

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für thorakale Endoskopie und Thoraxchirurgie
Ruhrlandklinik-Westdeutsches Lungenzentrum

**Charakterisierung histologischer Wachstumsmuster pulmonaler Metastasen und
deren Assoziation mit dem Auftreten von intrapulmonalen Lokalrezidiven.
Auswertung an 100 prospektiv erfassten Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Ilias (Elias) Arfanis
aus Thessaloniki, Griechenland
2022

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/78443

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20230710-144905-0

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. St. Welter
2. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Kammler

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2023

Wissenschaftliche Beiträge - im Zusammenhang mit der vorliegenden Dissertationsschrift

Originalarbeiten:

Welter, S., Arfanis, E., Christoph, D., Hager, T., Roesel, C., Aigner, C., Weinreich, G., and Theegarten, D. (2017). Growth patterns of pulmonary metastases: should we adjust resection techniques to primary histology and size? *Eur J Cardiothorac Surg* 52, 39–46.

Die Publikation ist im Literaturverzeichnis zitiert.

Vorträge:

Elias Arfanis, Prof. Dr. Stamatis, Dr. Welter, Dr. Theegarten. Sind Lungenmetastasen alle gleich? Evaluation mikroskopischer Ausbreitungsmuster am Beispiel von 72 prospektiv erfassten Patienten. 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, 28.09.2012, Karlsruhe.

Teile dieser Dissertation wurden als freier Vortrag auf der 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie am 28.09.2012 in Karlsruhe präsentiert.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	7
1.1 Chirurgie von pulmonalen Metastasen.....	8
1.1.1 Parenchymsparendes Operieren und anatomische Resektionen	8
1.1.2 Prognose nach Lungenmetastasen-Resektion	9
1.1.3 Rezidiv-Metastasen	9
1.2 Zielsetzung	10
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 Patientenkollektiv	13
2.2 Operatives Vorgehen.....	13
2.3 Studienprotokoll	14
2.4 Statistische Analyse.....	22
3 ERGEBNISSE.....	23
3.1 Patienten und Operationen	23
3.2 Häufigkeit der histopathologischen Wachstumsmuster	26
3.3 Lymphknotenbefall	30
3.4 Regression	30
3.5 Lokalrezidiv und Risikofaktoren.....	31
3.6 Prognostische Faktoren nach histomorphologischen und klinischen Kriterien	34
3.7 Überlebensdaten nach der Erstdiagnose des Primärtumors (ED)	38
3.7.1 Überleben des Studienkollektivs nach Erstdiagnose des Primärtumors (ED) .	38

3.7.2	Überleben nach Primärtumor-Entfernung	39
3.7.3	Überleben nach pulmonalem Lokalrezidiv	40
3.7.4	Überleben nach Pleurainfiltration	41
3.7.5	Überleben nach Anzahl der Operationen	42
3.8	Überlebensdaten nach der ersten pulmonalen Metastasektomie (PM)	43
3.8.1	Überleben des Studienkollektivs nach PM.....	43
3.8.2	Überleben nach PM abhängig von der Primärtumor-Histologie.....	44
3.8.3	Überleben nach pulmonalem Lokalrezidiv	45
3.8.4	Überleben mit histologisch vorliegenden intrapulmonalen Satellitenherden...	46
3.8.5	Überleben nach Anzahl der Operationen	47
3.8.6	Überleben nach Lymphknotenbefall	48
4	DISKUSSION	49
4.1	Hauptbefunde	49
4.2	Vergleich mit der Literatur.....	50
4.3	Stärken und Limitationen	54
4.4	Schlussfolgerung und Empfehlungen.....	54
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	56
6	LITERATURVERZEICHNIS	57
7	ANHANG	62
7.1	Abkürzungsverzeichnis	62
7.2	Abbildungsverzeichnis	63

7.3	Tabellenverzeichnis.....	64
8	DANKSAGUNG.....	65
9	LEBENS LAUF	66

1 EINLEITUNG

Die operative Entfernung pulmonaler Metastasen ist mittlerweile ein etabliertes Behandlungsverfahren. Ein Meilenstein des Etablierens der pulmonalen Metastasektomie ist der Bericht des „International Registry of Lung Metastases“ (IRLM) aus dem Jahr 1997 mit der bisher größten Serie an operierten Patienten*innen. Die Ergebnisse des 1991 gegründeten IRLM zeigen an 5206 Patienten*innen nach pulmonaler Metastasektomie, dass die Resektion von Lungenmetastasen ein sicheres und potenziell kuratives Therapieverfahren ist, mit dem Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 36 % und 26 % erreicht werden können. Die bedeutsamsten Prognosefaktoren sind die Vollständigkeit der Metastasenresektion, die Metastasenzahl und die Dauer des krankheitsfreien Intervalls (Pastorino et al. 1997).

Des Weiteren ist die Primärtumor-Histologie prognostisch relevant. An 108 Fällen konnten Bezzi et al. (2003) zeigen, dass Karzinome (Mamma-, Kolon-, Schilddrüsen- und Urothel-Karzinome) mit einem statistisch signifikant besseren Überleben einhergehen als Sarkome. Weiterhin ist bekannt, dass ein intrathorakaler Lymphknotenbefall abhängig von der Histologie des Primärtumors unterschiedlich häufig auftritt. Dies dient als Hinweis auf ein unterschiedliches biologisches Verhalten der Tumoren im Lungengewebe (Veronesi et al. 2007).

Die Lunge ist aus epidemiologischer Sicht eines der am häufigsten von Metastasierungen durch epitheliale sowie nicht epitheliale Primärtumore betroffenen Organe. Durchschnittlich entwickeln sich bei 25–30 % aller Patienten*innen mit einem diagnostizierten, extrapulmonalen Tumor im Verlauf der Erkrankung Lungenfiliae (Davidson et al. 2001). In Abhängigkeit von der Entität des primären Malignoms treten Metastasierungen in der Lunge mit unterschiedlichen Häufigkeiten auf (Weiss 2008). Wiederum 15–25 % der Betroffenen mit Lungenmetastasen weisen diese sekundären Neoplasien ausschließlich und meist in Form multiple vorkommender Rundherde in der Lunge auf (isolierte Lungenmetastasierung). Im Allgemeinen gelten metastatische Neoplasien noch vor einem primär pulmonalen Karzinom als die häufigste maligne Tumormanifestation der Lunge (Dail 2008; Strohkamp et al. 2015).

Die pulmonale Metastasektomie ist neben den operativen Resektionen für Lungenkrebs die häufigste Operationsindikation in thoraxchirurgischen Abteilungen. Sie repräsentiert 15–

50 % der Operationen in europäischen thoraxchirurgischen Abteilungen (Treasure et al. 2014).

1.1 Chirurgie von pulmonalen Metastasen

1.1.1 Parenchymsparendes Operieren und anatomische Resektionen

Da Lungenmetastasen häufig in der Peripherie des Lungenparenchyms und subpleural lokalisiert sind, ist eine parenchymsparende („atypische“) Keilresektion des Tumors unter Mitnahme eines tumorfreien Lungengewebesaumes in den meisten Fällen möglich. Diese Technik erlaubt es auch, multiple Lungenmetastasen zu reseziieren.

Sollten mehrere Lungenmetastasen in einem Lungenabschnitt zu finden sein oder eine Metastase groß sein (≥ 3 cm), kann auch eine anatomische Subsegment-, eine Segmentresektion oder eine Lobektomie durchgeführt werden. Bei zentraler Lage der pulmonalen Metastasen ist in seltenen Fällen eine ausgedehnte Resektion bis hin zur Pneumonektomie notwendig (Spaggiari et al. 1998).

Eine anatomische Resektion im Sinne einer Lobektomie bringt keinen generellen Überlebensvorteil und sollte daher vermieden werden (Mineo et al. 2001). Gegensätzliche Ergebnisse fanden sich im spanischen Register für pulmonale Metastasektomie bei Patienten*innen mit kolorektalem Karzinom. Bei gut selektierten Patienten*innen führten anatomische Resektionen verglichen mit atypischen Resektionen zu besserem krankheitsspezifischem und krankheitsfreiem Überleben (Hernandez et al. 2016). Eine Segmentresektion hatte eine niedrigere Rate an intrapulmonalen Lokalrezidiven als atypische Resektionen bei Patienten*innen mit einem pulmonal metastasiertem kolorektalen Karzinom (Shiono et al. 2017).

Obwohl erweiterte Resektionen wie Lobektomie, Bilobektomie, Manschettenresektion und Pneumonektomie die Heilungschancen nach Metastasektomie nicht erhöhen, sind sie in vereinzelt Fällen erforderlich, um zentral lokalisierte Metastasen komplett zu entfernen. Durch diese erweiterten Resektionen kann einigen hoch selektierten Patienten*innen die beste Therapieoption im individuellen Konzept angeboten werden und das Langzeitüberleben kann verlängert werden (Putnam et al. 1993).

Die Indikation zur Lungenmetastasen-Chirurgie sollte unter kurativer Zielsetzung in einem interdisziplinären Tumorboard individuell entschieden werden. Sind keine sinnvollen Behandlungsalternativen vorhanden, so kann im Einzelfall auch bei ungünstigen Prognosefaktoren, wie zum Beispiel einer synchronen Metastasierung, die Indikation zur

Metastasektomie gestellt werden (Pfannschmidt et al. 2012). Für manche Patienten*innen ist die pulmonale Metastasektomie die einzige kurative Behandlungsoption (Erhunmwunsee et al. 2016).

1.1.2 Prognose nach Lungenmetastasen-Resektion

Das IRLM hat 5206 Fälle aus 18 Kliniken in Europa, USA und Kanada retrospektiv ausgewertet und dabei Fünf-, Zehn- und 15-Jahres-Überlebensraten nach vollständiger pulmonaler Metastasektomie von 36 %, 26 % und 22 % ermittelt. Es gab einen großen Unterschied im Fünf-Jahres-Überleben, der mit der Primärtumor-Histologie zusammenhängt: 68 % für Keimzelltumore, 37 % für epitheliale Tumore, 31 % für Sarkome und 21 % für Melanome (Pastorino et al. 1997).

Die Letalität für Lungenmetastasen-Resektionen wird mit weniger als 1 % angegeben (Stamatis 2005). 2003 zeigte Bezzi bei 108 Patienten*innen mit Zustand nach Lungenmetastasen-Resektion eine Morbidität von 2,78 % und eine Letalität von 1,85 % (Bezzi et al. 2003). Unabhängig vom Primärtumor liegt derzeit die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Patienten*innen mit Resektion einer Lungenmetastase zwischen 26 % und 53 % (Stier, Heidecke et al. 2004). Da die Prognose ohne eine Operation vom Ansprechen einer Systemtherapie sowie anderen Faktoren abhängt und der Nutzen einer Operation bisher in keiner prospektiv randomisierten Studie überprüft wurde, muss die Indikation zur Metastasektomie individuell gestellt werden.

Verschiedene Untersuchungen haben bei selektierten Patienten*innen Fünf-Jahres-Überlebensraten für verschiedene Primärtumore von 30–50 % nachgewiesen, die jeglichen anderen Behandlungsverfahren bei Weitem überlegen sind (Hornbech et al. 2011).

1.1.3 Rezidiv-Metastasen

Rezidiv-Metastasen nach pulmonaler Metastasektomie sind nicht selten. Laut dem „International Registry of Lung Metastases“ entwickelten 53 % der Patienten*innen, die eine komplette Entfernung ihrer Lungenmetastasen hatten, Rezidiv-Metastasen (intra- und extrathorakal). 66 % der Patienten*innen mit Sarkom haben Rezidiv-Metastasen intrathorakal (singuläre oder multiple) entwickelt. Das Fünf-Jahres-Überleben betrug für alle nach zweiter Metastasektomie 44 % (Pastorino et al. 1997).

Zahlreiche Studien haben den Einfluss der Rezidiv-Metastasen und der Re-Metastasektomien auf das Langzeitüberleben analysiert und haben die o. g. Ergebnisse

bestätigt. Re-Metastasektomien werden überwiegend bei Kolonkarzinom-Metastasen und Sarkom-Metastasen durchgeführt. Rezidiv-Metastasen können mit potenziell kurativer Absicht mit niedriger Morbidität und Mortalität operiert werden. Es wurde über Fünf-Jahres-Überlebensraten von 29–54 % berichtet (Kim et al. 2010; Migliore et al. 2010; Park et al. 2010; Welter et al. 2007).

Die vollständige (R0-)Resektion, die Zahl der Rezidivherde und das krankheitsfreie Intervall zwischen den Metastasektomien (rezidivfreies Intervall) beeinflussen signifikant das Langzeitüberleben (Marulli et al. 2006). Ein rezidivfreies Intervall von mehr als 40 Monaten zwischen der ersten und der zweiten Metastasektomie ist mit signifikant längerem Überleben assoziiert. Allerdings ist ein rezidivfreies Intervall von weniger als sechs Monaten zwischen der ersten und zweiten Metastasektomie negativ für die Prognose und sollte die Bereitschaft zum Operieren einschränken (Kandioler et al. 1998). Es gibt keine Evidenz, dass ein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen ipsilateral und kontralateral entstehenden Rezidiv-Metastasen besteht (Migliore et al. 2010). Jaklitsch et al. (2001) untersuchten den Wert der sequenziellen Rezidiv-Eingriffe in der Lunge bei Metastasen von verschiedenen Primärtumoren in 54 Patienten*innen, die mehrmals metastasektomiert wurden. Für alle Tumorentitäten betrug das Fünf-Jahres-Überleben 59 % nach der zweiten Metastasektomie, 33 % für diejenigen, die dreimal operiert worden sind und 38 % für diejenigen, die viermal oder mehr operiert worden sind. Wenn die lokale Tumorkontrolle wegen unresektabler Metastasen im Thorax verloren war, erreichten nur 19 % der Patienten*innen ein Zwei-Jahres-Überleben. Die wiederholte Metastasektomie ist gerechtfertigt, solange eine lokale Tumorkontrolle im Thorax erzielt werden kann.

1.2 Zielsetzung

Im Verlauf nach pulmonaler Metastasektomie treten häufig (50–70 %) (Pastorino et al. 1997, Welter et al. 2007) Tumorrezidive auf, von denen 30–40 % die Lunge betreffen. Einige davon sind Lokalrezidive im Bereich vorausgegangener Metastasektomien. Nach einer vom Pathologen bestätigten R0-Resektion ist die Ursache am ehesten in einem zu geringen Sicherheitsabstand zu sehen.

Der notwendige Sicherheitsabstand in der Metastasen Chirurgie ist bisher unzureichend beschrieben. Für die Resektion von Lungenmetastasen gilt bisher nach empirischen Erfahrungen mit Lokalrezidiven ein Sicherheitsabstand von 5–10 mm als ausreichend (Rusch 1995). Für die Behandlung des Lungenkarzinoms wurde eine erhöhte Rate an

Lokalrezidiven nach anatomischen Segment- und atypischen Lungenresektionen beschrieben (Schuchert et al. 2009). Hier wird ein Tumorabstand von mindestens 10 mm zum parenchymalen Resektionsrand gefordert (El-Sherif et al. 2007). In der Behandlung von Lungenmetastasen konnten Higashiyama et al. (2002) zeigen, dass trotz makroskopisch und mit Sicherheitsabstand vollständig entfernter Lungenmetastasen, in der Spülzytologie des durch Klammernaht verschlossenen Resektates und der Staplermagazine in 11 % einzelne Tumorzellen nachzuweisen waren – insbesondere bei Metastasen mit über 1 cm Durchmesser. Eine positive Zytologie ging mit einer erhöhten Rate an Lokalrezidiven einher. Shiono et al. (2005) konnten an 89 Patienten*innen mit kolorektalen Lungenmetastasen zeigen, dass in 28 % Lokalrezidive an der Klammernaht aufgetreten sind. Eine Korrelation bestand dabei zwischen einer R1-Resektion und dem gehäuften Auftreten von ASFC (*aerogenous spread of floating cancer cell clusters*) am Resektatrand. Diese konnten im Abstand von 0,5–10 mm um die Metastase gefunden werden. Bei 17 von 19 Lokalrezidiven war vorher pathologisch eine R0-Resektion beschrieben worden.

Die Frage nach dem adäquaten Sicherheitsabstand in der Resektion pulmonaler Metastasen unterschiedlicher Primärtumor-Histologie ist bisher allerdings noch nicht ausreichend geklärt.

Grundsätzlich sollte jede Lungenmetastase aufgrund des Rezidivrisikos und der Reoperationen so parenchymsparend wie möglich entfernt werden – mit einem minimalen Sicherheitsabstand von 5–10 mm zum umgebenden gesunden Lungengewebe (Rusch 1995). Welter et al. (2011) haben sich mit der Frage des Sicherheitsabstandes bei Patienten*innen mit Lungenmetastasen bei kolorektalen Karzinomen beschäftigt. In ihrer Untersuchung fanden sie mittels Immunhistochemie bei 16 von 17 resezierten pulmonalen Metastasen insgesamt 205 Satellitenherde in Form von einzelnen Tumorzellen oder kleinen Zellgruppen. Die Anzahl dieser Satellitenherde hat in Abhängigkeit von Abstand und Größe der Metastase abgenommen. Sie haben einen Sicherheitsabstand von 3 mm bei kleinen Metastasen (< 2 cm) und 8–10 mm bei großen Metastasen (> 2 cm) empfohlen (Welter et al. 2011).

Die Natur eines metastatischen Tumors ist hauptsächlich durch seine Wachstumsränder erkennbar (Hirakata et al. 1993). Dies entspricht der Interaktion zwischen dem Herd und seinem umgebenden gesundem Lungengewebe (Willis 1973; Theros 1977).

Histopathologische Wachstumsmuster von Lungenmetastasen und deren Einfluss auf das Auftreten von Lokalrezidiven und auf das Langzeitüberleben wurden bereits beschrieben (Shiono et al. 2005; Welter et al. 2012).

Im Rahmen dieser Doktorarbeit soll das unterschiedliche Ausbreitungsmuster von Lungenmetastasen unterschiedlicher Primärtumoren am Übergang der Metastase zum umgebenden gesunden Lungengewebe beschrieben werden.

Des Weiteren soll das Auftreten von lokalen intrapulmonalen Rezidiven anhand von pathologischen Befunden sowie Computertomographie des Thorax erfasst und dokumentiert werden.

Zum Schluss sollen das histopathologische Ausbreitungsmuster und das Auftreten von Lokalrezidiven mit dem Gesamtüberleben sowie dem Überleben nach einer Metastasektomie korreliert werden.

Die Ergebnisse sollen als Empfehlung für notwendige Sicherheitsabstände in der Lungenmetastasen-Chirurgie in Bezug auf Primärtumor-Histologie formuliert werden.

Zusammenfassend wird ein Zusammenhang zwischen mikroskopischem Ausbreitungsmuster, Häufigkeit von Lokalrezidiven und der Prognose nach Lungenmetastasektomie gesucht.

2 MATERIAL UND METHODEN

In die Studie wurden prospektiv 100 Patienten*innen eingeschlossen, die in der Abteilung ‚Thoraxchirurgie der Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen‘, zur Lungenmetastasektomie angemeldet waren. Alle Metastasen wurden nach Schema mit Formalin aufgespritzt und histologische Schnitte wurden retrospektiv ausgewertet. Des Weiteren wurden Follow-up-Daten aller Patienten*innen gesammelt und retrospektiv ausgewertet, speziell wurde das Auftreten intrapulmonaler Metastasenrezidive mit histologischen Malignitätszeichen korreliert. Ein Ethik-Votum wurde von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Essen eingeholt.

