

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik  
der  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Hohenberger

*Durchgeführt in der*

Klinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie des  
Städtischen Klinikums Dessau  
Direktor: PD Dr. Dr. med. Schück

**Das Risiko maligner Pleuraergüsse und Thoraxwandmetastasen von  
intrapulmonalen Malignomen nach perthorakaler Feinnadelpunktion-  
eine retrospektive Fall- Kontroll- Studie und eine prospektive  
histologische Untersuchung**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der  
Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg  
vorgelegt von

**Kordula Hunger**  
aus  
Halle/ Saale



**Gedruckt mit Erlaubnis der  
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg**

**Dekan:** Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler  
**Referent:** Priv.-Doz. Dr. R. Schück  
**Korreferent:** Prof. Dr. W. Hohenberger

**Tag der mündlichen Prüfung:** 30. November 2011

*Für meinen Mann, meine Kinder und meine Eltern*

## Inhaltsverzeichnis

1.a.	<b>Zusammenfassung</b>	1
	Hintergrund und Ziele	1
	Methoden	1
	Ergebnisse und Beobachtungen	1
	Praktische Schlussfolgerungen	2
1.b.	Summary	2
	Background and purpose	2
	Methods	2
	Results	3
	Conclusions	3
2.	<b>Einleitung</b>	4
2.1.	Epidemiologie	4
2.2.	Ätiologie	5
2.3.	Klassifikation des Bronchialkarzinoms	6
2.3.1.	Tumorstadieneinteilung/ TNM	6
2.3.2.	Histopathologie	9
2.3.3.	Genexpression	12
2.4.	Früherkennung und Klinik	13
2.5.	Diagnostik	14
2.5.1.	Bronchoskopie	15
2.5.2.	Perthorakale Feinnadelpunktion	15
2.6.	Fragestellung und Hypothese	23
3.	<b>Probanden und Methoden</b>	24
3.1.	Studiendesign	24
3.1.1.	Studiendesign und Patientencharakteristiken der Fall- Kontroll- Studie	24
3.1.2.	Studiendesign der prospektiv- histologischen Studie	26
3.2.	Ein- und Ausschlusskriterien der Fall- Kontroll- und der histologischen Studie	26
3.3.	Untersuchungsverfahren in der Fall- Kontroll- Studie	27
3.3.1.	Perthorakale Feinnadelpunktion	27

3.3.2.	Bronchoskopie	27
3.3.3.	Histologische Aufarbeitung der Präparate der Fall- Kontroll- Studie	27
3.4.	Untersuchungsverfahren in der prospektiv- histologischen Studie	28
3.4.1.	Histologische Aufarbeitung der Präparate der prospektiv- histologischen Studie	29
3.5.	Statistik	29
4.	<b>Ergebnisse</b>	31
4.1.	Ergebnisse der retrospektiven Fall- Kontroll- Studie	31
4.1.1.	Tumorcharakteristiken	31
4.1.2.	Auftreten von Thoraxwandmetastasen und malignen Pleuraergüssen	32
4.1.3.	Komplikationen	36
4.2.	Ergebnisse der prospektiv- histologischen Studie	37
5.	<b>Diskussion</b>	39
5.1.	Diskussion der Fall- Kontroll- Studie	39
5.1.1.	Stellenwert und Akzeptanz der perthorakalen Feinnadelpunktion	39
5.1.2.	Methodischer Teil	39
5.1.2.1.	Studiendesign	39
5.1.2.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	41
5.1.3.	Studienergebnisse	42
5.1.3.1.	Vergleichbarkeit der Gruppen in den Merkmalskriterien	42
5.1.3.2.	Häufigkeit und Bewertung des Auftretens von Hautmetastasen oder malignen Pleuraergüssen nach perthorakaler Feinnadelpunktion in beiden Gruppen unter Würdigung der Literaturergebnisse	43
5.1.3.3.	Die Tumorentität als potentielle Einflussgröße in der Entwicklung von Hautmetastasen oder malignen Pleuraergüssen nach pFNP	45
5.1.3.4.	Die Chemotherapie und Radiatio als potentielle Einflussgrößen in der Entwicklung von Hautmetastasen oder malignen Pleuraergüssen nach pFNP	46
5.1.3.5.	Das Tumorstadium als potentielle Einflussgröße in der Entwicklung von Hautmetastasen oder malignen Pleuraergüssen nach pFNP	48
5.2.	Diskussion der prospektiven histologischen Studienergebnisse	48
5.3.	Diskussion der Komplikationsraten	49

6.	<b>Literaturverzeichnis</b>	52
7.	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	66
8.	<b>Danksagung</b>	67
9.	<b>Lebenslauf</b>	68

## 1.a. Zusammenfassung

**Hintergrund und Ziele:** Die perkutane transthorakale Feinnadelpunktion (pFNP) ist neben der Bronchoskopie eine etablierte Methode mit einer geringen Komplikationsrate in der histologischen Diagnosesicherung von pulmonalen Rundherden. Hierbei handelt es sich oft um maligne Tumoren. Es besteht unverändert die Sorge einer Tumorzellverschleppung entlang des Stichkanals bzw. in den intrapleuralen Raum mit Entwicklung von Haut- bzw. Thoraxwandmetastasen oder ipsilateralen malignen Pleuraergüssen. Voraussetzung hierfür ist die theoretische Annahme, dass durch das transthorakale Punktionsverfahren eine potentielle Tumorzellaussaat nach Punktion des Malignoms in den intrapleuralen Raum und entlang des Stichkanals stattfindet.

Daher führten wir eine retrospektive klinische Fall- Kontroll- Studie sowie eine prospektive histopathologische Studie zur Evaluierung der Frage der Tumorzellaussaat entlang des Stichkanals mit hierdurch bedingter potentieller Entstehung von Impfmastasen und malignen Pleuraergüssen durch.

**Methoden:** Für unsere Fall- Kontroll- Studie erfassten wir retrospektiv 50 Patienten, bei denen im Zeitraum von 1998 bis 2004 ein Bronchialkarzinom durch eine perthorakale Feinnadelpunktion histologisch gesichert wurde und stellten ihnen 100 Patienten mit einem im gleichen Zeitraum bronchoskopisch diagnostizierten Bronchialkarzinom als Kontrollen gegenüber. In dem nach Diagnosestellung mindestens ½- jährigen Nachbeobachtungsintervall wurde die Inzidenz von Thoraxwandmetastasen und ipsilateralen malignen Pleuraergüssen in beiden Gruppen ermittelt und verglichen.

In der ergänzenden prospektiven histopathologischen Studie führten wir im Jahresverlauf 2007 im Anschluß an eine perthorakale Feinnadelpunktion eine Hautstanzbiopsie (5mm Ø) des Stichkanals durch. Anschließend wurden die in Formalin fixierten Hautstanzpräparate auf eine mögliche Tumorzellabschilferung in den Punktionskanal unabhängig durch zwei Pathologen geprüft. Es wurden 22 Patienten, bei denen durch die perthorakale Feinnadelpunktion ein Malignom gesichert wurde, analysiert.

**Ergebnisse und Beobachtungen:** In der retrospektiven Studie entwickelte keiner der Patienten eine Thoraxwandmetastase. Bei 3 Patienten in der Fallgruppe und 5 Patienten in der Kontrollgruppe war ein ipsilateraler maligner Pleuraerguss im Verlauf zu

verzeichnen (OR 1,2). Wir konnten somit kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Thoraxwandmetastasen und kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von ipsilateralen malignen Pleuraergüssen in der Gruppe der Patienten mit pFNP feststellen.

Die selektierten Patienten unterschieden sich in den Vergleichsvariablen (Alter, Geschlecht, Histologie, Tumorstadium), bis auf das Merkmal Alter, nicht statistisch signifikant.

In der histologischen Studie konnten die Punktionskanäle eindeutig dargestellt werden, wobei bei allen 22 Patienten keine Tumorzellen entlang der Stichkanäle nachweisbar waren.

**Praktische Schlussfolgerungen:** Aufgrund unserer klinischen und histopathologischen Studienergebnisse kann man sagen, dass die perthorakale Feinnadelpunktion eine sichere diagnostische Methode mit einer geringen Komplikationsrate ist, um den histologischen Nachweis insbesondere peripherer Lungentumoren unklarer Dignität zu erbringen. Eine in der Literatur wiederholt postulierte potentielle Tumorzellverschleppung insbesondere mit der Folge von Thoraxwandmetastasen durch die transpleuralen Punktionstechniken ist ein äußerst seltenes Ereignis und besitzt nach unserer Erkenntnis keine klinische Relevanz, zumal unsere ergänzende histologische Studie keinerlei verschleppte Tumorzellen im Punktionskanal detektieren konnte, so dass der diagnostische Gewinn der perthorakalen Punktionsverfahren sicherlich im Vordergrund steht.

## 1.b. Summary

**Background and purpose:** Beside bronchoscopy the percutaneous transthoracic lung biopsy (PTLB) is an established procedure with a low rate of complications to diagnose lung tumors on a histological basis. However, it leads to concern about a tumor cell seeding along the needle tract or in the intrapleural space, resulting in skin metastases or chest wall metastasis, respectively or ipsilateral malignant pleural effusions. The theoretical assumption for this to happen is a potential tumor cell dissemination of the malignoma in the intrapleural space and along the needle tract as a result of transthoracic puncture.

So we performed a retrospective clinical case- control- study as well as a prospective histopathological study to elucidate the question of a possible tumor cell seeding along



the needle tract with the risk of occurrence of skin metastasis and malignant pleural effusions after PTLB.

**Methods:** We included 50 patients for our retrospective case- control- study within 1998 and 2004, which had a bronchial carcinoma that was histologically confirmed by a transthoracic fine- needle biopsy and compared them to 100 patients with a bronchoscopic diagnosed bronchial carcinoma within the same period of time. After at least half a year passed by we tried to find the incidence of chest wall metastasis and ipsilateral malignant pleural effusions in both groups and compared them again. In the year 2007 22 patients were selected in our supplemental prospective histopathological study to get a punch skin biopsy of the needle tract right after a transthoracic fine-needle biopsy to examine an intrathoracic tumour for malignancy. Afterwards, two experienced pathologists examined the formalin fixed skin biopsies for potential tumour cell exfoliation into the needle tract.

**Results:** None of the patients in the retrospective study developed a chest wall metastasis. Three patients of the case group and five patients of the control group were developing an ipsilateral malignant pleural effusion (OR 1,2). So we could not get a proof for a higher risk of an appearance of chest wall metastasis and no statistically significant increased risk for the development of ipsilateral malignant pleural effusions after transthoracic fine-needle biopsy compared to transbronchial biopsy. Comparing the variables (age, sex, histology, tumour stage), there were no statistically significant differences of the selected patients, except age. In the histological study the needle tracts were displayed very precisely, it was not possible to detect tumour cells along the needle tract of all the 22 patients.

**Conclusion:** On the basis of our clinical and histopathological study results it can be concluded that the transthoracic fine-needle lung biopsy is a safe diagnostic method with a low complication rate to obtain a histological type of peripheral pulmonary tumours with an unclear dignity. An in the medical literature often mentioned potential malignant cell implantation with the occurrence of chest wall metastasis due to transthoracic punctures is a very rare event and we came to the conclusion that it has no clinical relevance, especially since our supplemental histological study could not detect tumour cells along the needle tract, allowing us to say that it is the diagnostic benefit that should be focused on.

## 2. Einleitung

### 2.1. Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom ist eine vom Bronchialepithel ausgehende maligne Neoplasie. Es erkranken weltweit geschätzte 1,35 Millionen Menschen jährlich neu an einem Lungenkarzinom. Mit einer Mortalität von 1,18 Millionen Fällen pro Jahr stellt es die weltweit häufigste Krebstodesursache dar [Parkin et al., 2005; Mountain et al., 1991; Serke et al., 2007; Brambilla et al., 2001; Alberg et al., 2007]. In Deutschland ist das Bronchialkarzinom die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Männern und dritthäufigste bei Frauen [Batzler et al., 2008; Herth, 2005]. Frauen sind mit Ausnahme des Adenokarzinoms, welches eine Dominanz bei Frauen aufweist, zu etwa einem Drittel aller Erkrankten betroffen [Fu, 2005]. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr.

Die Prognose des Bronchialkarzinoms ist mit einer mittleren 5- Jahresüberlebensrate aller Patienten von 5- 15 % schlecht [Mountain, 1991; Bertz et al., 2006; Batzler et al., 2008; Sanchez et al., 2004]. Bei Diagnosestellung sind fast 2/3 aller Fälle inoperabel [Kamath et al., 2006], von dem restlichen Drittel erweist sich intraoperativ noch mal ein Teil als nicht kurativ resektabel. Langzeitüberleben ist beim nichtkleinzelligen Karzinom ausschließlich nach kurativer Operation zu erwarten. Je nach Tumorstadium liegt die 5- Jahres- Überlebensrate nach einer Resektion bei 67- 15 % [Mountain, 1997; Nesbitt et al., 1995; Thomas et al., 2002; Martini, 1990].

Das kleinzellige Karzinom hat aufgrund der bei Diagnosestellung meist bereits vorliegenden Metastasierung (2/3) die schlechteste Prognose [Schalhorn et al., 2003; Pujol et al., 2003; Simon et al., 2003; Simon et al., 2007]. Im Stadium limited disease werden allerdings nach kombinierter Radio- Chemotherapie hohe Remissionsraten beobachtet, die aber meist nur von begrenzter Dauer sind [Herold, 2003; Schalhorn et al., 2003; Simon et al., 2003; Simon et al., 2007]. Für eine kleine Subgruppe von Patienten im Tumorstadium T1-2 N0 M0 können gute chirurgische Ergebnisse mit einer 5- Jahres- Überlebensrate von 50- 35 % erreicht werden [Puma et al., 2001]. Aber auch hier ist eine adjuvante Chemotherapie aufgrund der sehr hohen Tendenz zu frühzeitiger Metastasierung integraler Bestandteil des Therapiekonzepts [Schalhorn et al., 2003; Thomas et al., 2002; Simon et al., 2003].

## 2.2. Ätiologie

Ätiologisch auffällig ist der kausale Zusammenhang zwischen Raucherprävalenz und Lungenkrebsmortalität. Zigarettenrauchinhalation ist in ca. 85- 90% für das Bronchialkarzinom verantwortlich, wobei Dauer und Ausmaß des Zigarettenkonsums das Lungenkrebsrisiko, welches bis 30- fach erhöht sein kann, bestimmen [Herth, 2005; Alberg et al., 2007]. In epidemiologischen Studien hat sich gezeigt, dass der Mortalitätsanstieg der Expositionszeit mit einer Latenzzeit von etwa 30 Jahren folgt [Nowack et al., 1989; Alberg et al., 2007].

Eine weiterhin ätiologisch relevante Rolle spielen umweltbedingte Kanzerogene, insbesondere Radon, das mittlerweile als die zweithäufigste Ursache für das Lungenkarzinom angesehen wird. Radon als gasförmiges, radioaktives Zerfallsprodukt, welches aus dem Untergrund in die Erdatmosphäre diffundiert und eine regional unterschiedliche Strahlenbelastung und damit lokal erhöhtes Lungenkrebsrisiko bedingt, ist laut epidemiologischen Studien für etwa 10% alle Lungenkrebstodesfälle verantwortlich [Alberg et al., 2007; Zeeb et al., 2009].

Eine starke Passivrauchexposition erhöht das Risiko ein Bronchialkarzinom zu entwickeln gegenüber Nichtexponierten auf das 1,5- fache bzw. verdoppelt sich bei einer Expositionsdauer >10 Jahre [Herth, 2005; Darby et al., 2006; Law et al., 1996; Hackshaw et al., 2000].

Berufsbedingte lungenkrebserzeugende Arbeitsstoffgruppen sind für etwa 8- 10% aller Lungenkrebsfälle verantwortlich. Asbest kommt mit 90 % die größte Bedeutung zu, gefolgt von ionisierend strahlenden Stoffen (Radon, Uran im Bergbau), Arsen, Chrom-VI- Verbindungen, Dichlordiethylsulfid, Haloether, Nickel und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, für die ein Kausalzusammenhang zwischen Tumoren des Atemtraktes und beruflicher Exposition als gesichert gilt und größtenteils als Berufskrankheit anerkannt wird [Kraus et al., 2004; Sturm et al., 1995; Herth, 2005; Alberg et al., 2007]. Hierbei ist von besonderer Bedeutung, dass die Kombination von Asbestexposition und chronischem Nikotinabusus das Karzinomrisiko bis auf das 90- fache im Vergleich zu einer nichtrauchenden „Normalpopulation“ potenziert [Hagemeyer et al., 2006; Kishimoto et al., 2003; Herth, 2005].

Weitere Risikofaktoren stellen Lungennarben z.B. nach Tuberkulose oder nach vorangegangener Radiatio, sowie eine genetische Disposition, die sich in einer familiären Häufung widerspiegelt [Herth, 2005], dar.

### 2.3. Klassifikation des Bronchialkarzinoms

Das Bronchialkarzinom kann nach klinischen und histologischen Gesichtspunkten klassifiziert werden.

#### 2.3.1. Tumorstadieneinteilung/ TNM

Unter klinischem Aspekt ist die genaue Kenntnis der Tumorausbreitung für eine adäquate Therapieplanung und Abschätzung der Prognose von entscheidender Bedeutung. Die TNM- Klassifikation nach der UICC [Wittekind et al., 2002; Mountain, 1997] beinhaltet die Beurteilung des Primärtumors (T), der regionalen Lymphknoten (N) und der Fernmetastasen (M) [Wittekind et al., 2002; Postmus et al., 2007; Goldstraw et al., 2007].

Die 7. Auflage der TNM- Klassifikation sieht einige Änderungen, wie beispielsweise die Zuordnung eines malignen Pleuraergusses zu den Fernmetastasen als zu den T4- Charakteristika, vor [Detterbeck et al., 2009; Postmus et al., 2007; Goldstraw et al., 2007; Rami-Porta et al., 2009].

Die Kriterien für die TNM- Formel sind in Tab. 1.1, daraus abgeleitet die Tumorstadienzuordnung I- IV in Tab. 1.2., dargestellt.

Tab. 1.1: TNM- Klassifikation des Bronchialkarzinoms [Wittekind et al., 2002]

Primärtumor (T)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden Positive Zytologie (Lavage, Sputum) ohne Tumornachweis mittels bildgebender Verfahren Kein Tumornachweis mittels bildgebender Verfahren
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Primärtumor $\leq 3\text{cm}$ sowie - allseits von Lungengewebe bzw. Pleura visceralis umgeben - Hauptbronchus nicht befallen - nur auf Bronchialwand begrenzt

T2	<p>Primärtumor &gt; 3 cm oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Befall des Hauptbronchus, aber <math>\geq 2</math>cm distal der Hauptcarina (Pneumonektomie mgl.)</li> <li>- Infiltration visceraler Pleura</li> <li>- poststenotische Atelektase, Dystelektase, aber nicht der gesamten Lunge</li> </ul>
T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, mediastinaler Pleura, parietales Perikard</li> <li>- Sulcus- superior- Tumor (Pancoast)</li> <li>- Hauptbronchusbefall &lt; als 2 cm von Hauptcarina entfernt, aber Hauptcarina selbst nicht befallen</li> <li>- Atelektase, Dystelektase der gesamten Lunge</li> </ul>
T4	<p>Infiltration von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (Aorta, Venae cavae, bd. Pulmonalarteriae, Truncus pulmonalis, Pulmonalvene), Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Hauptcarina</li> <li>- Sekundärherd(e) im gleichen Lappen</li> <li>- maligner Pleuraerguss</li> </ul>
Regionäre Lymphknoten (N)	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilt
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen peribronchial, intrapulmonal oder hilär
N2	Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen mediastinal/ subkarinal
N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontralaterale Lymphknotenmetastasen peribronchial, intrapulmonal, hilär oder mediastinal</li> <li>- Ipsi- oder kontralateraler Befall der Scalenus- bzw. supraclavikulären Lymphknoten</li> </ul>
Fernmetastasen (M)	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilt
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar; Sekundärherd(e) im nicht primärtumortragenden Lappen

Tab. 1.2: Tumorstadieneinteilung des Bronchialkarzinoms nach UICC 2002 [Wittekind et al., 2002]

	Tumorstadium		
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	Ia
T2	N0	M0	Ib
T1	N1	M0	IIa
T2	N1	M0	IIb
T3	N0	M0	
T3	N1	M0	IIIa
T1-3	N2	M0	
T4	N0	M0	IIIb
T4	N1-3	M0	
T1-3	N3	M0	
alle T, alle N, M1			IV

Das Tumorstadium hat sowohl beim NSCLC (non- small cell lung cancer), als auch beim SCLC (small cell lung cancer) den größten prognostischen Einfluss, wie verschiedene größere Studien belegen [Mountain, 1997; Abrams et al., 1988; Buccheri et al., 2000; Asamura et al., 1999; Serke et al., 2007]. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom hat sich die Einteilung in „limited“ (Stadium I- III nach TNM) und „extensive disease“ (Stadium IV nach TNM) im klinischen Alltag, insbesondere für die Therapieentscheidung bewährt und beinhaltet die in Tab. 1.3 dargestellten Kriterien [Wittekind et al., 1997; Simon et al., 2003]. Die grobe Einteilung der SCLC in „limited disease“ und „extensive disease“ ist allerdings prognostisch heterogen und lässt eine adäquate Verlaufsbeurteilung nicht zu, so dass für eine genaue Prognoseabschätzung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms die in den Tab. 1.1 und 1.2 dargelegten Kriterien der Tumorstadiendefinition angewandt werden sollten [Buccheri et al., 2000; Abrams et al., 1988; Vallieres et al., 2009]. Wir beschränken uns auf die Angaben „limited“ und „extensive disease“ bei der Tumorstadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, da die prognostische Bedeutung nicht Gegenstand unserer Arbeit ist.

