

**Rubrikherausgeber:**  
Tom Schaberg, Rotenburg (Koordination)  
Roland Buhl, Mainz  
Adrian Gillissen, Leipzig

Karl Häußinger, Gauting  
Rolf Merget, Bochum  
Claus Vogelmeier, Marburg  
T. O. F. Wagner, Frankfurt

# Fort- und Weiterbildung

Praxisorientiertes Lernen in der Pneumologie



## Epidemiologie und Diagnostik des Lungenkarzinoms – Teil 2

**K. Häußinger, M. Kohlhüfl**

Asklepios Fachkliniken, Klinik für Pneumologie, Gauting

### Weiterbildungsziele

In diesem Beitrag sollen folgende Weiterbildungsziele vermittelt werden:

- 1. Weiterführende diagnostische Verfahren zur Stadieneinteilung (TNM-Staging)
  - 1.1 T-Staging
  - 1.2 N-Staging
  - 1.3 M-Staging
- 2. Nebennierenmetastasen
- 3. Lebermetastasen
- 4. Knochenmetastasen
- 5. Hirnmetastasen
- 6. Präoperative Funktionsdiagnostik

## 1. Weiterführende diagnostische Verfahren zur Stadieneinteilung (TNM-Staging)

Nach histologischer Sicherung der Diagnose erfolgt die Diagnostik zur Stadieneinteilung. Diese bezieht sich sowohl auf das lokoregionäre Stadium (T, N) wie auch die Erfassung von Fernmetastasen (M).

Die routinemäßige Durchführung bzw. das Ausmaß von Maßnahmen zum Staging des Tumors (T), von hilären/mediastinalen Lymphknoten (N) oder von Fernmetastasen (M) ist entscheidend abhängig davon, ob aus den Ergebnissen therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind. Die Indikationen zu den jeweiligen diagnostischen Maßnahmen sind auch abhängig von der lokalen klinischen Infrastruktur, von ökonomischen Überlegungen oder von eventuellen Studienbedingungen. Die Frage nach einer möglichst exakten Stadieneinteilung stellt sich vor allem bei potenziell operablen Patienten (Stadium IA–IIIA).

### 1.1 T-Staging

Das T-Staging stützt sich auf das thorakale Spiral-CT mit Kontrastmittel (KM-CT) und den Befund der Bronchoskopie (Abb. 1 u. 3 [s. Teil 1]). Das CT ermöglicht die Darstellung anatomischer Details über die Lage des Tumors und seine Beziehung zu Umgebungsstrukturen. Die Aussagekraft des CT zur Beurteilung von Infiltrationen in die Brustwand (T<sub>3</sub>-Status) bzw. im Mediastinum (T<sub>4</sub>-Status) erreicht eine Sensitivität von 60 bis 80% [1,2]. Bei fraglicher mediastinaler Tumordinfiltration (Perikard, Herz, Gefäße) kann die Magnetresonanztomographie (MRT) hilfreich sein. Die MRT ist bei Tumoren des Sulcus superior indiziert. Ihre Überlegenheit gegenüber dem CT bei der Beurteilung der extrapleurale Fettschicht und der Tumorausdehnung nach extrathorakal, insbesondere auf den normalen und sagittalen Aufnahmen ist mit Sensitivitäten und Spezifitäten um 90% belegt [3–5].

### 1.2 N-Staging

Das N-Staging erfolgt zunächst mittels KM-CT. Als Kriterium für einen Metastasierungsverdacht gilt die Vergrößerung von Lymphknoten, der Schwellenwert beträgt 1 cm für den kleinsten Durchmesser. Unter Zugrundelegung dieses Kriteriums erreichte das KM-CT in einer Metaanalyse bei 4793 Patienten eine gepoolte Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 81%, der positive prädiktive Wert (PPV) betrug 53%, der negative prädiktive Wert (NPV) 82% [6]. Allerdings ist zu bedenken, dass auch nicht vergrößerte Lymphknoten in 8 bis 33% der Fälle tumorbefallen sind [7,8]. Dies gilt insbesondere für Adenokarzinome. Umgekehrt sind Lymphknoten über 1 cm in bis zu 38% der Fälle tumorfrei, vor allem bei Plattenepithelkarzinomen, bei lokal entzündlichen Befunden oder Atelektasen.

Aufgrund der unbefriedigenden Sensitivität und Spezifität reicht das CT allein zum Staging des Mediastinums nicht aus, gibt aber wichtige Informationen für die Wahl des weiteren Vorgehens. Bei operablen Patienten mit vergrößerten mediastinalen Lymphknoten sollten diese dringend histologisch abgeklärt werden.

Die histologische Verifizierung erfolgt durch die transbronchiale Nadelaspiration (TBNA), die transösophageale ultraschallgesteuerte Nadelaspiration (EUS-NA) oder die Mediastinoskopie. Diese Techniken werden eingesetzt, um ein N2-Stadium (ggf. neoadjuvante Chemotherapie) oder ein N3-Stadium (Ausschluss einer Operabilität) zu erfassen bzw. auszuschließen (Tab. 1) [9]. Die Trefferquoten dieser Verfahren sind allerdings mit großen Unsicherheiten belastet, so dass nur aus einem positiven Tumornachweis sichere Konsequenzen zum Therapieentscheid gezogen werden dürfen. Trotz der Unsicherheit dieser Verfahren gewinnt das mediastinale Staging zunehmend an

■ Beachte: Thorakales CT zum operativen Staging immer mit Kontrastmittel!

■ N-Staging: Die Sensitivität und Spezifität des CT's sind unbefriedigend: bei operablen Patienten mit vergrößerten mediastinalen Lymphknoten sollte ein histologischer Nachweis versucht werden.

- Die Sensitivität der TBNA in der Diagnostik CT-morphologisch vergrößerter Lymphknoten beträgt  $\leq 75\%$ .
- Die Mediastinoskopie dient vor allem zum Ausschluss von N3.
- N-Staging: Die Sensitivität der Mediastinoskopie und der Thorakoskopie liegen jeweils bei  $80\%$ , die Spezifität bei  $100\%$ .