2.1 Patientenkollektiv

Von Februar 2008 bis Januar 2012 wurden Daten von 100 Patienten*innen, die an der Ruhrlandklinik einer Lungenmetastasektomie unterzogen wurden, in einer prospektiven Datenbank erfasst. Eingeschlossen wurden 100 Patienten*innen nach kurativer Therapie eines soliden malignen Primärtumors aktuell mit radiomorphologischem Verdacht auf Metastasierung in der Lunge zum Zeitpunkt der Operation. Bei strikt anonymisierter retrospektiver Auswertung und fehlender Einflussnahme auf den Behandlungsprozess war eine individuelle Einverständniserklärung nicht erforderlich. Gesammelt wurden alle Patienten*innen, bei denen die Metastasen mit Formalinlösung aufgespritzt werden konnten. Nicht eingeschlossen wurden Fälle, bei denen die Metastase bereits im Rahmen einer Schnellschnittuntersuchung zugeschnitten worden war. Ausgeschlossen wurden Patienten*innen, bei denen sich die präoperative Verdachtsdiagnose von Lungenmetastasen in der Aufbereitung der Resektate nicht bestätigt hat.

Einschlusskriterien zur Lungenmetastasektomie waren: kontrollierter Primärtumor, technische Resektabilität, funktionelle Operabilität im Sinne einer ausreichenden kardiopulmonalen Funktion für das geplante Vorgehen, Ausschluss von extrathorakalen Metastasen zum Zeitpunkt der Operation und Fehlen von besseren Therapiealternativen.

2.2 Operatives Vorgehen

Entsprechend dem an der Klinik üblichen Vorgehen der Lungenmetastasen-Chirurgie wurde eine muskelsparende anterolaterale Thorakotomie mit systematischer Palpation der

gesamten Lunge durchgeführt. Es wurde jeder tastbare Knoten mittels Laser, Elektrokauter, Klammernahtgerät oder Klemmenresektion, je nach Präferenz des Operateurs, entfernt. Um möglichst parenchymsparend zu operieren, wurde in atypischer, d. h. nicht anatomischer Form, reseziert. Für den Fall, dass kein ausreichender Sicherheitsabstand zu zentralen Strukturen wie den großen Gefäßen oder Segmentbronchien eingehalten werden konnte, erfolgte eine anatomische Resektion als Segmentresektion oder Lobektomie.

2.3 Studienprotokoll

Von jedem Patienten wurden ein bis maximal acht Präparate mit 3,5 %iger Formaldehyd-Lösung injiziert und fixiert, sodass das Präparat nahezu die Größe von belüftetem Lungengewebe erreichte. Nach einer Inkubationszeit von mindestens acht Stunden wurden die Präparate mit Zellstoffpapier getrocknet, ausgemessen und makroskopisch beschrieben. Falls eine Klammernahtreihe vorhanden war, wurde sie mit einer Schere entfernt und ein 3 mm großer, zusätzlicher Sicherheitsabstand wurde im histopathologischen Befund ergänzt. Die Resektionsstelle wurde mit Tusche markiert und dann wurde das Präparat in 3-mm-Scheiben zugeschnitten. Der Zuschnitt wurde an der Seite des Präparats mit der dicksten Schicht des Lungengewebes, das die Metastase umgibt, begonnen. Der größte Durchmesser der Metastase und der minimale Abstand zu der Resektionsstelle wurden notiert und bis zu 6 Schnitte von einer Metastase mit Übergang des Tumors zum gesunden Lungengewebe wurden in Paraffin eingebettet. Schichten von 5 µm Gewebsdicke wurden von jedem Block geschnitten und in Haematoxylin sowie Eosin fixiert. Alle Präparate wurden zur endgültigen histopathologischen Untersuchung an das Institut für Pathologie im Universitätsklinikum Essen versandt. Die reguläre pathologische Diagnostik inklusive immunhistochemischer Analyse wurde standardmäßig durchgeführt. Nach Abschluss der pathologischen Befundung wurden alle H&E-Schnitte angefordert, die histologisch gesicherte Metastasen enthielten und retrospektiv nach einem Befundungsschema mikroskopisch kategorisiert (Welter et al. 2011). Dabei wurde der Übergangsbereich von Metastase zum gesunden Lungengewebe beurteilt und Regressionszonen innerhalb der Metastase wie Nekrose oder Vernarbung wurden notiert. Die Klassifikation von Wachstumsmustern beinhaltet die subjektive Einschätzung einer glatten oder unscharf begrenzten Metastasenoberfläche und das Vorhandensein von Ausbreitungsmerkmalen:

- Fibröse Pseudokapsel: komprimiertes und fibrosiertes Lungengewebe um den Tumor herum, das nicht sicher infiltriert ist

- Infiltration der Pleura: Infiltration und Destruktion der Pleura visceralis durch den Tumor
- Infiltration der Blutgefäße: komplette Destruktion der Gefäßwand mit kompletter oder partieller Obstruktion des Lumens
- Lymphangische Ausbreitung: komplette oder partielle Destruktion des Lymphgefäßes oder Obstruktion des Lumens, gesehen in der H&E-Färbung oder bei der Immunhistochemie
- Perivaskuläres/peribronchiales/intrabronchiales Wachstum: Ausbreitung von Tumorgewebe entlang von Gefäßen und Bronchien oder in die Bronchien
- Interstitielle Ausbreitung: fingerförmiges Wachstum in den Alveolarwänden über die Oberfläche der eigentlichen Metastase hinaus
- Tumorsatelliten: Tumorzellcluster im alveolären Gewebe ohne direkten Kontakt, aber in der Umgebung der Metastase
- ASFC (aerogenous spread of floating cancer cell clusters): frei flottierende Tumorzellcluster intraalveolär ohne Kontakt zur Metastasenoberfläche
- Mikroskopisch vollständige Resektion (R0): resezierte Metastase, die von mindestens einer Schicht intakter Alveolen umgeben ist
- R1: resezierte Metastase, deren Rand nicht von Lungen- oder Pleuragewebe bedeckt ist
- glatte Oberfläche: eine mikroskopisch scharf begrenzte Metastasenoberfläche mit homogener, gleichmäßiger, regelmäßiger und kontinuierlicher Kontur

(Shiono et al. 2005; Welter et al. 2011; Welter et al. 2012; Welter et al. 2017).

Abbildung 1: Pseudokapsel (Nierenzell-Ca 2x)

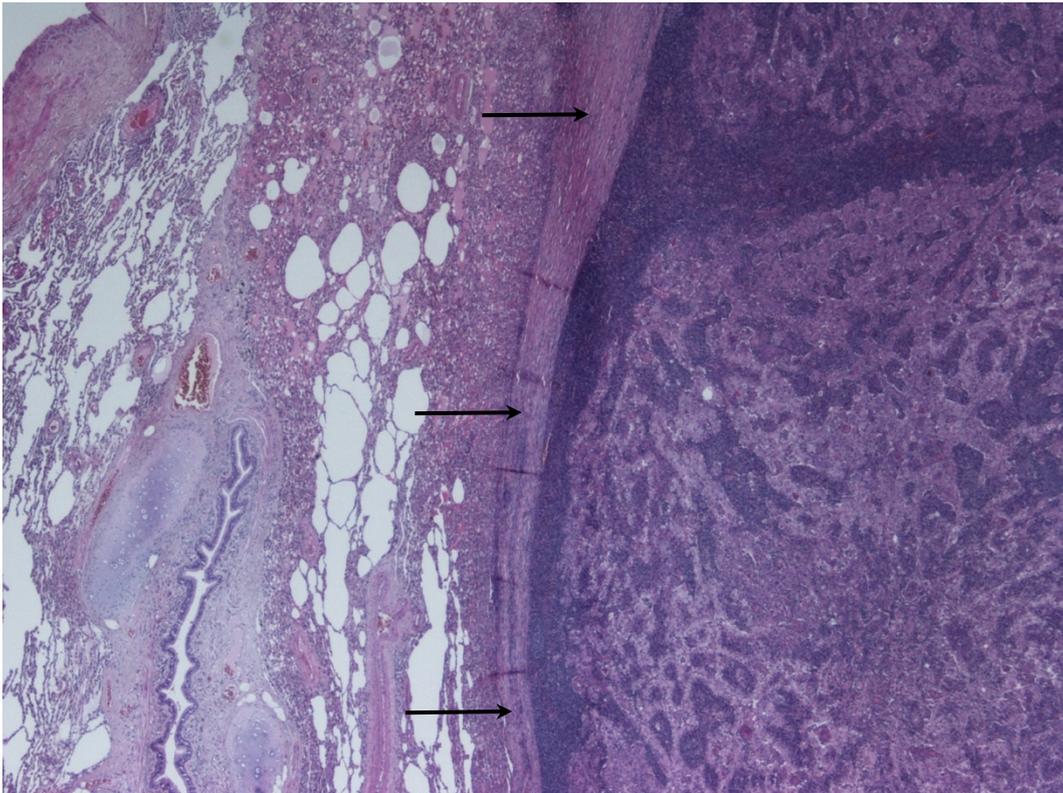


Abbildung 2: Pleurainfiltration (Fibrosarkom 2x)

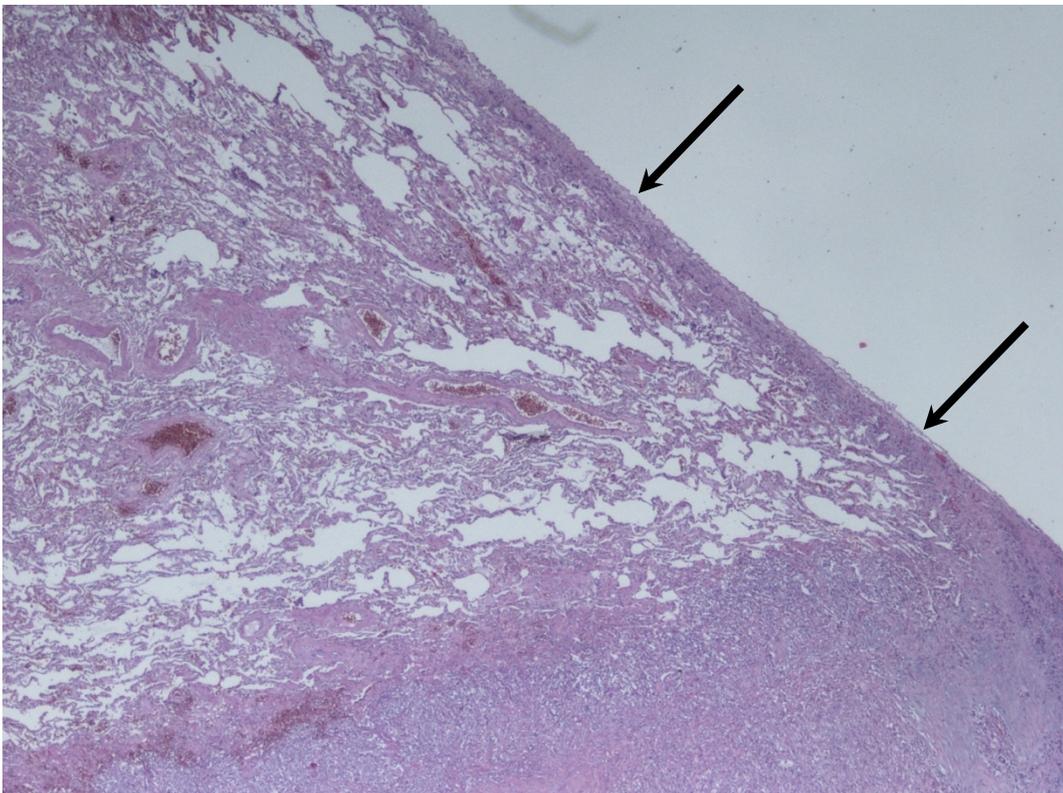


Abbildung 3: Pleurainfiltration (Leiomyosarkom 2x)

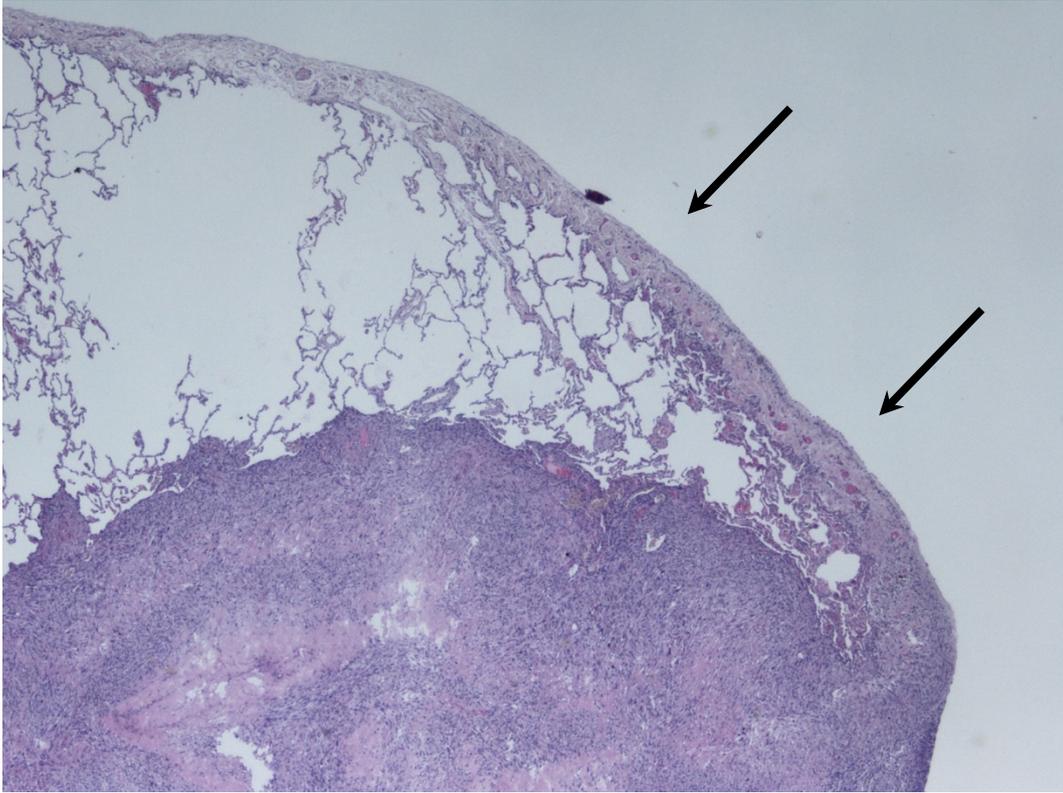


Abbildung 4: Interstitielle Ausbreitung (Leiomyosarkom 4x)

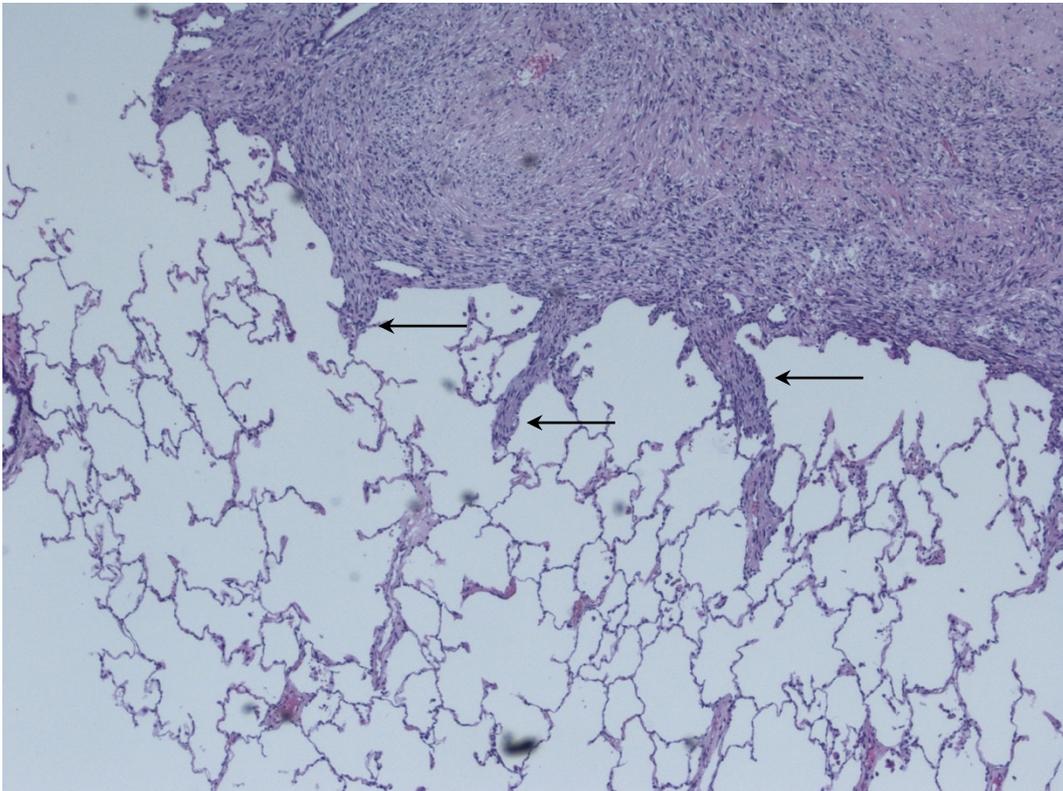


Abbildung 5: Interstitielle Ausbreitung (rote Pfeile) und Pleurainfiltration (blauer Pfeil)
(Leiomyosarkom 2x)

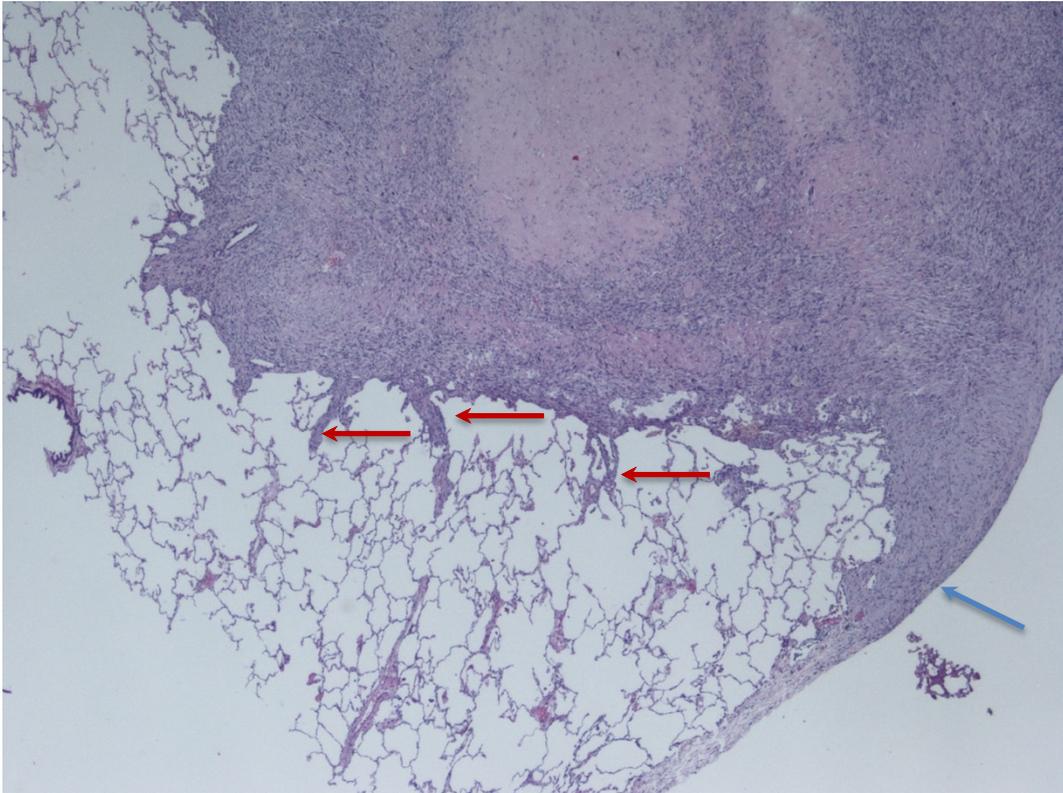


Abbildung 6: Aerogenous spread of floating cancer cell clusters (ASFC) (Kolon-Ca 4x)

