorax (*)

Je nach Gesamtsituation des Patienten und zu erreichender Prognose wird die durchzuführende Diagnostik für jeden Patienten individuell abgewogen. Wie bei jeder Erkrankung stehen Anamnese, klinische Untersuchung und Laborbefunde an erster Stelle der Diagnosekette. Die histologische Sicherung kann mittels Bronchoskopie erfolgen. Zusätzlich können bei Bedarf transthorakale Ultraschall- / Durchleuchtungs- / CT-gesteuerte Punktionen durchgeführt werden. Ein endobronchialer oder ösophagealer Ultraschall wird zur Diagnosesicherung eher selten eingesetzt. Die Klassifikation der Tumorausbreitung und des Lymphknotenbefalls erfolgt in den meisten Fällen mittels Kontrastmittel-CT und PET-CT (siehe Abb. 13, Abb. 14, Abb. 15). In Ausnahmefällen wird ein MRT zur Beurteilung der Infiltration thorakaler Strukturen veranlasst. PET-positive Lymphknoten werden anschließend mittels Biopsie abgeklärt. Die Materialgewinnung kann dabei mittels Mediastinoskopie (einschließlich videoassistierter mediastinaler Lymphadenektomie; selten), endobronchialen oder ösophagealen Ultraschall und transbronchialer Nadelaspiration (TBNA) erfolgen. Für die Beurteilung einer Fernmetastasierung stehen CT- oder MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel von Schädel, Leber und Nebennieren, Skelettszintigrafie, Sonografie sowie PET-CT zur Verfügung. Um die funktionelle Operabilität des Patienten einzuschätzen wird eine umfassende Lungenfunktionsdiagnostik durchgeführt. Abhängig von den dabei erhaltenen Lungenfunktionswerten wird ggf. eine Spiroergometrie und quantitative Ventilations- / Perfusions-Szintigrafie der Lunge durchgeführt.

Die Therapie des Bronchialkarzinoms richtet sich stark nach dem jeweiligen Tumorstadium. So ist bei NSCLC in niedrigen Stadien eine Resektion mittels Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie und eine systematische mediastinale Lymphadenektomie mit ggf. (neo-) adjuvanter Chemotherapie indiziert. In höheren Tumorstadien muss hingegen in den meisten Fällen auf eine palliative Radiochemotherapie oder Chemotherapie zurückgegriffen werden. Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand werden dabei meist mit einer Platin-basierten Kombinationstherapie aus 2 Substanzen behandelt. Bei Patienten zwischen 80 und 90 Jahren wird meist eine Monotherapie angewandt.

Als alleiniger kurativer Therapieansatz spielen Strahlen- und Chemotherapie also eine untergeordnete Rolle. Sie werden meist im Sinne einer adjuvanten oder neoadjuvanten Maßnahme angewandt. Genau wie bei den zuvor beschriebenen Tumorentitäten ist die HITHOC auch bei den Lungentumoren in Kombination mit Pleurakarzinosen ein neues und relativ unerprobtes Verfahren, welches jedoch im Rahmen dieser Arbeit zur Anwendung kommen soll.

Auch beim Bronchialkarzinom lässt sich bezüglich des Krankheitsverlaufes keine einheitliche Aussage treffen. Die Prognose ist streng Stadien-abhängig. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate

für Stadium I NSCLC unter Therapie etwa 50%, wohingegen diese Rate beim Stadium IV NSCLC auf lediglich 2% absinkt. (Hammerschmidt und Wirtz 2009)

Die in diesem Kapitel verwendeten Bilder wurden – wenn nicht mit Quellenangabe versehen – vom UKJ, Abteilung für Herz-Thoraxchirurgie zur Verfügung gestellt.

1.2 (Histo-)pathologie der Erkrankungen

Während sich das vorherige Einleitungskapitel bereits mit einer Einteilung der Tumoren und einer Beschreibung hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Prognose beschäftigte, soll in diesem Abschnitt eine genaue histopathologische Charakterisierung der Tumorentitäten erfolgen.

1.2.1 Malignes Pleuramesotheliom (MPM)

Die Malignität des MPM ist in einigen Fällen bereits anhand des makroskopischen Wachstumsmusters zu erkennen. Dabei zeichnet sich der Tumor durch diffuses Wachstum aus. (Riede et al. 2004) Es nimmt oftmals eine feste, die Lunge schalenartig umgebende Form an. Die Ausbreitung beginnt meist an der Pleura parietalis und greift anschließend auf die Pleura visceralis über, wobei basale Pleura-Anteile mit Kontakt zum Diaphragma gehäuft involviert sind. Bei Resektion stellt sich die Schnittfläche meist grau-weiß, manchmal fadenziehend dar. (Remmele 1997a) Dennoch ist für Pathologen die Abgrenzung der reaktiven und tumorösen mesothelialen Proliferationen eine der schwierigsten Entscheidungen, die mehrere histologische, immunhistochemische und ggf. molekulare Untersuchungen benötigt.

Die histologische Beschaffenheit des MPM ergibt sich aus dem physiologischen Aufbau der Pleura: Lamina epithelialis, bestehend aus einschichtigem Mesothel und bindegewebige Lamina propria. (Riede et al. 2004) Je nach Verteilung dieser beiden Komponenten unterscheidet man die bereits genannten Typen:

- Sarkomatöser Typ mit spindeligen, atypischen Zellen mit unterschiedlich starker Faserproduktion. Dies macht die Differentialdiagnose oftmals schwierig (15%).
- Epithelialer Typ mit tubulär, tubulo-papillär und solide wachsenden Zellen. Das Stroma zeigt sich polymorph, zum Teil myxoid (50%). (siehe Abb. 21 und Abb. 22)
- Gemischter Typ (35%). (Remmele 1997a, Sohrab et al. 2000)

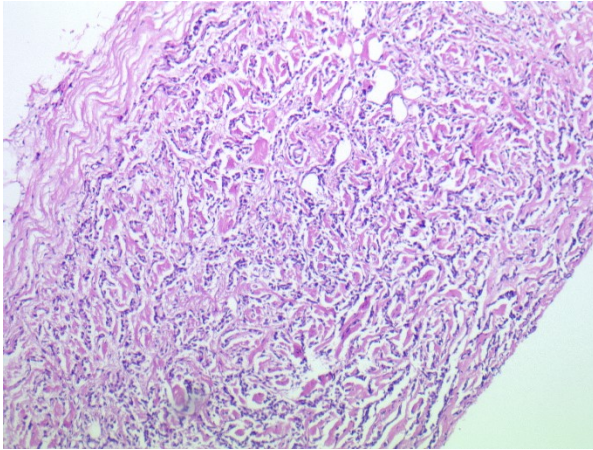


Abb. 21: Pleurabiopsie mit nodulären Herden eines epitheloiden Wachstums (HE, x10)

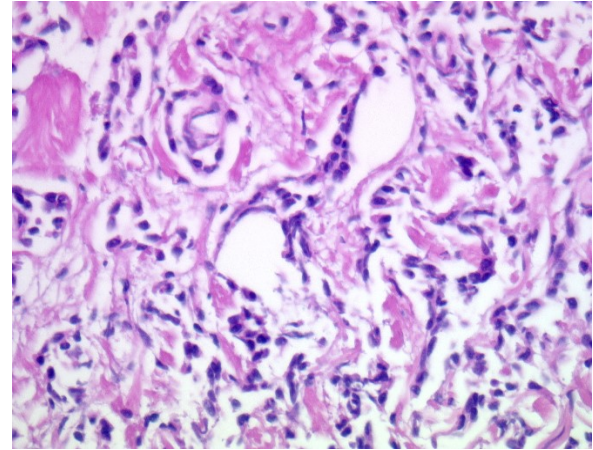


Abb. 22: Epitheloide Tumorzellen mit relativ monomorphen, nur gering atypischen Kernen; im Hintergrund reichliche Kollagenfasern (desmoplastische Reaktion) (HE, x40)

Das prognostisch sehr ungünstige sarkomatöse Mesotheliom stellt den im Pleura-Raum vorwiegenden Tumortypen dar.

Grundsätzlich sind die MPM aus Mesenchym aufgebaut, welches von epithelialen Hohlräumen durchzogen ist. Diese sind gefüllt mit PAS-negativem, Alcianblau-positivem Mucus. (Riede et al. 2004) Gelegentlich gestaltet sich die Diagnostik des MPM schwierig (Abgrenzung zu Pleurakarzinose, Pleurasarkomatose und reaktiven Mesothel-Veränderungen). Des Weiteren ist bei nicht eindeutig diffusem Wachstum der histologische Nachweis der Malignität nötig. Es folgt eine Auflistung der histologischen Charakteristika des MPM:

- Infiltratives Wachstum
- Dichtes Zytoplasma, besonders in der Zell-Randzone
- Ungleichmäßige, grobschollige Granulation in der PAS-Färbung
- Perinukleäre Vakuolisierung bis hin zu schaumig-degenerativem Aussehen
- Ansammlung zentraler Kollagen Typ III-Stoffe nahe radiärer Zellkomplexe
- Meist geringe zellulär-entzündliche Begleitkomponente (Remmele 1997a)

Unter dem Elektronenmikroskop sind an den malignen Zellen Bürstensaum und Desmosomen zu erkennen. (Riede et al. 2004)

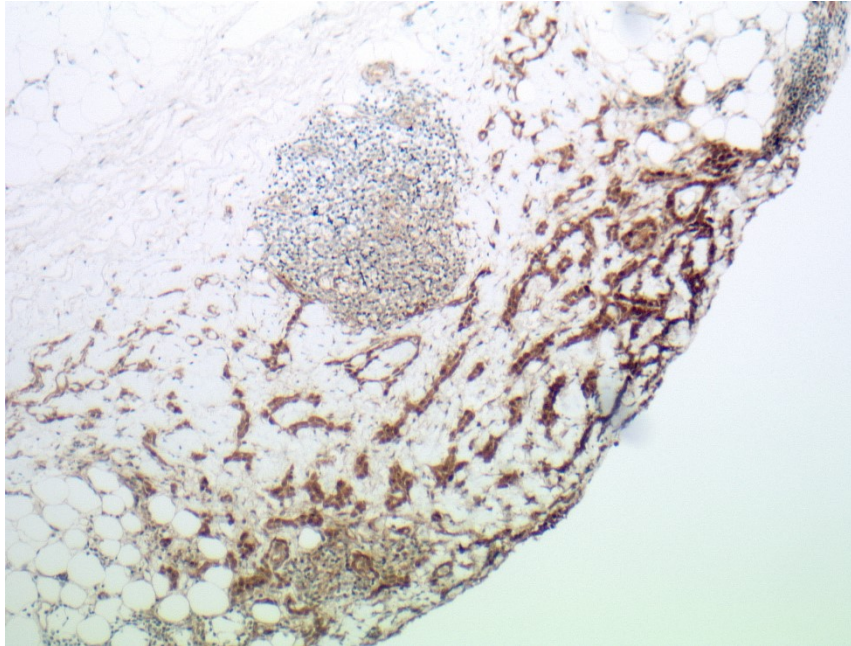


Abb. 23: Nachweis von Infiltration des Fettgewebes; rundes, umschriebenes Aggregat (IHC für Calretinin, x10)

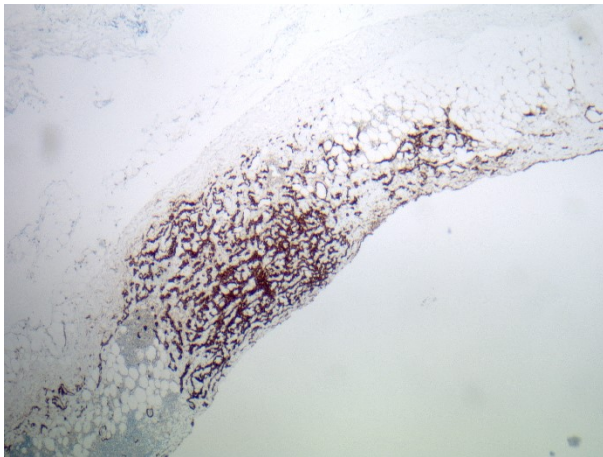


Abb. 24: Diffuse und kräftige Reaktion gegen Calretinin (braun) in den Tumorzellen (IHC, x4)

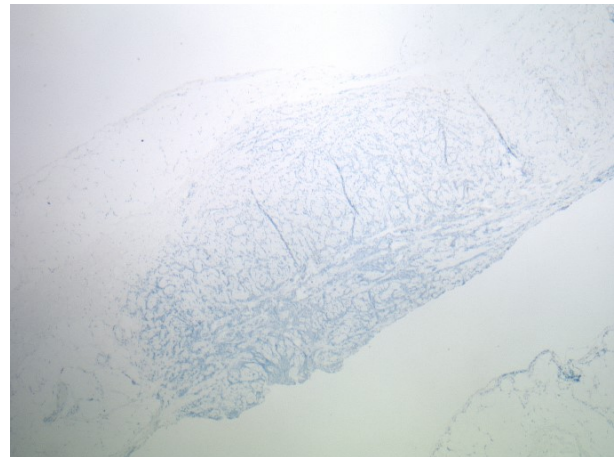


Abb. 25: Keine Reaktion der Tumorzellen gegen MOC31 (IHC, x4)

Mit Hilfe des folgenden immunhistochemischen Panels lässt sich das MPM von der pleuralen Karzinom-Metastase abgrenzen. Die Expression von Calretinin (Marker für mesotheliale Zellen, siehe Abb. 23), Vimentin und Zytokeratin ist auf ein MPM hinweisend. Der Nachweis von Carcinoembryonalem Antigen (CEA), Humanem Erythrozytenantigen (HEA) und CD15-Antigen ist hingegen ein Ausschlusskriterium. (Remmele 1997a) Wie in den Bildern Abb. 24 und Abb. 25 dargestellt, dient auch der epitheliale Marker MOC31 in Kombination mit dem Nachweis von Calretinin der Unterscheidung zwischen MPM und Karzinom-Metastase. So spricht die Kombination Calretinin + / MOC31 – für mesotheliales Wachstum und die Kombination

Calretinin – / MOC31 + für eine Karzinom-Metastase in der Pleura. (Arif und Husain 2015, Husain et al. 2013) Des Weiteren spielt Ki67 eine wichtige Rolle in Diagnostik und Prognostik des MPM. Es handelt sich dabei um einen Proliferationsmarker, welcher in aktiven, sich teilenden Zellen nachweisbar ist. Zu diesem Zweck wird mittels des MIB-1-Antikörpers (Molecular Immunology Borstel) ein Mitoseindex der verdächtigen Zellen erstellt. Ghanim et al. kamen mit ihrer 2015 veröffentlichten Studie zu dem Ergebnis, dass Patienten mit hohem Ki67-Index ein kürzeres Gesamtüberleben zeigten als solche mit niedrigem Ki67-Index. Außerdem war der Index signifikant niedriger bei Patienten, die bereits eine chemotherapeutische Behandlung erhalten hatten. Somit ist Ki67 ebenfalls ein geeigneter Marker für das Ansprechen auf die Chemotherapie. Ghanim et al. kamen zwar zu dem Schluss, dass der Ki67-Index unabhängig von anderen klinischen Parametern wie Alter, Geschlecht und Tumorstadium war, jedoch zeigte ich eine schwach erhöhte Konzentration in späten Stadien und auch eine Korrelation mit CRP, Fibrinogen und der NLR (Neutrophile-to-Lymphocyte-Ratio). Das heißt, man fand erhöhte Ki67-Werte eher bei Tumoren mit proliferativem Phänotyp sowie aggressivem Verhalten. Insgesamt zeigte sich also, dass es sich bei Ki67 um einen unabhängigen prognostischen Faktor handelt, welcher allerdings nur in der Diagnostik des epithelialen Subtyps Aussagekraft besitzt. (Ghanim et al. 2015) Die Tabelle Tab. 2 fasst die prognostischen Werte von Ki67 noch einmal zusammen.

Tab. 2 Prognostische Aussagekraft von Ki67 (beim epithelialen MPM)

Ki67-Index erhöht	→ Kürzeres Gesamtüberleben
	→ Schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie
	→ Proliferativer Phänotyp und aggressives Verhalten

Das MPM kann anhand des TNM-Systems klassifiziert werden (siehe Tab. 3). (Wittekind und Meyer 2010)

Tab. 3 TNM-Klassifikation des MPM (Wittekind und Meyer 2010, S.139)

TX:	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0:	Kein Anhalt für Primärtumor
T1:	Ipsilaterale parietale Pleura
T1a:	Keine viszerale Pleura
T1b:	Viszerale Pleura
T2:	Ipsilaterale Lunge, Zwerchfell, viszerale Pleura konfluierend
T3:	Endothorakale Faszie, mediastinales Fett, Brustwand fokal, Perikard nicht transmural
T4:	Kontralaterale Pleura, Peritoneum, Rippe(n), Brustwand ausgedehnt, Mediastinum ausgedehnt, Myokard, Plexus brachialis, Wirbelsäule, Perikard transmural, maligner Perikarderguss
NX:	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0:	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1:	Metastase(n) in ipsilateralen bronchiopulmonalen und / oder ipsilateralen Hiluslymphknoten
N2:	Metastase(n) in subcarinalen Lymphknoten und / oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna oder in mediastinalen Lymphknoten
N3:	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen Lymphknoten, solchen entlang der kontralateralen A. mammaria interna, kontralateralen Hilus- und / oder ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M0:	Keine Fernmetastasen
M1:	Fernmetastasen

Abkürzungen: T = Tumorausdehnung, N= Lymphknotenbefall, M = Metastasierung, A. = Arteria

1.2.2 Thymom und Thymuskarzinom

Bei diesen Tumoren des Thymus handelt es sich in der Regel um 4 bis 8cm große, lappenartig untergliederte graue Gebilde, die von epitheloidem Gewebe abstammen. Sie können jedoch auch Durchmesser von bis zu 20cm annehmen. Während Thymome / Thymuskarzinome in niedrigen Stadien sich durch eine bindegewebige Hülle vom umliegenden Gewebe abkapseln, infiltrieren die Thymustumoren in höheren Stadien oftmals das umliegende Mediastinalgewebe. Des Weiteren kommt es in letzterem Fall häufig zu Nekrosen, Blutungen, Zysten und gelegentlich zu Metastasierungen in die Pleura. Extrathorakale Metastasierung ist äußerst selten.

Die Beurteilung von Dignität und Prognose der Thymustumoren gestaltet sich oftmals äußerst schwierig. Es gibt zahlreiche Charakterisierungsschemata, welche jeweils unterschiedliche Aspekte als prognostisch diskriminierenden Faktor verwenden. 2 relevante Schemata sind die WHO-Klassifikation und die Klassifikation nach Masaoka. Diese Einteilungen zeigen 2 unterschiedliche Tumoraspekte: Während die WHO-Klassifikation eine histologische Einteilung vornimmt, also Tumor-Grading (siehe Tab. 4), erfolgt bei der Klassifikation nach Masaoka eine klinisch relevante Einteilung anhand der Tumorausdehnung, also Tumor-Staging (siehe Tab. 5). (Becker et al. 2002, Riede et al. 2004)

Tab. 4 WHO-Klassifikation Thymom und Thymuskarzinom (Riede et al. 2004, S.572)

Kategorie	Histologischer Typ	WHO-Typ
Benigne Thymome	Medulläres Thymom	A
	Gemischtes Thymom	AB
Maligne Thymome Kategorie I	Prädominant kortikales Thymom	B1
	Kortikales Thymom	B2
	Hoch differenziertes Thymuskarzinom	B3
Maligne Thymome Kategorie II	Plattenepithelkarzinom	C
	Lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom	
	Basalzellkarzinom	
	Mukoepidermoidkarzinom	
	Adenokarzinom	
	Sarkomatoides Karzinom	
	Anaplastisches Karzinom	

Abkürzungen: WHO = World Health Organisation

Tab. 5 Masaoka-Klassifikation (klinisch) Thymom und Thymuskarzinom (Becker et al. 2002, S.200)

Stadium I:	Makroskopisch allseits kapselbegrenzte Thymome; histologisch keine Kapselinfiltration
Stadium II:	Makroskopisch nachweisbare Infiltration des parathymischen Fettgewebes und / oder der mediastinalen Pleura; mikroskopische Kapselinfiltration
Stadium III:	Makroskopisch nachweisbare Infiltration benachbarter Organe (z.B. Perikard, Lunge, Gefäße)
Stadium IVA:	Pleurale und / oder perikardiale Tumordissemination
Stadium IVB:	Lymphatische und / oder hämatogene Metastasen

Histologisch zeichnen sich die medullären Typ A-Thymome durch spindelförmige, wirbelartig angeordnete Zellen aus. Vereinzelt kommen reife Lymphozyten vor. Gemischte Typ-AB-Thymome bestehen zum einen aus Epithelzell-reichen Arealen. Von diesen grenzen sich Lymphozyten-reiche Bereiche ab. Zelluläre Atypien kommen bei diesen Formen nicht vor.

Auch die B1-Thymome lassen sich in 2 Komponenten untergliedern: Einerseits eine kortikale, Lymphozyten-reiche Komponente mit Epithelzellen und Kerntrümmernmakrophagen. Andererseits medulläre, inselförmige Komponenten mit locker angeordneten Lymphozyten und Hassall-Körperchen. Die Struktur dieser Tumorentität leitet sich also stark vom physiologischen Thymus-Aufbau ab. (siehe Abb. 26 und Abb. 27). B2-Thymome zeigen eine Thymuskortex-ähnliche Struktur aus bindegewebig abgegrenzten Epithelzellverbänden. Dazwischen finden sich ebenso viele unreife CD1a+-Lymphozyten. Ähnlich sind auch die B3-Thymuskarzinome aufgebaut. Jedoch überwiegen hier die palisadenförmig angeordneten Epithelzellen. CD1a+-Lymphozyten kommen nur in geringerer Anzahl vor. (Riede et al. 2004)

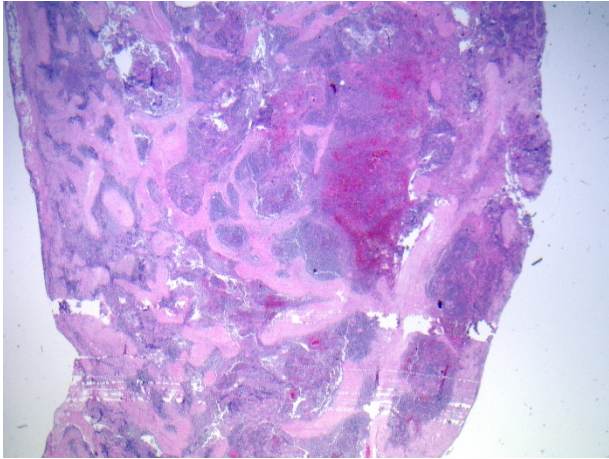


Abb. 26: Lobuliertes, vorwiegend lymphatisches Wachstum mit breiten interlobulären Bindegewebsstraßen (HE, x1,2)

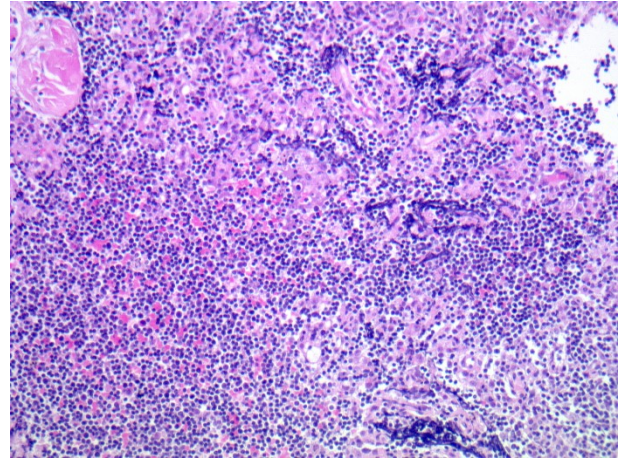


Abb. 27: Verbände von epithelialen bzw. epitheloiden Zellen mit reichlich eosinophilem Zellplasma zwischen den lymphatischen Zellen (HE, x20)

Im Gegensatz zu den oben genannten Thymus-Tumoren zeigen die Thymuskarzinome des Typs II keinerlei Ähnlichkeit zum normalen Thymus-Gewebe. Ebenso kommen keine CD1a+-Lymphozyten mehr vor. (Riede et al. 2004)

Immunhistochemisch lassen sich Thymome / Thymuskarzinome über den Nachweis diverser Kombinationen der Zytokeratine CK5, 8, 14, 15, 17, 18 und 19 charakterisieren. Des Weiteren kann eine positive EMA (anti-Epithelial Membrane Antigen-Antikörper)-, Leu7 (=CD57)-, A₂B₅ (Komplex neuronaler Ganglioside)-, CD5-, CD10-Reaktion und der Nachweis weiterer CD-Typen hinweisend auf ein Thymom bzw. Thymuskarzinom sein (siehe Abb. 28 und Abb. 29). Von einigen epithelialen Tumorzellen werden außerdem Neuron-spezifische Enolase, Neurofilamente NF-L und NF-H und CEA exprimiert. Ein weiteres immunhistochemisches Charakteristikum der epithelialen Tumorzellen ist die Produktion von Thymushormonen wie Thymolin, Thymosin β-1 und β-3 sowie von Enzymen und strukturellen Elementen des Thymus (siehe Abb. 30 und Abb. 31). (Remmele 1997b)

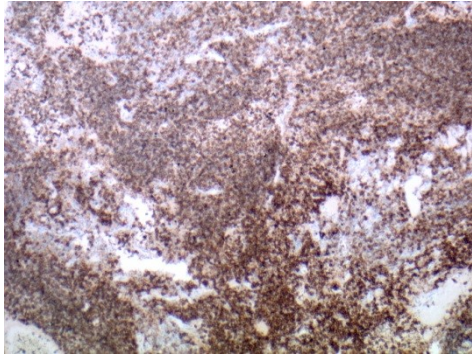


Abb. 28: Nachweis von CD1a als zusätzlicher Immunmarker für lymphatische Zellen im Thymom (IHC, x10)

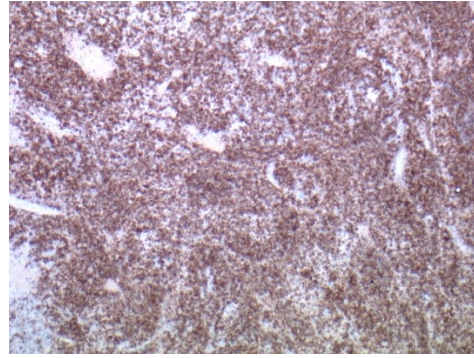


Abb. 29: Nachweis von CD99 als zusätzlicher Immunmarker für lymphatische Zellen im Thymom (IHC, x10)

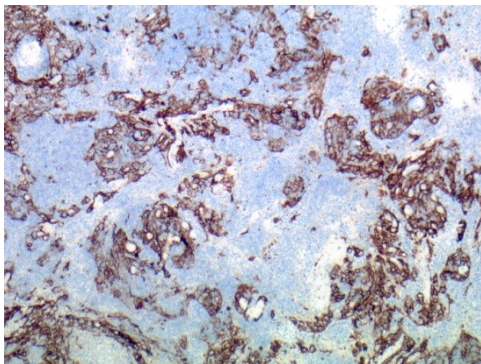


Abb. 30: Immunhistochemische Bestätigung des Vorliegens von Epithelzelelementen (IHC für Panzytokeratin, x10)

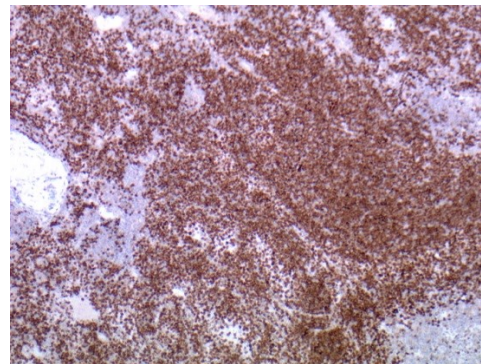


Abb. 31: Nukleäre TdT-Expression (terminale Desoxyribonukleotidyltransferase) in lymphoiden Zellen (IHC, x10)

Die TNM-Klassifikation der Thymustumoren wird in Tabelle Tab. 6 dargestellt. (Grosch et al. 2016)

Tab. 6 TNM-Klassifikation Thymom und Thymuskarzinom (Grosch et al. 2016, S.95)

T1a:	Tumor innerhalb der Kapsel oder mit Kapselüberschreitung, mit oder ohne Ausdehnung in das mediastinale Fettgewebe
T1b:	Ausdehnung bis in die mediastinale Pleura
T2:	Infiltration des Perikards
T3:	Infiltration von Lunge, V. brachiocephalica, V. cava superior, Thoraxwand, N. phrenicus, hilären (extraperikardialen) Gefäßen
T4:	Infiltration von Aorta, vom Aortenbogen abgehender Gefäße, Pulmonalarterienhauptstamm, Myokard, Trachea oder Ösophagus
N0:	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1:	Anteriore (perithymische) Lymphknoten befallen
N2:	Tiefe intrathorakale und zervikale Lymphknoten befallen
M0:	Keine pleuralen, perikardialen oder Fernmetastasen
M1a:	Pleurale oder perikardiale Knoten
M1b:	Pulmonale intraparenchymatöse Metastasen oder Fernmetastasen

Abkürzungen: T = Tumorausdehnung, N = Lymphknotenbefall, M = Metastasierung, V. = Vena, N. = Nervus

1.2.3 Sarkom

Sarkome sind per definitionem maligne Läsionen. Sie entstehen aus Mesenchym bzw. Bindegewebe. (Riede et al. 2004) In dieser Arbeit werden nur die im Thoraxraum häufigsten Formen beschrieben: die Angio- und Liposarkome sowie gemischte Formen.