Tab. 1 Differenzialdiagnostischer Einsatz von TBNA, transthorakaler Nadelbiopsie, Mediastinoskopie

Methoden	erreichbare Lymphknoten	Kommentar
Bronchoskopie mit TBNA	7 (subkarinal), 4 (niedrig paratracheal)	von Pneumologen durchzuführen, niedriges Komplikationsrisiko
CT-kontrollierte transthorakale Nadelaspiration	mediastinale und N1-Lymphknoten	signifikantes Pneumothoraxrisiko
endoskopischer Ultraschall	5 (subaortal, aortopulmonales Fenster) 7 (subkarinal) 8 (paraösophageal) 9 (ligamentum pulmonale)	nur in erfahrenen Zentren möglich
Mediastinoskopie	superiore mediastinale Lymphknoten, N1-Lymphknoten	aortopulmonales Fenster nicht erreichbar
anteriore Mediastinoskopie (Chamberlain procedure)	5 (subaortal, aortopulmonales Fenster)	wenige Zentren

Bedeutung, da vor allem die neoadjuvanten Verfahren eine präzise prätherapeutische Stadiendifferenzierung verlangen.

Die TBNA wird am häufigsten eingesetzt zur Diagnostik subkarinaler und paratrachealer Lymphknotenvergrößerungen. Sie eignet sich aber auch zur Diagnostik der Lymphknoten im aortopulmonalen Fenster und im Ligamentum pulmonale. Die Sensitivität der transbronchialen und transösophagealen Lymphknotenbiopsie hängt stark von der Größe und der Lokalisation des jeweiligen Lymphknotenbefundes, der verwendeten Methode und dem technischen Geschick des Untersuchers ab. Sie liegt in der Diagnostik CT-morphologisch vergrößerter Lymphknoten ( $\geq 1$  cm) für die so genannte blinde transbronchiale Nadelbiopsie (TBNA) bei  $\leq 75\%$ , für die ultraschallgesteuerte Nadelbiopsie (EBUS-NA) in monozentrischen Studien bei  $> 85\%$  und für die transösophageale ultraschallgesteuerte Punktion (EUS-NA) bei knapp  $90\%$  (Tab. 1) [10]. Erste Untersuchungen zur TBNA von CT-morphologisch nicht vergrößerten Lymphknoten (okkulte N-Metastasen) ergaben eine Sensitivität von  $29\%$  und eine Spezifität von  $100\%$  [11].

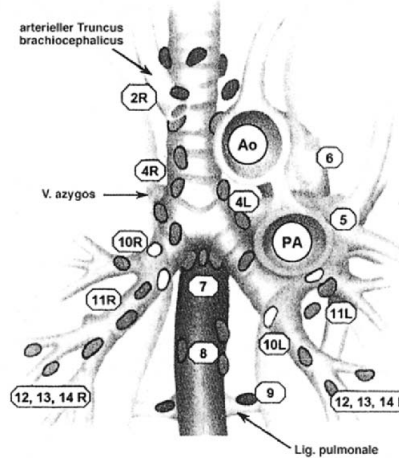
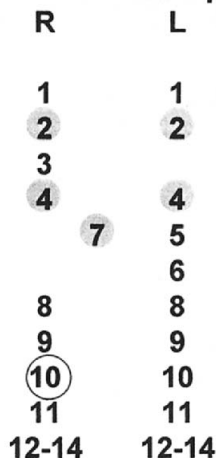
Ergänzend (wenn TBNA oder EUS-NA negativ) oder als Alternative zu den genannten Verfahren sind bei Verdachtsbefunden die Mediastinoskopie oder die Thorakoskopie indiziert. Die Verfahren dienen vor allem zum Ausschluss eines N3-Befalls und sind damit ein wichtiges Kriterium für Operabilität. Mediastinoskopisch sind insbesondere folgende Lymphknotenregionen erreichbar (Abb. 1) [12]:

- Hoch paratracheal rechts- und linksseitig (Level 2R/2L)
- Tief paratracheal rechts- und linksseitig (Level 4R/4L)
- Subkarinal (Level 7)
- Tracheobronchial rechts (proximale Hilusregion) (Level 10R).

Nicht erreichbar sind die aortopulmonalen (Level 5) und ventral des Aortenbogens links (Level 6) sowie die ventral der V. cava superior gelegenen Stationen rechts (Level 3). Ein Großteil der mediastinoskopisch nicht erreichbaren Lymphknoten ist durch Thorakoskopie zugänglich, die aber aufwendiger ist und daher nur in Zentren durchgeführt wird (Abb. 1). Die Mediastinoskopie und die Thorakoskopie erreichen jeweils eine Sensitivität von  $80\%$ , die Spezifität beträgt  $100\%$  (Tab. 2).

Die Positronen-Emissionstomographie (PET) nutzt die biologische Aktivität neoplastischer Zellen. Lungenkreiszellen nehmen vermehrt radiomarkierte F-18-2-Fluordesoxyglukose (FDG) auf, die zum Nachweis der Tumorlokalisierung und -ausdehnung genutzt wird. Neben dem mediastinalen Lymphknoten-Staging ist PET indiziert zur Dig-

**Mediastinoskopie**



**Videothorakoskopi**

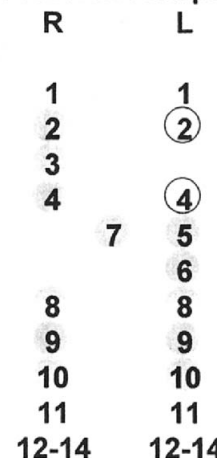


Abb. 1 Erreichbare Lyphknotenstationen über (zervikale) Mediastinoskopie und Videothorakoskopie. Ao = Aorta PA = Pulmonalarterie.

Tab. 2 Vergleich der Wertigkeit invasiver Verfahren zum mediastinalen Staging (Detterbeck, 2003)

Test	Sensitivität %	Spezifität %	Rate falsch negativ %	Rate falsch positiv %
TBNA	75	96	30	0
EUS-NA	88	91	23	2
Mediastinoskopie	81	100	9	0

■ Die Sensitivität von PET für das mediastinale Staging beträgt 85%, die Spezifität 88%.