Tab. 1.3: Tumorstadieneinteilung der kleinzelligen Bronchialkarzinome [Mountain, 1997]

Einteilung	Merkmale
„Very limited disease“ (VLD) (Stadium I)	Primärtumor von Lungengewebe oder visceraler Pleura umgeben mit maximaler partieller Atelektase; kleiner Winkelerguss ohne maligne Zellen; Lymphknotenbefall hilär ipsilateral
„Limited disease“ (LD) (Stadium I- IIIb)	Primärtumor mit Thoraxwand-, mediastinaler Pleura- oder Diaphragmainfiltration; Totalatektase einer Lunge; Lymphknotenbefall mediastinal ipsi- oder kontralateral sowie kontralateral hilär
„Extensive disease“ (ED) (Stadium IV)	Primärtumor mit Herz-, Oesophagus- oder Wirbelsäuleninfiltration; maligner Pericarderguss; maligner Pleuraerguss; Recurrens- oder Phrenicusparese; Vena- cava- superior- Syndrom; Lymphknotenbefall supraclaviculär, ipsi- oder kontralateral; hämatogene Fernmetastasen in einem Organ einschließlich kontralateralem Lungenbefall; hämatogene Fernmetastasen in mehr als einem Organ

### 2.3.2. Histopathologie

Topographisch kann das Bronchialkarzinom in zentrale (hilusnahe) Bronchialkarzinome mit einer Häufigkeit von 70%, die in den Haupt- oder Lappenbronchien lokalisiert sind und bei denen es sich meist um kleinzellige oder Plattenepithelkarzinome handelt [Rivera et al., 2003] und in periphere Bronchialkarzinome, wobei hier Adenokarzinome mit einem Anteil von 25 % dominieren, vorgenommen werden. Eine seltene Tumorentität mit einem Anteil von 2-5% stellen die diffus wachsenden Bronchialkarzinome, z.B. bronchioloalveoläre Karzinome, dar, die, indem sie die Alveolen von innen tapetenartig auskleiden, ausschließlich peripher wachsen [Raz et al., 2007; Barsky et al., 1994; Barkley et al., 1996; Bonomo et al., 1998].

Histologisch handelt es sich beim Bronchialkarzinom meist um heterogene Tumoren, so dass die Häufigkeitsverteilung je nach Literatur variieren kann. Das Bronchialkarzinom kann aus den Oberflächenepithelien der Bronchial- und Bronchiolenwand als auch aus dem diffusen neuroendokrinen System hervorgehen. Präkanzerogene Läsionen werden

von den malignen Neoplasien abgegrenzt. Ein invasives Tumorwachstum liegt bei Überschreiten der epithelialen Basalmembran vor.

Nach der WHO werden die Lungentumoren in die folgende histologische Klassifizierung eingruppiert [Brambilla et al., 2009; Corrin et al., 2004; Travis, 2002; Travis et al., 1999; Beasley et al., 2005]:

**Präinvasive Läsionen:**

- Epitheldysplasie
- Atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH)
- Carcinoma in situ
- Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Hyperplasie (DIPNECH)

**Maligne Läsionen:**

a) Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (engl.: non- small cell lung cancer, NSCLC)

- Plattenepithelkarzinome (25- 40%)
- Adenokarzinome (20- 35%)
- Großzelliges Karzinom (10- 12%)

b) Kleinzelliges Bronchialkarzinom (engl.: small cell lung cancer, SCLC, 20- 25%)

- Gemischte kleinzellige Karzinome mit Anteilen eines nichtkleinzelligen Karzinoms in 15-45%

Seltene Entitäten stellen die adenosquamösen Karzinome, die sarkomatoiden Karzinome, die Karzinoidtumoren, Karzinome der Bronchialwanddrüsen und unklassifizierte Karzinome dar.

Der histopathologische Zelltyp, insbesondere die gebräuchliche Einteilung in NSCLC und SCLC, ist neben der genauen Kenntnis des Tumorstadiums entscheidend für die Behandlungsstrategie und Prognoseabschätzung [Mountain et al., 1991; Greenberg et al., 1987].

Im Nachfolgenden sollen die häufigsten Tumorentitäten näher charakterisiert werden.



Plattenepithelkarzinome sind vorwiegend zentral lokalisiert (60%), gehen aus Plattenepithelmetaplasien hervor [Tomashefski et al., 1990] und weisen ein intraluminäres, häufig exophytisches Wachstum in den Segment- und Lappenbronchien auf. Verhornung stellt ein Charakteristikum dar. Sie neigen zu Lokalrezidiven. Eine Sonderform stellt der Pancoast-Tumor dar, bei dem es sich um ein Plattenepithelkarzinom der oberen Thoraxapertur mit frühzeitiger Invasionsneigung in den Plexus brachialis und den Hals sympathikus handelt. Klinisch tritt er aufgrund seiner topographisch- anatomischen Beziehungen durch Lokalsymptome wie das Horner-Syndrom (Trias: Miosis, Enophthalmus, Ptosis), eine Interkostalneuralgie oder Dysästhesien etc. in Erscheinung [Schütte et al., 2005].

Adenokarzinome hingegen tendieren eher zu frühzeitiger Generalisierung und sind häufig peripher lokalisiert. Sie entstehen aus den Drüsenanhangsgebilden des Bronchialsystems und sind entsprechend ihrer Herkunft durch Schleimbildung gekennzeichnet. Sie stellen neben den bronchioloalveolären Karzinomen die häufigste Krebsform bei Frauen und Nichtrauchern dar [Schütte et al., 2005].

Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist vorwiegend zentral perihilar lokalisiert und hat aufgrund einer Metastasierungsrate von 80% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei submukösem, lymphangischem Wachstum mit einer Tumorverdopplungszeit von nur ca. 50 Tagen die schlechteste Langzeitprognose [Herold, 2003]. Aufgrund der hohen Mitoserate sprechen sie gut auf Radio- und Chemotherapie an, metastasieren allerdings auch früher als nichtkleinzellige Karzinome. Es ist bewiesen, dass das kleinzellige Bronchialkarzinom aus den neuroendokrinen Zellen des Respirationstraktes hervorgeht, die die Fähigkeit zur Produktion von Polypeptidhormonen (z.B. ACTH, Calcitonin) aufweisen und in 10 % der Patienten paraneoplastische Endokrinopathien, wie beispielsweise ein Cushing-Syndrom, eine Hyperkalzämie oder Neuro- und Myopathien (z.B. Lambert-Eaton-Syndrom) verursachen können [Richardson et al., 1992; Herold, 2003; Beckles et al., 2003]. Diese Symptome können bis zu zwei Jahren der klinischen Manifestation eines Bronchialkarzinoms voraus gehen oder Hinweis für ein Rezidiv sein, hingegen korrelieren sie nicht notwendigerweise mit einer Metastasierung.

### 2.3.3. Genexpression

Neben den lichtmikroskopischen Untersuchungen gewinnt die Genexpression in der Subklassifizierung des Bronchialkarzinoms immer mehr an Bedeutung. Hierbei werden molekularbiologische Faktoren, insbesondere genetische Abberationen, wie Mutationen von Tumorsuppressorgenen und deren prognostische Wertigkeit untersucht. In Studien wurde ein Zusammenhang zwischen bestimmten Genmutationen und einer Verschlechterung der Prognose durch aggressiveres Tumorwachstumsverhalten, frühzeitigerer Metastasierung, Verkürzung des rezidivfreien Überlebens nach Therapie oder Nichtansprechen auf eine Chemotherapie, beobachtet [Mountain, 1995]. Diese Genmutationen waren durch Aktivierung von Onkogenen, die mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden sind, oder durch Funktionsstörung bzw. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, wodurch eine kanzerogene Zelltransformation ausgelöst werden kann, gekennzeichnet [Wiethage et al., 1994].

Keiner der Molekularfaktoren konnte jedoch bisher eine unabhängige Prognoseabschätzung, eine standardisierte Selektion oder Therapierichtlinie für o.g. Patienten ableiten, sondern wurde vielmehr in Kombination mit konventionellen prognostischen Faktoren verwandt [Johnson, 1995]. Ziel ist es, die Entwicklung der Molekulardiagnostik und Genterapie soweit voranzutreiben, dass diese für Prävention und Therapie des Lungenkarzinoms nutzbar gemacht werden können [Roth, 1995; Toloza et al., 2000; Wiethage et al., 1994].

Das am intensivsten untersuchte Tumorsuppressorgen ist p53. Unter physiologischen Bedingungen hemmt es Zellwachstum. Eine Mutation bzw. Deletion des p53 Gens auf dem dazugehörigem Chromosom 17 führt zu einem Verlust des Suppressoreffektes und ist in ca. 50% der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome, insbesondere in Plattenepithel- und Adenokarzinomen nachweisbar. Das Auftreten von p53 bei Patienten mit einem NSCLC im Tumorstadium I und II korrelierte signifikant mit einer verkürzten Überlebenszeit nach kurativer Resektion [Horio et al., 1993]. Mitsudomi et al. belegten vergleichbare Ergebnisse im Überleben, allerdings für fortgeschrittene Tumorstadien (IIIa- IV), nicht für die frühen Tumorstadien I- II [Mitsudomi et al., 1993]. Die meisten Studien belegten ähnliche Ergebnisse [Quinlan et al., 1992; Morkve et al., 1993; Marchetti et al., 1993], wenngleich es auch Untersuchungen ohne

statistischen Unterschied in den Überlebenskurven zwischen p53 positiven und negativen Fällen gab [McLaren et al., 1992].

Weitere Genmutationen, die mit einer negativen Prognose korrelieren, sind die ras-Onkogen-Familie und hier im Speziellen das K-ras-Onkogen, das zu 20% bei nichtkleinzelligen Karzinomen und bei ca. 30% der Adenokarzinome auftritt [Rosell et al., 1993; Fukuyama et al., 1997], sowie die myc-Onkogen-Familie, die für kleinzellige Karzinome typisch sind und mit dem L-myc-Gen einen Marker für das Metastasierungspotential darstellen [Kawashima et al., 1992].

Eine wichtige prognostische Rolle spielen auch biologische Faktoren, wie die Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR) erbB 1 und erbB 2, die ausschließlich in nichtkleinzelligen Karzinomen vorkommen (70% Plattenepithelkarzinom, 40-50% Adenokarzinom) und EGF (epidermal growth factor) und TGF- $\alpha$  (transforming growth factor- $\alpha$ ) binden, die ihrerseits zu einer Wachstumsstimulierung von Tumorzellen führen. Eine Überexpression dieser Proteine korrelierte mit einer kürzeren Überlebenszeit, schlechteren Differenzierung und hohen Metastasierungsrate [Veale et al., 1993; Gorgoulis et al., 1992; Pavelic et al., 1993; Volm et al., 1998].

Welchen Stellenwert diese neuen prognostischen Faktoren einnehmen ist noch umstritten.

#### **2.4. Früherkennung und Klinik**

Allen Bronchialkarzinomen ist gemein, dass nur im Frühstadium vor Einsetzen einer Disseminierung ein kurativer Therapieansatz besteht, so dass der Frühdiagnose eine ganz entscheidende prognostische Bedeutung zukommt. Ein geeignetes Screening-Verfahren zur Erkennung des Bronchialkarzinoms im asymptomatischen Stadium ist allerdings aus methodischen und finanziellen Gründen noch nicht verfügbar [Serke et al., 2007]. Die Sputumzytologie bzw. -metrie ist noch ein experimentelles Verfahren und nicht als Routinediagnostik geeignet [Kamath et al., 2006].

Allgemeine Symptome, wie z.B. Husten, Dyspnoe, Heiserkeit, Thoraxschmerzen und Hämoptysen sprechen häufig für ein fortgeschrittenes Tumorstadium und sind wenig spezifisch [Beckles et al., 2003; Yoder, 2006; Herold, 2003]. Jede rezidivierende bzw.

therapieresistente Pneumonie oder eine länger als vier Wochen anhaltende Bronchitis sind in einem Alter über 40 Jahre, insbesondere bei langjährigem Nikotinabusus, prinzipiell karzinomverdächtig und sollten einer zügigen Diagnostik zugeführt werden [Beckles et al., 2003].

Hauptmetastasierungslokalisationen sind sowohl beim nichtkleinzelligen als auch beim kleinzelligen Karzinom Gehirn [Binder et al., 2006], Lunge, Leber, Knochen (v.a. Wirbelsäule) [Liscic et al., 2001], Niere [Katakami, 2006] und Nebennieren. Seltener Metastasierungswege findet man im Knochenmark, speziell beim SCLC sowie in Pleura, Muskulatur und Haut [Alkhayat et al., 2006] .

## **2.5. Diagnostik**

Bei der Diagnosesicherung des Bronchialkarzinoms stehen neben bildgebenden (Röntgen- Thorax in zwei Ebenen, CT, MRT, ggf. PET), klinisch- chemischen vor allem die bioptisch- histologischen Verfahren im Vordergrund, da die histomorphologische Diagnosesicherung für eine adäquate Therapieentscheidung unabdingbar ist. Je nach zentraler oder peripherer Lokalisation des Tumors, bieten sich verschiedene Methoden der Gewebs- bzw. Zellgewinnung an, wobei die flexible Bronchoskopie und die transthorakale Nadelpunktion die am weitesten verbreiteten Techniken sind [Mazzone et al., 2002].

Die histologische Diagnosesicherung erfolgt anhand von Tumorzellverbänden, die durch Lungenbiopsie gewonnen werden [Wiethage et al., 2000]. Hierfür kommen bronchoskopische, perkutane oder invasive interventionelle Verfahren wie z.B. die Thorakoskopie mit der Möglichkeit der Biopsie oder atypischen Lungenresektion bei solitären peripheren Herden, Mediastinoskopie oder endosonographisch gestützte Biopsieverfahren zum Einsatz [Detterbeck et al., 2003; Serke et al., 2007]. Konnte hierdurch keine repräsentative Histologie gewonnen werden bzw. liegt wiederholt ein negatives, aber unspezifisches Ergebnis vor, sollte bei fortbestehendem Malignitätsverdacht, gegebener Lungenfunktion und lokaler Operabilität eine explorative Thorakotomie mit offener Probeexcision in Erwägung gezogen werden [Westcott et al., 1988]. Im Konsens mit dem Patienten besteht hierbei die Möglichkeit die Operation nach Malignitätssicherung durch ein Schnellschnittverfahren fortzuführen und eine vollständige chirurgische Resektion anzuschließen.

Die zytologische Sicherung eines Bronchialkarzinoms, bei der einzelne Tumorzellen nachgewiesen werden, kann per Feinnadelpunktion (perkutan, transbronchial), aus Lavage, Pleuraergusspunktion und durch Abstrich erfolgen. Nachteil des Verfahrens ist, dass elektronenmikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen nicht angewandt werden können. Eine Aussage über das Vorliegen eines soliden Karzinoms und den histologischen Typ ist aber zumeist möglich.

Die Einteilung in zentral und peripher lokalisierte Bronchialkarzinome kann meist im Vorfeld durch röntgenmorphologische Abbildungsmöglichkeiten sowie weiterführend in der Computertomographie des Thorax oder in der Thoraxsonographie getroffen werden.

### **2.5.1. Bronchoskopie**

Bei zentral wachsenden Tumoren gilt die flexible Bronchoskopie mit Probeexcision in Lokalanästhesie zum Goldstandard in der Typendiagnostik [Herth et al., 2006; Schütte et al., 2005; Serke et al., 2007; Rivera et al., 2007; Mazzone et al., 2002]. Die Indikation ist bei o.g. Symptomen sowie bei jedem unklaren pulmonalen Rundherd gegeben.

Für die Gewebsentnahme stehen verschiedene bronchoskopische Methoden zur Verfügung. Intraluminäre Tumoren, die per Bronchoskop einsehbar sind, können per endobronchialer Zangenbiopsie, Bürstenabstrich oder selektiver Bronchiallavage, endoluminal nicht einsehbare Tumoren können bei entsprechender Größe und peribronchialer Lage unter Röntgen- Durchleuchtungskontrolle über eine transbronchiale Zangenbiopsie oder Nadelaspiration erreicht werden. Insbesondere die transbronchiale Feinnadelpunktion weist eine hohe Spezifität und Sensitivität in der Diagnostik primärer Lungenkarzinome auf [Iyoda et al., 2006].

Die Komplikationsrate bzgl. Pneumothoraces ist mit < 2% geringer als bei der perthorakalen Punktion, da die Pleura nicht passiert wird. Das Auftreten von Hämoptysen wird mit < 2% angegeben [Schweisfurth et al., 2006; Pue et al., 1995].

### **2.5.2. Perthorakale Feinnadelpunktion (pFNP)**

In der Lungenperipherie lokalisierte Tumoren werden hingegen oft nicht von der Bronchoskopie erreicht, insbesondere bei einem Tumordurchmesser < 2 cm, so dass

sich hier die perthorakale Feinnadelpunktion (pFNP) empfiehlt [Rivera et al., 2007; Bogot et al., 2000; Levine et al., 1988; Klein et al., 2000]. Die perkutane Feinnadelpunktion ist eine langjährig etablierte, häufig durchgeführte, komplikationsarme und für die Patienten wenig beeinträchtigende Methode für die histologische Diagnostik von pulmonalen Rundherden unklarer Dignität mit hoher Spezifität und Sensitivität für Malignome [Chung, 2002; Kim et al., 2002; Komiya et al., 1997; Lucidarme et al., 1998; Mathis et al., 1999; Mazzone et al., 2002; Salazar et al., 1993; Scisca et al., 2002; Westcott et al., 1997; Yang et al., 1992; Yuan et al., 1992]. Hierbei fand sich auch eine hohe diagnostische Aussagekraft der ultraschallgestützten transthorakalen Punktion für Tumoren mit einem Tumordurchmesser  $< 3$  cm [Yuan et al., 1992].

Die Punktion wird je nach Größe und Position bzw. Distanz des Tumors von der Thoraxwand entweder unter Röntgendurchleuchtung, sonographischer oder unter CT-Kontrolle durchgeführt. Die sonographisch gestützte perthorakale Punktion empfiehlt sich, wenn der Tumor der Thoraxwand bzw. der Pleura parietalis anliegt, da bei tiefer lokalisierten Tumoren die pneumatisierte Lunge aufgrund des hohen Impedanzunterschiedes zwischen Luft und Gewebe zu einer Totalreflexion führen würde [Manhire et al., 2003].

Indikationen für die perthorakale Feinnadelpunktion sind [Manhire et al., 2003]:

- neue oder im Verlauf größenprogrediente solitäre Läsionen in der Bildgebung, die aufgrund ihrer peripheren Lokalisation nicht durch die Bronchoskopie erreicht werden können oder histologisch ohne Ergebnis blieben
- neue pulmonale Rundherde bei Patienten mit einem bekannten Tumorleiden und langer posttherapeutischer Remission zum Ausschluss einer Metastase oder eines Zweittumors
- persistierende oder therapierefraktäre Infiltrate, einzeln oder multipel, zur weiteren Erregeranalyse, wenn kein Erregernachweis zur Diagnosestellung aus einer Sputum-, Blutkultur, Serologie oder aus einer Bronchiallavage gelang
- hiläre Tumoren, die nicht durch Bronchoskopie, Mediastinoskopie oder eine endosonographiegestützte Punktion abgeklärt werden konnten.

Absolute Kontraindikationen werden nicht für die perthorakale Punktion angegeben. Eine Sondersituation liegt bei Patienten mit vorangegangener Pneumonektomie vor. Hier sollte Abstand von einer transthorakalen Punktion genommen werden [Tan et al., 2003] oder nur unter der Voraussetzung punktiert werden, dass die zu punktierende Läsion der Pleura anhaftet und kein belüftetes Lungengewebe mit der Nadel passiert werden muss. Unter dieser Voraussetzung sahen Haramati und Austin kein erhöhtes Risiko für Pneumothoraces [Haramati et al., 1991]. Einige relative Kontraindikationen werden in vorbestehenden Lungenerkrankungen (Lungenemphysem, COPD), eingeschränkter pulmonaler Funktion, pulmonaler Hypertension und Koagulopathien gesehen [Tan et al., 2003; Manhire et al., 2003]. Schwere Gerinnungsstörungen stellen hingegen eine Kontraindikation dar.

Die häufigste Komplikation einer perthorakalen Feinnadelpunktion ist das Auftreten eines Pneumothorax, der in der Literatur mit einer großen Varianz von 0- 61% angegeben wird und in 2- 18% der Fälle eine Thoraxdrainage fordert [Chung, 2002; Choi et al., 2004; Westcott et al., 1988; Klein et al., 1996; Larscheid et al., 1998; Laurent et al., 1999; Lucidarme et al., 1998; Chaffey et al., 1988; Erlemann et al., 1998; Sinner et al., 1979; Richardson et al., 2002; Wojtas et al., 2001; Dennie et al., 2001; Tan et al., 2003]. Dabei korrelierte das Auftreten eines Pneumothorax signifikant mit der Läsionstiefe [Laurent et al., 1999; Kazerooni et al., 1996; Erlemann et al., 1998]. Inwiefern die Lungenfunktion bzw. vorbestehende Lungenerkrankungen, insbesondere Lungenemphysem und COPD das Risiko eines Pneumothorax erhöhen, wird in der Literatur kontrovers diskutiert [Laurent et al., 1999; Kazerooni et al., 1996; Anderson et al., 1994; Oikonomou et al., 2004]. Auffällig erscheint jedoch, dass bei einem vorbestehendem Lungenemphysem ein einmal eingetretener Pneumothorax häufiger durch eine Pleuradrainage entlastet werden muss, als ohne vorbestehende Lungenerkrankung, insbesondere wenn eine großlumige Stanzbiopsienadel, wie bei der CT- gestützten transthorakalen Punktion verwandt wurde [Erlemann et al., 1998; Choi et al., 2004; Oikonomou et al., 2004].

In 5- 16,9 % der Fälle werden pulmonale Hämorrhagien beobachtet, die in 1,25- 5% mit Hämoptysen auftreten können [Manhire et al., 2003; Larscheid et al., 1998; Erlemann et al., 1998; Sinner, 1979; Richardson et al., 2002; Chung, 2002]. Diese sind meist selbstlimitierend.

Zu den seltenen Risiken zählen Hämatothorax, Infektion, Luftembolie (0,1 %) und eine Stichkanalmetastasierung in 0,05 % [Tan et al., 2003; Murphy et al., 2001; Westcott, 1988; Chung, 2002; Hsu et al., 1996].

Während ein Pneumothorax nicht entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf ist, wird hingegen eine Tumorzellverschleppung wegen ihres möglichen prognostischen Einflusses gefürchtet.

In der Literatur gibt es einige Studien zur Verschleppung von Tumorzellen entlang des Stichkanals bzw. Tumorzellaussaat in den pleuralen Raum nach einer perthorakalen Feinnadelpunktion, die zum Auftreten einer Thoraxwandmetastase oder eines ipsilateralen malignen Pleuraergusses und damit zur Verschlechterung der Prognose führen können [Voravud et al., 1992; Seyfer et al., 1989; Sawabata, 2000; Sawabata et al., 2001; Hix, 1990; Hix et al., 1990; Hsu et al., 1996; Kara et al., 2001; Matsugama et al., 2004; Matsugama et al., 2005].

Das Risiko einer Tumorzellaussaat mit der Folge von Thoraxwandmetastasen nach Durchführung einer perthorakalen Lungenbiopsie wird in der Literatur mit 0 bis 3% angegeben [Sinner et al., 1976; Sinner, 1979; Yoshikawa et al., 2000; Redwood et al., 1989; Ayar et al., 1998; Kline et al., 1978; Lalli et al., 1978; Harrison et al., 1984; Murphy et al., 2001]. Große Patientenstudien wie die von Sinner et al. berichteten von einem positiven Fall unter insgesamt 1264 Patienten (0,08%) [Sinner et al., 1976]. Lalli et al. beobachteten keinen einzigen Fall einer Stichkanalmetastase unter mehr als 1500 Prozeduren [Lalli et al., 1978]. Matsugama et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie das Risiko eines Pleurarezidivs oder einer Stichkanalmetastase für 335 Patienten mit einem resektablen Bronchialkarzinom im Tumorstadium I in Beziehung zu den diagnostischen Methoden mit denen dieses gesichert wurde. Es zeigte sich bei 9 Patienten ein Pleurarezidiv und bei einem Patienten eine Stichkanalmetastase. Hiervon waren sieben Patienten durch eine transthorakale Punktion diagnostiziert wurden, so dass sich ein signifikant höheres Risiko für die Patienten, die durch eine perkutane Nadelbiopsie gesichert wurden, als für die, die durch eine Bronchoskopie diagnostiziert wurden, ergab (9,1% versus 1,0%,  $p < 0,0028$ ) [Matsugama et al., 2005]. Eine hohe Inzidenzrate wies auch die Studie von Harrison et al. mit zwei positiven Fällen unter 66 Patienten auf (3%) [Harrison et al., 1984]. Sawabata et al. verglich 2001 in einer retrospektiven Studie mit 239 Patienten die Rezidivraten und die Prognose von Patienten mit einem operablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, deren Diagnose



durch transpleurale Techniken gestellt wurde mit denen, deren Diagnose durch eine transbronchiale Punktion gesichert wurde, ohne jedoch einen Einfluss des transthorakalen Biopsieverfahrens auf die Rezidivrate oder die Prognose feststellen zu können [Sawabata et al., 2001]. Zu der gleichen Erkenntnis gelang Wisnivesky et al. in einer Studie mit über 8000 Patienten [Wisnivesky et al., 2006]. Ayar et al. eruierte in einer großen Befragungs- und Literaturstudie mit Daten von 68.346 durchgeführten transthorakalen Nadelbiopsien im Zeitraum von 1978 bis 1993 eine Inzidenz von 0,012% für Stichkanalmetastasen und ein Zeitintervall zwischen durchgeführter pFNP und dem Auftreten der Stichkanalmetastasen von durchschnittlich 2,6 Monaten [Ayar et al., 1998]. Frühere Arbeiten gaben ein Intervall zwischen Punktion und Tumorentwicklung entlang des Stichkanals von 6 Tagen bis 30 Monate an [Harrison et al., 1984; Berger, 1972], so dass eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Jahren empfohlen wurde [Yoshikawa et al., 2000].

Das einzelne disseminierte Tumorzellen Potential zur Einnistung und Vermehrung besitzen und zu einer Pleurakarzinose oder einer Thoraxwandmetastase führen können wurde weiterhin anhand von Kasuistiken aufgeführt [Seyfer et al., 1989; Voravud et al., 1992; Yoshikawa et al., 2000; Paik et al., 1994; Jones et al., 1970; Redwood et al., 1989; Moloo et al., 1985]. In der Publikation von Yoshikawa et al. von 2000 wurde ein 70-jähriger Mann mit einem resezierten Bronchialkarzinom beschrieben, der 26 Monate nach der diagnosesichernden perthorakalen Feinnadelpunktion mit einer 19 G-Nadel einen harten subkutanen Tumor der linken hinteren Thoraxwand, d.h. auf der Punktionsseite, aber in Distanz zu der Thorakotomienarbe bemerkte, der histologisch identisch mit dem primären Lungentumor war. Die Autoren schlossen daraus, dass es sich um eine Impfmastase infolge der Punktion handelte, da keine Verbindung zwischen beiden Lokalisationen bestand [Yoshikawa et al., 2000]. Weiterhin ließen sie in ihrem Artikel die Überlegung einfließen, ob eine Kontamination mit mehr Tumorzellen durch mehrfache Punktionen bessere Voraussetzungen für das Wachstum entlang des Stichkanals schafft [Yoshikawa et al., 2000]. Teils werden in den aufgeführten Fallberichten auch andere Tumorentitäten oder Hautmetastasen nach Punktion eines malignen Pleuraergusses aufgeführt, die letztlich alle die Thematik einer Tumorzellverschleppung nach diagnostischer Punktion maligner Läsionen beinhalten.

Weitere Studiendesigns versuchten auf experimenteller Ebene durch in vitro- oder intraoperative in situ- Versuche eine Tumorzellaussaat in den Stichkanal nach

Herdpunktion oder in die Pleurahöhle nach Manipulation an dem tumortragenden Lungenlappen, sei es im Rahmen einer thorakoskopischen Lungenbiopsie oder offenen Lungenresektion, nachzuweisen. Sawabata et al. wies intraoperativ eine erhöhte Anzahl an disseminierten Tumorzellen in der Pleurallavage (60%) nach durchgeführter offener Biopsie im Vergleich zur zuvor durchgeführten Lavage (10%) nach Thorakotomie und vor Manipulation an der Lunge nach [Sawabata, 2000]. Allen experimentellen Studien ist gemein, dass sie keine Aussage zur klinischen Relevanz geben konnten und daher unter den Autoren kontrovers beurteilt wurden. Ali et al. wies daraufhin, dass bei einer experimentell nachgewiesenen Tumorzellaussaat nicht notwendigerweise von einer erfolgreichen Einnistung von Tumorzellen ausgegangen werden darf, da das Immunsystem gegen die Tumorzellen arbeitet [Ali et al., 2001]. Dennoch wurde vor diesem Hintergrund von einigen Autoren empfohlen, die perthorakale Feinnadelpunktion nicht bei Patienten mit einem hochverdächtig malignen Tumor im operablen Stadium anzuwenden, um den kurativen Therapieansatz nicht zu gefährden [Hix, 1990; Hix et al., 1990; Kara et al., 2001; Wolinsky et al., 1969]. In diesen Fällen solle eher eine offene Biopsie angestrebt werden [Tan et al., 2003], lediglich bei unbestimmten Tumoren im CT oder eingeschränkter Operabilität des Patienten sei eine perthorakale Punktion gerechtfertigt [Wolinsky et al., 1969].

Seither sind einige Studien unter der Fragestellung durchgeführt wurden, ob eine thorakoskopische oder offen chirurgische Biopsie nicht auch eine erhöhte Tumorrezidivrate bzw. Verringerung der Überlebensrate aufgrund einer mikroskopischen Tumorzellverschleppung zur Folge hat (Buhr et al.; 1996). Diese Studien berichten von einer Tumorzell dissemination mit der Folge einer Pleurakarzinose nach thorakoskopischer Lungentumorresektion [Buhr et al., 1995; Downey et al., 1996]. Weiterhin konnten auch nach offener Resektion intraoperativ noch vorhandene Tumorzellen zytologisch an den Resektionsrändern trotz makroskopisch freiem Tumorabsetzungsrand nachgewiesen werden, die mit einer erhöhten Rezidivrate behaftet waren [Higashiyama et al., 2003; Higashiyama et al., 2002; Buhr et al., 1996; Buhr et al., 1997; Kondo et al., 1993].

Befürworter der perthorakalen Feinnadelpunktion führten auf, dass subkutane Stichkanalmetastasen keinen Einfluss auf die Prognose haben, da sie meist kurativ durch chirurgische Resektion behandelt werden können. Vielmehr würde hier die Prognose vom Primärtumor bzw. allgemeinen Krankheitsverlauf abhängen [Kim et al., 2003]. Des Weiteren ist die Einnistung von Tumorzellen so selten (1:4000) [Ali et al.,

2001] und das damit verbundene Risiko für eine Thoraxwandmetastase so gering [Ayar et al., 1998], dass es die Indikation für eine pFNP und deren diagnostischen Gewinn nicht beeinflussen sollte [Muller et al., 1986]. Das gilt insbesondere dann, wenn hierdurch ein Karzinom in einem frühen Tumorstadium mit der Möglichkeit einer kurativen Therapie diagnostiziert werden kann, wenn andere Untersuchungen wie Bronchoskopie oder Sputumzytologie nicht zu einer Diagnose führten [Sawabata, 2000; Laurent et al., 2003].

Strittig ist, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Pleurakarzinose und vorangegangener pFNP besteht. Hierzu konnten nur einige wenige Studien gefunden werden. Sawabata et al. wies 2000 auf experimenteller Ebene die Abschilferung von Tumorzellen in die Pleurahöhle im Rahmen einer intraoperativen transpleuralen Feinnadelaspiration von pulmonalen Malignomen nach. Ungeklärt blieb aber hierbei die Frage der klinischen Relevanz [Sawabata, 2000]. Gegen einen punktionsbedingten Tumorzellaussaatereffekt sprach die klinische Beobachtung, dass eine Pleurakarzinose auch bei den Patienten mit Lungenkarzinom auftrat, deren Diagnose anhand transbronchialer Biopsietechniken, die ein geringes Risiko für eine Tumorzellaussaat in die Pleurahöhle bergen, gestellt wurde [Sawabata, 2000]. Kommentatoren gaben zu der von Sawabata et al. beschriebenen Studie zu bedenken, dass die experimentell erhobenen Daten aufgrund eines möglicherweise veränderten Tumorzellverhaltens durch veränderte Druckverhältnisse und fehlender Abdichtfunktion der Pleurahöhle, die physiologischerweise durch den Druck der belüfteten Lunge gegen die Thoraxwand zustande kommt, nicht zu der Schlussfolgerung führen dürften, dass damit ein schlechteres Überleben für die Patienten mit einem operablem Tumorstadium, die einer pFNP unterzogen wurden, verbunden sei [Ali et al., 2001]. Vielmehr seien hier klinische Studien und eine pathologische Untersuchung der Punktionskanäle erforderlich.

Des Weiteren gab die Beobachtung, dass es in der Nachsorge von Krebspatienten zum Auftreten maligner Pleuraergüsse auch auf der nicht tumortragenden Seite kam, Anlass zu der Annahme, dass noch andere Faktoren in der Entstehung eines malignen Pleuraergusses, z.B. eine systemische Streuung von Tumorzellen, eine Rolle spielen. Unter diesem Gesichtspunkt seien an dieser Stelle noch Studien aufgeführt, die unabhängig von den Biopsieverfahren nachweisen, dass es beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom bereits vor Diagnose von scheinbar lokalisierten Primärtumoren zu

einer okkulten, hämatogenen oder lymphatischen Streuung kommen kann, die dem konventionellen Tumorstaging entgehen und aufgrund einer höheren Rezidivrate mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet sind [Passlick et al., 2000; Passlick, 2001; Jiao et al., 2002]. Um Patienten in diesem okkulten Stadium der frühen Metastasierung zu selektionieren, wurden verschiedene immunzytologische und molekulare Techniken entwickelt, um isolierte Tumorzellen in tumorfernen Regionen (z.B. Knochenmark, Lymphknoten) zu detektieren. In einer prospektiven Studie mit 62 Patienten wurde bei ca. einem Fünftel der Patienten mit einem operablen NSCLC prätherapeutisch occulte, im venösen Blut zirkulierende Tumorzellen (Mikrometastasen) nachgewiesen [Sienel et al., 2003]. Passlick et al. und Cote et al. gelang der Nachweis von okkulten Mikrometastasen im Knochenmark bei Patienten mit einem operablen Bronchialkarzinom. Patienten mit einem knochenmarkpositiven Befund hatten unabhängig vom Tumorstadium ein signifikant höheres Tumorrezidivrisiko und damit kürzeres Überleben als die Patienten mit einem knochenmarknegativen Befund [Cote et al., 1995; Passlick et al., 2000; Passlick et al., 1999]. Okada et al. wiesen in einer Studie mit 500 Patienten Tumorzellen in der Pleuralhöhle nach Thorakotomie, aber vor Manipulation an der Lunge bei 8 Patienten mit einem Adenokarzinom, die präoperativ keinen Pleuraerguss aufwiesen, über eine intraoperative zytologische Pleurallavage nach. Eine positive Lavage wurde als subklinischer maligner Pleuraerguss mit dem Tumorstadium T4 eingestuft und war mit einer erheblichen Verschlechterung der Prognose behaftet [Okada et al., 1999; Kjellberg et al., 1997; Buhr et al., 1997; Buhr et al., 1996; Kondo et al., 1993]. Ichinose et al. wiesen ebenfalls über ein Lavageverfahren Tumorzellen im Pleuraraum vor Lungenresektion nach, die als eine bereits stattgefundene Invasion der visceralen Pleura gedeutet wurden [Ichinose et al., 1997]. Die Exfoliation von Tumorzellen in die Pleuralhöhle kann daher schon vorliegen, auch wenn kein Pleuraerguss im Rahmen der Primärdiagnose nachweisbar war. Die Studie von Maruyama et al. untersuchte die prognostische Bedeutung bei intraoperativ positivem Nachweis von Tumorzellen in der Lavage bei nichtkleinzelligen Karzinomen und konnte eine signifikante Korrelation zu frühzeitigem Auftreten von Lokalrezidiven und insbesondere malignen Pleuraergüssen im Vergleich zu den Patienten, die intraoperativ keine Pleurainvasion aufwiesen, nachweisen [Maruyama et al., 2004]. Dies würde ein frühzeitigeres Auftreten von malignen Pleuraergüssen unabhängig vom Diagnoseverfahren bedeuten [Kjellberg et al., 1997].

## 2.6. Fragestellung und Hypothese

Infolge der diskordanten Studienergebnisse in der Literatur stellt sich die Frage, ob für Patienten mit einem Bronchialkarzinom, die eine perthorakale Feinnadelpunktion erhielten, tatsächlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Thoraxwandmetastase oder eines malignen Pleuraergusses besteht und ob sich mit histomorphologischen Methoden eine Tumorzellverschleppung entlang des Stichkanals objektivieren lässt. Als Nullhypothese wurde postuliert, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens dieser seltenen Komplikationen im Vergleich von zwei Patientenkollektiven, deren Bronchialkarzinom entweder durch eine pFNP oder eine transbronchiale Feinnadelpunktion diagnostiziert wurde, gibt.

Letztlich bleibt die Frage ungeklärt, ob die Sorge einer Tumorzellverschleppung begründet ist. Deshalb soll in unserer Arbeit mit zwei Studiendesigns, einer retrospektiven Fall- Kontroll- Studie und einer prospektiven histologischen Studie, geklärt werden, ob eine perthorakale Feinnadelpunktion in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Thoraxwandmetastase oder eines malignen Pleuraergusses bedeutet.

Ziel der prospektiven Studie war hierbei die klinischen Ergebnisse der Fall- Kontroll- Studie durch eine histologische Untersuchung der Haut und des subkutanen Fettgewebes im Punktionsgebiet auf eine mögliche Tumorzellaussaat nach erfolgter pFNP zu verifizieren.

### **3. Probanden und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

##### **3.1.1. Studiendesign und Patientencharakteristiken der Fall- Kontroll- Studie**

Unsere erste Studie wurde als Fall- Kontroll- Studie aufgebaut, die Lungenkrebspatienten, die durch eine perthorakale Punktion diagnostiziert wurden, mit Patienten, deren Diagnose bronchoskopisch gesichert wurde, hinsichtlich einer Tumorzellverschleppung mit Auftreten einer Thoraxwandmetastase oder eines ipsilateralen malignen Pleuraergusses infolge der bioptischen Verfahren vergleicht. Hierfür wurden 50 Patienten, bei denen im Zeitraum von Januar 1998 bis Oktober 2004 die Diagnose durch eine perthorakale Feinnadelpunktion im Städtischen Klinikum Dessau diagnostiziert wurde, retrospektiv ausgewertet. Diese bilden die Fallgruppe. Unter den 50 Fällen waren 36 Männer (72 %) und 14 Frauen (28 %) im Alter zwischen 48 und 86 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 68,3 ( $\pm$  9,5 Jahre) vertreten.

Hierzu wurden im Verhältnis 1:2 100 Patienten, deren Diagnose bronchoskopisch gesichert wurde, bestmöglich gematcht und als Kontrolle gegenübergestellt. Unter den 100 Kontrollen befanden sich 82 Männer (82 %) und 18 Frauen (18 %) im Alter zwischen 39 und 88 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 64,9 ( $\pm$  9,5 Jahre).

Als Kriterien der Paarbildung wurden die Merkmale Alter, Geschlecht, Histologie und das Tumorstadium herangezogen. Einzig in dem Parameter der histologischen Verteilung waren in der Kontrollgruppe anteilig mehr kleinzellige Karzinome, als in der Fallgruppe vertreten (27 vs. 6%).

Unsere Studie basiert auf der Grundlage der zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen 6. Auflage der TNM- Klassifikation maligner Tumoren von 2002 [Wittekind et al., 2002]. Die histologische Typisierung wurde ebenfalls gemäß der bei der Datenerhebung aktuellen WHO- Klassifikation vorgenommen [Wittekind et al., 2002]. Die histopathologischen Befundberichte gingen aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Klinikums Dessau sowie teils aus Referenzhistologien aus dem Institut für Pathologie des Diakonissenkrankenhauses Rotenburg (Wümme) hervor. Die angeführten Vergleichsvariablen sind intervall- (Alter), nominal- (Geschlecht, Histologie) und ordinalskaliert (Tumorstadien) in Tab. 2.1 aufgelistet.