Angiosarkome sind äußerst selten. Sie leiten sich vom Endothel der Gefäße ab. So können sie im Thorax u.a. von den Pulmonalarterien ausgehen. Von dort aus erfolgt die Ausbreitung in das Interstitium und den Alveolarbereich oder auch zum Herzen hin. (Remmele 1997b) Weil diese Tumoren sich von Gefäßen ableiten, ähneln sie in ihrer Struktur den Endothelzellen. Da häufig Mischformen vorliegen, wird bei der Einteilung der Tumoren auf eine Unterscheidung zwischen Blut- und Lymphgefäßen als Ursprungsgewebe verzichtet. Unter dem Mikroskop zeigen sich unterschiedlichste Bilder: Während einige Tumoren eine gut differenzierte Struktur aufweisen, die der anastomosierender Gefäße gleicht, zeichnen sich andere durch undifferenziert-solides Wachstum aus. Der Nachweis der endothelial differenzierten Tumorzellen kann immunhistochemisch über eine positive CD31-Reaktion erfolgen. (Böcker et al. 2008) Von den Angiosarkomen abzugrenzen sind die sogenannten Intimasarkome, welche ebenfalls der Gefäßwand (Intima) entstammen. (Riede et al. 2004)

Histologisches Hauptkriterium aller **Liposarkome** ist der uni- und / oder multivakuoläre Lipoblast. Man unterscheidet 4 Unterformen des Liposarkoms. Der erste Subtyp, das hoch differenzierte Liposarkom ähnelt in seiner Morphologie und in seinem Wachstumsverhalten dem benignen Lipom. Deshalb wird diese Tumorentität häufig als atypisches Lipom (wenn superfiziell gelegen) oder atypischer lipomatöser Tumor (wenn tief gelegen) bezeichnet. Im Unterschied zum Lipom zeigt das hoch differenzierte Liposarkom Kernatypien und erhebliche Größenunterschiede der adipozytären Tumorzellen. Das hoch differenzierte Liposarkom ist kein maligner Tumor im klassischen Sinne, da er zwar häufig Rezidive aufweist, jedoch nicht metastasiert. Vom dedifferenzierten Liposarkom (2. Subtyp) spricht man, wenn in einem hoch differenzierten Sarkom eine zusätzliche nicht-lipomatöse Komponente vorkommt. Das niedrig maligne Myxoid und das hoch maligne rundzellige Liposarkom stellen gemeinsam den 3. Subtypen dar. Makroskopisch stellt sich das Myxoid gelatinös dar. Mikroskopisch zeigen sich ein dichtes plexiformes Kapillarnetz und univakuoläre Lipoblasten. Während der myxoide Typ relativ zellarm ist, weist das rundzellige Liposarkom ein sehr dichtes Zellbild auf. Der 4. Subtyp, das pleomorphe Liposarkom gleicht in seiner Morphologie allen anderen pleomorphen Sarkomen, mit einer Ausnahme: dem Vorkommen von multivakuolären Lipoblasten. (Böcker et al. 2008)

Natürlich gibt es bei den Sarkomen auch **gemischte Formen**, die dann verschiedenste histologische Komponenten aufweisen, je nachdem, von welchen Ursprungsgeweben sie abstammen. (Böcker et al. 2008) So zeigt sich auch im Bild Abb. 32 eine stellenweise netzartige interstitielle Ablagerung von Osteoid. Dieser Befund spricht für eine osteosarkomatöse Differenzierung. Ob es sich dabei um eine sekundäre Veränderung in einem undifferenzierten spindelzelligen Sarkom oder um ein primäres aus einem Knochenanteil der Thoraxwand entstandenes Osteosarkom handelt, kann nur bildgebend (radiographisch) geklärt werden.

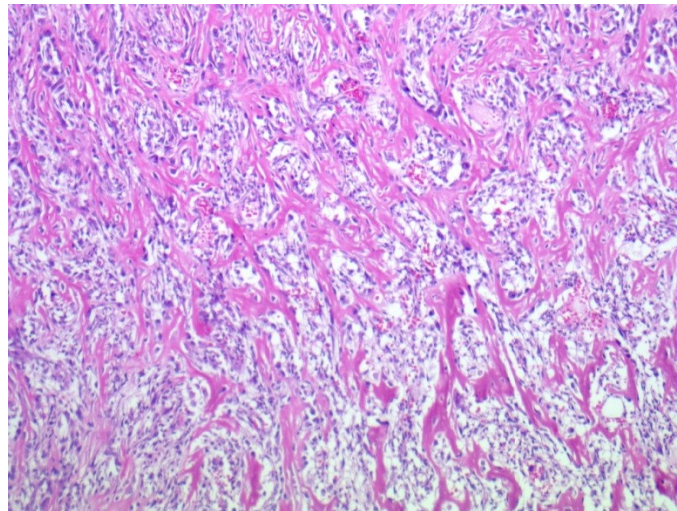


Abb. 32: Hochgradiges Sarkom mit netzartiger interstitieller Ablagerung vom Osteoid (HE, x10)

Die Bilder Abb. 33 und Abb. 34 zeigen dasselbe hochgradige Sarkom mit diversen Malignitätskriterien: spindelige Tumorzellen mit erheblichen Kernveränderungen (Pleomorphie, Hyperchromasie, Vergrößerung) sowie gelegentliche mehrkernige tumoröse Riesenzellen.

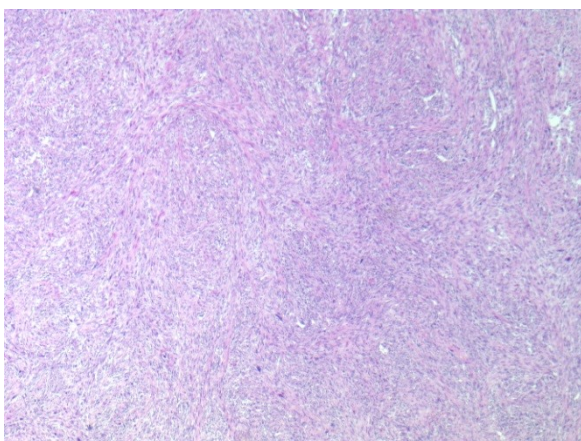


Abb. 33: Hochgradiges Sarkom mit spindeligen Tumorzellen (HE, x4)

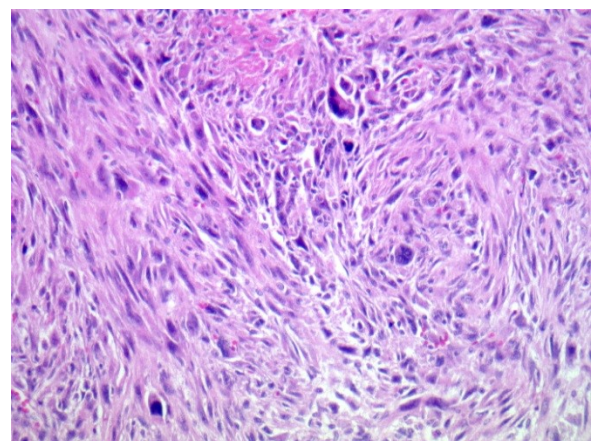


Abb. 34: Hochgradiges Sarkom mit erheblichen Kernveränderungen sowie mehrkernigen Riesenzellen (HE, x20)

Im Folgenden soll die TNM-Klassifikation der Weichteiltumoren, zu welchen die Sarkome gehören, anhand von Tabelle Tab. 7 dargestellt werden. Das Angiosarkom ist jedoch aufgrund seines schwer abschätzbaren Verlaufs von dieser Klassifikation ausgeschlossen. (Wittekind und Meyer 2010)

Tab. 7 TNM-Klassifikation des Sarkoms (Wittekind und Meyer 2010, S.150)

TX:	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0:	Kein Anhalt für Primärtumor
T1:	≤5cm
T1a:	Oberflächlich
T1b:	Tief
T2:	>5cm
T2a:	Oberflächlich
T2b:	Tief
NX:	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0:	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1:	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0:	Keine Fernmetastasen
M1:	Fernmetastasen

Abkürzungen: T = Tumorausdehnung, N = Lymphknotenbefall, M = Metastasierung

1.2.4 Bronchialkarzinom

Aufgrund der besseren Belüftung und der Häufung von Narbenkarzinomen befinden sich Bronchialkarzinome am häufigsten im rechten Oberlappen. Je nach genauem Ursprungsort im Bronchialsystem kann man das Bronchialkarzinom in 3 räumliche Unterformen einteilen:

In den meisten Fällen trifft man ein **zentrales hilusnahes Bronchialkarzinom** an (70% der Fälle). Es wächst ausgehend von der Schleimhaut der Segment- und Subsegmentabschnitte. Betrachtet man die Histologie dieser Karzinome, so handelt es sich in den meisten Fällen um Kleinzeller und Plattenepithelkarzinome.

Periphere Bronchialkarzinome (25% der Fälle) haben keinerlei räumlichen Zusammenhang zu den Luftwegen. Sie wachsen von der Lungenoberfläche ausgehend. Histologisch dominieren hier Adenokarzinome.

Diffus infiltrierende Bronchialkarzinome kommen äußerst selten vor (2,5% der Fälle). Es handelt sich dabei meist um bronchioalveoläre Karzinome. (Riede et al. 2004)

Eine weitere gängige Einteilung der Bronchialkarzinome ist die Einteilung in neuroendokrine und nicht neuroendokrine Tumoren (siehe Abb. 35). (Mireskandari 2015)

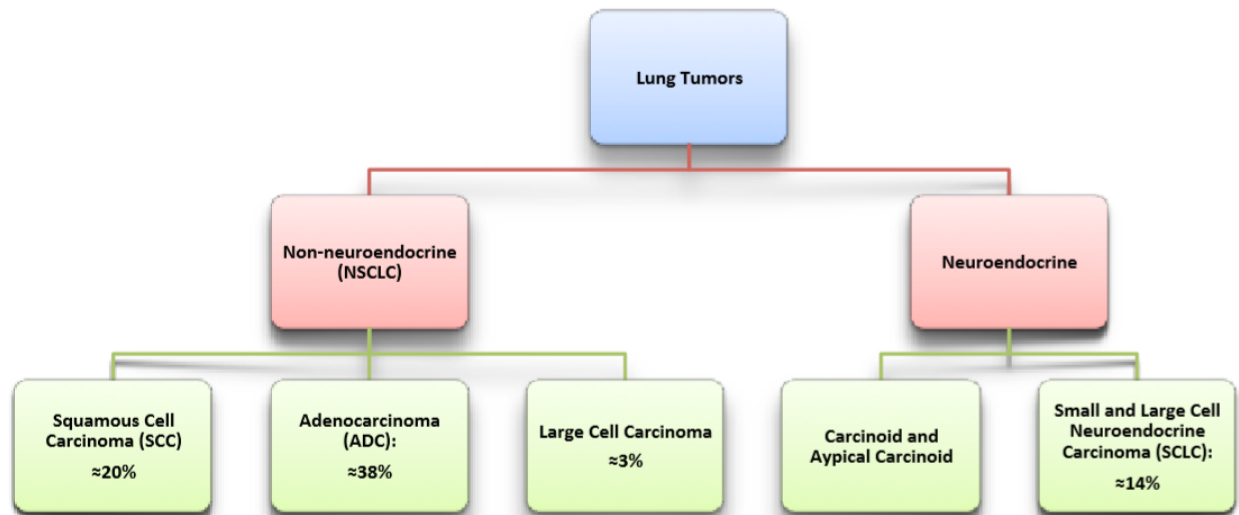


Abb. 35: Einteilung neuroendokrine und nicht neuroendokrine Lungentumoren (Mireskandari 2015, S.17)

Reaktive Plattenepithelmeta- bzw. -dysplasien der Bronchialepithelien entwickeln sich oftmals zu **Plattenepithelkarzinomen**. Das Wachstum erfolgt zunächst Plaque-förmig. Anschließend breitet sich der Tumor ins Bronchus-Lumen, später ins angrenzende Lungenparenchym aus. Das Plattenepithelkarzinom stellt sich grau-weißlich, mit Nekrosen, Blutungen und Zysten dar. Entsprechend seines Abstammungsortes ist die Histologie des Tumors Plattenepithel-ähnlich. Man findet intrazytoplasmatische Keratinbildung in Form von stark eosinophilem Zytoplasma, extrazytoplasmatische Verhornung sowie desmosomale Interzellulärbrücken in den nicht verhornenden Untertypen. (Riede et al. 2004) Immunhistochemisch kann der Nachweis der Plattenepithel-typischen Zytokeratine CK5 und 6 und der Transkriptionsfaktoren p36 oder p40 wegweisend sein. Sowohl in diesem als auch in allen weiteren Fällen sollte bei der histologischen und immunhistochemischen Auswertung des Tumors so sparsam wie möglich vorgegangen werden, um noch genügend Material für evtl. notwendige molekularbiologische Tests zu haben (Untersuchung auf Gen-Mutationen und -Veränderungen). (Mireskandari 2015) Die WHO-Klassifikation der bronchialen Plattenepithelkarzinome teilt diese in 3 Subtypen ein:

- Verhornendes Plattenepithelkarzinom mit Zeichen der Keratinisierung
- Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom ohne Keratinisierung
- Basaloides Plattenepithelkarzinom mit einer basaloiden Komponente, die >50% des Tumors einnimmt. Dabei können durchaus zusätzliche verhornende Komponenten vorliegen.

Allerdings hat die Differenzierung der 3 Subtypen keine klinische Relevanz, sondern vielmehr die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom (s.u.). (Travis et al. 2015)

Für das **Adenokarzinom** wurde im Jahr 2011 durch die Organisationen International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Surgery (ATS) und European Respiratory Society (ERS) ein neues System zu (rein histologischer) Einteilung, Nomenklatur und Grading etabliert. Dieses wurde wenig später, im Jahr 2015 von der WHO-Klassifikation fast vollständig übernommen. Die Tabelle Tab. 8 stellt die neue Einteilung der Adenokarzinome dar. (Petersen 2013)

Tab. 8 IASLC/ATS/ERS-Klassifikation des Adenokarzinoms (Petersen 2013, S.17)

Präinvasive Läsionen
• Atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH)
• Adenocarcinoma in situ ($\leq 3\text{cm}$, früheres BAC) (AIS)
➤ Nicht muzinös
➤ Muzinös
➤ Gemischt muzinös / nicht muzinös
Minimalinvasives Adenokarzinom (MIA)
• ($\leq 3\text{cm}$ lepidisch prädominantes ADC mit $\leq 5\text{mm}$ Invasion)
➤ Nicht muzinös
➤ Muzinös
➤ Gemischt muzinös / nicht muzinös
Invasives Adenokarzinom
• Lepidisch prädominant (früher: nicht muzinöses BAC) (LPA)
• Azinär prädominant
• Papillär prädominant
• Mikropapillär prädominant
• Solide prädominant
Varianten invasiver Adenokarzinome
• Invasiv muzinös (früher: muzinöses BAC) (IMA)
• Kolloidal
• Fetal (niedrig und hoch maligne)
• Enterisch

Abkürzungen: ADC = Adenokarzinom, BAC = bronchioalveoläres Karzinom

Die erste Untergruppe der Adenokarzinome stellt die präinvasiven Läsionen dar. Unter der atypischen adenomatösen Hyperplasie (AAH) versteht man dabei eine Vorläuferversion des Adenokarzinoms. Sie wird manchmal in primär nicht neoplastischen Lungenresektaten oder als Zusatzbefund in nicht karzinomatösem Lungengewebe von Tumorresektaten gefunden. Beim Adenocarcinoma in situ (AIS) handelt es sich um das ehemalige bronchioalveoläre Karzinom, jedoch mit einer Größenbeschränkung von höchstens 3cm. Sowohl die AAH als auch das AIS zeigen ein sogenanntes lepidisches Wachstum. (Petersen 2013) Das heißt, die neoplastischen Zellen, welche Clara-Zellen oder Pneumozyten Typ I ähneln und Atypien aufweisen können, wachsen nicht invasiv, einschichtig entlang präexistenter alveolärer Strukturen. Eindringen in

Stroma, Gefäße oder Pleura, papilläres oder mikropapilläres Wachstum und intraalveoläre Tumorzellen liegen hingegen nicht vor.

Das minimalinvasive Adenokarzinom (MIA) ist mit einer sehr guten Prognose assoziiert, da die Infiltration von Gefäßen, Pleura, Lymphknoten etc. per definitionem nicht mehr als 5mm groß ist. Außerdem zeigt es ein sogenanntes prädominant lepidisches Wachstum, welches dem oben beschriebenen rein lepidischen Wachstum ähnelt, jedoch mit einigen Ausnahmen: Eine mehrreihige bzw. mehrschichtige Anordnung der Tumorzellen und das Eindringen neoplastischer Zellen in den Alveolarraum sind durchaus möglich.

Auch beim invasiven Adenokarzinom gibt es die lepidisch prädominante Unterform (LPA), wobei der Name Programm ist. Früher wurde diese Form als nicht muzinöses bronchioalveoläres Karzinom bezeichnet. Bei den invasiven Adenokarzinomen kann die Invasivität, welche hier >5mm beträgt, nicht als einheitlicher Begriff verwendet werden. (Bohle und Schnabel 2016, Petersen 2013) So bedeutet dieser beim azinären, papillären, mikropapillären und soliden Subtypen eine tatsächliche Gewebsinvasion. Beim lepidisch prädominanten Subtypen hingegen liegt oftmals nur ein Non-in-situ-Wachstum mit Abschilferung von Tumorzellen in den Luftraum vor. (Petersen 2013) Dort findet sich ein kleiner, freiliegender, mikropapillärer Verband von Karzinomzellen innerhalb eines nicht-neoplastischen Alveolarraums am Randsaum des Haupttumors. Dieses Phänomen heißt STAS (spreading through alveolar spaces, siehe Abb. 36) und ist assoziiert mit einer schlechteren Prognose. (Bohle und Schnabel 2016, Travis et al. 2015) Aus diesem Grund ist das LPA zwar zur pulmonalen Metastasierung, nicht aber zur Ausbildung lymphogener oder hämatogener Metastasen befähigt. (Petersen 2013) Beim lepidisch prädominanten Adenokarzinom zeigt sich mikroskopisch ein myofibroblastisches Stroma in Assoziation mit den Tumorzellen und Tumorzellnekrosen. Das azinär prädominante Adenokarzinom wird durch von Tumorzellen begrenzte rundliche oder ovaloide Strukturen und ein desmoplastisches Tumorstroma ausgezeichnet (siehe Abb. 37). Manchmal enthalten die atypischen Drüsen Muzin. Oftmals liegt bei diesem Subtypen zusätzlich eine kribiforme Komponente vor, was dann mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung verbunden ist (siehe Abb. 38). Der papillär prädominante Typ ist durch das Auftreten von Papillen gekennzeichnet. Diese enthalten einen fibrovaskulären Kern, der von Tumorzellen umgeben ist. Mikropapillär prädominante Adenokarzinome sind vom papillären Typen oftmals nur schwer abzugrenzen. Die Papillen besitzen in diesem Falle keinen fibrovaskulären Kern (siehe Abb. 38). Die tumorösen Strukturen sind zum Teil mit den die Drüsen auskleidenden Tumorzellen verbunden, jedoch zum Teil auch frei flottierend in den Lumina. Dabei werden gelegentlich auch (Pseudo-)Rosetten oder

ringartige drüsige Strukturen gebildet. Beim solide prädominanten Adenokarzinom liegen solide, polygonale Tumorformationen ohne lepidische, azinäre, papilläre oder mikropapilläre Komponenten vor. (Bohle und Schnabel 2016) Es sind oftmals eine starke Variabilität der Kern- und Mitosegrößen zu erkennen, was ein Hinweis auf die schlechte Prognose des Tumors ist. (Petersen 2013)

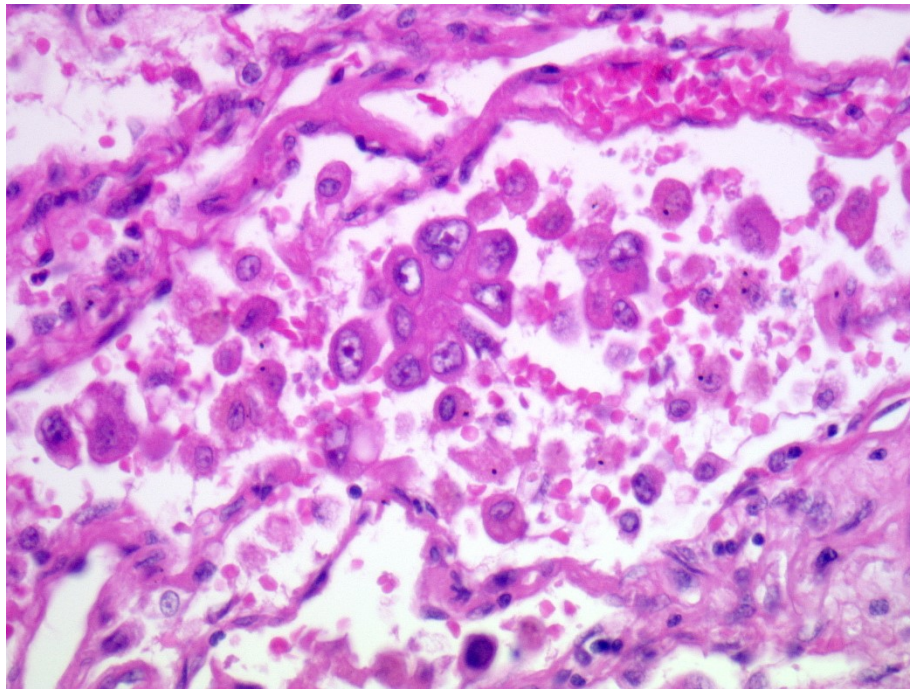


Abb. 36: STAS (spreading through alveolar spaces) (HE, x40)

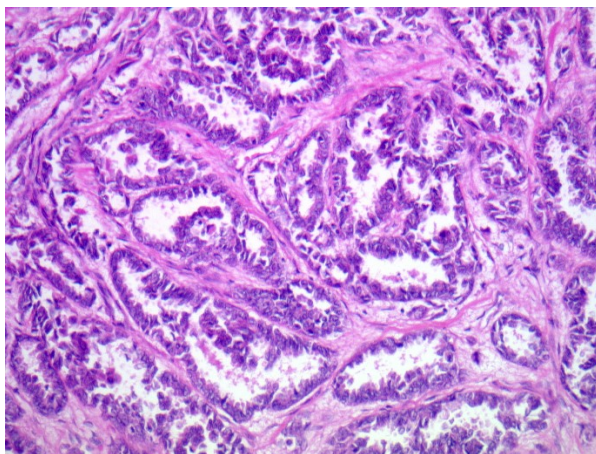


Abb. 37: Relativ besser (mäßiggradig) differenzierte Tumoranteile mit einem azinären Wachstum (HE, x20)

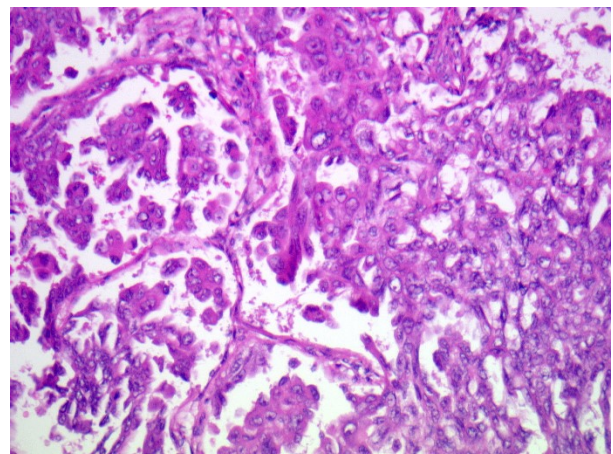


Abb. 38: Kribiforme (rechts) und mikropapilläre (links) Wachstumsmuster im Sinne eines wenig differenzierten Adenokarzinoms (HE, x20)

Wie Tabelle Tab. 8 zu entnehmen, gibt es noch weitere histologische Varianten des invasiven Adenokarzinoms. Dazu gehört auch das invasiv muzinöse Adenokarzinom (IMA), welches früher

als muzinöses bronchioalveoläres Karzinom bezeichnet wurde. Es zeigt ebenfalls prädominant lepidisches Wachstum. (Petersen 2013)

Es ist zu beachten, dass in den meisten Fällen Mischformen vorliegen. So zeigt beispielsweise das Bild Abb. 39 ein pulmonales Adenokarzinom mit ausgeprägter Heterogenität. Die Prognose des Adenokarzinoms ist abhängig von der prädominanten Form. Dies ist die im Tumor am meisten vorkommende Wuchsform. So haben prädominant lepidische (nichtmuzinöse) Adenokarzinome eine sehr gute Prognose, prädominant azinäre und papilläre Adenokarzinome eine mittlere und prädominant solide oder mikropapilläre Adenokarzinome eine schlechte Prognose. (Mireskandari 2015)

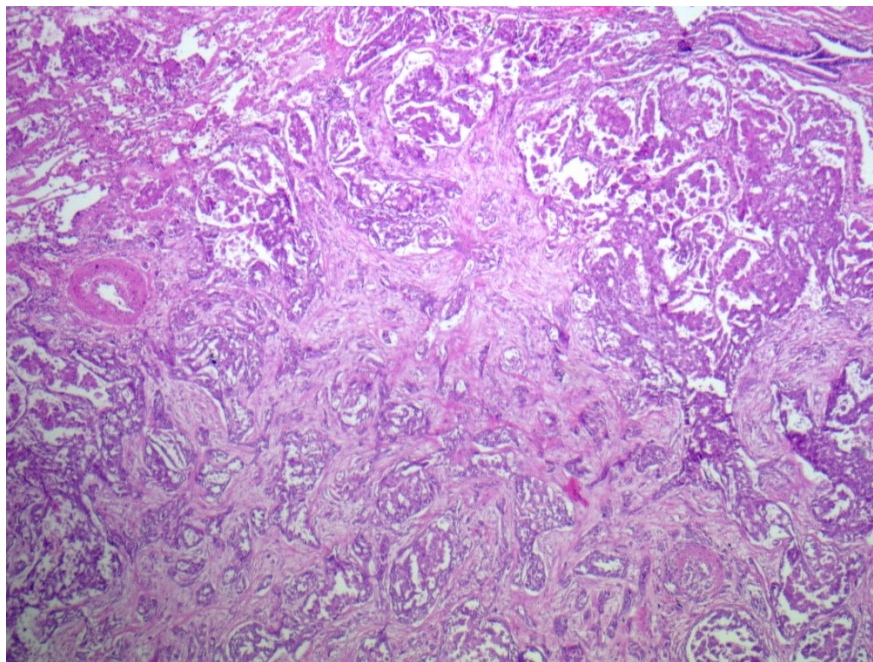


Abb. 39: Adenokarzinom mit heterogenem Wachstumsmuster (HE, x4)

Zusätzlich zu den soeben beschriebenen histologischen Kriterien liegen zahlreiche immunohistochemische Tests vor. So exprimiert ein Großteil der Adenokarzinome TTF1 (Thyroidaler Transkriptionsfaktor), CK7 und Napsin A.