■ Bei asymptomatischen Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im klinischen Stadium I und II ist das routinemäßige Staging von Hirn und Knochen mit bildgebenden Verfahren unter Gesichtspunkten der Kosten-Nutzen-Analyse nicht erforderlich.

nißbeurteilung peripherer Rundherde bei Risikopatienten und im Rahmen der Fernmetastasendiagnostik. Zu berücksichtigen ist aber die Möglichkeit falsch positiver Befunde bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen, die mit Granulombildung einhergehen. In einer Metaanalyse an 1111 Patienten betrug die gepoolte Sensitivität zum Nachweis eines mediastinalen Lymphknotenbefalls 85%, die Spezifität 88%, der positive prädiktive Vorhersagewert (PPV) 0,78 und der negative prädiktive Vorhersagewert (NPV) 0,93 [6]. Zusammengefasst hat PET eine höhere Sensitivität und Spezifität als die CT, ist jedoch ebenfalls mit Unsicherheiten belastet und außerdem sehr aufwendig, teuer und nur in Zentren verfügbar. Sie sollte deshalb nur innerhalb von Studien bzw. in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden. Während ein negatives PET-Ergebnis eine präoperative Mediastinoskopie entbehrlich macht, sollte ein positives PET-Ergebnis histologisch überprüft und gesichert werden [4].

**1.3 M-Staging**

Das M-Staging wird verschieden gehandhabt. Während die Leber- und die Nebennierenregionen im Rahmen des ohnehin erforderlichen thorakalen CT's generell mituntersucht werden, ist die routinemäßige Ausschlussdiagnostik (d. h. ihr Einsatz bei asymptomatischen Patienten) von Hirn- und Knochenmetastasen nicht einheitlich geregelt. In den meisten Kliniken werden bei Patienten mit nichtkleinzelligem Karzinom sowohl präoperativ wie vor Chemotherapie routinemäßig ein Schädel-CT und eine Knochenzintigraphie durchgeführt. Da die Prävalenz von Metastasen in diesen Organsystemen bei asymptomatischen Patienten sehr niedrig ist, ist eine Diagnostik dieser Patienten aus ökonomischen und methodischen Gründen (Nachfolgediagnostik bei falsch positiven Befunden) nicht gerechtfertigt [4]. Dies gilt vor allem für Patienten mit den klinischen Stadien I und II. Voraussetzung ist allerdings eine besonders eingehende klinische Untersuchung der entsprechenden Organsysteme. Die weitergehende technische

- Die Prävalenz adematöser (benigner) Nebennierenvergrößerungen liegt bei 2%.

Tab. 3 Weiterführende Diagnostik beim Staging von Fernmetastasen

Diagnostik	Indikation
Sonographie Abdomen	fakultativ. Obligat wenn: Leber/Nebennieren im CT nicht erfasst oder unklarer Befund im CT oder bei pathologischen Leberwerten
Schädel-CT	obligat bei kleinzelligem Karzinom. Bei nichtkleinzelligem Karzinom: Fakultativ. Obligat nur bei neurologischem Befund oder Zeichen einer ausgedehnten Tumorerkrankung
Schädel MRT	fakultativ. Obligat nur bei klinischen Befund, jedoch unauffälligem CCT
Skelettszintigramm	obligat bei kleinzelligem Karzinom. Bei nichtkleinzelligem Karzinom: Fakultativ. Obligat nur bei auffälliger Klinik, pathologischem Labor (AP, Ca <sup>++</sup> ), Zeichen einer ausgedehnten Tumorerkrankung.
PET	fakultativ: derzeit nur in Studien oder in besonderen Situationen

Diagnostik erfolgt nur, wenn klinische Kriterien für die Stadien IIIA und IIIB vorliegen, Anamnese oder klinische Untersuchung für auf das Vorliegen einer Metastase sprechen oder eine ausgedehnte Tumorerkrankung vorliegt (Tab. 3).

## 2. Nebennierenmetastasen

Die Prävalenz von metastatisch bedingten Nebennierenvergrößerungen liegt bei 7%. Sie sind zu unterscheiden von adenomatös bedingten Vergrößerungen, deren Prävalenz bei 2% liegt [13]. Adenomatös bedingte Nebennierenvergrößerungen sind meist homogen, gut abgegrenzt und kleiner als 3 cm. Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Karzinom im Stadium T1N0 überwiegen Adenome, während Nebennierenmetastasen häufig mit großen intra- oder extrathorakalen Metastasen assoziiert sind [14]. Die Differenzialdiagnose ist oft schwierig, so dass im Falle therapeutischer Konsequenzen eine CT- oder sonographisch gesteuerte Nebennierenpunktion erforderlich werden kann.

## 3. Lebermetastasen

Die häufigsten Leberläsionen sind benigne Zysten und Hämangiome. Eine Metaanalyse ergab bei asymptomatischen Patienten mit nichtkleinzelligem Karzinom eine Prävalenz von Lebermetastasen in 3% der Patienten [15]. Die Diagnostik erfolgt mittels Oberbauch-CT, die bei unklarem Befund durch eine Sonographie ergänzt werden sollte. Beide Untersuchungen lassen eine relativ sichere Unterscheidung zwischen benignen Läsionen zu, wobei das CT zur besseren Differenzierung mit Kontrastmittelgabe durchgeführt werden sollte. Bei unklaren Läsionen und therapeutischer Konsequenz ist eine bioptische Klärung durchzuführen [4].

## 4. Knochenmetastasen

Die Diagnostik (bzw. der Ausschluss) von Knochenmetastasen erfolgt durch die Skelettszintigraphie mit Tc<sup>99</sup>. Diese ist aber insbesondere bei degenerativen Veränderungen und bei Osteoporose nur eine begrenzte Hilfe, da sie zu unspezifischen Anreicherungen und damit zu falsch positiven Befunden führen kann. Bei asymptomatischen Patienten beträgt der NPV der Skelettszintigraphie 90% [6]. Positive Befunde müssen daher immer unter Berücksichtigung der Gesamtsituation gesehen werden und gegebenenfalls durch Röntgenuntersuchungen, Kernspintomographie und/oder Biopsie ergänzt werden.

- Schädel-CT bei asymptomatischen Patienten mit nichtkleinzelligem Karzinom ist nicht kosteneffektiv.
- Das Schädel-CT ist nur indiziert bei
  - zerebralen Symptomen und/oder
  - fortgeschrittener Tumorerkrankung
- Das Schädel-MRT ist nur indiziert bei neurologisch auffälligen Patienten mit negativem CCT.
- Der Zigarettenkonsum ist ein eigenständiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen.
- Funktionelle Operabilität ist Voraussetzung für kurative oder palliative Interventionen.
- Über 40% der Patienten mit einem Lungenkarzinom sind älter als 75 Jahre.