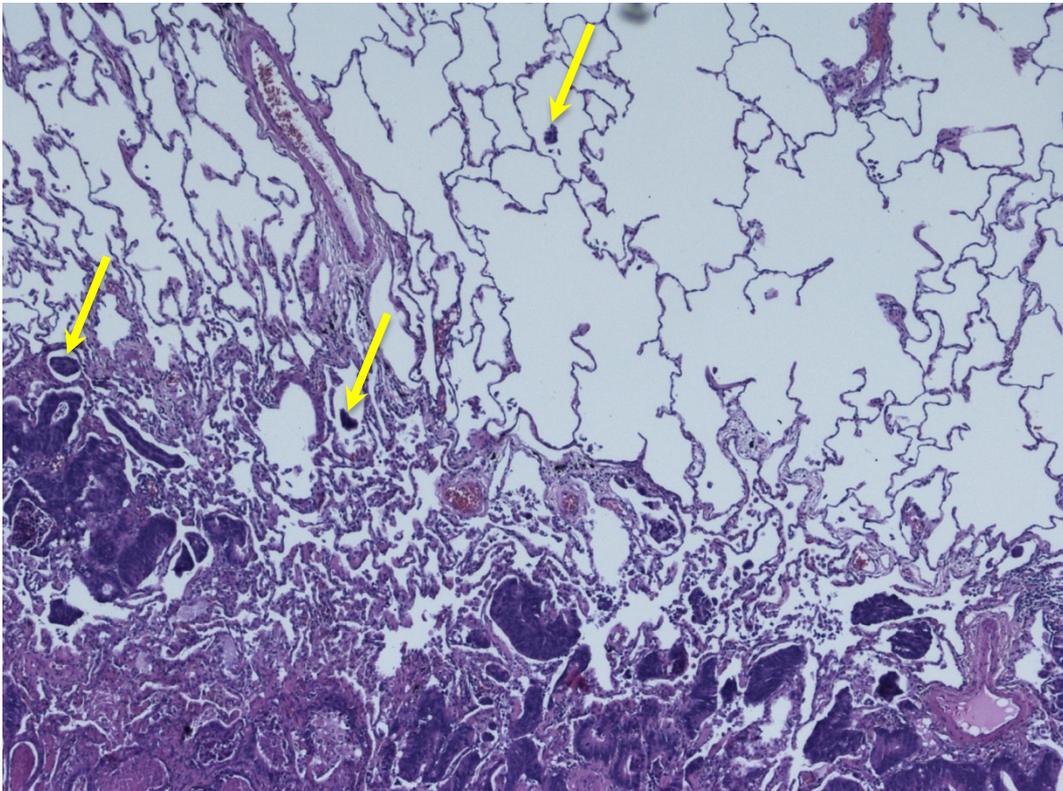


Abbildung 7: Satellitenherde (roter Pfeil) und perivaskuläres Wachstum (blauer Pfeil)
(Ewing-Sarkom 2x)

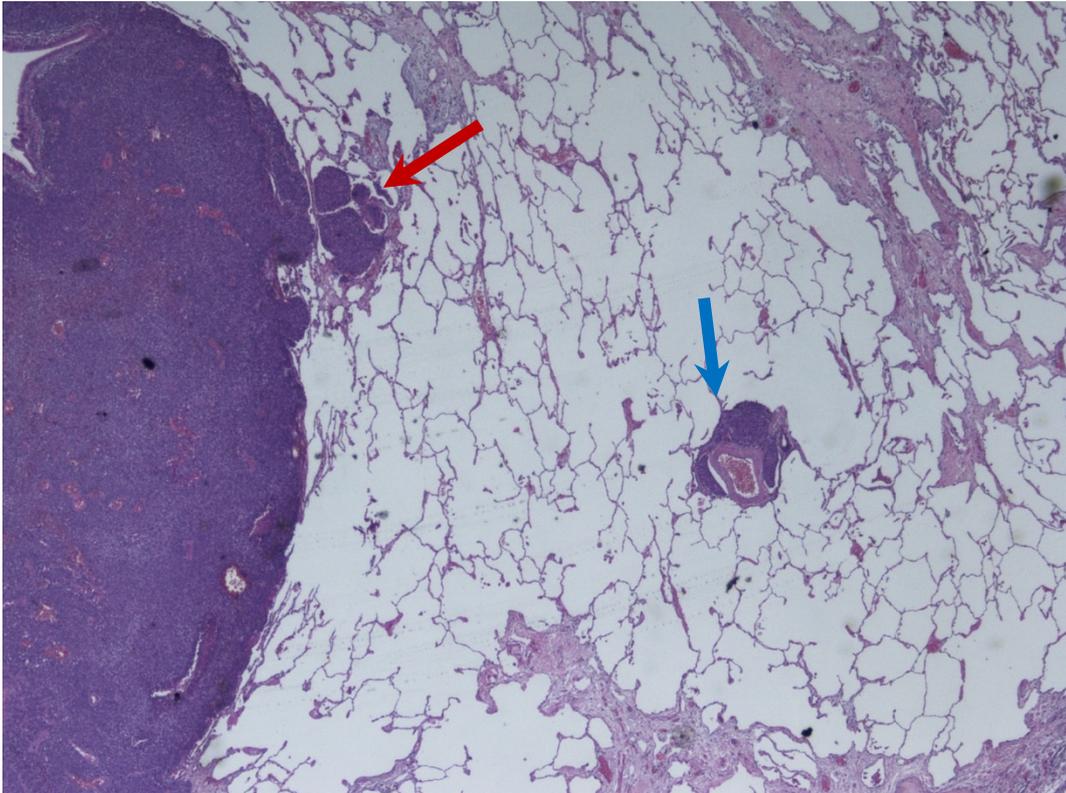
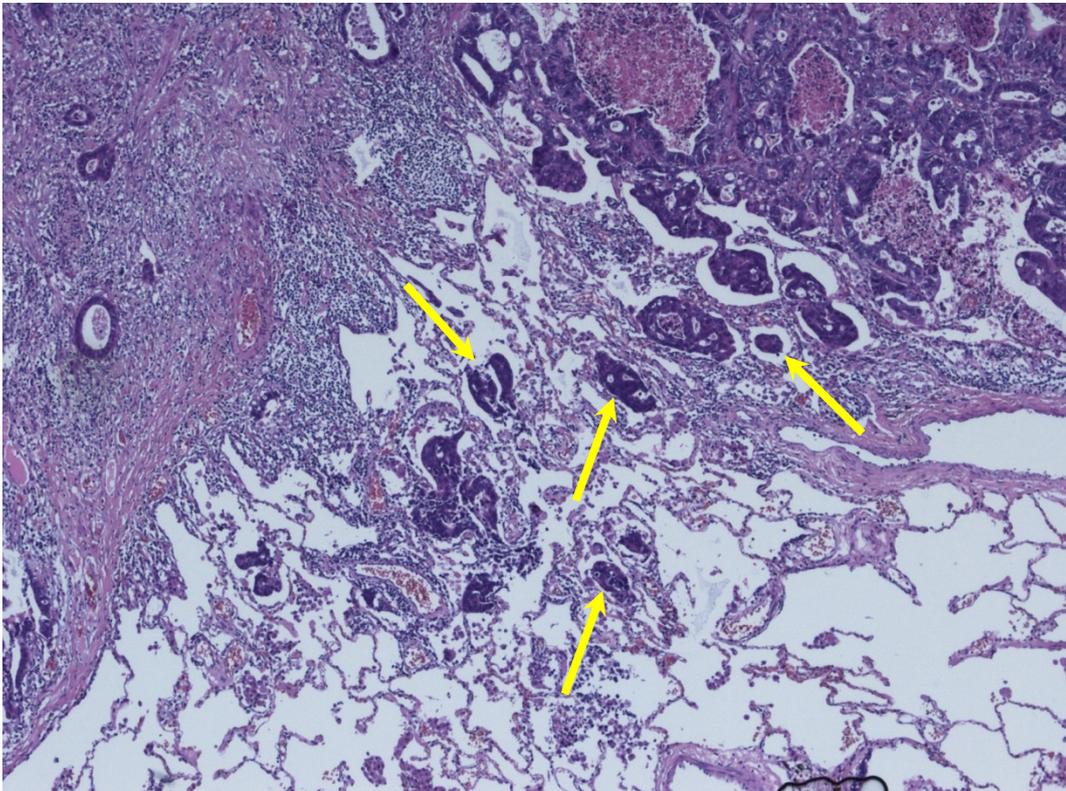


Abbildung 8: ASFC (Kolon-Ca 2x)



Follow-up-Daten wurden zunächst aus den Krankenunterlagen der Klinik entnommen. Fehlende Daten wurden von den einweisenden Onkologen, Lungenfachärzten oder Hausärzten, Meldeämtern sowie durch direkten Kontakt zum Patienten oder ihren Angehörigen gesammelt. Erfasst wurden das Datum der Erstdiagnose des Primärtumors, die erste pulmonale Metastasektomie, das Sterbedatum und die Todesursache in Bezug auf die Tumorerkrankung. Ein pulmonales Metastasenrezidiv wurde unterschieden in Lokalrezidiv (Resektionsstelle) und neu aufgetretene Metastase. Dafür wurden alle Follow-up-Computertomographien, soweit verfügbar, durchgesehen.

Ein lokales intrapulmonales Metastasenrezidiv wurde als eine radiomorphologisch im CT-Thorax oder histologisch gesicherte Metastase im gleichen Segment entlang der ehemaligen Resektionsstelle der vorher entfernten Metastase definiert. Dafür musste als Kriterium eine Bindegewebsnarbe oder eine Metallklammernreihe im Parenchym, die intraoperative Beschreibung eines Lokalrezidivs oder die mikroskopische Beschreibung von Narbengewebe, Verdickung der Pleura visceralis oberhalb der Metastase oder Metallklammern im Resektat gegeben sein.

Abbildung 9: Lokalrezidiv einer CRC-Metastase an der Klammernaht

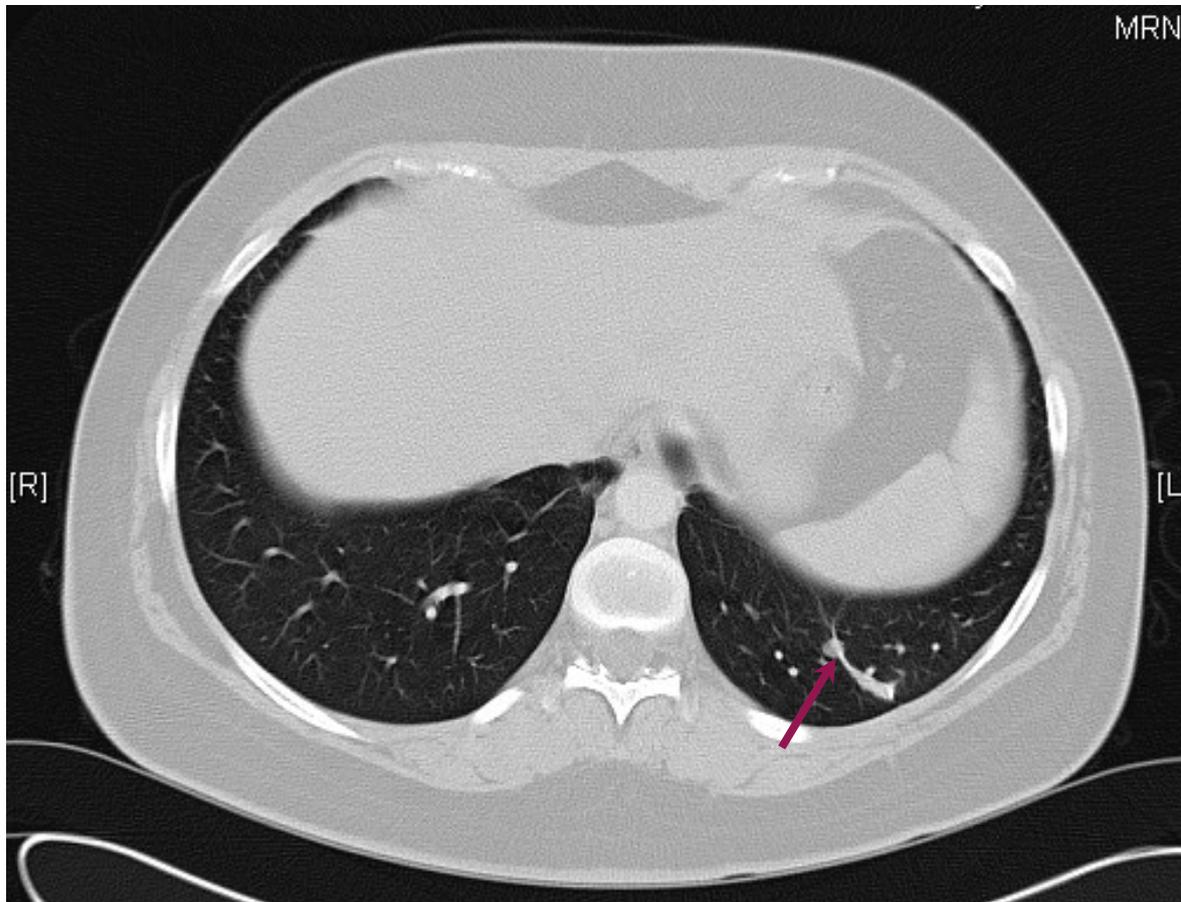


Abbildung 10: Lokalrezidiv einer Sarkom-Metastase in der Resektionsnarbe

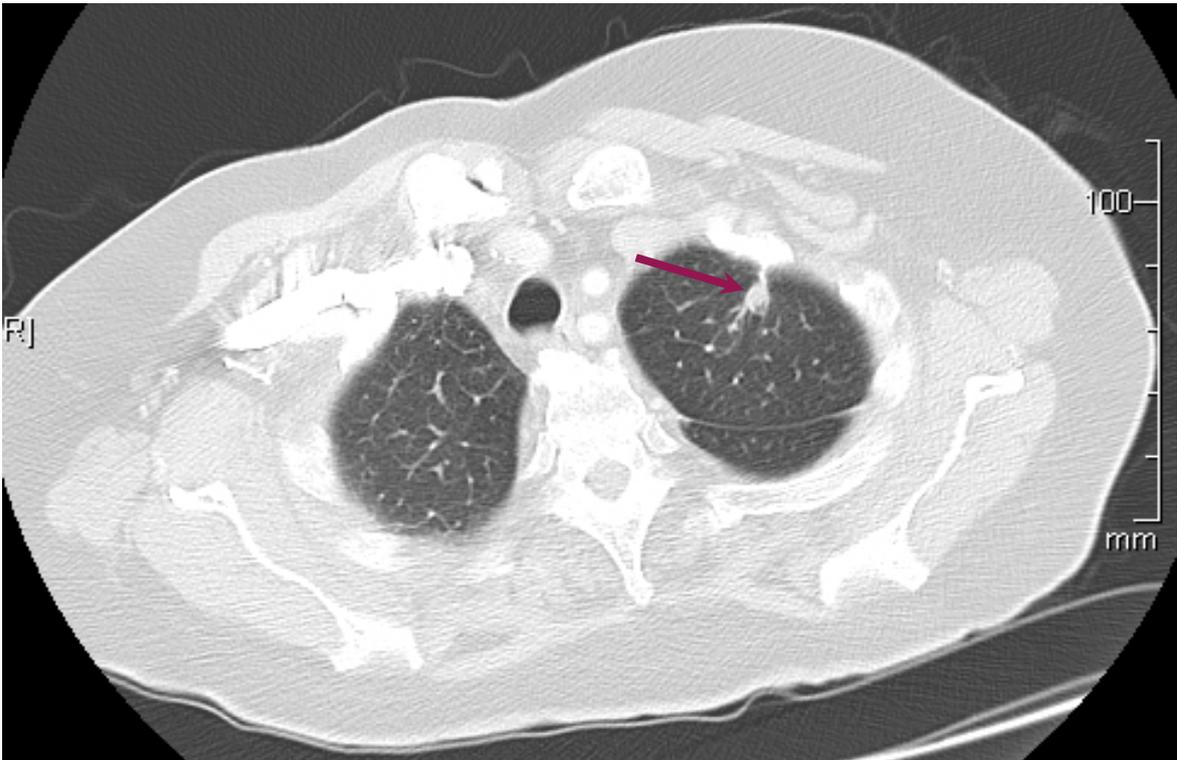
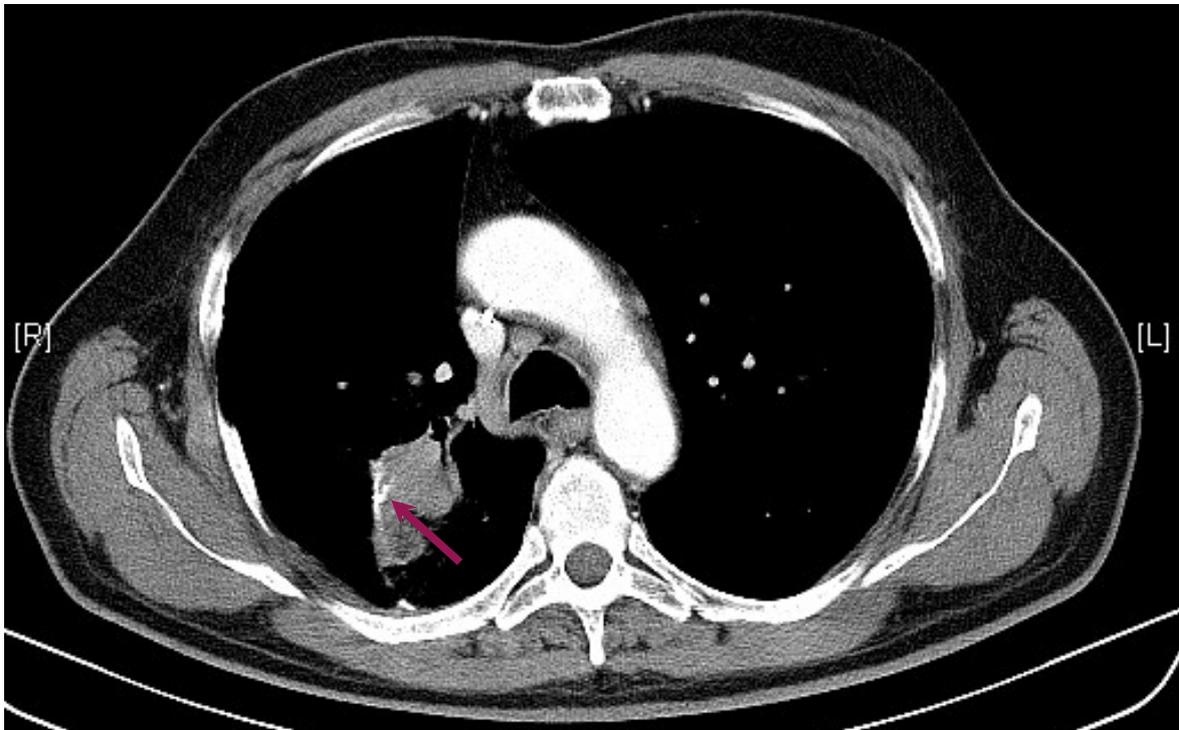


Abbildung 11: Lokalrezidiv einer Sarkom-Metastase an der Klammernaht (Pfeil)



Abbildung 12: Lokalrezidiv einer CRC-Metastase an der Klammernaht nach vorausgegangener anatomischer Segment-2-Resektion



2.4 Statistische Analyse

In der vorliegenden Arbeit werden die gesammelten Daten ausgewertet und die Ergebnisse sowohl deskriptiv als auch graphisch dargestellt. Kontinuierliche Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung und kategoriale Werte als Prozentangabe am Gesamtkollektiv angegeben. Die multivariante Analyse wurde mithilfe der logistischen Regression durchgeführt. Bei kategorischen, nominalen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Die Überlebenskurven wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Das mediane Überleben wurde sowohl nach der Erstdiagnose des Primärtumors als auch nach der ersten pulmonalen Metastasektomie berechnet. Als Endpunkt galt entweder das Sterbedatum oder das letzte Follow-up. Für die statistische Auswertung wurden Microsoft Excel 2007 und das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 25 verwendet. Statistische Signifikanz wurde bei $p \leq 0,05$ angenommen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patienten und Operationen

Es konnten in dem Zeitraum von Februar 2008 bis Januar 2012 insgesamt 100 Patienten*innen in die Studie eingeschlossen werden, 32 Frauen (32 %) und 68 Männer (68 %) im medianen Alter von 59 Jahren (Spannweite 20 bis 86 Jahren), die im Studienzeitraum bis zu dreimal thorakotomiert wurden. Im Studienzeitraum wurden 81 Patienten*innen einmal, 18 Patienten*innen zweimal und ein Patient dreimal an Lungenmetastasen operiert, davon in 14 Fällen bei synchroner bipulmonaler Metastasierung und 86-mal bei metachronem Auftreten der Metastasen.