Reichte früher noch die Differenzierung zwischen Kleinzeller und Nicht-Kleinzeller aus, so ist heutzutage gerade die Unterscheidung zwischen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom nötig. Denn inzwischen wurden gezielte Therapien für diese Tumorarten entwickelt, die eine genaue Diagnose unerlässlich machen. (Mireskandari 2015)

Das **großzellige Bronchialkarzinom** ist eine inhomogene Untergruppe, bestehend aus entdifferenzierten Plattenepithel- und Adenokarzinomen, sowie einigen neuroendokrinen

Tumoren. Sie zeichnen sich durch scharf begrenztes, rundliches, grau-weißliches Wachstum in der Lungenperipherie aus. (Riede et al. 2004) Man unterscheidet neuroendokrine und nicht neuroendokrine Formen. (Mireskandari 2015) Histologische Kriterien sind die großen, Zytoplasma-reichen Zellen mit plumpen Nukleolen und klaren Zellgrenzen. (Riede et al. 2004) Beim riesenzelligen Subtyp sind unförmige Riesenzellen auszumachen. Beim selteneren hellzelligen Subtyp findet man große Zellen mit hellem oder schaumigem Zytoplasma vor. (Remmele 1997b) Ein Großteil der Großzeller ist zytokohäsiv, der andere Teil ist entzündlich infiltriert. (Riede et al. 2004) Entsprechend ihrer unterschiedlichen Morphologie und Histologie zeigen die Großzeller unterschiedliche immunhistochemische Reaktionen auf Keratin, EMA und CEA.

Als Zeichen lokaler Abwehrreaktionen können im Tumorgewebe häufig lymphozytäre Infiltrationen und auch Langerhans-Zellen nachgewiesen werden. Auch Sarkoid-ähnliche Reaktionen in den regionären Lymphknoten des entsprechenden Abflussgebiets sind nicht unüblich. (Remmele 1997b)

Tab. 9 T-Klassifikation des Bronchialkarzinoms: Vergleich UICC7 – UICC8 (Wittekind und Meyer 2010, S.130-131, Wittekind 2014, S.580)

	UICC7 (2010)	UICC8 (2017)
TX:	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis maligner Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis maligner Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0:	Kein Anhalt für Primärtumor	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis:	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
T1:	Tumor 3cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)	Tumor 3cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T1mi:	-	<i>Minimal invasives Adenokarzinom</i>
T1a:	Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung	Tumor 1cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b:	Tumor mehr als 2cm, aber nicht mehr als 3cm in größter Ausdehnung	Tumor mehr als 1cm, aber nicht mehr als 2cm in größter Ausdehnung
T1c:	-	<i>Tumor mehr als 2cm aber nicht mehr als 3cm in größter Ausdehnung</i>

T2:	Tumor mehr als 3cm, aber nicht mehr als 7cm in größter Ausdehnung mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen: Tumor befällt Hauptbronchus, 2cm oder weiter distal der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge	Tumor mehr als 3cm, aber nicht mehr als 5cm in größter Ausdehnung mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen: Tumor befällt Hauptbronchus, 2cm oder weiter distal der Carina ohne Befall der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, <i>entweder Teile der Lunge oder die ganze Lunge einnehmend</i>
T2a:	Tumor mehr als 3cm, aber nicht mehr als 5cm in größter Ausdehnung	Tumor mehr als 3cm, aber nicht mehr als 4cm in größter Ausdehnung
T2b:	Tumor mehr als 5cm, aber nicht mehr als 7cm in größter Ausdehnung	Tumor mehr als 4cm, aber nicht mehr als 5cm in größter Ausdehnung
T3:	Tumor mehr als 7cm in größter Ausdehnung oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen; oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der gesamten Lunge; oder separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor	<i>Tumor mehr als 5cm, aber nicht mehr als 7cm in größter Ausdehnung</i> oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), N. phrenicus, parietales Perikard; oder separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
T4:	Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite	Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: <i>Zwerchfell</i> , Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite

Abkürzungen: UICC = Union Internationale Contre le Cancer, T = Tumorausdehnung, N = Nervus

Tab. 10 N-Klassifikation des Bronchialkarzinoms: Vergleich UICC7 – UICC8
(Wittekind und Meyer 2010, S.131, Wittekind 2014, S.582)

	UICC7 (2010)	UICC8 (2017)
NX:	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0:	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1:	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und / oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und / oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
N2:	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und / oder subcarinalen Lymphknoten	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und / oder subcarinalen Lymphknoten
N3:	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten

Abkürzungen: UICC = Union Internationale Contre le Cancer, N = Lymphknotenbefall

Tab. 11 M-Klassifikation des Bronchialkarzinoms: Vergleich UICC7 – UICC8
(Wittekind und Meyer 2010, S.132, Wittekind 2014, S.582)

	UICC7 (2010)	UICC8 (2017)
M0:	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen
M1:	Fernmetastasen	Fernmetastasen
M1a:	Vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleurametastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss	Vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss
M1b:	Andere Fernmetastasen	<i>Eine extrathorakale Metastase in einem Organ (einschließlich nichtregionärer Lymphknoten)</i>
M1c:	-	<i>Multiple extrathorakale Metastasen in einem oder multiplen Organen (einschließlich nichtregionärer Lymphknoten)</i>

Abkürzungen: UICC = Union Internationale Contre le Cancer , M = Metastasierung

Seit 2017 ist eine neue TNM-Klassifikation wirksam, welche im Bereich der Bronchialkarzinome einige signifikante Änderungen beinhaltet. Die Tabellen Tab. 9, Tab. 10 und Tab. 11 stellen jeweils die beiden TNM-Versionen aus dem Jahr 2010 (UICC7) und 2017 (UICC8) gegenüber und zeigen die Neuerungen auf (*kursiv gedruckt*). In der Beschreibung der Tumorausdehnung werden die Zentimeter-Grenzen verändert. Des Weiteren wird die Klassifikation minimal invasives Adenokarzinom (T1mi) eingeführt. Zählten in der alten UICC-Version lediglich

Tumoren mit obstruktiver Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge zu den T2-Tumoren, zählen nun Tumoren mit obstruktiver Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lunge oder die ganze Lunge einnehmend, dazu. Neu ist ebenfalls, dass Tumoren, welche das Diaphragma infiltrieren T4 und nicht mehr T3 klassifiziert werden. Auch bei der Beurteilung der Metastasierung des Tumors wurden einige Erneuerungen vorgenommen. So zählen nun zusätzlich zu den Pleurametastasen auch Perikardmetastasen in die Kategorie M1a. Wurden die M1b-Metastasen in der Version von 2010 einfach mit „andere Fernmetastasen“ beschrieben, wurde diese Klassifikation nun konkretisiert. Es handelt sich dabei um eine extrathorakale Metastase in einem Organ (einschließlich nichtregionärer Lymphknoten). Aus diesem Grund musste in der UICC8 die neue Kategorie der M1c-Metastasen eingeführt werden, welche multiple extrathorakale Metastasen in einem oder multiplen Organen (einschließlich nichtregionärer Lymphknoten) beschreiben. Bezüglich der N-Klassifikation wurden keine Änderungen vorgenommen. (Wittekind 2014, Wittekind und Meyer 2010)

Des Weiteren lassen sich Plattenepithel- sowie azinäre und papilläre Adenokarzinome mittels Grading prognostisch einschätzen. Das Grading beschreibt den Differenzierungsgrad des tumorösen Gewebes (siehe Tab. 12). Es gilt: Je schlechter differenziert das Gewebe, desto schlechter die Prognose des Patienten. (Wittekind 2014)

Tab. 12 Grading des Bronchialkarzinoms (Wittekind 2014, S.583)

GX:	Unbestimmter Grad der Differenzierung
G1:	Hochdifferenziert
G2:	Mäßig differenziert
G3:	Niedrig differenziert

Bei sekundären Pleurakarzinosen gilt es, diese von primären Pleuratumoren abzugrenzen. Differentialdiagnostisches Kriterium ist dabei das Wachstum von Tumorzellen innerhalb pleuraler Blut- und Lymphgefäße, bereits in frühen Stadien. (Remmele 1997a) Makroskopisch ergibt sich daraus das Bild der Lymphangiosis carcinomatosa, also ein grauweißes, feinfädiges oder körniges Netzwerk an der Lungenoberfläche. (Böcker et al. 2008) Dies führt zu einer unspezifischen Entzündungsreaktion, welche wiederum Pleuraergüsse zur Folge haben kann. In der Ergussflüssigkeit lassen sich keine Tumorzellen nachweisen. (Remmele 1997a) Später kommt es zur sogenannten Carcinosis pleurae. Dies bezeichnet die knotige Tumorfiltration und die epitheliale Tumorausbreitung im ursprünglichen Mesothel. In fortgeschrittenen Entwicklungsstadien kann es zur Entstehung breiter Tumorschwarten kommen, ähnlich den Mesotheliomen. (Böcker et al. 2008) Mikroskopisch findet man in der Regel aktivierte, äußerst

polymorphe Mesothel- und Subserosazellen vor. Dies erschwert die Abgrenzung zu Pleuramesotheliomen zusätzlich. (Remmele 1997a)

Die in diesem Kapitel verwendeten Bilder wurden – wenn nicht mit Quellenangabe versehen – von Dr. med. Masoud Mireskandari, Institut für Pathologie des UKJ zur Verfügung gestellt.

1.3 Operative Verfahren

Voraussetzung für eine erfolgreiche multimodale Therapie ist die vollständige makroskopische Zytoreduktion des Tumors mit dem Ziel der (lokalen) R0-Resektion. Zur Resektion der beschriebenen Tumorentitäten haben sich 2 unterschiedliche Verfahren etabliert:

Zum einen die **Extrapleurale Pneumonektomie (EPP)** mit en bloc-Resektion von ubiquitärer Pleura, Lunge, Perikard und Zwerchfell.

Alternativ die **Pleurektomie / Dekortikation (P/D)** mit Resektion der kompletten Pleura parietalis und visceralis. Dieses Verfahren kann weiter modifiziert werden: Bei der erweiterten P/D (e-P/D) werden zusätzlich Zwerchfell und Perikard entfernt. (Hofmann 26.04.2013)

Bei der Entscheidung darüber, welches Verfahren angewandt werden soll, gilt es, jeden Patienten individuell zu betrachten und die Vor- und Nachteile gegeneinander abzuwägen. Aus diesem Grund wird an späterer Stelle ein Vergleich der beiden Methoden durchgeführt. Sugarbaker et al. stellten bereits fest, dass ein Irrglaube fortbestehe, eine Operationsweise sei besser als die andere. Tatsächlich seien die Indikationen für jede Operation unterschiedlich und die Patientenauswahl hänge von derselben Art von Faktoren ab, die man auch verwendet, um die passende OP für jegliche andere thorakale Malignität auszuwählen. (Wolf et al. 2009)

In der Tabelle Tab. 13 werden die Möglichkeiten zur operativen Behandlung noch einmal dargestellt.

Tab. 13 Operative Verfahren mit kurativem Therapieansatz

1.	Extrapleurale Pneumonektomie
2.	Pleurektomie / Dekortikation
3.	Kombination (EPP oder P/D) mit HITHOC

Abkürzungen: EPP = Extrapleurale Pneumonektomie, P/D = Pleurektomie / Dekortikation

1.3.1 Extrapleurale Pneumonektomie (EPP)

Die EPP ist ein komplexes und hochinvasives Verfahren, welches nur an dafür spezialisierten Zentren und nur bei ausgewählten Patienten mit gutem Allgemeinzustand und ausreichender Lungenfunktion durchgeführt werden sollte. (Becker et al. 2002) Da diese Operation mit einer

hohen Mortalitäts- und Komplikationsrate einhergeht, ist die genaue und individuelle Indikationsstellung bei jedem Patienten erforderlich. (Azzouqa und Stevenson 2016, Kostron et al. 2017)

Voraussetzung für die Durchführung des Verfahrens ist die Beschränkung des Tumors auf einen Hemithorax. Die Diagnostik des Brustwandbefalls wird dabei mittels ^{18}F -FDG PET-CT durchgeführt. (Schaarschmidt et al. 2016) Zur weiteren Beurteilung erfolgt im Falle eines positiven Bildbefundes eine Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki67. (Ghanim et al. 2015)

Im Folgenden wird dieser Eingriff kurz erläutert, wobei je nach Operationsseite auf die jeweiligen anatomischen Gegebenheiten geachtet werden muss. Nachdem die Anästhesie eingeleitet wurde, wird im ersten Schritt eine posterolaterale Thorakotomie durchgeführt und so zunächst die extrapleurale Fläche freigelegt (siehe Abb. 40).

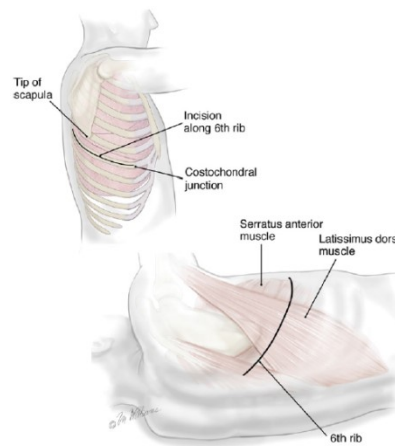


Abb. 40: Posterolaterale Thorakotomie rechts (Wolf et al. 2009, S.134)

Anschließend erfolgen die stumpfe und scharfe Ablösung des Tumors von der Brustwand sowie die Pleuraresektion (siehe Abb. 41).

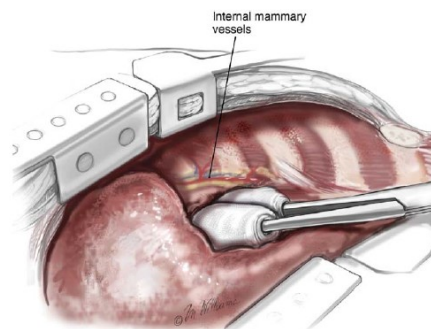


Abb. 41: Dissektion der anterioren Pleura parietalis (Wolf et al. 2009, S.134)

Diese wird anterolateral begonnen und über den Apex hin zum Mediastinum fortgeführt. Nachdem im Zuge der posterioren Dissektion Lunge und Hauptbronchus freigelegt wurden, wird der Ösophagus vorsichtig vom Tumor oberhalb des Hiatus getrennt (siehe Abb. 42).

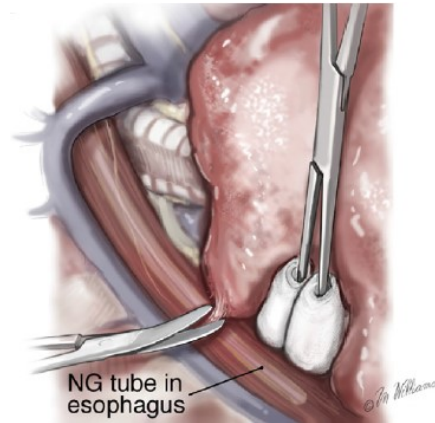


Abb. 42: Dissektion des Ösophagus (Wolf et al. 2009, S.135)

Es folgt die Resektion des Diaphragmas. Im nächsten Schritt wird das Perikard anteromedial eröffnet und entfernt (siehe Abb. 43).

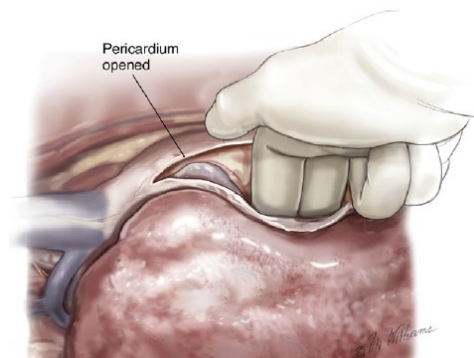


Abb. 43: Eröffnung des Perikards, Feststellung des Grades der Invasion mittels Palpation (Wolf et al. 2009, S.135)

Die Resektion erfolgt zunächst von medial nach lateral mit Darstellung der Vena cava inferior und anschließend von inferior nach superior, um dann die Pulmonalgefäße vom umliegenden Gewebe freizulegen (siehe Abb. 44). (Wolf et al. 2009)

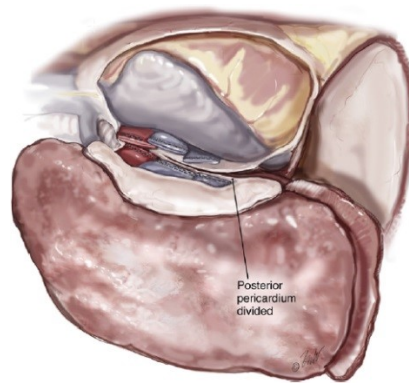


Abb. 44: Dissektion der rechten Pulmonalarterie (Wolf et al. 2009, S.137)

Ob nach der Perikardiotomie die Durchführung einer Lymphadenektomie der periösophagealen und subcarinalen Lymphknoten sowie der Lymphknoten des Ligamentum pulmonale relevant ist, ist fraglich und kann mittels aktueller Literatur nicht geklärt werden. Nun erfolgt die Dissektion des Hauptbronchus unmittelbar an der Carina.

Während der Durchführung der Operation ist es wichtig, bei jedem Schritt sicherzustellen, dass der Tumor nicht zu invasiv gewachsen ist. Denn dies hätte evtl. einen Abbruch des Eingriffes zur Folge. Anschließend wird die leere Thoraxhöhle mit warmer Lösung gespült und der zugeklammerte Bronchialstumpf auf undichte Stellen überprüft. Um den Stumpf und weitere Strukturen wie z.B. die Vena azygos noch weiter zu schützen, wird dort später ein Teil des Omentums positioniert (siehe Abb. 45). Während des Omentum Flaps besteht die Gefahr der Verschleppung des Chemotherapeutikums in das Abdomen.



Abb. 45: Positionierung des Omentums als Stütze für den Bronchialstumpf (Wolf et al. 2009, S.138)

Anschließend erfolgt die Rekonstruktion des resezierten Gewebes mittels Patches. Bei Vermutung einer noch vorliegenden Infektion des Thorax wird biologisches Material bevorzugt. Das heißt, ein

boviner Patch für das Perikard und Micromesh (Vicryl) für das Diaphragma. Liegen jedoch keine Hinweise auf eine Infektion vor, verwendet der Chirurg synthetisches Material. Dafür konstruiert er das diaphragmale Patch aus 2 2mm dicken und 20x30cm großen Gore Tex- Dualmesh-Patches, welche er mit Stapler entlang der längeren Seite verbindet. Der Patch ist dabei so konstruiert, dass er, eingenäht an der Stelle des Diaphragmas, sehr locker im Hemithorax sitzt. Dies reduziert die Spannung entlang der Naht und soll außerdem das Auseinanderweichen der Gewebepartien sowie Herniationen der Abdominalorgane in den Thoraxraum verhindern. An dieser Stelle muss daran gedacht werden, am Patch eine kleine Inzision durchzuführen, um, wie oben beschrieben, den Omentallappen aus dem Bauchraum in den Thorax einzuführen (siehe Abb. 46).

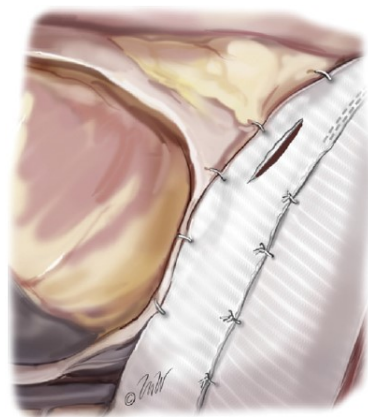


Abb. 46: Kleine Inzision im Diaphragma-Patch für das spätere Durchführen des Omentums
(Wolf et al. 2009, S.139)

Für das perikardiale Patch wird 1mm dickes PTFE (Polytetrafluorethylen) verwendet. (Wolf et al. 2009) Studien haben gezeigt, dass Patienten, an denen eine kardiale Dekortikation erfolgte, oftmals eine Epikarditis mit restriktiver Herzphysiologie entwickeln. Die Rekonstruktion des Herzbeutels spielt also eine wichtige Rolle für die Genesung des Patienten. Es fehlen allerdings Daten, um genau beurteilen zu können, ob diese Herzsymptomatik nicht möglicherweise durch die kardiotoxische Wirkung einer Bestrahlung ausgelöst wurde. (Byrne et al. 2002) Beim Anbringen des Patches am Schnitttrand des Perikards ist darauf zu achten, diesen zu fenestrieren und nicht zu straff einzunähen, um eine Perikardtampnade zu vermeiden (siehe Abb. 47). Nach Positionieren eines Katheters zur postoperativen Luftentleerung des Thorax wird die Brust des Patienten verschlossen. (Wolf et al. 2009)

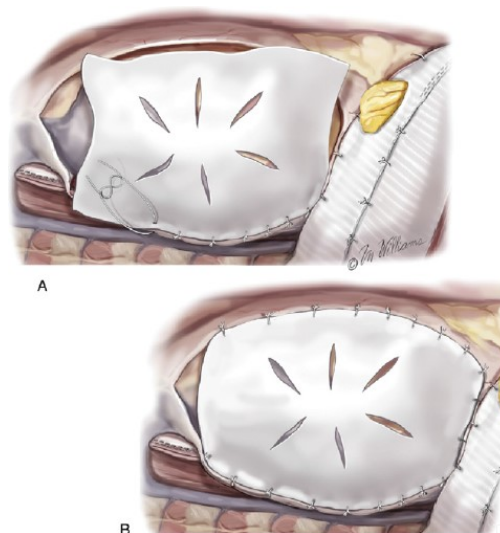


Abb. 47: (A) Fenestrierung des Perikard-Patches, (B) Fixierung des Patches am Schnitttrand des Perikards (Wolf et al. 2009, S.140)

1.3.2 Pleurektomie / Dekortikation (P/D)

Dieses operative Verfahren ist mit einer geringeren Mortalitäts- und Komplikationsrate verbunden als die EPP. Es ist weniger invasiv und dient somit oftmals der Reduktion der Tumormasse bei Patienten, welche eine EPP nicht überstehen würden. Auch bei dieser OP ist eine genaue Indikationsstellung erforderlich. (Azzouqa und Stevenson 2016, Kostron et al. 2017)

Die P/D sollte nur durchgeführt werden, wenn der Tumor auf die Pleura beschränkt ist und nicht die Lunge befällt.

Zunächst wird nach erfolgter Anästhesie der Thorax posterolateral eröffnet, wobei die Inzision etwas kleiner ist als bei der EPP. Die Pleurektomie sowie gegebenenfalls die Entfernung des Perikards erfolgt wie bereits bei der EPP beschrieben.

Im nächsten Schritt wird die Dekortikation durchgeführt. Dabei kann es zu massiven Blutungen kommen. Um diese zu kontrollieren, wird vor der Dissektion eine Schlaufe aus einem Endoleader um die hilären Gefäße (A. und V. pulmonalis) gelegt, welche im Notfall zugezogen werden kann.

Die Dekortikation beginnt mit einem Schnitt in die Pleura visceralis auf der dem Lungenhilum gegenüberliegenden Seite (siehe Abb. 48). Von dort aus wird die Dissektion nach superior über den Apex sowie nach inferior zum Lungenhilum durchgeführt. Nachdem die vom Tumor befallene Pleura visceralis stumpf vom unterliegenden Lungengewebe getrennt wurde, lässt sich die Pleurahülle nach oben und unten von der Lunge abziehen (siehe Abb. 49). (Wolf et al. 2009)

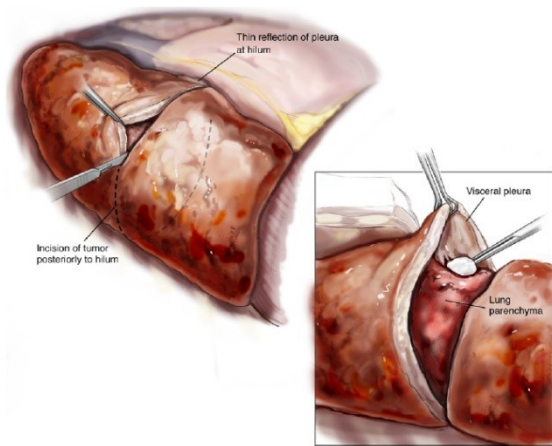


Abb. 48: Inzision der Pleura visceralis auf der dem Hilum gegenüberliegenden Seite (Wolf et al. 2009, S.145)

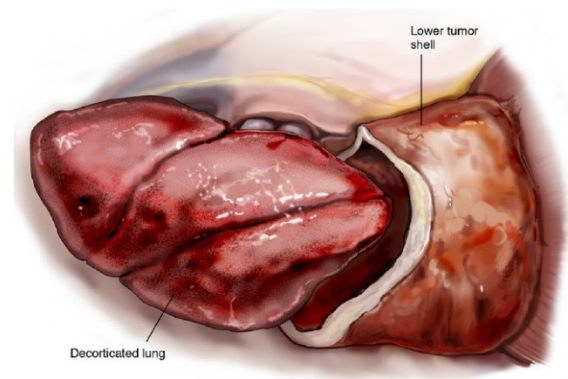


Abb. 49: Befreiung der Lunge aus der tumorbefallenen Pleurahülle (Wolf et al. 2009, S.146)

An diesem Punkt wird überprüft, ob das Diaphragma ebenfalls reseziert werden muss. Lässt sich die Pleura parietalis leicht vom Zwerchfell lösen, ist eine Entfernung dessen nicht notwendig. Ist dies jedoch nicht der Fall, deutet das auf den Tumorbefall des Zwerchfells hin und eine Resektion muss durchgeführt werden. Dabei löst der Chirurg das Diaphragma stumpf von der Thoraxwand ab.