## 5. Hirnmetastasen

Hirnmetastasen sind vor allem bei Patienten mit kleinzelligem Karzinom häufig und erreichen bei diesen eine Prävalenz von 20 bis 30%. Die Prävalenz bei asymptomatischen Patienten mit nichtkleinzelligen Karzinomen liegt bei 0 bis 10% [16,17], der NPV bei 95% [6]. Falsch negative Befunde gibt es in 3% [18], falsch positive Befunde in bis zu 11% (Abszesse, Gliome und andere Läsionen) [19], die routinemäßige CT-Untersuchung von asymptomatischen Patienten mit nichtkleinzelligem Karzinom ist daher nicht kosteneffektiv [20]. Das Schädel-CT (CT) sollte daher nur bei Patienten mit zerebralen Symptomen oder bei ausgedehnter Tumorausbreitung durchgeführt werden, wenn daraus therapeutische Konsequenzen resultieren.

Das MRT ist sensitiver als das CCT und detektiert mehr und kleinere Läsionen [21]. Das Schädel-MRT sollte daher durchgeführt werden, wenn bei neurologisch auffälligen Patienten das CCT negativ ist (Tab. 3).

## 6. Präoperative Funktionsdiagnostik

Aufgrund des Risikofaktors „Zigarettenrauchen“ leiden Patienten mit einem Lungenkarzinom überdurchschnittlich häufig an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder einer koronaren Herzkrankheit. Zigarettenkonsum stellt einen eigenständigen Risikofaktor für postoperative Komplikationen dar (1,4–4,3fach). Aktuell konnte prospektiv gezeigt werden, dass eine Nikotinkarenz von < 8 Wochen vor Thorakotomie weder eine signifikante Senkung noch einen paradoxen Anstieg der postoperativen Komplikationsrate im Vergleich zu fortgesetztem Nikotinkonsum ergab [22]. Ziel der präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik ist die Minimierung der operativen Morbidität und Mortalität durch Erfassung von Risikopatienten. Bei einer Erkrankung, die ohne Operation mit einer nahezu 100%igen Mortalität verbunden ist, ist es gerechtfertigt auch Risikopatienten einem potenziell kurativen Eingriff zuzuführen. Dies kann in Zentren mit entsprechender Erfahrung durch eine spezielle Vorbehandlung zur Verbesserung des präoperativen Funktionszustandes, schonende Narkose, selektive Chirurgie und gezielte postoperative Nachsorge (z. B. frühpostoperative Schmerztherapie, patientenkontrollierte Analgesie) interdisziplinär erreicht werden. Die funktionelle Operabilität ist die Voraussetzung für kurative oder palliative thoraxchirurgischen Interventionen.

Zwei zentrale Fragen sollen durch die präoperative Funktionsdiagnostik beantwortet werden:

- Ob und in welchem Ausmaß ist die Lungenfunktion eingeschränkt?
- Wo ist ggf. die Funktionsstörung zu lokalisieren?
  - ipsilateral durch das Bronchialkarzinom selbst?
  - kontralateral durch Begleiterkrankungen (z. B. Emphysem, Pleuraschwarte)

Die operative Mortalität und die postoperative Komplikationsrate werden vom Ausmaß der Resektion und von drei Funktionseinschränkungen beeinflusst:

- Ventilation
- Pulmonaler Gasaustausch
- Kardiopulmonale Belastbarkeit.

### Alter

Über 40% der Patienten mit Bronchialkarzinom sind über 75 Jahre alt [23]. Für die über 70-jährigen liegt die Mortalität bei Lobektomie zwischen 4–7% und bei Pneumonektomie bei ca. 14% und ist damit höher als bei jüngeren Patienten. Dies wird auf die erhöhte Inzidenz von Begleiterkrankungen und nicht auf das Alter per se zurückgeführt [24]. Die Lebenserwartung bei 80-jährigen beträgt heute etwa 7,6 Jahre für Männer und 9,1

■ Erhöhte Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit.

■ Spirometrische Untersuchung obligat.

■ „split-function“-Studien zur Ermittlung der postoperativ zu erwartenden Lungenfunktion.

■ Hohes perioperatives Mortalitätsrisiko bei  $FEV_1$ -ppo < 40% und  $TL_{CO}$ -ppo < 40%.

Jahre für Frauen [25]. Somit ist auch für 80-Jährige mit einem Lungenkarzinom weniger das Alter, sondern der Tumor prognosebestimmend. Allgemein ist das Alter per se kein Grund dem Patienten eine präoperative Funktionsdiagnostik bzw. operative Intervention vorzuenthalten [26]. Zur Evaluierung kardialer Risiken bei bekannter erhöhter Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit bei Patienten mit einem Lungenkarzinom sei auf die aktuellen Leitlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association verwiesen [27]. Allgemein wird das kardiale Risiko thoraxchirurgischer Eingriffe als mittelgradig (1–5%) eingestuft. Bei über 80-Jährigen (n = 68, Median 82 Jahre; Ex-/Raucher 76%) betrug die 30 Tage-Letalität nach Lungenresektion wegen eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms 8,8% (Lobektomie 69%, Keilresektion 16%, Segmentresektion 8%, Bilobektomie 6%, Pneumonektomie 1%) und war größtenteils auf kardiopulmonale Ereignisse (Embolie, Pneumonie, ARDS, Herzrhythmusstörungen) zurückzuführen [28].

### **Lungenfunktion: Ventilation und pulmonaler Gasaustausch**

Eine spirometrische Untersuchung bei geplantem lungenresezierenden Eingriff ist obligat. Aufgrund der Varianz spirometrischer Normwerte ( $FEV_1$ , FVC,  $MEF_{50}$ ) ist die Risikoabschätzung bezüglich postoperativer pulmonaler Komplikationen auf dem Boden abnormer Testergebnisse im Einzelfall niedrig (PPV 0,09–0,57). Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit eines normalen Tests, einen unkomplizierten Verlauf vorherzusagen mit einem NPV von 0,63–0,9 akzeptabel [29].

