

Diplomarbeit

**Serologische prognostische Parameter beim kurativ resezierten
Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)
im Stadium I - Eine Retrospektive Studie**

eingereicht von

Manuela Glinz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Assoz.Prof. Priv.Doz. Dr. Jörg Lindenmann und

Assoz.Prof. Priv.Doz. Dr. Martin Pichler

Graz, 29.05.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29.05.2017

Manuela Glinz eh

Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Hauptbetreuer Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Jörg Lindenmann, für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung der Diplomarbeit, herzlichst bedanken. Sie hatten immer ein offenes Ohr für meine Anliegen und haben mich mit ihrer ausgezeichneten Fachkompetenz, Zuverlässigkeit sowie auch im zwischenmenschlichen Verhalten sehr beeindruckt. Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit. Ich möchte mich auch bei meinem Zweitbetreuer Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Martin Pichler für die Unterstützung, vor allem bei der statistischen Auswertung, bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern recht herzlich bedanken. Ohne euch würde es mich nicht geben und ohne euch wäre ich nicht der Mensch der ich nun bin. Vielen Dank für eure Unterstützung, eure Geduld und euren Enthusiasmus, in jeglicher Hinsicht.

Einen großen Dank auch an meine Mädels. Wir sind durch Freud und Leid gegangen, haben so viel geteilt und nun beginnt bald ein neuer Lebensabschnitt. Ich freue mich auf noch viel mehr schöne Momente mit euch. Momente an die ich mich immer gerne zurück erinnere.

Ein großes Danke auch an meine gesamte Familie und alle Freunde die mich auf meinem bisherigen Weg begleitet haben. Schön dass es euch gibt.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Der Glasgow Prognostic Score (GPS) ist ein prognostischer Parameter, welcher durch die Kombination der beiden Blutplasma-Spiegel von Albumin und C-reaktivem Protein (CRP) gebildet wird. Der GPS stellt einen zunehmend etablierten Prognosefaktor bei PatientInnen mit einer malignen Tumorerkrankung dar, unabhängig von der Art des Tumors bzw. des Tumorstadiums selbst. Das Ziel dieser Studie war, den präoperativen GPS in Hinblick auf das postoperative Gesamtüberleben in einer großen Kohorte von PatientInnen mit kurativ reseziertem Lungenkarzinom im Frühstadium, zu analysieren.

Methoden: Zwischen 2003 und 2015 wurden an der Abteilung für Thorax-und Hyperbare Chirurgie der Medizinischen Universität Graz insgesamt 334 PatientInnen mit einem Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium I einer kurativen Lungenresektion unterzogen. 300 von ihnen erfüllten die Einschlusskriterien dieser retrospektiven Datenanalyse und wurden folglich statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Die Ermittlung des GPS war bei allen 300 PatientInnen möglich. 229 PatientInnen (76%) wiesen einen präoperativen GPS von 0 auf, 68 (23%) einen GPS von 1 und nur 3 (1%) einen GPS von 2. Präoperativ erhöhte CRP-Werte im Plasma wurden in 91 Fällen (30%) vorgefunden, pathologisch erniedrigte Albuminspiegel (Hypalbuminämie) in 21 Fällen (7%). Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 3,2 Jahre. 59 PatientInnen (20%) entwickelten im Laufe des Follow-up ein Tumorrezidiv, 38 (52% der 59 PatientInnen) starben an der Tumorerkrankung. 35 PatientInnen (48%) verstarben hingegen an anderen Todesursachen (Gesamt mortalität 24%). Die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit des postoperativen Gesamtüberlebens (overall survival, OS) und des Rezidiv-freien Überlebens (RFS; recurrence-free-survival) waren 83% bzw. 78% bei PatientInnen mit einem präoperativen GPS=0 und 74% bzw. 64% bei PatientInnen mit einem GPS≥1. PatientInnen mit einem GPS≥1 wiesen ein schlechteres OS ($p=0,05$) und ein schlechteres RFS ($p=0,03$) auf. Der Zusammenhang zwischen einem GPS≥1 und einem schlechteren OS war erstaunlicherweise sehr zeitabhängig. Die Hazard Ratio (HR) bezüglich der Prognose des 1-, 2-, 3-, und 5-Jahres-OS betrug 2,27 ($p=0,01$), 1,79 ($p=0,03$), 1,42 ($p=0,18$) und 0,88 ($p=0,74$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse belegen, dass anfangs ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem präoperativ erhöhten GPS und dem postoperativ verringerten Gesamtüberleben besteht. Somit fungiert der GPS als unabhängiger prognostischer Parameter bei kurativ resezierten PatientInnen mit einem NSCLC im Stadium I. Da jedoch die prognostische Aussagekraft des GPS zeitlich limitiert zu sein scheint, ist es am ehesten geeignet, diesen Parameter zur Abschätzung der Prognose innerhalb der ersten drei postoperativen Jahre zur Anwendung zu bringen.

Abstract

Objective: The Glasgow Prognostic Score (GPS), an prognostic index based on blood plasma levels of C-reactive protein (CRP) and albumin, has proven to predict overall survival (OS) in patients suffering from cancer. The aim of this study was to evaluate the clinical impact of this preoperative score on the postoperative survival in a large population of patients with curatively resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC)

Methods: 334 patients with pathologic stage I NSCLC underwent lung surgery between 2003 and 2015 at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery at the Medical University of Graz. 300 of them fulfilled the inclusion criteria and were considered for further statistical evaluation within this retrospective data analysis.

Results: Calculation of the GPS was possible in all patients. 229 patients (76%) had GPS 0, 68 (23%) had GPS 1 and only 3 (1%) had GPS 2. Preoperatively elevated CRP levels were found in 91 cases (30%), low levels of albumin were detected in 21 patients (7%). Median follow-up was 3.2 years. 59 patients (20%) developed tumor recurrence and 38 (52%) died of the tumor disease. 35 patients (48%) died due to other causes (total mortality 24%). The 3-year probabilities of OS and recurrence-free survival (RFS) were 83% and 78% in patients with GPS=0, 74% and 64% in patients with a GPS \geq 1, respectively. Patients with a GPS \geq 1 had worse OS ($p=0.05$) and worse RFS ($p=0.03$). Multivariate analysis confirmed the GPS as an independent predictor of worse postoperative OS ($p=0.04$). Surprisingly the association between GPS \geq 1 and worse OS was highly time-dependent, with hazard ratios (HR) for predicting 1-, 2-, 3-, and 5-year OS of 2.27 ($p=0.01$), 1.79 ($p=0.03$), 1.42 ($p=0.18$), and 0.88 ($p=0.74$), respectively.

Conclusions: According to these data we can conclude that the preoperatively increased GPS is significantly associated with reduced postoperative survival. The preoperative GPS may serve as an independent prognosticator for postoperative OS. However, its prognostic impact weakens over time, so that the GPS can reasonably be used only for predicting outcomes up to 3 years after surgery.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	xi
Abbildungsverzeichnis	xiii
Tabellenverzeichnis	xv
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie der Lunge	1
1.1.1 Makroskopischer Aufbau	1
1.1.2 Die Gefäßversorgung der Lunge	3
1.1.2.1 Vasa publica	3
1.1.2.2 Vasa privata	3
1.1.3 Die Innervation der Lunge	4
1.1.4 Das Lymphgefäßsystem und die Lymphknoten der Lunge	4
1.1.5 Der mikroskopische Aufbau der Lunge	5
1.2 Lungenkrebs – das Bronchialkarzinom	7
1.2.1 Epidemiologie	7
1.2.2 Ätiologie	8
1.2.2.1 Der Tabakkonsum/Rauchen	8
1.2.2.2 Pulmonale Kanzerogene	9
1.2.3 Die molekulare Pathologie und das genetische Geschehen	9
1.2.3.1 Die Krebszelle	9
1.2.3.2 Die Zellen des Lungenkarzinoms	10
1.2.4 Die Metastasierung	10

1.2.5	Klinisches Bild des Lungenkarzinoms.....	11
1.2.5.1	Unspezifische Frühsymptome	11
1.2.5.2	Spätsymptome	11
1.2.5.3	Paraneoplastische Syndrome	13
1.2.6	Diagnostik des Lungenkarzinoms	14
1.2.7	Die histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms.....	17
1.2.7.1	Das Plattenepithelkarzinom.....	17
1.2.7.2	Das Adenokarzinom	18
1.2.7.3	Das Großzellige Bronchialkarzinom	19
1.2.7.4	Das Bronchuskarzinoid	19
1.2.7.5	Andere histologische Subtypen des NSCLC	20
1.2.7.6	Das kleinzellige Lungenkarzinom SCLC	20
1.2.8	Das Bronchialkarzinom und seine Klassifikationen.....	21
1.2.8.1	Grading	21
1.2.8.2	TNM-Klassifikation - UICC-7	22
1.2.8.3	TNM-Klassifikation - UICC-8	26
1.2.9	Die Prognose und 5-Jahres-Überlebensrate	32
1.2.10	Therapie des NSCLC	33
1.2.11	Chirurgische Therapieoptionen	35
1.2.11.1	Lobektomie.....	37
1.2.11.2	Pneumonektomie.....	38
1.2.11.3	Anatomische Segmentresektion.....	39
1.2.11.4	Periphere atypische Parenchymresektion	40
1.2.11.5	Mediastinale Lymphknotendissektion	40
1.2.12	Chemotherapie.....	42
1.2.13	Strahlentherapie	43
1.2.14	Immuntherapie	44

1.2.15	Nachsorge des NSCLC	45
1.3	C-reaktives Protein, Albumin und der Glasgow Prognostic Score	47
1.3.1	Die Physiologie des C-reaktiven Proteins (CRP).....	47
1.3.2	Die Physiologie des Albumins.....	48
1.3.3	Albumin und die Korrelation mit malignen Erkrankungen	49
1.3.4	CRP und die Korrelation mit malignen Erkrankungen.....	49
1.3.5	Der Glasgow Prognostic Score.....	51
2	Material und Methoden.....	52
3	Ergebnisse – Resultate	57
3.1	Geschlechterverteilung	57
3.2	Komorbiditäten.....	58
3.3	ASA-Score	59
3.4	Nikotinabusus	59
3.5	Tumorspezifische Ergebnisse	60
3.5.1	Histologischer Subtyp.....	60
3.5.2	Grading.....	61
3.5.3	Tumorgröße (T)	61
3.5.4	Tumorstadium UICC IA und IB	62
3.5.5	Lymph- und Venengefäßeinbruch.....	62
3.6	Chirurgische Therapieverfahren.....	63
3.7	Laborparameter	64
3.7.1	CRP/Albumin	64
3.7.2	GPS	65
3.8	Allgemeine Übersicht und Überlebenszeit	65
3.8.1	OS, Mortalität und RFS.....	67
3.8.2	Rezidiv-, Death-from-Cancer-, Death-from-other-cause - Risiko	68
3.8.3	GPS	69

4	Diskussion.....	71
5	Literaturverzeichnis.....	76
6	Anhang.....	85

Glossar und Abkürzungen

bzw.	beziehungsweise
A.	Arteria
Vv.	Venae
V.	Vena
N.	Nervus
bzgl.	bezüglich
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
SCLC	Small Cell Lung Cancer
py	pack years
DNA	Deoxyribonucleic acid = Desoxyribonukleinsäure
z.B	zum Beispiel
LK	Lymphknoten
3p	Teil des Chromosom 3
3q	Teil des Chromosom 3
p53	Tumorsuppressorgen
p16	Tumorsuppressorgen
EGFR	Epidermal growth factor receptor
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
IGF1R	Insulin-like growth factor 1 receptor
FGFR1	Fibroblast growth factor receptor 1
EML4-ALK	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 – anaplastic lymphom kinase
sog.	sogenannt

NSE	Tumormarker, neuronspezifische Enolase
p.-a.	posterior-anterior
CT	Computertomographie
u.a.	und andere
etc.	et cetera
d.h.	das heißt
ZNS	Zentrales Nervensystem
kD	kilo Dalton

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Makroskopische Anatomie der Lunge [3]	2
Abbildung 2: Aufzweigungen des Bronchialbaumes [6].....	5
Abbildung 3: Elemente der Diagnostik des Bronchialkarzinoms [16] [17].....	14
Abbildung 4: Eine p.-a. Thorax-Röntgen-Aufnahme mit einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom im rechten Oberlappen (roter Kreis) [15].....	15
Abbildung 5: Therapie-Optionen eines NSCLC [24]	33
Abbildung 6: Graphische Darstellung des Studienablaufes.....	56
Abbildung 7: Geschlechterspezifische Verteilung.....	57
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten	58
Abbildung 9: Häufigkeiten des ASA-Scores	59
Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Raucher.....	59
Abbildung 11: Prozentualer Anteil der histologischen Subtypen	60
Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Grading-Untergruppen	61
Abbildung 13: Prozentualer Anteil der Tumorgrößen T1a, T1b und T2a	61
Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Stadien IA und IB	62
Abbildung 15: Prozentualer Anteil der Lymph- und Venengefäßeinbrüche	62
Abbildung 16: Prozentualer Anteil der verschiedenen Resektionsarten	63
Abbildung 17: Prozentualer Anteil der PatientInnen mit Hypalbuminämie oder erhöhtem CRP.....	64
Abbildung 18: Prozentualer Anteil der GPS-Untergruppen	65
Abbildung 19: Prozentualer Anteil der verstorbenen PatientInnen	66
Abbildung 20: Todesursachen der verstorbenen PatientInnen.....	66
Abbildung 21: Publication-quality figure bezüglich Overall-Survival, Mortalität und Recurrence free survival über ein 10-Jahres-Follow-Up	67
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebensschätzung in Bezug auf COPD	68

Abbildung 23: Publication-quality figure bezüglich des Rezidiv-Risikos, Death-from-Cancer-Risikos und Death-of-other-cause-Risikos über ein 10-Jahres-Follow-Up	69
Abbildung 24: 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit bei GPS=0	69
Abbildung 25: 3-Jahreswahrscheinlichkeit bei $\text{GPS} \geq 1$	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Frühsymptome des Lungenkarzinoms [11] [14] [15]	11
Tabelle 2: Spätsymptome des Lungenkarzinoms [14] [15]	12
Tabelle 3: Paraneoplastische Syndrome des Bronchialkarzinoms [11] [14] [15] ..	13
Tabelle 4: Histologische Subtypen des Lungenkarzinoms [15] [17] [20]	17
Tabelle 5: Allgemeines Grading-System [23]	21
Tabelle 6: TNM-Klassifikation – Primary tumor - nach UICC-7 [25].....	23
Tabelle 7: TNM-Klassifikation – Lymph nodes - nach UICC-7 [25].....	24
Tabelle 8: TNM-Klassifikation - Fernmetastasen nach UICC-7 [25]	24
Tabelle 9: TNM-Klassifikation - Stadien nach UICC-7 [25].....	25
Tabelle 10: TNM-Klassifikation T - Primary Tumor – nach UICC-8 [22]	28
Tabelle 11: TNM-Klassifikation - Lymph Nodes – nach UICC-8 [22].....	29
Tabelle 12: TNM-Klassifikation – Fernmetastasen – nach UICC-8 [22]	29
Tabelle 13: TNM-Klassifikation – Stadien nach UICC-8 [22].....	31
Tabelle 14: Langzeitergebnisse 5-Jahres-Überlebensrate beim NSCLC [17]	32
Tabelle 15: Stadiengerechte Therapie [17] [25].....	35
Tabelle 16: Mögliche Resektionsverfahren beim NSCLC [31].....	37
Tabelle 17: Empfehlungen zur Nachsorge nach kurativer Therapie eines NSCLC [43]	46
Tabelle 18: Wertetabelle GPS [56]	51
Tabelle 19: Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie.....	52
Tabelle 20: PatientInnenspezifische Parameter die im Rahmen der Studie erfasst wurden	53
Tabelle 21: Tumorspezifische Daten die im Rahmen der Studie erfasst wurden .	53
Tabelle 22: Nebendiagnosen und Risikofaktoren die im Rahmen der Studie erfasst wurden	54
Tabelle 23: Lokalisation des Tumors die im Rahmen der Studie erfasst wurde ...	54

Tabelle 24: Operationsspezifische Daten die im Rahmen der Studie erfasst wurden	54
Tabelle 25: Laborparameter die im Rahmen der Studie erfasst wurden	55
Tabelle 26: Verlaufparameter die im Rahmen der Studie erfasst wurden	55

1 Einleitung

1.1 Anatomie der Lunge

1.1.1 Makroskopischer Aufbau

Hauptaufgabe der Lunge ist der Gasaustausch zwischen dem Blut und der eingeatmeten bzw. ausgeatmeten Luft. Dieser Vorgang wird auch als äußere Atmung bezeichnet. [1] Hier findet im Rahmen eines Diffusions-Geschehens der Gasaustausch zwischen den Lungenbläschen, den sog. Alveoli pulmonis und den im Kapillarnetz der Lungen befindlichen Erythrozyten statt. [2] Die Lunge ist ein paarig angelegtes Organ wobei sich die Größe der rechten und linken Lunge unterscheidet. Die linke Lunge (Pulmo sinister) ist aufgrund der anatomischen Lage zum Herzen um 10 – 20 % kleiner, als die rechte Lunge (Pulmo dexter). Die Lungen füllen die im Thorax-Raum befindlichen Pleurahöhlen aus. Dadurch ergibt sich eine stumpfe Kegelform mit abgerundeten Spitzen deren Basis auf den Zwerchfellkuppeln aufliegt. Diese wird auch als Facies diaphragmatica bezeichnet. [2] Die Lungenspitzen, die sog. Apices pulmones, liegen unverschieblich in der Pleurakuppel und können 2-3cm oberhalb der Clavicula perkutiert werden. [1] Die in Richtung Rippen befindliche Lungenoberfläche wird als Facies costalis bezeichnet. Diese erstreckt sich von den Rippen-Wirbel-Gelenken bis zum Sternum und geht oben in die Lungenspitzen, dorsal am stumpfen Margo posterior und ventral am Margo anterior, in die mediale Fläche, der Facies medialis über. [2] Hier befindet sich rechts und links jeweils der Lungenhilus welcher die Pforte der Gefäße und Bronchien in bzw. aus der Lunge darstellt. Umgeben ist die Lunge von der, aus Mesothel-Gewebe bestehenden Pleura parietalis (Rippenfell) sowie von der Pleura visceralis (Lungenfell). Die Pleura parietalis kann man auch als äußere Schicht ansehen, welche mit der Thoraxwand und dem Diaphragma verwachsen ist. Die Pleura visceralis umhüllt wiederum die Lunge selbst. Im Bereich des Lungenhilus geht das äußere in das innere Blatt über. Durch diese beiden serösen Häute ergibt sich ein mit seröser Flüssigkeit gefüllter Spalt (Cavum pleurae), in welchem ein Unterdruck (Tonder'scher Unterdruck) herrscht. Die Atembewegung und auch die Entfaltung der Lunge werden dadurch erleichtert. [1] [2]

Die rechte Lunge setzt sich aus 3 Lungenlappen, dem Lobus superior, Lobus medius und Lobus inferior zusammen, welche durch Verschiebespalten unterteilt sind. Durch die Fissura obliqua wird der Mittel- vom Unterlappen getrennt. Zwischen Ober- und Mittellappen befindet sich die Fissura horizontalis. Die linke Lunge besteht aus 2 Lungenlappen. Hier gibt es eine Fissura obliqua, die die Unterteilung in einen Lobus superior und Lobus inferior erlaubt (Abb. 1). [1] [2]

Geprägt ist die Lunge vor allem durch die Aufzweigungen des Bronchialbaumes. Die erste Aufzweigung (Bifurcatio tracheae) beginnt auf Höhe des 4. Brustwirbelkörpers in einen linken und einen rechten Hauptbronchus (Bronchus principalis dexter et sinister) in eben den linken und den rechten Lungenflügel. Sowie die Lunge nun aus mehreren Lappen besteht so teilt sich der linke Hauptbronchus in 2 Lappenbronchien (in einen Bronchus lobaris superior und Bronchus lobaris inferior) und der rechte Hauptbronchus in 3 Lappenbronchien (in einen Bronchus lobaris super, medius und inferior). Des Weiteren unterteilt sich der Bronchialbaum in die Segmentbronchi. Ein Lungensegment kann man sich als einen Keil vorstellen, der mit der Basis an der Lungenoberfläche und mit der Spitze in Richtung Lungenhilum weist. Die Segmente selbst sind durch unvollständige Bindegewebssepten voneinander getrennt. [1] [2] Zum rechten Lungenflügel kann man 10 Segmente zählen. Beim linken Lungenflügel fehlt das basale-mediale Segment sodass dies aus 9 Segmenten besteht. Der Durchmesser des sich immer mehr aufzweigenden Bronchialbaumes, nimmt immer mehr ab sodass zum Schluss die kleinste respiratorische Einheit, die Ductuli alveolares mit einem Durchmesser von 0,1-0,5 mm Durchmesser das Ende der Aufzweigung bilden. [1] [2]

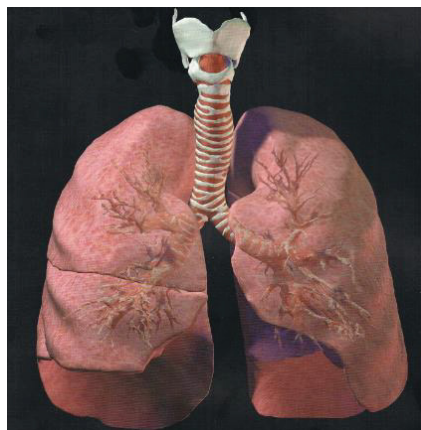


Abbildung 1: Makroskopische Anatomie der Lunge [3]

1.1.2 Die Gefäßversorgung der Lunge

1.1.2.1 Vasa publica

Die Lunge ist für den Gasaustausch zwischen der Luft und dem Blut zuständig. Dies geschieht im Körper mittels des kleinen Lungenkreislaufes. Der Truncus pulmonalis, welcher direkt aus der rechten Herzkammer entspringt, teilt sich in eine A. pulmonalis sinistra und eine A. pulmonalis dextra. Beide teilen sich so auf dass die einzelnen Lungensegmente durch die jeweiligen Segmentarterien versorgt werden. Die Lungenarterien verlaufen zusammen mit den Bronchien und den arteriellen Bronchialästen direkt in den einzelnen Lungensegmenten. Man könnte also sagen dass es einen intrasegmentalen Verlauf gibt. Diese Gefäße bezeichnet man als öffentliche Gefäße (Vasa publica), da sie die Lunge nicht mit Sauerstoff versorgen, sondern das Blut nur in der Lunge mit Sauerstoff angereichert wird. Nachdem der Gasaustausch zwischen dem Blut und den Alveolen stattgefunden hat, bringt das venöse Abflusssystem das mit Sauerstoff angereicherte Blut über das venöse System – den Vv. pulmonales - weiter zu den größeren Vv. pulmonalis superior dextra/sinistra und die Vv. pulmonalis inferior dextra/sinistra wieder zurück zum linken Vorhof und weiter in die linke Herzkammer. Im Gegensatz zu den Aa. pulmonales, verlaufen die Vv. pulmonales zwischen den einzelnen Segmenten. Es liegt also ein intersegmentaler Verlauf vor. [1]

1.1.2.2 Vasa privata

Die Lunge selbst benötigt natürlich auch eine Versorgung. Da die entsprechenden Gefäße nur die Lunge versorgen, werden sie als Vasa privata bezeichnet. Die betroffenen Gefäße sind die Rami bronchiales und die Vv. bronchiales. Die Rami bronchiales können entweder direkt aus der Aorta thoracica oder aus der 3. oder 4. Interkostalarterie entspringen. Sie haben eine sehr muskuläre Media in der Gefäßwand. Diese Gefäße laufen parallel zu den Bronchien, bis zu den Bronchioli terminales hin. Das Versorgungsgebiet erstreckt sich über die Bronchien selbst, die Gefäßwende sowie auch die pulmonalen Lymphknoten. Der Rückfluss der Bronchusregion nahe dem Hilum erfolgt über die Vv. bronchiales, weiter in die V. azygos oder V. hemiazygos. Die Vv. bronchiales die weiter peripher liegen münden in die Vv. pulmonales. [1] [2]