Im Falle einer stattgefundenen Resektion von Perikard und Zwerchfell wird nun analog zur EPP die Rekonstruktion dieser Strukturen mit Patches durchgeführt. Bei alleiniger Diaphragma-Resektion unterscheidet sich die Anbringung des Patches von der EPP-Technik. Es ist darauf zu achten, die Prothese straff einzunähen, um Aufwärtsbewegungen der Abdominalorgane sowie Atelektasen des unteren Lungenlappens zu verhindern. Nachdem 3 Drainagen zur Ableitung von Luft und Flüssigkeit gelegt wurden, wird die Wunde wieder verschlossen. (Wolf et al. 2009)

Bei der anschließend durchgeführten intraoperativen Chemotherapie ist zu beachten, dass das Operationsverfahren die systemische Konzentration des verwendeten Zytostatikums wesentlich beeinträchtigt. Sie ist bei der P/D höher als bei der EPP, da die Lunge einen entscheidenden Einfluss auf die Resorption des Medikaments hat. (Hofmann und Wiebe 2010)

1.3.3 Vergleich der beiden Methoden

An dieser Stelle ist noch einmal zu betonen, dass die beiden soeben vorgestellten Verfahren ausschließlich bei flächig wachsenden Tumoren zur Anwendung kommen. Die Entscheidung, welches Verfahren das bessere ist, ist ein derzeit intensiv diskutiertes Thema.

Kostron et al. führten zu diesem Zweck im Zeitraum von 1999 bis 2015 eine Studie mit 167 Probanden durch, welche multimodale MPM-Therapie mit EPP oder P/D erhielten. Während sich

die beiden Verfahren in postoperativer Morbidität, 30-Tage-Mortalität und Rezidivfreiheit nicht signifikant unterschieden, zeigte die EPP ein schlechteres Outcome bezüglich Reoperationsrate (44% vs. 27%), postoperativem ITS-Aufenthalt (3d vs. 2d), 90-Tage-Mortalität (8% vs. 0%) sowie Überleben insgesamt (23M vs. 32M) als die P/D. (Kostron et al. 2017)

Die in den folgenden Absätzen erläuterten Daten stammen aus der Metaanalyse von Azzouqa und Stevenson aus dem Jahr 2016:

Flores et al. kamen in ihrer 2008 veröffentlichten Studie ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die P/D mit verbesserter Überlebensrate (16M vs. 12M) sowie verringerter intraoperativer Mortalität (3% vs. 7%) verknüpft war als die EPP. Während jedoch die P/D mit einer geringeren Fernrezidiv-Rate verbunden war (35% vs. 66%) als die EPP, verhielt es sich mit den lokalen Rezidiven genau umgekehrt (65% vs. 33%). (Azzouqa und Stevenson 2016, Flores et al. 2008)

Die IASLC gab 2012 folgende Daten heraus: Für Patienten mit Stadium I-MPM war die Überlebensrate nach EPP mit 40 Monaten höher als nach P/D mit 23 Monaten. Bei höhergradigen Mesotheliomen unterschieden sich die Überlebensraten kaum. (Azzouqa und Stevenson 2016, Rusch et al. 2012)

In der von Lang Lazdunski et al. 2012 veröffentlichten Studie kam heraus, dass die EPP mit schlechterer 30-Tage-Mortalität (4,5% vs. 0%) sowie Überleben insgesamt (12,8M vs. 23M) verbunden war als die e-P/D. Während lediglich 68% der EPP-Patienten ihre multimodale Therapie vollenden konnten, war dies bei 100% der e-P/D-Patienten der Fall. (Azzouqa und Stevenson 2016, Lang-Lazdunski et al. 2012)

In 2 2014 und 2015 durchgeführten Metaanalysen kamen Cao et al. und Taioli et al. zu dem Schluss, dass e-P/D und P/D zwar mit besserem perioperativem Outcome einhergingen als die EPP, jedoch kein klarer Unterschied im Gesamtüberleben bestand (13-29M vs. 12-22M). (Azzouqa und Stevenson 2016, Cao et al. 2014, Taioli et al. 2015)

Die Tabelle Tab. 14 fasst den Vergleich der beiden Verfahren zusammen. In den meisten Ergebniswerten erscheint das P/D-Verfahren überlegen (farblich markiert). Fraglich sind jedoch die bessere Freiheit von Lokalrezidiven (Flores et al. 2008) und die bessere Überlebensrate, welche sich allerdings nur auf Stadium I-MPM bezieht, (Rusch et al. 2012) bei EPP (fett gedruckt).

Tab. 14 Vergleich EPP – P/D

Überlebensrate [M]		intraop. Mortalität		30-Tage-Mortalität		90-Tage-Mortalität		Rezidivrate		Reoperationsrate		postop. ITS-Aufenthalt [d]		Studie
EPP	P/D	EPP	P/D	EPP	P/D	EPP	P/D	EPP	P/D	EPP	P/D	EPP	P/D	
23	32			o	o	8%	0%	o	o	44%	27%	3	2	(Kostron et al. 2017)
12	16	7%	3%					66%/33% (*)	35%/65% (*)					(Flores et al. 2008)
40	23													(Rusch et al. 2012)
12.8	23			4,5%	0%									(Lang Lazdunski et al. 2012)
12-22	13-29													(Cao et al. 2014)

Abkürzungen: M = Monate, op. = operativ, ITS = Intensivstation, EPP = Extrapleurale Pneumonektomie, P/D = Pleurektomie / Dekortikation, d = Tage, o = kein signifikanter Unterschied, *) Fernrezidiv / Lokalrezidiv

1.4 Hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC)

Ein weiteres therapeutisches, supportives Verfahren für die oben dargestellten thorakalen Erkrankungen ist die reaktivierte Hypertherme IntraTHOrakale Chemotherapieperfusion (HITHOC). Ziel dieser Arbeit ist die Abklärung des HITHOC-Verfahrens in der Behandlung der genannten thorakalen Tumoren. Im Zuge dessen wurden bereits die zu behandelnden Erkrankungen hinsichtlich Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, Therapie und Verlauf charakterisiert.

Sugarbaker et al. haben auf diesem Gebiet bereits bemerkenswerte Ergebnisse erzielt. Im Rahmen ihrer Studie in den 1990er Jahren wurden 183 Patienten mit MPM einer extrapleurale Pneumonektomie mit anschließender adjuvanter Chemo- und Radiotherapie unterzogen. Dies ergab eine 2-Jahres-Überlebensrate von 38% und eine 5 Jahres-Überlebensrate von 15%. (Sugarbaker et al. 1999) Das Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe von literarischer und historischer Recherche an Sugarbakers Ergebnisse anzuknüpfen und das HITHOC-Verfahren weiter auszuarbeiten und zu optimieren.

Im Folgenden soll das allgemeine Vorgehen bei der HITHOC beschrieben werden: Sobald der Chirurg den Tumor operativ entfernt hat, wird die Perfusion vorbereitet. So liegt beispielsweise im Bild Abb. 50 ein rechter Lungenflügel mit ausgeprägter Metastasierung vor. Vom Chirurgen wurde eine erweiterte Pleuro-Pneumonektomie mit Zwerchfell- und Perikardresektion rechts durchgeführt.



Abb. 50: Rechter Lungenflügel mit diffuser Karzinose eines Parotismischkarzinoms

Die Thorakotomie-Inzision wird unter Erhalt zweier Öffnungen für die später einzuführenden Temperatursonden verschlossen (siehe Abb. 51). Beidseits des Patienten werden Handtücher drapiert und er wird mit einem Abdecktuch bedeckt (siehe Abb. 52). Dies hat den Zweck, dass die Flüssigkeit nicht aus dem OP-Feld herausläuft. (Mujoomdar und Sugarbaker 2008) Für die Lavage sind 3 Thoraxspüldrainagen notwendig: Apikal in der Brusthöhle liegt die Einflusskanüle, die beiden Ausflusskanülen liegen basal (siehe Abb. 53). Ein- und Ausflussdrainagen sind an eine Rollerpumpe mit Reservoir und Wärmeaustauscher angeschlossen. So ergibt sich ein geschlossener Perfusionssystem. Bevor die HITHOC gestartet wird, wird der Thorax des Patienten mit Methylenblau gespült, um festzustellen, ob sich in der Lunge Lecks befinden. Ist dies nicht der Fall, kann die Prozedur beginnen. (Hofmann und Wiebe 2010)



Abb. 51: Einlage der Temperatursonden in den Thorax

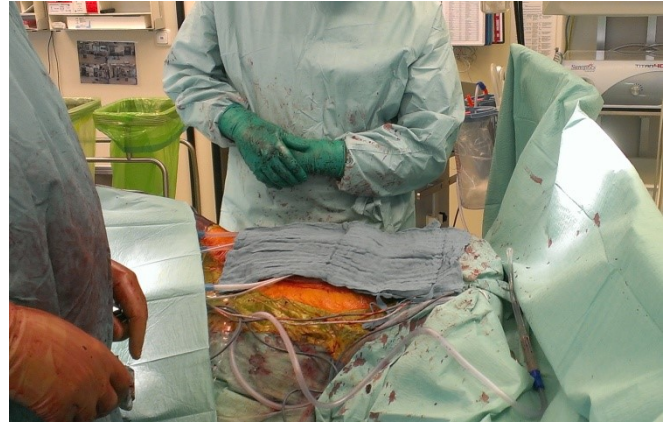


Abb. 52: HITHOC, nunmehr fertig vorbereiteter Patient

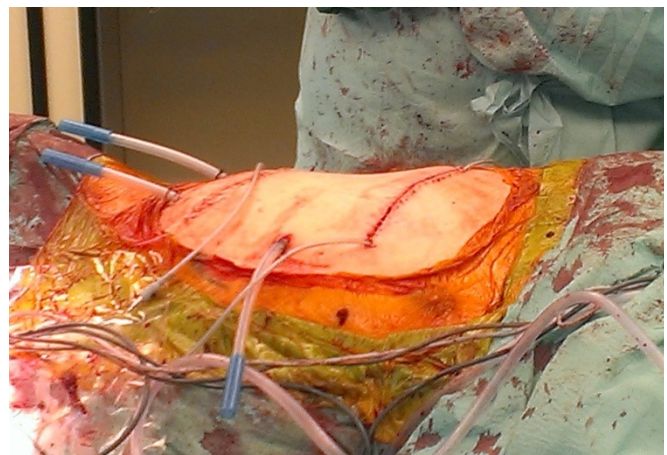


Abb. 53: Position der Ein- und Ausflussdrainagen

Das Bild Abb. 54 zeigt die am UKJ für die HITHOC verwendete Apparatur. Der operierte Lungenflügel – falls noch vorhanden – wird während der gesamten Verfahrensdauer partiell belüftet. Des Weiteren sind Herzfrequenz, Herzrhythmus, Blutdruck, Temperatur und Sauerstoffsättigung des Patienten dauerhaft zu kontrollieren. Zunächst wird der HITHOC-Apparat mit 0,9-prozentiger Kochsalzlösung befüllt und diese auf 41-42°C erwärmt. 2-3l der Lösung werden nun in den Thorax des Patienten geleitet, um diesen zu füllen. Dabei ergibt sich eine mediastinale Last, die intraoperativ zu beachten ist. Nun wird das Chemotherapeutikum zugeführt und dabei bei ca. 41-42°C gehalten. (Hofmann 26.04.2013)



Abb. 54: HITHOC-Apparatsystem

Studien haben ergeben, dass Temperaturen über 43°C mit erhöhtem Auftreten von Lungenödemen assoziiert sind. (Hofmann und Wiebe 2010) Eine apikale und eine basale Messsonde, die in den Thorax eingeführt wurden, dienen der Temperaturkontrolle. (Hofmann 26.04.2013)

Die Hyperthermie verstärkt die Wirkung der Chemoperfusion durch 2 wesentliche Mechanismen: Zum einen wird das Chemotherapeutikum in höherem Maße vom umliegenden Gewebe aufgenommen und kann seine Wirkung stärker entfalten. Zum anderen haben die hohen Temperaturen direkte zytotoxische Effekte auf die malignen Zellen. Es kommt zur Induktion von Proteindenaturierung und Apoptose. Somit ist es möglich, auch Chemotherapie-resistente Tumoren zu behandeln. Allerdings ist zu beachten, dass das Chemotherapeutikum eine Eindringtiefe von lediglich 3mm hat. Dies ist der Grund dafür, dass für die Anwendung der HITHOC nur flächenhaft wachsende Tumoren in Frage kommen. Der Chirurg achtet während der Prozedur darauf, dass sich die Flüssigkeit gleichmäßig im Thorax verteilt. Die Tatsache, dass das Medikament direkt mit dem Tumorgewebe in Kontakt tritt, hat eine stärkere Wirksamkeit zur Folge. Ein weiterer Vorteil gegenüber der systemischen Chemotherapie ist, dass bei der HITHOC höhere Konzentrationen verabreicht werden können, die aber den Körper aufgrund der lokalen Applikation weniger schädigen.

Mit Hilfe einer speziellen Gerätschaft wird kontaminierte Luft vom Bereich unter der Patientenabdeckung entfernt und durch einen Aktivkohlefilter geleitet. So sollen Luftverunreinigungen des OP-Saals vermieden werden.

Die Dauer der HITHOC wird für jeden Patienten individuell eingestellt und beträgt je nach durchführendem onkologischem Zentrum etwa eine Stunde (auf die Durchführung der HITHOC am UKJ soll in Kapitel 3.4 eingegangen werden). Dabei unterscheiden wir zwischen absoluter und relativer Perfusionsdauer: Die absolute Perfusionszeit entspricht der Dauer der gesamten Lavage (also inklusive NaCl-Spülung). Die relative Perfusionszeit entspricht der Dauer der Zytostatika-Applikation bei 41-42°C.

Nun wird der Patient in die Trendelenburg-Stellung gebracht und das Chemotherapeutikum zurück in die Apparatur geleitet. Es ist wichtig, das Perfusat vollständig aus dem Körper des Patienten zu isolieren. (Hofmann und Wiebe 2010) Anschließend werden Zulaufdrainage und Temperatursonden entfernt, die beiden Ablaufdrainagen werden im Patienten belassen. Eine Spülung des Thorax nach der HITHOC erfolgt nicht.

Ist der Patient instabil, gibt es auch die Möglichkeit, das chemotherapeutische Verfahren innerhalb eines Zeitraums von 14 Tagen nach der OP durchzuführen. In diesem Falle müssen unmittelbar vor Durchführung der HITHOC mittels Thorakoskopie eventuelle Verwachsungen gelöst und alle Drainagen kontrolliert werden. Allerdings ist dieses zweizeitige Vorgehen noch rein experimentell. (Hofmann 26.04.2013)

Da während der HITHOC mit toxischen Substanzen gearbeitet wird, sind spezielle Sicherheitsregularien einzuhalten, über welche das Personal in ausreichender Weise aufgeklärt werden muss. Zum ersten ist der Operationssaal mit einem Hinweis auf die Verwendung von Zytostatika auszuschildern. Um der Kontamination mit dem Medikament vorzubeugen, müssen spezielle Handschuhe mit einer Dicke von 0,25-0,3mm sowie wasserabweisende Kittel und Schutzbrillen getragen werden. Außerdem ist darauf zu achten, Verunreinigungen des OP-Saals sofort zu beseitigen. Das für die HITHOC verwendete Material wird in dafür vorgesehenen Vorrichtungen verworfen. (Hofmann und Wiebe 2010)

Anwendung fand das Verfahren beispielsweise in einer Studie von 2010 im Zuge einer trimodalen Therapie bestehend aus operativer Tumorsektion, kalter Plasma-Koagulation und HITHOC. Die Probandengruppe war zwar mit 8 MPM-Patienten klein, das Ergebnis jedoch trotzdem beeindruckend: kein peri- oder postoperativer Todesfall innerhalb von 90 Tagen. Und ein weiterer

wichtiger Aspekt: Alle Patienten betrachteten ihre Lebensqualität als signifikant verbessert. Allerdings ist an dieser Stelle anzumerken, dass in der Regel alle Studien limitiert sind, da der untersuchte Tumor selten ist. (Hoffmann et al. 2010)

Die in diesem Kapitel verwendeten Bilder sind – wenn nicht mit Quellenangabe versehen – sind während einer HITHOC im Juni 2017 am UKJ entstanden.

1.5 Antineoplastische Substanzen

Es gibt verschiedene antineoplastische Substanzen, die bei der HITHOC zum Einsatz kommen. Cisplatin ist dabei die am häufigsten angewendete. Es ist eines der am stärksten wirksamen Chemotherapeutika. Die chemische Struktur der Substanz besteht aus einem zentralen Platinatom, an welches 2 Chloratome und 2 NH_3 -Gruppen gebunden sind. Cisplatin gelangt nach der Applikation in die Zellen. Dort werden die Chloratome durch Wasserreste und Hydroxygruppen ersetzt. Die so entstandenen reaktiven Komplexe bewirken eine Quervernetzung der DNA-Stränge. Daraus resultiert die zytotoxische Wirkung des Medikaments. Bei systemischer Applikation ist Cisplatin mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden. Dazu zählen emetische, ototoxische und neurotoxische Effekte. Die Nephrotoxizität, welche von diesem Medikament ausgeht, soll mittels prä- und postoperativer Hydratation möglichst umgangen werden. (Herdegen 2010)

In den meisten durchgeführten Studien wurde zur Behandlung des MPM (biphasische, sarkomatöse und epitheliale Formen inkludiert) eine Cisplatin-Konzentration von 50-100mg/m²KOF eingesetzt. (Hofmann und Wiebe 2010) Auch Kerscher et al. entschieden sich bei ihrer Studie über das anästhetische Management des HITHOC-Verfahrens für eine Cisplatin-Dosierung von 100-150mg/m² KOF mit einer Perfusionsdauer von 1h und einem Fluss von 1,2-1,5l/min. (Kerscher et al. 2014) Richards et al. wagten den Versuch mit einer erhöhten Dosis von 175-250mg/m²KOF, um bei Patienten mit inkompletter Tumorresektion (P/D) eine verbesserte lokale Kontrolle zu erhalten. Mit dieser Behandlung erreichten sie ein deutlich verlängertes Überleben von 18 Monaten. (Das mittlere Überleben bei einer Cisplatin-Konzentration von 50-150mg/m²KOF betrug lediglich 6 Monate.) Allerdings ging die erhöhte Dosierung auch mit einer gesteigerten postoperativen Mortalität einher. (Richards et al. 2006)

Für die Anwendung von Cisplatin auf Thymome wurden im Mittel ebenfalls Dosierungen von 150mg/m²KOF verwendet. Die Maximaldosierung betrug 200mg/m²KOF über einen Perfusionszeitraum von 90min. Es konnten trotz der zum Teil sehr hohen Dosierungen Mortalitätsraten von 0% erreicht werden. Allerdings war zu verzeichnen, dass mit steigender

Dosierung des Medikaments auch die Morbidität stieg. So hat sich inzwischen für die Cisplatin-Anwendung bei Thymomen eine Standarddosierung von $100\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$ etabliert. (Hofmann und Wiebe 2010) Ried et al. wendeten in diversen Studien zur Behandlung von Thymomen Cisplatin mit einer Dosis von $100\text{-}150\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$ an. Die Perfusionsdauer betrug 1h und die Perfusionsgeschwindigkeit $1\text{-}1,5\text{l}/\text{min}$. Im Zuge einer pharmakokinetischen Untersuchung des Medikaments ergab sich, dass die höchste systemische Cisplatin-Konzentration nach 1h erreicht wird und auch, dass eine Erhöhung der Medikamenten-Konzentration von 100 auf $150\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$ diesen Wert nicht wesentlich zu erhöhen vermag. (Ried et al. 2013a, Ried et al. 2013b, Ried et al. 2013c, Ried et al. 2014)

In der Gruppe der Anthrazykline, welche größtenteils bei den Sarkomen zum Einsatz kommt, ist in erster Linie Doxorubicin zu nennen. Es ist aufgebaut aus einem tetrazyklischen Chromophor sowie dem Aminozucker Daunosamin. Doxorubicin entfaltet seine zytostatische Wirkung in Form von Interkalation, Alkylierung sowie Hemmung der RNA- und DNA- Synthese durch Hemmung der jeweiligen Polymerasen, Topoisomerasen und Helicasen. Ein weiterer Wirkmechanismus ist die Bildung von Superoxid-Radikalanionen, welche in einem weiteren Schritt unter Bildung von Radikalen metabolisiert werden. Letztere sind hochtoxisch, denn sie generieren Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von Anthrazyklinen zählen Knochenmarksuppression und Kardiomyopathie. (Herdegen 2010) Doxorubicin wird mit einer Dosis von bis zu $20\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$ verabreicht. (Mujoomdar und Sugarbaker 2008)

Bei einer Kombinationstherapie von Cisplatin und Doxorubicin müssen die jeweiligen Dosen entsprechend herabgesetzt werden. So verwendeten Van Ruth et al. $40\text{-}80\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$ Cisplatin und $18\text{-}20\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$ Doxorubicin zur Behandlung des MPM. Allerdings konnten sie mit dieser Methode die bisherige mittlere Überlebenszeit von 11 Monaten nach HITHOC-Behandlung nicht weiter erhöhen. (Van Ruth et al. 2003) Hoffmann et al. wendeten im Zuge ihrer multimodalen Therapie bestehend aus Resektion, HITHOC und kalter Plasmakoagulation zur Therapie von MPM $15\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$ Doxorubicin und $100\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$ Cisplatin an. Die Perfusionsdauer betrug 1h, der Perfusionsfluss betrug $0,7\text{-}1,0\text{l}/\text{min}$. Sie erhielten im Zuge ihrer Arbeit bemerkenswerte Ergebnisse mit deutlicher Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. (Hoffmann et al. 2010) Auch Ambrogi et al. setzten bei der Behandlung von pleural rezidivierenden Thymomen auf die Kombination von Cisplatin ($80\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$) und Doxorubicin ($25\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$) über einen Perfusionszeitraum von 1h. Es ergab sich ein krankheitsfreies Intervall von im Mittel 47,2 Monaten. Die Mortalität betrug 0%, die Morbidität 38%. (Ambrogi et al. 2016) De Bree et al. setzten bei der Behandlung von MPM sowie pleuralen Metastasen von Thymomen ebenfalls auf

die Kombination von Cisplatin ($50\text{-}80\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$) mit Doxorubicin ($15\text{-}25\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$). Während die Mortalität bei 0% lag, war die Morbidität mit 47% relativ hoch. (De Bree et al. 2002) Diese Medikamentenkombination wurde auch bei der Studie von Van Sandick et al. zur Behandlung von MPM angewendet. Es wurde eine Dosierung von $80\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$ bzw. $20\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$ gewählt, wobei letztere schrittweise um $5\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$ erhöht wurde. Die Perfusionszeit betrug 90min mit einem Perfusionsfluss von 1l/min. Allerdings waren die Ergebnisse nur wenig zufrieden stellend. Im Hinblick auf Operationszeit, postoperative Komplikationen, mittleres Überleben und rezidivfreie Zeit sowie das Erreichen lokaler Tumorkontrolle schnitt das HITHOC-Verfahren im Vergleich zu EPP in Verbindung mit Radiotherapie deutlich schlechter ab. (Van Sandick et al. 2008) Studien zur Anwendung von Doxorubicin bei HITHOC als Monotherapie fehlen.

Als weitere antineoplastische Substanz ist Ifosfamid zu nennen. Um seine zytostatische Aktivität entfalten zu können, muss Ifosfamid zunächst in der Leber aktiviert und von Cytochrom P450 hydroxyliert werden. Nun kann die Substanz in die Zelle gelangen, wo sie zum zytostatisch aktiven Ifosfamid-Lost sowie dem Nebenprodukt Acreolin gespalten wird. Ifosfamid gehört zu den Stickstoff-Lost-Verbindungen und enthält somit 2 2-Chlorethylgruppen. Von diesen Gruppen wird intrazellulär je ein Chloratom abgespalten, sodass an diesen Seitenketten hochreaktive Verbindungen zurückbleiben. Diese führen nun eine Alkylierung der DNA mit anschließender Bildung von Intrastrang- und Interstrang-Quervernetzung durch. Folglich entstehen Fehler beim Ablesen der DNA-Matritze und schwere Strangbrüche. Knochenmarksuppression, Emesis, Mutagenität und Kanzerogenität sind dosislimitierend. (Herdegen 2010) Außerdem geht Ifosfamid mit starker Nephrotoxizität einher, weshalb zusätzlich Uromitexan (bis $200\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$) verabreicht wird. Dieses bindet an das toxische Acreolin und macht es so für den Körper ausscheidbar. Allerdings ist noch nicht gesichert, ob Cytochrom P450 bei direkter lokaler Anwendung tatsächliche Wirkung auf Ifosfamid hat und somit, ob das Medikament Wirkung in der Anwendung gegen thorakale Sarkome hat. In der Studie von Noujaim et al. wurde Ifosfamid als systemisches Chemotherapeutikum in der adjuvanten und palliativen Sarkom-Therapie angewandt. Es ergab sich eine klinische Aktivität in 50% (adjuvante Anwendung) bzw. 34% (palliative Therapie) der Fälle. Bei diesen Patienten wurden progressionsfreie Intervalle von 11,5 bzw. 6,9 Monaten verzeichnet. Des Weiteren stellte man eine unterschiedliche Ansprechrate der verschiedenen Sarkom-Entitäten auf Ifosfamid fest. (Noujaim et al. 29.10.2015) Salman et al. überprüften die Anwendung von Ifosfamid mit Uromitexan als Langzeitchemotherapeutikum. Sie kamen zu dem Schluss, dass bezüglich pharmakokinetischer Stabilität des Medikaments noch erheblicher Forschungsbedarf besteht. (Salman et al. 2016) Auch die Anwendung von Ifosfamid

im Zuge der intrathorakalen Chemotherapieperfusion ist rein experimentell. Studien zur Anwendung des Medikaments in diesem Gebiet existieren noch nicht.

Die nachfolgende Tabelle Tab. 15 zeigt eine Zusammenfassung der betrachteten Studien und Metastudien mit den darin verwendeten zytostatischen Substanzen Eine universell anwendbare Idealdosierung sowie ein idealer Perfusionsfluss für die jeweiligen Medikamente konnte anhand der aktuellen Literatur nicht gefunden werden.