Bei einem  $FEV_1$ -Wert > 80% Soll oder absolut > 2 Liter ist der Patient operabel bis hin zu einer Pneumektomie ohne weitere lungenfunktionsanalytische Untersuchungen. Bei einem  $FEV_1$  > 1,5 l ist ein Patient operabel für eine Lobektomie (BTS guidelines, 2001). Zu beachten ist, dass bei Hinweis auf eine interstitielle Lungenerkrankung, unklarer Belastungsdyspnoe auch bei normalem  $FEV_1$  zusätzlich eine Bestimmung der Diffusionskapazität ( $TL_{CO}$ ) erfolgen sollte. Bereits bei einer  $TL_{CO}$  < 80% der Norm steigt die Rate pulmonaler Komplikationen auf das 2–3fache [30].

Die Angabe von Absolutzahlen wurde zugunsten von Sollprozentwerten verlassen, da durch absolute Messwerte gerade älteren Patienten und Frauen möglicherweise ein kurativer Eingriff vorenthalten wird [31]. Bei präoperativen Messwerten für  $FEV_1$  und  $TL_{CO}$  unter 80% Soll sind weiterführende Untersuchungen erforderlich. Dazu wurden verschiedene Algorithmen publiziert, zu denen jedoch nur begrenzt prospektive Untersuchungen vorliegen [29, 31–33] (Abb. 1, Abb. 2).

Die Morbidität und Mortalität wird durch das Ausmaß des Parenchymverlustes und der daraus folgenden postoperativen Funktionseinschränkung erheblich mitbestimmt. Dies setzt die Kenntnis der postoperativ zu erwartenden Lungenfunktion voraus, die präoperativ mittels Perfusionsszintigraphie („split-function“-Studien) abgeschätzt werden muss. Generell kommt folgende Formel zur Anwendung:

$$FEV_1\text{-postoperativ(ppo)} = FEV_1(\text{präoperativ}) \times (1 - \text{Funktionsanteil der zu resezierenden Lunge})$$

Die damit erreichten Korrelationskoeffizienten zwischen  $FEV_1$ -ppo und den tatsächlich postoperativ gemessenen Werten liegen zwischen 0,66–0,87 [29]. Dieselbe Formel wird auch für die Kalkulation der postoperative  $TL_{CO}$  herangezogen. Ein hohes perioperatives Mortalitätsrisiko bzw. Risiko von kardiopulmonalen Komplikationen liegt bei einem  $FEV_1$ -ppo von < 40% oder einer  $TL_{CO}$ -ppo von < 40% vor. Diese Patienten sollten einer zusätzlichen spiroergometrischen Untersuchung zugeführt werden (Abb. 2).

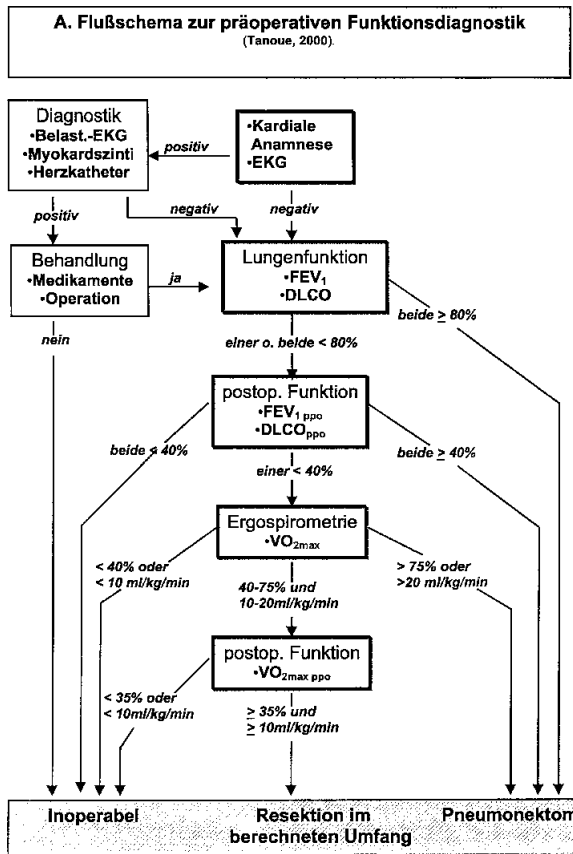


Abb. 2 Flußschema zur präoperativen Funktionsdiagnostik [33].

■  $VO_{2max}$  erlaubt Stratifizierung des perioperativen Risikos.

■ Treppentest ist Surrogatmarker der  $VO_{2max}$ .

### Kardiopulmonale Belastbarkeit Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist ein diagnostisches Verfahren, mit dem sich qualitativ und quantitativ Reaktionen von Herz, Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel während muskulärer Arbeit sowie die kardiopulmonale Belastbarkeit beurteilen lassen. Im deutschsprachigen Raum wird die Fahrradergometrie bevorzugt. Während der Spiroergometrie wird kontinuierlich über ein Mundstück oder über eine Mund-Nasen-Maske die Ein- und Ausatemluft des Patienten analysiert. Vier Messsignale sind Grundlage jeder Spiroergometrie: Atemstromstärke, Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe und Herzfrequenz. Die wichtigste präoperative Messgröße ist die Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ). Die  $VO_{2max}$  ist definiert als die Sauerstoffaufnahme, bei der die Leistung ansteigt, die Sauerstoffaufnahme aber weitgehend konstant bleibt und ein Plateau bildet. Aufgrund von belastungsabhängigen Symptomen wird bei Patienten meist nur die maximale symptomlimitierte Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) erreicht. Die  $VO_{2max}$  erlaubt eine Stratifizierung des perioperativen Risikos (s. Abbildung Flußschema). Bei einer  $VO_{2max} > 20$  ml/kg/min (oder  $> 75\%$  Soll) besteht Operabilität und bei  $VO_{2max} < 10$  ml/kg/min besteht eine „funktionelle Inoperabilität“ bei extrem hohem Mortalitätsrisiko von 28–50% [24]. Liegt die  $VO_{2max}$  zwischen 10–20 ml/kg/min, wird das weitere Vorgehen durch die Berechnung der  $VO_{2max-ppo}$  bestimmt (Abb. 3).

### Treppentest

Ist eine Spiroergometrie nicht verfügbar, kann auch Treppensteigen („Treppentest“) als Surrogatmarker der  $VO_{2max}$  wertvolle Hinweise zur kardiopulmonalen Belastbarkeit liefern [31]. Treppensteigen als Belastungsuntersuchung ist derzeit zwar noch nicht standardisiert (Treppenabsätze, Höhe), die Bewältigung von 5 Treppen korreliert jedoch mit einer  $VO_{2max}$  von  $> 20$  ml/kg/min. Ist der Patient nicht in der Lage, auch nur eine Treppe zu steigen, liegt die korrespondierende  $VO_{2max} < 10$  ml/kg/min [34]. Die bewältigte



- $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$  per se ist kein unabhängiger Risikofaktor.