1.1.3 Die Innervation der Lunge

Die unteren Atemwege unterliegen der vegetativen Innervation. Beteiligt sind der Sympathicus, Parasympathicus und somit auch der N. vagus. Der Plexus pulmonalis leitet die afferenten Fasern, welche Signale aus Dehnungsrezeptoren in den Alveolen und auch Irritationsrezeptoren aus den Bronchioli empfangen, weiter an den N. vagus. Weiters werden Signale aus den Barorezeptoren des Sinus caroticus sowie aus den Chemorezeptoren des Glomerus caroticum, Glomus aorticum und Arcus Aortae an den N. vagus weitergeleitet. Wird der Sympathicus aktiviert, so führen die efferenten Fasern, mittels adrenerger Steuerung, zu einer Weitstellung der Atemwege. Aus den Rückenmarksegmenten Th1 – Th5 treten die sympathischen Fasern aus und werden über den Plexus pulmonalis zu den Versorgungsgebieten weitergeleitet. Es kommt zu einer Broncho- sowie Vasodilatation. Wird der Parasympathicus, der Antagonist des Sympathicus aktiviert, kommt es mittels cholingenger Steuerung, zu einer Engstellung der Atemwege sowie zu einer Drüsenaktivierung. Die Lunge besitzt keine schmerzempfindlichen Fasern. [1]

1.1.4 Das Lymphgefäßsystem und die Lymphknoten der Lunge

Das Lymphgefäßsystem teilt sich in 2 große Einheiten. Das erste System beginnt im peribronchialen Gewebe (siehe mikroskopischer Aufbau) mit den Lymphknotenstationen entlang den Aufzweigungen der Lappen- in die Segmentbronchien (Nodi lymphoidei intra- und bronchopulmonales). Von dort aus geht der Weg weiter zu den Bifurkationslymphknoten (Nodi lymphoidei tracheobronchiales superiores und inferiores). Das zweite System sammelt die Lymphe aus dem subpleuralen Lymphgefäßsystem, welches ebenfalls in den Bifurkationslymphknoten mündet. Von dort aus gelangen die Lymphe zur großen Sammelstelle des Ductus lymphaticus dexter oder Ductus thoracicus. Für das Bronchuskarzinom sind die Lymphknoten wegen der lymphogenen Metastatisierung von großer Bedeutung und sind auch ausschlaggebend für die Stadieneinteilung eines bronchialen Tumors. [4]

1.1.5 Der mikroskopische Aufbau der Lunge

Beginnend bei der Luftröhre und den Hauptbronchien kann man sich die Histologie als einen sich dichotom verzweigenden Baum vorstellen. Die Aufzweigungen beginnen von der Trachea aus in einen linken und rechten Hauptbronchus, in eben den linken und rechten Lungenflügel. Diese beiden Hauptbronchien liegen extrapulmonal und weisen den gleichen Aufbau wie die Trachea (Luftröhre) auf. Der einzige Unterschied ist, dass die Hauptbronchien einen geringeren Durchmesser aufweisen als die Trachea. Den Aufbau dieser Strukturen kann man sich als einen Schlauch aus elastischem Gewebe vorstellen. Stabilisiert wird dieses Gerüst durch hyaline Knorpelspangen, die an die Form eines C erinnern. Der „Bauch“ des C zeigt in die ventrale Richtung während die offene Seite des C in Richtung dorsal zeigt und somit den knorpelfreien Paries membranaceus darstellt. Die Knorpelspangen sind untereinander durch die Ligamenta anularia verbunden. Durch die Kombination der Knorpelspangen mit den Ligamenta anularia und dem Paries membranaceus, ergibt sich die Schicht der Tunica fibromusculocartilaginea. [5] [6]

Sowie oben beschrieben zweigen sich die beiden Hauptbronchien rechts in 3 Lappenbronchien und links in 2 Lappenbronchien und des Weiteren in die jeweiligen Segmentbronchien auf. Ab hier spricht man von dem intrapulmonalen Verlauf des Bronchialbaumes. Hier findet nun eine dichotome Aufteilung in die einzelnen intrapulmonalen Bronchien statt. Umgeben sind die Aufzweigungen bis zu den Bronchioli vom peribronchialen Bindegewebe in welchem sich Blut-, Lymphgefäße und Nerven befinden. [5] [6]

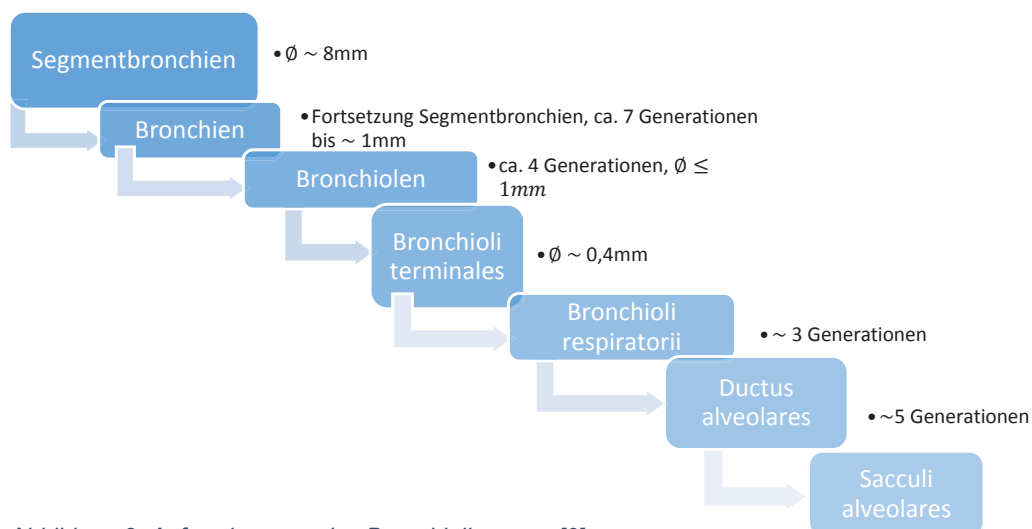


Abbildung 2: Aufzweigungen des Bronchialbaumes [6]

Die Wand der Bronchien setzt sich aus 3 Schichten zusammen. Die Tunica mucosa bildet die Schleimhautschicht. Die Tunica muscularis und die Tunica fibromusculocartilaginea sind vor allem für die Stabilität verantwortlich. Die Schleimhaut besteht aus respiratorischem Flimmerepithel, welches neben dem typischen Aufbau eines Epithelgewebes, vorwiegend noch Flimmerzellen für den Abtransport von Schleim, sowie Becherzellen für die Absonderung für die von den seromukösen Glandulae tracheales gebildeten Muzinen, beinhaltet. Das Lungengewebe besteht aus zahlreichen elastischen Fasern. Im Laufe der Verzweigungen verschwindet auch allmählich der Anteil an Knorpel sowie gemischten Drüsen in der Wand. Die Bronchiolen (vor allem die Bronchioli terminales) sind schließlich Knorpel- sowie Drüsenfrei und beinhalten nur mehr einreihiges Epithelgewebe. Ab hier findet man die Clara-Zellen die durch das sezernieren von verschiedenen Proteinen für die natürliche Abwehr verantwortlich sind. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass im gesamten Epithelbereich vereinzelt neuroendokrine Zellen vorkommen, die mikroskopisch jedoch schwer zu erkennen sind. Die Bronchioli respiratorii bestehen aus kubischem Epithel und sind Flimmerzellenfrei. In den Alveolen selbst findet die eigentliche äußere Atmung statt. Angeordnet als Ductus und Sacculi alveolares gehören die Alveolarwände immer zwei benachbarten Alveolen gemeinsam. Der kleine Kreislauf bildet hier ein dichtes Netz an Kapillaren welches in Bindegewebe eingebettet ist. Es ist hier wichtig, dass das Kapillarnetz sowie der luftführende Teil in sehr dichter Beziehung zueinander stehen um einen einwandfreien Gasaustausch zu gewährleisten. Die Wand der Alveolen bestehen aus Alveolarepithel welches sich aus zwei Zelltypen zusammen setzt. Die Pneumozyten Typ I kleiden fast die ganze Alveole aus. Die Pneumozyten Typ II - oder auch Nischenzellen genannt – produzieren das Phospholipid Surfactant, welches die Aufgabe hat die Oberflächenspannung des Feuchtigkeitsfilmes welches die Alveole umgibt herabzusetzen, um ein expiratorisches Kollabieren zu verhindern. [5] [6]

1.2 Lungenkrebs – das Bronchialkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom war im Jahr 2013 mit Abstand einer der häufigsten Krebserkrankungen in der Europäischen Union. Ihm werden 21% aller durch Krebs verursachten Sterbefälle zugeschrieben. Bei Männern ist es europaweit gesehen die häufigste maligne Erkrankung mit Todesfolge, während die Mortalität durch Lungenkrebs bei den Frauen nach dem Mammakarzinom Platz 2 einnimmt. [7] Jedoch ist zu bemerken, dass die Entwicklungen bzgl. Neuerkrankungen und Mortalität zwischen Männern und Frauen gegenläufig sind. Die Beobachtungen und statistischen Auswertungen vor allem der letzten beiden Jahrzehnte ergaben, dass die Anzahl der Neuerkrankungen sowie auch die Sterberate bei den Männern mit -1,5% deutlich im Sinken sind, während bei den Frauen ein Plus von 2,7% zu verzeichnen ist. [8] Die Spitze der durch Lungenkrebs verursachten Todesfälle, bildet mit 26% Ungarn. Das Schlusslicht mit 15%, ist in Portugal zu verzeichnen. [7] Österreich befindet sich mit rund 60 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner beim männlichen bzw. rund 30 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner beim weiblichen Geschlecht, im europäischen Mittelfeld. Die Mortalität in Österreich beträgt bei Männern ungefähr 50/100.000 Einwohner, bei den Frauen ungefähr 25/100.000 Einwohner. Auch hier befindet sich Österreich, europaweit gesehen im Mittelfeld. [8] Somit ist der Lungenkrebs in Österreich, für 18% aller durch Krebs bedingten Todesfälle verantwortlich (Frauen 14%, Männer 22%). [7] Was die Histologie betrifft, so überwiegt aus der Gruppe der NSCLC (Non-small cell lung cancer) mit Abstand das Adenokarzinom gefolgt vom Plattenepithelkarzinom. Beim weiblichen Geschlecht ist allerdings auch eine Zunahme beim kleinzelligen Karzinom, dem sog. SCLC (small cell lung cancer) zu bemerken, während beim Mann das kleinzellige Karzinom leicht rückläufig ist. Das mittlere Erkrankungsalter befindet sich in der 6. – 7. Lebensdekade. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt rund 15-20%. [8]

1.2.2 Ätiologie

1.2.2.1 Der Tabakkonsum/Rauchen

Das Rauchen zur Angewohnheit zu machen, hat eine sehr starke negative Auswirkung auf die Gesundheit. Rund 90% der Entstehung des Bronchialkarzinoms werden der Zigarettenrauchinhalation zugeschrieben. Durch den chronischen Zigarettenkonsum werden dem Körper rund 4500-7000 chemische Substanzen zugeführt von denen sich 60-70 als direkt kanzerogen erwiesen haben. [9] [10] Vor allem die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe, tabakspezifische N-Nitrosamine und aromatische Amine, die entweder als kleine Partikel im Rauch vorhanden sind oder im weit verzweigten Bronchialbaum durch Kondensation ihren Aggregatzustand ändern und somit direkt den Weg bis zu den Alveolen finden, sind als hoch kanzerogen einzustufen. [9] [10] Die Kanzerogene können die DNA schädigen und somit zu einer Tumorzelle entarten lassen. Selbst die Abwehr- und Reparaturmechanismen des Körpers reichen hier, durch die Überflutung mit schädlichen Substanzen, oft nicht mehr aus um die Zellentartung zu stoppen. [10] Ausschlaggebend sind hier vor allem die Dauer und die Anzahl der konsumierten Zigaretten. Ein Maß für das Krebsrisiko sind die sog. „pack years“ (py). Hier wird die Anzahl der Raucherjahre mit den täglich gerauchten Zigaretten multipliziert. Je früher mit dem Rauchen begonnen wird bzw. je mehr Zigaretten pro Tag geraucht werden, desto höher wird das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken. Bei einem Konsum von z.B. 40 PY hat man ein Zehn mal so hohes Risiko an Lungenkrebs zu erkranken. [11] Das Passivrauchen ist ebenfalls nicht zu unterschätzen. Beim Rauchen einer Zigarette entstehen ein Hauptstromrauch und ein Nebenstromrauch. Der Nebenstromrauch ist jener Rauch der sich in die Umgebungsluft verteilt und somit auch allgemein eingeatmet werden kann. Untersuchungen haben ergeben, dass im Nebenstromrauch die kanzerogenen Substanzen in höherer Konzentration vorliegen als im Hauptstromrauch. Die Einatmung dieses Rauches ist somit auch als ein Risikofaktor einzustufen. [10]

1.2.2.2 Pulmonale Kanzerogene

Zur Gruppe der pulmonalen Kanzerogene zählen vor allem, meist berufliche bedingte Schadstoffbelastungen. Hierzu werden verschiedene Arten des Asbestes, Arsen, Quarz- und Holzstaub, sowie ionisierend strahlende Stoffe wie z.B. Radon gezählt. Die Bedeutung für die Entstehung eines Lungenkarzinoms ist hier eher untergeordnet. Jedoch steigt das Risiko noch weiter an, wenn vor allem eine parallele Zigaretteninhalation stattfindet. [10] [11] Es ist auch eine positive Familienanamnese nicht zu unterschätzen. Ist ein Verwandter ersten Grades an einem Lungenkarzinom erkrankt so hat man selbst ein 2-3fach höheres Risiko, vor allem in Kombination mit dem Rauchen, einen malignen Lungentumor auszubilden. [11]

1.2.3 Die molekulare Pathologie und das genetische Geschehen

1.2.3.1 Die Krebszelle

Krebszellen sind Zellen, die eine oder mehrere genetische Defekte erlitten haben, und sich so dem natürlichen Kontrollmechanismus des Körpers entziehen. Sie vermehren sich auf unkontrollierte Art und Weise, wodurch sie einen Wettbewerbsvorteil haben und so ein invasives Verhalten und Metastasen ausbilden können. Meistens handelt es sich um somatische Mutationen, welche die DNA verändern bzw. schädigen. Natürlich sind dafür auch externe Mutagene wie z.B. verschiedene chemische Substanzen oder ionisierende Strahlung verantwortlich. Weil jedoch eine gewisse Fehleranfälligkeit während der DNA-Replikation und DNA-Reparatur vorherrscht, können Mutationen der Zelle auch spontan auftreten. Hier kommen die Onkogene und Tumorsuppressorgene ins Spiel. Eine einzige Mutation einer Kopie eines Onkogens begünstigt die Ausartung in eine Krebszelle, während bei einem Tumorsuppressorgen Mutationen auf beiden Allelen stattfinden müssen, um eine fehlerhafte Zelle nicht mehr in die Apoptose überführen zu können. [12] Eine Tumorzelle ist also durch wachstumsunabhängige Proliferation, Unempfindlichkeit gegen wachstumshemmende Signale, Umgehung der Apoptose, Invasion und Metastasierung, Angiogenese, Immunescape und einer gestörten Zellalterung gekennzeichnet. [12] [13]

1.2.3.2 Die Zellen des Lungenkarzinoms

Eine Lungenkrebs-Zelle ist vor allem durch ein chromosomales Ungleichgewicht und Punktmutationen gekennzeichnet. Die Zelle hat einen aneuploiden Chromosomensatz und starke Veränderungen an den Chromosomen selbst. Alle Lungenkarzinome weisen eine Deletion auf dem Chromosom 3p auf. Beim NSCLC fehlt der gesamte 3p-Arm. Bei dem Adenokarzinom treten geringere und kürzere Deletionen am 3p-Arm auf. Beim Plattenepithel- und Neuroendokrinen Karzinom stehen eher die Dominanz des 3q-Chromosoms im Vordergrund. Des Weiteren kommt es auch zu Defekten des p53 und p16 Tumorsuppressorgens. Therapeutisch haben vor allem Mutationsanalysen im EGFR-Gen (epidermaler Wachstumsfaktor), KRAS-Gen (Aktivierung des Wachstumssignals), IGF1R-Gen (insulinartige Wachstumsfaktorrezeptoren), FGFR1-Gen (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor), EML4-ALK-Gen und im Retinoblastom-Gen, eine Wichtigkeit. Der Nachweis der genetischen Genese wird in Zukunft immer mehr an Bedeutung gewinnen. So wird bereits z.B. beim EGFR-mutierten Adenokarzinom ein EGFR-Inhibitor zur Therapie eingesetzt. [9]

1.2.4 Die Metastasierung

Wie schon oben beschrieben, zeichnet sich eine Tumorzelle vor allem durch unkontrollierte Vermehrung, Invasion und Metastasierung aus. Wobei man hier zwischen benignen und malignen Eigenschaften unterscheiden kann. Tumorzellen die „nur“ die Eigenschaft einer unkontrollierten Vermehrung haben und an Ort und Stelle in einem Zellverband bleiben, werden als benigne bezeichnet. Erst durch die Eigenschaft der Invasion und dem Überleben, vor allem im fremden Gewebe, wird die Zelle maligne. [12] Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es beim Lungenkarzinom relativ früh, zu einem Befall der regionären Lymphknoten. Nach dem Befall der intrapulmonalen LK, geht es über die parabronchialen und Hilusnahen Stationen weiter zum Bifurkationslymphknoten. Von dort aus kann sich der Tumor auf weitere LK auf ipsi- oder kontralateraler Seite ausbreiten. Bevorzugte Organe für die Fernmetastasierung sind vor allem die Leber, das Skelettsystem (hier vor allem die Wirbelsäule bzw. das Achsenskelett), die Nebenniere und das Gehirn. Sehr häufig sind beim NSCLC bereits Fernmetastasen, bei Diagnosestellung ausgebildet. [9] [11]

1.2.5 Klinisches Bild des Lungenkarzinoms

1.2.5.1 Unspezifische Frühsymptome

Beim Lungenkarzinom gibt es im Frühstadium keine spezifischen Symptome, welche auf eine Malignität hindeuten würden. Deshalb wird das Bronchialkarzinom häufig per Zufall oder in bereits einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. [11] [14] Bei Asthma, Bronchitis mit kurzer Anamnese, immer wieder kehrenden Lungenentzündungen und Erkältungen, vor allem bei PatientInnen über 40 Jahre, sollte auch immer an eine mögliche Malignität gedacht werden. Die oft beschriebenen Hämoptysen, stellen häufig ein Spätsymptom dar. [11]

Frühsymptome
➤ Husten mit Auswurf
➤ Zunahme Hustenreiz
➤ Hohe Hustfrequenz
➤ Dyspnoe
➤ Thoraxschmerz

Tabelle 1: Frühsymptome des Lungenkarzinoms [11] [14] [15]

1.2.5.2 Spätsymptome

Ist der Tumor im Wachstum bereits fortgeschritten und hat bereits Nachbarorgane infiltriert bzw. Fernmetastasen ausgebildet, entstehen mitunter spezifische Symptome die einem Bronchialkarzinom zuordenbar sind. [11] [14] [15]

Spätsymptome
➤ Obere Einflusstauung
➤ Heiserkeit
➤ Horner-Syndrom
➤ Dysphagie
➤ Skelettschmerzen
➤ Hepatomegalie
➤ Neurologische Symptome
➤ Infiltration Plexus Brachialis

Tabelle 2: Spätsymptome des Lungenkarzinoms [14] [15]

Die obere Einflusstauung kommt durch eine Kompression der V. cava superior zustande und wird auch einfach Vena-Cava-superior-Syndrom genannt. Eine Infiltrierung bzw. Einengung des N. laryngeus recurrens führt zu einer Störung der Innervation der Stimmbänder und somit zu Heiserkeit. Ist die Speiseröhre miteinbezogen so kann es zu einer Schluckstörung kommen. Knochemetastasen können zu Schmerzen im kompletten Skelettsystem führen - hier bevorzugt die Wirbelsäule und das Achsenskelett. Eine Hepatomegalie spricht für Metastasen in der Leber. Häufig beschreiben die Betroffenen Schmerzen in der Schulter bzw. im Arm. Dies lässt eine Infiltration des Plexus Brachialis vermuten und sollte nicht mit dem Schulter-Arm-Syndrom verwechselt. Zu den neurologischen Symptomen zählen häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle sowie Doppelbilder und lassen auf Hirnmetastasen rückschließen. [14] [15] Das Horner-Syndrom besteht aus einer Trias einer Miosis, einer Ptosis und eines Enopthalmus. Die Schulterschmerzen in Kombination mit der Horner-Trias lässt auf den sog. Pancoast-Tumor schließen, der sich von der Lungenspitze aus auf den Plexus Brachialis, Rippen und Wirbelsäule ausbreitet. Viele dieser Symptome stellen bereits ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium dar, welche mit onkochirurgischer Inoperabilität einhergehen. [11]

1.2.5.3 Paraneoplastische Syndrome

Paraneoplastische Syndrome sind Symptomenkomplexe und Begleitreaktionen, die im frühen Stadium auftreten können und die Prognose sehr verschlechtern. Sie werden weniger durch den Tumor selbst bzw. durch Metastasen ausgelöst, sondern stellen eine Antwort auf Tumortoxine, immunologische und Hormon-ähnlicher Prozesse dar. Paraneoplastische Syndrome treten sehr oft in Zusammenhang mit dem kleinzelligen Lungenkarzinom auf. [15]

Paraneoplasien
Neuropathie, Myopathie
➤ Lambert-Eaton-Syndrom (Myasthenisches Syndrom)
➤ Dermatomyositis (Entzündung Skelettmuskulatur, Haut)
Endokrinopathien
➤ Cushing-Syndrom (ACTH-Produktion)
➤ Schwarz-Bartter-Syndrom (ADH-Sekretion)
➤ Hyperglykämie (Insulin-like-factor-Produktion)
➤ Hyperkalzämie (Parathormon-Produktion, Skelettmetastasen)
Hypertrophe pulmonale Osteoarthropathie
➤ Pierre-Marie-Bamberger Syndrom (Trommeschlegelfinger, Uhrglasnägel, Gelenksschmerzen)
Thrombozytose und erhöhte Thromboseneigung

Tabelle 3: Paraneoplastische Syndrome des Bronchialkarzinoms [11] [14] [15]

1.2.6 Diagnostik des Lungenkarzinoms

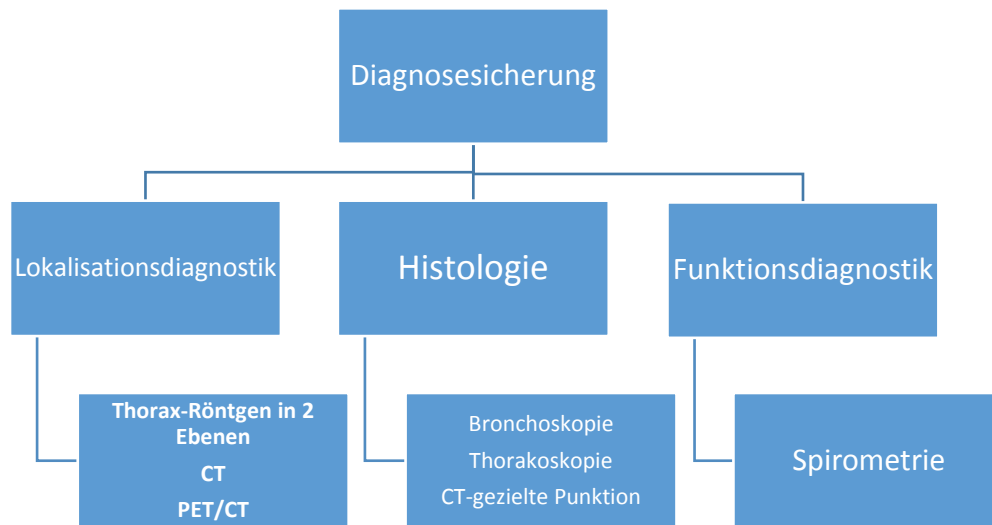


Abbildung 3: Elemente der Diagnostik des Bronchialkarzinoms [16] [17]

Die Diagnosesicherung des Lungenkarzinoms, bedarf mehrerer Schritte und Untersuchungen. (Abb. 3) In erster Linie ist die histologische Diagnosesicherung wichtig, um eine Malignität zu bestätigen. Hier wird auch der histologische Subtyp sowie die Differenzierung des Tumorgewebes bestimmt (Grading). Des Weiteren müssen die genaue Lokalisationsdiagnostik, sowie die Diagnostik zum Eruiere von Lymphknoten- und Fernmetastasen durchgeführt werden (Staging). Das Gesamtbild dieser Untersuchungen gibt auch Aufschluss über die Prognose. In erster Linie erfolgt eine genaue Anamnese sowie körperliche Untersuchung. Hier ist auf die bereits erwähnten Symptome zu achten. Führt man Laboruntersuchungen durch (Blutabnahmen), können durch eine genaue Hormonbestimmung, paraneoplastische Syndrome diagnostiziert werden. [11] [16] Anfänglich kann eine Thorax-Röntgen-Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen, erste Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Lungentumors geben. [17] [15] [18]