Tab. 15 Analyisierte Studien mit verwendeten antineoplastischen Substanzen

Medikament / Kombi-Therapie	Dosierung und Perfusionsparameter	Tumorentität	Positive Resultate	Negative Resultate	Literatur
Cisplatin	100-150 mg/m ² 1h 1,2-1,5l/min	MPM	Mittleres Überleben 6M, reduzierte postoperative Mortalität	-	(Kerscher et al. 2014)
	175-250 mg/m ²	MPM	Mittleres Überleben 18M	Gesteigerte postoperative Mortalität	(Richards et al. 2006)
	Mean 150mg/m ² Maximal 200mg/m ²	Thymom	Mortalität 0%	Gesteigerte Morbidität mit steigender Dosis	(Hofmann und Wiebe 2010)
	100-150 mg/m ²	Thymom	Keine gesteigerte systemische Konzentration durch Dosiserhöhung von 100 auf 150 mg/m ²		(Ried et al. 2013a, Ried et al. 2013b, Ried et al. 2013c, Ried et al. 2014)
Cisplatin, Doxorubicin	50-80mg/m ² , 15-25mg/m ²	MPM, Thymom	Mortalität 0%	Morbidität 47%	(De Bree et al. 2002)
	80mg/m ² , 20mg/m ² mit schrittweiser Erhöhung um 5mg/m ²	MPM	-	Schlechtere Resultate als bei Vergleichsbehandlung (EPP und Radiotherapie)	(Van Sandick et al. 2008)

	40-80mg/m ² , 18-20mg/m ²	MPM	-	Keine weitere Erhöhung der bisherigen mittleren Überlebenszeit bei HITHOC von 11M	(Van Ruth et al. 2003)
	100mg/m ² , 15mg/m ² 1h 0,7-1l/min	MPM	Verbesserte Lebensqualität der Patienten	-	(Hoffmann et al. 2010)
	80mg/m ² , 25mg/m ² 1h	Thymom	Mortalität 0% Krankheits- freies Intervall 47,2M	Morbidität 38%	(Ambrogi et al. 2016)
Anthrazykline, Ifosfamid	In aktueller Literatur keine Angaben zu Dosierung und Perfusions- fluss	Sarkom	-		Keine Literatur zur Anwendung bei HITHOC

Abkürzungen: M = Monat, MPM = Malignes Pleuramesotheliom

2. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die umfassende Literaturrecherche und Darstellung der behandelten Tumorentitäten unter Berücksichtigung sowohl makroskopischer als auch histopathologischer Gesichtspunkte. Des Weiteren soll eine technische Analyse der Extrapleurale Pneumonektomie (EPP), der Pleurektomie / Dekortikation (P/D) sowie des HITHOC-Verfahrens erfolgen, inklusive der Auswahl antineoplastischer Substanzen in geeigneter Dosierung. Zu diesem Zweck wird eine retrospektive Metaanalyse durchgeführt. Das HITHOC-Verfahren wird dabei anhand des Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Jena retrospektiv evaluiert.

Bisher ist die HITHOC an den meisten Zentren nur auf das MPM beschränkt. Es soll in dieser Arbeit die Frage beantwortet werden, ob andere Tumorentitäten ggf. nach Modifikationen in Behandlung und Anwendung erfolgreich behandelt werden können.

Die vorgelegte Analyse umfasst eine retrospektive Analyse des Krankenguts am Universitätsklinikum Jena im Zeitraum von 11/2014 bis einschließlich 7/2017. Insgesamt wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen, darunter 6 weibliche und 14 männliche Patienten.

Die durchgeführte Datenanalyse dient weiterhin dem Ziel, eine deutschlandweite Studie für diese aufgeführten Entitäten zu generieren.

3. Material / Methoden

3.1 Sammlung der Daten

Die vorgelegte Arbeit umfasst eine retrospektive Analyse des Krankenguts am Universitätsklinikum Jena im Zeitraum von 11/2014 bis einschließlich 7/2017. Der Beobachtungszeitraum betrug also 2 Jahre und 9 Monate. Insgesamt wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen, darunter 6 weibliche und 14 männliche Patienten. Die genauen Patientendaten werden in Kapitel 4.1 zusammen mit den erhaltenen Ergebnissen dargestellt.

Bei Patienten mit gesichertem Nachweis einer der oben genannten Erkrankungen (MPM, Thymuskarzinom, Sarkom, Pleurakarzinose) wurde durch das Team der HTC am UKJ die Indikation einer HITHOC evaluiert und gegebenenfalls die erforderliche Operation mit nachfolgender Perfusion durchgeführt. Die entsprechenden Daten wurden gesammelt.

Zur Recherche der Patientendaten standen sowohl die entsprechenden Akten als auch das klinikinterne Patienteninformationssystem SAP (SAP, Walldorf, Deutschland) zur Verfügung. Perfusionsdaten konnten den jeweiligen OP-Berichten entnommen werden.

3.2 Präoperative Untersuchungen

Für die Auswahl der Patienten wurden die in der Thoraxchirurgie üblichen Untersuchungsmethoden gewählt, welche bereits weiter oben bei den verschiedenen Krankheitsbildern beschrieben wurden. Dazu zählen die folgenden:

- Lungenfunktionstests
- CT-Thorax
- MRT-Thorax
- FDG-PET-CT
- Herz-Echo
- Duplexsonographie der Beinvenen, ggf. mit Antikoagulation
- Karnofsky-Performance-Status
- Leber- und Nierenfunktionstests
- Histologie mittels Thorakoskopie

3.3 Operative Vorgehensweise am UKJ

Neben dem MPM werden die EPP sowie die P/D auch bei Thymuskarzinomen, Sarkomen und Pleurakarzinosen angewandt. Im Folgenden soll auf die Spezifika dieser operativen Verfahren am UKJ eingegangen werden.

Anders als in Kapitel 1.3 beschrieben, werden thorakale Eingriffe in der Regel über eine anterolaterale Thorakotomie an der Oberkante der 4./5. Rippe, 3./4. ICR durchgeführt. Oftmals muss zur Auslösung des Zwerchfells sowie Restpleurektomie in den unteren Arealen des Hemithorax eine zusätzliche basale Mini-Hilfsinzision an der Oberkante der 11. Rippe erfolgen. Im Falle einer Re-OP erfolgt die Inzision der alten Thorakotomie. Bei Vorliegen eines Thymoms / Thymuskarzinoms oder eines anderen im Mediastinum befindlichen Tumors (z.B. Sarkom Herzwand) erfolgt eine longitudinale Sternotomie. Somit kann der mediastinale Fettkörper besser erreicht und der Thymusrestkörper bzw. Tumor entfernt werden.

Bei der P/D wird ein besonderes Augenmerk auf die Auslösung des Ligamentum pulmonale mit Resektion der Tumormassen in diesem Bereich und die Dissektion der Lymphknoten gelegt. Bei Tumordinfiltration der Lunge besteht die Möglichkeit, zusätzlich zur P/D eine (erweiterte) Lobektomie vorzunehmen. Das Absetzen des pulmonalen Resektats mit Gefäß- und Bronchialsystem erfolgt sowohl bei P/D als auch bei EPP mittels Stapler. Anschließend werden die abgesetzten Strukturen mit PDS 3-0 übernäht. Der im Standardverfahren angewandte Omentum Flap wird in der Regel nicht durchgeführt. Als weitere Besonderheit ist zu nennen, dass bei Herz-infiltrierendem Wachstum zusätzlich zur Perikardresektion auch Teile des Myokards mit entfernt werden. Während der Operation ist stets auf eine Schonung des Vagus- und des Phrenicusnervs zu achten.

Im Falle einer Zwerchfellresektion erfolgt das Aufsteppen eines Biopatches in diesem Bereich. Weiterhin besteht die Möglichkeit einer Zwerchfellduplikatur. Bei Vorliegen eines Perikarddefekts wird dieser durch Perikard-Flap mit adaptierenden Nähten oder Patch-Plastik verschlossen. Bei minimaler Fenestrierung bzw. partieller Resektion findet keine plastische Deckung statt.

Kommen für Sarkome, Thymuskarzinome und Lungentumoren in Kombination mit Pleurakarzinosen die oben beschriebenen Operationen nicht in Frage, erfolgt die Tumormassenreduktion mit nachfolgender Lymphknotendissektion. Dabei werden nach anterolateraler Thorakotomie die Lunge ausgelöst und die Tumorstrukturen dargestellt. Es folgt eine schrittweise stringente anatomische Resektion. Ist die Entfernung en bloc nicht durchführbar,

muss der Tumor mehrfach zerteilt und dann entfernt werden. Bei diesem aggressiven Vorgehen müssen gelegentlich partielle Leckagen im Sinne der intraoperativen Perforation akzeptiert werden. Je nach Ausdehnung des Tumors ist in einigen Fällen zusätzlich zum Debulking eine partielle Perikard-, Zwerchfell-, Mediastinal-Resektion und / oder auch Lobektomie von Nöten. Sarkome der Thoraxwand können eine Rippenresektion mit anschließender Thorakoplastik erforderlich machen. Für die Versorgung der resezierten Strukturen gibt es die genannten Möglichkeiten: Naht, Duplikatur und Plastik, Einnähen eines Patches.

Weiterhin besteht auch die operative Möglichkeit einer partiellen parietalen Pleurektomie (ohne Dekortikation). Anschließend wird die HITHOC durchgeführt. (SOP Handbuch Klinik für HTC Jena)

3.4 Durchführung der HITHOC am UKJ

Die Perfusionsdauer am UKJ beträgt je nach Zustand des Patienten und Krankheitsbild in der Regel 30-60min. Es wird eine Temperatur von 41,5-42°C eingestellt (vgl. Kapitel 4.3).

Wie bereits in Kapitel 1.5 beschrieben, konnten anhand der aktuellen Literatur keine universell anzuwendenden Parameter für die Perfusion gefunden werden. Es obliegt der Expertise des Operateurs sowie dessen klinischer Erfahrung, zu entscheiden, welche Modifikationen von Temperatur, Perfusionszeit und Dosierung des Zytostatikums zu einem optimalen, Patientenspezifischen Outcome führen. In der folgenden Tabelle Tab. 16 sind die gewählten Parameter gelistet. Zusätzlich wird den Sarkom-Patienten Uromitexan zum Schutz der Nieren verabreicht.

Tab. 16 Im Zuge dieser Arbeit angewandte antineoplastische Substanzen

Tumorentität	Medikament / Kombinationstherapie	Dosierung
MPM	Cisplatin	Range 100-200mg/m ² KOF Mean 134mg/m ² KOF
Thymom und Thymus-Karzinom	Cisplatin	Range 120-125mg/m ² KOF Mean 123,3mg/m ² KOF
Thorakales Sarkom	Anthrazykline	20mg/m ² KOF
	Ifosfamid	Range 3-5g/m ² KOF Mean 4,7g/m ² KOF
Bronchialkarzinom mit Pleurakarzinose	Cisplatin	125mg/m ² KOF

Abkürzungen: KOF = Körperoberfläche, MPM = Malignes Pleurameotheliom

Nach erfolgter Perfusion erfolgt die Umwandlung des Systems in Thoraxsaugdrainagen. In einigen Fällen (z.B. nach erweiterter Pleuropneumonektomie mit kompletter Zwerchfell- und tangentialer Perikardresektion) wird lediglich eine Passivdrainage im Hemithorax belassen, um

einen mediastinalen Shift zu vermeiden und eine Blutungskontrolle in den ersten postoperativen Stunden zu erreichen.

Die Arbeitsschutzmaßnahmen erfolgen in Absprache mit Dipl.-Ing. Steffen Seise (Zentrum für Gesundheits- und Sicherheitsmanagement Universitätsklinikum Jena). In gewissen Abständen erfolgen Wischproben im Bereich von Fußboden, Thoraxwand des Patienten, Doppellumentubus und Luftschacht im OP-Saal mit anschließender Abgabe zur arbeitshygienischen Untersuchung. (SOP Handbuch Klinik für HTC Jena)

3.5 Follow-Up

Bei komplikationslosem postoperativem Verlauf verbleiben die Patienten nach stattgefundener OP in der Regel 1-3 Tage auf ITS- bzw. IMC-Station. Nach einem Gesamtkrankenhausaufenthalt von 6-7 Tagen erfolgt die Entlassung. Bei Auftreten von Komplikationen verlängert sich der ITS- / IMC-Aufenthalt sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer entsprechend (vgl. Kapitel 4.4).

Die Befunde des Patienten und das weitere Procedere werden im interdisziplinären Tumorboard besprochen. Nach ca. 1-2 Wochen erfolgt die Wiedervorstellung der Patienten in der thoraxchirurgischen Ambulanz zur Wundkontrolle sowie Information über das weitere Vorgehen. Durch intermittierende Konsile wird eine durchgehende chirurgische Mitbetreuung des Patienten gewährleistet.

Eine erneute Evaluierung erfolgt mittels PET-CT in einem Zeitraum von 1-3 Monaten postoperativ. In einigen Fällen, beispielsweise bei Zustand nach Pneumothorax oder Erguss, wird nach etwa einer Woche eine röntgenologische Verlaufskontrolle veranlasst.

3.6 Statistische Auswertung

Die Sammlung der Patientendaten sowie die anschließende statistische Auswertung und Erstellung der Grafiken im folgenden Kapitel erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, Unterschleißheim Deutschland).

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die vorgelegte Arbeit umfasst eine retrospektive Analyse des Krankenguts am Universitätsklinikum Jena im Zeitraum von 11/2014 bis einschließlich 7/2017. Insgesamt wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen, darunter 6 weibliche und 14 männliche Patienten. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der OP betrug 62,4 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Männer lag mit etwa 63,4 Jahren leicht über dem der Frauen mit ca. 60,2 Jahren. Die Grafik Abb. 55 stellt die Altersverteilung grafisch dar: Bei den Männern lag das mediane Alter bei 64,5 Jahren (Range: 38-81J). Bei den Frauen lag das mediane Alter bei 66,0 Jahren (Range: 23-85J).

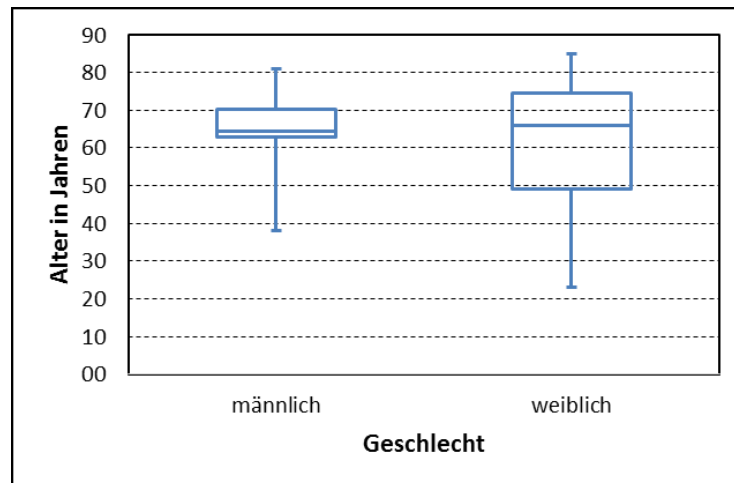


Abb. 55: Altersstruktur der Patienten am UKJ

Entscheidendes Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war der gesicherte Nachweis einer der oben genannten Erkrankungen mit nachfolgender HITHOC-Behandlung: 5 Patienten litten an einem MPM (25%). Dabei handelte es sich in 3 Fällen um einen epithelialen und in einem Fall um einen gemischten Subtyp. Beim dritten Patienten war der histologische Typ nicht bekannt. Des Weiteren lagen 3 Patienten mit Thymus-Karzinom (15%, keine Patienten mit Thymom), 5 Patienten mit Pleurakarzinose (25%) und 7 Patienten mit Sarkom (35%) vor (siehe Abb. 56). Bei letzterem Krankheitsbild ist als Besonderheit hinzuzufügen, dass in 3 Fällen ein Sarkom-Rezidiv und in einem Fall ein Angiosarkom vorlag. Es ist anzumerken, dass bei 2 Patienten zusätzlich zum Primärtumor (1 Sarkom, 1 Thymuskarzinom) eine sekundäre Pleurakarzinose vorlag. Diese wurden in der Arbeit unter dem jeweiligen Primärtumor gelistet.

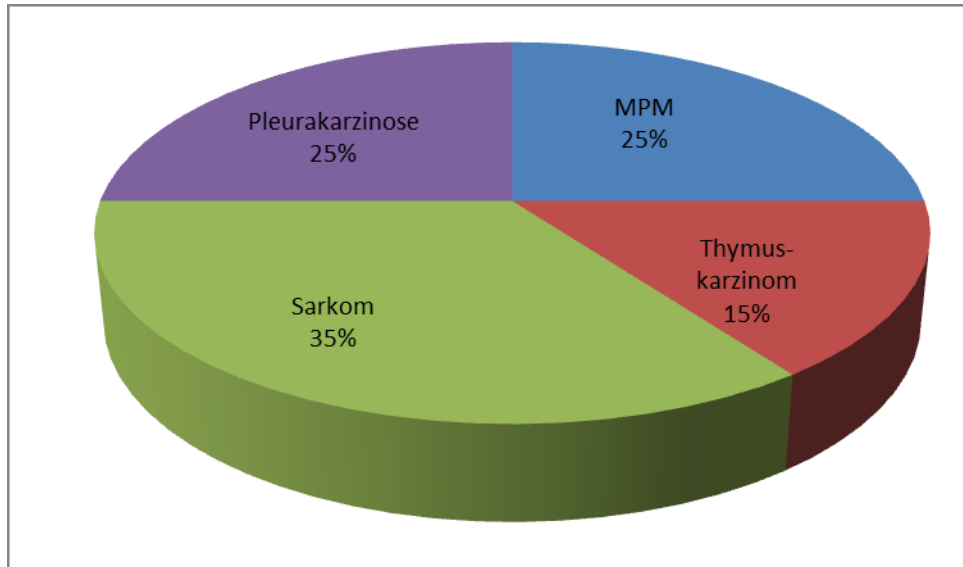


Abb. 56: Häufigkeit der behandelten Tumorentitäten

4.2 Operative Verfahren

Die oben beschriebene Pleurektomie / Dekortikation wurde insgesamt achtmal (40%) durchgeführt, darunter 3 Patienten mit MPM, ein Patient mit Thymuskarzinom, ein Patient mit Sarkom sowie 3 Patienten mit Pleurakarzinose.

Eine extrapleurale Pneumonektomie war bei lediglich 5 Patienten (25%) erforderlich, wobei alle in Erweiterung durchgeführt wurden, z.B. Perikard, Zwerchfell oder Thoraxwand. Es handelte sich dabei um 2 Patienten mit MPM sowie jeweils einen Patienten mit Thymuskarzinom, Sarkom und Pleurakarzinose.

Bei den restlichen 7 Patienten (35%) erfolgte eine Tumormassenreduktion, zum Teil mit Resektion der umliegenden Strukturen. Tab. 17 listet die durchgeführten Operationen auf. Diese sind in den folgenden Grafiken unter Sonstige aufgeführt.

Tab. 17: Im Sinne einer Tumormassenreduktion durchgeführte Operationen

Durchgeführte Operation	Tumor
• Debulking	Sarkom
• Debulking + partielle Perikard- und Zwerchfellresektion + erweiterte Lobektomie	
• Tumorexzision des rechten Ventrikels	
• Tumorexzision inklusive Resektion 8. Rippe	
• Partielle parietale Pleurektomie	
• Zwerchfellresektion	Pleurakarzinose
• Thymusresektion + partielle Zwerchfellresektion	Thymuskarzinom

Abkürzungen: Debulking = Tumormassenreduktion

Die Grafiken Abb. 57 und Abb. 58 sollen die Häufigkeit der durchgeführten Operationen sowie den Zusammenhang zwischen Tumorleiden und durchgeführter OP verbildlichen.

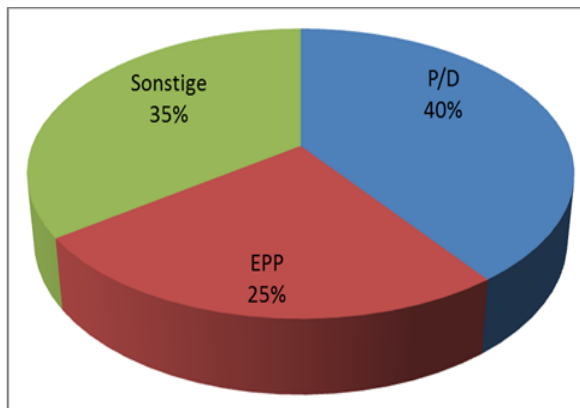


Abb. 57: Häufigkeit der durchgeführten Operationen

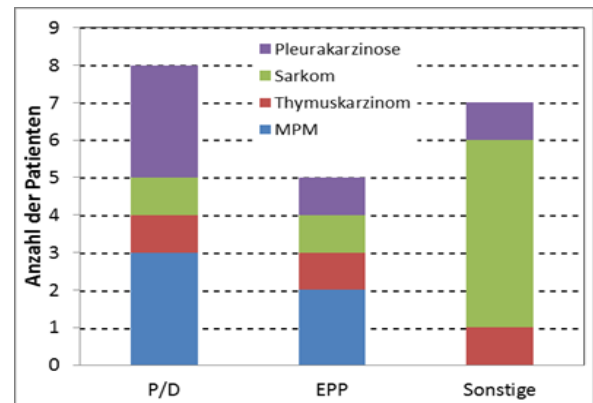


Abb. 58: Zuordnung Erkrankung - durchgeführte Operation

4.3 Durchführung der HITHOC

Bei sämtlichen Patienten mit MPM, Thymuskarzinom und Pleurakarzinose (n=13) wurde eine Cisplatin-basierte HITHOC durchgeführt. Meist (n=9) wurde eine Dosierung von 125mg/m²KOF gewählt. Bei 4 Patienten gab es jedoch Abweichungen: Bei einem MPM-Patienten erfolgte die Perfusion mit 200mg/m²KOF Cisplatin, um bei inkompletter Tumorresektion (P/D) eine verbesserte lokale Kontrolle zu erhalten. Bei 2 Patienten mit Thymuskarzinom wurde eine Dosierung von 120mg/m²KOF gewählt und bei einem weiteren MPM-Patienten erfolgte die Perfusion mit lediglich 100mg/m²KOF. Die Perfusionsdauer, welche durchschnittlich etwa 46,8min betrug, variierte zwischen 40 und 60min. Als Perfusionstemperatur wurden bei 6 Patienten 41,5°C gewählt, 7 Patienten wurden bei 42°C gespült (Mean: 41,8°C).

Bei 85,7% der Sarkom-Patienten (n=6) erfolgte die HITHOC mittels Ifosfamid. Mit der Ausnahme eines Patienten, bei welchem eine Dosis von 3g/m²KOF gewählt wurde, erfolgte die Ifosfamid-Perfusion bei den restlichen Patienten mit 5g/m²KOF. Bei einem weiteren Patienten wurden Anthrazykline eingesetzt (Doxorubicin 20mg/m²KOF). Die Perfusionsdauer, welche durchschnittlich etwa 44,3min betrug, variierte in einer Zeitspanne von 45 bis 60min. Die Perfusion erfolgte bei 6 Patienten bei 42°C, lediglich ein Patient wurde bei 43°C perfundiert (Mean: 42,1°C).

Die genauen Dosierungsintervalle sowie mittleren Dosen bezogen auf die jeweilige Erkrankung können Kapitel 3.4, Tab. 16 entnommen werden. Die Grafik Abb. 59 verdeutlicht, welche Zytostatika mit welcher Häufigkeit am UKJ eingesetzt wurden. Die Grafiken Abb. 60, Abb. 61 und

Abb. 62 stellen die Anwendung der Chemotherapeutika mit ihrer jeweiligen Dosierung sowie Perfusionsdauer und Temperatur dar. Im nachfolgenden Kapitel 4.5 erfolgt in der Tabelle Tab. 19 eine Auflistung sämtlicher Patienten mit jeweiligem HITHOC-Typ inklusive Perfusionsdauer und -temperatur.

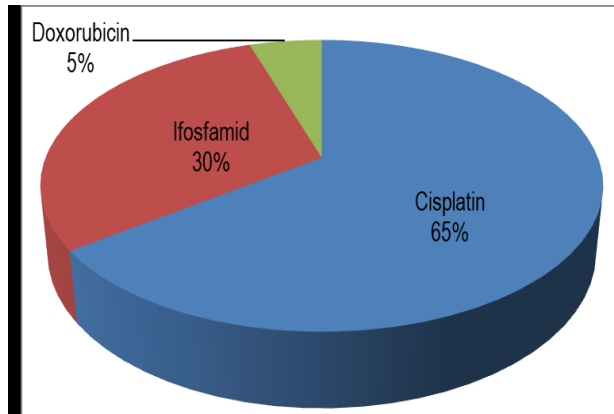


Abb. 59: Häufigkeit der angewandten Zytostatika

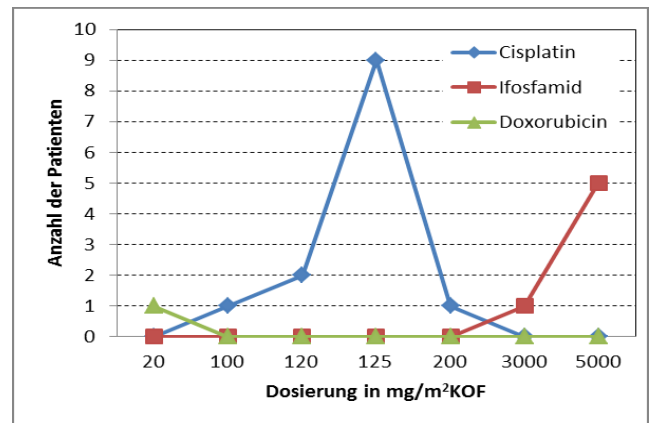


Abb. 60: Zuordnung Zytostatikum - Dosierung

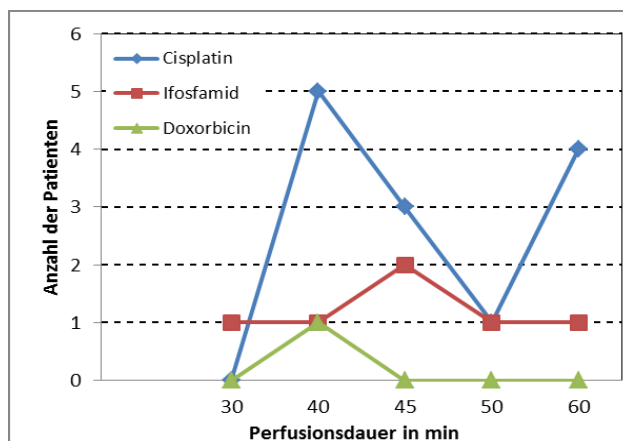


Abb. 61: Zuordnung Zytostatikum - Perfusionsdauer

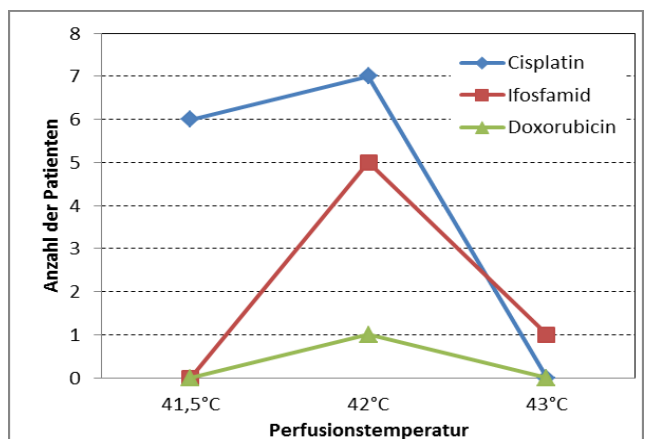


Abb. 62: Zuordnung Zytostatikum - Perfusionstemperatur

4.4 Postoperativer Verlauf

4.4.1 Mortalität

Von den 20 mittels HITHOC-behandelten Patienten sind zum aktuellen Zeitpunkt 12 Patienten am Leben. 8 Patienten verstarben, was einer Gesamtsterblichkeit von 40% entspricht. Es ist allerdings zu vermerken, dass lediglich 3 Patienten direkt postoperativ verstarben, kein Exitus in tabula. Ein Patient erlitt ein ARDS, bei einem weiteren Patienten kam es zu einer Intoxikation nach Aspiration von Perfusionsflüssigkeit und ein dritter verstarb im Multiorganversagen. Dies entspricht einer Krankenhaus-Mortalität von 15%. Die Langzeitmortalität betrug 25%, wobei die

Patienten zum Teil nach ca. einem Monat, zum Teil aber erst nach etwa 2 Jahren verstarben. Insgesamt war eine 30-Tages-Überlebensrate von 80% zu verzeichnen. Am Ende der Studienperiode (8/2017) ergab sich bei einem durchschnittlichen Follow-Up von 21,4 Monaten (Range: 1-33M) ein mittleres Überleben von 14,1 Monaten (Range: 1d-33M).