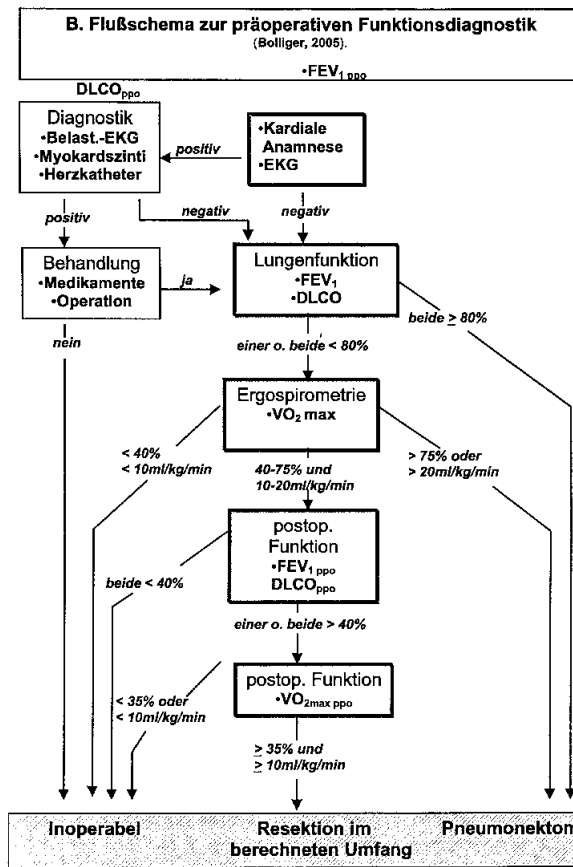


Abb. 3 Flußschema zur präoperativen Funktionsdiagnostik [31]

Höhe (m) scheint dabei der wichtigste prädiktive Parameter der postoperativen Komplikationsrate zu sein. Nach Lobektomie bei älteren Patienten (Mittelwert 75 Jahre) hatten nur 20,7% Patienten Komplikationen, die 14 m zurücklegten, während die Komplikationsrate auf 57,1% bei den Patienten stieg, die weniger als 12 m zurücklegten [35].

### Blutgase

Eine präoperative Hyperkapnie ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) gilt per se nicht als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte perioperative Komplikationsrate. Bei Vorliegen einer Hyperkapnie sind jedoch weiterführende Untersuchungen nach o. g. Algorithmus erforderlich.

Eine Sauerstoffsättigung  $< 90\%$  gilt als Marker einer erhöhten perioperativen Komplikationsrate und muss ebenfalls durch o. g. Untersuchungen weiterführend untersucht werden. Auch eine Sauerstoffsättigung unter Belastung um mehr als 4% oder eine präoperative Hypoxämie ( $\text{O}_2$ -Sättigung  $< 90\%$ ) kann als Hinweis auf ein erhöhtes Risiko gewertet werden [36].

### Literatur

- 1 Ratto GB, Piacenza G, Frola C et al. Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. Ann Thorac Surg 1991; 51: 182 – 188
- 2 Bülzebruck H, Bopp R, Drings P et al. New aspects in the staging of lung cancer. Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM-classification. Cancer 1992; 70: 1102 – 1110
- 3 Padovani B, Mouroux J, Seksik L et al. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR-imaging. Radiology 1993; 187: 33 – 38
- 4 Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. The guidelines. Chest 2003; 123 (1): 147 – 156
- 5 Archie VC, Thomas CR Jr. Superior sulcus tumors: a mini-reviews. Oncologist 2004; 9: 550 – 555
- 6 Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F et al. Invasive staging of non-small lung cancer. A review of the current evidence. Chest 2003; 123 (1): 157 – 170

- 7 McCloud TC, Bourgouin PM, Grennberg RW et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlation lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182: 319–323
- 8 Gross BH, Glazer GM, Orringer MB et al. Bronchogenic carcinoma metastatic to normal-sized lymph nodes: frequencies and significance. *Radiology* 1988; 166: 71–74
- 9 Barker IM, Silvestri GA. Lung cancer staging. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 287–293
- 10 Larsen SS, Vilman P, Krasnik M et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes. *Lung Cancer* 2005; 48: 85–92
- 11 LeBlanc JK, Devereaux BM, Imperiale TF et al. Endoscopic ultrasound in nonsmall cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 177–182
- 12 Herth F, Becker HD. Endoskopische Diagnostik. In: Drings P, Dienemann H, Wannenmacher M (Hrsg). *Management des Lungenkarzinoms*. Berlin: Springer, 2003: S 64–72
- 13 Silvestri GA. Staging strategies for patients with newly diagnosed bronchogenic carcinoma: The importance of the clinical evaluation. *Sem Respir Crit Care Med* 1996; 17: 343–348
- 14 Heavey LR, Glazer GM, Gross BH et al. The role of CT in staging radiographic T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> lung cancer. *Am J Roentgenol* 1986; 146: 285–290
- 15 Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994; 29: 14–19
- 16 Cole JFH, Thomas JE, Wilcox AB et al. Cerebral imaging in the asymptomatic preoperative bronchogenic carcinoma patient: is it worthwhile? *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 838–840
- 17 Ferringo D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 1025–1029
- 18 Kormas P, Brodshaer JR, Jeyasingham K. Preoperative computed tomography of the brain in non-small cell bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1992; 47: 106–108
- 19 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494–500
- 20 Colice GL, Birkmeyer JD, Black WC et al. Cost-effectiveness of head CT in patients with lung cancer without clinical evidence of metastases. *Chest* 1995; 108: 1269–1271
- 21 Yokio K, Kamiya N, Matsuguma H et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 1999; 115: 714–719
- 22 Barrera R, Shi W, Amar D et al. Smoking and timing of cessation. *Chest* 2005; 127: 1977–1983
- 23 Brown JS, Erant D, Trask C. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax* 1996; 51: 564–568
- 24 Beckles MA, Spiro SG, Colice GL et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003; 123: 105S–114S
- 25 Arias E. United States life tables. National Center for Health Statistics, 2002
- 26 Dienemann H, Hoffmann H, Herth F. Thoraxchirurgie im Alter. *Chirurg* 2005; 76: 126–130
- 27 Eagle KA, Berger PB, Calkins H et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2002. <http://www.acc.org/clinical/guidelines/peri/dirIndex.htm>
- 28 Brock MV, Kim MP, Hooker CM et al. Pulmonary resection in octogenarians with stage I non-small cell lung cancer: a 22-year experience. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 271–277
- 29 Schulz CH, Emslander HP, Riedel M. Beurteilung der funktionellen Operabilität von Patienten mit Bronchialkarzinom. *Pneumologie* 1999; 53: 337–347
- 30 Ferguson MK, Little L, Rizzo L. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 894–900
- 31 Bolliger CT, Koegelenberg CFN, Kendal R. Preoperative assessment for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 301–306
- 32 Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 2000; 54: 361–371
- 33 Tanoue LT. Preoperative evaluation of the high-risk surgical patient for lung cancer resection. *Sem Respir Crit Care Med* 2000; 21: 421–432
- 34 Pagni S, McKelvey A, Riodarn C et al. Pulmonary resection for malignancy in the elderly: is age still a risk factor? *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 40–44
- 35 Brunelli A, Monteverde M, Refai MA et al. Stair climbing test as a predictor of cardiopulmonary complications after pulmonary lobectomy in the elderly. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 266–270
- 36 British Thoracic Society. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89–108