52 Patienten*innen hatten in ihrem gesamten Krankheitsverlauf unabhängig vom Studienzeitraum eine beidseitige pulmonale Metastasierung. Davon wurden sechs in einem einzeitigen Verfahren bilateral thorakotomiert und 46 in einem zweizeitigen Verfahren beiderseits thorakotomiert.

Das mediane krankheitsfreie Intervall war 22 Monate (Spannweite: 0–301 Monate; Mittelwert: 38 Monate). Das mediane Metastasen-freie-Intervall war 11 Monate (Spannweite: 1–66 Monate; Mittelwert: 14 Monate). Bei acht Patienten*innen war die erste pulmonale Metastasektomie vor Beginn der Datenerfassung gewesen und die ausgewerteten Metastasen waren dann Präparate einer Re-Metastasektomie.

Bei 91 Patienten*innen wurde die pulmonale Metastasektomie im Studienzeitraum mit kurativer Intention durchgeführt. In neun Patienten*innen wurden perioperativ multiple Lungenmetastasen nachgewiesen und somit diente der Eingriff diagnostischen Zwecken. In einem von diesen neun Fällen wurden eine Brustwandresektion und eine Laminektomie mit Wirbelkörperresektion und Wirbelsäulenstabilisierung palliativ durchgeführt.

Insgesamt wurden an diesen 100 Patienten*innen in ihrem gesamten Krankheitsverlauf unabhängig vom Studienzeitraum 232 thoraxchirurgische Eingriffe vorgenommen. Es wurden im Rahmen der Studie 220 Metastasen von insgesamt 487 exzidierten Lungenherden ausgewertet, die in 120 Eingriffen entfernt wurden. 20 von diesen 120 Eingriffen waren Re-Metastasektomien. Bei 13 Präparaten stellten sich multiple Metastasen im Sinne einer miliaren Aussaat heraus.

Die 220 untersuchten Metastasen wurden mit atypischer Keilexzision (207), Segmentresektion (9) oder Lobektomie (4) entfernt. Bei fünf Patienten*innen war wegen Bezug der Metastasen zu Bronchien oder Gefäßen eine anatomische Resektion erforderlich,

um die Metastasen zu entfernen (2 Segmentresektionen und 3 Lobektomien). Bei den restlichen 8 war die Größe der Metastase ausschlaggebend, oder die Operation erfolgte unter der Annahme eines Lungenkarzinoms.

Als Resektionsverfahren wurden Elektrokauter (141; 64,09 %), Klammernahtgerät (48; 21,82 %), Laser (14; 6,36 %) und Resektionsklemme mit Übernähung (17; 7,73 %) angewendet.

Tabelle 1: Verteilung der verschiedenen Histologien

Histologie	Patienten	Operationen	Präparate	Metastasen
Sarkom	30	39	77	86
Kolorektal	26	30	51	51
Nierenzell-Ca	15	17	26	27
Epithelial	25	30	48	49
Melanom	4	4	7	7
Gesamt	100	120	209	220

– Nicht enthalten sind hier Resektate, die benignen Befunde gemäß fachpathologischer Begutachtung enthielten.

Die Histologie der 25 Patienten*innen mit Metastasen epithelialer Tumoren war:

Adenokarzinom des Magens (1), adenoid-zystisches Karzinom des Gaumens (1) und der Trachea (1), Analkarzinom (1), Zervixkarzinom (1), Endometriumkarzinom (1), Hodentumore (5), Larynxkarzinom (1), Mammakarzinom (3), Oropharynxkarzinom (2), meningotheleiales Meningeom (1), Nebennierenkarzinom (1), Parotiskarzinom (1) Plattenepithelkarzinom des Unterschenkels (1), Schilddrüsenkarzinom (1) und Urothelkarzinom (3).

Der Mittelwert des minimalen Sicherheitsabstands von der Oberfläche der Metastase bis zum Resektionsrand betrug 4,7 mm (Median-Wert: 3 mm, Spannweite: 0–20 mm). Eine R1-Situation wurde in 9 von 220 (4,09 %) Metastasen histopathologisch dokumentiert.

Der größte Metastasendurchmesser betrug 55 mm mit einem Mittelwert von 12,2 mm (Median-Wert: 10 mm, Spannweite: 1,5–55 mm). Es ließen sich folgende Unterschiede des

durchschnittlichen Sicherheitsabstands zwischen den verschiedenen Resektionstechniken erkennen:

- Elektrokauter 4,54 mm
 - Klammernahtgerät 6,08 mm
 - Laser 3,86 mm
 - Resektionsklemme 2,59 mm.

Tabelle 2: Patientenmerkmale

Primär-Tumor		Gesamt	Kolon-Ca	Sarkom	Nieren-Ca	Melanom	Epithelial
		n	n	n	n	n	n
Geschlecht	m.	68	17	18	13	4	16
	w.	32	9	12	2	0	9
Alter (in Jahren)	M ± SD	56 ± 15	61 ± 14	51 ± 16	66 ± 10	53 ± 13	54 ± 15
	Median	59	65	52	67	43	54
	R	20; 86	31; 84	20; 75	41; 86	42; 69	21; 78
Krankheitsfreies Intervall (in Mo.)	M ± SD	38 ± 47	35 ± 27	22 ± 26	49 ± 52	67 ± 30	51 ± 72
	Median	22	29	17	39	67	23
	R	0; 301	0; 104	3; 144	1; 169	33; 100	0; 301
Metastasenfreies Intervall (in Mo.)	M ± SD	14 ± 13	17 ± 11	7 ± 6	20 ± 19	12 ± 9	19 ± 15
	Median	11	15	9	12	8	12
	R	1; 66	2; 45	1; 26	3; 66	6; 22	3; 57
Metastasengröße (in mm)	M ± SD	12 ± 8	13 ± 9	12 ± 8	15 ± 9	10 ± 5	12 ± 7
	Median	10	10	10	15	10	10
	R	1,5; 55	1,5; 55	2; 35	2; 40	5; 20	2; 36
Sicherheitsabstand (in mm)	M ± SD	5 ± 4	5 ± 4	4 ± 4	1 ± 4	1 ± 1	5 ± 3
	Median	3	5	3	1	1	4
	R	0; 20	0; 18	0; 20	0; 3	0; 3	1; 13

– m.: männlich, n: Anzahl, w.: weiblich, M: Mittelwert, Mo.: Monaten, R: Spannweite, SD: Standardabweichung

3.2 Häufigkeit der histopathologischen Wachstumsmuster

14 von 100 Patienten*innen hatten eine glatte Metastasenoberfläche. Dies entsprach einem Anteil von 22,72 % (50 von 220) der untersuchten Metastasen und betraf 6 von 51 CRC-Metastasen (11,8 %), 26 von 86 Sarkom-Metastasen (30,2 %), 8 von 27 NCC-Metastasen (29,6 %) und 10 von 49 epithelialen-Metastasen (20,4 %). Melanom-Metastasen hatten keine glatte Oberfläche.

Von 13 Patienten*innen hatten die Metastasen eine fibröse Pseudokapsel. Dies entsprach einem Anteil von 11,82 % (26 von 220) der Metastasen.

Aggressives lokales Wachstum an den Grenzen der Metastasenoberfläche zum gesunden Lungengewebe wurde als Pleurainfiltration, interstitielles Wachstum, ASFC, Satellitenherde, lymphatisches (L1) und intravaskuläres (V1) Wachstum, perivaskuläres, peribronchiales und intrabronchiales Wachstum definiert (Welter et al. 2012).

Um ein unterschiedliches Wachstum der verschiedenen Histologien im Lungengewebe zu überprüfen, wurden die Häufigkeiten aggressiver Ausbreitungsmuster miteinander verglichen:

- Sarkom-Metastasen hatten die höchste Inzidenz an glatter Oberfläche (26 von 86; 30,2 %), Pleurainfiltration (32 von 86; 37,2 %) und peribronchialen Wachstum (8 von 86; 9,3 %). Sie neigten dazu, an der Pleura visceralis entlangzuwachsen. Sie besaßen auch den zweitgrößten Anteil an einer Pseudokapsel (12 von 86; 14 %) und hatten einen hohen Anteil an interstitiellem Wachstum (37 von 86; 43 %) sowie Satellitenherden (11 von 86; 12,8 %). Die Häufigkeit der Pleurainfiltration in Sarkom-Metastasen war verglichen mit CRC-Metastasen statistisch signifikant ($p = 0,006$) höher.
- CRC-Metastasen hatten die höchsten Raten an ASFC (23 von 51; 45,1 %), intrabronchialen Wachstum (9 von 51; 17,6 %) und L1 (13 von 51; 25,5 %). Sie hatten auch die höchste Rate an interstitiellem Wachstum (35 von 51; 68,6 %) nach Melanom-Metastasen (5 von 7; 71,4 %). Die Häufigkeit von interstitiellem Wachstum ($p = 0,032$) und L1 ($p = 0,006$) in CRC-Metastasen war verglichen mit Sarkom-Metastasen statistisch signifikant. Die Häufigkeit von ASFC in CRC-Metastasen war verglichen mit Nierenzellkarzinom- und Sarkom-Metastasen statistisch signifikant ($p < 0,01$).
- Nierenzellkarzinom-Metastasen zeichneten sich aus durch den höchsten Anteil an V1 (5 von 27; 18,5 %) und den höchsten Anteil an einer Pseudokapsel (6 von 27;

22,2 %). Die Häufigkeit von einer Pseudokapsel in Nierenzellkarzinom-Metastasen war verglichen mit CRC-Metastasen statistisch signifikant ($p = 0,037$). Sie besaßen eine nahezu gleichmäßige Verteilung aggressiver Wachstumsmuster mit einem hohen Anteil an interstitiellem Wachstum (17 von 27; 63 %) und Pleurainfiltration (9 von 27; 33,3 %). Gleichzeitig hatten sie die niedrigste Inzidenz an Satellitenherden (3 von 27; 11,1 %) und ASFC (1 von 27; 3,7 %).

- Melanom-Metastasen hatten keine Pseudokapsel, ASFC oder Pleurainfiltration.
- Die Patienten*innen mit epithelialen Tumoren waren eine gemischte heterogene Gruppe mit Tumoren unterschiedlicher Entität, die durch einen hohen Anteil an perivaskulärem Wachstum, Pleurainfiltration, interstitiellem Wachstum, L1, V1, Satellitenherden und ASFC gekennzeichnet waren. Die Häufigkeit von L1 in epithelialen Tumoren war verglichen mit Sarkom-Metastasen statistisch signifikant höher ($p = 0,006$).

Die Häufigkeit der histomorphologischen Kriterien in Hinsicht auf die Patientenzahl und die Metastasenzahl ist in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3: Häufigkeit der histomorphologischen Kriterien bezogen auf die Patientenzahl

Primär-Tumor	Gesamt		Kolon-Ca		Sarkom		Nieren-Ca		Melanom		Epithelial	
	n		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Patientenzahl	100		26	100	30	100	15	100	4	100	25	100
Pseudokapsel	13		0	0	6	20	4	26,7	0	0	3	12
Pleurainfiltration	39		6	23,1	18	60	6	40	0	0	9	36
L1	26		10	38,5	4	13,3	4	26,7	1	25	7	28
V1	15		3	12	3	10	4	27	1	25	4	16
Interstitielles Wachstum	63		19	73,1	16	53,3	10	66,7	3	75	15	60
Satellitenherde	28		6	23,1	6	20	3	20	2	50	11	44
ASFC	31		18	69,2	3	10	1	6,7	0	0	9	36
Perivaskuläres Wachstum	42		10	38,5	11	36,7	5	33,3	3	75	13	52
Peribronchiales Wachstum	16		4	15,4	7	23,3	1	6,7	1	25	3	12
Intrabronchiales Wachstum	14		6	23,1	3	10	2	13,3	2	50	1	4
Tumorregression	38		10	38,5	14	46,7	3	20	1	25	10	40
Glatte Oberfläche	14		1	3,8	6	20	3	20	0	0	4	16
Grading	G1	1	1	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0
	G2	51	23	88,5	3	10	9	60	0	0	16	64
	G3	39	0	0	23	76,7	6	40	3	75	7	28
	G4	1	0	0	1	3,3	0	0	0	0	0	0
R0	91	23	88,5	26	86,7	14	93,3	3	75	25	100	
R1	9	3	11,5	4	13,3	1	6,7	1	25	0	0	
N-Status	N0	83	21	80,8	28	93,3	11	73,3	4	100	19	76
	N1	6	2	7,7	1	3,3	3	20	0	0	1	4
	N2	5	2	7,7	0	0	1	6,7	0	0	2	8
	Nx	6	2	7,7	1	3,3	0	0	0	0	3	12

Tabelle 4: Häufigkeit der histomorphologischen Kriterien bezogen auf die Metastasenzahl

Primär-Tumor		Kolon-Ca		Sarkom		Nieren-Ca		Melanom		Epithelial	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Metastasenzahl		51	100	86	100	27	100	7	100	49	100
Pseudokapsel		1	2	12	14	6	22,2 ^a	0	0	7	14,3
Pleurainfiltration		6	11,8	32	37,2 ^b	9	33,3	0	0	13	26,5
L1		13	25,5 ^c	5	5,8	4	14,8	1	14,3	12	24,5 ^c
V1		3	5,9	7	8,1	5	18,5	1	14,3	5	10,2
Interstitielles Wachstum		35	68,6 ^d	37	43	17	63	5	71,4	25	51
Satellitenherde		8	15,7	11	12,8	3	11,1	2	28,6	12	24,5
ASFC		23	45,1 ^e	3	3,5	1	3,7	0	0	13	26,5
Perivaskuläres Wachstum		11	21,6	17	19,8	5	18,5	3	42,9	16	32,7
Peribronchiales Wachstum		5	9,8	8	9,3	1	3,7	1	14,3	3	6,1
Intrabronchiales Wachstum		9	17,6	3	3,5	2	7,4	2	28,5	1	2
Tumorregression		18	35,3	19	22,1	4	14,8	1	14,3	13	26,5
Glatte Oberfläche		6	11,8	26	30,2	8	29,6	0	0	10	20,4
Grading	G1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	G2	48	94,1	9	10,5	14	51,9	0	0	25	51
	G3	0	0	67	77,9	12	44,4	6	85,7	19	38,8
	G4	0	0	1	1,2	0	0	0	0	0	0
R0		48	94,1	82	95,3	26	96,3	6	85,7	47	95,9
R1		3	5,9	4	4,7	1	3,7	1	14,3	0	0
N-Status	N0	42	82,4	78	90,1	19	70,4	7	100	39	79,6
	N1	2	3,9	1	1,1	6	22,2	0	0	2	4,1
	N2	4	7,8	0	0	2	7,4	0	0	3	6,1
	Nx	3	5,9	7	8,1	0	0	0	0	5	10,2

^ap = 0,037 verglichen mit Kolon-Ca-Metastasen

^bp = 0,006 verglichen mit Kolon-Ca-Metastasen

^cp = 0,006 verglichen mit Sarkom-Metastasen

^dp = 0,032 verglichen mit Sarkom-Metastasen

^ep < 0,01 verglichen mit Nieren- und Sarkom-Metastasen

3.3 Lymphknotenbefall

Patienten*innen mit CRC-Metastasen hatten die höchste Rate an N2-Befall (2 von 26 Patienten*innen 7,7 %). Patienten*innen mit Nierenzellkarzinom-Metastasen hatten den höchsten Anteil an N1-Befall (3 von 15; 20 %). Die Inzidenz von Lymphknotenbefall betrug insgesamt 11 %, bezogen auf die Patientenzahl und 9,09 %, bezogen auf die Metastasenzahl (20 von 220).

Eine Lymphadenektomie wurde bei 94 von 100 Patienten*innen durchgeführt. Lymphknotensampling wurde bei 93 Patienten*innen und eine radikale Lymphadenektomie wurde bei einem Patienten mit Lobektomie durchgeführt.

3.4 Regression

Tumorregression wurde in 38 von 100 Patienten*innen beobachtet, häufiger insbesondere bei CRC- (18 von 51; 35,3 %), Sarkom- (19 von 86; 22,1 %) und epithelialen Metastasen (13 von 49; 26,5 %). Alle Metastasen mit kompletter Regression gehörten zu den Hodentumoren.

Regressionszonen wurden auch in Metastasen gefunden, die ein Lokalrezidiv entwickelt haben (14 von 53; 26,4 %). Interessanterweise wurde die Regression in der Mitte der Metastasen gefunden und der Rand der Metastasen hatte noch vitales Tumorgewebe gezeigt. Diese Metastasen haben auch aggressive Wachstumsmuster, vorwiegend interstitielles Wachstum (10 von 14; 71,4 %) und Pleurainfiltration (7 von 14; 50 %), aufgewiesen. Bei all diesen Patienten*innen war vorher eine Chemotherapie erfolgt.

3.5 Lokalrezidiv und Risikofaktoren

Das Vorhandensein oder Fehlen von Lokalrezidiven konnte in 215 von 220 (97,73 %) untersuchten Lungenmetastasen evaluiert werden.

Bis November 2016 konnte ein pulmonales Lokalrezidiv in 53 von 220 (24,09 %) Metastasen bei 34 Patienten*innen nachgewiesen werden. 49 von 53 (92,45 %) Metastasen mit Lokalrezidiv waren vom Pathologen vorher als R0-resezierte Metastasen befundet. Nur 4 von 53 (7,55 %) der Metastasen mit Lokalrezidiv hatten mikroskopisch eine inkomplette (R1-)Resektion gehabt. Das Resektionsausmaß der Metastasen, die im Krankheitsverlauf ein Lokalrezidiv entwickelt haben, war bei 50 Metastasen eine atypische Keilresektion und bei 1 Metastase eine Segmentresektion. Marginale (0–2 mm) R0-Resektion wurden in 15 der 53 Metastasen dokumentiert. Die Metastasengröße war im Durchschnitt 14 mm gewesen und das Resektionsverfahren war Elektrokauter in 35, Klammernahtgerät in 9, Laser in 4 und Resektionsklemme in 5 Metastasen gewesen. Eine Pleurainfiltration wurde in 26 von 53 (49,06 %) Metastasen mit Lokalrezidiv bei 16 Patienten*innen gesehen. Interstitielles Wachstum wurde in 37 von 53 (69,81 %) Metastasen mit Lokalrezidiv bei 19 Patienten*innen festgestellt.

Die Histologie der Metastasen mit Lokalrezidiv war wie folgt: CRC (3), epithelial (12), Melanom (2), Nierenzellkarzinom (NCC) (7) und Sarkom (29).