4.4.2 Morbidität

Bezüglich der Morbidität (siehe Tab. 18) traten neben den 3 soeben genannten Todesursachen bei 7 weiteren Patienten nennenswerte postoperative Komplikationen auf, jedoch ohne exitus letalis: 2 Patienten mussten kardiopulmonal reanimiert werden, ein Patient aufgrund rezidivierender AV-Blöcke III°, der andere Patient aufgrund respiratorischer Insuffizienz und kardialen low-output-Syndrom durch eine diskonnektierte linksseitige Thoraxsaugdrainage. Bei letzterem Patienten kam es in Folge der CPR zu einer intrathorakalen Blutung, weshalb eine Reoperation durchgeführt werden musste. Der Patient bot einen komplizierten postoperativen Verlauf mit einer nosokomialen, ventilatorassoziierten Pneumonie, Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflattern, prolongiertem Weaning vom Respirator sowie einer Critical-Illness-Polyneuropathie / -Myopathie. Ein weiterer Patient wurde aufgrund steigender Nierenretentionsparameter dialysepflichtig. Bei einem Patienten entwickelte sich eine tiefe Beinvenenthrombose, ein anderer Patient zeigte unklaren CRP-Anstieg bei Kraftminderung und intermittierender Atemnot. Es kam bei 4 Patienten (20%) zu persistierenden Ergüssen, welche sich zum Teil im klinischen Verlauf zurückbildeten. Anderenfalls wurde eine Drainage gelegt. Bei 3 Patienten (15%) entwickelte sich im postoperativen Verlauf ein Pneumothorax, welcher ebenfalls zum Teil toleriert, zum Teil entlastet wurde. Eine Reoperation war bei 3 Patienten (15%) aufgrund krankheitsbezogener Komplikationen von Nöten. (1 Rethorakotomie mit Pleurolyse, Übernähung und Packing der Lunge, 1 Blutstillung mit Bauchtuchtamponade + spätere Bauchtuchentfernung, 1 Wundrevision)

Tab. 18 Morbidität der Patienten am UKJ

Komplikation	Anzahl der Patienten	%
• ARDS, letal	1	5
• Intoxikation nach Respiration von Perfusionsflüssigkeit, letal	1	5
• Multiorganversagen, letal	1	5
• Kardiale Arrhythmien, CPR	2	10
• Blutung, Hämatombildung	1	5
• Pneumonie	1	5
• Prolongiertes Weaning	1	5
• Critical-Illness-Polyneuropathie / -Myopathie	1	5
• Niereninsuffizienz, dialysepflichtig	1	5
• Tiefe Beinvenenthrombose	1	5
• Unklare Infektzeichen mit CRP-Anstieg	1	5
• Persistierende Ergüsse	4	20
• Hämato-pneumothorax, Seropneumothorax, Pneumothorax	3	15
• Re-OP	3	15

Abkürzungen: ARDS = Akutes respiratorisches Distress Syndrom, CPR = kardiopulmonale Reanimation, CRP = C-reaktives Protein, Re-OP = Revisionsoperation

Der postoperative Krankenhausaufenthalt betrug im Durchschnitt 15,3 Tage (Range: 6-33d). Davon verblieben die Patienten durchschnittlich 5,6 Tage auf ITS- bzw. IMC-Station (Range: 1-33d). Dabei wurden Patienten, welche intrahospital verstarben aus der Rechnung ausgeschlossen, um das Ergebnis nicht zu verfälschen.

4.4.3 Vergleich der operativen Methoden

Vergleicht man die beiden Operationsverfahren EPP und P/D bezüglich des Outcomes miteinander, so ergibt sich für die P/D ein höheres medianes Überleben als für die EPP (9,8M vs.6M). Auch der mediane postoperative ITS-Aufenthalt fiel bei der P/D mit 2,5 Tagen kürzer aus als bei der EPP mit durchschnittlich 3,5 Tagen. (In diesem Fall wird der mediane Wert angegeben, um im folgenden Kapitel 5, Tab. 20 einen besseren Vergleich zur Literatur schaffen zu können.) Ebenso ging die P/D mit einer geringeren Reoperationsrate von 10% einher als die EPP mit 20%. Allerdings war bei beiden Verfahren die gleiche intraoperative Mortalität von 0% sowie 30-Tage-Mortalitätsrate von 20% zu verzeichnen. Das Durchschnittsalter der mittels EPP operierten Patienten lag mit 57,6 Jahren deutlich unter dem der P/D-Patienten mit 68 Jahren.

4.5 Zusammenfassung der Daten

Die Tabelle Tab. 19 fasst das betrachtete Patientenkollektiv mit jeweiliger Erkrankung, erhaltener Behandlung und Outcome zusammen.

Tab. 19 Patientenkollektiv mit Behandlung und Outcome

Pat.Nr.	Geschlecht / Alter [J]	Seite	OP	Zytostatikum [m ² KOF]	Perfusionszeit [min] / -temp. [°C]	Überleben
MPM						
1	W / 70	Links	P/D	Cisplatin 200mg	45 / 41,5	Lebt
2	M / 81	Rechts	P/D	Cisplatin 100mg	50 / 41,5	31d
3	W / 76	Rechts	P/D	Cisplatin 125mg	60 / 41,5	Lebt
4	M / 63	Rechts	EPP	Cisplatin 125mg	45 / 42	1d
5	M / 68	Links	EPP	Cisplatin 120mg	45 / 41,5	Lebt
Thymuskarzinom						
6	M / 38	Links	P/D	Cisplatin 120mg	60 / 42	Lebt
7	M / 50	Rechts	EPP	Cisplatin 125mg	40 / 42	Lebt
8	M / 66	Links	Sonstige	Cisplatin 125mg	40 / 42	Lebt
Sarkom						
9	W / 23	Rechts	Sonstige	Ifosfamid 5g	45 / 42	Ca. 21M
10	M / 63	Links	EPP	Ifosfamid 5g	50 / 42	Lebt
11	W / 45	Rechts	Sonstige	Ifosfamid 5g	30 / 43	Lebt
12	W / 62	Rechts	Sonstige	Ifosfamid 5g	45 / 42	1d
13	W / 85	Rechts	Sonstige	Ifosfamid 3g	40 / 42	27d
14	M / 65	Rechts	P/D	Ifosfamid 5g	60 / 42	5d
15	M / 63	Links	Sonstige	Doxorubicin 20mg	40 / 42	Lebt
Pleurakarzinose						
16	M / 72	Links	Sonstige	Cisplatin 125mg	60 / 41,5	Lebt
17	M / 64	Rechts	P/D	Cisplatin 125mg	40 / 42	42d
18	M / 76	Rechts	P/D	Cisplatin 125mg	40 / 42	Ca. 17M
19	M / 44	Rechts	EPP	Cisplatin 125mg	40 / 42	Lebt
20	M / 74	Links	P/D	Cisplatin 125mg	60 / 41,5	Lebt

Abkürzungen: Pat.Nr. = Patientennummer, J = Jahre, KOF = Körperoberfläche, °C = Grad Celsius, MPM = Malignes Pleuramesotheliom, W = weiblich, M = männlich, , d = Tage, M = Monate

5. Diskussion

Bei der HITHOC handelt es sich um ein derzeit immer weiter expandierendes Verfahren, welches allerdings noch intensiv von den „Onkochirurgen“ bzw. Fachexperten diskutiert wird. Dabei liegt das Hauptproblem der Prozedur jedoch weniger in der Perfusion selbst, sondern in der vorherigen operativen Zytoreduktion. So ist nämlich eine R0-Resektion der betrachteten flächenhaft wachsenden Tumoren in der praktischen Umsetzung fast nicht möglich. Dadurch, dass der Chirurg unmittelbar zwischen Tumor und gesundem (makroskopisch tumorfreiem) Gewebe operiert, lässt sich eine No Touch-Strategie nicht umsetzen. Es ist lediglich eine RX-Resektion realisierbar bzw. im onkologischen Sinne zu definieren, da flächenhafte Tumore sich komplett unserer onkologischen Denkweise entziehen und nicht pauschal R0-deklarierbar sind.

Sugarbaker et al. definierten in ihrer 1999 durchgeführten Studie Tumor-freie Resektionsränder als eine von 3 positiven prognostischen Variablen bei der operativen Behandlung des MPM. Patienten mit Tumor-negativen Resektionsrändern zeigten eine mittlere Überlebensrate von 23 Monaten, während diese bei Patienten mit Tumor-positiven Resektionsrändern auf 15 Monate absank. (Sugarbaker et al. 1999) Obwohl sich dies nur selten realisieren lässt, kann dem Patienten durch die unmittelbar postoperative lokale Zytostatika-Applikation eine verbesserte Prognose ermöglicht werden. Dafür ist zumindest eine komplette makroskopische Tumorsektion unumgänglich, da die Penetrationsweite des Zytostatikums auf wenige Millimeter begrenzt ist.

Bezüglich der Wahl der operativen Methode herrscht in der Literatur weiterhin Uneinigkeit. Sugarbaker et al. erklärten in ihrer Studie von 1999, eine EPP sei ein sicheres Mittel der Zytoreduktion, welches durch verbesserte chirurgische Technik, ausreichende Blutstillung, Rekonstruktion von Diaphragma und Perikard sowie adäquates intra- und postoperatives Monitoring mit zufrieden stellendem Outcome einhergehe. Allerdings solle das Verfahren an dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden. (Sugarbaker et al. 1999) So führten auch wir mit der Priorität einer makroskopisch kompletten Tumorsektion eine (erweiterte) Extrapleurale Pneumonektomie durch, wenn das Wachstum des Tumors einen Erhalt der Lunge nicht zuließ. Von den 5 mittels EPP operierten Patienten sind alle bis auf einen am Leben, welcher postoperativ an Intoxikation nach Aspiration von Perfusionsflüssigkeit verstarb. Ob sich dieses relativ gute Ergebnis dadurch erklären lässt, dass das Durchschnittsalter der EPP-Patienten mit 57,6 Jahren unter dem der P/D-Patienten mit 68 Jahren lag, lässt sich nicht sagen (vgl. Kapitel 4.2 und 4.4.3).

Dass Ried et al. als zytoreduktive Maßnahme lediglich die (e-)P/D und nicht die EPP anwendeten, begründeten sie mit erhöhter Morbidität sowie postoperativer Mortalität bei letzterem Verfahren.

Deswegen sei das angestrebte trimodale Behandlungskonzept (Chemotherapie, operative Zytoreduktion, Radiotherapie) für das MPM und das Thymom am besten durchführbar mit der komplikationsärmeren P/D. Sie merkten jedoch auch an, dass die Mortalität bei der EPP in den letzten Jahren an erfahrenen Zentren von 33% auf unter 5% gesunken sei. (Ried et al. 2013c)

De Bree et al. strebten im Zuge ihres Therapiekonzepts (zytoreduktive OP + Cisplatin / Doxorubicin-basierte HITHOC) eigentlich eine Lungen-schonende Operationsweise an. Jedoch stellte sich im Zuge der weiteren Evaluation heraus, dass bei 5 von 14 MPM- und Thymom-Patienten eine zum Teil erweiterte Pneumonektomie unumgänglich war. Sie erreichten mit 47% und 0% eine moderate 30-Tages-Komplikations- und behandlungsbedingte Sterberate. Ein Patient starb an einem peritonealen MPM-Rezidiv. Es war eine partielle Zwerchfellresektion und die Defektdeckung erst nach der Perfusion vorgenommen worden. Dies führte zu Streuung der malignen Zellen in den Abdominalraum. Dadurch wird verdeutlicht, dass die unmittelbare Defektdeckung der resezierten Strukturen zwingend von Nöten ist. (De Bree et al. 2002)

Die folgende Tabelle Tab. 20 zeigt den Vergleich unserer postoperativen Daten zu den in der Literatur gefundenen Ergebnissen (vgl. Kapitel 1.3.3, Tabelle Tab. 14 und Kapitel 4.4.3). Die mediane Überlebenszeit war bei unseren Patienten mit 9,8 Monaten für die P/D bzw. 6 Monaten für die EPP etwas kürzer als in der untersuchten Literatur. Mit einer 30-Tage-Mortalität von 20% für die EPP und einer deutlich besseren Rate von 12,5% für die P/D ergab sich ein immer noch schlechteres Outcome als in der Studie von Lang Lazdunski et al. (P/D 0%, EPP 4,5%). Allerdings zeigte sich mit der intraoperativen Mortalitätsrate von 0% für beide Verfahren ein deutlich besseres Ergebnis als in der Studie von Flores und al. (P/D 3%, EPP 7%). Bezüglich der Reoperationsrate schnitt die risiko- und komplikationsärmere P/D mit 12,5% besser ab als die EPP mit 20%. Es zeigte sich insgesamt eine geringere Reoperationsrate als bei Kostron et al. (P/D 27%, EPP 44%). Auch der postoperative ITS-Aufenthalt gestaltete sich bei der P/D kürzer als bei der EPP (2,5d vs. 3,5d). Dies ist ebenfalls damit zu begründen, dass es sich bei ersterem Verfahren um eine weniger invasive OP handelt, welche den Patienten weniger belastet. Diese Werte stimmen in etwa mit den in der Literatur gefundenen Daten überein (P/D 2d, EPP 3d). Allerdings ist anzumerken, dass in jeder Studie unterschiedliche Bedingungen, d.h. andere Patienten mit anderen Erkrankungen und anderer Altersstruktur sowie andere operative Standards gegeben sind, was einen Vergleich sehr schwierig macht. Des Weiteren ist fraglich, ob sich bei unseren eigenen Daten die beiden Operationsverfahren ohne Weiteres miteinander vergleichen lassen, da die P/D-Gruppe mit 8 Patienten deutlich größer war wie die EPP-Gruppe mit 5 Patienten (vgl. Kapitel 4.2). Außerdem zeigte sich auch bei unserem Patientengut ein sehr inhomogenes Krankheitsprofil.

Tab. 20 Vergleich der Operationsverfahren (Literatur – unsere Arbeit)

Überlebensrate [M]		intraop. Mortalität		30-Tage-Mortalität		90-Tage-Mortalität		Rezidivrate		Reoperationsrate		postop. ITS-Aufenthalt [d]		Studie
EPP	P/D	EPP	P/D	EPP	P/D	EPP	P/D	EPP	P/D	EPP	P/D	EPP	P/D	
23	32			o	o	8%	0%	o	o	44%	27%	3	2	(Kostron et al. 2017)
12	16	7%	3%					66%/33% (*)	35%/65% (*)					(Flores et al. 2008)
40	23													(Rusch et al. 2012)
13	23			4,5%	0%									(Lang Lazdunski et al. 2012)
12-22	13-29													(Cao et al. 2014)
6	9,8	0%	0%	20%	12,5%					20%	12,5%	3,5	2,5	diese Arbeit

Abkürzungen: M = Monate, op. = operativ, ITS = Intensivstation, EPP = Extrapleurale Pneumonektomie, P/D = Pleurektomie / Dekortikation, d = Tage, o = kein signifikanter Unterschied, *) Fernrezidiv/Lokalrezidiv

Die Erhöhung der Temperatur im Hemithorax ist in seiner Wirkungsweise mit Zytostatika-Applikation intraoperativ kaum evaluiert und als empirisch zu werten. Ähnlich wie bei der Sauerstoffmehrschritt-Therapie von Ardenne gibt es Einflusschancen, die Tumorzellen in ihrer Integrität und Adhäsion zu beeinflussen. Diese Mechanismen bedürfen der weiteren detaillierten Forschung. (Ardenne 1985)

In den meisten Studien wird Cisplatin als antineoplastische Substanz verwendet. De Bree et al. setzten auf eine Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Cisplatin in jeweils reduzierten Dosen (15-25mg/m² KOF, 80mg/m²KOF). Sie begründeten ihre Wahl damit, dass es sich bei diesen beiden Substanzen um bei den betrachteten Krankheitsbildern (MPM, Thymom) wirksame systemische Chemotherapeutika handelt. Des Weiteren zeigen diese Stoffe unmittelbare zytotoxische Aktivität, was bei der kurzen Expositionszeit im Zuge der HITHOC äußerst wichtig ist. (De Bree et al. 2002) In der vorgelegten Arbeit wurden u.a. Cisplatin und Doxorubicin als antineoplastische Substanzen verwendet. Allerdings favorisierte man in dieser Anwendung bei Vorliegen des MPM, Thymuskarzinoms und der Pleurakarzinose eine Cisplatin-basierte Monotherapie. Doxorubicin wurde lediglich bei einem Sarkom-Patienten angewandt (vgl. Kapitel 4.3).

Bezüglich der Dosierung des Zytostatikums herrscht in der Literatur weiter Dissens. Dieser erbringt nach intensivierter Studienlage und Kooperation mit dem UK Regensburg sowie dem Koll. Ried / Hofmann keine definitiv fachlich stringente Meinung zu Tage.

Richards et al. führten bei 44 MPM-Patienten eine P/D gefolgt von Cisplatin-HITHOC und Natriumthiosulfat-Gabe durch. Die postoperativen Komplikationen waren vergleichbar mit denen unseres Patientengutes. Jedoch fiel die Inzidenz von Nierentoxizität mit 57% deutlich höher aus als bei uns (5%, 1 von 20, vgl. Kapitel 4.4.2, Tab. 18). Dies könnte daran liegen, dass Richards et al. in den meisten Fällen mit der maximal tolerierbaren Dosis von 225mg/m²KOF arbeiteten. Diese Arbeitsgruppe betont jedoch den Vorteil höherer (175-250mg/m²KOF) gegenüber geringerer Cisplatin-Dosen (50, 100, 150mg/m²KOF). So zeigten mit hohen Dosen behandelte Patienten ein längeres Überleben (18 vs. 6M). Des Weiteren zeigten Patienten der high dose-Gruppe seltener Rezidive (71% vs. 89%) sowie ein längeres krankheitsfreies Intervall (9 vs. 4M) als Patienten der low dose-Gruppe. Die perioperative Mortalität lag mit 11% etwas unter der unseren von 15% (vgl. Kapitel 4.4.1). Mit hohen und niedrigen Dosen behandelte Patienten waren mit gleichem Prozentsatz betroffen. Das mittlere Überleben der operativ und chemotherapeutisch behandelten Patienten betrug 13 Monate. Bei der Vergleichsgruppe, welche keiner Tumorsektion unterzogen wurde, lag dieser Wert bei lediglich 9 Monaten. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer makroskopisch kompletten Resektion. (Richards et al. 2006)

Mujoomdar et al. kamen mit ihrer Metaanalyse ebenfalls zu dem Schluss, dass hohe Cisplatin-Konzentrationen die beste Wirksamkeit besitzen. Unter der zusätzlichen Gabe von Amifostin und / oder Natriumthiosulfat gingen hohe Zytostatika-Level in den meisten Studien mit akzeptabler Morbidität und Mortalität einher. (Mujoomdar und Sugarbaker 2008) Da jedoch diese zytoprotektiven Medikamente die Wirkung von Cisplatin abschwächen und somit dessen Effektivität verringern und da bei solch hohen Zytostatika-Dosierungen trotzdem ein erhöhtes Risiko für renale Toxizität besteht, arbeiteten wir lieber mit niedrigeren Cisplatin-Dosen von meist 125mg/m²KOF und verzichteten auf die Gabe einer zusätzlichen zytoprotektiven Substanz. Es erfolgte eine intraoperative Hydrierung des Patienten. Bei Gabe von Ifosfamid wurde zusätzlich Uromitexan verabreicht. Unter diesem Behandlungskonzept kam es bei einem der 20 Patienten zu relevantem Anstieg der Nierenretentionsparameter (vgl. Kapitel 4.4.2, Tab. 18).

Ried et al. wandten bei 16 MPM- und Thymom-Patienten eine P/D bzw. e-P/D gefolgt von HITHOC mit 100-150mg/m²KOF Cisplatin bei 42°C an. Durchführung und Patientenzahl waren also vergleichbar mit unserer Studie. Vermutlich aufgrund der moderaten Cisplatin-Dosen war keine Chemotherapie-bedingte Morbidität zu verzeichnen, Niereninsuffizienz durch Zytostatika-Intoxikation eingeschlossen. Auch die perioperative Sterblichkeit sowie die 30-Tages-Sterberate von 0% sind womöglich dadurch bedingt, dass man die Cisplatin-Dosierung auf maximal 150mg/m²KOF beschränkte und ein wenig aggressives Operationsschema wählte. In der

Thymom-Gruppe von Ried et al. ergab sich bei einem medianen Follow-Up von 22 Monaten (Range: 7-35M) eine Überlebensrate von 88%, in der MPM-Gruppe waren nach einem medianen Follow-Up von 17,4 Monaten (Range: 13-28M) noch 50% der Patienten am Leben. Trotz ähnlichem Therapieschema (abgesehen vom operativen Vorgehen) sind bei unseren Patientengruppen diese Raten mit 100% bzw. 60% etwas höher. (Ried et al. 2013c)

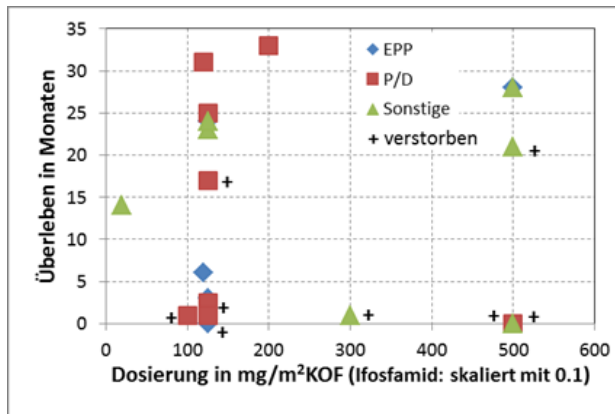


Abb. 63: Überleben des Patientenkollektivs abhängig von Dosierung und Operationsmethode

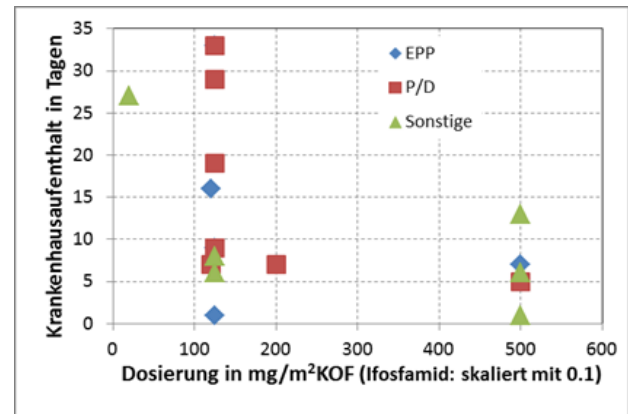


Abb. 64: Länge des Krankenhausaufenthalts abhängig von Dosierung und Operationsmethode

Die Bilder Abb. 63 und Abb. 64 zeigen das Überleben und die Länge des Krankenhausaufenthaltes abhängig von der Dosierung des Zytostatikums und der angewandten Operationsmethode. Für eine gemeinsame Darstellung wurden in diesen und den folgenden Bildern die Dosen für Ifosfamid mit dem Faktor 0,1 multipliziert. Im Bild Abb. 63 lassen sich grob 2 "Überlebens-Gruppen" von 14 und mehr Monaten und von 0 bis 6 Monaten erkennen. Eine Korrelation mit der Operationsmethode oder mit der Dosierung ist jedoch nicht ablesbar. Dabei und bei den folgenden Auswertungen ist zu beachten, dass die Darstellung eine "Momentaufnahme" mit Stand August 2017 darstellt. 8 Patienten sind verstorben (markiert mit +, beim Punkt 500/0 handelt es sich um 2 verstorbene Patienten). Die Überlebensdauer der restlichen 12 Patienten wird vermutlich noch weiter ansteigen, eine spätere Auswertung wird voraussichtlich eine weitere Differenzierung der Ergebnisse bringen.

Das Bild Abb. 64 hingegen zeigt keine derartige Gruppierung, die notwendigen Aufenthaltstage im Krankenhaus erscheinen in diesem Kollektiv unabhängig von der Operationsmethode und der Dosierung zu sein. Allerdings zeigte sich bei genauer Berechnung, dass die EPP mit einem etwas längeren medianen ITS- bzw. IMC-Aufenthalt einherging als die P/D (siehe auch Tab. 20). Es ist anzumerken, dass bei 2 Patienten (1 P/D, 1 Sonstige) die Krankenhausaufenthaltsdauer nicht bekannt war

und diese somit nicht aufgeführt wurden. Die Punkte 120/16 und 123/33 (EPP) werden in der Grafik verdeckt.

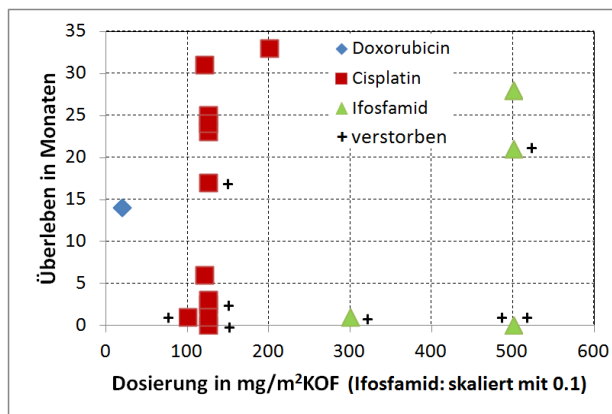


Abb. 65: Überleben des Patientenkollektivs abhängig von Art und Dosierung des Zytostatikums

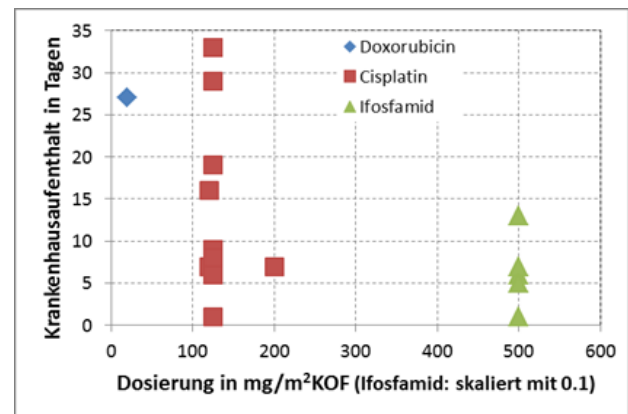


Abb. 66: Länge des Krankenhausaufenthalts abhängig von Art und Dosierung des Zytostatikums

In den Bildern Abb. 65 und Abb. 66 wurden als Parameter die Art und die Dosierung des Zytostatikums gewählt. Bei den Überlebensdaten erscheint wieder die bereits bekannte Gruppenbildung. Es ergibt sich jedoch kein Hinweis, dass in dieser Hinsicht ein spezieller Perfusionstyp besonders vorteilhaft ist. Auch bei dieser Auswertung ist der Charakter der Momentaufnahme für die noch lebenden 12 Patienten zu machen. Eine Korrelation von Todesfällen und verwendetem Zytostatikum ist nicht ableitbar. Allerdings fällt auf, dass in der Ifosfamid-Gruppe 4 von 6 Patienten verstarben (beim Punkt 500/0 handelt es sich um 2 verstorbene Patienten, beim Punkt 500/28 handelt es sich um 2 noch lebende Patienten). Deswegen stellten wir im Verlauf dieser Arbeit das Behandlungsschema dieser Patienten auf Doxorubicin um, worauf weiter unten in diesem Kapitel genauer eingegangen werden soll.