Die Darstellung des Tumors im Röntgenbild, hängt sehr von der Lokalisation ab. Zentral wachsende Karzinome zeigen durch ihre Einengung der Bronchialwand oft eine Bronchusstenose, mit einer poststenotischen Belüftungsstörung oder einer Pneumonie. Der Tumor selbst, ist als solches oft nicht erkennbar, sondern vielmehr zeigt sich eine Verplumpung des Hilus, die auf einen Tumor hinweisen kann. Der periphere Tumor zeigt sich im Röntgenbild als ein solitärer Rundherd der beim Plattenepithelkarzinom öfters zur zentralen Einschmelzung neigt. Die peripheren Adenokarzinome können sich mitunter als pneumonische Infiltrate darstellen. [18] (Abb. 4)

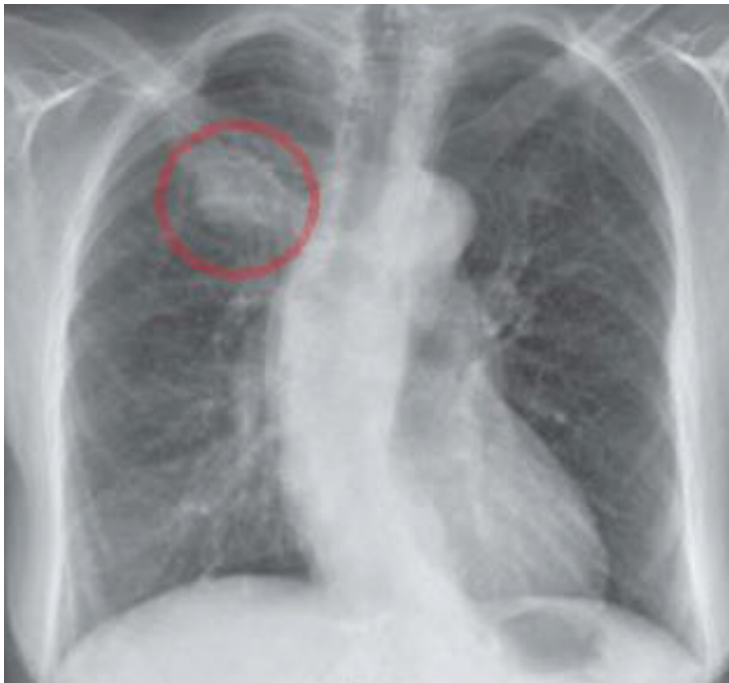


Abbildung 4: Eine p.-a. Thorax-Röntgen-Aufnahme mit einem nicht kleinzelligen Bronchiakarzinom im rechten Oberlappen (roter Kreis) [15]

Ein Röntgenbild liefert allerdings noch keinerlei Information über Tumorgöße oder eventuell metastastisch befallene thorakale Lymphknoten. Der nächste Schritt ist nun die Computertomographie mit der Gabe von Kontrastmittel. Die CT liefert eine genauere Darstellung der Anatomie, hat eine bessere Auflösung und kann eine genaue Lokalisations- und Größenbestimmung des Tumors sowie den Befall von hilären und mediastinalen Lymphknoten darstellen. [15] Um vergrößerte Lymphknoten von entzündlichen Prozessen zu differenzieren bzw. nicht vergrößerte, jedoch tumorbefallene LK, zu determinieren ist die Durchführung einer PET-CT sinnvoll. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine

radiologische Untersuchung, die pathologische Stoffwechselfvorgänge darstellt. In Kombination mit der CT sind diese Vorgänge, einer genauen anatomischen Lokalisation zuzuordnen. Durch die hohe Sensitivität und Spezifität lassen sich dadurch tumorbefallene Lymphknoten, gut von entzündlichen Lymphknoten unterscheiden. Des Weiteren bietet sich die PET-CT gut für die Determinierung von Fernmetastasen an. Diese Untersuchungen dienen dem Staging und sind für die Diagnosesicherung, sowie für das weitere Vorgehen unumgänglich. [17] [18]

Für die Bestimmung der Histologie sowie den Differenzierungsgrad muss eine Probe des pathologischen Gewebes entnommen werden. Hier stellt die flexible Bronchoskopie eine gute und relativ einfache diagnostische Option dar. Mittels des Endoskops gelangt man bis zur Subsegmentebene und kann dadurch endobronchial-zentral gelegene Gewebeproben histologisch und zytologisch sichern. Liegt der Tumor weiter peripher so gewinnt man das Gewebe, mittels transbronchialer Feinnadel-Biopsie. In manchen Fällen liegt der Tumor jedoch soweit peripher, dass er mittels Endoskopie, nicht mehr zugänglich ist. Hier muss eine transthorakale, durch eine CT gesteuerte, Nadelbiopsie durchgeführt werden. Die (Videoassistierte) Thorakoskopie erlaubt die Inspektion der jeweiligen Pleurahöhle. Auch hier können Biopsien aus oberflächlichen Lungenveränderungen und Veränderungen der Pleura entnommen werden. [11] [15] [16] [17]

Ist eine chirurgische Therapie vorgesehen so muss vor der Operation, die Kapazität der Lunge ermittelt werden. Hier gibt eine Spirometrie Auskunft über die Forcierte Ein-Sekunden-Kapazität der Lunge (FEV1). Die Lungenfunktion ist ausschlaggebend für den operativen Vorgang. Eine schlechte Lungenfunktion führt zu einer funktionellen Inoperabilität und ermöglicht somit keine Resektion an der Lunge. [11] [16] [17]

1.2.7 Die histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms

Bronchialkarzinome sind maligne Tumore die ihren Ursprung aus dem Epithelgewebe der Bronchien bzw. Bronchiolen oder dem diffus neuroendokrinen System nehmen. [19] Allgemein können die Tumore in einen NSCLC (Non-small cell lung cancer = Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) oder SCLC (Small cell lung cancer = Kleinzelliges Lungenkarzinom) eingeteilt werden. In 80% der Fälle handelt es sich um einen NSCLC. [15] [17] Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die histo-pathologischen Subtypen:

NSCLC 80%	SCLC 20%
Plattenepithelkarzinom (25-40%)	Kleinzelliges Lungenkarzinom
Adenokarzinom (25-40%)	
Bronchioloalveoläres Karzinom	
Großzelliges Karzinom	
Adenosquamöses Karzinom	
Adenozystisches Karzinom	
Mukoepidermoides Karzinom	
Sarkomatoides,pleomorphes Karzinom	
Karzinoidtumore	
Unklassifizierbare Tumore	

Tabelle 4: Histologische Subtypen des Lungenkarzinoms [15] [17] [20]

1.2.7.1 Das Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom ist jener histologische Subtyp welcher am häufigsten mit dem Tabakkonsum in Verbindung gebracht wird. Er beginnt meist in den Segment- bzw. Subsegmentbronchien und entsteht aus einer Epitheldysplasie. Zuerst wird ein grauweißer Plaque ausgebildet, welcher das Lumen des Bronchus einengen kann. Danach breitet er sein invasives Verhalten auf das

Lungenparenchym bzw. dem peribronchialen Bindegewebe aus, wodurch ihm die Ausbreitung auf die regionalen Lymphknoten erleichtert wird. Vom Differenzierungsgrad her, weisen die hochdifferenzierten (G1) Karzinome eine intrazytoplasmatische Keratinbildung und eine extrazytoplasmatische Verhornung sowie ausgeprägte Interzellularbrücken auf. Je höher der Differenzierungsgrad desto eher neigt der Tumor zur Nekrose sowie Pseudozystenbildung. Da dieser Subtyp am häufigsten mit dem Rauchen assoziiert wird, ist eines der häufigsten und frühesten Symptome der Husten. Später kann sich mitunter, durch die Produktion eines parathormonähnlichen Polypeptides, eine Hyperkalzämie in Form eines paraneoplastischen Syndromes entwickeln. [9] [19]

1.2.7.2 Das Adenokarzinom

Das Adenokarzinom ist jener histologische Subtyp, der sowohl mit dem chronischen Tabakkonsum als auch mit Personen die niemals geraucht haben, assoziiert wird. Der Tumor entsteht meist in der Peripherie und nimmt seinen Ursprung aus dem schleimbildenden Teil des Epithels, den Clara-Zellen oder den Pneumozyten Typ II. Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Genetik bei Adenokarzinomen von Rauchern und Nie-Rauchern deutlich unterscheidet. Bei Nie-Rauchern zeigten sich gehäuft Mutationen im EGFR-Gen, während Raucher häufig eine Mutation im KRAS-Onkogen aufwiesen. Das Adenokarzinom bietet unterschiedliche Wachstumsmuster, wodurch sich azinäre, papilläre, adenosquamöse sowie solide Formen ergeben. Bei der adenosquamösen Form ist zu erwähnen, dass es sich hier um eine Mischung aus Adeno- und Plattenepithelkarzinom handelt. Der Tumor zeigt häufig weißgelbliche Nekrosen und erscheint durch die Schleimbildung oft glasig. Sie metastasieren häufig cavitär in die Pleurahöhle und sind oft mit paraneoplastischen Syndromen (Osteoarthropathie, Trommelschlegelfinger) in Verbindung zu bringen. Eine weitere Sonderform ist das bronchioloalveoläre Adenokarzinom, welches seinen Ursprung wie das herkömmliche Adenokarzinom aus den Clara-Zellen und Pneumozyten Typ II – Zellen nehmen kann. Diese Form kleidet die Alveolarräume in seiner vorbestehenden Lungenstruktur schuppenförmig aus und infiltriert diffus in das Lungengewebe. Dadurch kann, bis der Tumor entdeckt wird, lange eine Lobärpneumonie vorgetäuscht werden. Somit sollte bei einer therapieresistenten

karnifizierenden Pneumonie immer auch an ein mögliches bronchioloalveoläres Adenkarzinom gedacht werden. [9] [17] [19]

1.2.7.3 Das Großzellige Bronchialkarzinom

Das Großzellige Bronchialkarzinom stellt eine Gruppe dar, in der nicht eindeutig über die Histologie identifizierbare Tumore, eingegliedert werden können. In diese Gruppe fallen histologisch uneinheitlich differenzierte Plattenepithel-, Adeno- sowie neuroendokrine Karzinomzellen. 10% aller Lungentumore sind dem Großzelligen Karzinom zuzuschreiben, wobei häufiger Männer als Frauen betroffen sind. Morphologisch zeigt sicher der Tumor oft in der Lungenperipherie, mit scharf begrenzter grauweißlicher Verfärbung. Elektronenmikroskopisch zeigen sich sehr große Zellen mit einem ausgeprägten Zytoplasma und plumpen Nukleolen. Das klinische Verhalten ist dem des Adenokarzinoms ähnlich. [17] [19]

1.2.7.4 Das Bronchuskarzinoid

Karzinoiden werden im Allgemeinen als neuroendokrine Tumore bezeichnet. Eine direkte Verbindung zum Rauchen gibt es nicht. Vielmehr ist dieser Tumor mit den gastrointestinalen Karzinoiden vergleichbar. Es existieren 3 Malignitätsgrade, welche sich aus dem typischen Karzinoid (G1; Niedriger Malignitätsgrad), dem atypischen Karzinoid (G2; Intermediärer Malignitätsgrad) und dem kleinzelligen und großzelligen neuroendokrinen Karzinom (G3; hoher Malignitätsgrad) zusammensetzen. Morphologisch zeigt sich hier eine runde, scharf begrenzte weißlich-rosa imponierende Schnittfläche, die von einer intakten Schleimhaut überzogen ist und keine Nekrosen aufweist. Das typische Karzinoid liegt meist solitär, zentral im Bereich der Bronchien und Segmentbronchien und zeigt ein polypöses Wachstumsmuster in das Lumen, wodurch Stenosen entstehen können. Die Zellen sind oft in Trabekeln gelagert und haben unauffällige Nukleolen. In über 50% der Zellen ist neuroendokrine Granula nachweisbar, wodurch sich eine positive immunzytochemische Reaktion auf neuroendokrine Marker und Neuropeptide ergibt (Serotonin, Calcitonin, NSE u.a.). Das Wachstum des typischen Karzinoides verläuft sehr langsam über Jahre und metastasiert selten. Das atypische Karzinoid zeigt sehr wohl Kerndysmorphien und auch eine gesteigerte Mitose. Somit hat der Tumor ein verstärktes Wachstums-Muster und

neigt schneller zur Metastasierung. Im Vergleich zum typischen Karzinoid ist hier die Prognose dementsprechend schlechter. [19] [21]

1.2.7.5 Andere histologische Subtypen des NSCLC

Zu erwähnen sind noch die mukoepidermoiden sowie adenozytischen Karzinome. Diese seltene histologische Tumorklasse entstammt dem Bronchialdrüsensystem und ist dem Speicheldrüsen-Karzinom gleichzusetzen. Des Weiteren ist das sarkomatoide, pleomorphe Karzinom zu erwähnen. Hier imponieren vor allem undifferenzierte Spindelzellen sowie Riesenzellen. Es können sich auch Sarkom-Komponenten wie z.B. Knorpel, Muskelzellen usw. zeigen. [21]

1.2.7.6 Das kleinzellige Lungenkarzinom SCLC

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC – small cell lung cancer) besteht (im Vergleich zu den anderen Lungentumoren) aus kleinen Zellkernen und relativ wenig Zytoplasma. Der Tumor ist gering differenziert und enthält auch einen neuroendokrinen Anteil. Es imponieren sehr oft Nekrosen und viele Mitosen. Er wird sehr oft mit der chronischen Zigaretteninhalation (besonders viele pack years) in Verbindung gebracht und ist häufig zentral lokalisiert. Aufgrund seiner Neigung zu sehr rascher Metastasierung wird er oftmals erst aufgrund der Metastasen entdeckt. Des Weiteren neigt er auch zur Hormon- bzw. Polypeptidproduktion wodurch er oft mit paraneoplastischen Syndromen in Verbindung steht. Therapeutisch stehen hier vor allem die Chemo- und Strahlentherapie im Vordergrund. Eine operative Therapie macht nur Sinn, wenn der Tumor in einem sehr frühen Stadium entdeckt wird und eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt. [9] [19] [21]

1.2.8 Das Bronchialkarzinom und seine Klassifikationen

Die 7. Auflage der TNM Klassifikation (T-primary Tumor, N – lymph node, M – distant metastasis) wurde 2009 von der IASLC (International Association for Study of Lung Cancer) in Zusammenarbeit mit der UICC (Union for International Cancer Control) und der AJCC (American Joint Committee on Cancer) veröffentlicht und bis vor kurzem angewendet. Ohne eine genaue TNM-Klassifikation, dem Grading und der genauen Stadieneinteilung ist die Planung einer zielführenden Therapie unmöglich. [22]

1.2.8.1 Grading

Unter Grading versteht man die mikroskopische Untersuchung des Tumorgewebes. Hier liegt das Hauptaugenmerk auf das dem Tumorgewebe bzw. der Tumorzelle und auf der histopathologischen Ähnlichkeit mit dem gesunden Gewebe. Ist die Tumorzelle und die Organisation des Gewebes dem Gesunden sehr ähnlich, so wird der Tumor als „gut-differenziert“ bezeichnet. Diese Tumore neigen zu einem langsameren Wachstum und weniger aggressivem Verhalten, als Tumore die als „undifferenziert“ oder „schlecht-differenziert“ bezeichnet werden. Diese zeigen eine große Abnormalität der Tumorzellen gegenüber dem Ursprungsgewebe. [23]

Im Allgemeinen gilt folgendes Grading-System:

GX	Grad kann nicht festgelegt werden
G1	Gut differenziert (low-grade)
G2	Mäßig differenziert (intermediate grade)
G3	Schlecht differenziert (high grade)
G4	Undifferenziert (high grade)

Tabelle 5: Allgemeines Grading-System [23]

1.2.8.2 TNM-Klassifikation - UICC-7

Bis zum 31.12.2016 war die siebente Auflage der TNM-Klassifikation, welche 2009 von der UICC (International Union Against Cancer) gemeinsam mit der IASCL (International Association for the Study of Lung Cancer) und der AJCC (American Joint Committee on Cancer) veröffentlicht wurde, gültig. [25] Zu betonen ist, dass zum Datenerhebungszeitpunkt der aktuellen Studie, die 7. Auflage nach UICC Gültigkeit hatte.

T – Primary Tumor (UICC – 7)		
TX	Der Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder es gibt im Sputum oder Lavage einen Hinweis auf Tumorzellen, Tumor kann jedoch mittels Bildgebung oder Bronchoskopie nicht detektiert werden	
T0	Kein Hinweis eines Primärtumors	
Tis	Carcinoma in Situ	
T1	Tumorgröße $\leq 3\text{cm}$, der Tumor ist umgeben von Lungenparenchym oder visceraler Pleura, ohne bronchoskopische Anzeichen einer Invasion weiter proximal als der lobäre Bronchus bzw. muss der Hauptbronchus frei sein	
	<ul style="list-style-type: none"> • T1a • T1b 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorgröße $\leq 2\text{cm}$ • Tumorgröße $>2\text{cm}$ und $\leq 3\text{cm}$

<u>T2</u>	<p>Tumorgröße >3cm ≤7cm oder der Tumor hat eine der folgenden Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Invasion des Hauptbronchus ○ Invasion der visceralen Pleura ○ Tumorbedingte partielle Atelektase 	
	<ul style="list-style-type: none"> • T2a • T2b 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorgröße >3cm ≤5cm • Tumorgröße >5cm ≤7cm
T3	<p>Tumorgröße >7cm oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Invasion der Brustwand (inkl. Pleura parietalis oder Sulcus-Superior-Tumor), Nervus phrenicus, Parietales Perikard ○ Befall einzelner LK im selben Lobus des Primärtumors 	
T4	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, N. recurrens, Luftröhre, Wirbelkörper, Karina, Ösophagus ○ Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen 	

Tabelle 6: TNM-Klassifikation – Primary tumor - nach UICC-7 [25]

N – Lymph Nodes (UICC-7)	
Nx	Regionale LK können nicht bewertet werden
N0	Kein Befall von regionalen Lymphknoten
N1	Befall von ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären und intrapulmonalen LK, durch direkte Expansion
N2	Ipsilateraler mediastinaler und/oder subcarinaler LK-Befall
N3	Contralateraler mediastinaler, contralateraler hilärer, contra- oder ipsilateraler Scalenus oder supraclaviculärer LK-Befall

Tabelle 7: TNM-Klassifikation – Lymph nodes - nach UICC-7 [25]

M – Fernmetastasen (UICC-7)	
Mx	Fernmetastasierung kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasierung liegt vor
<ul style="list-style-type: none"> ○ M1a 	<ul style="list-style-type: none"> ○ LK-Befall im contralateralen Lobus, pleuraler oder pericardialer LK-Befall oder maligner pleuraler oder pericardialer Erguss ○ Fernmetastasen
<ul style="list-style-type: none"> ○ M1b 	

Tabelle 8: TNM-Klassifikation - Fernmetastasen nach UICC-7 [25]

Stadium (UICC-7)	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I A	T1a/b	N0	M0
Stadium I B	T2a	N0	M0
Stadium II A	T2b	N0	M0
Stadium II B	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III A	T1a/b	N2	M0
	T2a/b	N2	M0
	T3	N1/N2	M0
	T4	N0/N1	M0
Stadium III B	T4	N2	M0
	beliebiges T	N3	M0
Stadium IV	Beliebiges T	Beliebiges N	M1a
	Beliebiges T	Beliebiges N	M1b

Tabelle 9: TNM-Klassifikation - Stadien nach UICC-7 [25]

Im Herbst 2016 wurde die 8. Auflage der TNM-Klassifikation veröffentlicht und bei der 17. World Conference on Lung Cancer im Dezember 2016, in Wien vorgestellt. Seit 1.1.2017 wird die 8. Auflage umgesetzt. Im Rahmen der 8. Auflage wurde in Zusammenarbeit mit CRAB (Cancer Research and Biostatistics) eine Datenbank angelegt. Diese sammelte Daten von 94708 Fällen aus 16 Ländern bzw. 35 Institutionen, in denen ein Lungenkarzinom zwischen 1999 und 2010 diagnostiziert, und mit den gegebenen Modalitäten therapiert wurde. Nach dem Ausschlussverfahren verblieben 70967 NSCLC Fälle und 6189 SCLC Fälle zur genauen Analyse. Die Ergebnisse dieser Analysen ergaben somit Veränderungen in der aktuellen TNM-Klassifikation und wurden angepasst. [22]

1.2.8.3 TNM-Klassifikation - UICC-8

Folgende Tabellen zeigt die aktuelle TNM-Klassifikation eines Lungentumors nach IASLC/UICC-8 die seit 1.1.2017 ihre Gültigkeit hat. Doppelt unterstrichene Bereiche markieren Veränderungen im Vergleich, zur TNM-Klassifikation nach IASLC/UICC-7.[22]

T – Primary Tumor (UICC – 8)

TX	Der Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder es gibt im Sputum oder Lavage einen Hinweis auf Tumorzellen, Tumor kann jedoch mittels Bildgebung oder Bronchoskopie nicht detektiert werden	
T0	Kein Hinweis eines Primärtumors	
Tis	Carcinoma in Situ	
T1	Tumorgröße $\leq 3\text{cm}$, der Tumor ist umgeben von Lungenparenchym oder visceraler Pleura, ohne bronchoskopische Anzeichen einer Invasion weiter proximal als der lobäre Bronchus bzw. muss der Hauptbronchus frei sein	
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>T1(mi)</u> • <u>T1a</u> • <u>T1b</u> • <u>T1c</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Minimal invasives Adenokarzinom</u> • <u>Tumorgröße $\leq 1\text{cm}$</u> • <u>Tumorgröße $>1\text{cm}$ und $\leq 2\text{cm}$</u> • <u>Tumorgröße $>2\text{cm}$ und $\leq 3\text{cm}$</u>
<u>T2</u>	Tumorgröße $>3\text{cm}$ <u>$\leq 5\text{cm}$</u> oder der Tumor hat eine der folgenden Eigenschaften: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Invasion des Hauptbronchus ohne Berücksichtigung des Abstandes</u> 	

	<p><u>zur Carina und ohne Beteiligung der Carina</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Invasion der visceralen Pleura ○ <u>Kombiniert mit Atelektase oder obstruktiver Pneumonie die sich bis in die hiläre Region ausbreitet und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge betrifft</u> 	
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>T2a</u> • <u>T2b</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Tumorgröße >3cm ≤4cm</u> • <u>Tumorgröße >4cm ≤5cm</u>
<u>T3</u>	<p><u>Tumorgröße >5cm ≤7cm oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Invasion der Brustwand (inkl. Pleura parietalis oder Sulcus-Superior-Tumor), Nervus phrenicus, Parietales Perikard ○ Befall einzelner LK im selben Lobus des Primärtumors 	
<u>T4</u>	<p><u>Tumorgröße >7cm oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Befall des <u>Diaphragmas</u>, Mediastinums, Herz, große Gefäße, Trachea, Nervus recurrens laryngeus, Ösophagus, Wirbelsäule, Carina oder ○ Befall von (ipsilaterale) LK in Lobi in denen nicht der Primärtumor liegt 	

Tabelle 10: TNM-Klassifikation T - Primary Tumor – nach UICC-8 [22]

N – Lymph Nodes (UICC-8)	
Nx	Regionale LK können nicht bewertet werden
N0	Kein Befall von regionalen Lymphknoten
N1	Befall von ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären und intrapulmonalen LK, durch direkte Expansion
N2	Ipsilateraler mediastinaler und/oder subcarinaler LK-Befall
N3	Contralateraler mediastinaler, contralateraler hilärer, contra- oder ipsilateraler Scalenus oder supraclaviculärer LK-Befall

Tabelle 11: TNM-Klassifikation - Lymph Nodes – nach UICC-8 [22]

M – Fernmetastasen (UICC-8)	
Mx	Fernmetastasierung kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasierung liegt vor
○ M1a	○ LK-Befall im contralateralen Lobus, pleuraler oder pericardialer LK-Befall oder maligner pleuraler oder pericardialer Erguss
○ M1b	○ <u>Singuläre extrathorakale Metastase</u>
○ M1c	○ <u>Multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehrere Organe</u>

Tabelle 12: TNM-Klassifikation – Fernmetastasen – nach UICC-8 [22]

Stadium (UICC-8)	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
<u>Stadium I A1</u>	<u>T1(mi)</u> <u>T1a</u>	<u>N0</u> <u>N0</u>	<u>M0</u> <u>M0</u>
<u>Stadium I A2</u>	<u>T1b</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
<u>Stadium I A3</u>	<u>T1c</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
Stadium I B	T2a	N0	M0
Stadium II A	T2b	N0	M0
Stadium II B	<u>T1a-c</u> <u>T2a</u> T2b T3	<u>N1</u> <u>N1</u> N1 N0	<u>M0</u> <u>M0</u> M0 M0
Stadium III A	<u>T1a-c</u> T2a-b T3 T4 T4	<u>N2</u> N2 N1 N0 N1	<u>M0</u> M0 M0 M0 M0
Stadium III B	<u>T1a-c</u> T2a-b <u>T3</u> T4	<u>N3</u> N3 <u>N2</u> N2	<u>M0</u> M0 <u>M0</u> M0
<u>Stadium III C</u>	<u>T3</u> <u>T4</u>	<u>N3</u> <u>N3</u>	<u>M0</u> <u>M0</u>
<u>Stadium IV A</u>	<u>Beliebiger T</u>	<u>Beliebiger N</u>	<u>M1a</u>

	<u>Beliebiges T</u>	<u>Beliebiges N</u>	<u>M1b</u>
<u>Stadium IV B</u>	<u>Beliebiges T</u>	<u>Beliebiges N</u>	<u>M1c</u>

Tabelle 13: TNM-Klassifikation – Stadien nach UICC-8 [22]

1.2.9 Die Prognose und 5-Jahres-Überlebensrate

Allgemein ist die Prognose eines Bronchialkarzinoms als schlecht einzustufen. Bei einem neu diagnostizierten Bronchialkarzinom liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei nur 15%. Grund dafür sind oftmals eine späte Diagnosesicherung. Rund 65% weisen bei der Diagnosesicherung eine Inoperabilität bzw. Metastasierung vor, die einen kurativen Therapieansatz erschweren und einen supportiven bzw. palliativen Therapieansatz in den Vordergrund stellen. [11] Das SCLC hat aufgrund seiner frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung eine schlechtere Prognose, als das NSCLC. Das NSCLC wächst meist lange lokal bis es zu einer Fernmetastasierung kommt. Natürlich hängt die Prognose von mehreren Faktoren ab und wird als besser eingestuft, je früher der Tumor entdeckt wird. Zu den prognostischen Faktoren zählen das Tumorstadium, der Allgemeinzustand, Alter, Geschlecht und auch das immunologische Verhalten. Der histologische Subtyp hat ebenfalls einen hohen Stellenwert, da z.B. das Plattenepithelkarzinom im Frühstadium eine bessere Prognose aufweist als das Adenokarzinom. [11] [15] [17]

Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
I	60-80%
II	50-60%
IIIA	40-50%
IIIB	20-30%
IV	5-10%

Tabelle 14: Langzeitergebnisse 5-Jahres-Überlebensrate beim NSCLC [17]

1.2.10 Therapie des NSCLC

Bei einem rezent diagnostizierten NSCLC kann je nach Tumorstadium, eine Kombination aus verschiedenen Therapien notwendig werden (multimodales Therapiekonzept). Das konkrete Vorgehen wird meist in einem multidisziplinären Team, im Rahmen eines Tumorboards festgelegt. Liegt ein frühes Tumorstadium vor, so ist die chirurgische Resektion anzustreben. Liegt eine lokal fortgeschrittene Tumorerkrankung vor, werden zusätzlich zur chirurgischen Resektion Chemotherapie und/oder Strahlentherapie in Kombination ergänzt. Wichtig ist die Klärung, ob es sich um eine kurative oder bereits palliative Situation handelt. [17] [24] Prinzipiell stützt sich die Therapie des NSCLC auf 4 Säulen mit Stadium-abhängigen Schwerpunkten:



Abbildung 5: Therapie-Optionen eines NSCLC [24]

Wie oben schon erwähnt hängt die Therapie vom aktuellen Stadium der Tumorerkrankung ab. Bei den Anfangsstadien IA und IB ist die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Was die postoperative (adjuvante) Chemotherapie betrifft, verbessert diese die Prognose der Frühstadien nicht bzw. nur minimal. Eine postoperative Radiatio ist in diese frühen Stadien nicht indiziert. Sehr wohl kann sie jedoch als Alternative zur chirurgischen Resektion dienen, sollte diese durch funktionelle Inoperabilität nicht durchführbar sein. Bei den Stadien IIA und IIB ist die Primärtherapie ebenfalls die Operation. Hier wird eine

adjuvante Chemotherapie sehr wohl empfohlen, da sie zu einer verbesserten 5-Jahres-Überlebensrate führen kann. Auch hier ist nach kurativer Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern (R0 Resektion) keine postoperative Radiatio empfohlen. Sollte die Operation aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes oder der signifikant erhöhten Co-Morbidität, ein zu hohes Risiko für den PatientInnen bringen, so kann in diesen Fällen die Strahlentherapie als weitere Primärmaßnahme dienen. [17] [25]

Aus der Klassifikation nach UICC-8 ist ersichtlich, dass es sich im Stadium IIIa um eine sehr heterogene Gruppe handelt (siehe Tabelle 9). Hier finden sich Tumore unterschiedlichster Größe bzw. TNM-Klassifikationen die mit N0 – N2 einhergehen können. [26] Die Gruppe der T3N1-Erkrankung zählt laut UICC-8 auch zum Stadium IIIA und unterliegt jedoch den Therapieempfehlungen des Stadium II. [27] Handelt es sich um ein diagnostisch gesichertes N2, so ist eine multimodale Therapie zu bevorzugen. Hier ist vor allem eine neoadjuvante Chemo- sowie Radiotherapie (=Induktionstherapie), meist gefolgt von einer chirurgischen Resektion, indiziert. [26] Da es sich hier sehr oft um eine Tumorerkrankung benachbarter Strukturen handelt (Thoraxwand, Mediastinum, Wirbelsäule, große Gefäße, Trachea etc.) sollte das genaue Resektions-Vorgehen interdisziplinär, von einem erfahrenen Thorax-Chirurgen beurteilt werden. Postoperativ ist eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. [25] Sollte es sich um multiple Komorbiditäten handeln und somit die körperliche bzw. funktionelle Belastbarkeit sehr begrenzt sein, so sind diese PatientInnen nach dem Restaging, einer Radiatio zu unterziehen. Ergibt sich nach der Induktionstherapie und dem Restaging weiterhin eine ausgeprägte mediastinale Lymphadenopathie, so ist hier die operative Maßnahme mit hoher Vorsicht und prekär zu beurteilen. [26] Des Weiteren ist zu erwähnen, dass bei ca. 25% der PatientInnen, trotz bestmöglicher präoperativer Diagnosesicherung, das Staging N2 oftmals erst intraoperativ entdeckt wird. Hier ist bei gutem Allgemeinzustand eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Die postoperative Radiotherapie ist fakultativ. [27] Das Stadium IIIB gilt im Allgemeinen als inoperabel und wird primär mittels Radio-Chemo-Therapie behandelt. Bei sehr gutem Ansprechen auf die Induktionstherapie und einem guten Allgemeinzustand kann auch hier eine operative Maßnahme in Erwägung gezogen werden. Eine eventuelle Operabilität muss interdisziplinär, genauestens

geklärt werden. [25] Das Stadium IV und somit das Stadium mit der schlechtesten Prognose liefert hauptsächlich die Möglichkeit einer palliativen Therapie. Das Stadium M1b jedoch (d.h. das Vorliegen einer solitären extrathorakalen Metastase) liefert die Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes. Solitäre Nebennierenmetastasen werden prinzipiell operiert. Solitäre ZNS Metastasen werden operiert und einer Bestrahlung ausgesetzt. Der Primärtumor wird operativ reseziert oder einer kurativ intendierten simultanen Chemo-Radio-Therapie unterzogen. Das Outcome dieses Vorgehens bei solitären Knochen- oder Lebermetastasen ist noch nicht gesichert. Handelt es sich um multiple Metastasen so ist die palliative Situation unausweichlich. Hier steht vor allem die Therapie der körperlichen und psychischen Symptomde im Vordergrund. Die Schmerztherapie erfolgt mittels dem WHO-Stufenschema. es Weiteren können Bisphosphonate bei Knochenmetastasen oder Chemo- sowie Radiotherapie bei möglicher Symptomlinderung verabreicht werden. [11] [25]

Stadium	Stadiengerechte Therapie
IA	(Bi-) Lobektomie, Pneumonektomie
IB	(Bi-) Lobektomie, Pneumonektomie
II	(Bi-) Lobektomie, Pneumonektomie, adjuvante Chemotherapie
IIIA	Neoadjuvante Chemo-Radio-Therapie+Resektion (N2 als Zufallsbefund) + adjuvante Chemotherapie
IIIB	Chemo-Radio-Therapie Bei selektionierten PatientInnen (N3): Resektion nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie
IV	Chemo-Radio-Therapie, Bei selektionierten PatientInnen mit solitären Hirn-, Lunge-, Nebennierenmetastasen: Metastasenresektion/Gammaknife+Resektion des Primärtumors im Intervall

Tabelle 15: Stadiengerechte Therapie [17] [25]

1.2.11 Chirurgische Therapieoptionen

Die Chirurgie stellt die wichtigste Komponente in der Therapie des NSCLC dar. Die Diagnose des exakten Tumorstadiums, die Ermittlung der funktionellen

Lungenreserven und die Berücksichtigung der einzelnen Komorbiditäten, sind entscheidend in der Wahl des chirurgischen Eingriffes. [28] Die Resektion ist die kurative Primärtherapie bei der Behandlung im Stadium I und II. Für das Stadium IIIA stellt sie eine wichtige Komponente der multimodalen Therapie dar. [29] Handelt es sich um das Stadium IIIB und spricht der Patient sehr gut auf die neoadjuvante Therapie an, kann sich eine vorerst gegebene Inoperabilität, in eine mögliche Operabilität des Tumors wenden. Das Stadium IV gilt allgemein als inoperabel. Eine Ausnahme stellt das Stadium IV mit einer singulären Metastase im ZNS, Nebenniere oder Lunge dar, welche die Resektion des Primärtumors sowie eine Metastasektomie beinhaltet. [30] Um eine sinnvolle kurativ-chirurgische Therapie zu gewährleisten sollten einige Voraussetzungen präoperativ geklärt werden. Eine

komplette Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand im Gesunden sollte onkologisch unbedingt möglich sein. Des Weiteren sollte evaluiert werden ob der geplante Eingriff dem PatientInnen mit vertretbarem Risiko zumutbar ist. Die genaue lokale Tumorausbreitung, das Detektieren von Fernmetastasen und die allgemeine sowie funktionelle OP-Tauglichkeit des PatientInnen, sollten vor der chirurgischen Intervention beurteilt werden. Die vollständige Resektion des Tumors stellt den wichtigsten Prognosefaktor dar. Prinzipiell ist das primäre chirurgische Therapieziel immer, den Tumor so zu entfernen, dass sich die Resektionsränder im gesunden tumorfreien Gewebe befinden (sog. R0-Resektion). Um dies sicher zu stellen, wird intraoperativ von einem Pathologen, ein histopathologischer Schnellschnitt angefertigt und beurteilt. Handelt es sich um eine R1-Resektion, also eine Resektion in der histopathologisch noch Tumorzellen vorhanden sind, so ist eine sofortige Nachresektion indiziert. Sollte diese aus den anatomischen Gegebenheiten oder technisch nicht möglich sein, so wird

interdisziplinär eine postoperative Bestrahlung festgelegt. Des Weiteren ist eine vollständige mediastinale Lymphadenektomie für ein genaues Staging des Tumors unumgänglich. [28] [29] [30]

Je nach Ausdehnung und Lage des Tumors sind folgende Resektionsverfahren indiziert: [31]

• Lobektomie - Entfernung eines Lungenlappen
• Segmentresektion – Entfernung eines Lungensegments
• Atypische Lungenresektion – Entfernung von Lungengewebe bei peripheren Prozessen, ohne Einhaltung der anatomischen Grenzen
• Pneumektomie – Entfernung eines Lungenflügels

Tabelle 16: Mögliche Resektionsverfahren beim NSCLC [31]

1.2.11.1 Lobektomie

Unter einer Lobektomie versteht man die Entfernung eines Lungenlappen. Sie zählt, gemeinsam mit der kompletten Lymphadenektomie, zum Goldstandard bei dem NSCLC Stadium I und II und wird bei Tumoren angewendet, die sich auf das Lungenparenchym eines Lungenlappens beschränken. [28] [30] Lungenresektionen werden unter Allgemeinarikose und Intubation mittels eines Doppellumen-Tubus durchgeführt, da dieser die Ein-Lungen-Ventilation und die notwendige komplette Atelektase der operierten Seite ermöglicht. [28] [29] Prinzipiell werden die offene Lobektomie mittels antero- oder posterolateraler Thorakotomie und die VATS-Lobektomie (Video-thorakoskopische Lobektomie) unterschieden. Letztere entwickelt sich zunehmend zu einem Standardeingriff im Stadium I und II und ist für den PatientInnen deutlich weniger belastend als im Vergleich zur offenen Chirurgie. [28] [30] Prinzipiell ist die VATS-Lobektomie, der offenen Lobektomie onkologisch gleichwertig. Die Inzision ist in diesem Falle kleiner als bei der herkömmlichen Thorakotomie und auf das Spreizen der Rippen kann dadurch bewusst verzichtet werden. [28] Des Weiteren bringt die VATS-Lobektomie 2 große postoperative Vorteile, wie eine deutlich reduzierte postoperative Schmerzsymptomatik verbunden mit geringerer Immobilität. [29] [31]

Es kann jedoch in Einzelfällen zu einer begrenzten Übersicht bzgl. interlobärer LK-Metastasen und mediastinaler LK-Metastasierung kommen. [28] Nach dem Lösen von bronchopulmonalen Adhäsionen, der Inspektion und Palpation der Pleura und des Lungengewebes, wird der Lungenhilus freipräpariert und dargestellt. Anschließend folgt schrittweise das Absetzen der zu- und abführenden Gefäße des Lappens und die Resektion des betroffenen Lappenbronchus. Eine genaue Reihenfolge kann nicht festgelegt werden, da intraoperativ anatomische Normvarianten berücksichtigt werden müssen. [30] Eine Bi-Lobektomie wird dann durchgeführt, wenn der Tumor über die Fissur hinaus, den zweiten Lungenlappen betrifft oder das Karzinom in den Intermediärbronchus und/oder Interlobärarterie eingewachsen ist. Durchführbar sind eine obere Bi-Lobektomie in welcher der rechte Ober- und Mittellappen entfernt werden und eine untere Bi-Lobektomie in welcher der rechte Unter- und Mittellappen entfernt werden. [30]

1.2.11.2 Pneumonektomie

Eine Pneumonektomie umfasst die Entfernung eines kompletten Lungenflügels. Sie ist vor allem dann indiziert, wenn der Tumor besonders zentral liegt, mehrere Lungenlappen betroffen sind und der Befall sich auf den Hauptbronchus und/oder die extraperikardialen Anteile der Pulmonalarterien, ausgebreitet hat. Eine angio- bzw. bronchoplastische Lobektomie ist durch die anatomischen Gegebenheiten oft nicht möglich und gewährleistet keine in sano-Resektion. [28] [30] [31] Nachdem mittels posterolateraler Thorakotomie, in den Thorax eingegangen und der Lungenhilus der betroffenen Seite dargestellt wird, werden die vaskulären Hilusstrukturen genau identifiziert, dargestellt und mittels eines Klammernahtgerätes abgesetzt. Anschließend wird der Hauptbronchus bis knapp zur Bifurkation reseziert. Dies vermeidet die Bildung eines Blindsackes, welcher eine Infektionsquelle darstellen kann. [30] Eine Pneumonektomie ist im Vergleich zur Lobektomie mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden. Postoperativ hat die Pneumonektomie durch die reduzierte Lungenfunktion und der Gefahr einer kardiopulmonalen Dekompensation bzw. kardialer Arrhythmien, eine erhöhte Komplikationsrate. [28] [30] Des Weiteren zeigt sich, dass im Rahmen einer Pneumonektomie die Bronchusstumpffistel bzw. Bronchusstumpfsuffizienz gehäufiger vorkommt. Es besteht hier die Möglichkeit eine Bronchusstumpfdeckung durchzuführen, welche jedoch kontrovers diskutiert wird. Aufgrund dessen ist aus

heutiger Sicht die Indikation zu einer Pneumonektomie unter größter Genauigkeit zu betrachten. Bei Risiko-PatientInnen wird umso mehr empfohlen eine Bronchusstumpfdeckung durchzuführen, um somit die Gefahr einer Insuffizienz zu minimieren. Dies wird meist mittels Perikardlappen, einem gestielten Zwerchfelllappen oder eines Interkostalbündels durchgeführt. Ob eine Bronchusstumpfdeckung bei Nicht-Risiko-PatientInnen durchgeführt werden soll wird kontrovers diskutiert und bleibt letztendlich der Entscheidung des Chirurgen überlassen. [28] [30] Durch broncho- bzw. angioplastische Resektionstechniken wie z.B. Manschettenresektionen oder Sleeve-Lobektomien, können Pneumonektomien umgangen werden. Dies hängt jedoch von den anatomischen Gegebenheiten und dem (intraoperativen) Lokalbefund ab. [28] [30]

1.2.11.3 Anatomische Segmentresektion

Die anatomische Segmentresektion zählt gemeinsam mit der atypischen Parenchymresektion zu den Sublobarresektionen. Unter einer anatomischen Segmentresektion versteht man die vollständige Entfernung eines Lungensegmentes. Ursprünglich wurde diese OP-Methode bei gutartigen Prozessen angewendet. [30] [31] Eine Segmentresektion ist im Vergleich zur Lobektomie technisch als schwieriger anzusehen und muss einer exzellenten topographischen Kenntnis sowie einer präzisen Resektionstechnik unterliegen. Intraoperativ werden zuerst der Segmentbronchus sowie Arterien aufgesucht, identifiziert und abgesetzt. Das Entfernen des Segmentes wird mittels stumpfer Dissektion durchgeführt. Nach einer akkuraten Blutstillung werden anschließend pleurapulmonale bzw. bronchopulmonale Fisteln ausgeschlossen. Prinzipiell ist eine anatomische Segmentresektion bei älteren PatientInnen mit NSCLC Stadium IA mit negativem LK-Status, Multimorbidität und einer schlechten Lungenfunktion indiziert. Weitere Voraussetzungen sind eine Lokalisation in der Peripherie mit einem Tumordurchmesser von ≤ 2 cm. [30] Welchen Stellenwert die anatomische Segmentresektion im Vergleich zur Lobektomie aufweist wurde in der Literatur bereits öfters beschrieben. So zeigten Studien dass bei PatientInnen mit NSCLC Stadium IA (Tumorgroße ≤ 2 cm), einer Multimorbidität und sehr eingeschränkter Lungenfunktion, das tumorfreie Überleben als auch postoperative Morbidität und Letalität der Lobektomie gleichzusetzen waren. Hier zeigten sich vor allem bei Adenokarzinomen mit lepidischer Subdifferenzierung positive Ergebnisse. Die

Lobektomie gilt nach wie vor als Standard. Bei PatientInnen mit stark eingeschränkter Lungenkapazität und hoher Multimorbidität ist bei einem Stadium IA eine anatomische Segmentresektion durchaus in Erwägung zu ziehen. [28] [30]

1.2.11.4 Periphere atypische Parenchymresektion

Unter einer atypischen Lungenresektion, oder sog. Wedge-Resektion versteht man die Entfernung von Lungengewebe bei peripheren Prozessen wie z.B. die Resektion von Metastasen, gutartigen Tumoren oder Lungenrundherden unklarer Genese, ohne Einhaltung anatomischer Grenzen. [30] [31] Technisch gesehen ist eine atypische Parenchymresektion einfacher, als eine Segmentresektion durchzuführen. Das Präparieren und Resezieren kann an die Gegebenheiten der Läsion bzw. des Tumors angepasst werden und die topographische Anatomie steht hier im Vergleich zur Segmentresektion etwas mehr im Hintergrund. Hier wird ein Keil aus dem Lungenparenchym mit einem Sicherheitsabstand von geringstenfalls 2 cm, um eine R0-Resektion zu gewährleisten, mittels eines Klammernahtgerätes herausgeschnitten. Indiziert ist diese Methode vor allem beim NSCLC Stadium IA und einer Tumorgöße ≤ 2 cm. [30] Der Vorteil einer atypischen Parenchymresektion im Vergleich zu einer Lobektomie bzw. Segmentresektion wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Daten haben gezeigt dass die Rezidivrate um einiges höher und die 5-Jahres-Überlebensrate um einiges kürzer war als bei PatientInnen die einer Lobektomie bzw. Segmentresektion unterzogen wurden. [29] [30]

1.2.11.5 Mediastinale Lymphknotendisektion

Ein mediastinaler Lymphknoten-Status ist ein unausweichlicher, prognostischer und therapeutischer Faktor des NSCLC und erlaubt dadurch eine valide Stadienzuordnung. Da die nichtoperativen Methoden zur Abklärung des LK-Status eine Limitierung bzgl. Sensitivität und Spezifität aufweisen, rückt die chirurgische Abklärung umso mehr in den Vordergrund. [32] [33] Der chirurgische Zugang zu einem genauen LK-Staging und somit zu einer Stadium-abhängigen, postoperativ adaptierten Therapie, werden jedoch sehr kontrovers diskutiert. [32] [33] [34] Im Rahmen der chirurgischen Resektion, sind die mediastinale Lymphknoten-Dissektion und das mediastinale systematische LK-Sampling anerkannte Methoden. [33] Der Begriff „Lymphknoten-Dissektion“ beinhaltet das Wort

„Dissektion“, welches per se eigentlich die vollständige Entfernung und Abpräparierung eines Gewebes von benachbarten Organen, unter Berücksichtigung der anatomischen Strukturen, bedeutet. Eine mediastinale LK-Dissektion bedeutet hingegen, dass eine en-bloc Entfernung all jenes Gewebes stattfindet, in welchem Karzinom-Zellen vermutet werden. Dies inkludiert das gesamte betroffene umliegende Lymph- und Fettgewebe des Bronchus, der Trachea, allen betreffenden Gefäßen und des Pericardiums. Ein LK-Sampling hingegen umfasst die Entfernung einzelner LK-Stationen die präoperativ oder intraoperativ (mittels Inspektion und Palpation) als auffällig vermutet werden. [35] Da ersteres auf jeden Fall ein akkurates Staging gewährleistet, hat sich die mediastinale LK-Dissektion als Standard etabliert. [33] [36] Eine komplette mediastinale Lymphadenektomie, wird durch das exaktere Staging, mit einem geringeren Risiko eines lokalen Rezidivs und somit auch mit einer besseren Überlebensrate in Verbindung gebracht. [36] [37] Tatsächlich wird die Lymphknoten-Dissektion, teilweise auch bedingt durch eine etwas längere Operationsdauer, mit intra- und postoperativen Komplikationen, wie einer Recurrens-Parese, bronchopulmonalen Fisteln, bronchialer Devaskularisation, vermehrter Ansammlung von Lymphflüssigkeit (Chylothorax), erhöhter Neigung von Blutungen und einer dadurch resultierenden längeren Hospitalisierung assoziiert. [36] [37] Die Studie „Morbidity and Mortality of Major Pulmonary Resections in Patients With Early-Stage Lung Cancer: Initial Results of the Randomized, Prospective ACOSOG Z0030 Trial“ widerlegte die Vermutung einer erhöhten Mortalität in Verbindung mit einer LK-Dissektion bzw. zeigte keine erhöhte Inzidenz bei einer der genannten Komplikationen. [37] Was jedoch das Langzeit-Überleben, vor allem in frühen Stadien betrifft, so haben Studien gezeigt dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen LK-Sampling und der LK-Dissektion gibt. Die Entscheidung welche Methode vor allem in frühen Tumorstadien als zielgerichteter gilt, bleibt weiterhin kontrovers diskutiert. [35] [38]

1.2.12 Chemotherapie

Eine Chemotherapie kann prinzipiell vom Stadium I B bis IV angewendet werden und wurde bereits näher erläutert. Wobei hier zwischen einem möglichen kurativen Ansatz vom Stadium I – III (Neoadjuvante bzw. adjuvante Chemotherapie) und einem palliativen Ansatz im Stadium IV zu unterscheiden ist. Das Cytostatikum welches als wirksamste Substanz gilt und bei neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapie-Schemen angewendet wird, ist Cisplatin in Kombination mit Präparaten wie Docetaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin oder Paclitaxel. [25] Cisplatin gehört gemeinsam mit Carboplatin in die Gruppe der Platinverbindungen und kann durch seine Nucleus-Affinität, DNA-Interstrang-Quervernetzungen ausbilden und somit die Tumorzelle schädigen. Jede Cytostatika-Therapie kann mit unerwünschten Nebenwirkungen einhergehen. Cisplatin z.B. weist eine Nephrotoxizität auf und ist meist mit einer starken Nausea und Emesis verbunden. Des Weiteren kann es zu Hörschäden und aufgrund der Neurotoxizität auch zu peripheren Neuropathien, Krampfgeschehen oder motorischen Störungen kommen. Carboplatin weist zusätzlich noch eine Knochenmarks-Suppression auf, jedoch weniger ausgeprägte Symptome im Vergleich zu Cisplatin. Die Umwandlung in die aktive Form findet bei Cisplatin schneller als bei Carboplatin statt, was erklärt warum Cisplatin als das potentere Platinderivat-Cytostatikum mit ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil gilt. [39] Die Rolle der adjuvanten Chemotherapie (und Radiatio) bei PatientInnen mit reseziertem NSCLC Stadium IA – IIIA wurde 2009 in einer Studie untersucht. Eine adjuvante Cisplatin-basierende Chemotherapie zeigte eine statistische Signifikanz bzgl. der Gesamt-Überlebenszeit und sollte bei PatientInnen im Stadium IIA, IIB und IIIA zur Routine etabliert sein. Bezüglich Stadium IB wird keine Routine-Therapie empfohlen, sehr wohl kann jedoch eine individuelle Anpassung vorgenommen werden. Das Stadium IA zeigte eindeutig keine statistische Signifikanz und wird daher als Bestandteil des Therapie-Schemas nicht empfohlen. [40] Bei PatientInnen im Stadium IV und gutem Allgemeinzustand (Performance Status 0 oder 1) ist als First-Line-Therapie eine auf Platinum basierende Chemotherapie in Kombination mit anderen Cytostatika empfohlen. Nicht-Platin-haltige Therapien sind dann indiziert, wenn Kontraindikationen für eine auf Platin basierende Therapie vorherrschen. Bei PatientInnen mit einem

Performance Status von 2 ist eine Monotherapie mit Cytostatika als sinnvoll anzusehen. Zeigt sich nach 4 Zyklen eine Tumor-Progression oder allgemeine Verschlechterung sollte die Therapie beendet werden. Substanzen wie Docetaxel, Erlotinib oder Pemetrexed gelten im Stadium IV als Second-Line-Therapie. [41]

1.2.13 Strahlentherapie

Die Radiatio stellt eine Alternative für PatientInnen im Stadium I oder II dar, die für eine primär chirurgische Therapie nicht in Betracht gezogen werden können. Eine Inoperabilität im frühen Stadium ist z.B. dann gegeben, wenn eine Lungenfunktion von < 40% vorherrscht, eine postoperative Lungenfunktion von < 30% zu vermuten ist, der Patient unter einer chronischen Hypoxie bzw. Hyperkapnie leidet, eine Pulmonale Hypertonie vorherrscht, der Patient einen weit fortgeschrittenen Diabetes mellitus mit Endorgan-Schädigung aufweist oder eine massive kardiovaskuläre, periphere bzw. cerebrale Gefäßschädigung vorliegt. Die Stereotaktische Strahlentherapie ermöglicht eine Hoch-Dosis Bestrahlung des Tumors mit einer Schonung des umliegenden gesunden Gewebes. Lungentumore mit einem negativen LK-Staging und einer Größe < 5cm eignen sich gut für eine Bestrahlung. Voraussetzung ist dass sich der Tumor, mehr als 2cm vom Tracheobronchialen-Baum entfernt, befindet. [42] Handelt es sich um eine R1 oder R2-Resektion so ist eine Bestrahlung postoperativ absolut indiziert. In weiter fortgeschrittenen inoperablen Stadien III und IV, wird die Radiatio in Kombination mit Chemotherapie als First-Line-Therapie angewendet. [25]

1.2.14 Immuntherapie

Bei der Immuntherapie oder der sog. „targeted therapy“ handelt es sich um eine, genau auf die Genetik und Verhalten des Tumors abgestimmte Therapie, die mittels (monoklonalen) Antikörper verabreicht wird. Somit können Gegebenheiten wie Tumorwachstum oder die genetische Organisation der Tumorzelle kontrolliert und beeinflusst werden. Studien haben gezeigt, dass in manchen Lungentumoren abnormale Proteinzusammensetzungen in einer großen Vielzahl vorhanden sind. Nach genauer Analyse der Gen-Situation, Proteinzusammensetzung und anderer Tumor-Faktoren kann eine individuelle und genau auf den Tumor abgestimmte Therapie eingeleitet werden. Es hat sich bei der Erkrankung NSCLC etabliert, diese Therapieart in Form einer „klinischen Studie“ durchzuführen. Ein Beispiel dafür sind die EGFR-Inhibitoren Erlotinib und Gefitinib. Diese blockieren bei EGFR-positiven Tumoren, das EGFR-Gen und verlangsamen bzw. stoppen das Tumorwachstum. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit einer Anti-Angiogenese-Therapie mittels Bevacizumab oder Ramucirumab, welches die Neubildung weiterer Blutgefäße für die Ernährung des Tumors unterbinden. Die Anpassung der immunologischen Therapiemöglichkeiten an die Individualität des Tumors, steht momentan im Mittelpunkt der Krebsforschung. [24]

1.2.15 Nachsorge des NSCLC

Bei jedem kurativ therapierten Bronchuskarzinom ist eine onkologische bzw. onkochirurgische Nachsorge zur Verbesserung der Lebensqualität und Feststellung von Rezidiven, Second Primaries oder Fernmetastasen sinnvoll. Inhalt dieses „Follow Up“ sollte das Erkennen und Behandeln posttherapeutischer Komplikationen sowie die Durchführung und Besprechung der bildgebenden Verfahren sein. Ob ein symptomorientiertes Follow Up oder eine zeitliche fixe Struktur der Nachsorgeuntersuchung zielbewusst ist, wird kontrovers diskutiert. [43] Empfehlungen für Inhalt und genaue Frequenz der Nachsorgeuntersuchungen sind nicht zur aktuellen Datenlagen nicht vereinheitlicht. Folgende nationale und internationale Gesellschaften, geben aktuelle Empfehlungen zur strukturierten Nachsorge nach kurativer Therapie des NSCLC ab [43]:

Überblick über die aktuellen Empfehlungen nationaler und internationaler Gesellschaften zur strukturierten Nachsorge nach kurativer Therapie eines NSCLC	
ACCP: American College of Chest Physicians	<ul style="list-style-type: none">• In den ersten 2 Jahren: CT-Thorax halbjährlich, danach jährlich:• CT-Thorax onkologische Nachsorge beim Lungenfacharzt• Ultraschall Abdomen, PET-CT, Tumormarker
S3-Guideline Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der deutschen Krebsgesellschaft	<ul style="list-style-type: none">• In den ersten 2 Jahren: vierteljährlich• 3./4. Jahr: halbjährlich, danach jährlich• Lungenfunktion alle 4-6 Wochen am Ende der Therapie• Raucherentwöhnung
ESMO-Guidelines European Society for Medical Oncology	<ul style="list-style-type: none">• In den ersten 2-3 Jahren: Thoraxröntgen alle 3-6 Monate

	<ul style="list-style-type: none"> • CT-Thorax halbjährlich, danach jährlich • Raucherentwöhnung
<p>NCCN National Comprehensive Cancer Network</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In den ersten 2 Jahren: CT-Thorax halbjährlich, danach jährlich: CT-Thorax • Raucherentwöhnung • cMRT, PET-CT

Tabelle 17: Empfehlungen zur Nachsorge nach kurativer Therapie eines NSCLC [43]

1.3 C-reaktives Protein, Albumin und der Glasgow Prognostic Score

1.3.1 Die Physiologie des C-reaktiven Proteins (CRP)

Wird im Körper Gewebe zerstört, unabhängig ob durch fremde Substanzen oder Malignität, so werden die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1 IL-1, Interleukin-6 (IL-6) und der Tumornekrosefaktor TNF- α freigesetzt, die in weiterer Folge eine Entzündung in Gang setzen. Als weiteren Schritt induzieren die proinflammatorischen Zytokine in den Hepatozyten die Produktion der Akute-Phase-Proteine, zu dem auch das C-reaktive Protein (CRP) zählt. Namegebend ist die Fähigkeit an das C-Polysaccharid der Pneumokokken zu binden. Jedoch hat es auch die Fähigkeit an das Phosphatidylcholin, welches auf allen Zellmembranen vorkommt, zu binden. Des Weiteren ist das CRP befähigt das Komplementsystem und auch die Phagozytose von Bakterien zu aktivieren. Der klinische Normalwert liegt bei $< 5\text{mg/l}$. Die Messung und achtsame Verfolgung der Blut-Konzentration gibt klinische Aufschlüsse über die Entstehung und Entwicklung eines Entzündungsprozesses im Körper. Zu erwähnen ist jedoch dass virale Infektionen kaum CRP-Anstiege mit sich bringen. Bakterielle Infektionen sind dagegen sehr CRP-sensitiv. Das CRP hat eine Plasmahalbwertszeit von 24-48h was den Vorteil mit sich bringt dass es als angepasste Messung zur Entzündungsantwort bzw. Entzündungsrückbildung dient. Genetische- und Umwelt-Einflüsse können den individuellen Normalwert bei gesunden PatientInnen zwischen 0,1 – 10 mg/l variieren lassen. Chronisch erhöhte CRP-Konzentrationen sind bereits bei vielen Krankheiten wie z.B. Kardiovaskuläre Krankheiten, Typ 2 Diabetes mellitus, Arthritis und vielen Tumorarten beschrieben. [11] [44] [45]

1.3.2 Die Physiologie des Albumins

Das Albumin ist ein in der Leber gebildetes Plasmaprotein mit einem Molekulargewicht von 69 kD. Von den Hepatozyten gelangt das gebildete Albumin in den Extrazellulärraum und wird von dort über winzige Spalten im Endothel der Sinusoide in den Plasmaraum befördert. Bedingt durch die Größe des Albumins, ist es nicht befähigt die vasale Wand zu durchqueren und ist somit zu 80% für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes (Normalwert 25mmHg) verantwortlich. Eine verminderte Albumin-Konzentration, die sog. Hypalbuminämie hat die Konsequenz einer Ödem-Bildung, Aszites bzw. Pleuraergüssen. Durch die verminderte Albuminkonzentration fällt auch der kolloidosmotische Druck ab und Flüssigkeit kann vermehrt in das Interstitium übertreten. Die normale Albumin-Konzentration im Blutplasma beträgt 3,5 – 5,5 g/dl und nimmt somit etwa 60% der Plasmaprotein-Gesamtmenge ein. Kommt es zu einer Hypalbuminämie mit einer Plasmakonzentration von < 3,5 g/dl, sind meist Nieren-, Lebererkrankungen und/oder ein erhöhter Katabolismus, wie es bei einer Tumorerkrankung häufig der Fall ist, dafür verantwortlich. Des Weiteren ist Albumin durch seine Molekülbeschaffenheit besonders gut in der Lage Stoffe wie z.B. Bilirubin, Fettsäuren, Salze oder Medikamente im Blut zu transportieren. Dem Albumin wird ebenfalls eine Nicht-Bicarbonat-Puffer-Funktion für die Aufrechterhaltung des pH-Wertes des Blutes zugesprochen. [44] [46] [47] [48] [49]

1.3.3 Albumin und die Korrelation mit malignen Erkrankungen

Malnutrition und Kachexie stellen ein großes Problem bei PatientInnen mit Tumorerkrankungen dar. Es gibt mehrere Möglichkeiten den Ernährungszustand während einer Tumorerkrankung zu beurteilen. Unter anderem gehört auch die Bestimmung und Beobachtung des Plasma-Albumin-Wertes dazu. Eine tumorbedingte Mangelernährung beeinflusst Faktoren wie eine verschlechterte Lebensqualität, ein vermindertes Ansprechen der Therapien oder führt zu vermehrten Nebenwirkungen, vor allem von Chemotherapie. Das Plasma-Albumin stellt einen objektiven Parameter dar, durch welchen der Grad der Malnutrition beurteilt werden kann. Studien haben gezeigt dass eine (tumorbedingte) Malnutrition die Albumin-Synthese beeinträchtigt. NSCLC-PatientInnen mit einem prä- und postoperativen Plasma-Albumin-Wert von $< 3,5$ g/dl haben eine signifikant schlechtere Überlebensrate, als jene PatientInnen mit normalem Plasma-Albumin-Wert. Die Unterschreitung des Grenzwertes gilt als ein negativer prognostischer Faktor bei einer Vielzahl von malignen Tumorerkrankungen. Der Körper reagiert auf eine Tumorerkrankung mit einer systemischen Entzündungsreaktion welche proinflammatorische Zytokine freisetzt. Vor allem das Interleukin-6 hat eine hemmende Wirkung auf die Albumin-Produktion in den Hepatozyten. Des Weiteren spielt auch der Tumornekrose-Faktor TNF eine wichtige Rolle. Er erhöht die Permeabilität der Gefäßwand was dazu führt dass das Albumin die intravasale Umgebung durch die Gefäßwand leicht passieren kann und somit im Plasma nicht mehr verfügbar ist. [50] [51] [52]

1.3.4 CRP und die Korrelation mit malignen Erkrankungen

Wie schon erwähnt stellt das CRP einen sensitiven systemischen Biomarker zur Diagnose einer akuten oder chronischen Infektion dar. Es ist belegt dass ein erhöhter CRP-Spiegel im Blut bei PatientInnen mit einer malignen Erkrankung vorliegt, wodurch sich die Hypothese aufstellte dass (chronische) Entzündungen mit einer Malignität einher gehen. Rudolf Virchow beschäftigte sich 1863 das erste Mal mit dieser Hypothese in dem er im Tumorgewebe histologisch Leukozyten-Infiltrate nachweisen konnte. Das Tumorgewebe bildet seine eigene „entzündliche Umgebung“ (sog. Microenvironment) in welchem sich vermehrt Leukozyten, Lymphozyten und Makrophagen ansammeln, was wiederum mit einer vermehrten Ausschüttung von Zytokinen einhergeht und somit eine chronische Infektion

unterhält. Dieser Teufelskreis im Tumorgewebe beeinflusst die genetische Stabilität, was zu einer vermehrten Proliferation und gestörten Apoptose führen kann. Das entzündliche Milieu des Tumors ist befähigt, sich dem natürlichen Immunsystem zu entziehen und sein malignes Eigenleben weiter zu führen. Das CRP wird in den Hepatozyten produziert und gilt als Antwort auf die sich im Blut befindlichen Zytokine (vor allem Interleukin 6), freigesetzt durch die Leukozyten im entzündlichen Milieu des Tumors. Eine weitere allgemeine Eigenschaft des CRP stellt die Bindung desselbigen an die Phospholipide der Zellmembranen dar, welches im Falle von Tumorgewebe von IL-6 dabei unterstützt wird. Viele chronische Entzündungen stehen in direktem Zusammenhang mit einer malignen Entartung. So ist dies z.B. bei Morbus Crohn, chronischer Bronchitis, einer HPV-Infektion bei Cervix-Karzinom oder einer Helicobacter-pylori-Infektion beim Magenkarzinom der Fall. Im Allgemeinen hat sich gezeigt dass PatientInnen mit einer malignen Erkrankung eine signifikant höhere CRP-Konzentration im Blut vorweisen als gesunde bzw. PatientInnen mit einer benignen Erkrankung. CRP-Konzentrationen können somit als sensitiver Marker zur Abschätzung des Krebsrisikos dienen. Des Weiteren hat sich gezeigt dass eine präoperative CRP-Erhöhung mit einer Progression und einer schlechteren Überlebensrate einher geht. Die Bestimmung des CRP-Spiegels im Blut stellt ein schnelles und preisgünstiges Mittel zur Diagnostik im klinischen Alltag dar und kann eine vielversprechende Rolle in der Prävention und Therapie maligner Erkrankung darstellen. [45] [53] [54]

1.3.5 Der Glasgow Prognostic Score

Der GPS-Score ist ein Wert der die Beurteilung einer erhöhten CRP-Konzentration und eines erniedrigten Albumin-Wertes als einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt. Dieser standardisierte Score wird wie folgt definiert: PatientInnen mit einem CRP von > 10 mg/l und einer Hypalbuminämie von $< 3,5$ mg/dl werden mit einem Score von 2 bewertet. PatientInnen bei denen sich nur einer von beiden als pathologisch erweist, bekommen einen Score von 1. PatientInnen die Werte im Normalbereich aufweisen, werden mit einem Score von 0 bewertet. Der prognostische Faktor wurde in mehreren Studien von NSCLC, Mammakarzinom, gastro-ösophageale Karzinome, Nieren- und Colo-Rektale Karzinome untersucht. Rezente Studien zeigen, dass der GPS einen Stadium-unabhängigen Score darstellt. Der GPS ist ein souveräner Wert zur Beurteilung der Krebs-spezifischen Überlebensrate. Eine Evaluierung des GPS in Kombination mit dem Tumorstadium stellt ein gutes Modell zur Bewertung der Gesamtsituation der malignen Krankheit dar. [55] Eine weitere Studie zeigte dass bei NSCLC-PatientInnen eine Hypalbuminämie alleine, keine schlechteren Überlebensraten im Vergleich zu Normalwerten aufweist. Im Vergleich zu PatientInnen mit einem erhöhten CRP und normalem Plasma-Albumin-Wert zeigte sich jedoch ein schlechteres Outcome bzgl. Hypalbuminämie.[56]

	GPS
CRP\leq10mg/l und Albumin \geq 3,5g/dl	0
CRP\leq10mg/l und Albumin $<$ 3,5g/dl	1
CRP$>$10mg/l und Albumin \geq 3,5g/dl	1
CRP$>$10mg/l und Albumin $<$ 3,5g/dl	2

Tabelle 18: Wertetabelle GPS [56]

2 Material und Methoden

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Studie, welche die Evaluation von 334 PatientInnen impliziert, die von 2003 bis 2015 aufgrund eines NSCLC I mit kurativem Therapieansatz, an der Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie operiert wurden. Als Hauptzielgröße wurde die postoperative Überlebenszeit in Bezug auf die präoperativen Werte von CRP, Albumin und den daraus errechneten Glasgow Prognostic Score, definiert. Nach exakter Erhebung der medizinischen Daten bzw. Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich letztendlich ein Gesamtkollektiv von 300 PatientInnen, welches für die endgültige statistische Auswertung herangezogen werden konnte.

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien gestalteten sich wie folgt:

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Histologisch nachgewiesenes Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)
<ul style="list-style-type: none">• Tumorstadium I nach UICC-7
<ul style="list-style-type: none">• Chirurgische Karzinomresektion mit kurativem Therapieansatz
<ul style="list-style-type: none">• Vorhandene präoperative Laborwerte von CRP und Albumin
<ul style="list-style-type: none">• Männliches und weibliches Geschlecht
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Tumorstadium II, III und IV nach UICC-7
<ul style="list-style-type: none">• Nicht-Durchführbarkeit der chirurgischen Resektion
<ul style="list-style-type: none">• Sublobar-Resektionen (Keilresektion und anatomische Segmentresektion)
<ul style="list-style-type: none">• Eine weitere (zweite) Krebserkrankung vor bzw. nach der chirurgischen Resektion des NSCLC
<ul style="list-style-type: none">• Präoperativer Infekt (Entzündung) bzw. chronischer Infekt

Tabelle 19: Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie

Erfasste Parameter in Zusammenhang mit der retrospektiven Studie:

PatientInnenspezifische Daten
• Name
• Vorname
• Geburtsdatum
• Geschlecht
• Größe
• Gewicht
• BMI (Body Mass Index)
• ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists- Classification)
• Datum der ersten stationären Aufnahme

Tabelle 20: PatientInnenspezifische Parameter die im Rahmen der Studie erfasst wurden

Tumorspezifische Daten
• Adenokarzinom
• Plattenepithelkarzinom
• Adenosquamöses Karzinom
• Großzelliges Karzinom
• Andere Histologie
• Grading (G1, G2, G3)
• T-Stadium (T1a, T1b, T2a)
• Lymphgefäßeinbruch
• Veneneinbruch

Tabelle 21: Tumorspezifische Daten die im Rahmen der Studie erfasst wurden

Nebendiagnosen und Risikofaktoren
• KHK (Koronare Herzkrankheit)
• COPD (Chronic obstructive pulmonary disease)
• PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)
• NINS (Nieren-Insuffizienz)
• Alkohol
• Nikotin
• Pack Years

Tabelle 22: Nebendiagnosen und Risikofaktoren die im Rahmen der Studie erfasst wurden

Lokalisation des Tumors
• Oberlappen rechts
• Mittellappen
• Unterlappen rechts
• Oberlappen links
• Unterlappen links

Tabelle 23: Lokalisation des Tumors die im Rahmen der Studie erfasst wurde

Operationsspezifische Daten
• Lobektomie
• Bi-Lobektomie
• Sleeve-Lobektomie
• Pneumonektomie
• OP-Datum

Tabelle 24: Operationsspezifische Daten die im Rahmen der Studie erfasst wurden

Laborspezifische Parameter
• Leukozyten
• Thrombozyten
• Neutrophile
• Lymphozyten
• Leberwerte (GGT, AST, ALT)
• Albumin
• CRP
• GPS
• mGPS

Tabelle 25: Laborparameter die im Rahmen der Studie erfasst wurden

Verlaufparameter
• 30-Tages Mortalität
• Datum der letzten Kontrolle
• Cancer-related death
• Todesursache
• Tumorrezidiv

Tabelle 26: Verlaufparameter die im Rahmen der Studie erfasst wurden

Alle relevanten und erwähnten PatientInnendaten und Parameter wurden aus dem im Landeskrankenhaus Graz verwendeten Datenbank-System MEDOCS® evaluiert (Tab. 15 bis 21). Nach Anonymisierung und stattgehabter Übertragung und Darstellung in Tabellenform durch eine Software für Tabellenkalkulation (Microsoft Excel 2013), konnte die statistische Evaluierung mittels des Programmes SPSS® [IBM SPSS Statistics (Release 22.0.0. 2013. Chicago (IL), USA: SPSS Inc., an IBM Company)] durchgeführt werden. Ein p-Wert < 0,05 wurde somit als statistisch signifikant angesehen. Hauptaugenmerk lag hier vor allem auf der Gesamt-Überlebenszeit und dem präoperativen CRP und Albuminwert, welche durch die Routine-Blutabnahme während des ersten präoperativen stationären Aufenthaltes, evaluiert wurden. Eine pathologische Plasma-CRP Konzentration wurde mit > 5 mg/l definiert, eine Hypalbuminämie wurde mit <3,5g/dl definiert. Die Umstände der retrospektiven Datenanalyse wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Universität Graz überprüft und mit einem positiven Votum genehmigt (Nummer: 28-316 ex 15/16).

Folgende Abbildung stellt die Graphische Darstellung des Studienablaufes dar:

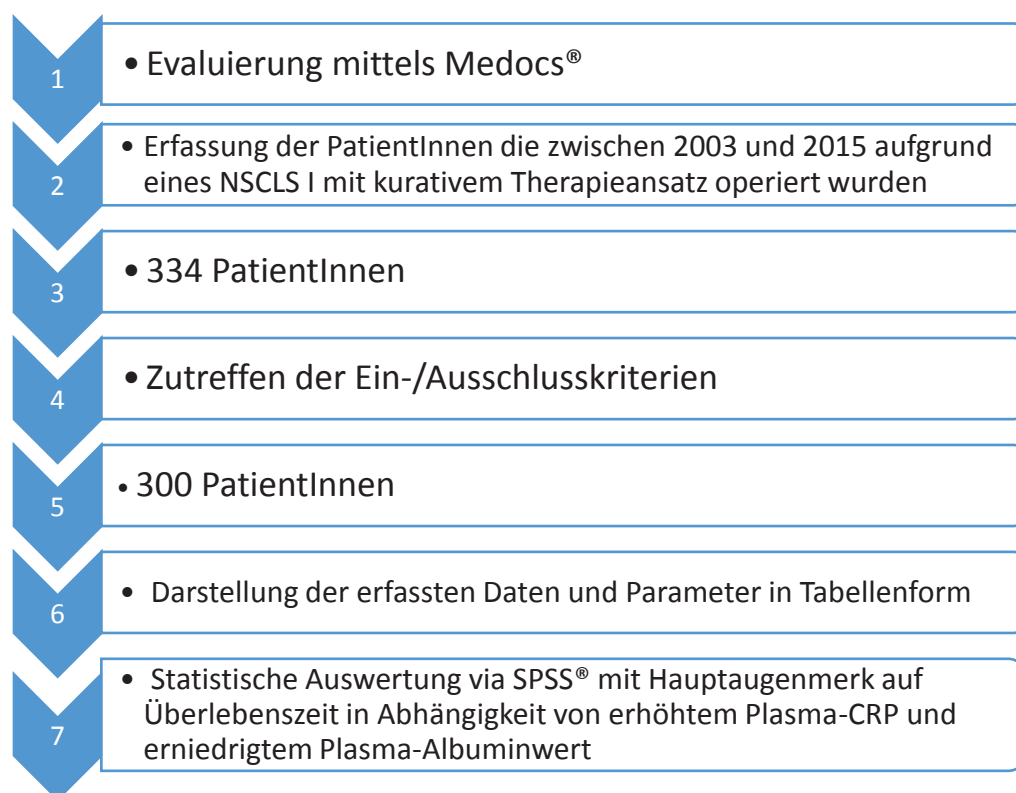


Abbildung 6: Graphische Darstellung des Studienablaufes

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Geschlechterverteilung

Von den 300 PatientInnen waren 187 Personen (62%) männlich und 113 Personen (38%) weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre wobei sich der Minimalwert bei 19,8 Jahren und der Maximalwert bei 85 Jahren befanden. Was den Body-Mass-Index betrifft so zeigt dieser einen Durchschnittswert von 26,2 kg/m² mit einem Minimalwert von 16,5 kg/m² und einem Maximalwert von 39,5 kg/m².

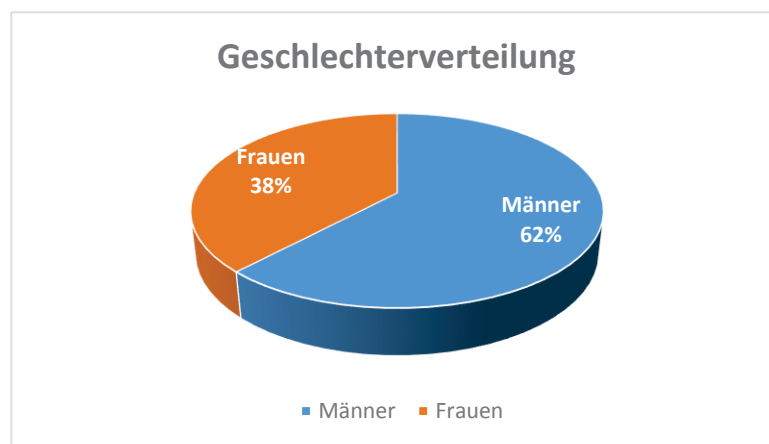


Abbildung 7: Geschlechterspezifische Verteilung

3.2 Komorbiditäten

Bezüglich der Komorbiditäten war die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) in 126 Fällen (42%) dominierend, gefolgt von der Koronaren Herzkrankheit in 41 Fällen (14%). Die periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde in 25 Fällen (8%) verzeichnet. Von chronischer Niereninsuffizienz waren 17 PatientInnen (6%) betroffen. 136 PatientInnen (45%) berichteten über täglichen Konsum von Alkohol.

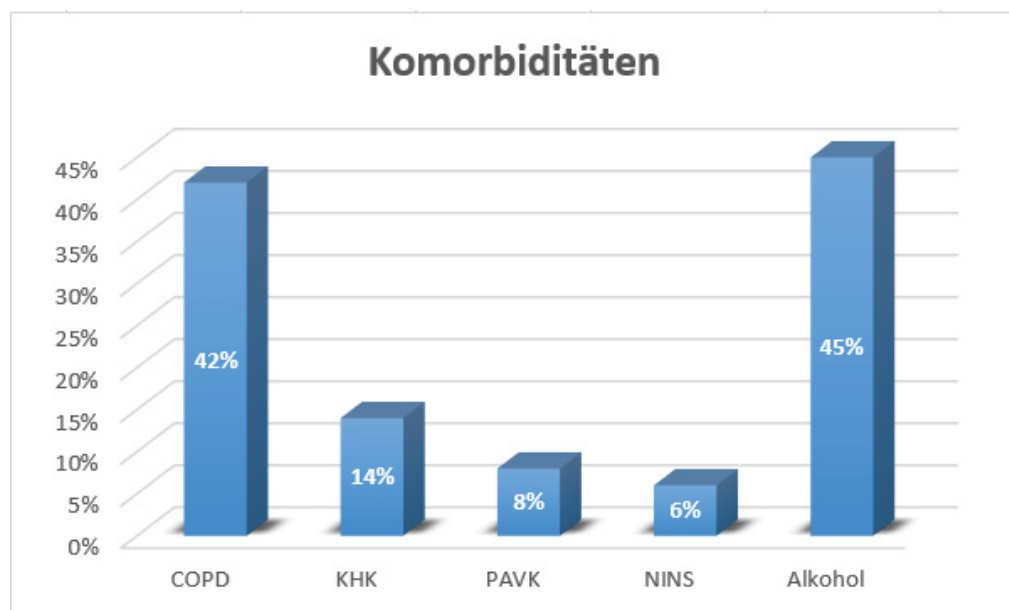


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten

3.3 ASA-Score

Der Durchschnittswert des präoperativen ASA-Scores lag bei 2,7. 7 PatientInnen (2%) wurden mit ASA-Score 1 eingestuft, 101 PatientInnen (34%) mit ASA 2, 173 PatientInnen (58%) mit ASA 3 und 19 PatientInnen (6%) mit ASA 4.

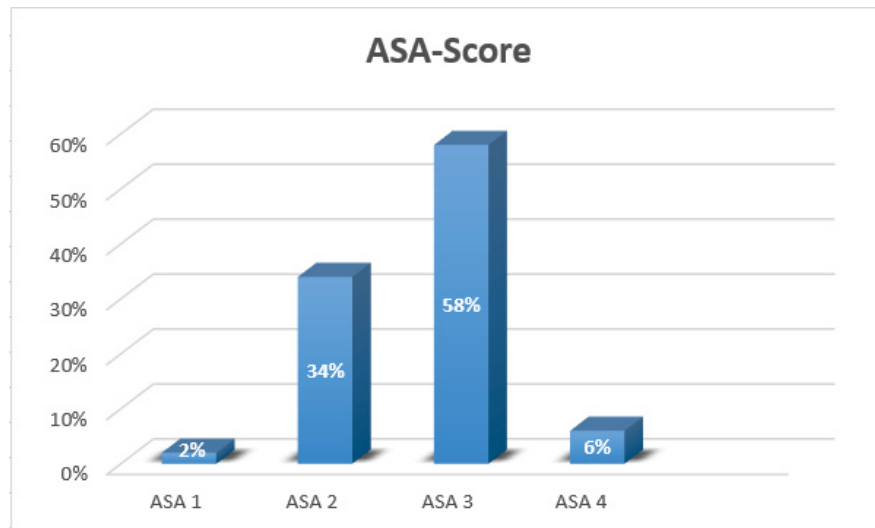


Abbildung 9: Häufigkeiten des ASA-Scores

3.4 Nikotinabusus

Von den 300 PatientInnen konsumierten 199 (66%) regelmäßig Tabakwaren (Zigaretten). Der Durchschnitt der pack years lag bei 28. Der Minimalwert betrug hier 10 pack years. Der Maximalwert lag bei 141 pack years.

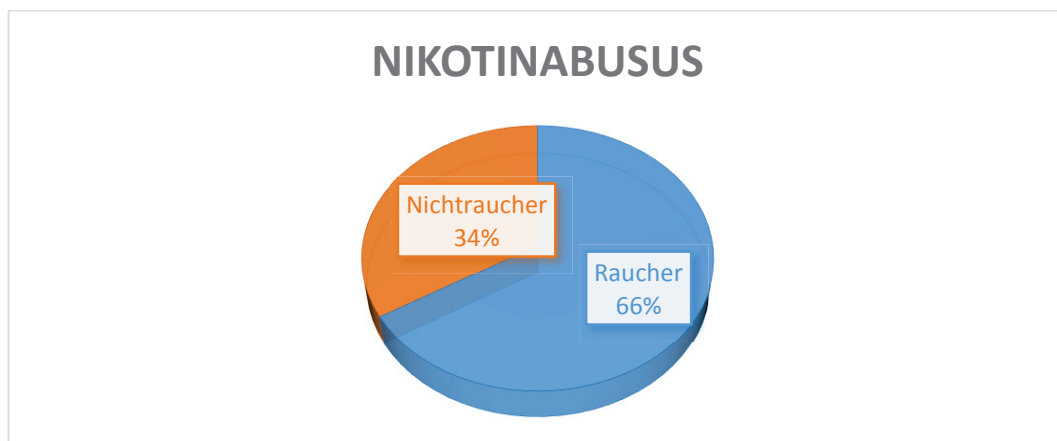


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Raucher

3.5 Tumorspezifische Ergebnisse

3.5.1 Histologischer Subtyp

Das Adenokarzinom war mit 63,7% und somit bei 191 PatientInnen am häufigsten vertreten. An zweiter Stelle kam das Plattenepithelkarzinom mit 31,7% (95 PatientInnen). Deutlich seltener waren das Adenosquamöse Karzinom mit 0,7% (2 PatientInnen) und das Großzellige Karzinom mit ebenfalls 2 PatientInnen (0,7%). Die restlichen 3,2% (10 PatientInnen) waren einer anderen Histologie zugeschrieben.

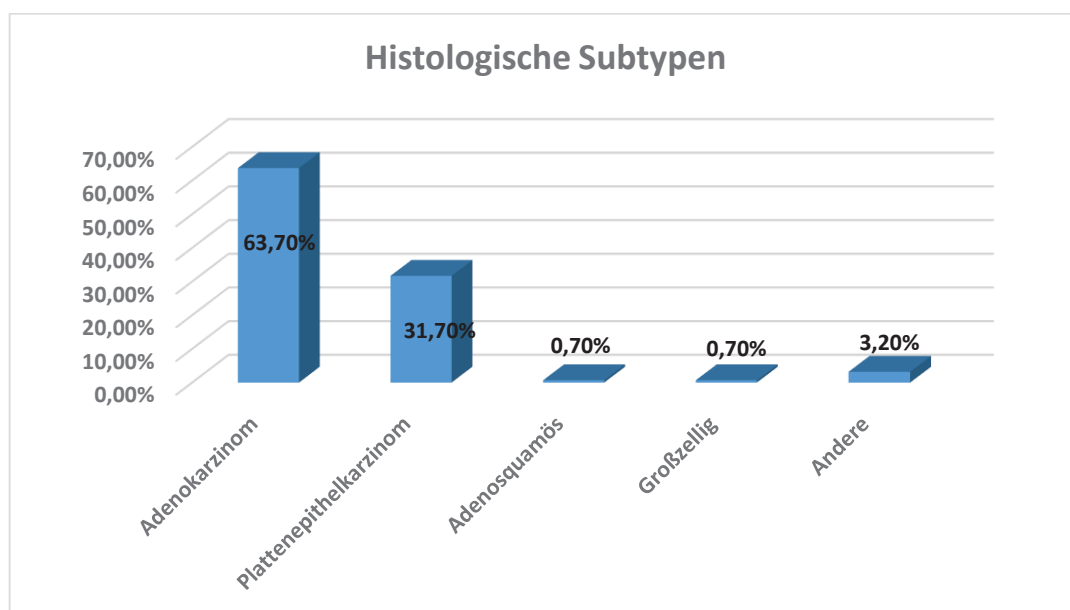


Abbildung 11: Prozentualer Anteil der histologischen Subtypen

3.5.2 Grading

Das Grading stellte sich wie folgt dar: Es waren 55 PatientInnen und somit 18% von einem G1-Tumor betroffen. Am deutlich häufigsten war ein G2-Grading mit 131 PatientInnen und somit 44% vertreten. Die restlichen 38% und somit 114 PatientInnen wiesen ein G3 Grading auf. Kein Patient wies ein G4-Grading auf.

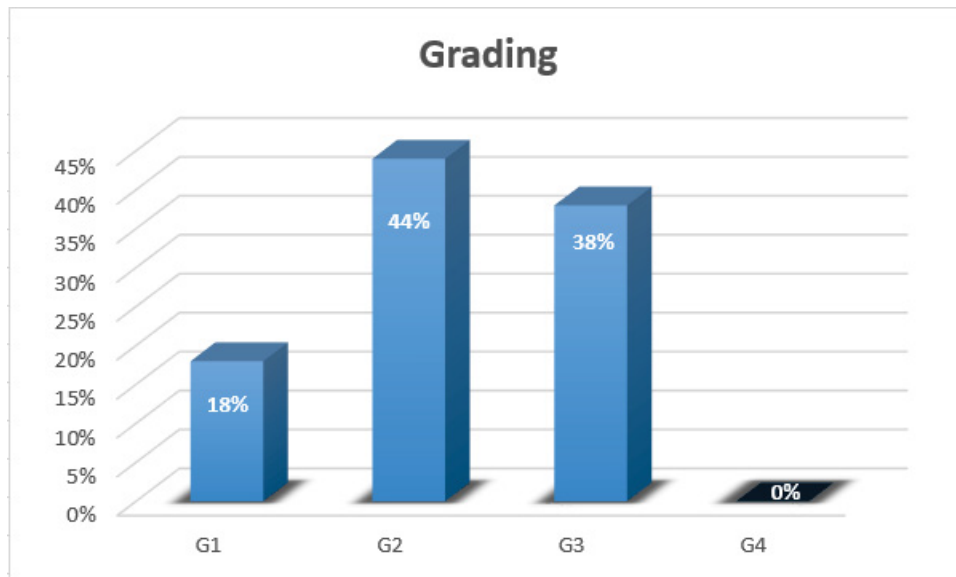


Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Grading-Untergruppen

3.5.3 Tumorgröße (T)

Hinsichtlich der Größe des Primärtumors ergaben sich folgende Resultate: T1a lag in 116 Fällen (39%) vor. T1b war mit 78 Fällen (26%) vertreten. T2a konnte bei 106 PatientInnen (35%) nachgewiesen werden.

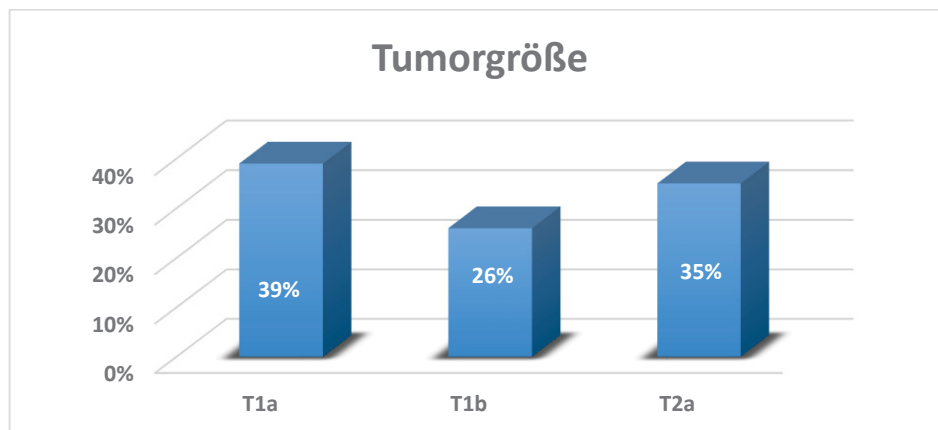


Abbildung 13: Prozentualer Anteil der Tumorgrößen T1a, T1b und T2a

3.5.4 Tumorstadium UICC IA und IB

Das Tumorstadium IA lag bei 194 PatientInnen (65%) vor. Das Tumorstadium IB wurde bei 106 PatientInnen (35%) detektiert. (Abb. 14)

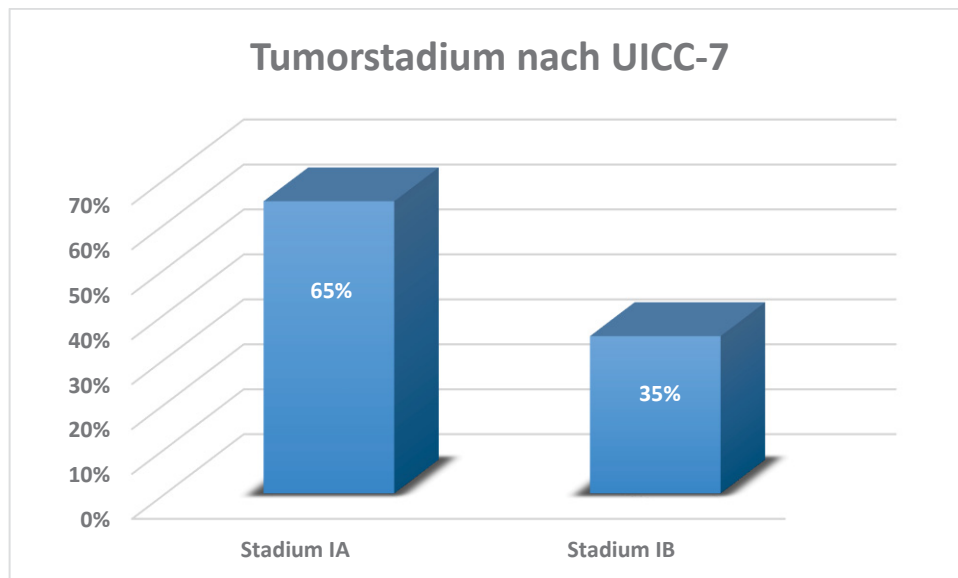


Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Stadien IA und IB

3.5.5 Lymph- und Venengefäßeinbruch

Die Statistik ergab, dass 80 PatientInnen (27%) einen Lymphgefäßeinbruch vorwiesen. Deutlich seltener mit 9% und somit 28 Fällen zeigte sich der Venengefäßeinbruch. (Abb. 15)

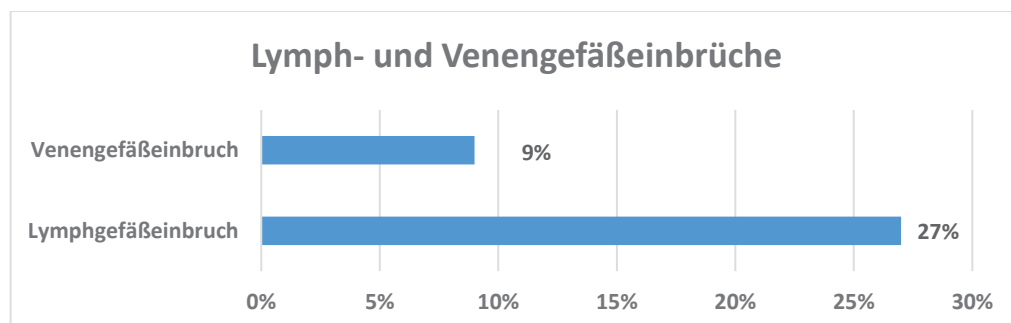


Abbildung 15: Prozentualer Anteil der Lymph- und Venengefäßeinbrüche

3.6 Chirurgische Therapieverfahren

Was die Art der durchgeführten chirurgischen Resektion betrifft, so dominiert die Lobektomie mit 279 Fällen (93%). Eine Sleeve-Lobektomie (Lobektomie mit zusätzlicher bronchialer Manschettenresektion und konsekutiver Bronchusanastomose) wurde bei 11 PatientInnen und somit in 3,7% der Fälle durchgeführt. Eine Bi-Lobektomie war bei 8 PatientInnen und somit in 2,6% der Fälle indiziert. Eine Pneumonektomie wurde in nur 2 Fällen (0,7%) durchgeführt. (Abb. 16) Alle PatientInnen erhielten eine komplette mediastinale Lymphadenektomie gemäß den international gültigen onkochirurgischen Kriterien.

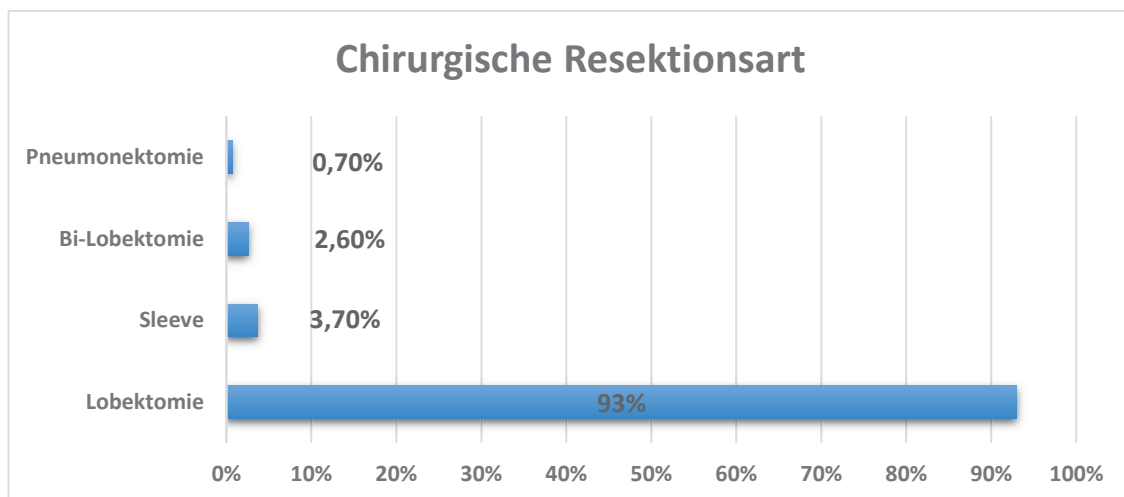


Abbildung 16: Prozentualer Anteil der verschiedenen Resektionsarten

3.7 Laborparameter

3.7.1 CRP/Albumin

Der präoperative Durchschnittswert des Plasma-Albumin lag bei 4,3 g/dl. Eine Hypalbuminämie (Albumin <3,5 g/dl) wurde in 21 Fällen (7%) verifiziert. Der Durchschnitt des CRP lag bei 7,9mg/l. Ein pathologischer CRP-Wert (CRP>5) wurde bei 91 PatientInnen und somit in 30,3% der Fälle detektiert. (Abb. 17)

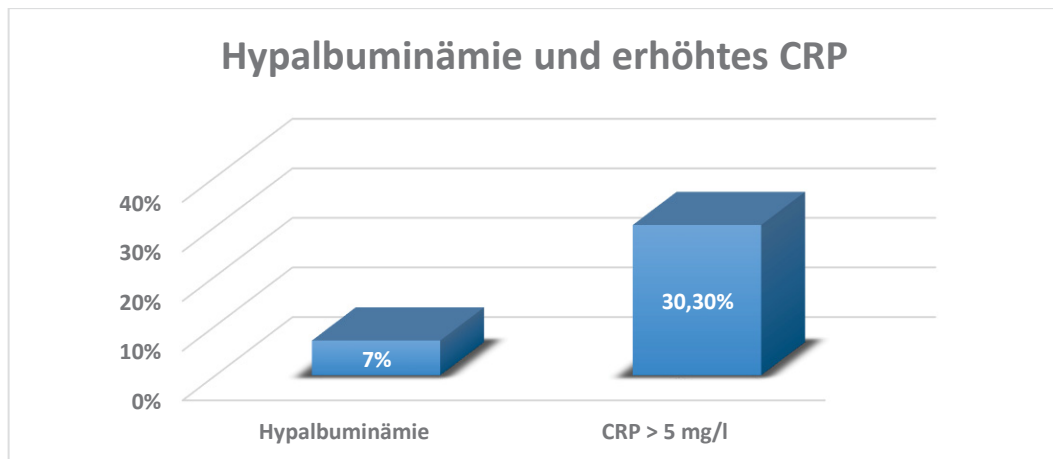


Abbildung 17: Prozentualer Anteil der PatientInnen mit Hypalbuminämie oder erhöhtem CRP

3.7.2 GPS

Der Glasgow Prognostic Score (GPS) konnte in allen 300 Fällen ermittelt werden. Der überwiegende Großteil (229 PatientInnen; 76,3%) zeigte einen GPS-Score von 0. 68 PatientInnen und somit 23% wiesen einen GPS-Score von 1 auf. Lediglich 1% der Fälle (3 PatientInnen) wiesen einen GPS-Score von 2 auf. (Abb.16) Der Durchschnittswert lag bei 0,2.

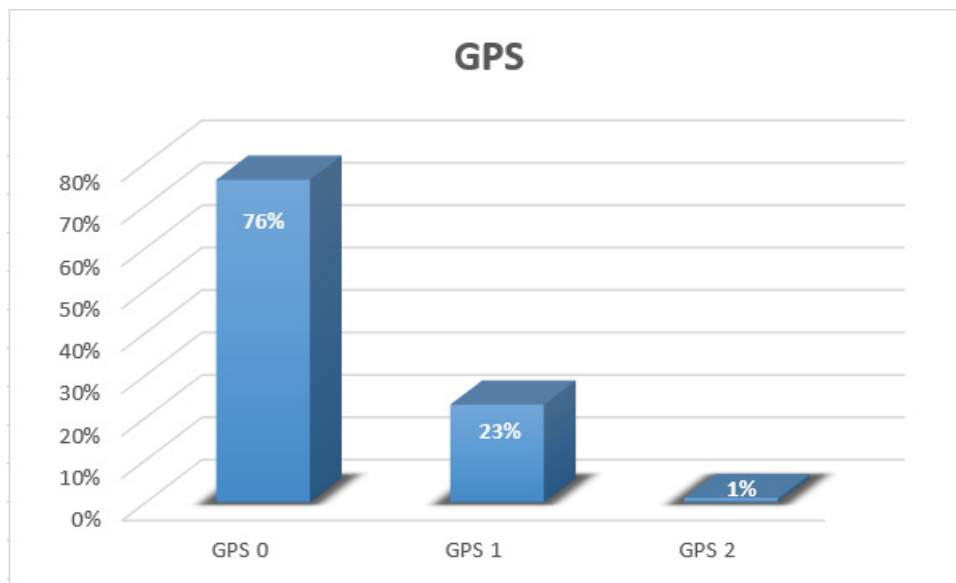


Abbildung 18: Prozentualer Anteil der GPS-Untergruppen

3.8 Allgemeine Übersicht und Überlebenszeit

Der mediane Follow-up Zeitraum betrug 3,2 Jahre (6 Tage – 10,3 Jahre). Mehr als 75% des PatientInnenkollektives erhielten ein Follow-Up von mindestens 1,8 Jahren. Bei mehr als 25% der PatientInnenkollektives betrug der Follow-up Zeitraum 5,4 Jahre. 59 PatientInnen (19,7%) hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits ein Rezidiv entwickelt.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 73 PatientInnen (24,3%) verstorben. In 38 Fällen (12,7%) war die Todesursache der Ausbildung eines Tumor-Rezidivs zuzuschreiben. Bei weiteren 35 PatientInnen (11,6%) lagen anderen Ursachen zugrunde: 11 PatientInnen verstarben an Herzversagen, 6 PatientInnen an respiratorischer Insuffizienz, 5 an postoperativer Pneumonie, 4 an Nierenversagen, 3 an multiplem Organ-Versagen, 3 an einer Sepsis, 2 an einer cerebralen Blutung und 1 Patient verstarb an Leberversagen. In 1% der Fälle verstarben die

PatientInnen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage (30-Tages-Mortalität von 1%).

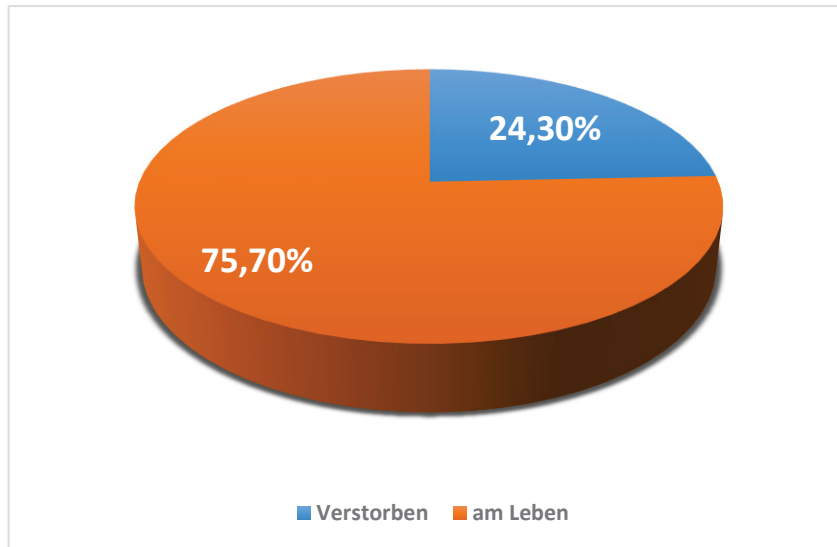


Abbildung 19: Prozentualer Anteil der verstorbenen PatientInnen

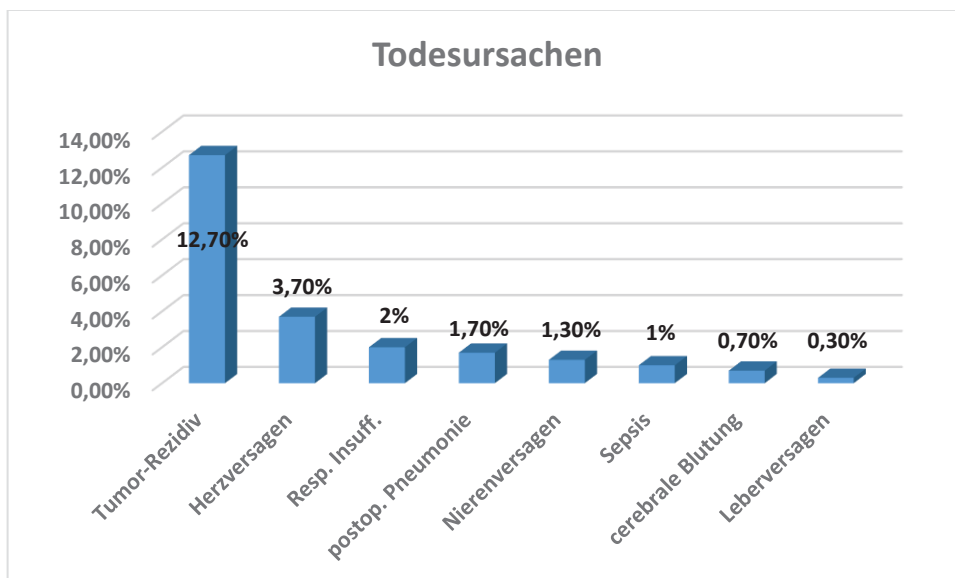


Abbildung 20: Todesursachen der verstorbenen PatientInnen

3.8.1 OS, Mortalität und RFS

Das Overall survival (OS) ist definiert als die Gesamt-Überlebenszeit und gilt als der Zeitraum zwischen der Operation und dem Todeszeitpunkt (tumorabhängig und tumorunabhängig). Die OS ist auch definiert als 5- Jahres- Überlebensrate. Das ist jener prozentuelle Anteil von PatientInnen mit einer Krebserkrankung, welche 5 Jahre nach Therapiebeginn noch am Leben sind. verstanden. Man kann das OS auch als gesamte Überlebenszeit seit dem Therapiebeginn sehen. Für das gesamte PatientInnenkollektiv liegt die 1, 2, 3, 4, 5, und 10-Jahres-OS bei 95%, 89%, 81%, 75%, 72% und 28%. Daraus ergibt sich eine 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, und 10-Jahres-Mortalität von 5%, 11%, 19%, 25%, 28% und 72%. Ein eindeutig signifikanter Zusammenhang zeigte sich auch zwischen OS und dem männlichen Geschlecht ($p=0,003$). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und OS ergab sich jedoch nicht ($p=0,23$). Das Rezidiv-freie Überleben (Recurrence free survival; RFS) ist jener Zeitraum zwischen der Operation und der erstmaligen postoperativen Diagnose eines Tumorrezidivs. Es zeigte sich für das gesamte PatientInnen-Kollektiv ein 1-, 2-, 3-, 4-, 5- und 10-Jahres-RFS von 90%, 82%, 74%, 69%, 62% und 28%.

Zusammenfassung OS, Mortalität, RFS über ein 10-Jahres-Follow up

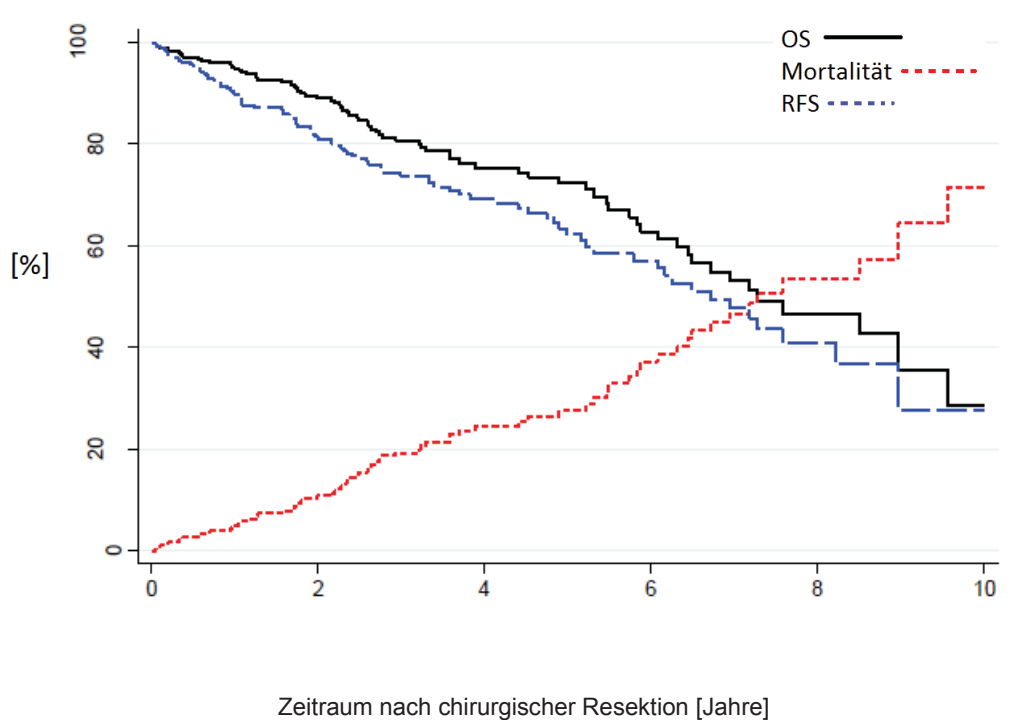


Abbildung 21: Publication-quality figure bezüglich Overall-Survival, Mortalität und Recurrence free survival über ein 10-Jahres-Follow-Up

Des Weiteren haben PatientInnen mit COPD ein signifikant schlechteres Outcome, welches sich durch ein 3-Jahres-OS von 74% und ein 10-Jahres-OS von 13% ($p=0,03$) zeigt. Im Vergleich dazu wiesen PatientInnen ohne COPD ein 3-Jahres-OS von 88% bzw. ein 10-Jahres-OS von 38% auf ($p=0,01$). (Abb. 21)

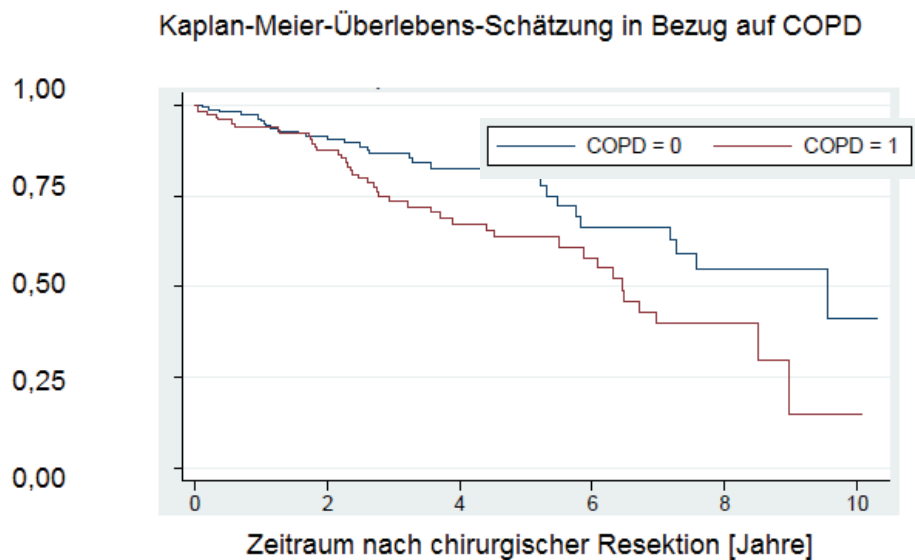


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebensschätzung in Bezug auf COPD

3.8.2 Rezidiv-, Death-from-Cancer-, Death-from-other-cause - Risiko

Folgende statistische Beschreibungen und Abbildungen beruhen auf einer Competing-Risk-Analyse, da gewisse Ereignisse in Konkurrenz zueinanderstehen (competing risks). PatientInnen können aufgrund einer Tumor-Progression versterben und entgegen gesetzt dazu, kann das Ableben eines PatientInnen eine Evaluierung der Progression unterbinden. Das kumulative 1-, 2-, 3-, 4-, 5- und 10-Jahres-Risiko eine Rezidives in Bezug auf das Eintreten des Todes als competing risk wird auf 6,9% (95% Konfidenzintervall: 4,3 – 10,3), 13,2% (9,4 – 17,7), 18,4% (13,7 – 23,6), 22,7% (17,2 – 28,7), 26,7% (20,2-33,5) und 36,4% (25,8 – 47,1) gewertet. Das kumulative 1-, 2-, 3-, 4-, 5- und 10-Jahres-Risiko eines Todes aufgrund der malignen Erkrankung (death-from-cancer) in Bezug auf einen Tod aufgrund einer anderen Ursache (death-from-other-causes) als competing risk ergab 1,8% (0.7-4.0), 5.2% (2.9-8.5), 11.0% (7.3-15.7), 15.5% (10.6-21.2), 15.5% (10.6-21.2) und 29.6% (19.3-40.6). Das kumulative 1-, 2-, 3-, 4-, 5- und 10-Jahres Risiko eines Todes aufgrund eines „Death-from-other-cause“ in Bezug auf „Death-From-Cancer“ als competing risk wurde auf 3,2% (1.6-5.7), 5.6% (3.3-8.9), 8.2% (5.1-12.1), 9.0% (5.7-13.3), 12.0% (7.6-17.5) und 42.0% (23.9-59.1) gewertet.

Zusammenfassung des Rezidiv-Risikos, Death-from-cancer-Risikos und Death-from-other-cause-Risikos

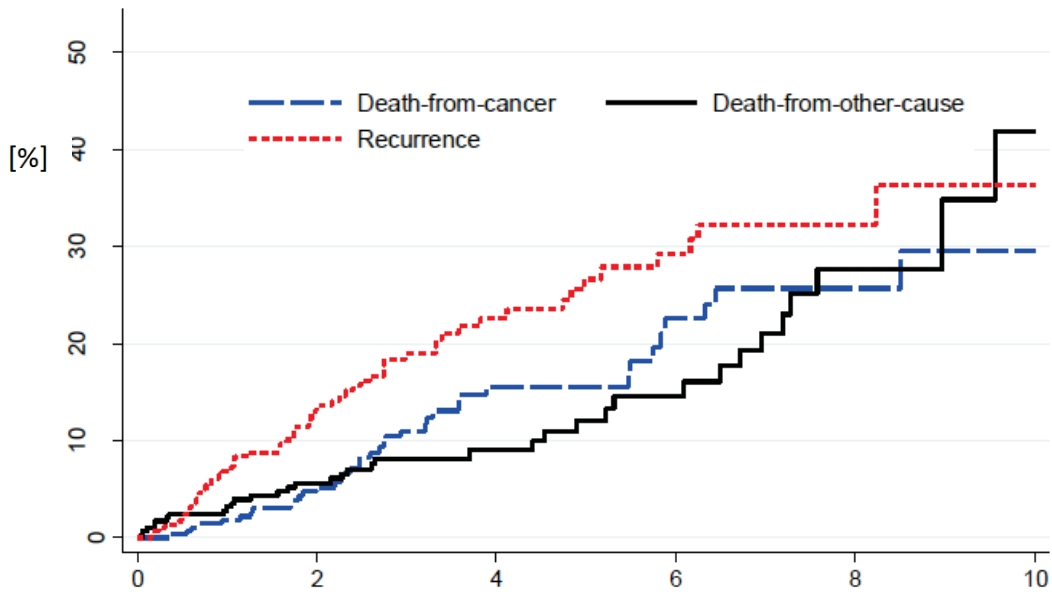


Abbildung 23: Publication-quality figure bezüglich des Rezidiv-Risikos, Death-from-Cancer-Risikos und Death-of-other-cause-Risikos über ein 10-Jahres-Follow-Up

3.8.3 GPS

PatientInnen mit einem GPS-Score von 0 wiesen eine 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit des OS von 83%, RFS von 78%, Rezidiv von 18%, Death-from-Cancer 12% und Death from other cause von 5% auf.

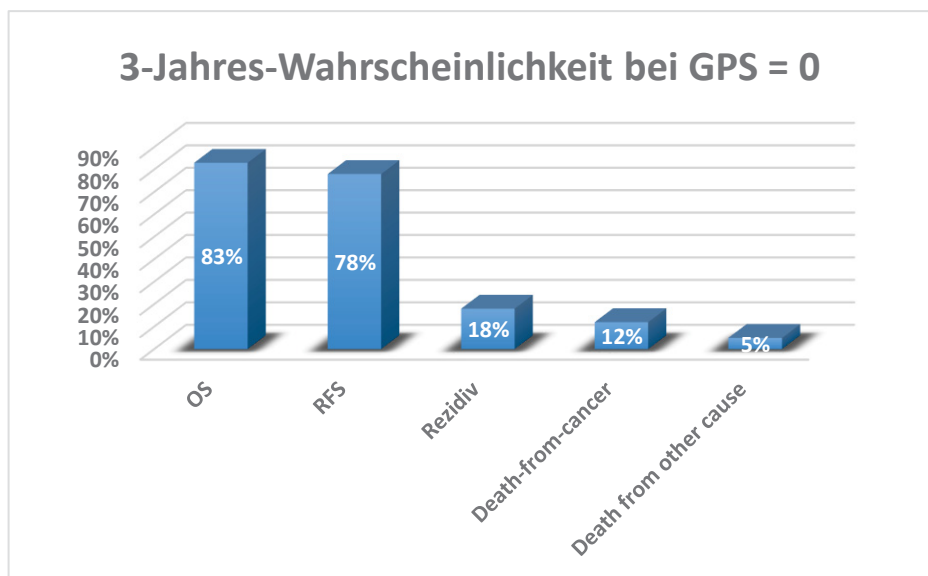


Abbildung 24: 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit bei GPS=0

PatientInnen mit einem GPS-Score von ≥ 1 , wiesen eine 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit des OS von 74%, RFS von 64%, Rezidiv von 19%, Death-from-Cancer 18% und Death from other cause von 8% auf.

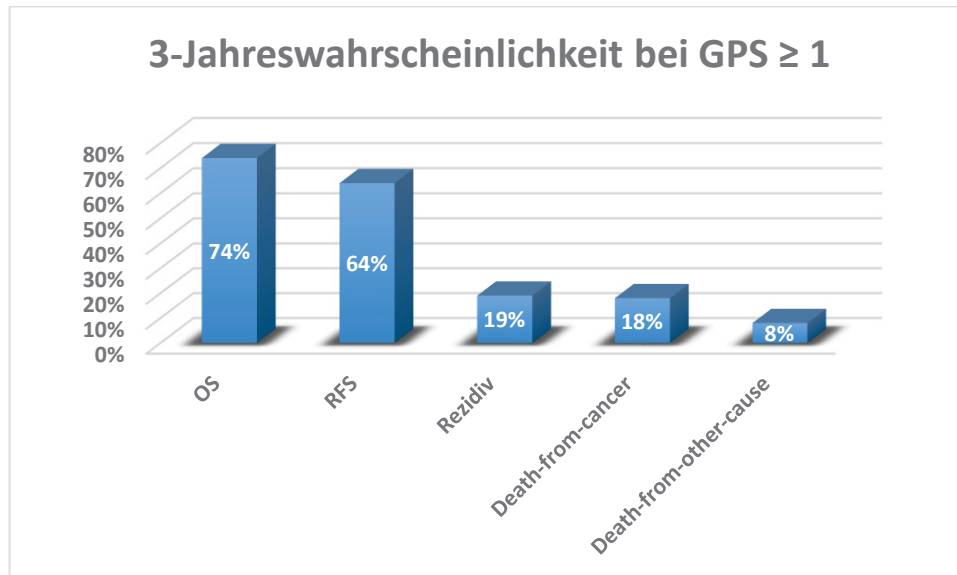


Abbildung 25: 3-Jahreswahrscheinlichkeit bei GPS ≥ 1

PatientInnen die einen GPS-Score von ≥ 1 aufwiesen, zeigten ein signifikant schlechteres OS ($p=0,05$), ein schlechteres RFS ($p=0,03$) und ein höheres Risiko des Death-from-other-cause ($p=0,002$). Es zeigte sich das der GPS-Score weder mit einem höheren Risiko eines Rezidives ($p=0,96$) noch mit einem höheren Risiko des Death-from-Cancer ($p=0,60$) assoziiert ist (beide Unterschiede nicht signifikant).

Die multivariate Analyse zeigte dass der GPS-Score als prognostischer Faktor (bzgl. OS, RFS und Death-from-other-cause) in Bezug zu dem Follow-up und somit zeitabhängig an Signifikanz nachlässt und ab 3,5 Jahren nicht mehr gegeben ist. Am Beginn des Follow-Ups zeigten PatientInnen mit einem GPS >0 ein 2,9-fach höheres Risiko zu versterben ($p=0,01$). Nach zwei Jahren betrug das Risiko das 1,8-fache ($p=0,03$). Nach mehr als 3 Jahren zeigte sich keine statistische Signifikanz mehr.

4 Diskussion

Diese retrospektive klinische Studie zeigt, dass bei PatientInnen mit einem kurativ resezierten NSCLC im Stadium I ein signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhtem Glasgow Prognostic Score und einem reduzierten postoperativen Überleben besteht. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich der präoperativ ermittelte GPS sehr gut dazu eignet, das Kurzzeit-Überleben, vorzugsweise in den ersten 3 Jahren nach der chirurgischen Resektion, zu beschreiben.

Seit der komplexe Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung und Karzinogenese evident wurde, sind einige Scores entwickelt worden, welche auf laborchemischen Entzündungsparametern basieren, um das Überleben von PatientInnen mit einer malignen Tumorerkrankung prognostisch evaluieren zu können. [57] Der GPS hat sich vor allem in den letzten Jahren als zunehmend akzeptiertes Instrument etabliert, welches die Auswirkungen eines pathologisch erhöhten CRP-Wertes und einer Hypalbuminämie in Hinblick auf das Überleben von PatientInnen mit einer malignen Tumorerkrankung beschreibt. In diesem Zusammenhang spielen im GPS zwei Komponenten zusammen: Einerseits der chronische Entzündungsvorgang, welcher in einer komplizierten Kaskade die Karzinogenese fördert und durch den CRP-Wert verdeutlicht wird. Andererseits der Ernährungszustand des betroffenen PatientInnen, welcher sekundär von einer chronischen Entzündungsreaktion beeinflusst wird und bei TumorPatientInnen in den meisten Fällen reduziert ist. Dieser spiegelt sich durch den (erniedrigten) Albuminspiegel im Blut wider. [58] [59] In erster Linie wurde der GPS erstmals bei PatientInnen mit einem fortgeschrittenen Stadium eines Lungenkarzinoms angewandt. [60] Somit sind der Großteil der vorliegenden Publikationen auf den prognostischen Wert des GPS bei bereits fortgeschrittenem Tumorstadium fokussiert. [56] [61] [62] [63] [64] Nur wenige Publikationen beschäftigen sich mit dem prognostischen Wert des GPS bei PatientInnen mit einer Tumorerkrankung im Frühstadium, so auch beim NSCLC. [65] [66] Im Gegensatz zu jenem PatientInnenkollektiv im Spätstadium einer Tumorerkrankung, welches besonders im Hinblick auf die unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten ein sehr heterogenes Kollektiv darstellt, bilden KarzinomPatientInnen im Frühstadium diesbezüglich eine zumeist homogene Gruppe, was naturgemäß eine unverfälschtere und

zuverlässige Interpretation der gewonnenen Daten erlaubt. Aus diesem Grunde wurden für diese klinische retrospektive Analyse bewusst PatientInnen mit NSCLC des Stadiums I ausgewählt, da in diesem Frühstadium der Tumorerkrankung die chirurgische Resektion die alleinige kurative Therapie darstellt, ohne Notwendigkeit einer zusätzlichen prä-oder postoperativen Chemo-und/oder Strahlentherapie, wie dies beispielsweise bei (lokal) fortgeschrittenen Tumorstadien der Fall wäre. Ebenso wurden PatientInnen, welche bereits präoperativ in der Anamnese ein Malignom aufzuweisen hatten bzw. postoperativ während des Follow-up ein Zweitkarzinom entwickelten, von dieser Datenanalyse exkludiert. Einen wichtigen Aspekt stellt die Verteilung der einzelnen Untergruppen des GPS in Abhängigkeit der untersuchten Tumorstadien dar. In den Studien die sich den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV widmeten, zeigte sich dominierend mit 63% der GPS von 1. Ein GPS von 2 wurde hingegen bei 14% festgestellt. [62] [64] Bei den beiden auf die Frühstadien NSCLC I und II fokussierten Studien zeigte sich vorwiegend mit 67% und 78% vorwiegend ein GPS von 0, während ein GPS von 2 mit nur 7% bzw. 4% zu erkennen war. [65] [66] Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen diese Beobachtungen ebenfalls. Die Untersuchungen in der vorliegenden Kohorte mit 300 PatientInnen mit einem chirurgisch kurativ resezierten NSCLC im Stadium I ergaben bei 76% ein GPS von 0, während ein GPS von 1 bei 23% und ein GPS von 2 bei nur 1% nachgewiesen werden konnte. Diese charakteristische Verteilung der GPS-Untergruppen lässt sich mit dem komplexen Zusammenhang zwischen CRP, Albumin und der Karzinogenese erklären.

In der Literatur wurde bereits mehrfach beschrieben, dass ein im Blut gemessener erhöhter CRP-Wert die direkte Antwort auf die Entzündungsreaktionen im peritumoralen Milieu, dem sog. „tumor microenvironment“ darstellt. Zusätzlich wirkt sich sekundär auch die Gewebeschädigung, hervorgerufen durch die Tumornekrose, auf den CRP-Wert aus. [53] [59] Ein erhöhter CRP-Wert fördert wiederum das Tumorwachstum an sich, ungeachtet dessen, welches Ursprungsgewebe der Tumorerkrankung zugrunde liegt. Somit weisen PatientInnen in einem fortgeschrittenen Tumorstadium durch die Aggressivität und die größere Ausbreitung des Tumors einen erheblichen höheren CRP-Wert auf, als jene im frühen Stadium. In der vorliegenden klinischen Studie wurde eine

pathologische CRP-Konzentration von $> 10\text{mg/l}$ bei 18% der NSCLC PatientInnen im Stadium I detektiert, während im Vergleich zu PatientInnen mit einem inoperablen NSCLC, 57% der Kohorte eine pathologische Erhöhung des CRP aufwiesen. [64]

Wie bereits eingangs erwähnt, bildet der Plasma- und Albuminspiegel die zweite wichtige Komponente des GPS. Untersuchungen haben gezeigt dass chronische Entzündungsreaktionen bei TumorPatientInnen, erheblich zur Tumorkachexie und zur Mangelernährung beitragen und somit zu einer sekundären Hypalbuminämie führen. [59] Die Inzidenz der Hypalbuminämie ist bei Karzinom-PatientInnen im fortgeschrittenem Tumorstadium, und hier vor allem bei Karzinomen des Gastrointestinaltraktes, welche mit Dysphagie und Malnutrition einhergehen, viel höher als bei jenen in niedrigen Stadien. [58] Diese Beobachtungen lassen sich auch in der aktuellen Studie bestätigen. Das PatientInnenkollektiv mit einem NSCLC I zeigte in nur 7% der Fälle (21/300) eine Hypalbuminämie (Albumin $< 3,5\text{ mg/dl}$). Im Vergleich dazu konnte Pinato in einer ähnlichen Analyse, jedoch bei operablem NSCLC der Stadien I, II und III in 32% der PatientInnen eine Hypalbuminämie nachweisen. [67]

Beruhend auf diesen beiden Faktoren (eine geringe Neigung zu Entzündungsreaktionen im Tumor-Milieu, sowie eine niedrige Inzidenz einer Hypalbuminämie) zeigt sich in der aktuellen Studie beim überwiegenden Großteil der PatientInnen (76%) ein GPS von 0 (Mittelwert: 0,2). Aufgrund der geringen Neigung zu (tumorbedingten) Entzündungsreaktionen und bedingt durch den überwiegenden guten Ernährungszustand der PatientInnen (bestätigt durch einen Durchschnitts-BMI von $26,3\text{ kg/m}^2$ bei einem Durchschnittswert des Albumins von $4,3\text{ mg/dl}$), ergibt sich bei lediglich 1% der PatientInnen ein GPS von 2. Hinsichtlich der charakteristischen Verteilung der 3 GPS-Subgruppen, in der sich eine deutliche Dominanz von GPS 0 ergab, zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem GPS und dem postoperativen Überleben. Hier ist zu betonen dass sich diese Signifikanz auf einen bestimmten postoperativen Zeitraum begrenzen lässt. Die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studie zeigen, dass innerhalb der ersten drei postoperativen Jahre, jene PatientInnen mit einem präoperativen $\text{GPS} \geq 1$ eine schlechteres OS ($p=0,05$), ein schlechteres RFS ($p=0,03$) und ein höheres Risiko eines death-from-other-cause ($p=0,002$)

hatten, als im Vergleich zu jenen PatientInnen mit einem präoperativen GPS von 0. Die univariate Analyse zeigte weder eine Signifikanz zwischen dem GPS und der Ausbildung eines Rezidivs ($p=0,96$) noch eine Signifikanz bzgl. death-from-cancer ($p=0,60$).

Diese Ergebnisse lassen sich durch die Zeit-Abhängigkeit erklären. Das Cox-Model des OS und GPS zeigte, dass der GPS als prognostischer in Bezug auf die Dauer des Follow-up, zeitabhängig an Signifikanz nachlässt und somit eine statistische Signifikanz ab dem dritten postoperativen Jahr de facto nicht mehr gegeben ist. Am Beginn des Follow-ups zeigten PatientInnen mit einem $\text{GPS}>0$ ein 2,9-fach höheres Risiko zu versterben ($p=0,01$). Nach zwei Jahren betrug das Risiko das 1,8-fache ($p=0,03$). Nach 3,5 Jahren zeigte sich keine statistische Signifikanz mehr (relatives Risiko: 1,4-fach, $p=0,18$). Die Hazard Ratio ist während des ersten postoperativen Jahres am höchsten und zeigt dann eine deutliche Senkung. Weiters zeigte sich, dass Untersuchungen der „hazard-of-death“ bei PatientInnen mit einem $\text{GPS}\geq 1$ im Verlauf des Follow-up auf demselben Niveau bestehen bleibt, während der „hazard-of-death“ bei PatientInnen mit einem GPS von 0 kontinuierlich steigt, sodass sich nach 3,5 Jahren eine Überschneidung beider Hazards ergibt. Dies zeigt, dass nach 3,5 Jahren der GPS als prognostischer Faktor an Aussagekraft verlieren zu scheint. Abschließend muss noch erwähnt werden, dass die gewonnenen Erkenntnisse dieser klinischen Studie dennoch mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Obwohl die untersuchte Kohorte mit einer Anzahl von 300 PatientInnen ein zahlenmäßig durchaus großes Kollektiv darstellt, darf jedoch nicht vergessen werden, dass es sich hierbei um eine rein retrospektive Datenanalyse handelt, welche an einer einzigen Abteilung durchgeführt wurde.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Studienergebnisse dieser großen Kohorte von 300 PatientInnen mit kurativ reseziertem NSCLC Stadium I zeigen, dass der präoperativ ermittelte GPS einen zuverlässigen und unabhängigen prognostischen Parameter in Bezug auf das postoperative Gesamtüberleben OS darstellt. Da jedoch die prognostische Aussagekraft des GPS zeitlich limitiert zu sein scheint, ist es sinnvoll, diesen Parameter innerhalb der ersten drei postoperativen Jahre zur Anwendung zu bringen.

5 Literaturverzeichnis

- [1] F. Anderhuber, F. Pera and J. Streicher, Waldeyer - Anatomie des Menschen, 19 ed., Berlin/Boston: De Gruyter, 2012.
- [2] D. Drenckhahn, H. R. Duncker, Benninghoff, W. Kummer and et al., Anatomie, 16 ed., vol. 1, München: Urban & Fischer, 2003.
- [3] T. O. McCracken, R. Walker and M. Griffiths, Anatomie Der 3D-Atlas des menschlichen Körpers, Augsburg: Weltbild GmbH, 2014.
- [4] G. Aumüller, Anatomie, 3. ed., Stuttgart: Thieme, 2014.
- [5] O. Bucher and H. Wartenberg, Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen, 12. ed., Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Verlag Hans Huber, 1997.
- [6] R. Lüllmann-Rauch and F. Paulsen, Taschenlehrbuch: Histologie, 4. ed., Stuttgart: Thieme-Verlagsgruppe, 2003, 2012.
- [7] eurostat, "Nach wie vor jeder vierte Todesfall in der EU durch Krebs verursacht," Eurostat-Pressestelle, 3. Februar 2016. [Online]. Available: <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7150001/3-03022016-BP-DE.pdf/51dd300e-c157-4299-be63-157286c92268>. [Accessed Februar 2017].
- [8] Robert Koch Institut, "Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016," Berlin, November 2016. [Online]. Available: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile. [Accessed Februar 2017].
- [9] W. Böcker, H. Denk, P. U. Heitz, G. Höfler, H. Kreipe and H. Moch, Pathologie, 5. ed., München; Jena: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2012.
- [10] Deutsches Krebsforschungszentrum, "Durch Rauchen und Passivrauchen verursachte Krebserkrankungen," Heidelberg, 2008. [Online]. Available:

https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/FzR/FzR_Krebs.pdf. [Accessed Februar 2017].

- [11] G. Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin, Köln: Herold, 2010.
- [12] B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts and P. Walter, Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie, 4. ed., Weinheim Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012.
- [13] W. Siegenthaler; H. E. Blum; et al., Klinische Pathophysiologie, 9. ed., Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag KG, 2006.
- [14] K. Alexander; et al., THIEMEs INNERE MEDIZIN TIM, Stuttgart; New York; Delhi; Rio: Thieme Verlagsgruppe, 1999.
- [15] K. Arasteh; H.W. Baenkler; C. Bieber; et al., Duale Reihe Innere Medizin, 3. ed., Stuttgart; New York; Delhi; Rio: Thieme Verlagsgruppe, 2013.
- [16] H. Greten; F. Rinninger; T. Greten; et al., Innere Medizin, 13. ed., Stuttgart; New York; Delhi; Rio: Thieme Verlagsgruppe, 2010.
- [17] A. End; F.M. Smolle-Jüttner, T. Schmid,, *Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)*, In: *Manual der Chirurgischen Krebs therapie*, 4. ed., Austrian Society of Surgical Oncology, Ed., Gablitz: Krause&Pachernegg GmbH, 2011, pp. 177-182.
- [18] M. Reiser, F.-P. Kuhn and J. Debus, Radiologie, 3. ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2011.
- [19] U.N. Riede; H.E. Schaefer; et al., Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. ed., Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 1999/2001.
- [20] J. Braun; Klaus Dalhoff; Martin Reck, "Einteilung nach WHO," Bronchialkarzinom Aktuell, 2017. [Online]. Available: <http://www.bronchialkarzinomaktuell.de/index3ebc.html?id=64>. [Accessed Februar 2017].
- [21] J. Müller-Höcker, *Pathomorphologie und Molekulargenetik des Lungenkarzinoms*, In: *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums*, 5.

ed., Tumorzentrum München, Ed., München: Zuckschwerdt, 2000, pp. 30-41.

- [22] P. Goldstraw, "New Guidelines for the Classification and Staging of Lung Cancer: TNM Descriptor and Classification Changes in the 8th Edition," 2017. [Online]. Available: <http://www.ers-education.org/lrmedia/2016/pdf/298576.pdf>. [Accessed March 2017].
- [23] National Cancer Institute, "Diagnosis and Staging>Tumor Grade," 3 May 2013. [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis/tumor-grade-fact-sheet>. [Accessed March 2017].
- [24] American Society of Clinical Oncology (ASCO), "Cancer.Net - Lung Cancer - Non-Small Cell: Treatment Options," 06 2016. [Online]. Available: <http://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/treatment-options>. [Accessed March 2017].
- [25] F. Giesinger, W. Eberhardt, M. Früh, O. Gautschi, W. Hilbe, H. Hoffmann, R. M. Huber, R. Pirker, C. Pöttgen, R. Pritzkeleit, M. Sebastian, M. Thomas, D. Ukena, J. Wolf, M. Wolf and B. Wörm, "Onkopedia Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) Leitlinie," November 2016. [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. [Accessed March 2017].
- [26] J. Hutter; S. Reich-Weinberger, "Chirurgie beim NSCLC im Stadium IIIA (N2)," *In: Acoasso (Ed.), Interdisziplinäre Onkologie*, no. 5(1), pp. 30-32, 2013.
- [27] W. Weder; S. Hillinger, "Die operative Behandlung beim NSCLC," *In: Schweizer Zeitschrift für Onkologie*, no. 3, pp. 10-12, 2008.
- [28] H. Hoffmann, "Stadienabhängige chirurgische Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms," *In: Trillium Krebsmedizin*, vol. 23, no. 1, pp. 12-17, 2014.
- [29] A. Lackey and J. S. Donington, "Surgical Management of Lung Cancer," *In: Seminars in Interventional Radiology*, vol. 30, no. 2, pp. 133-140, 2013.
- [30] J. Lindenmann, "Thoraxchirurgische Standardeingriffe zur Therapie des

nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms," *In: Acoasso, Interdisziplinäre Onkologie*, vol. 5(1), pp. 13-21, 2013.

- [31] V. Schumpelick, N. Bleese and U. Mommsen, *Kurzlehrbuch Chirurgie*, 7. ed., Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2006.
- [32] R. U. Osarogiagbon, J. W. Allen, A. Farooq and J. T. Wu, "Objective Review of Mediastinal Lymph Node Examination in a Lung Cancer Resection Cohort," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 7, pp. 390-396, 2012.
- [33] S.-i. Watanabe and H. Asamura, "Lymph Node Dissection for Lung Cancer, Significance, Strategy, and Technique," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 4, no. 5, pp. 652-657, May 2009.
- [34] B. A. Whitson, S. S. Groth and M. A. Maddaus, "Surgical Assessment and Intraoperative Management of Mediastinal Lymph Nodes in Non-Small Cell Lung Cancer," *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 84, pp. 1059-1065, 2007.
- [35] H. Takizawa, K. Kondo, H. Matsuoka, K. Uyama, H. Toba, K. Kenzaki, S. Sakiyama, A. Tangoku, K. Miura, K. Yoshizawa and J. Morita, "Effect of mediastinal lymph nodes sampling in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer," *The Journal of Medical Investigation*, vol. 55, pp. 37-43, 2008.
- [36] J. R. Izbicki, B. Passlick, K. Pantel, U. Pichlmeier, S. B. Hosch, O. Karg and O. Thetter, "Effectiveness of Radical Systematic Mediastinal Lymphadenectomy in Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer," *Annals of Surgery*, vol. 227, no. 1, pp. 138-144, 1998.
- [37] M. S. Allen; G. E. Darling; T. T. V. Pechet; J. D. Mitchell; J. E. Herndon; R. J. Landreneau; R. I. Inculet; D. R. Jones; B. F. Meyers; D. H. Harpole; J. B. Putnam; V. W. Rusch; ACOSOG Z0030 Study Group, "Morbidity and Mortality of Major Pulmonary Resections in Patients With Early-Stage Lung Cancer: Initial Results of Randomized, Prospektive ACOSOG Z0030 Trial," *The Society of Thoracic Surgeons*, vol. 81, pp. 1013-1020, 2006.
- [38] G. E. Darling, M. S. Allen, P. A. Decker, K. Ballman, R. A. Malthaner, R. Inculet, D. R. Jones, R. J. McKenna, R. J. Landreneau, V. W. Rusch and J.

B. Putnam, "Randomized Trial of Mediastinal Lymph Node Sampling Versus Complete Lymphadenectomy During Pulmonary Resektion in the Patient with N0 or N1 (Less Than Hilar) Non-Small Cell Carcinoma: Results of the ACOSOG Z0030 Trial," *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 141(3), pp. 662-670, March 2011.

- [39] K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann and K. Starke, *Repetitorium allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2. ed., München: Elsevier Urban & Fischer, 2009.
- [40] K. M. W. Pisters, W. K. Evans, C. G. Azzoli, M. G. Kris, C. A. Smith, C. E. Desch, M. R. Somerfield, M. C. Brouwers, G. Darling, P. M. Ellis, L. E. Gaspar, H. I. Pass and D. R. Spigel, "Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-III A Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 34, pp. 5506-5518, December 2007.
- [41] C. Azzoli, S. Baker, S. Temin, W. Pao, T. Aliff, J. Brahmer, D. Johnson, J. Laskin, G. Masters, D. Milton, L. Nordquist, D. Pfister, S. Piantadosi, J. Schiller, R. Smith and T. Smith, "American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 36, pp. 6251-6266, December 2009.
- [42] B. Parashar, S. Arora and A. G. Wernicke, "Radiation Therapy for Early Stage Lung Cancer," *Seminars in Interventional Radiology*, vol. 30, no. 2, pp. 185-190, 2013.
- [43] C. Ng, T. Schmid and F. Augustin, "Optimale Strategie für die onkologische Nachsorge nach Lungenresektion," *Wiener klinisches Magazin*, vol. 19, pp. 180-184, October 2016.
- [44] F. Horn, M. Armbruster, S. Berghold, F. Blaesckke, C. Grillhösl, S. Helferich, I. Moc, M. Pritsch, N. Schneider and P. Ziegler, *Biochemie des Menschen*, 4. ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2009.

- [45] K. Heikkilä, S. Ebrahim and D. A. Lawlor, "A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer," *Journal of Epidemiology & Community Health*, vol. 61, pp. 824-832, 2007.
- [46] E. J. Speckmann, J. Hescheler and R. Köhling, *Physiologie*, 6. ed., München: Urban&Fischer Elsevier GmbH, 2013.
- [47] R. F. Schmidt, F. Lang and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen*, 31. ed., Berlin, Heidelberg, New York: Springer Medizin Verlag, 2010.
- [48] J. C. Behrends, J. Bischofberger, R. Deutzmann and H. Ehmke, *Physiologie*, 3. ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2017.
- [49] H. C. Pape, R. Klinke and B. Brenner, *Physiologie*, 7. ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2014.
- [50] D. Gupta and C. G. Lis, "Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systemic review of the epidemiological literature," *Nutrition Journal*, vol. 9, no. 69, December 2010.
- [51] Y. Jin, L. Zhao and F. Peng, "Prognostic impact of serum albumin levels on the recurrence of stage I non-small cell lung cancer," *Clinics*, vol. 68(5), pp. 686-693, 2013.
- [52] J. P. F. H. A. Simons, A. M. W. Schols, W. A. Buurman and E. F. M. Wouters, "Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones," *Clinical Science*, vol. 97, pp. 215-223, 1999.
- [53] C.-S. Wang and C.-F. Sun, "C-reactive Protein and Malignancy: Clinico-pathological Association and Therapeutic Implication," *Chang Gung Medical Journal*, vol. 32(5), pp. 471-482, October 2009.
- [54] D. Trichopoulos, T. Psaltopoulou, P. Orfanos, A. Trichopoulou and P. Boffetta, "Plasma C-reactive Protein and Risk of Cancer: A prospective study from Greece," *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 15(2), pp.

381-384, February 2006.

- [55] D. C. McMillan, "An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer," *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 67, pp. 257-262, 2008.
- [56] H. Fan, Z.-Y. Shao, Y.-Y. Xiao, Z.-H. Xie, W. Chen, H. Xie, G.-Y. Qin and N.-Q. Zhao, "Comparison of the Glasgow Prognostic Score (GPS) and the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) in evaluating the prognosis of patients with operable and inoperable non-small cell lung cancer," *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, vol. 142(6), pp. 1285-1297, June 2016.
- [57] D. C. McMillan, "The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer," *Cancer Treatment Reviews*, vol. 39(5), pp. 534-540, August 2013.
- [58] J. Lindenmann, N. Fink-Neuböck, M. Kösselbacher, M. Pichler, T. Stojakovic, R. E. Roller, A. Maier, U. Anegg, J. Smolle and F. M. Smolle-Jüttner, "The influence of elevated levels of C-reactive protein and hypoalbuminemia on survival in patients with advanced inoperable esophageal cancer undergoing palliative treatment," *Journal of Surgical Oncology*, vol. 110(6), pp. 645-650, November 2014.
- [59] J. Lindenmann; N. Fink-Neuböck; A. Avian; M. Pichler; M. Habitzruther; A. Maier; F.M. Smolle-Jüttner, "Preoperative Glasgow Prognostic Score as additional independent prognostic parameter for patients with esophageal cancer after curative esophagectomy," *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, vol. 43(2), pp. 445-453, February 2017.
- [60] L. M. Forrest; D. C. McMillan; C. S. McArdle; W. J. Angerson; D. J. Dunlop, "Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer," *British Journal of Cancer*, vol. 89(6), pp. 1028-1030, September 2003.
- [61] L. Zhu, S. Chen, S. Ma and S. Zhang, "Glasgow prognostic score predicts

prognosis of non-small cell lung cancer: a meta-analysis," *Springerplus*, vol. 5, p. 439, April 2016.

- [62] A. G. Jiang; H. L. Chen; H. Y. Lu, "Comparison of Glasgow prognostic score and prognostic index in patients with advanced non-small cell lung cancer," *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, vol. 141(3), pp. 563-568, March 2015.
- [63] A. G. Jiang; H. L. Chen; H. Y. Lu, "The relationship between Glasgow Prognostic Score and serum tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer," *BMC Cancer*, vol. 15:386, May 2015.
- [64] E. Y. Leung; H. R. Scott; D. C. McMillan, "Clinical utility of the pretreatment glasgow prognostic score in patients with advanced inoperable non-small cell lung cancer," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 7(4), pp. 655-662, April 2012.
- [65] T. Miyazaki, N. Yamasaki, T. Tsuchiya, K. Matsumoto, M. Kunizaki, D. Taniguchi and T. Nagayasu, "Inflammation-based scoring is a useful prognostic predictor of pulmonary resection for elderly patients with clinical stage I non-small-cell lung cancer," *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, vol. 47(4), pp. e140-e145, April 2015.
- [66] M. Yotsukura, T. Ohtsuka, K. Kaseda, I. Kamiyama, Y. Hayashi and H. Asamura, "Value of the Glasgow Prognostic Score as a Prognostic Factor in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 11(8), pp. 1311-1318, August 2016.
- [67] D. J. Pinato; R. J. Shiner; M. J. Seckl; J. Stebbing; R. Sharma; F. A. Mauri, "Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer," *British Journal of Cancer*, vol. 110, pp. 1930-1935, 2014.

6 Anhang

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 04.04.2017

EK-Nummer: 28-316 ex 15/16
Studientitel: Impact of preoperative serological biomarkers on the prognosis of resected Non-Small Cell Lung Cancer Stage I - a retrospective study
Prüfer: Assoz.Prof. Priv.Doz. Dr. Jörg Lindenmann
Klin. Abtlg. für Thorax -u. Hyperbare Chirurgie; MUG
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Assoz.Prof. Priv.Doz. Dr. Jörg Lindenmann, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 1
CRO: -
Antragsteller: Klin. Abtlg. für Thorax- u. Hyperbare Chirurgie; MUG
Ansprechpartner: Cand.med. Manuela Glinz

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 21.03.2016 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 01.03.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 21.03.2016

✓ Cover Letter	27.02.2016
✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	01.03.2016
✓ Antragsformular ECS	01.03.2016
Originalprotokoll DA Serologische Parameter bei NSCLC Stadium I- Konzeptformular V01	27.02.2016

Dokumente eingegangen am 23.03.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 04.04.2016

✓ Originalprotokoll 02	23.03.2016
------------------------	------------

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen

EK-Nummer: 28-316 ex 15/16

Votum (04.04.2016)

Seite 1 von 2

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 04. April 2016



Univ. Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!