Tab. 2.1: Vergleich der Variablen in der Fall- und Kontrollgruppe

Variablen	Patienten mit perthorakaler Feinnadelpunktion	Patienten mit Bronchoskopie	p
Geschlecht			0,166
m	36 (72 %)	82 (82 %)	
w	14 (28 %)	18 (18 %)	
Alter	Ø 68,3 ± 9,5 (48- 86 J.)	Ø 64,9 ± 9,5 (39-88 J.)	0,039
Histologie			0,357
<b>NSCLC gesamt</b>	<b>47 (94 %)</b>	<b>72 (72 %)</b>	
Plattenepithelkarzinom	24 (48 %)	48 (48 %)	
Adenokarzinom	9 (18 %)	15 (15 %)	
Bronchoalveoläres Karzinom	1 (2%)	1 (1%)	
Großzelliges Karzinom	5 (10 %)	5 (5 %)	
Adenosquamöses Karzinom	1 (2 %)	0	
Karzinoid/ neuroendokrines Karzinom	2 (4 %)	2 (2 %)	
Undifferenziertes nichtkleinzelliges Karzinom	5 (10 %)	1 (1 %)	
<b>SCLC</b>	<b>3 (6 %)</b>	<b>28 (28 %)</b>	
Tumorstadium			0,062
NSCLC			
Stadium I	11 (22 %)	23 (23 %)	
II	3 (6 %)	6 (6 %)	
IIIa	10 (20 %)	8 (8%)	
IIIb	10 (20 %)	9 (9%)	
IV	13 (26 %)	26 (26 %)	
SCLC			
Limited disease	2 (4 %)	6 (6 %)	
Extensive disease	1 (2 %)	22 (22 %)	

Im weiteren Verlauf wurden unsere Zielparameter, d.h. das Auftreten einer Hautmetastase oder eines malignen Pleuraergusses in beiden Patientenkollektiven für einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten verfolgt.

### **3.1.2. Studiendesign der prospektiv- histologischen Studie**

In unserem zweiten Studienarm wurde im Jahresverlauf 2007 eine histologische Untersuchung der Punktionskanäle auf eine mögliche Tumorzellverschleppung nach pFNP durchgeführt. Hierfür wählten wir 22 Patienten mit einem malignen thorakalen Tumor aus, bei denen Hautstanzbiopsien des Stichkanals direkt im Anschluss an die pFNP gewonnen wurden. In dem Patientenkollektiv waren 19 Männer und 3 Frauen vertreten. Das Alter des Kollektivs reichte von 61 bis 87 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 73,7 Jahren.

### **3.2. Ein- und Ausschlusskriterien der Fall- Kontroll- und der histologischen Studie**

Für die Fall- Kontroll- Studie als retrospektive Arbeit gibt es keine Ein- und Ausschlusskriterien, die vorher definiert werden können, jedoch wurden für die Auswahl der Patienten aus den Krankenakten bestimmte Voraussetzungen festgelegt.

In die Studie wurden Patienten, bei denen ein Bronchialkarzinom entweder durch eine perthorakale Punktion oder durch eine Bronchoskopie histologisch gesichert und eine komplette Nachbeobachtungsperiode von mindestens einem ½ Jahr in den Krankenakten dokumentiert wurde, eingeschlossen.

In der retrospektiven Untersuchung führten der Nachweis eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose zum Diagnosezeitpunkt oder innerhalb von zwei Monaten im Rahmen einer angeschlossenen Operationen zum Ausschluss aus der Studie. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte das Versterben der untersuchten Patienten innerhalb eines halben Jahres nach Erstdiagnosestellung dar.

Für die prospektive Arbeit wurden die allgemein geltenden Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die ausgewählten Patienten mussten über 18 Jahre alt sein und sich schriftlich dazu bereiterklären, die zusätzliche Hautpunktion



durchführen zu lassen. Das Haupteinschlusskriterium in der prospektiven Studie stellte der histologische Nachweis eines malignen thorakalen Tumors durch die zuvor durchgeführte perthorakale Feinnadelpunktion dar. Konsekutiv führte ein negatives Punktionsergebnis zum Ausschluss aus der Studie.

### **3.3. Untersuchungsverfahren in der Fall- Kontroll- Studie**

#### **3.3.1. Perthorakale Feinnadelpunktion**

Hinsichtlich der Methodik der perthorakalen Feinnadelpunktion wird auf die detaillierte Ausführung des Untersuchungsverfahrens für die prospektive Studie unter 2.4. verwiesen. An dieser Stelle wird die Bronchoskopie, das Diagnostikum in der Kontrollgruppe aufgeführt.

#### **3.3.2. Bronchoskopie**

Die Bronchoskopie in der Kontrollgruppe wurde mit einem flexiblen Bronchoskop vorrangig über eine nasale Passage in Lokalanästhesie mit Lidocain- Spray 4% unter entsprechendem Monitoring durchgeführt. Falls erforderlich erhielt der Patient eine zusätzliche Sedierung i.v. Eine supportive Sauerstoffgabe während der Untersuchung war obligat. Die histologische Sicherung des Bronchialkarzinoms erfolgte durch verschiedene bronchoskopische Verfahren wie endobronchiale Zangenbiopsie, transbronchiale Zangenbiopsie oder perbronchiale Nadelaspiration jeweils unter Röntgen- Durchleuchtungskontrolle. Etwa 4h postinterventionell wurde eine konventionelle Röntgenthoraxaufnahme zum Pneumothoraxausschluss angefertigt.

#### **3.3.3. Histologische Aufarbeitung der Präparate der Fall- Kontroll- Studie**

Die jeweils gewonnenen Präparate wurden unverzüglich in Formalinlösung 4% fixiert, in die Pathologie versandt und dort in Paraffin eingebettet, wonach 3 µm dicke Schnitte angefertigt, diese auf Objektträger aufgezogen und mit Hämatoxylin- Eosin (HE) gefärbt (Hämatoxylin färbt Zellkerne blau, Eosin Zellplasma rot) wurden. Bei speziellen Fragestellungen kam zusätzlich das Verfahren der Immunhistochemie zur Anwendung. Die Präparate wurden lichtmikroskopisch in 40- facher Vergrößerung beurteilt. Je nach

Zellbild erfolgte die histologische Zuordnung der Lungentumoren in die Gruppe der Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, großzelligen Karzinome oder in die Gruppe der kleinzelligen Karzinome entsprechend der WHO- Klassifikation. Konnte ein Biopat infolge der Menge des verfügbaren Materials nicht eindeutig den zuvor genannten histopathologischen Typen zugeordnet werden und handelte es sich eindeutig um ein solides, nichtkleinzelliges Karzinom, so wurde die Histologie als ein undifferenziertes, nichtkleinzelliges Karzinom beschrieben. Seltene Befunde stellten das adenosquamöse Karzinom und das Karzinoid dar. Bei histologisch heterogenen, d.h. Mischtumoren, z.B. Adeno- oder Plattenepithelkarzinome mit Anteilen großzelliger Komplexe, richtet sich die Subklassifikation nach der höchstdifferenzierten Histologie. Die Befundung erfolgte durch zwei unabhängige Pathologen.

### **3.4. Untersuchungsverfahren in der prospektiv- histologischen Studie**

Die pFNP erfolgte unter röntgenologischer bzw. sonographischer Kontrolle oder im Einzelfall CT- gestützt. Der Patient wurde entsprechend der Tumorlokalisierung in Rücken-, Bauch- oder Schräglage auf dem Untersuchungstisch gelagert. Anschließend wurde der zu punktierende Herd mit dem jeweiligen Abbildungsverfahren lokalisiert, der risikoärmste Zugangsweg und die Stichrichtung gewählt und im Falle der CT- gestützten Punktion ein Übersichtsbild angefertigt, um den Bereich für die nachfolgenden Schichtaufnahmen festzulegen. Nach Markierung der Hauteinstichstelle, Hautdesinfektion sowie sterilem Abdecken wurde eine lokale Infiltrationsanästhesie mit bis zu 5 ml Lidocain 1% gesetzt. Nach erreichter Analgesierung erfolgte im Punktionsareal eine kleine Stichincision.

Die Punktion wurde im markierten Bereich transthorakal bzw. intercostal entlang des Rippenoberrandes mit einer 19,5 G Schneidbiopsienadel von 150 mm Länge (Bard Angiomed®) durchgeführt.

Die Lage der Nadel während des Vorschiebens sowie die korrekte Positionierung in der Herdläsion wurde bei der sonographiegestützten Punktion mit einem Schallkopf in real time, unter Röntgendurchleuchtung oder durch intermittierende Anfertigung von einzelnen CT- Scans im Rahmen des vorher festgelegten Schichtaufnahmenbereiches überprüft. Es wurden mindestens zwei Punktionszylinder aus möglichst verschiedenen Tumorarealen gewonnen. Im Anschluss wurde eine Hautstanzbiopsie ( $\varnothing$  5 mm) des Stichkanals mit einer zylindrischen Hautstanze gewonnen. Hierbei war das

Gewebstrauma bei der Hautstanzbiopsie nicht größer als bei der klinisch üblichen Stichincision von 0,5 cm Länge im Rahmen der perthorakalen Punktion.

Während der Untersuchung wurde der Patient monitorüberwacht (EKG, Pulsoximetrie). Zum Ausschluss eines postinterventionellen Pneumothorax wurde ca. 4h nach Punktion, bei entsprechender Klinik sofort, eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax veranlasst.

#### **3.4.1. Histologische Aufarbeitung der Präparate der prospektiven Studie**

Die Hautstanzpräparate wurden in Formalinlösung 4% fixiert und in der Pathologie in Paraffin eingebettet. Nach Anfertigung von 3 µm dicken Schnitten wurden diese auf Objektträger aufgezogen und anschließend mit Hämatoxylin- Eosin (HE) gefärbt. Die Beurteilung erfolgte unter dem Lichtmikroskop in 40- facher Vergrößerung. Ziel war die Frage zu beantworten, ob in den gewonnen Punktionszylindern verschleppte Tumorzellen histologisch nachgewiesen werden können. Die Befundung erfolgte durch zwei erfahrene unabhängige Pathologen.

#### **3.5. Statistik**

Die Datenerfassung und –analyse der Fall- Kontroll- Studie erfolgte retrospektiv mit dem Tabellenkalkulationsprogramm für Winstat Excel. Die relevanten Patientendaten der Fall- und Kontrollgruppe sowie die Informationen über das Punktionsverfahren, die Histologien, die Therapien und den Verlauf mit den Todeszeitpunkten wurden in einer Winstat- Tabelle erfasst. In der statistischen Auswertung dieser Daten kommen Methoden der deskriptiven Statistik mit Angabe einer Reihe charakteristischer Kenngrößen zum Einsatz. Für den Vergleich der Variablen in der Fall- und Kontrollgruppe wurden Werte wie Häufigkeitsverteilung, Mittelwert und Standardabweichung, beziehungsweise Median und 95 %- Konfidenzintervall ermittelt. Als Grundlage hierfür wurde eine Häufigkeitstabelle über die Variablen erstellt (Tab. 4 unter Punkt 2.1.1).

Um die Gruppen vergleichen zu können, wurde anhand des t- Testes, der bei dem Merkmal „Alter“ zur Anwendung kam und dem U- Test nach Mann- Whitney berechnet, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied in den Vergleichsparametern

Alter, Geschlecht und Histologie und Tumorstadium zwischen Fall- und Kontrollgruppe gibt. Beim t- Test handelt es sich um einen parametrischen (verteilungsabhängig), beim U- Test um einen nichtparametrischen (verteilungsunabhängig) Test. Die Auswahl der Signifikanztests erfolgte in Abhängigkeit der Normalverteilung der Vergleichsmerkmale. Ein p- Wert  $< 0,05$  wurde als Indikator für statistische Signifikanz angenommen, d.h. ein p- Wert  $> 0,05$  bedeutet, dass sich die Merkmalsausprägungen in der Fall- und Kontrollgruppe nicht signifikant unterscheiden.

Anhand der Berechnung der odds ratio wurde überprüft, ob für Patienten, die eine Feinnadelpunktion erhielten ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Hautmetastase oder eines malignen Pleuraergusses, als für Patienten, die einer Bronchoskopie unterzogen wurden, besteht.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Ergebnisse der retrospektiven Fall- Kontroll- Studie

#### 4.1.1. Tumorcharakteristiken

Von den 150 Patienten mit einem Bronchialkarzinom wurde bei 50 Patienten die Diagnose durch eine perthorakale Feinnadelpunktion (Fallgruppe), bei 100 Patienten durch eine Bronchoskopie (Kontrollgruppe) gestellt.

In der Fallgruppe wurden 47 nichtkleinzellige Karzinome (94%), die sich in 24 Plattenepithelkarzinome (48%), 9 Adenokarzinome (18%), 1 bronchoalveoläres Karzinom (2%), 5 großzellige Karzinome (10%), 1 adenosquamöses Karzinom (2%), 2 neuroendokrine Karzinome (4%) und 5 undifferenzierte nichtkleinzellige Karzinome untergliederten (10%), sowie 3 kleinzellige Karzinome (6%) histologisch gesichert. Von den 50 Patienten befanden sich 11 im Tumorstadium I (22%), 3 im Stadium II (6%), 10 im Stadium IIIa (20%), 10 im Stadium IIIb (20%) und 13 im Stadium IV (26%) bei Erstdiagnosestellung. Die kleinzelligen Karzinome ergaben im Staging zwei Fälle im Tumorstadium „limited disease“ (4%) und einen Fall im Stadium „extensive disease“ (2%) (S. Tab. 2.1).

In der Kontrollgruppe ergaben die Histologien der bronchoskopisch gewonnenen Biopate von insgesamt 72 nichtkleinzelligen Karzinomen (72%) 48 Plattenepithelkarzinome (48%), 15 Adenokarzinome (15%), 1 bronchoalveoläres Karzinom (1%), 5 großzellige Karzinome (5%), 2 Karzinoide (2%), 1 undifferenziertes nichtkleinzelliges Karzinom (1%) und 28 kleinzellige Karzinome (28%). Die Tumorstadien verteilten sich auf 23 Fälle im Tumorstadium I (23%), 6 Fälle im Stadium II (6%), 8 Fälle im Stadium IIIa (8%), 9 Fälle im Stadium IIIb (9%) und 26 Fälle im Stadium IV (26%). Bei den kleinzelligen Karzinomen wurden 6 Patienten im Stadium „limited disease“ (6%) und 22 Patienten im Stadium „extensive disease“ (22%) diagnostiziert (S. Tab. 2.1).

In der Häufigkeitsverteilung der Vergleichsmerkmale Geschlecht ( $p= 0,166$ ), Tumorstadium ( $p= 0,062$ ) und Histologie ( $p= 0,357$ ) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Jedoch zeigte sich

in dem Merkmal Alter ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p= 0,039$ ) (S. Tab. 2.1).

#### **4.1.2. Auftreten von Thoraxwandmetastasen und malignen Pleuraergüssen**

Vorweg sei erwähnt, dass Haut- bzw. Thoraxwandmetastasen als Stichkanalmetastasen definiert wurden, wenn sich ein Tumor in den Weichteilen der Thoraxwand bzw. im Hautniveau im Punktionsareal entwickelte. Rippenmetastasen traten ausschließlich im Zusammenhang mit einer multiplen ossären Metastasierung auf und wurden somit als Folge einer systemischen Disseminierung denn als lokale Punktionsfolge gewertet. Weiterhin wurde eine Pleurakarzinose ohne begleitenden Pleuraerguss synonym zu einem malignen Pleuraerguss verwendet bzw. unter diesem Begriff subsummiert, wenn diese thorakoskopisch, computertomographisch oder autoptisch nachgewiesen wurde.

Die Datenanalyse ergab sowohl in der Fall-, als auch in der Kontrollgruppe keinen einzigen Fall einer Thoraxwand- bzw. Hautmetastase.

Bezüglich der aufgetretenen malignen Pleuraergüsse handelte es sich um seltene Ereignisse. In der Fallgruppe boten drei der 50 Patienten im Verlauf einen malignen Pleuraerguss bzw. eine Pleurakarzinose auf der ipsilateralen Thoraxseite. Hierbei handelte es sich um zwei Plattenepithelkarzinome und ein Adenokarzinom. Die drei positiven Fälle wurden einmal zytologisch durch Pleurapunktion, einmal computertomographisch und einmal makroskopisch durch Nachweis einer Pleurakarzinose mit begleitendem hämorrhagischen Pleurapunktat im Rahmen einer Thorakoskopie gesichert. Keiner der Patienten entwickelte einen malignen Pleuraerguss auf der kontralateralen Seite.

In der Kontrollgruppe wurden insgesamt fünf ipsilaterale maligne Pleuraergüsse beobachtet. Davon wurden vier maligne Pleuraergüsse zytologisch und ein Pleurarezidiv als Pleurakarzinose im Rahmen einer Autopsie gesichert. In diesen Fällen handelte es sich histologisch um drei kleinzellige Karzinome und zwei Plattenepithelkarzinome, wovon eines kleinzellige Anteile im Sinne eines Mischtumors enthielt.

Der prozentuale Anteil der im Nachbeobachtungszeitraum aufgetretenen malignen Pleuraergüsse der jeweiligen Patientenkollektive sowie die daraus resultierende odds ratio ist in Tabelle 3.2 aufgeführt.

Tab. 3.2: Häufigkeit des Auftretens von Hautmetastasen und malignen Pleuraergüssen in der Fall- und Kontrollgruppe

		Fälle	Kontrollen	OR	95 % KI	p
Hautmetastasen		0	0	0		
Maligner Pleuraerguss	ipsilateral	3 (6 %)	5 (5 %)	1,2	0,2756; 4,1658	0,81

Die zur Risikoabschätzung herangezogene odds ratio (OR) ergibt bezüglich der Entwicklung von Hautmetastasen einen Wert von 0, da keiner der Patienten, sowohl in der Fall-, als auch in der Kontrollgruppe eine Hautmetastase im beobachteten Zeitraum entwickelte.

Für das Auftreten ipsilateraler maligner Pleuraergüsse errechnet sich eine odds ratio von 1,2 (95%- KI: 0,2756- 4,1658), was ein um 1,2- fach erhöhtes Risiko für die perthorakal punktierten Patienten gegenüber den Kontrollpatienten bedeutet.

Die klinisch- pathologischen Daten der Fall- als auch Kontrollpatienten mit einem malignen Pleuraerguss sind in Tabelle 3.3 aufgelistet und im Nachfolgenden noch mal erläutert.

Tab. 3.3: Klinisch-pathologische Daten der Patienten mit einem malignen Pleuraerguss in der Fall- und Kontroll- Gruppe

Patienten	Fallgruppe			Kontrollgruppe				
	1	2	3	4	5	6	7	8
Rang- Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Alter	51	72	85	70	58	72	50	67
Geschlecht	m	m	m	m	m	m	m	m
Diagnostische Methode	pFNP	pFNP	pFNP	Br	Br	Br	Br	Br
Pneumothorax	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Histologie	P	P	A	K	M/P	K	K	P
Tumorstadium	IIIa	Ib	IIIa	ext. dis.	IIb	ext. dis.	IV	ext. dis.
Sonstige Rezidivlokalisationen	h, c	P	nein	nein	NN	nein	h, NN	nein
Metastasen bei Erstdiagnose	nein	nein	nein	oss	nein	nein	c	oss
Therapie	nC, OP, R	OP	keine	RCX	OP, adj RCX	C	C, cR	R, Af
Monate bis Pleurarezidiv	5	13	8	5	14	8	9	29

m= männlich; pFNP= perthorakale Feinnadelpunktion; Br= Bronchoskopie; P= Plattenepithelkarzinom; A= Adenokarzinom; K= Kleinzelliges Karzinom; M= Mischtumor; ext. dis.= extensive disease; h= hepatisch; c= cerebral; p= pulmonal; oss= ossär; NN= Nebenniere; nC= neoadjuvante Chemotherapie; R= Radiatio; adj RCX= adjuvante Radiochemotherapie; C= Chemotherapie; Af= Afterloading; cR= cerebrale Radiatio

Das Durchschnittsalter der drei positiven Patienten in der Fallgruppe beträgt 69,3, in der Kontrollgruppe 63,4 Jahre. Alle betroffenen Patienten in beiden Patientenkollektiven sind männlichen Geschlechtes.

Die perthorakale Punktion erfolgte bei allen drei Patienten ohne Komplikationen, in der Kontrollgruppe resultierte ein nicht therapierelevanter Pneumothorax.

Im Vergleich der Tumorstadien der Patienten mit einem malignen Pleuraerguss sind in der Fallgruppe die Tumorstadien Ib und zweimal IIIa vertreten. In der Kontrollgruppe verteilen sich die Tumorstadien auf einmal IIb, einmal IV und dreimal „extensive disease“ (Stadium IV nach UICC) bei den kleinzelligen Karzinomen.



Histologisch handelte es sich bei den Patienten mit einem Pleurarezidiv in der Fallgruppe um zwei Plattenepithel- und ein Adenokarzinom und in der Kontrollgruppe um zwei Plattenepithelkarzinome, wovon eines kleinzellige Anteile im Sinne eines Mischtumors enthielt, sowie um drei kleinzellige Karzinome.

Zwei der drei Patienten in der Fallgruppe entwickelten neben dem Pleuraerguss Fernmetastasen in Leber, Gehirn und Lunge, wiesen aber keine Metastasen bei der Erstdiagnose auf. In der Kontrollgruppe traten im Verlauf bei zwei von sechs Patienten Fernmetastasen in Nebenniere und Leber auf. Bei zwei Patienten waren bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ossäre Metastasen nachweisbar.

Um im Anschluss einen möglichen protektiven Einfluss der jeweiligen Therapien zu untersuchen und die beiden Gruppen diesbezüglich miteinander zu vergleichen, sind im Folgenden die Therapieregime der Patienten mit einem malignen Pleuraerguss in der Fall- und Kontrollgruppe aufgeführt.

Patient 1 erhielt im Tumorstadium IIIa (cT2, cN2, M0) eine neoadjuvante Chemotherapie mit Taxol und Carboplatin, wonach 03/2004 eine Pneumonektomie rechts und zusätzlich eine atypische Resektion des links apikalen Unterlappens sowie 04/2004 eine perkutane Radiatio der rechtsseitigen Tumorregion angeschlossen wurde. Postoperativ wurde der Patient in das Tumorstadium IIb (pT2, pN1, M0) eingestuft. Patient 2 wurde im Tumorstadium Ib (T2, N0, M0) primär operiert. Es wurde 09/2004 eine Unterlappenresektion rechts mit Lymphadenektomie und eine diagnostische Oberlappenkeilbiopsie rechts, die histologisch negativ ausfiel, durchgeführt. Im darauffolgendem Jahr (09- 12/2005) erhielt der Patient vier Zyklen einer palliativen Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin bei intrapulmonalen Karzinometastasen beidseits, vergrößerten mediastinalen Lymphknoten und hochgradigem Verdacht auf eine rechtsseitige Pleurakarzinose im CT. 05/2006 wurde eine second line- Chemotherapie mit Taxotere angeschlossen und ab 09/2006 Tarceva verabreicht. Patient 3 wurde in Anbetracht des Alters (Tumorstadium IIIa; T2, N2, M0) keiner tumorspezifischen Therapie zugeführt. 05/2005 wurde bei thorakoskopisch gesicherter Pleurakarzinose rechts mit einem ausgedehnten hämorrhagischen Pleuraerguss eine Pleurodese durchgeführt.

Die fünf positiven Kontrollen sind ebenfalls durch unterschiedliche Therapieregime gekennzeichnet. Ein Patient erhielt eine kombinierte Radiochemotherapie mit drei Zyklen Chemotherapie nach dem ACO (Adriamycin, Cisplatin, Vincristin)- Schema und eine perkutane Bestrahlung mit einer Gesamtstrahlendosis von 50 Gy (Patient 4, Tab. 1.6). Ein weiterer Patient wurde einer Oberlappenresektion links mit Lymphadenektomie und anschließender adjuvanter Radiochemotherapie mit allerdings nur einem Zyklus 5-FU (Fluorouracil)/ Cisplatin wegen steigender Retentionsparameter sowie einer Bestrahlung von Tumorregion und Mediastinum zugeführt. (Patient 5, Tab. 1.6) Der dritte Patient wurde einer Chemotherapie mit acht Zyklen Cyclophosphamid, Farmorubicin und Vincristin unterzogen (Patient 6, Tab. 1.6). Der vierte positive Kontrollpatient wurde durch eine palliative Chemotherapie nach dem CEV (Carboplatin, Etoposid, Vincristin)- Schema mit simultaner Bestrahlung des Schädels therapiert (Patient 8, Tab. 1.6) Bei dem letzten Patienten wurde eine perkutane Radiatio in Kombination mit Afterloading (Patient 8, Tab. 1.6) durchgeführt.

In beiden Gruppen finden sich Patienten mit kurativem und palliativem Therapieregime.

#### **4.1.3. Komplikationen**

Die perthorakale Feinnadelpunktion wurde in allen 50 Fällen ohne ernsthafte Komplikationen durchgeführt. Insgesamt wurden zehn (20 %) Pneumothoraces post punctioem beobachtet. Hiervon kam es bei acht (16 %) Patienten zum Auftreten eines geringfügigen, nicht therapielevanten Pneumothorax auf der Punktionsseite und bei zwei (4 %) Patienten zu einem behandlungsbedürftigen Pneumothorax auf der punktierten Seite, der durch die Platzierung einer Thoraxdrainage entlastet wurde. Selbstlimitierende, nicht interventionsbedürftige Hämoptysen waren in zwei (4 %) Fällen zu verzeichnen. Hierunter befand sich keiner der Patienten, die einen malignen Pleuraerguss im Nachbeobachtungszeitraum aufwiesen.

In der Kontrollgruppe traten zwei (2 %) therapiepflichtige Pneumothoraces und ein (1 %) Fall mit selbstlimitierenden, nicht interventionsbedürftigen Hämoptysen nach bronchoskopischer Gewebsgewinnung auf. Hiervon entfiel ein Pneumothorax auf einen Patienten, der im Verlauf einen malignen Pleuraerguss entwickelte.

Andere Komplikationen waren nicht feststellbar. Es verstarb kein Patient an den Folgen der Komplikationen.

#### **4.2. Ergebnisse der prospektiv- histologischen Studie**

Bei den 22 ausgewählten Patienten wurde durch eine perthorakale Feinnadelpunktion ein maligner thorakaler Tumor nachgewiesen. Die histologische Typisierung verteilte sich auf neun Plattenepithelkarzinome, sechs Adenokarzinome, drei undifferenzierte nichtkleinzellige Karzinome, ein kleinzelliges Karzinom, zwei Metastasen eines Nierenzellkarzinoms, und ein Liposarkom. In allen Fällen konnte in der angeschlossenen Hautstanzbiopsie eindeutig der Stichkanal der Feinnadelpunktion dargestellt werden.

Die histologische Aufarbeitung der Hautstanzbiopsien ergab keinen einzigen Fall eines Nachweises von malignen Tumorzellen entlang des Punktionskanals. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen beispielhaft jeweils einen Stichkanal nach Feinnadelpunktion (Pfeile) mit frischen Blutspuren, aber ohne Nachweis einer Tumorzellaussaat. Es handelt sich um auf Objektträger aufgezoogene Schnittpräparate in Hämatoxylin- Eosin- Färbung in 40- facher Vergrößerung.

Komplikationen traten nicht auf.

Abb. 3 und Abb. 4 Histologische Aufarbeitung der Hautbiopsien mit Darstellung der Stichkanäle (Pfeile) mit Resten frischen Blutes, aber ohne Nachweis von Tumorzellen (HE 40x)

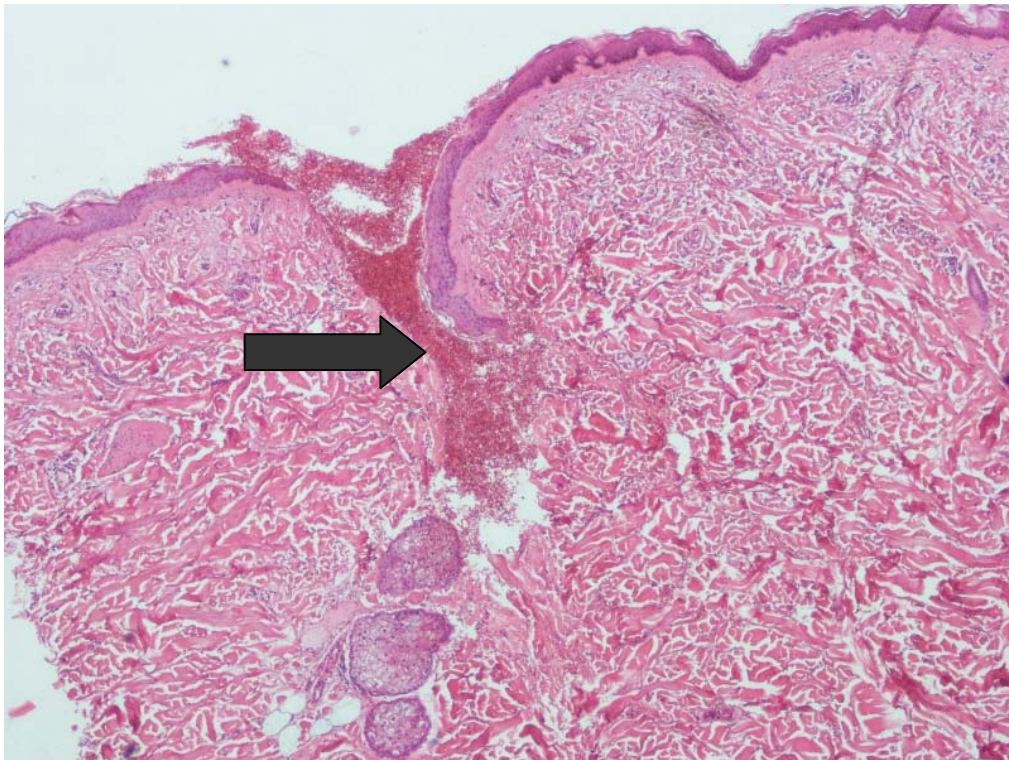


Abb. 3

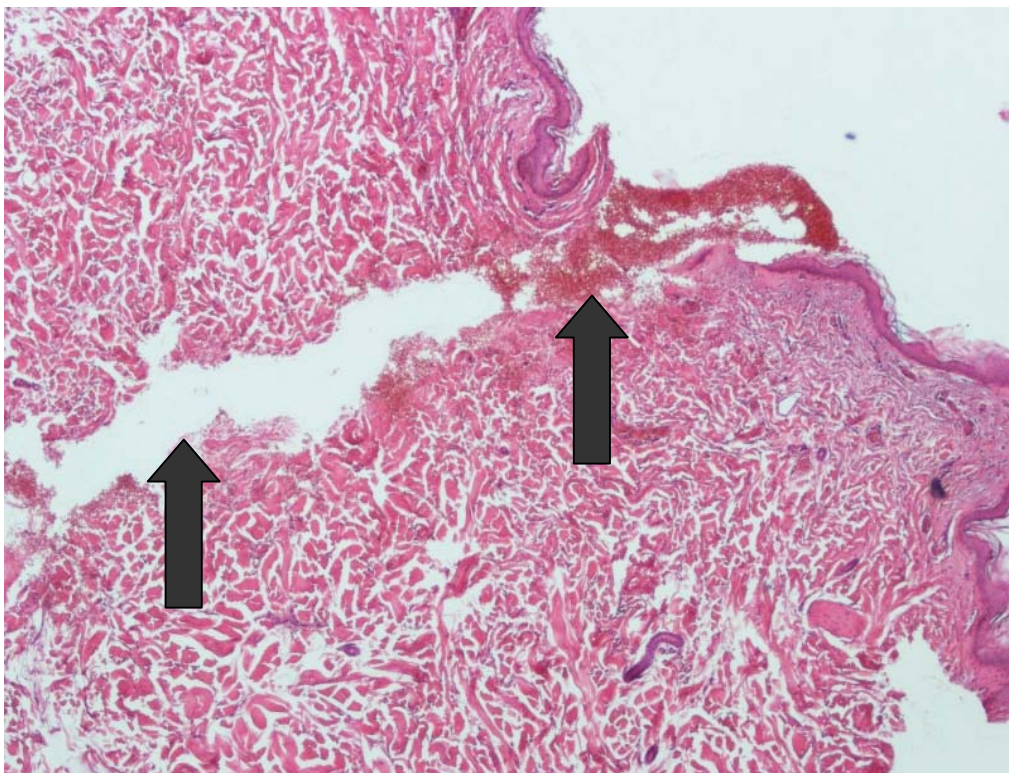


Abb. 4

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion der Fall- Kontroll- Studie**

#### **5.1.1. Stellenwert und Akzeptanz der perthorakalen Feinnadelpunktion**

Die perthorakale Feinnadelpunktion ist ein etabliertes und risikoarmes Verfahren in der Diagnostik pulmonaler Rundherde. Sie sollte komplementär zur Bronchoskopie, wenn diese den Herd nicht erreichen kann oder ohne histologische Sicherung blieb, angewandt werden. Die Entscheidung für das geeignete diagnostische Verfahren richtet sich nach der klinischen Präsentation, der Ausdehnung und Lokalisation des Tumors. Dennoch ist die Indikation zur Durchführung einer pFNP bei hochverdächtig malignen Thoraxläsionen aufgrund einer befürchteten Tumorzellverschleppung umstritten [Hix, 1990; Hix et al., 1990; Kara et al., 2001; Tan et al., 2003; Wolinsky et al., 1969]. Dies veranlasste uns, eine retrospektive Studie zur Problematik der Tumorzellverschleppung aus der Datenlage unseres Klinikums durchzuführen, um die pFNP weiterhin als sicheres Verfahren in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms einsetzen und rechtfertigen zu können.

Hiermit folgten wir der Forderung einiger Autoren, eine experimentell nachgewiesene Tumorzellabschilferung durch klinische Studien auf klinische Relevanz zu überprüfen [Ali et al., 2001].

Des Weiteren wurde der Anspruch auf eine pathologische Untersuchung der Punktionskanäle erhoben [Ali et al., 2001], dem wir mit unserer zweiten Studie nachkamen, die unter 5.3. diskutiert wird.

#### **5.1.2. Methodischer Teil**

##### **5.1.2.1. Studiendesign**

In der Betrachtung unseres retrospektiven Studiendesigns sollen die retrospektive Datenanalyse, die Fallzahl unserer Studie sowie das mit einem ½- Jahr festgelegte Nachbeobachtungsintervall kritisch beurteilt werden.

Ein wichtiger Aspekt, der in der Auswertung einer retrospektiven Arbeit berücksichtigt werden sollte, ist, dass trotz intensiver Recherche über mehrere Quellen (Archivmaterial, Datenmaterial in den einzelnen Instituten der Klinik (Pulmologische Abteilung der Inneren Klinik), Pathologie, persönlich über die behandelnden Hausärzte) die Datenerhebung mit Fehlerquellen in der Dokumentation oder in der Übermittlung durch Dritte behaftet sein kann. Im Einzelfall können die Angaben der stationär und ambulant behandelnden Ärzte zur Tumorstadiendiagnostik und zum weiteren Krankheitsverlauf des Patienten voneinander abweichen.

Unsere Studie beinhaltet ein relativ kleines Patientenkollektiv mit 50 perthorakal punktierten Fällen. Da es sich bei den in der Literatur dokumentierten Stichkanalmetastasen um eine extrem seltene Komplikation handelt, wurde diese oft erst in großen Patientenkollektiven von mehreren hundert Patienten beobachtet [Ayar et al., 1998; Lalli et al., 1978; Sinner et al., 1976; Yoshikawa et al., 2000]. Allerdings zeigt sich hier keine Regelmäßigkeit, da Harrison et al. sogar zwei Fälle unter nur 66 punktierten Patienten aufzeigte [Harrison et al., 1984], wohingegen die Studie von Lalli et al. keinen einzigen Fall einer Stichkanalmetastase unter mehr als 1500 Patienten beobachtete [Lalli et al., 1978]. In Anbetracht der diskordanten Studienergebnisse ist es schwierig, eine Mindestpatientenzahl für die Evaluierung von Stichkanalmetastasen festzusetzen, um eine repräsentative Aussage treffen zu können, so dass bei geringer Patientenzahl nicht konsekutiv von einem negativen Ergebnis auszugehen ist.

Wir wählten ein mindestens 6- monatiges Nachbeobachtungsintervall, um auch Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium, die zu einem hohen Prozentsatz innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung verstarben (33 %), in die Studie aufnehmen zu können. Das definitive Ende unserer Nachbeobachtung wurde für 12/2007 festgelegt. Unsere Patienten mit einem malignen Pleuraerguss zeigten ein durchschnittliches Zeitintervall zwischen Punktionsdatum und Auftreten des Zielereignisses von 8,7 Monaten in der Fallgruppe und 15 Monaten in der Kontrollgruppe (Tab. 3.3). Unsere Studienergebnisse bewegen sich damit innerhalb des in der Literatur angegebenen Zeitintervalls von 2- 30 Monaten für das Auftreten von Stichkanalmetastasen nach transthorakaler Punktion. In der umfangreichen Befragungsstudie von Ayar et al. wurde ein durchschnittliches Zeitintervall zwischen perthorakaler Punktion und dem Auftreten einer Stichkanalmetastase von 2,6 Monaten

ermittelt [Ayar et al., 1998], so dass ein mindestens 6- monatiges Nachbeobachtungsintervall hinreichend sein müsste, um die Entstehung von Impfmetastasen für alle Tumorstadien zu erfassen. Einige Studien gaben ein Zeitintervall für die Entstehung einer Thoraxwandmetastase nach perkutaner Feinnadelpunktion von bis zu 30 Monaten an [Harrison et al., 1984; Berger et al., 1972], so dass die Patienten in unserer Studie, die im Oktober 2004 punktiert wurden, bis zu unserem gesetzten Nachbeobachtungsende 12/ 2007 mit 38 Monaten ausreichend nachbeobachtet wurden.

#### **5.1.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Analog zu der unter 5.1.2.1. diskutierten Nachbeobachtungsperiode wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, für die ein kompletter Verlauf von mindestens einem ½- Jahr nach Diagnosestellung dokumentiert werden konnte. Von ursprünglich 75 evaluierten Patienten in unserer Klinik, bei denen im o.g. Zeitraum durch eine perthorakale Feinnadelpunktion ein Bronchialkarzinom diagnostiziert wurden, mussten im Rahmen der weiteren Recherche 25 Patienten ausgeschlossen werden, da sie zum einen innerhalb des mindestens zu erreichenden Nachbeobachtungszeitraums von einem ½ Jahr verstarben oder zum anderen bereits zum Diagnosezeitpunkt bzw. in der Primäroperation einen malignen Pleuraerguss aufwiesen. Weiterhin führte eine mangelnde Datenlage bezüglich des Krankheitsverlaufes zum Ausschluss.

Besondere Situationen beim Einschluss der Patienten in unsere Studie fanden sich bei Patienten, die bei Erstdiagnose einen Pleuraerguss in der Bildgebung aufwiesen, eine Punktion zur Abklärung der Dignität aufgrund einer geringen Ergussbildung (Randwinkelergüsse) nicht erfolgte oder eine durchgeführte Punktion zytologisch ein negatives Ergebnis ergab. Diese wurden in die Fallgruppe aufgenommen, da dass Vorliegen eines malignen Pleuraergusses letztlich nicht bewiesen werden konnte. Es kann jedoch nicht definitiv ausgeschlossen werden, dass bei diesen Patienten nicht doch ein Erguss maligner Genese vorliegt.

Des Weiteren handelte es sich in einzelnen Fällen der Kontrollgruppe um Kontrollbronchoskopien im Rahmen des Stagings bei bereits vor unserem untersuchten Zeitintervall gesichertem Bronchialkarzinom, so dass diese Krankheitsverläufe teils bis in die 80- iger Jahre zurückverfolgt wurden. Wenn es sich hierbei um Spätrezidive des

primär kurativ behandelten Bronchialkarzinoms mit jahre- oder jahrzehntelanger Rekonvaleszenz bzw. um Zweit- oder Narbenkarzinome handelte und diese in unserem beobachteten Zeitfenster erstmalig in Erscheinung traten, wurden diese ebenfalls in die Studie eingeschlossen, da es keine Studienlage zu einem veränderten Tumorzellabschilferungsverhalten von Rezidiv-, Narben- oder Zweittumoren gibt, so dass diese wie Primärtumoren behandelt wurden. Als Diagnosezeitpunkt wurde hierbei das Punktionsdatum der pFNP oder Bronchoskopie in unserem beobachteten Zeitintervall angenommen, das die Diagnose des Rezidiv- bzw. Zweittumors sicherte.

Weiterhin wurden Patienten, deren Erstdiagnose durch histologische Sicherung von Metastasen, wie z.B. LK-, Haut- oder Knochen- PE erfolgte und die erst sekundär im Rahmen der Primärtumorsuche perthorakal oder transbronchial bioptiert wurden, ebenfalls in die Studie eingeschlossen, wenn die Histologie der angeschlossenen pFNP oder Bronchoskopie positiv ausfiel und die Verdachtsdiagnose eines primären Karzinoms der Lunge bestätigte. In diesen Fällen wurde das vom Erstdiagnosezeitpunkt abweichende Punktionsdatum der pFNP oder Bronchoskopie berücksichtigt und als Ausgangspunkt für das 6- monatige Nachbeobachtungsintervall gewählt.

### **5.1.3. Studienergebnisse**

#### **5.1.3.1. Vergleichbarkeit der Gruppen in den Merkmalskriterien**

In der Signifikanzprüfung der gewählten Vergleichsmerkmale für beide Gruppen fiel in dem Merkmalskriterium „Alter“ ein Unterschied von 3,4 Jahren in den Mittelwerten beider Gruppen auf. Dieser ist zwar statistisch signifikant ( $p= 0,039$ ), aber nach unserer Einschätzung klinisch nicht relevant und für eine Tumorzellverschleppung nicht von Bedeutung, da wir keinen Einfluss des Alters auf das Tumorabschilferungsverhalten annehmen. Das Ergebnis führt unseres Erachtens nicht zu einer Einschränkung in der Vergleichbarkeit der beiden Gruppen und auch nicht zu einer Verfälschung der Risikobeurteilung bezüglich des Eintretens der Zielereignisse.

Weiterhin war in unseren matched groups ein Ungleichgewicht in der histologischen Verteilung der Tumoren bezüglich des Verhältnisses von nichtkleinzelligen und kleinzelligen Karzinomen zu verzeichnen. Der unterschiedliche Anteil an



Nichtkleinzellern und Kleinzellern in den jeweiligen Gruppen lässt sich aus dem unterschiedlichen biologischen Verhalten der zentralen und peripheren Tumoren und den daraus indizierten Untersuchungsmethoden ableiten. So ist es nicht verwunderlich, dass in der Kontrollgruppe anteilig mehr kleinzellige Bronchialkarzinome vertreten sind, da diese vorwiegend zentral wachsen und die Bronchoskopie aufgrund ihrer besseren Zugänglichkeit des zentralen Bronchialsystems hier die präferierte Methode darstellt. Respektive sind die peripheren Lungentumoren besser für eine perthorakale Punktion zugänglich, so dass hier anteilmäßig mehr nichtkleinzellige Karzinome vertreten sind. Aufgrund dessen ist keine vollständige Übereinstimmung möglich. Der Unterschied ist jedoch in der Gesamtberechnung des Merkmals Histologie nicht statistisch signifikant ( $p=0,357$ ).

#### **5.1.3.2. Häufigkeit und Bewertung des Auftretens von Hautmetastasen oder malignen Pleuraergüssen nach perthorakaler Feinnadelpunktion in beiden Gruppen unter Würdigung der Literaturergebnisse**

In der Fall- Kontroll- Studie entwickelten weder die Patienten mit einer perthorakalen Punktion noch die Patienten mit bronchoskopischer Diagnosesicherung eine Thoraxwand- bzw. Hautmetastase. Es entwickelten drei Patienten in der perthorakal punktierten Gruppe und insgesamt fünf Patienten in der Kontrollgruppe einen malignen Pleuraerguss im Verlauf. Somit ergibt sich für das Auftreten ipsilateraler maligner Pleuraergüsse im Vergleich beider Gruppen ein OR von 1,2 und bedeutet für die Patienten, die perthorakal punktiert wurden, ein um 1,2- fach erhöhtes Risiko gegenüber der Kontrollgruppe. Dieses ist zwar erhöht, aber nicht statistisch signifikant ( $p=0,81$ ).

Die Diagnose eines malignen Pleuraergusses wurde entweder durch den Nachweis maligner Zellen im Pleurapunktat, einer Pleurakarzinose im Rahmen einer Thorakoskopie, Thorakotomie oder Autopsie oder eines Pleuraergusses in einer weiterführenden Bildgebung (CT) mit auffälliger Pleuraverdickung als Malignitätszeichen [Leung et al., 1990], gestellt. Weiterhin wurde ein blutig tingierter Pleuraerguss als zusätzliches Malignitätskriterium bewertet. Einige Studien besagen, dass ein hämorrhagisches Pleurapunktat den stärksten positiven Vorhersagewert für die Malignität eines Pleuraergusses darstellt [Martensson et al., 1985; Martensson, 1989; Ferrer et al., 2005]. Bei den radiologischen Zeichen wächst bei einem großen ( $> 50\%$

des Hemithorax) oder massiven (gesamten Hemithorax einnehmend) Pleuraerguss die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Genese [Sahn et al., 1985].

Die Fälle, in denen ein Pleuraerguss im Röntgen oder in der Thoraxsonographie aufgrund der Geringfügigkeit oder der fehlenden therapeutischen Konsequenz bei moribunden Patienten nicht punktiert wurde, wurden nicht „positiv“ gewertet, da für eine exakte Datenauswertung der eindeutige Nachweis eines malignen Pleuraergusses bzw. einer Pleurakarzinose unabdingbar war.

Noch schwieriger war die Situation zu bewerten, wenn ein Pleuraerguss punktiert wurde, die Zytopathologie jedoch nur den Verdacht auf Tumorzellen ergab und keine Kontrollpunktion stattfand. Da letztlich kein Malignitätsnachweis vorlag, wurden diese Patienten als „negative Kontrolle“ gewertet.

Weiterhin wurden postoperative Serothoraces nach Lungenresektion oder Ergüsse infektiöser Genese als tumornegativ bewertet, da die Wahrscheinlichkeit für eine nicht tumorassoziierte Ergussbildung größer schien und kein Malignitätsnachweis vorliegt.

Vergleicht man unsere Raten von 0% für das Auftreten einer Stichkanalmetastase und 6% für das Auftreten maligner Pleuraergüsse nach pFNP, zeigt sich, dass die Häufigkeit des Eintretens dieser seltenen Komplikationen in unserer Studie durchaus in der Varianzbreite der in der Literatur angegebenen liegt.

Matsugama et al. berichteten von insgesamt neun Fällen mit einem Pleurarezidiv (3,15 %) und zusätzlich einem Fall (0,35 %) mit einer Stichkanalmetastase unter insgesamt 286 punktierten Patienten (220 bronchoskopisch, 66 perthorakal) mit einer signifikant höheren Rate von Pleurarezidiven für die Fälle, die durch pFNP (6) diagnostiziert wurden, als die, die bronchoskopisch (2) gesichert wurden (9,1% versus 1%,  $p < 0,0028$ ). Zwei Fälle wurden durch eine intraoperative Nadelbiopsie verifiziert. Hinzu kommt, dass es sich hierbei ausschließlich um Patienten in den Tumorstadien I und II handelte [Matsugama et al., 2005]. Da es sich in unserer Studie um ein heterogenes Patientenkollektiv mit allen vertretenen Tumorstadien handelt, wäre hier eher eine höhere Pleurarezidivrate zu erwarten gewesen; das ist jedoch nicht der Fall.

Unsere Rate an Stichkanalmetastasen ist mit denen in den Studien von Sinner et al., Lalli et al., Matsugama et al. und Ayar et al. vergleichbar, die ebenfalls eine geringe Rate von 0,08 bis 0,35 % bezüglich des Auftretens von Stichkanalmetastasen beobachteten. Hierbei handelte es sich sogar um weitaus größere Patientenkollektive als in unserer Studie [Ayar et al., 1998; Lalli et al., 1978; Matsugama et al., 2005; Sinner et

al., 1976]. Ein ähnlich großes Patientenkollektiv, wie in unserer Studie, untersuchte Harrison et al. Hierbei entwickelten zwei (3%) der 66 untersuchten Patienten Stichkanalmetastasen, so dass keine Proportionalität zwischen dem Auftreten von Stichkanalmetastasen und untersuchter Patientenzahl zu bestehen scheint und unsere Rate durchaus mit denen der patientenstärkeren Studien verglichen werden kann [Harrison et al., 1984].

Im Rahmen der Literaturrecherche für den Vergleich des Auftretens von Pleuraergüssen nach perthorakaler Feinnadelpunktion zeigte sich eine rare Datenlage. Sawabata et al. eruierte die Häufigkeit des Auftretens von Pleuraergüssen nach perthorakaler Punktion versus nach Bronchoskopie und erhielt eine geringfügig höhere Rate an Pleuraergüssen in der transbronchial punktierten Gruppe (0,5% versus 0%;  $p= 0,99$ ) als in der transpleural bioptierten Gruppe [Sawabata et al., 2001], wohingegen wir eine gering höhere Rate an Pleuraergüssen für die transpleural punktierte Gruppe als für die transbronchial punktierte Gruppe verzeichneten (6% versus 5%,  $p= 0,81$ ). Relativ gesehen zeigt sich in deren wie auch in unserer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens eines malignen Pleuraergusses zwischen beiden Gruppen, d.h. beiden Punktionsverfahren.

Im Folgenden sollen potentielle Einflussgrößen in der Entwicklung von Hautmetastasen und malignen Pleuraergüssen nach perthorakaler Feinnadelpunktion vor dem Hintergrund der diesbezüglichen Literaturlage erörtert werden.

### **5.1.3.3. Die Tumorentität als potentielle Einflussgröße in der Entwicklung von Hautmetastasen oder malignen Pleuraergüssen nach pFNP**

Unsere Studie schloss vorrangig Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom und zu einem geringen Anteil mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom ein, so dass die Daten schwer auf andere histologische Subtypen maligner Thoraxtumoren, wie beispielsweise Sarkome oder Pleuramesotheliome, die möglicherweise andere Eigenschaften in der Exfoliation (Abschilferung) von Tumorzellen aufweisen, übertragen werden können. Weiterhin stellt sich die Frage, ob sogar innerhalb der Subklassifizierung des Bronchialkarzinoms, insbesondere zwischen nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen ein differentes Tumorabschilferungsverhalten angenommen werden muss.

In unserer Studie fiel auf, dass der Anteil der kleinzelligen Karzinome gegenüber den nichtkleinzelligen Karzinomen in der Kontrollgruppe deutlich höher als in der Fallgruppe ausfiel. Unter den Patienten, die einen malignen Pleuraerguss im Verlauf entwickelten, lagen in der Fallgruppe nur nichtkleinzellige Karzinome und in der Kontrollgruppe zwei nichtkleinzellige und drei kleinzellige Karzinome zugrunde.

In der Diskussion von Sawabata wurde angeführt, dass nach allgemeiner Auffassung die meisten Lungenkarzinomzellen ein geringes Potential haben sich in der Pleurahöhle zu vermehren. Jedoch könnten schlecht differenzierten Tumoren wie klein- und großzellige Karzinome und atypischen Karzinoiden ein höheres Potential zugesprochen werden, eine Pleurakarzinose nach Tumorzellabschilferung zu entwickeln [Sawabata, 2000]. Hieraus schließend würde man in Anwendung dieser Hypothese auf unsere Arbeit ein höheres Risiko für die Entwicklung von Thoraxwandmetastasen und malignen Pleuraergüssen in der Kontrollgruppe, die einen höheren Anteil an Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen einschloss, erwarten. Es zeigte sich jedoch in unserer statistischen Auswertung kein signifikant unterschiedliches Risikoprofil für das Eintreten von Thoraxwandmetastasen und malignen Pleuraergüssen zwischen der transpleural und transbronchial punktierten Gruppe, so dass wir von keinem differenten Tumorabschilferungs- und Einnistungsverhalten der histologischen Subtypen des Bronchialkarzinoms ausgehen. Weiterhin gibt es für die von Sawabata et. al postulierte Hypothese keine evidenzbasierte Datenlage, so dass eine gemeinsame Betrachtung von nichtkleinzelligen und kleinzelligen Karzinomen in unserer Studie unseres Erachtens zulässig ist.

In der Studie von Matsugama et al. fiel auf, dass ausschließlich Patienten mit einem Adenokarzinom ein Pleurarezidiv entwickelten [Matsugama et al., 2005]. Ob diese Beobachtung für ein typisches Abschilferungsverhalten von Adenokarzinomen spricht, ob es sich um eine zufällige Verteilung handelt oder darauf zurückzuführen ist, dass die Studie vorrangig Adenokarzinome (n= 222), nur 89 Plattenepithelkarzinome und 24 andere Karzinomtypen einschloss, ist nicht zu beweisen. In unserer Studie ist lediglich ein Adenokarzinom unter den Patienten mit einem malignen Pleuraerguss vertreten. Die übrigen Fälle verteilen sich auf Plattenepithel- und kleinzellige Karzinome.

Ob die Tumorentität tatsächlich einen Einfluss auf das Exfoliationspotential der Tumorzellen mit der Folge von Thoraxwandmetastasen oder malignen Pleuraergüssen hat, kann zum derzeitigen Kenntnisstand nur spekuliert werden.

#### **5.1.3.4. Die Chemotherapie und Radiatio als potentielle Einflussgrößen in der Entwicklung von Hautmetastasen oder malignen Pleuraergüssen nach pFNP**

Weiterhin stellt sich die Frage nach einem protektiven Einfluss einer Tumorthherapie auf die Zielkriterien, insbesondere einer Chemo- oder Radiotherapie auf das Auftreten von Hautmetastasen oder malignen Pleuraergüssen.

Es zeigt sich im Vergleich der tumorspezifischen Therapien in der Fall- und Kontrollgruppe, dass einer der drei Fallpatienten (33,3 %) und vier der fünf Kontrollpatienten mit einem malignen Pleuraerguss (80 %) eine Chemotherapie im Vorfeld erhalten hatten. Bei jedoch nur geringfügig erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Pleuraergüssen in der Fall- gegenüber der Kontrollgruppe (6 % versus 5 %) scheint eine Chemotherapie keinen protektiven Einfluss auszuüben. Ähnlich zeigt sich die Situation bezüglich des fraglich präventiven Einflusses einer Strahlentherapie auf die Entwicklung eines malignen Pleuraergusses, da in diesem Fall mit einer deutlich geringeren Rate an malignen Pleuraergüssen in der Kontrollgruppe zu rechnen gewesen wäre, da hier sogar drei der fünf Kontrollpatienten im Gegensatz zu keinem der drei Fallpatienten eine Bestrahlung der Tumorregion erhalten hatten, so dass hier ebenfalls keine Assoziation anzunehmen ist. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass eine therapeutische Radiatio nicht unbedingt mit einer gezielten Bestrahlung des Punktionsareals zu dem Zweck einer Prävention von Impfmetastasen verglichen werden kann, da zum einen hierbei unterschiedliche Strahlendosen verabreicht werden und zum anderen das zu bestrahlende Areal voneinander abweichen kann.

Die Studie von Wolinsky und Lischner untersuchte einen möglichen Effekt einer präventiven Radiatio des Punktionsareals unmittelbar nach der Nadelpunktion [Wolinsky et al., 1969]. Dennoch entwickelte ein Patient eine Tumorimplantation in die Thoraxwand, so dass die gezielte Bestrahlung der Punktionsstelle in präventiver Intention keine Anwendung fand. Interessant ist die Studie von Boutin et al., wengleich hier die lokale Bestrahlung zur Prävention einer Tumorzellverschleppung nach invasiven diagnostischen Prozeduren (perthorakale Punktion, Thoraxdrainagenanlage, Thorakoskopie) bei Patienten mit einem Pleuramesotheliom untersucht wurde. Von insgesamt 40 Patienten erhielten 20 Patienten eine lokale Bestrahlung mit sieben Gy dreimal täglich über sieben bis zehn Tage nach einer Thorakoskopie, die anderen 20 Patienten hingegen keine Therapie. Keiner der bestrahlten, aber acht der 20 (40 %) nicht bestrahlten Patienten entwickelten

Impfmetastasen, woraus Boutin et al. eine Wirksamkeit und Sicherheit einer frühen lokalen Radiatio für invasiv diagnostizierte Patienten mit einem Pleuramesotheliom ableitete [Boutin et al., 1995]. Die Frage inwiefern diese Ergebnisse auf andere Tumorentitäten, wie das Bronchialkarzinom übertragbar sind, bleibt hierbei offen. Ein direkter Vergleich mit den therapeutisch durchgeführten Radiationes in unserer Studie ist weiterhin aufgrund unterschiedlicher Gy- Zahlen und differenter Bestrahlungszeiträume (Boutin betont die frühe Applikation) nicht möglich.

Letztlich lässt sich keine repräsentative Aussage ableiten, inwiefern eine gezielte Bestrahlung des Punktionsareals Einfluss auf die Entstehung einer Stichkanalmetastase nimmt.

#### **5.1.3.5. Das Tumorstadium als potentielle Einflussgröße in der Entwicklung von Hautmetastasen oder malignen Pleuraergüssen nach pFNP**

Bezieht man die Tumorstadien in die Diskussion unserer Studienergebnisse mit ein, fällt auf, dass in unserer Arbeit vorrangig die Tumorstadien I und IV vertreten sind. Das könnte zu der Annahme führen, dass Patienten im Tumorstadium I aufgrund des kurativen Therapieansatzes per se ein geringeres Risiko für die Entwicklung eines Pleurarezidives oder einer Thoraxwandmetastase besitzen. Auf der anderen Seite könnte ein Übergewicht des Tumorstadiums IV insofern die Implantationsrate herabgesetzt haben, dass bei diesen Patienten der Tumorprogress oder andere Metastasierungslokalisationen mit letaler Folge der Entwicklung einer Haut- bzw. Thoraxwandmetastase vorausgegangen sind. Allerdings gab es in beiden Gruppen unserer Studie sowohl klinisch als auch in der Bildgebung keinen Anhalt für einen verdächtigen Weichteiltumor im Punktionsareal. Es fanden sich ausschließlich ossäre Metastasen, teils in Punktionsnähe, jedoch traten diese zum einen im Rahmen einer allgemeinen Knochenmetastasierung auf und zum anderen ist eine intraossäre Tumorzellverschleppung aufgrund der interkostalen Punktionstechnik unwahrscheinlich.

## **5.2. Diskussion der prospektiven histologischen Studienergebnisse**

Um unsere retrospektiven Studienergebnisse zu untermauern, führten wir zusätzlich eine pathologische Untersuchung der Punktionskanäle an weiteren 22 Patienten durch.

Hiermit sind wir auch der Forderung einiger Autoren [Ali et al., 2001], klinische oder experimentelle Untersuchungen zur punktionsbedingten Tumorzellabschilferung auf histologischer Ebene zu verifizieren, nachgekommen.

Bei allen 22 Punktionszylindern der Stichkanäle waren histologisch keine verschleppten Tumorzellen verifizierbar. Die Hautstanzbiopsien ergaben neben differenzierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (Plattenepithel- und Adenokarzinome), auch undifferenzierte nichtkleinzellige Karzinome, kleinzellige Bronchialkarzinome, Metastasen von Nierenzellkarzinomen sowie ein Liposarkom. Da in keinem der Präparate Tumorzellen nachgewiesen wurden, scheint es unwahrscheinlich, dass undifferenzierte und kleinzellige Karzinome ein anderes Tumorzellabschilferungsverhalten als die übrigen Tumorentitäten aufweisen und aufgrund dessen ein höheres Potential besitzen sich entlang des Biopsietraktes oder in der freien Pleurahöhle anzusiedeln, wie es von Sawabata and colleagues angenommen wurde [Sawabata, 2000]. Somit wäre ein Vergleich der verschiedenen Tumordifferenzierungsgrade, als auch zwischen nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen wie in unserer retrospektiven Arbeit zulässig. Wir befürchteten, dass die gewonnenen Ergebnisse für die nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome nicht auf andere Tumorsubgruppen wie die kleinzelligen Karzinome oder Sarkome übertragen werden können. Hierfür gibt es nach Auswertung der histopathologischen Ergebnisse keinen Hinweis, wenn als einzige Variable ein unterschiedliches Abschilferungsverhalten angenommen wird. Dennoch können wir nicht die Möglichkeit ausschließen, dass weitere Tumorentitäten mit anderen Tumorcharakteristika, die wir in dieser Studie nicht erfasst haben, möglicherweise doch eine Tumorzell dissemination aufweisen würden.

### **5.3. Diskussion der Komplikationsraten**

In diesem Diskussionsteil soll ein möglicher Einfluss von aufgetretenen Komplikationen im Rahmen der Diagnostik auf die Entstehung von Hautmetastasen oder malignen Pleuraergüssen untersucht werden.

In unserer Fall- Kontroll- Studie wurden nach perthorakaler Feinnadelpunktion zehn (20 %) und nach bronchoskopischen Biopsieverfahren zwei (2 %) Pneumothoraces post punctio nem beobachtet. Bei zwei (4 %) der perthorakal punktierten Patienten wurde eine Entlastung des Pneumothorax durch die Platzierung eines Thoraxdrains

erforderlich. In der Kontrollgruppe war dies bei keinem Patienten nötig. Selbstlimitierende, nicht interventionsbedürftige Hämoptysen traten in zwei (4 %) Fällen in der Fallgruppe und in einem (1 %) Fall in der Kontrollgruppe auf. Im Vergleich beider Gruppen fällt auf, dass fünfmal so viele Pneumothoraces in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe auftraten, wovon bei einem Fünftel der Patienten in der Fallgruppe gegenüber keinem Patienten in der Kontrollgruppe eine Thoraxdrainage gelegt werden musste. Die erhöhte Komplikationsrate für das perthorakale Verfahren ist methodenbedingt zu erklären, da hier ausnahmslos die Pleura parietalis penetriert werden musste.

Würde man einen Einfluss der Komplikationen auf die Verschleppung von Tumorzellen etwa durch veränderte Druckverhältnisse bei einem Pneumothorax oder Disseminierung über die Blutbahn bei Hämoptysen annehmen, wäre bei der erhöhten Komplikationsrate in der Fallgruppe hier mit einer signifikant höheren Rate an Thoraxwandmetastasen oder malignen Pleuraergüssen zu rechnen gewesen beziehungsweise müsste bei den Patienten, die im Verlauf einen malignen Pleuraerguss entwickelt haben, eine höhere Komplikationsrate zugrunde liegen. Dies ist jedoch nicht der Fall. Bei keinem der drei Fallpatienten mit einem malignen Pleuraerguss trat nach Durchführung der pFNP ein Pneumothorax oder Hämoptysen auf. Hingegen hatte ein Kontrollpatient mit einem malignen Pleuraerguss im Rahmen der Bronchoskopie einen Pneumothorax erlitten, so dass nach unserer Datenlage keine Korrelation zwischen Komplikationsrate und dem Auftreten von Thoraxwandmetastasen und malignen Pleuraergüssen zu bestehen scheint.

Vergleicht man unsere Komplikationsraten für Pneumothoraces (20% in der Fallgruppe; 2% in der Kontrollgruppe) und Hämoptysen (4% in der Fallgruppe; 1% in der Kontrollgruppe) in beiden Gruppen mit denen in der Literatur, zeigt sich, dass sich diese durchaus im Rahmen der diesbezüglichen Literaturangaben bewegen, wobei hier eine große Varianzbreite von 0- 61% angegeben wird [Westcott et al., 1988; Klein et al., 1996; Larscheid et al., 1998; Laurent et al., 1999; Chaffey,1988; Erlemann et al., 1998; Sinner et al., 1979; Richardson et al., 2002; Wojtas et al., 2001; Dennie et al., 2001; Tan et al., 2003; Manhire et al., 2003; Larscheid et al., 1998; Erlemann et al., 1998; Sinner et al., 1979]. Die Rate der erforderlichen Thoraxdrainagen bei Eintreten eines therapielevanten Pneumothorax ist in unserer Studie mit 4% in der Fallgruppe und keinem Fall in der Kontrollgruppe sehr gering und ist durchaus mit der in der Literatur beschriebenen Rate von 2- 18% zu entlastender Pneumothoraces via Thoraxdrainage



vergleichbar [Chung, 2002; Choi et al., 2004; Westcott et al., 1988; Klein et al., 1996; Larscheid et al., 1998; Laurent et al., 1999; Lucidarme et al., 1998; Chaffey et al., 1988; Erlemann et al., 1998; Sinner et al., 1979; Richardson et al., 2002; Wojtas et al., 2001; Dennie et al., 2001; Tan et al., 2003]. Ob durch diese relativ häufigen Komplikationen ein verändertes Tumorzellverhalten oder gar eine erhöhte Disseminierung von Tumorzellen resultiert, ist in der Literatur, insbesondere durch darauf explizit ausgerichtete Studien, nicht belegt.

## 6. Literaturverzeichnis:

1. Abrams, J., Doyle, L., Aisner, J. (1988). "Staging, prognostic factors, and special considerations in small cell lung cancer." Semin Oncol **15**(3): 261-77.
2. Alberg, A., Ford, J., Samet, J. (2007). "Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)." Chest **132**(3 Suppl): 29S-55S.
3. Ali, B. M. and A. Turna (2001). "Fine-needle aspiration and tumor seeding." Chest **120**(3): 1037-8.
4. Alkhatat, H. and C. Hong (2006). "Cutaneous metastases from non-small cell lung cancer." J Cutan Med Surg **10**(6): 304-7.
5. Anderson, C., Crespo, J., Lie, T. (1994). "Risk of pneumothorax not increased by obstructive lung disease in percutaneous needle biopsy." Chest **105**(6): 1705-8.
6. Asamura, H., Ando, M., Matsuno, Y., Shimosato, Y. (1999). "Histopathologic prognostic factors in resected adenocarcinomas: is nuclear DNA content prognostic?" Chest **115**(4): 1018-24.
7. Ayar, D., Golla, B., Lee, J., Nath, H. (1998). "Needle-track metastasis after transthoracic needle biopsy." J Thorac Imaging **13**(1): 2-6.
8. Barkley, J. and M. Green (1996). "Bronchioloalveolar carcinoma." J Clin Oncol **14**(8): 2377-86.
9. Barsky, S., Cameron, R., Osann, K., Tomita T., Holmes, E. (1994). "Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features." Cancer **73**(4): 1163-70.
10. Batzler, W., Giersiepen, K., Hentschel, S., Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Kieschke, J., Kraywinkel, K., Meyer, M., Stabenow, R., Stegmaier, C., Bertz, J., Haberland, J., Wolf, U. (2008). "Krebs in Deutschland 2003- 2004. Häufigkeiten und Trends." Robert- Koch- Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(6. überarbeitete Auflage.): 46-50.
11. Beasley M.; Brambilla, E., Travis, W. (2005). "The 2004 World Health Organization classification of lung tumors." Semin Roentgenol **2005 Apr**; **40**(2): 90-7.
12. Beckles, M., Spiro, S., Colice, G., Rudd, R. (2003). "Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes." Chest **123**(1 Suppl): 97S-104S.
13. Berger, R., Dargan, E., Huang, B. (1972). "Dissemination of cancer cells by needle biopsy of the lung." J Thorac Cardiovasc Surg **63**(3): 430-2.

14. Bertz, J., Hentschel, S., Stabenow, R., Giersiepen, K., Kaatsch, P., Stegmaier, C., Haberland, J., Katalinic, A., Ziegler, H. (2006). "Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends." Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert- Koch- Institut (RKI)(5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe): 44-47.
15. Binder, D., Temmesfeld-Wollbruck, B., Wurm, R., Woiciechowsky, C., Schaper, C., Schurmann, D., Suttorp, N., Beinert, T. (2006). "[Brain metastases of lung cancer]." Dtsch Med Wochenschr **131**(4): 165-71
16. Bonomo, L., Storto, M., Ciccotosto, C., Polverosi, R., Merlino, B., Bellelli, M., Guidotti, A. (1998). "Bronchioloalveolar carcinoma of the lung." Eur Radiol **8**(6): 996-1001.
17. Boutin, C., Rey, F., Viallat, J. (1995). "Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy." Chest **108**(3): 754-8.
18. Brambilla, E. and S. Lantuejoul (2009). "Pathology and immunohistochemistry of lung cancer." Eur Resp Monogr **44**(20): 15-35.
19. Brambilla, E., Travis, W., Colby, T., Corrin, B., Shimosato, Y. (2001). "The new World Health Organization classification of lung tumours." Eur Respir J **18**(6): 1059-68.
20. Buccheri, G. and D. Ferrigno (2000). "Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer." Chest **117**(5): 1247-55.
21. Buhr, J., Berghauer, K., Gonner, S., Kelm, C., Burkhardt, E., Padberg, W. (1997). "The prognostic significance of tumor cell detection in intraoperative pleural lavage and lung tissue cultures for patients with lung cancer." J Thorac Cardiovasc Surg **113**(4): 683-90.
22. Buhr, J., Berghauer, K., Gonner, S., Schaffer, R., Padberg, W. (1996). "[Intrapulmonary tumor cell dissemination and intraoperative pleural lavage as prognostic factors in bronchial carcinoma]." Zentralbl Chir **121**(2): 90-5.
23. Buhr, J., Hurtgen, M., Helm, C., Schwemmler, K. (1995). "Tumor dissemination after thoracoscopic resection for lung cancer." J Thorac Cardiovasc Surg **110**(3): 855-6.
24. Chaffey, M. (1988). "The role of percutaneous lung biopsy in the workup of a solitary pulmonary nodule." West J Med **148**(2): 176-81.
25. Choi, C., Um, S., Yoo, C., Kim, Y., Han, S., Shim, Y., Lee, C. (2004). "Incidence and risk factors of delayed pneumothorax after transthoracic needle biopsy of the lung." Chest **126**(5): 1516-21.
26. Chung, T. (2002). "Fine needle aspiration of the solitary pulmonary nodule." Semin Thorac Cardiovasc Surg **14**(3): 275-80.

27. Corrin, B., Trawis, W., Brambilla, E., Shimosato, Y., Colby, T. (2004). "Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. WHO. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours." Springer, Berlin.(3. Auflage.): 156.
28. Cote, R., Beattie, E., Chaiwun, B., Shi, S., Harvey, J., Chen, S., Sherrod, A., Groshen, S., Taylor, C. (1995). "Detection of occult bone marrow micrometastases in patients with operable lung carcinoma." Ann Surg **222**(4): 415-23; discussion 423-5.
29. Darby, S., Hill, D., Deo, H., Auvinen, A., Barros-Dios, J., Baysson, H., Bochicchio, F., Falk, R., Farchi, S., Figueiras, A., Hakama, M., Heid, I., Hunter, N., Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Lagarde, F., Makelainen, I., Muirhead, C., Oberaigner, W., Pershagen, G., Ruosteenoja, E., Rosario, A., Tirmarche, M., Tomasek, L., Whitley, E., Wichmann, H., Doll, R. (2006). "Residential radon and lung cancer--detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe." Scand J Work Environ Health **32 Suppl 1**: 1-83.
30. Dennie, C., Matzinger, F., Marriner, J., Maziak, D. (2001). "Transthoracic needle biopsy of the lung: results of early discharge in 506 outpatients." Radiology **219**(1): 247-51.
31. Detterbeck, F., Boffa, D., Tanoue, L. (2009). "The new lung cancer staging system." Chest **136**(1): 260-71.
32. Detterbeck, F., De Camp, M., Kohman, L., Silvestri, G. (2003). "Lung cancer. Invasive staging: the guidelines." Chest **123**(1 Suppl): 167S-175S.
33. Downey, R., McCormack, P., Lo, C. (1996). "Dissemination of malignant tumors after video-assisted thoracic surgery: a report of twenty-one cases. The Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group." J Thorac Cardiovasc Surg **111**(5): 954-60.
34. Erlemann, R., Zimmerschied, A., Gilger, F., Schroder, M. (1998). "[Punch biopsy or fine needle aspiration biopsy in percutaneous lung puncture?]." Radiologe **38**(2): 126-34.
35. Ferrer, J., Roldan, J., Teixidor, J., Pallisa, E., Gich, I., Morell, F. (2005). "Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy." Chest **127**(3): 1017-22.
36. Fu, J., Kau, T., Severson, R., Kalemkerian, G. (2005). "Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database." Chest **127**(3): 768-77.
37. Fukuyama, Y., Mitsudomi, T., Sugio, K., Ishida, T., Akazawa, K., Sugimachi, K. (1997). "K-ras and p53 mutations are an independent unfavourable prognostic

- indicator in patients with non-small-cell lung cancer." *Br J Cancer* **75**(8): 1125-30.
38. Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D., Groome, P., Rami- Porta, R., Postmus, P., Rusch, V., Sobin, L. (2007). "The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours." *J Thorac Oncol* **2**(8): 706-14.
  39. Gorgoulis, V., Aninos, D., Mikou, P., Kanavaros, P., Karameris, A., Joardanoglou, J., Rasidakis, A., Veslemes, M., Ozanne, B., Spandidos, D. (1992). "Expression of EGF, TGF-alpha and EGFR in squamous cell lung carcinomas." *Anticancer Res* **12**(4): 1183-7.
  40. Greenberg, S., Fraire, A., Kinner, B., Johnson, E. (1987). "Tumor cell type versus staging in the prognosis of carcinoma of the lung." *Pathol Annu* **22 Pt 2**: 387-405.
  41. Hackshaw, A., Law, M., Wald, N. (2000). "Lung Cancer and passive smoking. Increased risk is not disputed." *BMJ* **321**(7270): 1221-2; author reply 1222-3.
  42. Hagemeyer, O., Otten, H., Kraus, T. (2006). "Asbestos consumption, asbestos exposure and asbestos-related occupational diseases in Germany." *Int Arch Occup Environ Health* **79**(8): 613-20.
  43. Haramati, L. and J. Austin (1991). "Complications after CT-guided needle biopsy through aerated versus nonaerated lung." *Radiology* **181**(3): 778.
  44. Harpole, D., Herndon, J., Wolfe, W., Iglehart, J., Marks, J. (1995). "A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology, and oncoprotein expression." *Cancer Res* **55**(1): 51-6.
  45. Harrison, B., Thorpe, R., Kitchener, P., McCann, B., Pilling, J. (1984). "Percutaneous Trucut lung biopsy in the diagnosis of localised pulmonary lesions." *Thorax* **39**(7): 493-9.
  46. Herold, G. (2003). "Innere Medizin.": 330-334.
  47. Herth, F. (2005). "Epidemiologie, Symptomatik und Diagnostik des Bronchialkarzinoms." *Klinikerzt*(Jahrgang 34): 202-205.
  48. Herth, F., Eberhardt, R., Ernst, A. (2006). "The future of bronchoscopy in diagnosing, staging and treatment of lung cancer." *Respiration* **73**(4): 399-409.
  49. Higashiyama, M., Kodama, K., Takami, K., Higaki, M., Nakayama, T., Yokouchi, H. (2003). "Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins in patients undergoing limited surgery for lung cancer." *J Thorac Cardiovasc Surg* **125**(1): 101-7.

50. Higashiyama, M., Kodama, K., Takami, K., Higaki, M., Nakayama, T., Yokouchi, H., Murata, K., Kameyama, M., Ashimura, J., Naruse, Y., Nagumo, S. (2002). "Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins as a predictor of local recurrence in pulmonary metastasectomy." Arch Surg **137**(4): 469-74.
51. Hix, W. (1990). "Chest wall recurrence of lung cancer after transthoracic fine needle aspiration biopsy." Ann Thorac Surg **50**(6): 1020-1.
52. Hix, W. and B. Aaron (1990). "Needle aspiration in lung cancer. Risk of tumor implantation is not negligible." Chest **97**(3): 516-7.
53. Horio, Y., Takahashi, T., Kuroishi, T., Hibi, K., Suyama, K., Niimi, T., Shimokata, K., Yamakawa, K., Nakamura, Y., Ueda, R. (1993). "Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lung cancer." Cancer Res **53**(1): 1-4.
54. Hsu, W., Chiang, C., Hsu, J., Kwan, P., Chen, C. L., Chen, C. Y. (1996). "Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of lung cancers." J Clin Ultrasound **24**(5): 225-33.
55. Ichinose, Y., Yano, T., Asoh, H., Yokoyama, H., Fukuyama, Y., Katsuda, Y. (1997). "Diagnosis of visceral pleural invasion in resected lung cancer using a jet stream of saline solution." Ann Thorac Surg **64**(6): 1626-9.
56. Iyoda, A., Baba, M., Shibuya, K., Moriya, Y., Yasufuku, K., Sekine, Y., Iizasa, T., Hiroshima, K., Nakatani, Y., Fujisawa, T. (2006). "Transbronchial fine needle aspiration cytological examination: a useful tool for diagnosing primary lung cancer." Thorac Cardiovasc Surg **54**(2): 117-9.
57. Jiao, X. and M. Krasna (2002). "Clinical significance of micrometastasis in lung and esophageal cancer: a new paradigm in thoracic oncology." Ann Thorac Surg **74**(1): 278-84.
58. Johnson, B. (1995). "Biologic and molecular prognostic factors--impact on treatment of patients with non-small cell lung cancer." Chest **107**(6 Suppl): 287S-290S.
59. Jones, F. (1970). "Subcutaneous implantation of cancer: a rare complication of pleural biopsy." Chest **57**(2): 189-90.
60. Kamath, A. and P. Chhajed (2006). "Role of bronchoscopy in early diagnosis of lung cancer." Indian J Chest Dis Allied Sci **48**(4): 265-9.
61. Kara, M., Alver, G., Sak, S., Kavukcu, S. (2001). "Implantation metastasis caused by fine needle aspiration biopsy following curative resection of stage IB non-small cell lung cancer." Eur J Cardiothorac Surg **20**(4): 868-70.
62. Katakami, N. (2006). "[Lung cancer with bone metastasis]." Gan To Kagaku Ryoho **33**(8): 1049-53.

63. Kawashima, K., Nomura, S., Hirai, H., Fukushi, S., Karube, T., Takeuchi, K., Naruke, T., Nishimura, S. (1992). "Correlation of L-myc RFLP with metastasis, prognosis and multiple cancer in lung-cancer patients." Int J Cancer **50**(4): 557-61.
64. Kazerooni, E., Hartker, F., Whyte, R., Martinez, F., Lynch, J. (1996). "Transthoracic needle aspiration in patients with severe emphysema. A study of lung transplant candidates." Chest **109**(3): 616-19.
65. Kim, H., Shin, B., Cho, S., Moon, J., Kim, M. K., Kim, C. Y., Park, S., Kim, K. T., In, K., Oh, Y., Kang, E., Kim, I. (2002). "Transthoracic fine needle aspiration and core biopsy of pulmonary lesions. A study of 296 patients." Acta Cytol **46**(6): 1061-8.
66. Kim, J., Kim, Y. T., Lim, H., Kim, Y. H., Sung, S. (2003). "Management for chest wall implantation of non-small cell lung cancer after fine-needle aspiration biopsy." Eur J Cardiothorac Surg **23**(5): 828-32.
67. Kishimoto, T., Ohnishi, K., Saito Y. (2003). "Clinical study of asbestos-related lung cancer." Ind Health **41**(2): 94-100.
68. Kjellberg, S., Dresler, C., Goldberg, M. (1997). "Pleural cytologies in lung cancer without pleural effusions." Ann Thorac Surg **64**(4): 941-4.
69. Klein, J., Salomon, G., Stewart, E. (1996). "Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients." Radiology **198**(3): 715-20.
70. Klein, J. and M. Zarka (2000). "Transthoracic needle biopsy." Radiol Clin North Am **38**(2): 235-66, vii.
71. Kline, T. and H. Neal (1978). "Needle aspiration biopsy: a critical appraisal. Eight years and 3,267 specimens later." JAMA **239**(1): 36-9.
72. Komiya, T., Kusunoki, Y., Kobayashi, M., Hirashima, T., Yana, T., Masuda, N., Matsui, K., Takada, M., Nakagawa, K., Kotake, Y., Yasumitsu, T., Kikui, M., Kawase, I. (1997). "Transcutaneous needle biopsy of the lung." Acta Radiol **38**(5): 821-5.
73. Kondo, H., Asamura, H., Suemasu, K., Goya, T., Tsuchiya, R., Naruke, T., Yamagishi, K., Uei, Y. (1993). "Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer." J Thorac Cardiovasc Surg **106**(6): 1092-7.
74. Kraus, T. and A. Muller-Lux (2004). "[Occupation related thoracic tumors]." Radiologe **44**(5): 427-34.
75. Lalli, A., McCormack, L., Zelch, M., Reich, N., Belovich, D. (1978). "Aspiration biopsies of chest lesions." Radiology **127**(1): 35-40.

76. Larscheid, R., Thorpe, P., Scott, W. (1998). "Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy: a comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors." Chest **114**(3): 704-9.
77. Laurent, F., Michel, P., Latrabe, V., Tunon, de Lara, M., Marthan, R. (1999). "Pneumothoraces and chest tube placement after CT-guided transthoracic lung biopsy using a coaxial technique: incidence and risk factors." AJR Am J Roentgenol **172**(4): 1049-53.
78. Laurent, F., Montaudon, M., Latrabe, V., Begueret, H. (2003). "Percutaneous biopsy in lung cancer." Eur J Radiol **45**(1): 60-8.
79. Law, M. and A. Hackshaw (1996). "Environmental tobacco smoke." Br Med Bull **52**(1): 22-34.
80. Leung, A., Muller, N., Miller, R. (1990). "CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease." AJR Am J Roentgenol **154**(3): 487-92.
81. Levine, M., Weiss, J., Harrell, J., Cameron, T., Moser, K. (1988). "Transthoracic needle aspiration biopsy following negative fiberoptic bronchoscopy in solitary pulmonary nodules." Chest **93**(6): 1152-5.
82. Liscic, R., Pavelic, L., Barisic, B., Hajredini, A. (2001). "[Metastasis of non-small cell lung cancer to the atlas]." Lijec Vjesn **123**(5-6): 126-8.
83. Lucidarme, O., Howarth, N., Finet, J., Grenier, P. (1998). "Intrapulmonary lesions: percutaneous automated biopsy with a detachable, 18-gauge, coaxial cutting needle." Radiology **207**(3): 759-65.
84. Manhire, A., Charig, M., Clelland, C., Gleeson, F., Miller, R., Moss, H., Pointon, K., Richardson, C., Sawicka, E. (2003). "Guidelines for radiologically guided lung biopsy." Thorax **58**(11): 920-36.
85. Manhire, A., Richardson, C., Gleeson, F. (2003). "Lung biopsy guidelines--for the obedience of fools and guidance of wise men." Thorax **58**(11): 913-4.
86. Marchetti, A., Buttitta, F., Merlo, G., Diella, F., Pellegrini, S., Pepe, S., Macchiarini, P., Chella, A., Angeletti, C., Callahan, R. (1993). "p53 alterations in non-small cell lung cancers correlate with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes." Cancer Res **53**(12): 2846-51.
87. Martensson, G. (1989). "Prediction of the diagnostic utility of thoracoscopy in pleural effusion." Pneumologie **43**(2): 72-5.
88. Martensson, G., Pettersson, K., Thiringer, G. (1985). "Differentiation between malignant and non-malignant pleural effusion." Eur J Respir Dis **67**(5): 326-34.
89. Martini, N. (1990). "Surgical treatment of lung cancer." Semin Oncol **17**(4 Suppl 7): 9-10.



90. Maruyama, R., Shoji, F., Okamoto, T., Miyamoto, T., Miyake, T., Nakamura, T., Ikeda, J., Asoh, H., Yamaguchi, M., Yoshino, I., Ichinose, Y. (2004). "Prognostic value of visceral pleural invasion in resected non-small cell lung cancer diagnosed by using a jet stream of saline solution." J Thorac Cardiovasc Surg **127**(6): 1587-92.
91. Mathis, G. and O. Gehmacher (1999). "Ultrasound-guided diagnostic and therapeutic interventions in peripheral pulmonary masses." Wien Klin Wochenschr **111**(6): 230-5.
92. Matsugama, H., Nakahara, R., Kitamura, T., Kondo, T., Kamiyama, Y., Mori, K., Tsuura, Y., Honjo, S., Yokoi, K. (2004). "Pleural recurrence after needle biopsy of the lung: an analysis in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer." ASCO Annual meeting. 7177
93. Matsuguma, H., Nakahara, R., Kondo, T., Kamiyama, Y., Mori, K., Yokoi, K. (2005). "Risk of pleural recurrence after needle biopsy in patients with resected early stage lung cancer." Ann Thorac Surg **80**(6): 2026-31.
94. Mazzone, P., Jain, P., Arroliga, A., Matthay, R. (2002). "Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer." Clin Chest Med **23**(1): 137-58, ix.
95. McLaren, R., Kuzu, I., Dunnill, M., Harris, A., Lane, D., Gatter, K. (1992). "The relationship of p53 immunostaining to survival in carcinoma of the lung." Br J Cancer **66**(4): 735-8.
96. Mitsudomi, T., Oyama, T., Kusano, T., Osaki, T., Nakanishi, R., Shirakusa, T. (1993). "Mutations of the p53 gene as a predictor of poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer." J Natl Cancer Inst **85**(24): 2018-23.
97. Moloo, Z., Finley, R., Lefcoe, M., Turner-Smith, L., Craig, I. (1985). "Possible spread of bronchogenic carcinoma to the chest wall after a transthoracic fine needle aspiration biopsy. A case report." Acta Cytol **29**(2): 167-9.
98. Morkve, O., Halvorsen, O., Skjaerven, R., Stangeland, L., Gulsvik, A., Laerum, O. (1993). "Prognostic significance of p53 protein expression and DNA ploidy in surgically treated non-small cell lung carcinomas." Anticancer Res **13**(3): 571-8.
99. Mountain, C. (1995). "New prognostic factors in lung cancer. Biologic prophets of cancer cell aggression." Chest **108**(1): 246-54.
100. Mountain, C. (1997). "Revisions in the International System for Staging Lung Cancer." Chest **111**(6): 1710-7.
101. Mountain, C., Greenberg, S., Fraire, A. (1991). "Tumor stage in non-small cell carcinoma of the lung." Chest **99**(5): 1258-60.

102. Muller, N., Bergin, C., Miller, R., Ostrow, D. (1986). "Seeding of malignant cells into the needle track after lung and pleural biopsy." Can Assoc Radiol J **37**(3): 192-4.
103. Murphy, J., Gleeson, F., Flower, C. (2001). "Percutaneous needle biopsy of the lung and its impact on patient management." World J Surg **25**(3): 373-9; discussion 379-80.
104. Nesbitt, J., Putnam, J., Walsh, G., Roth, J., Mountain, C. (1995). "Survival in early-stage non-small cell lung cancer." Ann Thorac Surg **60**(2): 466-72.
105. Nowack, D., Magnussen, H., Rüdiger, H. (1989). "Exposition und Disposition in der Genese des Bronchialkarzinoms." Pneumologe(43): 135-146.
106. Oikonomou, A., Matzinger, F., Seely, J., Dennie, C., Macleod, P. (2004). "Ultrathin needle (25 G) aspiration lung biopsy: diagnostic accuracy and complication rates." Eur Radiol **14**(3): 375-82.
107. Okada, M., Tsubota, N., Yoshimura, M., Miyamoto, Y., Maniwa, Y. (1999). "Role of pleural lavage cytology before resection for primary lung carcinoma." Ann Surg **229**(4): 579-84.
108. Paik, H., Lee, D.Y., Lee, H.K., Kim, S., Lee, K.B. (1994). "Chest wall implantation of carcinoma after fine needle aspiration biopsy." Yonsei Med J **35**(3): 349-54.
109. Parkin, D., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P. (2005). "Global cancer statistics, 2002." CA Cancer J Clin **55**(2): 74-108.
110. Passlick, B. (2001). "Micrometastases in non-small cell lung cancer (NSCLC)." Lung Cancer **34 Suppl 3**: S25-9.
111. Passlick, B., Kubuschok, B., Izbicki, J., Thetter, O., Pantel, K. (2000). "[Isolated tumor cells in bone marrow predicts reduced survival in lymph node-negative non-small-cell lung cancer]." Pneumologie **54**(8): 355-60.
112. Pavelic, K., Banjac, Z., Pavelic, J., Spaventi, S. (1993). "Evidence for a role of EGF receptor in the progression of human lung carcinoma." Anticancer Res **13**(4): 1133-7.
113. Postmus, P., Brambilla, E., Chansky, K., Crowley, J., Goldstraw, P., Patz, E., Yokomise, H. (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol. **2**: 686-93.
114. Pue, C. and E. Pacht (1995). "Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital." Chest **107**(2): 430-2.
115. Pujol, J., Quantin, X., Jacot, W., Boher, J., Molinier, O., Godard, P. (2003). "[Small cell lung carcinoma]." Rev Prat **53**(7): 735-42.

116. Puma, F., Urbani, M., Santoprete, S., Ricci, F., Sanguinetti, A., Vinci, D., Ottavi, P., Porcaro, G., Daddi, G. (2001). "[The role of surgery in the treatment of small cell lung cancer]." Minerva Endocrinol **26**(4): 247-53.
117. Quinlan, D., Davidson, A., Summers, C., Warden, H., Doshi, H. (1992). "Accumulation of p53 protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer." Cancer Res **52**(17): 4828-31.
118. Rami-Porta, R., Crowley, J., Goldstraw, P. (2009). "The revised TNM staging system for lung cancer." Ann Thorac Cardiovasc Surg **15**(1): 4-9.
119. Raz, D., Kim, J., Jablons, D. (2007). "Diagnosis and treatment of bronchioloalveolar carcinoma." Curr Opin Pulm Med **13**(4): 290-6.
120. Redwood, N., Beggs, D., Morgan, W. (1989). "Dissemination of tumour cells from fine needle biopsy." Thorax **44**(10): 826-7.
121. Richardson, C., Pointon, K., Manhire, A., Macfarlane, J. (2002). "Percutaneous lung biopsies: a survey of UK practice based on 5444 biopsies." Br J Radiol **75**(897): 731-5.
122. Richardson, G. and B. Johnson (1992). "Paraneoplastic syndromes in lung cancer." Curr Opin Oncol **4**(2): 323-33.
123. Rivera, M., Detterbeck, F., Mehta, A. (2003). "Diagnosis of lung cancer: the guidelines." Chest **123**(1 Suppl): 129S-136S.
124. Rivera, M. and A. Mehta (2007). "Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)." Chest **132**(3 Suppl): 131S-148S.
125. Rosell, R., Li, S., Skacel, Z., Mate, J., Maestre, J., Canela, M., Tolosa, E., Armengol, P., Barnadas, A., Ariza, A. (1993). "Prognostic impact of mutated K-ras gene in surgically resected non-small cell lung cancer patients." Oncogene **8**(9): 2407-12.
126. Roth, J. (1995). "Molecular events in lung cancer." Lung Cancer **12 Suppl 2**: S3-15.
127. Salazar, A. and J. Westcott (1993). "The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer." Clin Chest Med **14**(1): 99-110.
128. Sanchez, de Cos Escuin J., Disdier, V., Corral, P., Riesco, M., Sojo, G., Masa, J. (2004). "[Overall long-term survival in lung cancer analyzed in 610 unselected patients]." Arch Bronconeumol **40**(6): 268-74.
129. Sawabata, N. (2000). "Fine- needle aspiration cytologic technique for lung cancer has a high potential of malignant cell spread through the tract." Chest: 936-939.

130. Sawabata, N., Maeda, H., Ohta, M., Hayakawa, M. (2001). "Operable non-small cell lung cancer diagnosed by transpleural techniques : do they affect relapse and prognosis?" Chest **120**(5): 1595-8.
131. Schalhorn, A., Huber, R., Petersen, V. (2003). Chemotherapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums: 90-100.
132. Schütte, W. and T. Blankenburg (2005). Diagnostische und therapeutische Konzepte bei Patienten mit Bronchialkarzinom und malignem Pleuramesotheliom. 2. Auflage, UNI- MED Verlag AG, Bremen: 15-47.
133. Schweisfurth, H., Marquaß, H., Günther, J., Köhler, S. (2006). "Indikationen, diagnostische und therapeutische Maßnahmen der Bronchoskopie." Der Pneumologe: 194-248.
134. Scisca, C., Rizzo, M., Maisano, R., Monaco, M., Ferrari, M., Munao, S., Zavettieri, M., Bonaffini, O., Mare, M., Rossi, R., La, Torre, F. (2002). "The role of ultrasound-guided aspiration biopsy of peripheral pulmonary nodules: our experience." Anticancer Res **22**(4): 2521-3.
135. Serke, M. and N. Schonfeld (2007). "[Diagnosis and staging of lung cancer]." Dtsch Med Wochenschr **132**(21): 1165-9.
- Seyfer, A., Walsh, D., Graeber, G., Nuno, I., Eliasson, A. (1989). "Chest wall implantation of lung cancer after thin-needle aspiration biopsy." Ann Thorac Surg **48**(2): 284-6.
136. Sieneel, W., Seen-Hibler, R. Mutschler, W., Pantel, K., Passlick, P. (2003). "Tumour cells in the tumour draining vein of patients with non-small cell lung cancer: detection rate and clinical significance." Eur J Cardiothorac Surg **23**(4): 451-6.
137. Simon, G. and A. Turrisi (2007). "Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)." Chest **132**(3 Suppl): 324S-339S.
138. Simon, G. and H. Wagner (2003). "Small cell lung cancer." Chest **123**(1 Suppl): 259S-271S.
139. Sinner, W. (1979). "Pulmonary neoplasms diagnosed with transthoracic needle biopsy." Cancer **43**(4): 1533-40.
140. Sinner, W. and J. Zajicek (1976). "Implantation metastasis after percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy." Acta Radiol Diagn (Stockh) **17**(4): 473-80.
141. Sturm, W., Menze, B., Krause, J., Thriene, B. (1995). "Asbestos-related diseases and asbestos types used in the former GDR." Exp Toxicol Pathol **47**(2-3): 173-8.
142. Tan, B., Flaherty, K., Kazerooni, E., Iannettoni, M. (2003). "The solitary pulmonary nodule." Chest **123**(1 Suppl): 89S-96S.

143. Thomas, M., Baumann, M., Deppermann, M., Freitag, L., Gatzemeier, U., Huber, R., Passlick, B., Serke, M., Ukena, D. (2002). “[Recommendations on the therapy of bronchial carcinoma].” Pneumologie **56**(2): 113-31.
144. Toloza, E., Roth, J., Swisher, S. (2000). “Molecular events in bronchogenic carcinoma and their implications for therapy.” Semin Surg Oncol **18**(2): 91-9.
145. Tomaszefski, J., Connors, A., Rosenthal, E., Hsiue, I. (1990). “Peripheral vs central squamous cell carcinoma of the lung. A comparison of clinical features, histopathology, and survival.” Arch Pathol Lab Med **114**(5): 468-74.
146. Travis, W. (2002). “Pathology of lung cancer.” Clinics in Chest Medicine **23**(1): 65-81.
147. Travis, W., Colby, T., Corrin, B., Shimosato, Y., Brambilla, E. (1999). Histological typing of lung and pleural tumors. New York, Springer.
148. Vallieres, E., Shepherd, F., Crowley, J., Van Houtte, P., Postmus, P., Carney, D., Chansky, K., Shaikh, Z., Goldstraw, P. (2009). “The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer.” J Thorac Oncol **4**(9): 1049-59.
149. Veale, D., Kerr, N., Gibson, G., Kelly, P., Harris, A. (1993). “The relationship of quantitative epidermal growth factor receptor expression in non-small cell lung cancer to long term survival.” Br J Cancer **68**(1): 162-5.
150. Volm, M., W. Rittgen, Drings, P. (1998). “Prognostic value of ERBB-1, VEGF, cyclin A, FOS, JUN and MYC in patients with squamous cell lung carcinomas.” Br J Cancer **77**(4): 663-9.
151. Voravud, N., Shin, D., Dekmezian, R., Dimery, I., Lee, J., Hong, W. (1992). “Implantation metastasis of carcinoma after percutaneous fine-needle aspiration biopsy.” Chest **102**(1): 313-5.
152. Westcott, J. (1988). “Percutaneous transthoracic needle biopsy.” Radiology **169**(3): 593-601.
153. Westcott, J., Rao, N., Colley, D. (1997). “Transthoracic needle biopsy of small pulmonary nodules.” Radiology **202**(1): 97-103.
154. Wiethage, T., Junker, K., Johnen, G., Krismann, M., Muller, K. (2000). “[Pathology and molecular biology of lung cancer].” Pathologe **21**(6): 404-23.
155. Wiethage, T., Voss, B., Muller, K. (1994). “[Oncogenes and tumor suppressor genes in the pathogenesis of lung tumors].” Pathologe **15**(6): 321-30.
156. Wisnivesky, J., Henschke, C., Yankelevitz, D. (2006). “Diagnostic percutaneous transthoracic needle biopsy does not affect survival in stage I lung cancer.” Am J Respir Crit Care Med **174**(6): 684-8.

157. Wittekind C., Meyer, H.-J., Bootz, F. (2002). "TNM- Klassifikation maligner Tumoren." Springer, Berlin.(6. Auflage): 295.
158. Wojtas, G., Jahnz-Rozyk, K., Plusa, T., Hussein, N. (2001). "[Frequency of complications after transthoracic fine-needle biopsy of lung tumors]." Pol Merkur Lekarski **11**(64): 314-9.
159. Wolinsky, H. and M. Lischner (1969). "Needle track implantation of tumor after percutaneous lung biopsy." Ann Intern Med **71**(2): 359-62.
160. Yang, P., Chang, D., Yu, C., Lee, Y., Kuo, S., Luh, K. (1992). "Ultrasound guided percutaneous cutting biopsy for the diagnosis of pulmonary consolidations of unknown aetiology." Thorax **47**(6): 457-60.
161. Yoder, L. (2006). "An overview of lung cancer symptoms, pathophysiology, and treatment." Medsurg Nurs **15**(4): 231-4.
162. Yoshikawa, T., Yoshida, J., Nishimura, M., Yokose, T., Nishiwaki, Y., Nagai, K. (2000). "Lung cancer implantation in the chest wall following percutaneous fine needle aspiration biopsy." Jpn J Clin Oncol **30**(10): 450-2.
163. Yuan, A., Yang, P., Chang, D., Yu, C., Lee, Y., Kuo, S., Luh, K. (1992). "Ultrasound-guided aspiration biopsy of small peripheral pulmonary nodules." Chest **101**(4): 926-30.
164. Zeeb, H. and F. Shannoun (2009). "UK Government policy announcement on EMFs ICNIRP consultation on new ELF exposure guidelines Basic Safety Standards Launch of new WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective [In Process Citation]." J Radiol Prot **29**(4): 545-8.

## 7. Abkürzungsverzeichnis:

AAH:	atypische adenomatöse Hyperplasie
ACO:	Adriamycin- Cyclophosphamid- Vincristin (Oncovin)
ACTH:	Adrenocorticotropes Hormon
Abb.:	Abbildung
bzgl.:	bezüglich
bzw.:	beziehungsweise
ca.:	circa; etwa
CEV:	Carboplatin- Etoposid- Vincristin
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease; chronisch obstruktive Lungenkrankheit)
CT:	Computertomographie
DIPNECH:	diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia; diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Hyperplasie
ED:	extensive disease
EGF:	epidermal growth factor
EGFR:	epidermal growth factor receptor
EKG:	Elektrokardiographie
engl.:	englisch
et al.:	lat. et alii (m); et aliae (f); et alia (n): „und Andere“
etc. :	lat. et cetera: „und so weiter“
5- FU:	5- Fluorouracil
G:	Gauge; Dicke (Maßeinheit)
Gy:	Gray (SI- Einheit für Energiedosis)

HE:	Hämatoxylin- Eosin- Färbung
i.v.:	intravenös
LD:	limited extensive
LK:	Lymphknoten
MRT:	Magnetresonanztomographie
NSCLC:	non small cell lung cancer
o.g.:	oben genannte
OR:	odds ratio
PE:	Probeexcision
PET:	Positronenemissionstomographie
pFNP:	perthorakale Feinnadelpunktion
PTLB:	perkutane transthorakale Lungenbiopsie
SCLC:	small cell lung cancer
Tab.:	Tabelle
TGF- $\alpha$ :	transforming growth factor- alpha
TNM:	TNM- Tumorklassifikation: T= Tumor; N= Nodes= Lymphknoten; M= Metastasen
UICC:	Union for international cancer control
VLD:	very limited disease
vs.:	versus
WHO:	World health organization
Z.n.:	Zustand nach



## **8. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn PD Dr. Dr. med. R. Schück und Herrn Prof. Dr. med. J. Schreiber für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, Möglichkeit der Durchführung der Arbeit am Städtischen Klinikum Dessau sowie für die Betreuung meiner Arbeit.

Herrn OA Dr. med. T. Schulze für die intensive Unterstützung, hilfreichen Tipps und wiederholtes Korrekturlesen.

Meinem Mann, meinen Eltern sowie meinem Bruder, die mir immer wieder Antrieb und Mut gaben und mir mit ihren Ratschlägen zur Seite standen.

## 9. Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Kordula Hunger, geb. Koch  
 Geburtsdatum: 15.02.1979  
 Geburtsort: Halle/ Saale  
 Staatsangehörigkeit: Deutsch  
 Eltern: Karl- Heinz Koch, Jurist  
 Christine Koch, Physiker  
 Geschwister: Karl Leopold Koch, Medizinstudent  
 Familienstand: verheiratet mit Dr. Jörg Hunger, Internist;  
 2 Kinder: Karl Justus Hunger, Gregor Wilhelm Hunger

### Schulbildung:

1985-1988 Polytechnische Oberschule Klement-Gottwald in Dessau  
 1988-1990 Sophie-Nagel-Schule in Dessau  
 1990-1997 Liborius-Gymnasium in Dessau mit Abitur, Prädikat „gut“

### Hochschulbildung:

1997-2003 Studium der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg

10/2002- 10/2003 Praktisches Jahr

1. Trimester: Klinik für Innere Medizin des Städtischen Klinikums Dessau
2. Trimester: Klinik für Chirurgie des Städtischen Klinikums Dessau
3. Trimester: Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Städtischen Klinikums Dessau

11/2003 3. Staatsexamen, Prädikat „gut“

02/2004- 09/2004 AIP im Diakonissenkrankenhaus Dessau, Klinik für Chirurgie

10/2004- dato Assistenzärztin am Städtischen Klinikum Dessau, Klinik für Chirurgie

09/2006- 02/2007 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin i.R. der Weiterbildungsordnung für den Facharzt für Allgemeine Chirurgie

03/2007- 12/2008 Schwangerschaft (Beschäftigungsverbot) und Elternzeit

01/2009- 01/2010 Assistenzärztin in der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie am Städtischen Klinikum Dessau i.R. der Weiterbildungsordnung für den Facharzt für Allgemeine Chirurgie

09/2010- 05/2011 Schwangerschaft  
(Beschäftigungsverbot), derzeit im Mutterschutz;  
Elternzeit beginnt am 14.07.2011