Die Histologie der epithelialen Tumoren mit Lokalrezidiv war wie folgt: Urothelkarzinom (3), Mammakarzinom (1), adenoidzystisches Karzinom der Trachea (1), Oropharynxkarzinom (4), Zervixkarzinom (1) und Plattenepithelkarzinom des Unterschenkels (2).

Eine statistische Signifikanz zwischen lokalem intrapulmonalem Rezidiv und aggressiven Wachstumsmustern hat sich für Pleurainfiltration ($p < 0,01$), interstitielles Wachstum ($p = 0,013$), Satellitenherde ($p = 0,004$), V1 ($p = 0,004$) und perivaskuläres Wachstum ($p = 0,01$) herausgestellt. Keine signifikante Assoziation für Lokalrezidiv wurde für ASFC ($p = 1$), L1 ($p=0,08$) und Lymphknotenbefall ($p = 0,204$) nachgewiesen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Histomorphologische Risikofaktoren für lokales Rezidiv

Merkmal		Lokales Rezidiv		p
		ja	nein	
Pleurainfiltration	ja	26	34	< 0,01
	nein	27	133	
L1	ja	13	22	0,08
	nein	40	145	
V1	ja	11	10	0,004
	nein	42	157	
Interstitielles Wachstum	ja	37	82	0,013
	nein	16	85	
Satellitenherde	ja	16	20	0,004
	nein	37	147	
ASFC	ja	10	30	1
	nein	43	137	
Perivaskuläres Wachstum	ja	20	32	0,01
	nein	33	135	
Lymphknoten-Befall	ja	2	18	0,204
	nein	51	149	
Glatte Oberfläche	ja	4	46	0,002
	nein	49	121	

Tabelle 6: Risikofaktoren für lokales Rezidiv bezogen auf Durchmesser, Sicherheitsabstand und Resektionsverfahren

Merkmal			Lokales Rezidiv		p
			ja	nein	
Durchmesser	> 5 mm	ja	50	130	0,012
		nein	3	37	
	> 10 mm	ja	27	63	0,122
		nein	26	104	
	> 20 mm	ja	8	21	0,811
		nein	45	146	
> 30mm	ja	2	6	1	
	nein	51	161		
Sicherheitsabstand	> 2 mm	ja	34	99	0,628
		nein	19	68	
	> 5 mm	ja	18	54	0,959
		nein	35	113	
	> 10 mm	ja	3	15	0,573
		nein	50	152	
Resektionsverfahren	Elektrokauter	ja	35	106	0,861
		nein	18	61	
	Klammernahtgerät	ja	9	39	0,431
		nein	44	128	
	Laser	ja	4	10	0,748
		nein	49	157	
Resektionsklemme	ja	5	12	0,564	
	nein	48	155		

Ein Durchmesser der Metastase von mehr als 5 mm erwies sich als ein signifikanter Risikofaktor ($p = 0,012$), ein Lokalrezidiv zu entwickeln (siehe Tabelle 6).

3.6 Prognostische Faktoren nach histomorphologischen und klinischen Kriterien

Signifikante negative Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben sind die Primärtumor-Histologie: Sarkom ($p = 0,008$), das lokale pulmonale Rezidiv ($p = 0,012$), die Pleurainfiltration ($p = 0,05$), die Operationszahl ($p = 0,001$) und die Tumorregression ($p = 0,001$) (siehe Tabelle 7 und 8).

Tabelle 7: Prognoseeinfluss der Wachstumsmuster von Lungenmetastasen

Faktoren		Patientenzahl	Fünf-Jahres-Überleben nach ED (Patienten*innen)		Medianes Überleben nach ED (in Monaten)	p
			n	n		
Resektionsränder	R0	90	50	56	79	0,212
	R1	9	6	67	57	
Pseudokapsel	ja	13	7	54	67	0,470
	nein	87	48	55	73	
Pleurainfiltration	ja	39	19	49	57	0,05
	nein	61	37	61	84	
L1	ja	26	16	62	81	0,517
	nein	74	41	55	72	
V1	ja	15	8	53	82	0,661
	nein	85	48	56	73	
Interstitielles Wachstum	ja	63	33	52	67	0,358
	nein	37	23	62	82	
Satellitenherde	ja	28	14	50	61	0,086
	nein	72	42	58	76	
ASFC	ja	31	19	61	82	0,149
	nein	69	37	54	67	
Tumorregression	ja	38	16	42	53	0,001
	nein	62	40	65	100	
Glatte Oberfläche	ja	14	6	43	51	0,883
	nein	86	50	58	73	

– ED: Erstdiagnose des Primärtumors

Tabelle 8: Prognoseeinfluss von Tumorstadium und Behandlung

Faktoren		Patientenzahl	Fünf-Jahres-Überleben nach ED (Patienten*innen)		Medianes Überleben nach ED (in Monaten)	p
			n	n		
Metastasengröße	< 20 mm	82	45	55	67	0,924
	20–30 mm	13	7	54	79	
	> 30 mm	4	3	75	89	
Metastasenzahl*	1	20	13	65	80	0,204
	2	23	16	70	85	
	3	12	6	50	106	
	4 o. mehr	44	20	45	53	
Operationszahl	1	21	11	52	65	0,001
	2	49	24	49	30	
	3 o. mehr	30	21	70	100	
Histologie	Kolon-Ca	26	16	62	80	0,008
	Sarkom	30	10	33	43	
	Nieren-Ca	15	9	60	76	
	Melanom	4	3	75	84	
	Epithelial	25	18	72	109	
Lokales Rezidiv pulmonal	ja	34	16	47	53	0,012
	nein	66	40	61	85	
Rezidiv pulmonal	ja	77	40	52	65	0,191
	nein	23	16	70	102	
Lymphknoten-Befall	ja	11	2	18	73	0,185
	nein	89	28	31	73	
Alter	≤ 60 Jahre	53	29	55	81	0,957
	> 60 Jahre	47	27	57	67	
	Gesamt	100	56	56	59	

– ED: Erstdiagnose des Primärtumors

– * Bezogen auf die erste pulmonale Metastasektomie im Rahmen der Datenerfassung

Signifikante Prognosefaktoren für das Überleben nach der ersten pulmonalen Metastasektomie sind die Primärtumor-Histologie ($p = 0,001$), das lokale pulmonale Rezidiv ($p = 0,016$), die Satellitenherde ($p = 0,016$) die Operationszahl ($p < 0,001$) und der Lymphknotenbefall ($p = 0,030$) (siehe Tabelle 9 und 10).

Tabelle 9: Histomorphologische Pronosefaktoren und Überleben nach PM

Faktoren		Patientenzahl	Fünf-Jahres-Überleben nach PM (Patienten*innen)		Medianes Überleben nach PM (in Monaten)	p
			n	n		
Resektionsränder	R0	90	28	31	28	0,983
	R1	9	1	11	44	
Pseudokapsel	ja	13	4	31	23	0,816
	nein	87	23	26	31	
Pleurainfiltration	ja	39	6	15	26	0,071
	nein	61	21	34	37	
L1	ja	26	5	19	32	0,720
	nein	74	20	27	26	
V1	ja	15	4	27	35	0,932
	nein	85	24	28	28	
Interstitielles Wachstum	ja	63	16	25	28	0,156
	nein	37	11	30	41	
Satellitenherde	ja	28	4	14	22	0,016
	nein	72	24	33	37	
ASFC	ja	31	11	35	42	0,413
	nein	69	17	25	26	
Tumorregression	ja	38	7	18	24	0,055
	nein	62	21	34	34	
Glatte Oberfläche	ja	14	5	36	23	0,585
	nein	86	27	31	30	

– PM: pulmonaler-Metastasektomie (nach der ersten dokumentierten Metastasektomie)

Tabelle 10: Prognoseeinfluss von Tumorstadium und Behandlung nach PM

Faktoren		Patienten- zahl	Fünf-Jahres - Überleben nach PM (Patienten*inne n)		Medianes Überleben nach PM (in Monaten)	p
			n	n		
Metastasengröße	< 20 mm	82	21	26	28	0,911
	20–30 mm	13	5	38	32	
	> 30mm	4	1	25	35	
Metastasenzahl*	1	20	6	30	32	0,319
	2	23	7	30	41	
	3	12	4	33	44	
	4 o. mehr	44	10	23	24	
Operationszahl	1	21	1	5	21	<0,001
	2	49	16	33	61	
	3 o. mehr	30	11	37	44	
Histologie	Kolon-Ca	26	10	39	45	0,001
	Sarkom	30	6	20	23	
	Nieren-Ca	15	3	20	23	
	Melanom	4	0	0	6	
	Epithelial	25	9	36	37	
Lokales Rezidiv pulmonal	ja	34	5	15	24	0,016
	nein	66	23	35	41	
Rezidiv pulmonal	ja	77	20	26	29	0,442
	nein	23	8	35	32	
Lymphknoten-Befall	ja	11	1	9	23	0,030
	nein	89	25	28	32	
Alter	≤ 60 Jahre	53	15	28	28	0,740
	> 60 Jahre	47	13	28	32	
	Gesamt	100	28	28	59	

– PM: pulmonale-Metastasektomie (nach der ersten dokumentierten Metastasektomie)

– * Bezogen auf die erste pulmonale Metastasektomie im Rahmen der Datenerfassung

3.7 Überlebensdaten nach der Erstdiagnose des Primärtumors (ED)

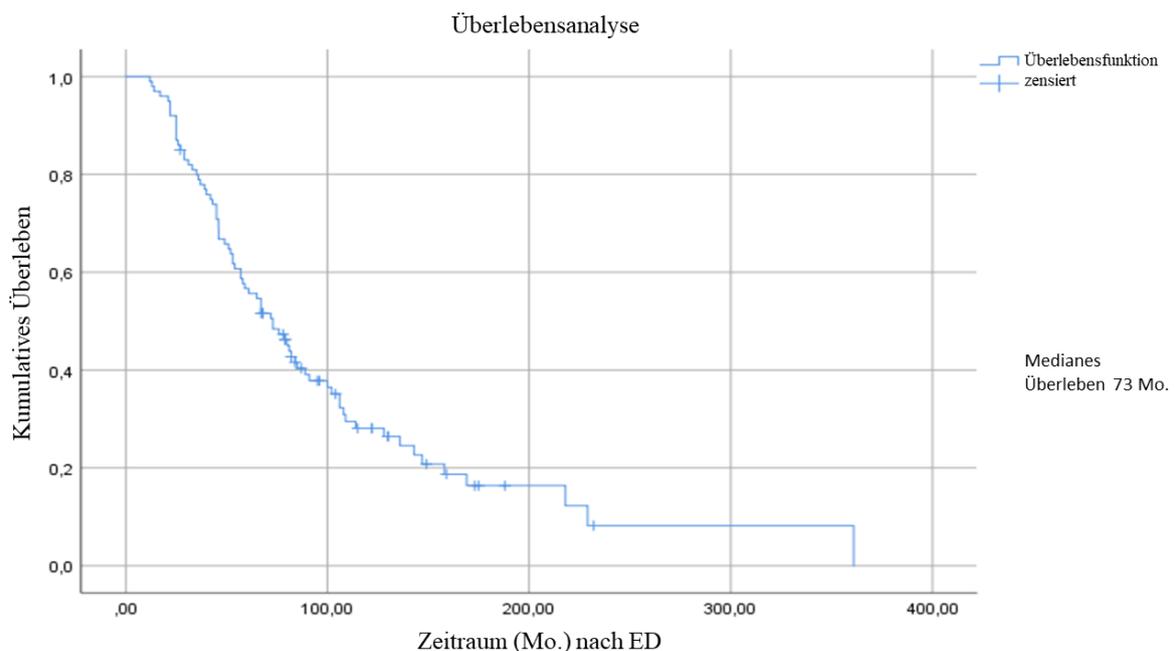
Follow-up-Daten wurden in 99 von 100 Patienten*innen zwischen September 2013 und November 2016 eingeholt. Lediglich bei einem Patienten*innen war es nicht möglich, Überlebensdaten zu erhalten (*lost to follow-up*). Insgesamt befanden sich 24 zensierte Daten im Patientenkollektiv.

Bis Ende der Nachbeobachtungszeit sind 76 von 100 Patienten*innen verstorben; 22 der Patienten*innen waren noch am Leben. Bei einem Patienten konnten aktuelle Follow-up-Daten bis zwei Jahre vor Abschluss der Nachbeobachtungszeit eruiert werden. 69 der 76 verstorbenen Patienten*innen hatten einen krebsbedingten Tod erlitten (*cancer-related death*). 7 der 76 verstorbenen Patienten*innen sind an anderen Ursachen verstorben. Es gab keine intraoperative Mortalität und die 30-Tage-Letalität betrug 2 %.

3.7.1 Überleben des Studienkollektivs nach Erstdiagnose des Primärtumors (ED)

Die mediane Überlebenszeit des Studienkollektivs (100 Patienten*innen) nach Entfernung des Primärtumors betrug 73 Monate, (Range 12-361 Monate, 95 % CI 56,19–89,80). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Erstdiagnose des Primärtumors lag bei 56 % (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 13).

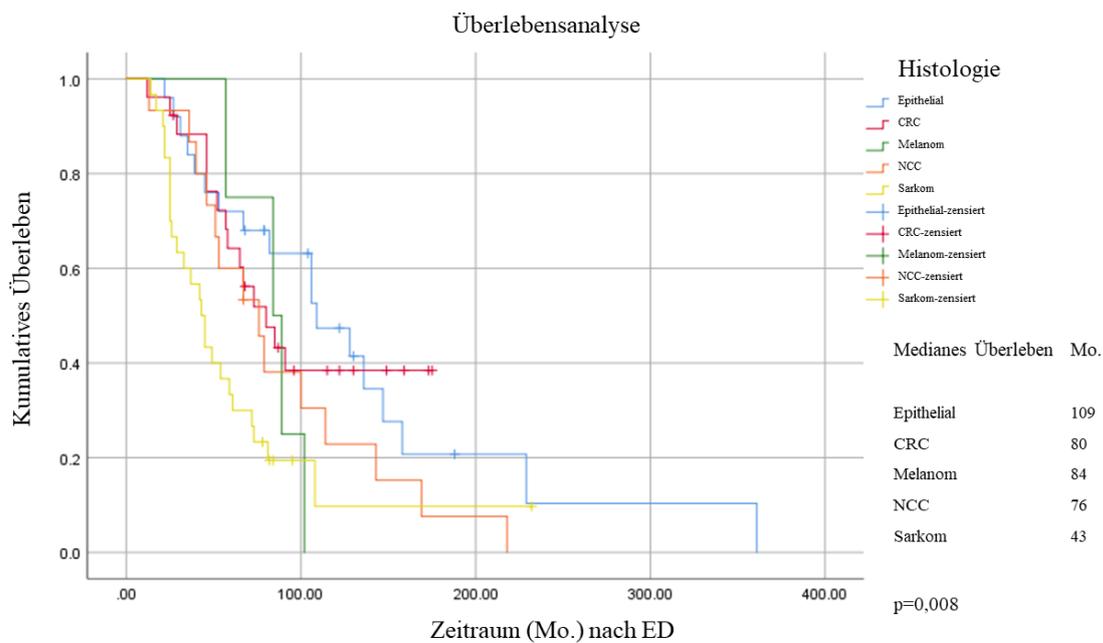
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für alle Patienten*innen nach ED



3.7.2 Überleben nach Primärtumor-Entfernung

Es fand sich ein statistisch signifikanter Prognoseunterschied zwischen den unterschiedlichen Primärtumor-Histologien, mit der schlechtesten Prognose für Sarkome (Log-Rank-Test: $p = 0,008$, vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 14). Die mediane Überlebenszeiten der Patienten*innen mit epithelialen Tumoren lag bei 109 Monaten (95 % CI 64,10–153,89 Mo.), mit CRC bei 80 Monaten (95 % CI 52,51–107,48 Mo.), mit Melanom bei 84 Monaten (95 % CI 52,64–1115,36 Mo.), mit NCC bei 76 Monaten (95 % CI 45,51–106,48 Mo.) und mit Sarkomen bei 43 Monaten (95 % CI 32,26–53,73 Mo.)

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Primärtumor-Histologie und ED

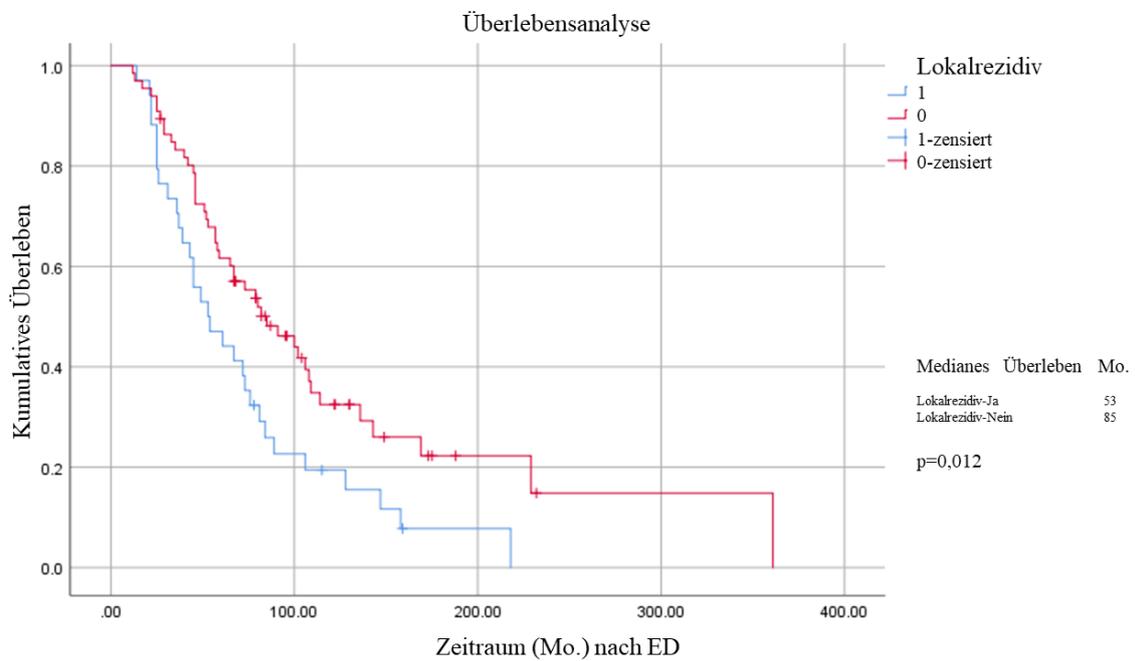


- CRC: kolorektales Karzinom, NCC: Nierenzellkarzinom

3.7.3 Überleben nach pulmonalem Lokalrezidiv

Der Log-Rank-Test erzielte beim Vergleich der Patienten*innen mit und ohne Lokalrezidiv einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit $p = 0,012$ (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 15). Patienten*innen mit Lokalrezidiv hatten eine mediane Überlebenszeit von 53 Monaten (95 % CI 30,14–75,85 Mo.) und ohne Lokalrezidiv von 85 Monaten (95 % CI 55,52–114,47 Mo.).