Bei der Länge des Krankenhausaufenthaltes hingegen erscheint Ifosfamid zwar zunächst besondere Vorteile zu bringen. Es sind Aufenthalte bis maximal 13 Tagen erkennbar, während sich für Cisplatin eine Bandbreite von bis zu 33 Tagen ergibt. Allerdings ist dies aufgrund der schlechten Überlebensrate der mit Ifosfamid behandelten Patienten nicht weiter relevant. Eine Aussage über Doxorubicin kann aufgrund der geringen Patientenzahl ($n=1$) nicht gemacht werden. Zur Grafik Abb. 66 ist anzumerken, dass bei 2 Patienten (1 Cisplatin, 1 Ifosfamid) die Krankenhausaufenthaltsdauer nicht bekannt war und diese somit nicht aufgeführt wurden.

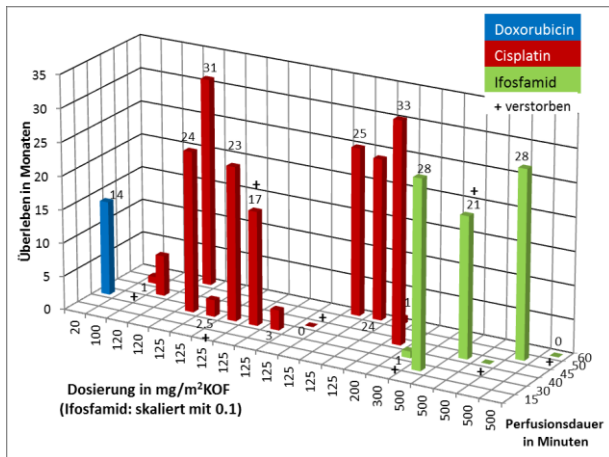


Abb. 67: Überleben des Patientenkollektivs abhängig von Art, Dosierung und Perfusionsdauer des Zytostatikums

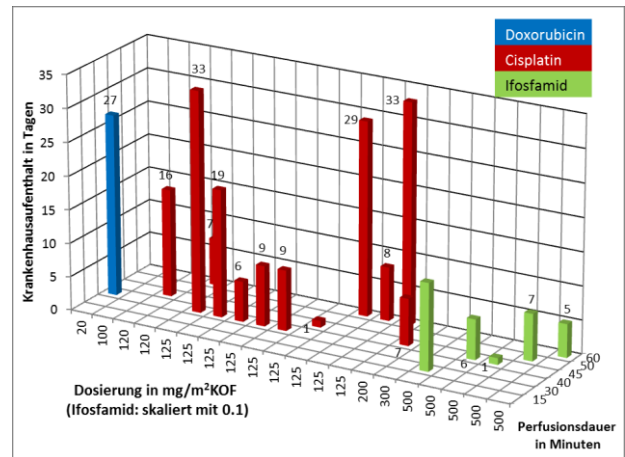


Abb. 68: Länge des Krankenhausaufenthalts abhängig von Art, Dosierung und Perfusionsdauer des Zytostatikums

Es stellt sich die Frage, ob in der Anwendung eine höhere Konzentration des Zytostatikums bei vergleichsweise kurzer Perfusionsdauer oder ob umgekehrt eine geringere Konzentration zusammen mit einer längeren Perfusionsdauer die Überlebensraten und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes positiv beeinflussen können. Die Bilder Abb. 67 und Abb. 68 visualisieren die Ergebnisse unseres Patientenkollektivs. Für Cisplatin bei einer Dosierung von 125mg/m²KOF lassen sich 2 Gruppen mit einer Perfusionsdauer von 40-45min bzw. 60min erkennen. Die mittlere Überlebensrate bei längerer Perfusionsdauer ist mit 16,7 Monaten höher als das Ergebnis bei kürzerer Dauer von 11,6 Monaten. Trotzdem befinden sich in beiden Gruppen "Ausreißer" in der Grafik mit extrem geringer Überlebensdauer von 0/2,5/3 Monaten in der ersten bzw. einem Monat (Säule leicht verdeckt) in der zweiten Gruppe. In der ersten Gruppe sind dabei 2 von 3 Patienten verstorben. Der dritte Patient (3 Monate Überleben) sowie der Patient in der 2. Gruppe (1 Monat Überleben, teilweise verdeckt) leben noch und müssen weiter beobachtet werden. Die kurze Überlebensdauer ergibt sich in diesen Fällen aus dem kurzen Follow-Up.

Bei der Länge der Krankenhausaufenthalte ergibt sich ein anderes Bild: Die Gruppe mit der kürzeren Perfusionsdauer hatte gegenüber der anderen Gruppe eine mittlere Dauer von 12,8 Tagen gegenüber 23,3 Tagen. Es ist anzumerken, dass bei 2 Patienten (1 Cisplatin, 1 Ifosfamid) der Krankenhausaufenthalt nicht bekannt war und diese somit nicht in der Grafik aufgeführt sind.

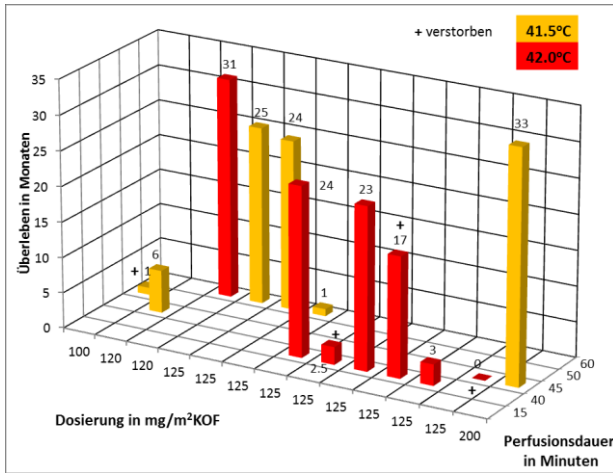


Abb. 69: Überleben des Patientenkollektivs abhängig von Dosierung, Temperatur und Perfusionsdauer von Cisplatin

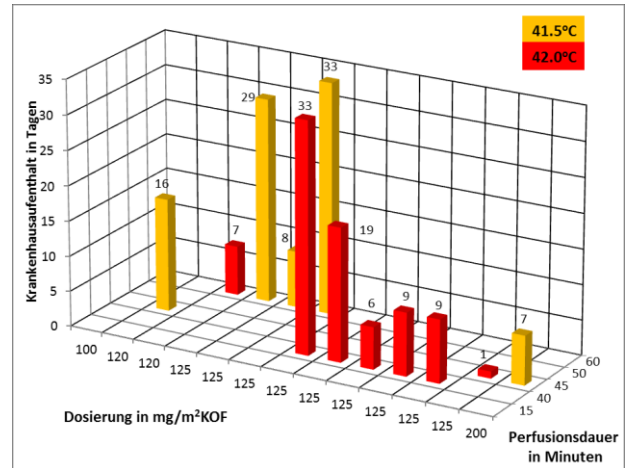


Abb. 70: Länge des Krankenhausaufenthalts abhängig von Dosierung, Temperatur und Perfusionsdauer von Cisplatin

Bei der Anwendung von Cisplatin wurde als ein dritter Parameter die Temperatur bei der Anwendung modifiziert. Die Bilder Abb. 69 und Abb. 70 zeigen die Zusammenhänge. Die mittlere Überlebensrate bei 41,5°C von 15 Monaten unterscheidet sich nur unwesentlich vom Wert bei 42,0°C von 14,4 Monaten. Werden die verstorbenen Patienten bei der Mittelwertbildung ignoriert, so ergibt sich ein leichter Vorteil von 20,3 Monaten gegenüber 17,9 Monaten bei der höheren Temperatur. Bei Doxorubicin und bei Ifosfamid lagen keine oder nur eine geringe Variation der Temperatur vor, sodass eine grafische Auswertung als nicht sinnvoll erscheint.

Bei der Länge des Krankenhausaufenthaltes scheint kein weiterer Zusammenhang mit der Temperatur des Zytostatikums zu bestehen. Es ist anzumerken, dass bei einem Patienten (41,5°C) der Krankenhausaufenthalt nicht bekannt war und dieser somit nicht in der Grafik aufgeführt ist.

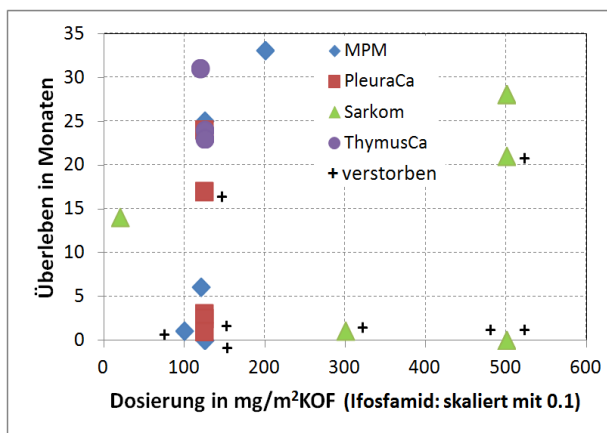


Abb. 71: Überleben des Patientenkollektivs abhängig von Dosierung und Tumortyp

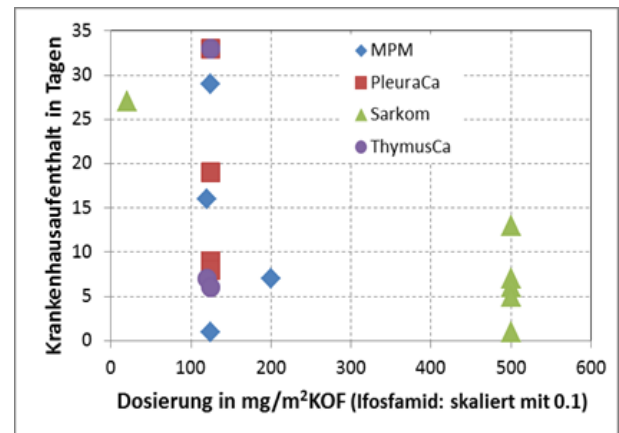


Abb. 72: Länge des Krankenhausaufenthalts abhängig von Dosierung und Tumortyp

Bei den erstellten Vergleichen stellt sich die Frage, in wie weit der Tumortyp einen Einfluss auf Überleben und Krankenhausaufenthalt hat. Diesen Zusammenhang stellen die Bilder Abb. 71 und Abb. 72 dar. Beim MPM ergeben sich "Überlebensgruppen" von bis zu 6 Monaten und von mehr als 25 Monaten. Es sind nur 2 Patienten nach 0 bzw. einem Monat verstorben. Beim Sarkom liegen die Werte bei bis zu einem Monat und größer gleich 14 Monaten. 4 von 7 Patienten sind tatsächlich verstorben (beim Punkt 500/0 handelt es sich um 2 verstorbene Patienten, beim Punkt 500/28 handelt es sich um 2 noch lebende Patienten). Beim Thymuskarzinom erscheinen die Werte mit größer gleich 23 Monaten als deutlich besser, alle Patienten sind noch am Leben. Bei der Pleurakarzinose bilden sich wieder 2 Gruppen aus. Es sind kurze Überlebensraten von bis zu 3 Monaten sowie längere Überlebensraten von 17 und 24 Monaten beobachtbar (der Wert von 24 Monaten ist in Bild Abb. 71 verdeckt). Jedoch sind 2 der 5 Patienten bereits verstorben.

Bei der Länge des Krankenhausaufenthaltes zeigt sich keine Korrelation zur Tumorentität. Zur Grafik Abb. 72 ist anzumerken, dass bei 2 Patienten (1 Sarkom, 1 MPM) die Krankenhausaufenthaltsdauer nicht bekannt war und diese somit nicht aufgeführt wurden. Beim Punkt 125/9 handelt es sich um 2 Patienten mit Pleurakarzinose.

Mit 3 von einem Thymuskarzinom betroffenen Patienten und keinem Patienten mit Thymom ist dies ein kleiner Anteil in der dargelegten Analyse (vgl. Kapitel 4.1). Teilweise wurden einige Patienten mit Thymustumoren auch dem Team von Ried et al. zugewiesen, da die eigene Expertise seiner Zeit noch limitiert war. Ried et al. hatten mit 11 Thymom- / Thymuskarzinom-Patienten eine größere Patientengruppe, an welcher sie radikale P/D sowie Cisplatin-gestützte HITHOC durchführten (100-150mg/m²KOF). In 2 Fällen war eine Rethorakotomie nötig, ein Patient wurde bei einer Dosis von 150mg/m² KOF Cisplatin temporär dialysepflichtig. Die 30-Tage-Mortalität betrug bemerkenswerte 0%. Zum Ende der Nachuntersuchung zeigte sich ein Gesamtüberleben von 82%. (Ried et al. 2013a) Ambrogi et al. führten eine ähnliche Studie mit 13 Thymom- und Thymuskarzinom-Patienten und vergleichbaren Ergebnissen durch. Nachdem bei sämtlichen Patienten eine Tumormassenreduktion sowie eine HITHOC mit 80mg/m²KOF Cisplatin und 25mg/m²KOF Doxorubicin durchgeführt wurde, kam es bei keinem Patienten zu Chemotherapie-induzierter Morbidität oder perioperativer Mortalität. Eine Reoperation war in ebenfalls 2 Fällen von Nöten. Zum Ende der Nachuntersuchung zeigte sich ein Gesamtüberleben von 85%. (Ambrogi et al. 2016) Das Patientenkollektiv von Yu et al. umfasste 4 Patienten mit Thymom und pleuraler Dissemination. Es wurde eine Video-assistierte Thorakoskopie, gefolgt von HITHOC (Cisplatin 100mg/m²KOF, 42-43°C, 2h) durchgeführt. Es kam zu keiner perioperativen Mortalität sowie hämatologischen und Nierentoxizität innerhalb der ersten

postoperativen Woche. Als Komplikationen traten bei 2 Patienten intraoperative Sinus-Tachykardie sowie bei einem Patienten postoperative Pneumonie auf (alle Patienten mit höherem Alter). Bei einem Follow-Up von 1-4 Jahren waren weder Lokalrezidive noch Fernmetastasen zu verzeichnen. Ein Patient in höherem Alter verstarb nach etwa einem Jahr an Herzversagen. (Yu et al. 2013) In unserem Patientenkollektiv kam es mit unterschiedlichen chirurgischen Ansätzen (1 P/D, 1 EPP, 1 Debulking) zu keiner nennenswerten Morbidität. Kein Patient verstarb (vgl. Kapitel 4.5, Tab. 19). Allerdings ist fraglich, ob sich die Studien aufgrund der unterschiedlich großen Untersuchungsgruppen vergleichen lassen. Abschließend lässt sich sagen, dass Thymustumoren besonders in fortgeschrittenen Stadien weiterhin eine eher schlechte Prognose besitzen. Jedoch zeigen aktuelle Studien, dass die Patienten von der kombinierten Behandlung mit OP und HITHOC profitieren. Dies betrifft sowohl das Überleben als auch das Auftreten von Rezidiven. (Ambrogio et al. 2016, Ried et al. 2013a)

Im Zuge der Literaturrecherche stellte sich heraus, dass die HITHOC in einigen Studien zwar am MPM und seltener auch am Thymom / Thymuskarzinom Anwendung fand, nicht jedoch an den 2 anderen durch die Thoraxchirurgie des UKJ behandelten Tumorentitäten. Ried et al. führten kürzlich eine Umfrage zur Anwendung der HITHOC an den deutschen Krankenhäusern durch. Sie kamen zu dem Schluss, dass die HITHOC an mindestens 17 deutschen Krankenhäusern unter standardisierten Bedingungen und mit akzeptabler Komplikationsrate durchgeführt wird (343 Prozeduren seit 2008). Behandelte Tumorentitäten waren stets das MPM, häufig auch das Thymom Stadium IVa, seltener die lokalisierte oder generalisierte Pleurakarzinose. Das Sarkom wurde von keinem Krankenhaus als Indikation für eine HITHOC angegeben. (Ried et al. 2017) Die Behandlung des Sarkoms sowie der Pleurakarzinose mit HITHOC kann also als relatives „Neuland“ in der onkologischen Thoraxchirurgie betrachtet werden. Wir sehen diese Entitäten als weitere Indikation zur experimentell-onkologisch adjustierten Thoraxchirurgie. An der Umfrage war das UKJ mit der HTC leider nicht beteiligt, sodass letztlich die aktuelle Datenlage in Deutschland als unübersichtlich hinsichtlich der Anwendung der HITHOC zu betrachten ist. Umso mehr gilt es daher, den gemeinsamen Ansatz zu finden, um eine entsprechend substantiierte deutschlandweite HITHOC-Studie zu inaugrieren. Dabei sollten im Fokus stehen Temperaturstatus des Perfusats, Dosierung des lokalen Chemotherapeutikums und Perfusionszeit. Im eigenen Vorgehen wurde dies auf Grundlage der klinischen Expertise abhängig von mediastinalem Shift in Seitenlage, Interaktion zwischen Thoraxchirurg und Anästhesist, OP-Situs perioperativ, Blutungsneigung und Versorgung zentraler Strukturen (Bronchusarterie und -vene) beim erweiterten operativem Management empirisch festgelegt. Dies zeigt die klinische Spannbreite des komplexen Eingriffes.

In der Gruppe unserer Sarkom-Patienten sind zum jetzigen Zeitpunkt 4 von 7 Patienten verstorben, was einer Letalität von ca. 57% entspricht. Davon verstarben 2 Patienten direkt postoperativ, ein Patient nach 27 Tagen, ein weiterer Patient verstarb nach etwa 22 Monaten (vgl. Kapitel 4.5, Tab. 19). Dieses Ergebnis ist nur wenig zufrieden stellend. Da es zur Anwendung der HITHOC bei Sarkomen keine Literatur gibt, orientierten wir uns bezüglich der Auswahl des Zytostatikums an der systemischen Chemotherapie. In diesem Bereich zeigt Ifosfamid bei Sarkomen gute Wirksamkeit und so kam es auch bei uns zur Anwendung. Allerdings bleibt fraglich, ob Ifosfamid bei der direkten intrathorakalen Anwendung dieselbe Wirksamkeit zeigt oder ob die Substanz zur Entfaltung ihrer Aktivität eine Leberpassage benötigt (Aktivierung durch Cytochrom P450). Unser negatives Outcome bei den Sarkom-Patienten spräche eher gegen eine Wirksamkeit von Ifosfamid bei intrathorakaler Applikation. Aus diesem Grund stellten wir beim siebten Sarkom-Patienten das Therapieschema auf Doxorubicin um (vgl. Kapitel 4.3). Auch zukünftig werden Sarkom-Patienten am UKJ eine Doxorubicin-gestützte HITHOC erhalten. Dieses Vorgehen kann aufgrund der fehlenden Daten als ultima ratio bezeichnet werden.

Der Einsatz der HITHOC bei thorakalen Sarkomen ist in der Literatur nicht aufgeführt und diskutiert. Der Einsatz bei nicht-flächenhaften Tumoren ergab sich aufgrund der Tumorgroße zum einen und des Rezidiv-Verhaltens der Sarkome (n=3) zum anderen. Andererseits sind jedoch auch Sarkome mesenchymale maligne Tumore, die ihren Ursprung ähnlich wie maligne pleurale Läsionen aufweisen. Die Besonderheit eines Pleurasarkoms und eines Pulmonal-arteriellen Angiosarkoms (eigene histologische Bebilderung) im eigenen Kollektiv gilt als Rarität und musste eskalierend therapiert werden (vgl. Bildanalyse Einleitung, Kapitel 1.2.3).

Aus unserer Auffassung heraus ergibt sich daher für thorakale Sarkome ebenfalls ein klinischer Ansatz, um begleitend nach Resektion oder im zeitnahen Intervall eine HITHOC komplettierend therapeutisch zu veranlassen. Möglicherweise ist ein weiterer Ansatz die primäre TNF-alpha Therapie in Kombination mit HITHOC, um ein lokales Debulking zu erreichen und im Intervall die kurative Resektion zu evaluieren (eigene Gedanken).

Wir halten es für sinnvoll, die Daten hinsichtlich der thorakalen Sarkome deutschlandweit in eine Studie zu bringen und primär unterschiedliche Kriterien der Operationsmethoden zu variieren. Bestrebungen der Fachgesellschaften sind derzeit in Diskussion befindlich und verlangen nach einem zentralen Register ähnlich dem MPM-Register der DGT.

Unser Ansatz für die Therapie von sekundären Pleurakarzinosen mit 125mg/m²KOF Cisplatin scheint hingegen erfolgversprechend. Ein Patient verstarb nach 42 Tagen, ein weiterer nach etwa

17 Monaten (vgl. Kapitel 4.3 und 4.5, Tab. 19). Dies entspricht einer Überlebensrate von 60% in dieser Patientengruppe (3 von 5) bei einem mittleren Follow-Up von 14,8 Monaten (Range: 1-24M). Wir werden dieses Therapieschema für Patienten mit sekundärer Pleurakarzinose am UKJ beibehalten. Die weitere Definition der Pleurakarzinose muss erfolgen, auch in Abhängigkeit des primären Tumors. Der Fokus lag in dieser Arbeit auf einer durch ein NSCLC bedingten lokalisierten Karzinose der Pleura parietalis. Das expansive Staging muss einen qualifizierten Algorithmus aufweisen, u.U. bis zur Staging-VATS beider Hemithoraces.

Auch Dr. Grützner führte am Klinikum Augsburg eine HITHOC bei Patienten mit sekundärer Pleurakarzinose durch. Das Patientenkollektiv umfasste einen Patienten (49J, w) mit Adenokarzinom und Pleurakarzinose (Zufallsbefund) sowie einen zweiten Patienten (56J, m) mit bekanntem Rektumkarzinom und sekundär diagnostiziertem Adenokarzinom der Lunge mit Pleurakarzinose. Bei beiden Patienten erfolgte Resektion des Tumors, Lymphknoten-Dissektion und komplette Pleurektomie. Diese Prozedur wurde komplettiert mit einer HITHOC 200mg Cisplatin und 80mg Doxorubicin bei 42°C über 90min, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie. Im Verlaufs- PET-CT ist Patient 1 seit 18 Monaten, Patient 2 seit 8 Monaten Tumor-frei. Somit darf auch laut dieser Studie die HITHOC als aufkeimende Perspektive zur Verhinderung lokoregionärer Rezidive beim in die Pleura metastasierten Lungenkarzinom angesehen werden. (Grützner 2017)

Neben Tumor-freien Resektionsrändern und Metastasierungs-freien extrapleuralem Lymphknoten erörterten Sugarbaker et al. als weiteren wichtigen Prognosefaktor beim MPM das Vorhandensein eines epithelialen Subtypen. Patienten mit diesem Zelltyp erreichten in der Studie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 21%. Patienten mit sarkomatösem oder gemischtem Zelltyp erreichten die 5-Jahres-Grenze nicht. (Sugarbaker et al. 1999) Richards et al. kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass die histologische Tumordifferenzierung entscheidenden Einfluss auf das Überleben hat: So hatten die von ihnen betrachteten 24 Patienten mit epithelalem MPM ein mittleres Überleben von 19 Monaten, während die Patienten mit sarkomatösem oder gemischtem MPM ein mittleres Überleben von nur 8 Monaten zeigten. (Richards et al. 2006) Ein epithelialer Subtyp lag bei unseren Patienten dreimal vor, von welchen einer verstarb. Ein Patient mit gemischtem Zelltyp sowie ein weiterer Patient mit unbekanntem MPM-Subtyp verstarben ebenfalls. Aufgrund der relativ geringen Anzahl von 5 MPM-Patienten lässt sich keine Aussage über den Zusammenhang von Histologie und Prognose in unserem Patientengut machen (vgl. Kapitel 4.1). Des Weiteren sollte die Immunhistologie und insbesondere die Bestimmung von Ki67 als validen

prognostischen Marker für das epitheliale MPM in das Standardprogramm der pathologischen Diagnostik am UKJ aufgenommen werden.

Da die betrachteten Tumorentitäten oft zu Rezidiven neigen, wäre es interessant, die Rezidivrate nach erfolgter Zytoreduktion und HITHOC zu betrachten. Schließlich ist oftmals das lokoregionale Rezidiv Ursache für den Tod des Patienten. Jedoch treten diese Rezidive oftmals erst einige Jahre postoperativ auf. Es wäre also ein längeres Beobachtungsintervall von mindestens 5 Jahren nötig. Des Weiteren sind das relativ kleine Patientenkollektiv, die fehlende Randomisierung sowie eventuelle Selektionsbias als Limitationen dieser Studie zu betrachten. Umso wichtiger ist die Durchführung einer systematischen deutschlandweiten multizentrischen Studie zu diesem Thema.

Die von uns erreichte perioperative Sterblichkeit von 15% sowie die Langzeit-Sterblichkeitsrate von 25% mögen auf den ersten Blick hoch erscheinen (vgl. Kapitel 4.4.1). Allerdings darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich dabei um Hochrisiko-Patienten handelt, welche einer äußerst aggressiven Therapie unterzogen wurden. De Bree et al. stellten im Rahmen ihrer Untersuchungen an 3 Thymom- / Thymuskarzinom- und 8 MPM-Patienten (zytoreduktive OP + Cisplatin/Doxorubicin-basierte HITHOC) signifikante Unterschiede im Outcome für die 2 Patientengruppen fest: So war die durchschnittliche Operations- / Perfusions-Zeit für Thymom- / Thymuskarzinom-Patienten deutlich kürzer (4,10h vs. 6,31h). Außerdem fiel der mittlere Krankenhausaufenthalt bei den Thymom- / Thymuskarzinom-Patienten weniger lang aus als bei den MPM-Patienten (14 vs. 18d). Dies lässt sich durch den höheren Blutverlust im Zuge einer umfangreicheren und aggressiveren Operationsstrategie bei den MPM-Patienten erklären. (De Bree et al. 2002) Man darf also bei Betrachtung der Daten Folgendes nicht außer Acht lassen: Jedes Krankheitsbild benötigt eine andere, speziell angepasste Therapie und ist mit einem unterschiedlichen Risiko bzw. Überleben für jeden Patienten verbunden. So ist es oftmals schwierig zu beurteilen, ob unterschiedliche Ergebnisse zweier Patientengruppen Resultat einer unterschiedlich angewandten HITHOC oder eines unterschiedlichen Patientenstatus sind.