Prof. Dr. med. Karl Häußinger  
 Asklepios Fachkliniken München-Gauting  
 Robert Koch-Allee 2  
 82131 Gauting  
 E-mail: k.haeussinger@asklepios.com

# Fragen

## CME-Fragebogen

- 1** *Bis zu welchem Stadium besteht technisch bzw. onkologisch Operabilität?*

  - A II B
  - B III A
  - C III B
  
- 2** *Die Sensitivität des thorakalen CTs für die Beurteilung von Tumordinfiltrationen in die Brustwand (T3-Status) bzw. ins Mediastinum (T4-Status) liegt bei*

  - A 40–60 %
  - B 60–80 %
  - C > 80 %
  
- 3** *Wie hoch ist der Prozentsatz nicht vergrößerter Lymphknoten im KM-CT des Thorax, die tumorbefallen sind?*

  - A 8–33 %
  - B 33–45 %
  - C 10–15 %
  - D < 10 %
  
- 4** *Welche Lymphknotenregion ist mit dem Mediastinoskop nicht erreichbar?*

  - A Hoch paratracheal rechts- und linksseitig (Level 2R/2L)
  - B Tief paratracheal rechts- und linksseitig (Level 4R/4L)
  - C Subkarinal (Level 7)
  - D Tracheobronchial rechts (proximale Hilusregion) (Level 10R)
  - E Aortapulmonal (Level 5)
  
- 5** *Das PET-Ergebnis sollte durch präoperative Mediastinoskopie histologisch überprüft und gesichert werden,*

  - A wenn es negativ ist
  - B wenn es positiv ist

# Fragen

## CME-Fragebogen

- 6** Bei asymptomatischen Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ist die routinemäßige Durchführung eines Schädel-CT's und einer Skeletszintigraphie nicht erforderlich
- A** im klinischen Stadium I und II  
**B** im klinischen Stadium III A und III B
- 7** Das MR-CT ist indiziert
- A** bei neurologisch unauffälligem Patienten mit negativem CCT  
**B** bei neurologisch auffälligem Patienten mit positivem CCT  
**C** bei neurologisch auffälligem Patienten mit negativen CCT
- 8** Wie hoch ist die postoperative Mortalität für über 70-jährige Patienten nach Lobektomie?
- A** 12 – 15 %  
**B** 10 %  
**C** 7 – 10 %  
**D** 4 – 7 %  
**E** < 4 %
- 9** Funktionelle Operabilität besteht für eine Lobektomie bzw. für eine Pneumonektomie bei
- A**  $FEV_1 > 1\text{ l}$  bzw.  $> 1,5\text{ l}$   
**B**  $FEV_1 > 1,5\text{ l}$  bzw.  $> 2\text{ l}$
- 10** Eine Ergospirometrie ist präoperativ erforderlich, wenn im Rahmen der vorausberechneten postoperativen Funktion  $FEV_{1, PPO}$  und  $DLCO_{ppo}$
- A** beide < 40 % betragen  
**B** beide > 40 % betragen  
**C** einer < 40 % beträgt

# Antworten

## CME-Antwortbogen

Bitte kopieren, ausfüllen und an die unten angegebene Adresse senden.

### A. Angaben zur Person

Name, Vorname, akad. Titel: \_\_\_\_\_

Straße, Hausnr.: \_\_\_\_\_ PLZ/Ort: \_\_\_\_\_

Ich bin Mitglied der Ärztekammer: \_\_\_\_\_

Jahr meiner Approbation: \_\_\_\_\_

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum: \_\_\_\_\_

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in/für: \_\_\_\_\_

seit/Jahr der Facharztanerkennung: \_\_\_\_\_

Spezialisierung innerhalb des Fachgebiets:  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_

Ich möchte folgende Zusatzbezeichnungen erwerben: \_\_\_\_\_

Ich habe folgende Zusatzbezeichnungen: \_\_\_\_\_ seit: \_\_\_\_\_

Ich bin tätig als:

Assistenzarzt  Oberarzt  Chefarzt in folgender Klinik: \_\_\_\_\_

Niedergelassener Arzt, seit \_\_\_\_\_  im Ballungsraum  im ländlichen Raum

Sonstiges (bitte eintragen): \_\_\_\_\_

Führen Sie in Ihrer Praxis diagnostische und therapeutische Auftragsleistungen im Bereich des Fortbildungsthemas durch?

nein  ja, welche? \_\_\_\_\_

Bieten Sie in der Diagnostik und Therapie im Bereich des Fortbildungsthemas Besonderheiten in Ihrer Praxis/Klinik an?

nein  ja, welche? \_\_\_\_\_

Machen Sie diese ggf. als Praxisbesonderheiten geltend?

nein  ja, welche? \_\_\_\_\_

Ich bin Abonnent:  ja  nein, der Fragebogen ist aus/von:  Zeitschrift

thieme-connect  Kollegen  der Klinik  der Bibliothek  Sonstiges

### B. Didaktisch-methodische Evaluation

1. Wie viele Patienten diagnostizieren/behandeln Sie im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema pro Jahr? \_\_\_\_\_

2. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Diagnostik des Fortbildungsthemas: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

3. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Therapie des Fortbildungsthemas: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4. Bezüglich der Diagnostik/Behandlung im Rahmen des Fortbildungsthemas

fühle ich mich nach Studium des Beitrages in meiner Strategie bestätigt.

hat sich meine Strategie folgendermaßen verändert – bitte benennen: \_\_\_\_\_

Online-Teilnahme unter  
<http://cme.thieme.de>

### Ihr Ergebnis

(wird vom Verlag ausgefüllt)

Sie haben \_\_\_\_\_ von \_\_\_\_\_ Fragen

richtig beantwortet und somit

bestanden und 3 CME-Punkte  
erworben

nicht bestanden.