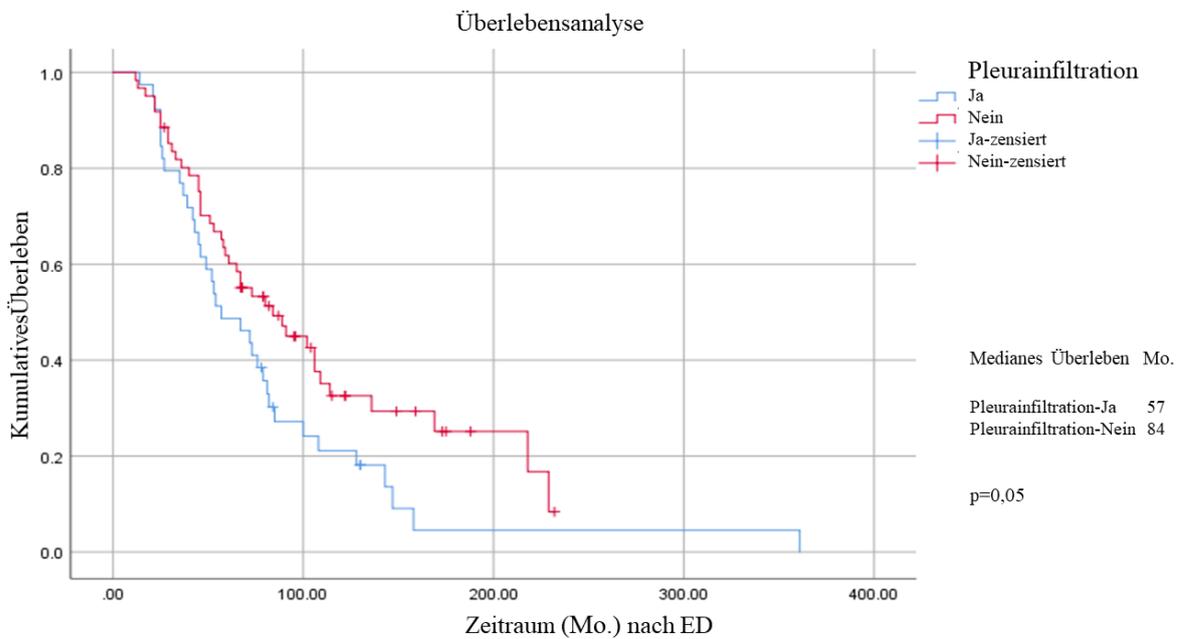
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit (1) und ohne (0) Lokalrezidiv nach ED



3.7.4 Überleben nach Pleurainfiltration

Die Ergebnisse der Log-Rank-Tests beim Vergleich der Überlebensraten der Patienten*innen mit und ohne Pleurainfiltration zeigt Abb. 16. Das mediane Überleben für Patienten*innen ohne Pleurainfiltration lag bei 84 Monaten (95 % CI 53,53–114,46 Mo.) und mit Pleurainfiltration bei 57 Monaten (95 % CI 32,52–81,74 Mo.).

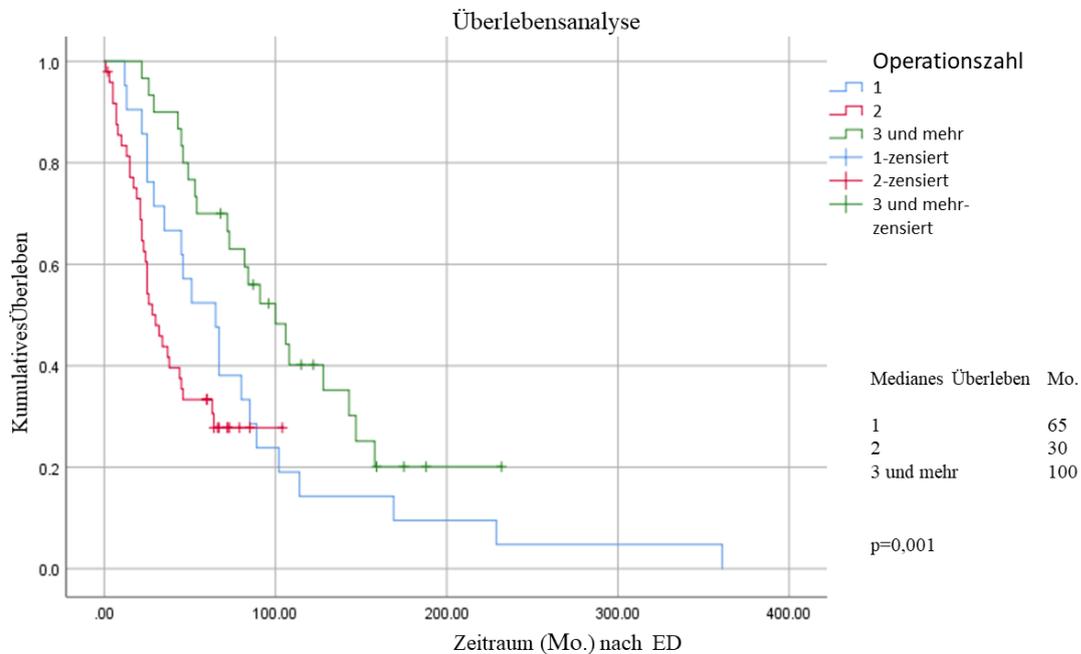
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit (1) und ohne (0) Pleurainfiltration nach ED



3.7.5 Überleben nach Anzahl der Operationen

Der Log-Rank-Test ergab beim Vergleich der Überlebensraten hinsichtlich der Operationszahl einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben mit $p = 0,001$ (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 17). Die mediane Überlebenszeit der Patient*innen mit einer Operation lag bei 65 Monaten (95 %CI 41,44–88,55Mo.), mit zwei Operationen bei 30 Monaten (95 % CI 21,52–38,47 Mo.) und mit drei Operationen und mehr bei 100 Monaten (95 % CI 65,57–134,42 Mo.).

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Operationszahl und ED

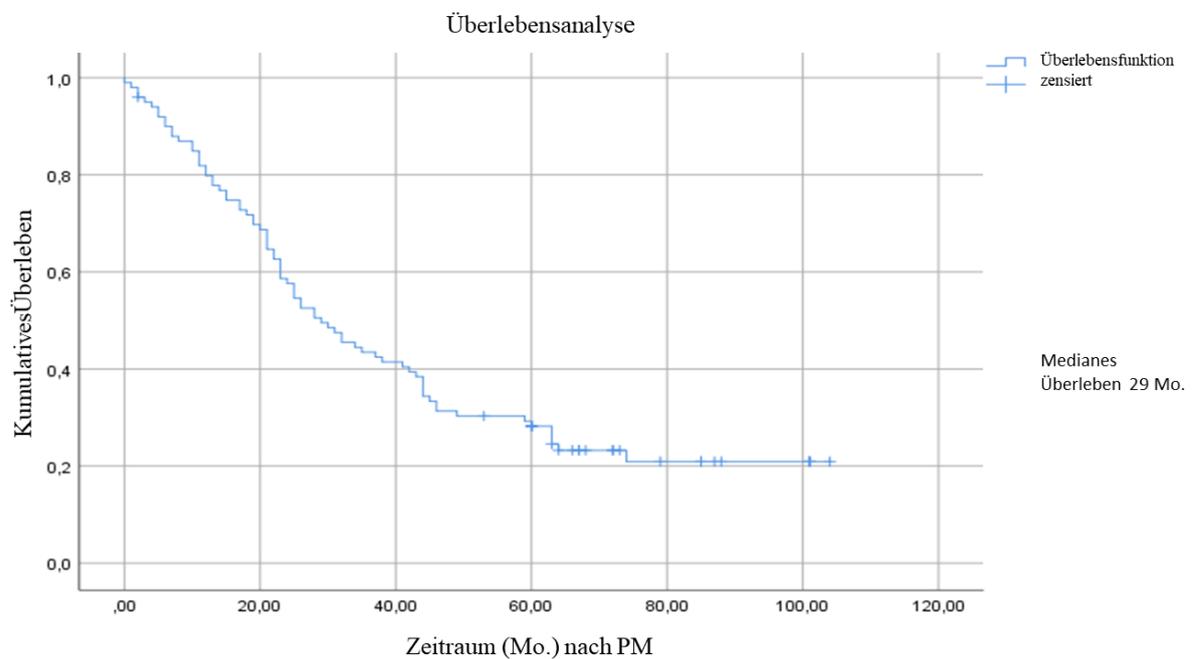


3.8 Überlebensdaten nach der ersten pulmonalen Metastasektomie (PM)

3.8.1 Überleben des Studienkollektivs nach PM

Die mediane Überlebenszeit nach der ersten pulmonalen Metastasektomie betrug 29 Monate mit einer Spanne von 0 bis 104 Monaten (95 % CI 21,50–36,49 Monate). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag bei 31 % (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 18).

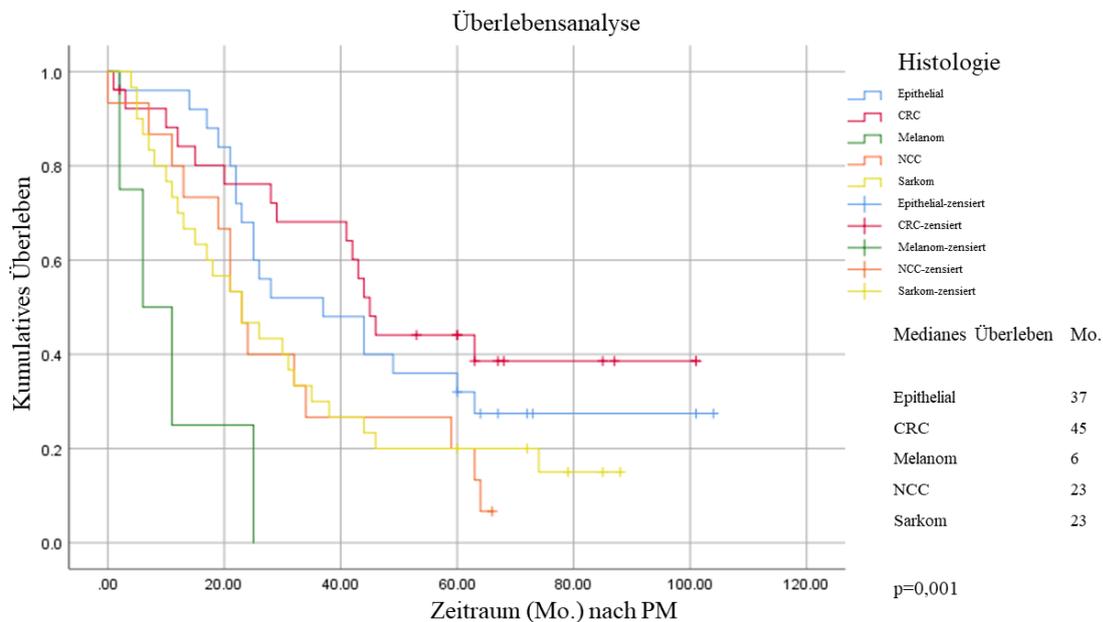
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für alle Patienten*innen nach PM



3.8.2 Überleben nach PM abhängig von der Primärtumor-Histologie

Der Log-Rank-Test für die unterschiedlichen Primärtumor-Histologien ergab einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben mit $p = 0,001$ (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 19). Die medianen Überlebenszeiten der Patient*innen mit epithelialen Tumoren betragen 37 Monate (95 % CI 14,96–59,03 Mo.), mit CRC 45 Monate (95 % CI 40,11–49,88 Mo.), mit Melanom 6 Monate (95 % CI 0–14,82 Mo.), mit NCC 23 Monaten (95 % CI 18,26–27,73 Mo.) und mit Sarkomen 23 Monaten (95 % CI 12,28–33,71 Mo.).

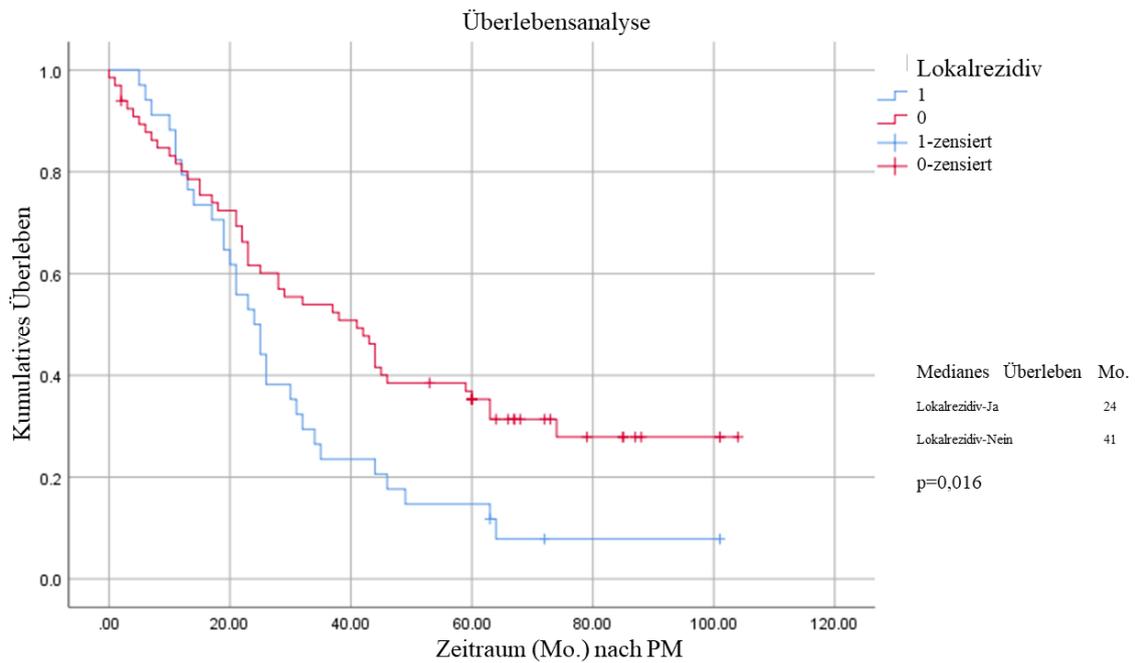
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Primärtumor-Histologie und PM



3.8.3 Überleben nach pulmonalem Lokalrezidiv

Der Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten*innen mit und ohne Lokalrezidiv ergab mittels Log-Rank-Test einen statistisch signifikanten p-Wert von 0,016 (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 20). Das mediane Überleben der Patienten*innen mit Lokalrezidiv betrug 24 Monate (95 % CI 18,28–29,71 Mo.) und ohne Lokalrezidiv 41 Monate (95 % CI 27,84–54,15 Mo.).

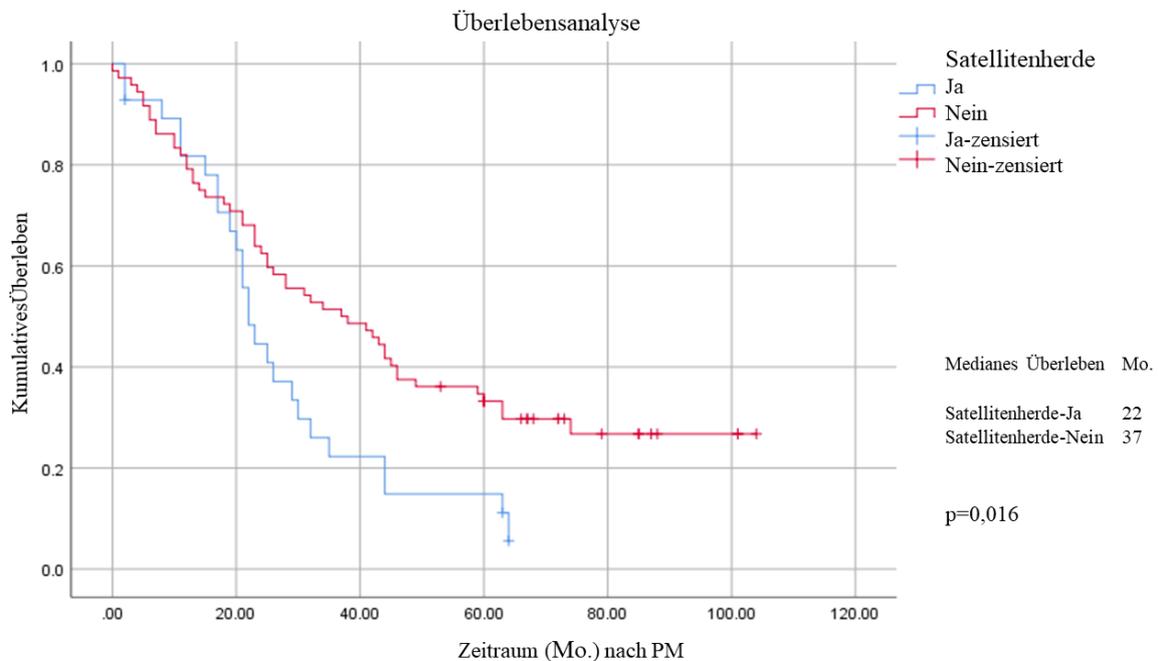
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit (1) und ohne (0) Lokalrezidiv nach PM



3.8.4 Überleben mit histologisch vorliegenden intrapulmonalen Satellitenherden

Der Log-Rank-Test ergab beim Vergleich der Überlebensdaten der Patienten*innen mit Satellitenherden mit denen ohne Satellitenherden einen statistisch signifikanten Unterschied mit $p = 0,016$ (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 21). Die mediane Überlebenszeit der Patienten*innen mit Satellitenherden betrug 22 Monate (95 % CI 18,61–25,38 Mo.) und der Patienten*innen ohne Satellitenherde 37 Monate (95 % CI 21,40–52,59 Mo.).

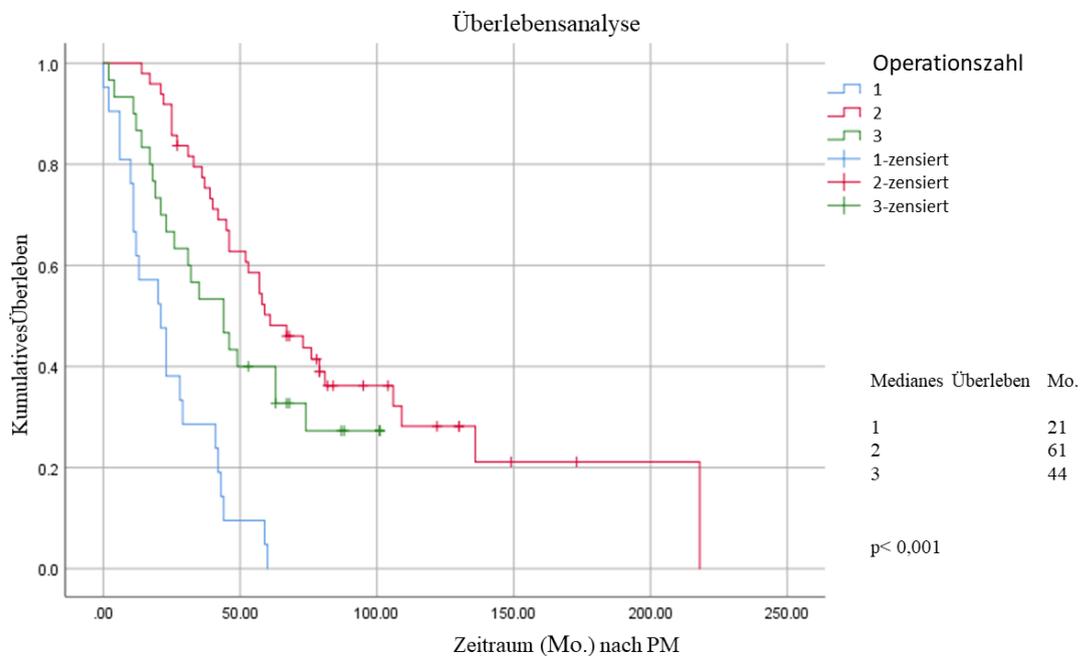
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit (1) und ohne (0) Satellitenherde(n) nach PM



3.8.5 Überleben nach Anzahl der Operationen

Der Log-Rank-Test ergab bezüglich des Überlebens abhängig von der Operationszahl einen statistisch signifikanten Unterschied mit $p < 0,001$ (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 22). Die mediane Überlebenszeit der Patienten*innen, die einmal operiert wurden, betrug 21 Monate (95 % CI 9,78–32,21 Mo.). Bei Patienten*innen, die zweimal operiert wurden, betrug sie 61 Monate (95 % CI 41,96–80,03 Mo.). Bei Patienten*innen, die dreimal und mehr operiert wurden, betrug sie 44 Monate (95 % CI 25,25–62,74).

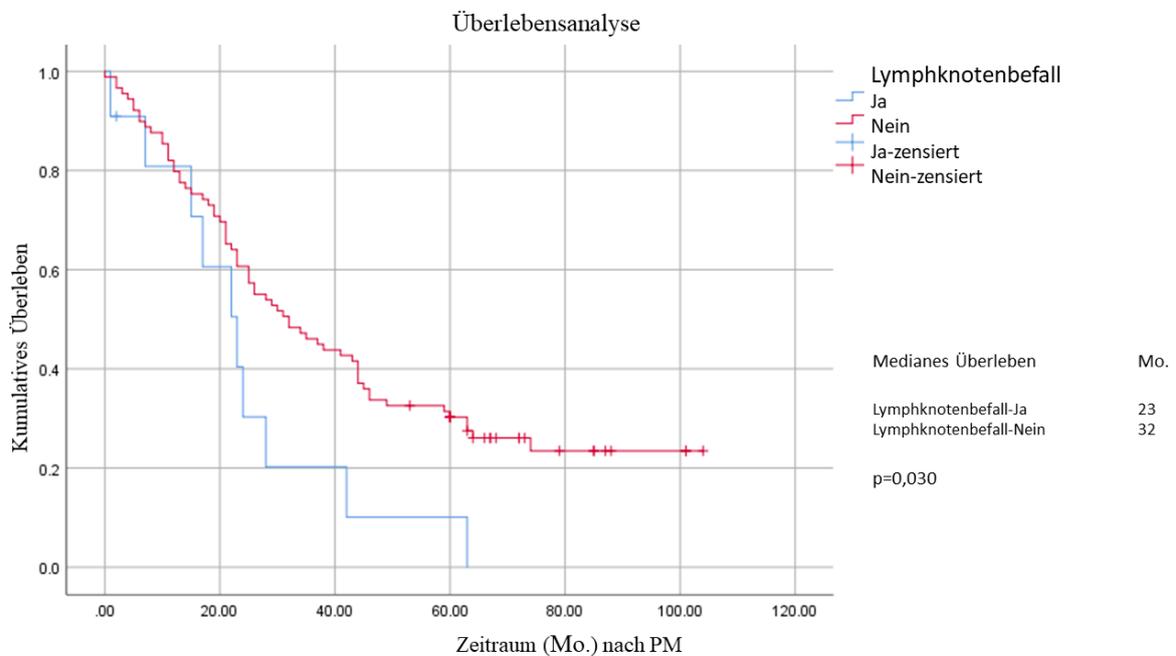
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Operationszahl und PM



3.8.6 Überleben nach Lymphknotenbefall

Der Log-Rank-Test ergab bezüglich der Überlebenszeit in Abhängigkeit der nodalen Metastasierung einen statistisch signifikanten Unterschied mit $p = 0,030$ (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 23). Die mediane Überlebenszeit bei Patienten*innen mit einem N0-Status betrug 32 Monate (95 % CI 13,95–32,04 Mo.) und mit einem N1- oder N2-Status 23 Monate (95 % CI 20,70–43,29 Mo.). Die Patienten*innen mit N1- und N2-Status wurden aufgrund der geringen Fallzahlen ($N1 = 6$, $N2 = 5$) nicht getrennt in die Überlebensvergleiche einbezogen.

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Lymphknotenbefall und PM



4 DISKUSSION

4.1 Hauptbefunde

Die Chance auf langfristige Rezidivfreiheit nach einer Lungenmetastasektomie hängt von der Biologie des Tumors, der Menge der unentdeckten Mikrometastasen und vor allem von der Vollständigkeit der Metastasenresektion ab (Welter et al. 2017).

Die Frage nach dem Sicherheitsabstand oder dem Resektionsausmaß, insbesondere, um das Risiko von Lokalrezidiven in der Lunge gering zu halten, wurde bisher nicht ausreichend geklärt. Der Einfluss von aggressiven histopathologischen Wachstumsmustern in der Entwicklung von Lokalrezidiven und auf das Gesamtüberleben wurde bisher ebenfalls nicht ausführlich definiert und ist weltweit nicht Teil der standardisierten Befundung der Lungenmetastasen durch Pathologen.

Rusch (1995) hatte einen Sicherheitsabstand von 5–10 mm von dem umgebenden gesunden Lungengewebe empfohlen. Hier gehen weder die Größe der Metastase noch die Histologie oder bestimmte Ausbreitungsmuster in die Empfehlung ein, sodass prinzipiell für Metastasen mit einer Größe von jeweils 5 mm und 5 cm der jeweilige Sicherheitsabstand identisch wäre. Yedibela et al. (2006) fanden, dass anatomische Resektionen in einigen Situationen der atypischen Resektion hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen sein könnten. Allerdings, wenn multiple Metastasen vorhanden sind, sollte eine Balance zwischen onkologischer Radikalität und Funktionserhalt der Lunge gehalten werden. Der Erhalt der funktionellen Reserven und die maximale onkologische Sicherheit können miteinander konkurrierende Ziele sein. Bisher richtet sich die Operations-Strategie hauptsächlich nach Zahl, Größe und Lage der Metastasen.

In der vorliegenden Arbeit werden die unterschiedlichen Wachstumsmuster von Lungenmetastasen extrapulmonaler Primärtumoren am Übergang von Metastasenoberfläche und gesundem Lungengewebe erfasst und ihr Einfluss auf die Prognose ausgewertet. Das Auftreten von aggressiven Wachstumsmustern wird mit dem Lokalrezidiv intrapulmonal, dem adäquaten Sicherheitsabstand und dem Langzeit-Überleben korreliert.

Diese Studie zeigt, dass ca. ein Viertel aller Metastasen eine glatte Oberfläche aufweisen und Zweidrittel mindestens ein aggressives Ausbreitungsmuster aufweisen. Weiterhin konnten wir darstellen, dass aggressive Ausbreitungsmuster abhängig vom Tumortyp (Primärhistologie) in ihrer Häufigkeit variieren (siehe Tabellen 3 und 4). Man kann daraus

rückschließen, dass unterschiedliche Metastasentypen unterschiedlich in der Lunge wachsen, was eine wichtige und neue Aussage ist.

Trotz R0 Resektion entwickelte sich an 49/216 Resektionsstellen (22,7 % der Patienten*innen) lokale intrapulmonale Tumorrezidive. Wir konnten zeigen, dass einige aggressive Ausbreitungsmuster mit einer signifikant erhöhten Rate an Lokalrezidiven und einer schlechteren Prognose einhergehen (Tab. 5, Abb. 15, 20, 21). Das Auftreten von Lokalrezidiven ist ein negativer Prognosefaktor ($p = 0,016$; Abbildung 20). Sofern technisch operabel, scheint eine Re-Metastasektomie (Patienten*innen mit 3 Operationen) die Prognose deutlich zu verbessern.

Das Gesamtüberleben wird wesentlich vom Tumortyp ($p = 0,008$, vgl. Abb. 14) bestimmt. Dabei haben Sarkom-Metastasen und Melanom-Metastasen die schlechteste Prognose. Dies betrifft das Überleben nach Primärtumorentfernung, als auch das Überleben nach der ersten pulmonale Metastasektomie ($p = 0,001$, vgl. Abb. 19).

Als weitere Prognosefaktoren wurde ein Lymphknotenbefall ($p = 0,030$, vgl. Abb. 23) und die Anzahl der Operationen identifiziert ($p < 0,001$, vgl. Abb. 22). Patienten*innen mit 3 oder mehr Operationen, das heißt mit operativer Therapie von Rezidiv-Lungenmetastasen, hatten eine bessere Prognose.

Patienten*innen mit nicht vollständiger Tumorregression nach Chemotherapie haben eine schlechte Prognose ($p = 0,001$, vgl. Tab. 7). Die Regressionszone befand sich in der Mitte der Metastasen. Aggressive Ausbreitungsmerkmale sind am Übergang der Metastasenoberfläche zum umgebenden gesunden Lungengewebe weiterhin nachzuweisen, was den negativen Einfluss auf die Prognose erklären könnte.

4.2 Vergleich mit der Literatur

Histopathologische Wachstumsmuster von pulmonalen Metastasen wurden bereits für Sarkom-, NCC- und CRC-Metastasen beschrieben und mit dem Auftreten von Lokalrezidiven in der Lunge und dem Gesamtüberleben assoziiert (Shiono et al. 2005; Sardari et al. 2007; Welter et al. 2017).

Im Rahmen der vorliegenden Studie analysierten wir aggressive histopathologische Wachstumsmuster von verschiedenen extrapulmonalen Tumoren. Es konnte gezeigt werden, dass diese Wachstumsmuster je nach Primärtumor in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten. Sardari et al. (2007) haben NCC-Metastasen in drei Wachstumsmuster eingeteilt: 1. alveolärer Typ und 2. interstitieller Typ, der die Struktur der Lunge respektiert, und 3.

destruktiver Typ, der die Struktur der Lunge destruiert und tumorassoziertes Stroma mit Mikrogefäßen bildet. Der destruktive Typ hat eine glatte Schicht zwischen Tumor und gesundem Lungengewebe und kann somit nicht als aggressiv in Bezug auf das umgebende Lungengewebe bezeichnet werden.

Higashiyama et al. (2002) hatten eine Lavage-Zytologie-Untersuchung nach Resektion von pulmonalen Metastasen durchgeführt. Alle Läsionen (10) mit positiver Zytologie von malignen Zellen wiesen jeweils einen Durchmesser von mehr als 10 mm auf und alle wurden makroskopisch vollständig reseziert. Die mikroskopische Untersuchung hat allerdings einen minimalen Sicherheitsabstand von weniger als 5 mm gezeigt. Eine lokale Ausbreitung von aggressiven Wachstumsmustern wie Satellitenherde an den Grenzen zwischen gesundem Lungengewebe und Oberfläche der Metastase in einer Spannweite von mehr als 5 mm um die Läsion herum wäre eine Erklärung für die Entstehung von Lokalrezidiv. In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Sicherheitsabstand und Lokalrezidiv nachweisen (siehe Tabelle 6).

Welter et al. (2011) hatten ASFC in einem Abstand von bis zu 7 mm von CRC-Metastasen gefunden. Limitiert wird die Aussagekraft über Vorhandensein von ASFC und Satellitenherden möglicherweise durch mechanische Abscherung bei der Operation oder der Präparation. Die Auslösung von Tumorzellen während manueller Manipulation durch Klemme oder Klammernahtgerät könnte das Unterscheiden zwischen ASFC und Artefakt erschweren. Warth et al. (2015) zeigten, dass die Tumorausbreitung durch alveoläre Räume (tumour spread through air spaces – STAS), ein neuer morphologischer prognostischer Faktor für pulmonale Adenokarzinome ist und mit einem reduzierten Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Intervall verbunden ist. STAS wurde zusätzlich mit einer erhöhten Zahl an Lokalrezidiv intrapulmonal nach limitierter Resektion beim Lungenkrebs assoziiert. STAS entspricht der älteren Bezeichnung „Aerogenous spread of floating cancer cell clusters – ASFC“ von Shiono, die sich international nicht durchgesetzt hat. Shiono et al. (2005) haben bereits gezeigt, dass Lokalrezidiv intrapulmonal durch das Vorhandensein von ASFC auch bei histopathologisch dokumentierter R0-Resektion möglich ist. CRC-Patienten*innen mit ASFC und vaskulärer Infiltration haben ein verkürztes Überleben aufgewiesen. CRC-Metastasen mit zehn oder mehr ASFC um die Metastase hatten ein signifikant höheres Risiko, Lokalrezidive zu entwickeln.

In unserer Studie konnten wir belegen, dass die Häufigkeit von ASFC in Kolon-Ca-Metastasen verglichen mit NCC- und Sarkom-Metastasen signifikant höher ist ($p < 0,01$, vgl. Tab. 4). Allerdings konnten wir nicht nachweisen, dass Patienten*innen mit ASFC ein

signifikant höheres Risiko für Lokalrezidiv besaßen ($p = 1$, vgl. Tab. 5). Das mediane Überleben nach PM der Patient*innen mit ASFC betrug 42 Monaten und das der Patient*innen ohne ASFC 26 Monaten. Der Log-Rank-Test ergab bezüglich der Überlebenszeit nach PM in Abhängigkeit der ASFC keinen statistisch signifikanten Unterschied mit $p = 0,309$ (siehe Tab. 7).

Das Vorhandensein von Satellitenherden geht mit einer signifikant erhöhten Rate an Lokalrezidiven (vgl. Tab. 5) und einer schlechteren Prognose einher (vgl. Tab. 7 und Abb. 21).

Interstitielles Wachstum in Sarkom-Metastasen ist mit einem statistisch signifikanten Risiko für Mortalität assoziiert (Welter et al. 2011). Wir konnten in unserer Studie nachweisen, dass interstitielles Wachstum in Kolon-Ca-Metastasen verglichen mit Sarkom-Metastasen signifikant häufiger ist ($p = 0,032$, siehe Tabelle 4). Das Risiko, ein Lokalrezidiv pulmonal zu entwickeln, ist bei Metastasen mit interstitiellem Wachstum signifikant höher ($p = 0,004$, siehe Tabelle 5). Allerdings ergab der Log-Rank-Test beim Vergleich der Überlebensdaten nach ED ($p = 0,358$, siehe Tab. 7) und nach PM ($p = 0,156$, siehe Tab. 9) keinen signifikanten Unterschied.

Analog zu Pastorino et al. (1997) wurde in unserer Studie die Primärtumor-Histologie als statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ($p = 0,008$; siehe Abb. 14) und für das Überleben nach der ersten pulmonalen Metastasektomie nachgewiesen ($p = 0,001$; siehe Abb. 19).

Es ist bekannt, dass Patient*innen mit Rezidiv-Lungenmetastasen ein geringeres Fünf-Jahres-Überleben haben. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach der zweiten pulmonalen Metastasektomie der Patient*innen mit zwei Metastasektomien betrug 59 % (medianes Überleben: mehr als 60 Monate), mit drei Metastasektomien 33 % (medianes Überleben: 34,7 Monate) und mit vier oder mehr Metastasektomien 38 % (medianes Überleben: 45,6 Monate) (Jaklitsch et al. 2001). In unserer Studie wurde ebenfalls die Signifikanz der Operationszahl für das Gesamtüberleben ($p = 0,001$, siehe Abb. 17) und für das Überleben nach der ersten pulmonalen Metastasektomie ($p < 0,001$; siehe Abb. 22) als prognostischer Faktor belegt. Das könnte dahingehend interpretiert werden, dass sich die Prognose bei Auftreten von Rezidiv-Lungenmetastasen verbessert, wenn mit einem erneuten operativen Eingriff die lokale Metastasenkontrolle wieder herstellen lässt. Die mediane Überlebenszeit nach der ersten pulmonalen Metastasektomie bei Patient*innen mit Lokalrezidiv lag bei 24 Monaten und bei Patient*innen ohne Lokalrezidiv bei 41 Monaten (vgl. Tab. 10). Lokale intrapulmonale Rezidive konnten als negativer prognostischer Faktor sowohl für das

Gesamtüberleben ($p = 0,012$, vgl. Abb. 15) als auch für das Überleben nach der ersten pulmonalen Metastasektomie ($p = 0,016$, vgl. Abb. 20) identifiziert werden.

Die pulmonale Metastasektomie ist ein etabliertes Verfahren in der multidisziplinären Behandlung von Patienten*innen mit metastasiertem Tumorleiden. Es ist potenziell kurativ und hat eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 36 % (Pastorino et al. 1997). In unserer Studie betrug die Fünf-Jahres-Überlebensrate des gesamten Patientenkollektivs nach der ersten pulmonalen Metastasektomie 31 % (vgl. Abb. 18).

Einer der relevantesten prognostischen Faktoren ist die vollständige Resektion. Eine R1-Resektion ist ein Risikofaktor für lokale Rezidive pulmonaler Metastasen unterschiedlicher Primärtumoren (Pastorino et al. 1997; Pfannschmidt et al. 2006; Smith et al. 2009). In unserer Studie hatten nur 9 von 220 (4,09 %) der untersuchten Metastasen eine R1-Situation. Vier der neun R1-resezierten Metastasen entwickelten ein Lokalrezidiv.

Das Risiko aggressive histopathologischer Wachstumsmuster – wie Pleurainfiltration, L1, V1, interstitielles Wachstum – zu entwickeln, steigt statistisch signifikant mit dem Durchmesser der Metastase an. Die Größe der Metastase von mehr als 35 mm wurde mit einem höheren, statistisch signifikanten ($p = 0,023$) Mortalitätsrisiko assoziiert. Eine Metastasenlänge von mehr als 5 mm wurde mit statistisch signifikantem Risiko für Lokalrezidiv assoziiert (Welter et al. 2012; Welter et al. 2017). Weiser et al. (2000) haben ähnliche Ergebnisse mit Metastasendurchmesser ab 20 mm und größer gezeigt. Allerdings können Patienten*innen mit multiplen kleinen Metastasen eine höhere Tumorlast als Patienten*innen mit einer singulären großen Metastase haben und insofern ein kürzeres Überleben. Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Metastasendurchmesser von mehr als 5 mm und Lokalrezidiv nachweisen ($p = 0,012$, siehe Tabelle 6). Umgekehrt bedeutet dies auch, dass nach Resektion von Metastasen < 5 mm nicht mit dem Auftreten von Lokalrezidiven gerechnet werden muss.

Lymphknotenbefall, unabhängig, ob N1- oder N2-Situation, ist ein negativer prognostischer Faktor (Reinersman und Wigle 2016). Wir konnten ebenfalls zeigen, dass der Lymphknotenbefall ein signifikanter ungünstiger Prognosefaktor ist ($p = 0,041$). Das mediane Überleben nach der ersten pulmonalen Metastasektomie betrug bei Patienten*innen mit Lymphknotenbefall 23 Monate und ohne Lymphknotenbefall 32 Monate (siehe Tabelle 10 und Abbildung 23).

Nicht eine anatomische Resektion, sondern atypische Keilresektionen sind das Standardverfahren der pulmonalen Metastasektomie (Internullo et al. 2008). Bei multiplen Metastasen ist es eine Herausforderung, eine R0-Resektion mit ausreichendem nicht

marginalen (mehr als 2 mm) Sicherheitsabstand einzuhalten. Es muss ausreichend gesundes Lungengewebe hinterlassen werden, um die Lungenfunktion nicht zu kompromittieren und Lungenreserven eventuell für Re-Metastasektomien in der Zukunft zu erhalten.

4.3 Stärken und Limitationen

Die Stärke dieser Studie liegt in der großen Zahl (220) der untersuchten Metastasen. Hinsichtlich des Studientyps muss einschränkend festgestellt werden, dass es sich hierbei um eine monozentrische, nicht randomisierte Beobachtungsstudie handelt. Weiterhin ist die Studie teils retrospektiv angelegt. Die histomorphologische Beschreibung der aggressiven Wachstumsmuster unterliegt einer gewissen subjektiven Zuordnung des Untersuchers. In Bezug auf ausreichenden Sicherheitsabstand, um Lokalrezidiv intrapulmonal zu vermeiden sowie Resektionsausmaß und Resektionsverfahren gab es keinen Standard. Diese Entscheidung war dem jeweiligen Operateur überlassen. Nachteilig ist sicherlich auch die geringe Fallzahl in Subgruppen (z. B. Melanome), die einen statistisch aussagekräftigen Vergleich nicht zulässt. Klinische Daten, insbesondere die CT-Thorax-Bilder, waren retrospektiv gesammelt. Das Dokumentieren von Lokalrezidiv erfolgte somit anhand von retrospektiver Evaluation von histopathologischer Begutachtung und verfügbaren CT-Thorax-Bildern. Um aussagekräftigere Ergebnisse zu bekommen und die Hypothesen dieser Studie zu unterstützen, wäre eine komplett prospektive Datenerhebung von Vorteil gewesen. Nicht alle möglichen Prognosefaktoren der Lungenmetastasen-Chirurgie wurden evaluiert. Diese Arbeit ist auf die Entstehung von Lokalrezidiven fokussiert. Nicht alle resezierte Metastasen von jedem Patienten konnten mikroskopisch untersucht werden. Deswegen wissen wir noch nicht, ob alle Metastasen eines Primärtumors die gleichen Wachstumsmerkmale aufweisen und auf die gleiche Art und Weise in das Lungenparenchym wachsen. Das bedeutet, dass Metastasen desselben Patienten aggressive und nicht aggressive histomorphologische Merkmale gleichzeitig aufweisen könnten.

4.4 Schlussfolgerung und Empfehlungen

Die überlegende Mehrzahl der untersuchten Metastasen in dieser Studie hatte in erster mikroskopischer Betrachtung mindestens ein aggressives histomorphologisches Wachstumsmuster gezeigt. Aggressive histopathologische Wachstumsmuster wie

Pleurainfiltration, V1, interstitielles Wachstum und Satellitenherde und die Metastasengröße sind statistisch signifikant mit der Entstehung von Lokalrezidiven in der Lunge assoziiert. Patienten*innen mit Lokalrezidiv intrapulmonal haben ein signifikant verkürztes Überleben. Deshalb haben chirurgische Maßnahmen zur Verhinderung eines Lokalrezidivs oberste Priorität.

Sarkom-Metastasen, die verglichen mit Kolon-Ca-Metastasen häufiger eine Pleurainfiltration aufweisen und an der Pleura visceralis entlangwachsen, benötigen ausreichenden lateralen Sicherheitsabstand an der Pleura visceralis um Lokalrezidive intrapulmonal zu vermeiden.

Metastasen von kolorektalen Tumoren benötigen wegen höherer Inzidenz an Satellitenherden und interstitiellem Wachstum einen Sicherheitsabstand, der zirkulär diese Wachstumsmuster einschließt.

Das Wissen über aggressive histopathologische Wachstumsmuster kann für die Planung der Metastasektomie individuell umgesetzt werden. Es ist nötig, individuelle Konzepte für jeden Patienten in Bezug auf die Primärtumor-Histologie zu entwickeln (Welter et al. 2017; Perentes et al. 2018). Das Wissen über potenzielle aggressive Wachstumsmuster je nach Primärtumor-Histologie könnte individuell für die Planung der Metastasektomie in Bezug auf Sicherheitsabstand und Resektionsausmaß berücksichtigt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: In der vorliegenden Arbeit berichten wir über histopathologische Ausbreitungsmuster von Patienten*innen mit Lungenmetastasen extrapulmonaler Primärtumoren und deren Assoziation mit der Entwicklung von Lokalrezidiven an der Resektionsstelle in der Lunge. Das Studienkollektiv bestand aus 100 Patienten*innen, die von Februar 2008 bis Januar 2012 an der Ruhrlandklinik-Essen einer Lungenmetastasektomie unterzogen wurden. Der Einfluss der histopathologischen Faktoren auf die Überlebenszeit wurde mittels Log-Rank-Test verglichen und mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Ergebnisse: Die Lungenmetastasen von verschiedenen extrapulmonalen Tumoren wachsen unterschiedlich in der Lunge. Mindestens zwei Drittel der pulmonalen Metastasen weisen ein aggressives histopathologisches Ausbreitungsmuster auf. Die Häufigkeit der einzelnen Ausbreitungsmerkmale hängt von der Primärtumor-Histologie ab. Pleurainfiltration, Gefäßeinbruch, interstitielles Wachstum und Satellitenherde gehen mit einer signifikant erhöhten Rate an Lokalrezidiven intrapulmonal einher. Das Auftreten von Lokalrezidiven ist ein negativer Prognosefaktor. Pleurainfiltration und Satellitenherde haben einen negativen prognostischen Einfluss auf das Überleben. Weitere negative prognostische Faktoren sind die Primärtumor-Histologie und der Lymphknotenbefall. Die Anzahl der Operationen beeinflusst positiv das Gesamtüberleben, was die Re-Metastasektomie von Patienten*innen mit Rezidiv-Lungenmetastasen rechtfertigt.

Schlussfolgerung: Eine R0-Resektion ist nicht ausreichend, um Lokalrezidive intrapulmonal zu vermeiden. Es wird ein zusätzlicher Sicherheitsabstand benötigt, wobei die unterschiedlichen Wachstumsmuster je nach Primärtumor-Histologie berücksichtigt werden. Das betrifft bei Sarkom-Metastasen vorwiegend die Pleura visceralis. Bei Metastasen von kolorektalen Tumoren sollte der Sicherheitsabstand die Satellitenherde und das interstitielle Wachstum zirkulär einschließen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Bezzi, M., Forte, A., Nasti, G., D'Urso, A., Lorusso, R., Urbano, V., Vietri, F., and Beltrami, V. (2003). Surgical treatment of lung metastasis: experience with 108 cases. *G Chir* 24, 351-356.
2. Dail, D.H. (2008). Metastases to and from the lung. In: Tomaszefski, JF., Cagle, PT., Farver, CF., Fraier, AE. (Eds.): *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology*, S. 735-736, New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
3. Davidson, R.S., Nwogu, C.E., Brentjens, M.J., and Anderson, T.M. (2001). The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol* 10, 35-42.
4. El-Sherif, A., Fernando, H.C., Santos, R., Pettiford, B., Luketich, J.D., Close, J.M., and Landreneau, R.J. (2007). Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 14, 2400-2405.
5. Erhunmwunsee, L., and Tong, B.C. (2016). Preoperative Evaluation and Indications for Pulmonary Metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 26, 7-12.
6. Hernandez, J., Molins, L., Fibla, J.J., Heras, F., Embun, R., Rivas, J.J., and Grupo Espanol de Metastasis Pulmonares de Carcinoma Colo-Rectal de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia, T. (2016). Role of major resection in pulmonary metastasectomy for colorectal cancer in the Spanish prospective multicenter study (GECMP-CCR). *Ann Oncol* 27, 850-855.
7. Higashiyama, M., Kodama, K., Takami, K., Higaki, N., Yokouchi, H., Nakayama, T., Murata, K., Kameyama, M., Ashimura, J., Naruse, Y., and Nagumo, S. (2002). Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins as a predictor of local recurrence in pulmonary metastasectomy. *Arch Surg* 137, 469-474.
8. Hirakata, K., Nakata, H., and Haratake, J. (1993). Appearance of pulmonary metastases on high-resolution CT scans: comparison with histopathologic findings from autopsy specimens. *AJR Am J Roentgenol* 161, 37-43.
9. Hornbech, K., Ravn, J., and Steinbruchel, D.A. (2011). Outcome after pulmonary metastasectomy: analysis of 5 years consecutive surgical resections 2002-2006. *J Thorac Oncol* 6, 1733-1740.
10. Internullo, E., Cassivi, S.D., Van Raemdonck, D., Friedel, G., Treasure, T., and Group, E.P.M.W. (2008). Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice

- amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 3, 1257-1266.
11. Jaklitsch, M.T., Mery, C.M., Lukanich, J.M., Richards, W.G., Bueno, R., Swanson, S.J., Mentzer, S.J., Davis, B.D., Allred, E.N., and Sugarbaker, D.J. (2001). Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 121, 657-667.
 12. Kandioler, D., Kromer, E., Tuchler, H., End, A., Muller, M.R., Wolner, E., and Eckersberger, F. (1998). Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 65, 909-912.
 13. Kim, A.W., Faber, L.P., Warren, W.H., Saclarides, T.J., Carhill, A.A., Basu, S., Choh, M.S., and Liptay, M.J. (2008). Repeat pulmonary resection for metachronous colorectal carcinoma is beneficial. *Surgery* 144, 712-717; discussion 717-718.
 14. Marulli, G., Sartori, F., Bassi, P.F., dal Moro, F., Gino Favaretto, A., and Rea, F. (2006). Long-term results of surgical management of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 54, 544-547.
 15. Migliore, M., Jakovic, R., Hensens, A., and Klepetko, W. (2010). Extending surgery for pulmonary metastasectomy: what are the limits? *J Thorac Oncol* 5, S155-160.
 16. Mineo, T.C., Ambrogi, V., Tonini, G., and Nofroni, I. (2001). Pulmonary metastasectomy: might the type of resection affect survival? *J Surg Oncol* 76, 47-52.
 17. Park, J.S., Kim, H.K., Choi, Y.S., Kim, K., Shim, Y.M., Jo, J., Lee, W.Y., Chun, H.K., Park, Y.S., Kang, W.K., and Kim, J. (2010). Outcomes after repeated resection for recurrent pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 21, 1285-1289.
 18. Pastorino, U., Buyse, M., Friedel, G., Ginsberg, R.J., Girard, P., Goldstraw, P., Johnston, M., McCormack, P., Pass, H., and Putnam, J.B., Jr. (1997). Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 113, 37-49.
 19. Perentes, J.Y., Zellweger, M., and Gonzalez, M. (2018). Personalized surgery for the management of pulmonary metastasis. *J Thorac Dis* 10, 52-55.
 20. Pfannschmidt, J., Egerer, G., Bischof, M., Thomas, M., and Dienemann, H. (2012). Surgical intervention for pulmonary metastases. *Dtsch Arztebl Int* 109, 645-651.

21. Pfannschmidt, J., Klode, J., Muley, T., Dienemann, H., and Hoffmann, H. (2006). Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 54, 489-492.
22. Putnam, J.B., Jr., Suell, D.M., Natarajan, G., and Roth, J.A. (1993). Extended resection of pulmonary metastases: is the risk justified? *Ann Thorac Surg* 55, 1440-1446.
23. Reinersman, J.M., and Wigle, D.A. (2016). Lymphadenectomy During Pulmonary Metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 26, 35-40.
24. Rusch, V.W. (1995). Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 107, 322S-331S.
25. Sardari Nia, P., Hendriks, J., Friedel, G., Van Schil, P., and Van Marck, E. (2007). Distinct angiogenic and non-angiogenic growth patterns of lung metastases from renal cell carcinoma. *Histopathology* 51, 354-361.
26. Schuchert, M.J., Pettiford, B.L., Pennathur, A., Abbas, G., Awais, O., Close, J., Kilic, A., Jack, R., Landreneau, J.R., Landreneau, J.P., Wilson D.O., Luketich, J.D., and Landreneau, R.J. (2009). Anatomic segmentectomy for stage I non-small-cell lung cancer: comparison of video-assisted thoracic surgery versus open approach. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 138, 1318-1325 e1311.
27. Shiono, S., Ishii, G., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Murata, Y., Tsuta, K., Kim, Y.H., Nishiwaki, Y., Kodama, T., and Ochiai, A. (2005). Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg* 80, 1040-1045.
28. Shiono, S., Ishii, G., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Murata, Y., Tsuta, K., Nishiwaki, Y., Kodama, T., and Ochiai, A. (2005). Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg* 79, 278-282; discussion 283.
29. Shiono, S., Okumura, T., Boku, N., Hishida, T., Ohde, Y., Sakao, Y., Yoshiya, K., Hyodo, I., Mori, K., and Kondo, H. (2017). Outcomes of segmentectomy and wedge resection for pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 51, 504-510.
30. Smith, R., Pak, Y., Kraybill, W., and Kane, J.M., 3rd (2009). Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *Eur J Surg Oncol* 35, 356-361.

31. Spaggiari, L., Grunenwald, D.H., Girard, P., Solli, P., and Le Chevalier, T. (1998). Pneumonectomy for lung metastases: indications, risks, and outcome. *Ann Thorac Surg* 66, 1930-1933.
32. Stamatis, G. (2005). Operative and interventional therapy of lung metastases. *MMW Fortschr Med* 147, 25-26, 28-29.
33. Strohkamp, S., Gemoll, T., Habermann, J.K., Limmer, S. (2015): Epidemiologie, Genese und Metastasierung von Lungenmetastasen. In: Limmer S. (Hrsg.): *Lungenmetastasen*. S. 6. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag.
34. Stier, A., and Heidecke, C.D. (2004). Surgical therapy of lung metastases- indications, technique, results. *Radiologe* 44, 715-718.
35. Theros, E.G. (1977). 1976 Caldwell Lecture: varying manifestation of peripheral pulmonary neoplasms: a radiologic-pathologic correlative study. *AJR Am J Roentgenol* 128, 893-914.
36. Treasure, T., Milosevic, M., Fiorentino, F., and Macbeth, F. (2014). Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? *Thorax* 69, 946-949.
37. Veronesi, G., Petrella, F., Leo, F., Solli, P., Maissonneuve, P., Galetta, D., Gasparri, R., Pelosi, G., De Pas, T., and Spaggiari, L. (2007). Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 133, 967-972.
38. Warth, A., Muley, T., Kossakowski, C.A., Goepfert, B., Schirmacher, P., Dienemann, H., and Weichert, W. (2015). Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 39, 793-801.
39. Weiser, M.R., Downey, R.J., Leung, D.H., and Brennan, M.F. (2000). Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 191, 184-190; discussion 190-181.
40. Weiss, L. (2008). Pulmonary Metastasis. In: DeVita, VT, Hellmann, S., Rosenberg, SA. (Eds.): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Lippincott
41. Welter, S., Arfanis, E., Christoph, D., Hager, T., Roesel, C., Aigner, C., Weinreich, G., and Theegarten, D. (2017). Growth patterns of pulmonary metastases: should we adjust resection techniques to primary histology and size? *Eur J Cardiothorac Surg* 52, 39-46.

42. Welter, S., Grabellus, F., Bauer, S., Schmid, K.W., Stamatis, G., and Totsch, M. (2011). Growth patterns of lung metastases from sarcomas. *Virchows Arch* 459, 213-219.
43. Welter, S., Grabellus, F., Bauer, S., Schuler, M., Eberhardt, W., Totsch, M., and Stamatis, G. (2012). Growth patterns of lung metastases from sarcoma: prognostic and surgical implications from histology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 15, 612-617.
44. Welter, S., Jacobs, J., Krbek, T., Krebs, B., and Stamatis, G. (2007). Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 84, 203-210.
45. Welter, S., Theegarten, D., Trarbach, T., Maletzki, F., Stamatis, G., and Totsch, M. (2011). Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 141, 1218-1222.
46. Willis, R.A. (1973). Secondary tumours of the lungs. In: *The spread of tumours in the human body*, 3. Ed. S. 167-174. London: Butterworth
47. Yedibela, S., Klein, P., Feuchter, K., Hoffmann, M., Meyer, T., Papadopoulos, T., Gohl, J., and Hohenberger, W. (2006). Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Ann Surg Oncol* 13, 1538-1544.

7 ANHANG

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASFC	frei flottierende Tumorzellcluster intraalveolär (engl. <i>aerogenous spread of floating cancer cell clusters</i>)
Ca	Karzinom
CRC	Kolorektales Karzinom
CI	Konfidenzintervall (engl. <i>confidence interval</i>)
CT	Computertomographie
ED	Erstdiagnose des Primärtumors
engl.	Englisch
H&E	Haematoxylin und Eosin
IRLM	Register für Lungenmetastasen (engl. <i>International Registry of Lung Metastases</i>)
m.	männlich
Mo.	Monaten
mÜLZ	mediane Überlebenszeit
MW	Mittelwert (engl. <i>mean</i>)
n	Anzahl (engl. <i>number</i>)
NCC	Nierenzellkarzinom
Nx	keine Lymphadenektomie durchgeführt
p	prognostische Bedeutung (engl. <i>prognostic significance</i>)
PM	Pulmonale-Metastasektomie (nach der ersten dokumentierten Metastasektomie)
R	Spannweite (engl. <i>range</i>)
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)
S2	Segment 2
STAS	Tumor-Ausbreitung durch alveoläre Räume (engl. <i>tumour spread through air spaces</i>)
Tab.	Tabelle
w.	weiblich

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pseudokapsel (Nierenzell-Ca 2x)

Abbildung 2: Pleurainfiltration (Fibrosarkom 2x)

Abbildung 3: Pleurainfiltration (Leiomyosarkom 2x)

Abbildung 4: Interstitielle Ausbreitung (Leiomyosarkom 4x)

Abbildung 5: Interstitielle Ausbreitung und Pleurainfiltration (Leiomyosarkom 2x)

Abbildung 6: ASFC (Kolon-Ca 4x)

Abbildung 7: Satellitenherde und perivaskuläres Wachstum (Ewing-Sarkom 2x)

Abbildung 8: Satellitenherde und ASFC (Kolon-Ca 2x)

Abbildung 9: Lokalrezidiv einer CRC-Metastase an der Klammernaht

Abbildung 10: Lokalrezidiv einer Sarkom-Metastase in der Resektionsnarbe

Abbildung 11: Lokalrezidiv einer Sarkom-Metastase an der Klammernaht (Pfeil)

Abbildung 12: Lokalrezidiv einer CRC-Metastase an der Klammernaht nach vorausgegangener anatomischer Segment-2-Resektion

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für alle Patienten*innen nach ED

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Primärtumor-Histologie und ED

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit (1) und ohne (0) Lokalrezidiv nach ED

Abbildung 16 Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit (1) und ohne (0) Pleurainfiltration nach ED

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Operationszahl und ED

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für alle Patienten*innen nach PM

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Primärtumor-Histologie und PM

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit (1) und ohne (0) Lokalrezidiv nach PM

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit (1) und ohne (0) Satellitenherde(n) nach PM

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Operationszahl und PM

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Lymphknotenbefall und PM

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der verschiedenen Histologien

Tabelle 2: Patientenmerkmale

Tabelle 3: Häufigkeit der histomorphologischen Kriterien bezogen auf die Patientenzahl

Tabelle 4: Häufigkeit der histomorphologischen Kriterien bezogen auf die Metastasenzahl

Tabelle 5: Histomorphologische Risikofaktoren für lokales Rezidiv

Tabelle 6: Risikofaktoren für lokales Rezidiv bezogen auf Durchmesser, Sicherheitsabstand und Resektionsverfahren

Tabelle 7: Prognoseeinfluss der Wachstumsmuster von Lungenmetastasen

Tabelle 8: Prognoseeinfluss von Tumorstadium und Behandlung

Tabelle 9: Histomorphologische Prognosefaktoren und Überleben nach PM

Tabelle 10: Prognoseeinfluss von Tumorstadium und Behandlung nach PM

8 DANKSAGUNG

Mein Dank gebührt an erster Stelle meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Stefan Welter, der mir die Dissertation ermöglichte, mich in diesem hochinteressanten Themenkomplex einführte und mit seinem Fachwissen umfassend betreute. Sein Vertrauen und seine Geduld begleiteten mich im gesamten Prozess der Anfertigung dieser Promotionsarbeit und haben zu ihrem Gelingen erheblich beigetragen.

Für die Unterstützung bei der statistischen Aufbereitung des Datenmaterials danke ich Frau Sarah Terjung und insbesondere Herrn Georgios Dellis. Für das kritische Korrekturlesen meiner Dissertation danke ich Herrn Michael Lehmenkühler. Ebenfalls danken möchte ich Frau Birte Schwarz für das Korrekturlesen der Einleitung.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern, Dimitra und Sotirios Arfanis, die immer hinter mir gestanden haben und mich ständig motiviert haben, diese Doktorarbeit zu vollenden.

Zuletzt möchte ich herzlich meiner lieben Ehefrau, Foteini Papadopoulou, für ihre Unterstützung beim Layout, ihr Verständnis und die emotionale Verstärkung während der Anfertigung der Dissertation danken. Ihr widme ich diese Doktorarbeit.

9 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.