Hofmann et al. stellten in ihrer vergleichenden Studie über die Anwendung der HITHOC beim MPM fest, dass das Verfahren bei nur moderater Lebenszeitverlängerung noch mit relativ hoher Morbidität und Mortalität verbunden ist (vgl Kapitel 1.1.1, Tab. 1). Dies bezogen sie auf einen Mangel an Studien, vor allem über die Reduzierung der Nebenwirkungen von Cisplatin sowie der Anwendung adjuvanter bzw. neoadjuvanter systemischer Chemotherapie. (Hofmann und Wiebe 2010) Wir gehen mit dieser Meinung konform, dass die HITHOC ein vielversprechender Ansatz ist und eine deutschlandweite Studie zur optimalen Anwendung des Verfahrens etabliert werden

sollte. Unsere Bemühungen stützen sich dabei auf die vorgelegte und abgebildete Arbeit sowie auf die klinische Erfahrung von 8 Jahren der Anwendung dieses Systems - auch unter der Maßgabe, dass die technische Evolution der Spülsysteme eine weitere Anpassung an verschiedenartige Erkrankungen aufweisen wird. Beispielhaft gilt für dies die Entwicklung des thorakalen PIPAC-Systems zu erwähnen. (Girshally et al. 2016)

6. Schlussfolgerung

Abschließend lässt sich sagen, dass die HITHOC ein hoch komplexes Verfahren ist, welches mit einer relativ hohen Letalität einher gehen kann. Aus der Analyse ergibt sich, dass eine adjustierte exakte Diagnostik, die sowohl klinische als auch paraklinische Funktionstests abfordert, eine wichtige Grundlage darstellt. Die Implementierung des PET-Stagings unter klinischer Einarbeitung in die Befunde erhöht die onkologische Präzision für die betreffenden Krankheitsbilder. Die weitere Evaluierung von molekularen Markern, ähnlich wie beim NSCLC wird uns weitere Aufschlüsse über die malignen Tumoren ergeben, insbesondere aktuell die Bearbeitung des Ki67-Wertes beim MPM, epithelialer Typ. Ein breit aufgestelltes Team und die Erfahrung des operierenden Chirurgen sind nicht zu vernachlässigende Faktoren in der Betrachtung der Ergebnisse.

Das dargelegte Patientengut des UKJ weist ein onkologisches Überleben von bis zu 33 Monaten auf. Es gilt also, Nutzen und Risiken des Verfahrens für jeden Patienten individuell abzuwägen. Derzeit ist die Gewichtung von perioperativer Mortalität bzw. Morbidität und positivem onkologischem Outcome aufgrund der dürftigen Studienlage in diesem Bereich noch äußerst schwierig.

Es sollte eine deutschlandweite Studie zur Evaluierung des Krankengutes sowie von optimaler Perfusion und Chemotherapeutika-Wahl der HITHOC für die betroffenen Entitäten durchgeführt werden. Des Weiteren sollten Maßnahmen zur Minimierung der postoperativen Morbidität und Mortalität evaluiert und zukünftig fest ins Therapieschema eingegliedert werden, sodass „Nebenwirkungen“ wie beispielsweise ARDS, Aspiration oder Niereninsuffizienz zukünftig umgangen werden können. Das UKJ übergibt diese Aufgabe den entsprechenden Fachgesellschaften, um Prozesse zu induzieren, die eine unabdingbare Studie ermöglichen. Diese vorgelegte Arbeit leistet durch die umfangreiche initiale Diagnostik sowie durch die hochspezialisierten histo-pathologischen Begutachtungen in der Einleitung einen wesentlichen Beitrag, um den Standard in der Vorbereitung von diesen komplexen thoraxchirurgischen Operationen zu veranschaulichen. Die Wertigkeit einer vorausgehenden bilateralen VATS bleibt unberücksichtigt.

Somit kann möglicherweise in Zukunft die HITHOC als kurative Therapiemöglichkeit nicht nur für MPM und Thymustumoren, sondern auch für sekundäre Pleurakarzinosen sowie thorakale Sarkome etabliert werden.

7. Literaturverzeichnis

- Ambrogi MC, Korasidis S, Lucchi M, Fanucchi O, Giarratana S, Melfi F, Mussi A. 2016. Pleural recurrence of thymoma: surgical resection followed by hyperthermic intrathoracic perfusion chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg*, 49 (1):321-326.
- Ardenne M. 1985. Sauerstoff-Mehrschnitt-Therapie. Messungen des arteriellen und venösen Ruhe-Sauerstoff-Partialdruckes vor und nach Sauerstoff-Mehrschnitt-Therapie bei Patienten aus zwei Kliniken. *Dtsch Arztebl*, 82 (27):2031-2032.
- Arif Q, Husain AN. 2015. Malignant Mesothelioma Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*, 139 (8):978-980.
- Azzouqa AG, Stevenson JP. 2016. The evolution of the diminishing role of extrapleural pneumonectomy in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Onco Targets Ther*, 9:7247-7252.
- Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM, Hrsg. 2002. *Chirurgische Onkologie*. 1 Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Blumberg D, Port JL, Weksler B, Delgado R, Rosai J, Bains MS, Ginsberg RJ, Martini N, McCormack PM, Rusch V, Burt ME. 1995. Thymoma: A Multivariate Analysis of Factors Predicting Survival. *Ann Thorac Surg*, 60 (4):908-914.
- Böcker W, Denk H, U. HP, Hrsg. 2008. *Pathologie*. 4 Aufl. München Jena: Elsevier.
- Bohle RM, Schnabel PA. 2016. Grading von Lungenkarzinomen. *Pathologe*, 37 (4):314-319.
- Byrne JG, Karavas AN, Colson YL, Bueno R, Richards WG, Sugarbaker DJ, Goldhaber SZ. 2002. Cardiac Decortication (Epicardiectomy) for Occult Constrictive Cardiac Physiology After Left Extrapleural Pneumonectomy. *Chest*, 122 (6):2256-2259.
- Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. 2014. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 83 (3):240-245.
- Chen L, Wu X, Ma X, Guo L, Zhu C, Li Q. 2017. Prognostic value of 18F-FDG PET-CT-based functional parameters in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96 (6):1-7.
- De Bree E, Van Ruth S, Baas P, Rutgers EJT, Van Zandwijk N, Witkamp AJ, Zoetmulder FAN. 2002. Cytoréductive Surgery and Intraoperative Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma or Pleural Metastases of Thymoma. *Chest*, 121 (2):480-487.
- Drings P, Vogt I, Hrsg. 1998. *Thoraxtumoren: Diagnostik – Staging – gegenwärtiges Therapiekonzept*. 2 Aufl. Berlin Heidelberg: Springer.
- Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, Bains MS, Rusch VW. 2008. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/ decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135 (3):620-626.
- Ghanim B, Klikovits T, Hoda MA, Lang G, Szirtes I, Setine U, Rozsas A, Renyi-Vamos F, Laszlo V, Grusch M, Filipits M, Scheed A, Jakopovic M, Samarzija M, Brcic L, Stancic-Rokotov D, Kern I, Rozman A, Dekan G, Klepetko W, Berger W, Glasz T, Dome B, Hegedus B. 2015. Ki67 index is an independent prognostic factor in epithelioid but not in non-epithelioid malignant pleural mesothelioma: a multicenter study. *Br J Cancer*, 112 (5):783-792.

- Girshally R, Demtröder C, Albayrak N, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. 2016. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*, 14 (1):253.
- Grosch H, Hoffmann H, A. WC, M. T. 2016. Thymustumoren: Eine klinische Betrachtung. *Der Pathologe*, 37 (1):91-106.
- Grützner U. 2017. Die HITHOC in der multimodalen Therapie der lokalisierten Pleurakarzinose des Lungenkarzinoms [Abstract]. Augsburg: Klinikum.
- Hammerschmidt S, Wirtz H. 2009. Lungenkarzinom – aktuelle Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl*, 106 (49):809-820.
- Herdegen F, Hrsg. 2010. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 2 Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Hoffmann M, Bruch HP, Kujath P, Limmer S. 2010. Cold-plasma coagulation in the treatment of malignant pleural mesothelioma: results of a combined approach. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 10 (4):502-505.
- Hofmann HS. 26.04.2013. Indikationen und Technik der hyperthermen intrathorakalen Chemotherapieperfusion (HITHOC) in der Thoraxchirurgie. *Surgical Tribune*:14-15
- Hofmann HS, Wiebe K. 2010. Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion. *Chirurg*, 81 (6):557-562.
- Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, Borczuk AC, Butnor K, Cagle PT, Chirieac LR, Churg A, Dacic S, Fraire A, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown A, Hammar S, Litzky L, Marchevsky AM, Nicholson AG, Roggli V, Travis WD, Wick M. 2013. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*, 137 (5):647-667.
- Kerscher C, Ried M, Hofmann HS, Graf BM, Zausig YA. 2014. Anaesthetic management of cytoreductive surgery followed by hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion. *J Cardiothorac Surg*, 9 (125):1-8.
- Kostron A, Friess M, Inci I, Hillinger S, Schneiter D, Gelpke H, Stahel R, Seifert B, Weder W, Opitz I. 2017. Propensity matched comparison of extrapleural pneumonectomy and pleurectomy/decortication for mesothelioma patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 24 (5):740-746.
- Lang-Lanzdunski L, Bille A, Lal R, Cane P, McLean E, Landau D, Steele J, Spicer J. 2012. Pleurectomy/Decortication is Superior to Extrapleural Pneumonectomy in the Multimodality Management of Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 7 (4):737-743.
- Mireskandari M. 2015. *Pathology of the lung* [Manuscript]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Mujoomdar AA, Sugarbaker DJ. 2008. Hyperthermic Chemoperfusion for the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 20 (4):298-304.
- Nakas A, Waller D. 2014. Predictors of long-term survival following radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46 (3):380-385.
- Noujaim J, Constantinidou A, Messiou C, Thway K, Miah A, Benson C, Judson I, Jones RL. 29.10.2015. Successful Ifosfamide Rechallenge in Soft-Tissue Sarcoma. *Am J Clin Oncol*:1-5.
- Petersen I. 2013. Adenokarzinome der Lunge – die neue Klassifikation. *Zentralbl Chir*, 138:16-24.

- Remmele W, Hrsg. 1997a. Pathologie Band 3. 2 Aufl. Berlin Heidelberg: Springer.
- Remmele W, Hrsg. 1997b. Pathologie Band 1. 2 Aufl. Berlin Heidelberg: Springer.
- Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Janne PA, Chirieac LR, Yeap BY, Dekkers RJ, Hartigan PM, Capalbo L, Sugarbaker DJ. 2006. Phase I to II Study of Pleurectomy/Decortication and Intraoperative Intracavitary Hyperthermic Cisplatin Lavage for Mesothelioma. *J Clin Oncol*, 24 (10):1561-1567.
- Ried M, Hofmann HS, Eichhorn M. 2017. Deutschlandweite Umfrage zur Anwendung der hyperthermen intrathorakalen Chemotherapie (HITHOC) [unveröffentlichte Arbeit]. Regensburg: Universitätsklinikum.
- Ried M, Neu R, Schalke B, Sziklavari Z, Hofmann HS. 2013a. Radikale Pleurektomie und hypertherme intrathorakale Chemotherapie zur Behandlung pleural metastasierter Thymome. *Zentralbl Chir*, 138:52-57.
- Ried M, Potzger T, Sziklavari Z, Diez C, Neu R, Schalke B, Hofmann HS. 2014. Extended Surgical Resections of Advanced Thymoma Masaoka Stages III and IVa Facilitate Outcome. *Thorac Cardiovasc Surg*, 62 (2):161-168.
- Ried M, Potzger T, Braune N, Diez C, Neu R, Sziklavari Z, Schalke B, Hofmann HS. 2013b. Local and Systemic Exposure of Cisplatin During Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy Perfusion After Pleurectomy and Decortication for Treatment of Pleural Malignancies. *J Surg Oncol*, 107 (7):735-740.
- Ried M, Potzger T, Braune N, Neu R, Zausig Y, Schalke B, Diez C, Hofmann HS. 2013c. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 43 (4):801-807.
- Riede UN, Werner M, Schaefer HE, Hrsg. 2004. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5 Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, Pass H, Asamura H, Waller D, Edwards J, Weder W, Hoffmann H, van Meerbeeck JP, IASLC-Staging-Committee. 2012. Initial Analysis of the International Association For the Study of Lung Cancer Mesothelioma Database. *J Thorac Oncol*, 7 (11):1631-1639.
- Salman D, Swinden J, Barton S, Peron JM, Nabhani-Gebara S. 2016. Evaluation of the stability profile of anticancer drugs: A review of Ifosfamide and Mesna regimen for the treatment of metastatic soft tissue sarcoma. *J Oncol Pharm Pract*, 22 (1):86-91.
- Schaarschmidt BM, Sawicki LM, Gomez B, Grueneisen J, Hoiczky M, Heusch P, Buchbender C. 2016. Malignant pleural mesothelioma: initial experience in integrated 18F-FDG PET/MR imaging. *Clin Imaging*, 40 (5):956-960.
- Sharkey AJ, Bilancia R, Tenconi S, Nakas A, Waller D. 2017. Extended pleurectomy decortication for malignant pleural mesothelioma in the elderly: the need for an inclusive yet selective approach. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 25:696-702.
- Sohrab S, Hinterthaler M, Stamatis G, Rödelsperger K, Woitowitz HJ, Konietzko N. 2000. Das maligne Pleuramesotheliom. *Dtsch Arztebl*, 97 (48):3254-3262.
- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, DeCamp MM, Jr., Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM, Baldini EH, Mentzer SJ. 1999. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 117 (1):54-65.

- Taioli E, Wolf AS, Flores RM. 2015. Meta-Analysis of Survival After Pleurectomy Decortication Versus Extrapleural Pneumonectomy in Mesothelioma. *Ann Thorac Surg*, 99 (2):472-480.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I. 2015. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*, 10 (9):1243-1260.
- Van Ruth S, Van Tellingenb O, Korseb CM, Verwaala VJ, Zoetmuldera FAN. 2003. Pharmacokinetics of doxorubicin and cisplatin used in intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy after cytoreductive surgery for malignant pleural mesothelioma and pleural thymoma. *Anticancer drugs*, 14 (1):57-65.
- Van Sandick JW, Kappers I, Baas P, Haas RL, Klomp HM. 2008. Surgical Treatment in the Management of Malignant Pleural Mesothelioma: A Single Institution's Experience. *Ann Surg Oncol*, 15 (6):1757-1764.
- Wittekind C. 2014. Neue TNM-Klassifikation der Lungentumoren. *Pathologe*, 35 (6):578-585.
- Wittekind C, Meyer HJ, Hrsg. 2010. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7 Aufl. Weinheim: Wiley-VCH.
- Wolf AS, Daniel J, Sugarbaker DJ. 2009. Surgical Techniques for Multimodality Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: Extrapleural Pneumonectomy and Pleurectomy/Decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 21 (2):132-148.
- Yu L, Jing Y, Ma S, Li F, Zhang Y-F. 2013. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intrapleural chemotherapy to treat thymoma or thymic carcinoma with pleural dissemination. *Oncotargets Ther*, 6:517-521.

8. Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. Matthias Steinert, Dr. med. Masoud Mireskandari,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 01.11.2017

Daniela Gündel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	CT-Thorax; trifokale Lokalrezidive des bekannten MPM linker Hemithorax (*).....	8
Abb. 2:	PET-CT Thorax; trifokale Lokalrezidive des bekannten MPM linker Hemithorax (*).....	8
Abb. 3:	PET-CT Ganzkörper-Übersichtsscan; trifokale Läsion im linken Hemithorax (*).....	8
Abb. 4:	Röntgen-Thorax p.a.; Thymuskarzinom linker Hemithorax (*); rechts verplumpter Hilus ohne Pathologie	12
Abb. 5:	CT-Thorax; Thymuskarzinom linker Hemithorax (*).....	12
Abb. 6:	CT-Thorax; multilobuläres Sarkom Thoraxwand linker Hemithorax (*).....	14
Abb. 7:	CT-Thorax; Sarkom Thoraxwand linker Hemithorax (*).....	14
Abb. 8:	PET-CT Ganzkörper-Übersichtsscan; Sarkom Thoraxwand linker Hemithorax (*) (coronale, sagittale und farbkodierte coronale Ansicht).....	15
Abb. 9:	PET-CT Ganzkörper Übersichtsscan; Sarkom Thoraxwand linker Hemithorax (*) (unterschiedliche coronale Ansichten)	15
Abb. 10:	Patient mit Sarkom-Rezidiv der Thoraxwand rechts	16
Abb. 11:	Exzidiertes Sarkom-Rezidiv der Thoraxwand rechts	16
Abb. 12:	Risikofaktoren Bronchialkarzinom (Mireskandari 2015, S.17)	17
Abb. 13:	CT-Thorax; Tumor linker Oberlappen (*)	18
Abb. 14:	PET-CT Ganzkörper-Übersichtsaufnahme; PET-positiver Tumor linker Oberlappen (*)	18
Abb. 15:	CT-Thorax; Tumor linker Oberlappen (*)	18
Abb. 16:	PET-CT Thorax; schwach PET-positive Metastasen rechter Hemithorax (*).....	19
Abb. 17:	PET-CT Thorax; PET-positiver Tumor im rechten Hemithorax, der vom Mediastinum zur Pleura wächst (*).....	19
Abb. 18:	CT-Thorax; Tumor im rechten Hemithorax, der vom Mediastinum zur Pleura wächst (*)	19
Abb. 19:	PET-CT Thorax; schwach PET-positive Metastasen rechter Hemithorax (*).....	19
Abb. 20:	CT-Thorax; Metastasen rechter Hemithorax (*).....	19
Abb. 21:	Pleurabiopsie mit nodulären Herden eines epitheloiden Wachstums (HE, x10).....	22
Abb. 22:	Epitheloide Tumorzellen mit relativ monomorphen, nur gering atypischen Kernen; im Hintergrund reichliche Kollagenfasern (desmoplastische Reaktion) (HE, x40).....	22
Abb. 23:	Nachweis von Infiltration des Fettgewebes; rundes, umschriebenes Aggregat (IHC für Calretinin, x10).....	23
Abb. 24:	Diffuse und kräftige Reaktion gegen Calretinin (braun) in den Tumorzellen (IHC, x4)	23

Abb. 25:	Keine Reaktion der Tumorzellen gegen MOC31 (IHC, x4)	23
Abb. 26:	Lobuliertes, vorwiegend lymphatisches Wachstum mit breiten interlobulären Bindegewebsstraßen (HE, x1,2)	27
Abb. 27:	Verbände von epithelialen bzw. epitheloiden Zellen mit reichlich eosinophilem Zellplasma zwischen den lymphatischen Zellen (HE, x20)	27
Abb. 28:	Nachweis von CD1a als zusätzlicher Immunmarker für lymphatische Zellen im Thymom (IHC, x10)	28
Abb. 29:	Nachweis von CD99 als zusätzlicher Immunmarker für lymphatische Zellen im Thymom (IHC, x10)	28
Abb. 30:	Immunhistochemische Bestätigung des Vorliegens von Epithelzellelementen (IHC für Panzytokeratin, x10)	28
Abb. 31:	Nukleäre TdT-Expression (terminale Desoxyribonukleotidyltransferase) in lymphoiden Zellen (IHC, x10)	28
Abb. 32:	Hochgradiges Sarkom mit netzartiger interstitieller Ablagerung vom Osteoid (HE, x10)	30
Abb. 33:	Hochgradiges Sarkom mit spindeligen Tumorzellen (HE, x4)	30
Abb. 34:	Hochgradiges Sarkom mit erheblichen Kernveränderungen sowie mehrkernigen Riesenzellen (HE, x20)	30
Abb. 35:	Einteilung neuroendokrine und nicht neuroendokrine Lungentumoren (Mireskandari 2015, S.17)	32
Abb. 36:	STAS (spreading through alveolar spaces) (HE, x40)	35
Abb. 37:	Relativ besser (mäßiggradig) differenzierte Tumoranteile mit einem azinären Wachstum (HE, x20)	35
Abb. 38:	Kribiforme (rechts) und mikropapilläre (links) Wachstumsmuster im Sinne eines wenig differenzierten Adenokarzinoms (HE, x20)	35
Abb. 39:	Adenokarzinom mit heterogenem Wachstumsmuster (HE, x4)	36
Abb. 40:	Posterolaterale Thorakotomie rechts (Wolf et al. 2009, S.134)	42
Abb. 41:	Dissektion der anterioren Pleura parietalis (Wolf et al. 2009, S.134)	42
Abb. 42:	Dissektion des Ösophagus (Wolf et al. 2009, S.135)	43
Abb. 43:	Eröffnung des Perikards, Feststellung des Grades der Invasion mittels Palpation (Wolf et al. 2009, S.135)	43
Abb. 44:	Dissektion der rechten Pulmonalarterie (Wolf et al. 2009, S.137)	44
Abb. 45:	Positionierung des Omentums als Stütze für den Bronchialstumpf (Wolf et al. 2009, S.138)	44

Abb. 46:	Kleine Inzision im Diaphragma-Patch für das spätere Durchführen des Omentums (Wolf et al. 2009, S.139)	45
Abb. 47:	(A) Fenestrierung des Perikard-Patches, (B) Fixierung des Patches am Schnitttrand des Perikards (Wolf et al. 2009, S.140)	46
Abb. 48:	Inzision der Pleura visceralis auf der dem Hilum gegenüberliegenden Seite (Wolf et al. 2009, S.145)	47
Abb. 49:	Befreiung der Lunge aus der tumorbefallenen Pleurahülle (Wolf et al. 2009, S.146)	47
Abb. 50:	Rechter Lungenflügel mit diffuser Karzinose eines Parotismischkarzinoms.....	50
Abb. 51:	Einlage der Temperatursonden in den Thorax	51
Abb. 52:	HITHOC, nunmehr fertig vorbereiteter Patient	51
Abb. 53:	Position der Ein- und Ausflussdrainagen	51
Abb. 54:	HITHOC-Apparatussystem	52
Abb. 55:	Altersstruktur der Patienten am UKJ.....	64
Abb. 56:	Häufigkeit der behandelten Tumorentitäten	65
Abb. 57:	Häufigkeit der durchgeführten Operationen.....	66
Abb. 58:	Zuordnung Erkrankung - durchgeführte Operation.....	66
Abb. 59:	Häufigkeit der angewandten Zytostatika.....	67
Abb. 60:	Zuordnung Zytostatikum - Dosierung	67
Abb. 61:	Zuordnung Zytostatikum - Perfusionsdauer.....	67
Abb. 62:	Zuordnung Zytostatikum - Perfusionstemperatur	67
Abb. 63:	Überleben des Patientenkollektivs abhängig von Dosierung und Operationsmethode	75
Abb. 64:	Länge des Krankenhausaufenthalts abhängig von Dosierung und Operationsmethode	75
Abb. 65:	Überleben des Patientenkollektivs abhängig von Art und Dosierung des Zytostatikums	76
Abb. 66:	Länge des Krankenhausaufenthalts abhängig von Art und Dosierung des Zytostatikums	76
Abb. 67:	Überleben des Patientenkollektivs abhängig von Art, Dosierung und Perfusionsdauer des Zytostatikums.....	77
Abb. 68:	Länge des Krankenhausaufenthalts abhängig von Art, Dosierung und Perfusionsdauer des Zytostatikums.....	77
Abb. 69:	Überleben des Patientenkollektivs abhängig von Dosierung, Temperatur und Perfusionsdauer von Cisplatin.....	78

Abb. 70:	Länge des Krankenhausaufenthalts abhängig von Dosierung, Temperatur und Perfusionsdauer von Cisplatin.....	78
Abb. 71:	Überleben des Patientenkollektivs abhängig von Dosierung und Tumortyp	78
Abb. 72:	Länge des Krankenhausaufenthalts abhängig von Dosierung und Tumortyp.....	78

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Überleben der Patienten mit Pleuramesotheliom in Abhängigkeit von der Art der Therapie (Hofmann und Wiebe 2010, S.560)	9
Tab. 2	Prognostische Aussagekraft von Ki67 (beim epithelialen MPM).....	24
Tab. 3	TNM-Klassifikation des MPM (Wittekind und Meyer 2010, S.139)	25
Tab. 4	WHO-Klassifikation Thymom und Thymuskarzinom (Riede et al. 2004, S.572).....	26
Tab. 5	Masaoka-Klassifikation (klinisch) Thymom und Thymuskarzinom (Becker et al. 2002, S.200)	26
Tab. 6	TNM-Klassifikation Thymom und Thymuskarzinom (Grosch et al. 2016, S.95)	28
Tab. 7	TNM-Klassifikation des Sarkoms (Wittekind und Meyer 2010, S.150).....	31
Tab. 8	IASLC/ATS/ERS-Klassifikation des Adenokarzinoms (Petersen 2013, S.17).....	33
Tab. 9	T-Klassifikation des Bronchialkarzinoms: Vergleich UICC7 – UICC8 (Wittekind und Meyer 2010, S.130-131, Wittekind 2014, S.580)	37
Tab. 10	N-Klassifikation des Bronchialkarzinoms: Vergleich UICC7 – UICC8 (Wittekind und Meyer 2010, S.131, Wittekind 2014, S.582).....	39
Tab. 11	M-Klassifikation des Bronchialkarzinoms: Vergleich UICC7 – UICC8 (Wittekind und Meyer 2010, S.132, Wittekind 2014, S.582).....	39
Tab. 12	Grading des Bronchialkarzinoms (Wittekind 2014, S.583)	40
Tab. 13	Operative Verfahren mit kurativem Therapieansatz	41
Tab. 14	Vergleich EPP – P/D	49
Tab. 15	Analysierte Studien mit verwendeten antineoplastischen Substanzen.....	57
Tab. 16	Im Zuge dieser Arbeit angewandte antineoplastische Substanzen.....	62
Tab. 17:	Im Sinne einer Tumormassenreduktion durchgeführte Operationen	65
Tab. 18	Morbidität der Patienten am UKJ.....	69
Tab. 19	Patientenkollektiv mit Behandlung und Outcome.....	70
Tab. 20	Vergleich der Operationsverfahren (Literatur – unsere Arbeit).....	73

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Arbeit niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater PD Dr. Matthias Steinert für die Betreuung dieser Arbeit. Er zeigte trotz straffer Einbindung in den klinischen Alltag immerzu großes Engagement und stand mir stets mit einem offenen Ohr zur Seite. Die anregenden fachlichen Unterhaltungen sowie die Zusammenarbeit in freundschaftlicher Atmosphäre, auch im Zuge einer Famulatur in der Thoraxchirurgie des UKJ, welche er mir ermöglichte, weiß ich sehr zu schätzen.

Des Weiteren möchte ich Dr. Masoud Mireskandari für die sympathische Hilfe bei der Erarbeitung des histopathologischen Kapitels dieser Arbeit sowie für die rasche Beschaffung der histologischen Bilder danken.

Danken möchte ich auch Herrn Peter Schmidt, der mir bei allen erdenklichen informatischen Problemen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein weiterer Dank gebührt Frau Marion Franke für ihre nette Unterstützung. Beim Beschaffen wichtiger Unterlagen sowie Patientendaten war sie mir eine große Hilfe.

Zu guter Letzt schulde ich meiner Familie Dank – nicht nur für das hingebungsvolle Korrekturlesen, sondern auch für den emotionalen Beistand, den sie mir während meines gesamten bisherigen Studiums zukommen ließen. Ohne ihre Hilfe und stetige Ermutigung wäre es mir nicht möglich gewesen, Medizin zu studieren und diesen schweren Weg zu gehen. Dafür möchte ich mich von Herzen bedanken.