Stuttgart, \_\_\_\_\_

(Stempel/Unterschrift)

zertifiziert durch die Ärztekammer  
Nordrhein

5. Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis wichtige Aspekte des Themas
  - a) außer Acht gelassen?  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
  - b) zu knapp abgehandelt?  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
  - c) überbewertet?  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
6. Etwa wieviel Prozent des Beitrages haben Ihnen
  - a) zur Auffrischung bereits bekannten Wissens gedient:  
 < 10%  < 25%  < 50%  ≥ 50%
  - b) zur Erweiterung Ihres Spezialwissens gedient:  
 < 10%  < 25%  < 50%  ≥ 50%
7. Die Diagnostik/Therapie im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema wird
  - von mir begonnen und vom Hausarzt weitergeführt.
  - von mir begonnen und bis zur endgültigen Diagnosestellung bzw. Therapieeinstellung durchgeführt.
  - Diagnostik, Therapie und Langzeitkontrolle erfolgen durch mich (in Abstimmung mit dem Hausarzt).
  - von mir überwiegend als Auftrags-/Konsiliarleistung erbracht.
8. Für die Diagnostik/Therapie zum Fortbildungsthema ziehe ich regelmäßig andere Fachgruppen hinzu.  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
9. Ergeben sich für Sie aus wirtschaftlichen Gründen Limitierungen im Einsatz von im Beitrag genannten Diagnose-/Therapieverfahren?  
 nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
10. Stehen Ihnen aus logistischen Gründen im Beitrag genannte Diagnose-/Therapieverfahren nicht/nur eingeschränkt zur Verfügung?  
 nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
11. Die Fragen lassen sich
  - aus dem Studium des Beitrages allein beantworten.
  - nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten.
12. Ich habe für die Bearbeitung des Refreshers (inkl. Antwortbogen) \_\_\_\_\_ Minuten benötigt.

### C. Lernerfolgskontrolle –

(nur eine Antwort pro Frage  
ankreuzen)

- |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|
| 1 | A | B | C | D | E | 6  | A | B | C | D | E |
| 2 | A | B | C | D | E | 7  | A | B | C | D | E |
| 3 | A | B | C | D | E | 8  | A | B | C | D | E |
| 4 | A | B | C | D | E | 9  | A | B | C | D | E |
| 5 | A | B | C | D | E | 10 | A | B | C | D | E |

### Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

Ort/Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

**Nichtabonnenten bitte hier  
CME-Wertmarke aufkleben bzw.  
Abonnenummer eintragen**

\_\_\_\_\_

**Bitte senden Sie** den vollständig ausgefüllten **Antwortbogen** und einen an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten **Rückumschlag** an den Georg Thieme Verlag, CME, Joachim Ortleb, Postfach 301120, 70451 Stuttgart. **Einsendeschluss ist der 30. September 2006** (Datum des Poststempels). Die Zertifikate werden spätestens 14 Tage nach Erhalt des Antwortbogens versandt. Von telefonischen Anfragen bitten wir abzusehen.

## Teilnahmebedingungen der zertifizierten Fortbildung

Für diese Fortbildungseinheit erhalten Sie 3 Fortbildungspunkte im Rahmen des Fortbildungszertifikates der Ärztekammern. Hierfür

- müssen 80% Fragen richtig beantwortet sein.
- müssen die Fragen der Einheiten A bis D des Evaluationsbogens vollständig ausgefüllt sein. Unvollständig ausgefüllte Bogen können nicht berücksichtigt werden!
- muss Ihre Abonnenntenummer im entsprechenden Feld des Antwortbogens angegeben oder eine CME-Wertmarke im dafür vorgesehenen Feld aufgeklebt sein.

### CME-Wertmarken

CME-Wertmarken (für Teilnehmer, die die Zeitschrift Pneumologie nicht abonniert haben) können beim Verlag zu folgenden Bedingungen erworben werden: *6er-Pack Thieme-CME-Wertmarken*, Preis 63,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901916; *12er-Pack Thieme-CME-Wertmarken*, Preis 99,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901917. Bitte richten Sie Bestellungen an: Georg Thieme Verlag, Kundenservice, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart.

### Datenschutz

Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Testate anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Testate. Die Angaben zur Person dienen nur statistischen Zwecken und werden von den Adressangaben anonymisiert verarbeitet.

### Wichtige Hinweise

Die CME-Beiträge der Pneumologie wurden durch die Landesärztekammer Nordrhein anerkannt. Die Zeitschrift für Pneumologie ist zur Vergabe der Fortbildungspunkte für diese Fortbildungseinheit berechtigt. Diese Fortbildungspunkte der Landesärztekammer Nordrhein werden von anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt. Die Vergabe der Fortbildungspunkte ist nicht an ein Abonnement gekoppelt!

**Ausschneiden und schicken an: Georg Thieme Verlag,**

**Kundenservice, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart**

**Tel.: 0711/8931-333, Fax: 0711/8931-133, E-mail: Kundenservice@thieme.de**

Anschrift  privat  dienstlich

Titel, Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Straße, Hausnr.: \_\_\_\_\_

PLZ/Ort: \_\_\_\_\_

#### ja, ich bestelle:

Thieme-CME-Wertmarken 6er-Pack, Preis 63,- Euro inkl. MwSt. und Versand, Artikel-Nr. 901916

Thieme-CME-Wertmarken 12er-Pack, Preis 99,- Euro inkl. MwSt. und Versand, Artikel-Nr. 901917

Ort/Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift/Stempel: \_\_\_\_\_

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten!