

**Diplomarbeit**

**Unterscheidet sich der klinische Verlauf resezierter Patienten mit Bronchuskarzinom UICC Stadium I und II mit mikrovaskulärem Tumoreinbruch von dem von Patienten gleichen Stadiums ohne mikrovaskulären Einbruch?**

eingereicht von

**Florian Klapsch**

Geb.Dat.: 11.09.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor 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

**Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner**

*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, im November 2013*

*Unterschrift*

## **Vorwort**

Zur besseren Lesbarkeit dieser Arbeit wird das generische Maskulinum verwendet.

In dieser Ausdrucksweise sind somit männliche und weibliche Personen eingeschlossen. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei Frau Univ.-Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner für die wirklich exzellente Betreuung dieser Arbeit bedanken. Außerdem möchte ich mich auch bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Josef Smolle für die tatkräftige Unterstützung in der statistischen Auswertung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt aber vor allem meinen lieben Eltern, die mich während des Studiums und in jeglichen schwierigen Situationen meines bisherigen Lebens immer unterstützt haben.

Weiters möchte ich mich an dieser Stelle auch bei meinem Bruder und meiner Freundin bedanken, die mir während des Studiums immer zur Seite standen.

Danke auch an alle Freunde und Freundinnen.

## Zusammenfassung

### Hintergrund:

Die klinische Bedeutung eines histologisch festgestellten Einbruchs resezierter Bronchialkarzinome der UICC – Stadien I bzw. II in pulmonale Gefäße (V1 – Situation) ist nach wie vor umstritten. In einer retrospektiven Analyse wurde die prognostische Wertigkeit des V1 – Parameters an Patienten, die zwischen 1991 – 2012 an der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie an der medizinischen Universität Graz wegen eines Bronchuskarzinoms reseziert wurden, untersucht.

### Patienten und Methoden:

Die Daten von 576 Patienten (200 Frauen und 376 Männer) wurden retrospektiv evaluiert. In 141 Fällen konnte ein mikrovaskulärer Gefäßeinbruch (V1) nachgewiesen werden. In 434 Fällen wiesen die Resektate keinen Gefäßeinbruch (V0) auf.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS®. Als statistisch signifikant, wurde ein p – Wert von  $<0,05$  angenommen.

### Ergebnisse:

Eine V1 – Situation wirkte sich auf die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs nicht signifikant aus ( $p=0,093$ ). Im Mittel überlebten Patienten mit V0 – Situation 8,5 Jahre und Patienten mit V1 – Situation 8 Jahre.

Allerdings bestanden hoch signifikante Zusammenhänge zwischen V1 und Tumorentität, ((Plattenepithelkarzinom ( $p=0,014$ ), Adeno- bzw. Pleomorphes Karzinom ( $p=<0,001$ )) und zwischen V1 und den Parametern T, N, G bzw. Lymphgefäßeinbruch (jeweils  $p=<0,001$ )).

Die Überlebenszeit bei Adenokarzinomen mit V1 – Situation war signifikant kürzer als bei Adenokarzinomen mit V0 – Situation ( $p=0,001$ ).

### Schlussfolgerung:

Hinsichtlich der Überlebenszeit wirkte sich eine V1 - Situation außer bei Adenokarzinomen nicht signifikant aus.

Allerdings bestanden zwischen V1 und Tumorentität, T-, N-, G-, bzw. I- Stadium signifikante Zusammenhänge.

## Abstract

### Background:

The clinical meaning of determined microscopic pulmonal blood vessel invasion (V1) in resected lung cancer in UICC stage I and II remains controversial. This clinical trial investigated the prognostic significance of V1 in patients, who underwent complete resection and follow up treatment between 1991 – 2012 on the division of Thoracic and Hyperbaric Surgery of the medical University of Graz.

### Patients and Methods:

576 patients who underwent treatment, were evaluated (200 women and 376 men).

In 141 cases, microscopic blood vessel invasion (V1) was determined. 434 cases didn't show microscopic blood vessel invasion (V0).

The data were analyzed by using the statistical software SPSS®.

Statistical significance was attributed to a p – value < 0,05.

### Results:

The survival rate of patients without blood vessel invasion (V0) was not significantly longer than patients with V1 – situation (p=0,093). In average patients with V0 survived for 8,5 years and Patients with V1 for 8 years.

Nevertheless, there have been significant correlations between V1 and tumor entity, ((squamous epithelial carcinoma (p=0,014), Adeno- and Pleomorphic carcinoma (p=<0,001)). Also there were significant correlations between V1 and tumor parameters -T, -N, -G and -I (all of them p=<0,001).

Furthermore the survival rate of patients with adenocarcinoma (V0) were significantly longer than patients with adenocarcinoma (V1) (p=0,001).

### Conclusion:

Except of Adenocarinomas, V1 was no significant factor in terms of survival.

However, V1 can be considered as an important factor regarding tumor entity and staging factors –T, -N, -G and –I.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1.1	Die Anatomie der Lunge im makroskopischen Überblick.....	1
1.1.2	Die Gefäßversorgung der Lunge und ihre Innervation.....	2
1.1.3	Das Lymphabflusssystem und der klinische Aspekt bei benigner und maligner Lymphknotenveränderung.....	3
1.1.4	Histologie und mikroskopische Anatomie im Überblick.....	3
1.2	Das Bronchialkarzinom .....	4
1.2.1	Epidemiologie .....	4
1.2.2	Rauchen und andere pulmonale Karzinogene.....	6
1.2.3	Molekularpathologie und Pathogenese.....	7
1.2.4	Symptomatik und Diagnostik .....	8
1.2.5	Metastasierung .....	10
1.3	Entitäten des Bronchialkarzinoms .....	10
1.3.1	Nicht kleinzellige Bronchialkarzinome – NSCLC.....	11
1.3.1.1	Plattenepitheliales Bronchialkarzinom.....	11
1.3.1.2	Adenokarzinom .....	12
1.3.1.3	Andere nicht kleinzellige Bronchialkarzinome .....	12
1.3.1.3.1	Großzelliges Bronchialkarzinom.....	13
1.3.1.3.2	Neuroendokrine Lungentumore.....	13
1.3.1.3.3	Sarkomatoide Karzinome .....	13
1.3.2	Kleinzelliges Bronchialkarzinom - SCLC.....	14
1.4	Klassifikation des Bronchialkarzinoms .....	15
1.4.1	Das TNM bzw. UICC System und die klinische Perspektive .....	15
1.5	Prognose des Bronchialkarzinoms.....	19
1.5.1	Prognose NSCLC .....	19
1.5.2	Therapie des NSCLC.....	20
1.5.2.1	Operation .....	20
1.5.2.2	Chemotherapie.....	21
1.5.2.3	Strahlentherapie.....	22
1.5.3	Prognose der SCLC.....	23
1.5.4	Therapie SCLC .....	24
2	Material und Methoden.....	25
3	Ergebnisse .....	28
3.1.1	V1 - Situation in Plattenepithelkarzinomen .....	29
3.1.2	V1 - Situation in Adenokarzinomen.....	30
3.1.3	V1 – Situation in Karzinoiden.....	31
3.1.4	V1 – Situation in pleomorphen Karzinomen.....	32
3.1.5	V1 – Situation in anderen Nichtkleinzellern .....	33
3.1.6	V1 im Zusammenhang mit der Tumorgröße .....	34

3.1.7	V1 im Zusammenhang mit der N – Situation .....	35
3.1.8	V1 im Zusammenhang mit der I – Situation .....	36
3.1.9	V1 im Zusammenhang mit Metastasierung im weiteren Verlauf .....	37
3.1.10	V1 im Zusammenhang mit R-Stadium .....	38
3.1.11	V1 im Zusammenhang mit Grading .....	39
3.2	Überlebenszeit von V0 und V1 Patienten.....	40
3.2.1	Überlebenszeit (V0/V1) – Plattenepithelkarzinom.....	42
3.2.2	Überlebenszeit (V0/V1) – Adenokarzinom .....	43
3.2.3	Überlebenszeit (V0/V1) – Karzinoid.....	44
3.2.4	Überlebenszeit (V0/V1) – Pleomorphes Karzinom.....	45
3.2.5	Überlebenszeit (V0/V1) – Andere Nichtkleinzeller .....	46
3.2.6	Überlebenszeit (V0/V1) – T-Stadium .....	47
3.2.7	Überlebenszeit (V0/V1) bei Lymphknotenbefall .....	49
3.2.8	Überlebenszeit (V0/V1) bei Lymphgefäßinvasion (I1).....	51
3.2.9	Überlebenszeit (V0/V1) bei Metastasierung (M1) .....	52
3.2.10	Überlebenszeit (V0/V1) in Bezug auf Resektionsrand .....	55
3.2.11	Überlebenszeit (V0/V1) in Bezug auf Grading .....	57
4	Diskussion .....	60
5	Literaturverzeichnis .....	64

## Glossar und Abkürzungen

Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
IASCL	International association for the study of lung cancer
N.	Nervus
NSCLC	Non Small Cell Lung Carcinoma
p.a.	posterior anterior
s.	siehe
SCLC	Small Cell Lung Carcinoma
UEZ	Überlebenszeit
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
V.	Vena
VATS	Video-assisted Thoracoscopic Surgery
Vv.	Venae
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Inzidenz Bronchialkarzinom – Weltweit; Entnommen aus (10)</i> .....	5
<i>Abbildung 2: Inzidenz Bronchialkarzinom – Europa; Entnommen aus (10)</i> .....	6
<i>Abbildung 3: Überlebenszeit - V0/V1</i> .....	41
<i>Abbildung 4: Überlebenszeit - Plattenepithelkarzinome</i> .....	42
<i>Abbildung 5: Überlebenszeit - Adenokarzinome</i> .....	43
<i>Abbildung 6: Überlebenszeit - Karzinoide</i> .....	44
<i>Abbildung 7: Überlebenszeit - Andere NSCLC</i> .....	46
<i>Abbildung 8: UEZ - V0/V1 in Bezug auf T</i> .....	48
<i>Abbildung 9: UEZ - V0/V1 bei N0</i> .....	49
<i>Abbildung 10: UEZ - V0/V1 bei N1</i> .....	50
<i>Abbildung 11: UEZ - V0/V1 bei N2</i> .....	50
<i>Abbildung 12: UEZ - V0/V1 bei I1 Situation</i> .....	52
<i>Abbildung 13: UEZ - V0/V1 bei M0</i> .....	53
<i>Abbildung 14: UEZ - V0/V1 bei Metastasierung</i> .....	54
<i>Abbildung 15: UEZ - V0/V1 bei R0</i> .....	55
<i>Abbildung 16: UEZ - V0/V1 bei R1</i> .....	56
<i>Abbildung 17: UEZ - V0/V1 bei G1</i> .....	57
<i>Abbildung 18: UEZ - V0/V1 bei G2</i> .....	58
<i>Abbildung 19: UEZ - V0/V1 bei G2</i> .....	58

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: TNM System - T-Stadium; Entnommen aus (45)</i> .....	16
<i>Tabelle 2: TNM System - N-Stadium; Entnommen aus (45)</i> .....	17
<i>Tabelle 3: TNM System - M-Stadium; Entnommen aus (45)</i> .....	17
<i>Tabelle 4: UICC – Klassifikation; Entnommen aus (45)</i> .....	18
<i>Tabelle 5: Prognose für NSCLC; Modifiziert nach (47)</i> .....	19
<i>Tabelle 6: Stadienabhängiges Therapieschema</i> .....	22
<i>Tabelle 7: Prognose für SCLC; Modifiziert nach (51)</i> .....	23
<i>Tabelle 8: V1 in Plattenepithelkarzinomen</i> .....	29
<i>Tabelle 9: V1 in Adenokarzinomen</i> .....	30
<i>Tabelle 10: V1 in Karzinoiden</i> .....	31
<i>Tabelle 11: V1 in pleomorphen Karzinomen</i> .....	32
<i>Tabelle 12: V1 in anderen NSCLC</i> .....	33
<i>Tabelle 13: V1 bei Tumorgroße</i> .....	34
<i>Tabelle 14: V1 bei Lymphknotenbefall</i> .....	35
<i>Tabelle 15: V1 bei Lymphgefäßinvasion</i> .....	36
<i>Tabelle 16: V1 bei Metastasierung</i> .....	37
<i>Tabelle 17: V1 in Bezug auf R</i> .....	38
<i>Tabelle 18: V1 in Bezug auf G</i> .....	39
<i>Tabelle 19: Mittlere/Mediane Überlebenszeit bei Lymphknotenbefall</i> .....	51
<i>Tabelle 20: Mittlere/Mediane Überlebenszeit bezüglich Grading</i> .....	59

# 1 Einleitung

## 1.1.1 Die Anatomie der Lunge im makroskopischen Überblick

Die Lungen mit ihren Bronchialsystemen stellen für den Menschen das unmittelbare Atmungsorgan dar und befinden sich, topographisch gesehen, innerhalb der Cavitas thoracis, wo sie von ventral, dorsal und oben durch die Innenflächen des Brustkorbs, basal durch das Diaphragma und medial vom Mediastinum begrenzt werden (1,2). Durch die Luftröhrenbifurkation aus welcher die beiden Hauptbronchien entspringen, besteht das gesamte Organ makroskopisch betrachtet aus zwei separaten Lungenflügeln, wobei der rechte Flügel in üblicherweise drei und der linke Flügel in zwei Lungenlappen untergliedert ist (1). Die Unterteilung der fünf Lappen erfolgt durch Interlobärspalten, wodurch beide Lungenflügel jeweils einen Unter- und Ober- bzw. der rechte Flügel zusätzlich einen Mittellappen besitzen (1,3). Zudem kommt es zu einer analogen Aufteilung der Bronchien, das heißt, dass der linke Hauptbronchus einen Bronchus Lobaris inferior bzw. superior und der rechte Hauptbronchus unmittelbar nach Hiluseintritt einen Bronchus lobaris inferior, medius und superior abgibt (2). In weiterer Folge werden die Lungenlappen in kleinere Segmente unterteilt, wobei jedes Lungensegment von jeweils einem Segmentbronchus versorgt wird (2,4). In der Regel besitzen beide Lungenflügel jeweils zehn Segmente. Segment 7 und 8 am linken Flügel sind allerdings meist miteinander verwachsen (4).

Die Lungenoberfläche ist von einer serösen Haut, der Pleura visceralis, überzogen, welche am Lungenhilus in die Pleura parietalis übergeht, die die Innenfläche des cavum thoracis an Rippen, Mediastinum und Zwerchfell auskleidet. Der Übergang vom viszeralen ins parietale Blatt befindet sich an den Hili pulmonis, welche die Eintrittspforten der Aa. pulmonales, den Vv. pulmonales, der Bronchia principalia inklusive deren Begleitgefäßen und den bronchopulmonalen Lymphgefäßen darstellen (2). Zwischen den serösen Häuten der Pleurahöhle befindet sich der mit wenigen Millilitern Flüssigkeit gefüllte Pleuraspalt, welcher es dem viszeralen und dem parietalen Blatt ermöglicht, sich

verschiebbar aneinander zu legen, wodurch eine Entfaltung und Komprimierung der Lunge während des Ein- bzw. Ausatmens gewährleistet wird (3).

### **1.1.2 Die Gefäßversorgung der Lunge und ihre Innervation**

In der Lunge befinden sich zwei unterschiedliche Gefäßsysteme, wobei man einerseits die sogenannten Vasa publica vorfindet, welche das Blut für den Gasaustausch transportieren, und mit dem rechten Herzen den sogenannten „kleinen Kreislauf“ darstellen und andererseits die Vasa privata, die eine ausreichende Sauerstoffversorgung bzw. die venöse Drainage der Lungen und des Tracheobronchialsystems gewährleisten (1,3). Zu den Vasa publica zählen die Aa. pulmonales, welche niedrigoxygeniertes Blut aus der Peripherie von der rechten Herzkammer bis in die Alveolen befördern um den Gasaustausch zu vollziehen und die Vv. pulmonales, welche das nun reichlich oxygenierte Blut zurück in den linken Vorhof transportieren, von wo es über den linken Ventrikel mittels systolischer Herzaktion in die Peripherie fließt (1). Die Aa. und Vv. bronchiales andererseits gehören den Vasa privata an, wobei die Aa. bronchiales aus der Aorta thoracica und den Interkostalarterien hervorgehen und Bronchien, Lymphgefäße und einen Teil der Pleura viszeralis mit sauerstoffreichem Blut versorgen (1).

Die Vv. Bronchiales leiten das niedrigoxygenierte Blut in die V. azygos bzw. V. hemiazygos ab (1,2).

Die Innervation von Pleura, Lungengewebe und dem Bronchialsystem erfolgt durch efferente und afferente Fasern des autonomen Nervensystems (2,3). Als prominentestes Nervengeflecht steuert der Plexus pulmonalis, welcher seine parasymphatischen Fasern aus dem N. Vagus und seine sympathischen Fasern aus dem Truncus Sympathicus bezieht, die Konstriktion bzw. Dilatation des Bronchialsystems (2,3).

### **1.1.3 Das Lymphabflusssystem und der klinische Aspekt bei benigner und maligner Lymphknotenveränderung**

Das Lymphabflusssystem der beiden Lungenflügel besteht aus einem superficial-subpleuralem und einem bronchienbegleitenden, in der Tiefe gelegenen, Anteil, welche zusammen ein Geflecht bilden (2). Die Lymphflüssigkeit durchfließt dabei mehrere Gruppen von Lymphknotenstationen, welche sich intrapulmonal, hilär, lateral bzw. ventral und caudal der Trachea befinden. Die weitere lymphatische Drainage findet auf der linken Seite über den Ductus thoracicus und rechts über den Ductus lymphaticus dexter statt, welche beide in den Venenwinkel münden (2).

Den Lymphknotenstationen wird in der Diagnostik von entzündlichen Veränderungen bzw. malignen Entartungen der Lunge eine große Rolle zugeordnet, da sie häufig ein krankheitsspezifisches Veränderungsmuster aufweisen. So kommt es beispielsweise bei einer Entzündung des Lungenparenchyms meist zu einer typischen Größenzunahme der hilär gelegenen Lymphknoten (2). Bei einem Bronchialkarzinom hingegen ist es maßgeblich wichtig, das Vorhandensein eines Lymphknotenbefalls festzustellen da erst dadurch der weitere Therapiepfad festgelegt werden kann. (2).

### **1.1.4 Histologie und mikroskopische Anatomie im Überblick**

Die wichtigste Funktion der Lunge ist der Gasaustausch. Dieser Vorgang findet in den Alveolen durch Diffusion statt (5,6). Die Alveolen bilden die rein respiratorische Einheit des Atmungsapparates und befinden sich zum größten Teil in Ductus und Sacculi alveolares welche aus den Bronchioli respiratorii hervorgehen, wo sie gemeinsam mit Blut bzw. Lymphgefäßen, und Nerven eingebettet sind (6). Die restlichen Bronchialbestandteile welche sich kranial der Bronchioli respiratorii befinden, besitzen keine Alveolen und gehören wie die extrapulmonalen Atemwege zum luftleitenden Atmungssystem (6,7). Histologisch betrachtet, besitzen die luftleitenden Atemwege ein für sie typisches respiratorisches Epithel, welches aus einem mehrreihigem, hochprismatischem Epithel besteht. Dessen Flimmerzellen sorgen für den nach kranial aufsteigenden

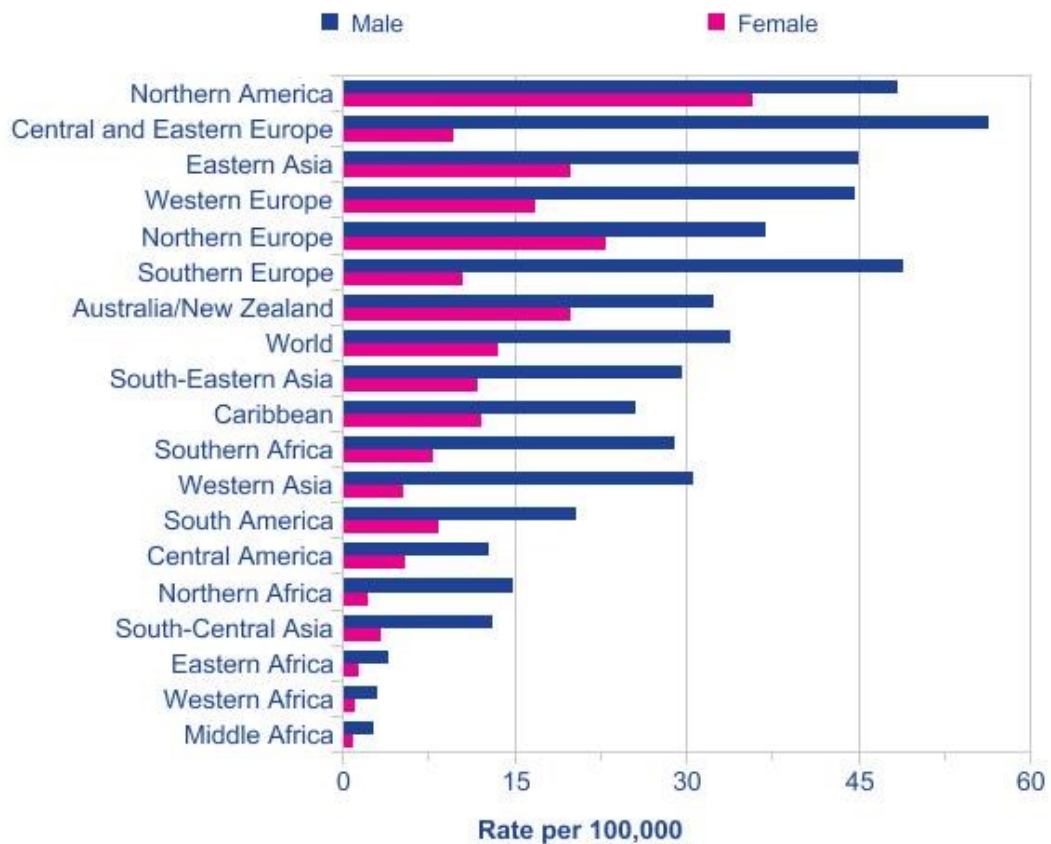
Schleimtransport. Becherzellen sezernieren Muzine, Basal-, Bürsten und neuroendokrine Zellen erfüllen nachgeordnete Funktionen (7). Die Epithelreihen nehmen wie auch die Anzahl der Becherzellen von kranial nach caudal ab, wobei in den kleinen Bronchien das Epithel bereits einreihig wird und die Becherzellen im Bereich der Bronchioli terminales durch Clara Zellen, welche Proteine zur Immunabwehrregulierung produzieren, ersetzt werden (7).

Im Bereich der Bronchioli respiratorii befinden sich bereits die Alveolen, deren Oberflächen mit einem spezifischen Alveolarepithel, den Pneumozyten ausgekleidet sind (1,7). Diese werden in die Typen I bzw. Typ II unterteilt (1,7). Die Typ II Pneumozyten kommen zahlenmäßig häufiger vor als Typ I und produzieren unter anderem Surfactant, eine Substanz die zum größten Teil aus Phospholipiden besteht, welche die Oberflächenspannung des an den Alveolarwänden aufliegenden Flüssigkeitsfilms vermindert, und somit ein Kollabieren der Alveolen vor allem während der Expiration verhindert (1,7).

## **1.2 Das Bronchialkarzinom**

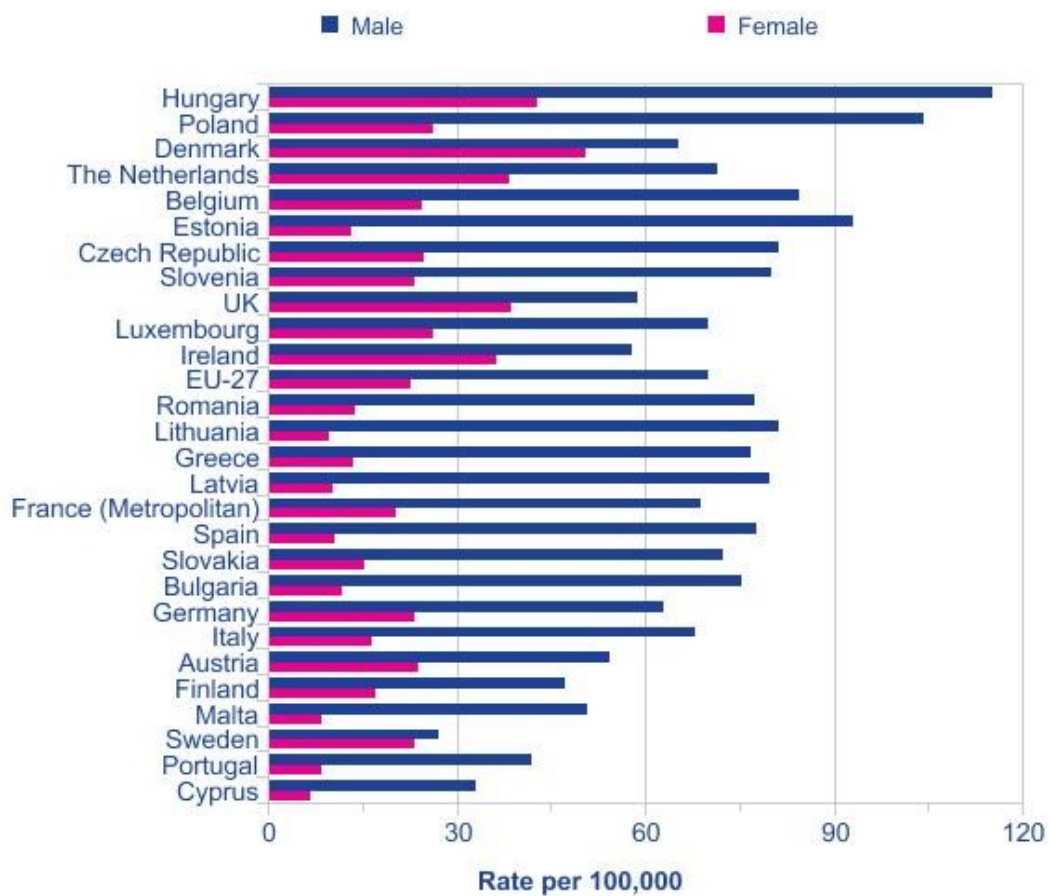
### **1.2.1 Epidemiologie**

Das Bronchuskarzinom stellt derzeit weltweit die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung dar, wobei geschlechterspezifisch im Moment noch mehr Männer betroffen sind als Frauen (8). Allerdings steigt die Inzidenz bei Frauen so dramatisch an, dass in einzelnen Regionen einiger Ländern wie Großbritannien und den USA die Inzidenz bei den Männern durch die Frauen ein- bzw. sogar überholt wurde (8,9). Das Bronchialkarzinom ist auch die am häufigsten vorkommende Krebserkrankung mit 1,61 Millionen Neuerkrankungen im Jahr 2008, wobei Nordamerika und Europa die höchste bzw. diverse Regionen Afrikas die niedrigste Inzidenz aufweisen (10).



**Abbildung 1: Inzidenz Bronchialkarzinom – Weltweit; Entnommen aus (10)**

In den Ländern der Europäischen Union war die Anzahl der Neuerkrankungen bei Männern in Ungarn, bei Frauen in Dänemark am höchsten, bzw. in Schweden für Männer und in Zypern für Frauen am niedrigsten (10).



*Abbildung 2: Inzidenz Bronchialkarzinom – Europa; Entnommen aus (10)*

Die meisten Bronchialkarzinome entstehen im Alter von 60 bis 70 Jahren, wobei am häufigsten der rechte Lungenflügel und dort der obere Lappen betroffen ist (11,12). Vom histologischen Standpunkt aus betrachtet sind mit ca. 42% aller Bronchuskarzinomtypen, die Adenokarzinome mittlerweile am häufigsten vertreten wogegen sich die Anzahl der Plattenepithelkarzinome in den vergangenen Jahren zunehmend verringerte (8).

### 1.2.2 Rauchen und andere pulmonale Karzinogene

Die Hauptursache des Bronchialkarzinoms ist der Konsum von Zigaretten, deren Rauch rund 7000 verschiedene chemische Stoffe beinhaltet. Zigarettenrauch ist für ca. 85-90% aller bösartigen pulmonalen Neoplasien verantwortlich (8). Im

Tierexperiment wurde nachgewiesen, dass rund 60 Substanzen im Zigarettenrauch in höchstem Maße kanzerogen wirken (8). „Hierzu gehören u.a. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe vom Typ der Nitrosamine und N – Nitroso – Verbindungen, Benzo-(a)-Pyrenverbindungen und kanzerogene Metallverbindungen (Nickelkarbonyl, Cadmiumhydroxid)“ (8). Weiters besteht auch ein enger Dosisbezug, so dass das Erkrankungsrisiko exponentiell mit der Anzahl an konsumierten Zigaretten steigt (8,12). Passivrauchen stellt im Hinblick auf die Bronchuskarzinomentstehung eine ähnlich hohe Gefährdung dar wie aktives Rauchen. Nur in sehr seltenen Fällen entstehen Bronchialkarzinome bei Nichtrauchern (8).

Bei den Nichtrauchern handelt es sich meist um hoch differenzierte Adenokarzinome, die ein völlig anderes genetisches Muster aufweisen als Adenokarzinome von Rauchern (8).

Neben dem Zigarettenrauch gibt es noch weitere inhalative Kanzerogene die für weniger als 1% aller Bronchialkarzinome verantwortlich sind (12). Von diesen Schadstoffen sind meist Menschen betroffen, welche berufsbedingt in Bergbau und Industrie einer erhöhten Exposition von radioaktiven Stäuben, Chrom oder Nickeldämpfen ausgesetzt sind (12). Weitere bekannte kanzerogene Substanzen sind Arsen und Asbest, wobei letzteres als Material in Baustoffen auch in Österreich jahrzehntelang verwendet wurde (13).

Auch der Feinstaub wird von den Medien immer wieder mit dem Bronchialkarzinom assoziiert, jedoch konnte diese Vermutung bislang nicht dezidiert nachgewiesen werden. Allerdings kann der Feinstaub selbst mit kleinsten kanzerogenen Partikeln besetzt sein (8).

### **1.2.3 Molekularpathologie und Pathogenese**

Das Bronchialkarzinom, wird durch Agenzien bzw. Mutagene, ausgelöst (14). Auf molekularer Ebene, kommt es aufgrund der Einwirkung von Kanzerogenen zur Mutation und damit zur Veränderung der Nukleotidverzweigungen der DNS, welche durch die eigenständigen Reparaturmechanismen der DNS nicht mehr kompensiert werden können, wodurch es zur Proliferation genetisch veränderter Zellen und damit zum Ausbruch der Erkrankung kommt (14). Im Fall der

Bronchialkarzinome spielt die individuelle genetische Prädisposition bei der Exposition kanzerogenen Substanzen gegenüber eine sehr bedeutende Rolle. Es gibt einzelne Individuen die trotz hoher Expositionsintensität nicht an einem Bronchialkarzinom erkranken (8,11). Zytogenetisch betrachtet weist die Mehrzahl aller Bronchialkarzinome eine numerische Chromosomenaberration auf, wobei letztere auch ein deutlich verändertes genetisches Muster zeigen (8,15). Aneuploidie findet sich vor allem bei den Plattenepithel- bzw. den Kleinzelligen Karzinomen und kommt bei Adenokarzinomen wesentlich seltener vor (8). Die histologischen Variationen der Bronchialkarzinome weisen häufig spezifische chromosomale Veränderungen auf. In den meisten Fällen sind Deletionen am Chromosom 3p nachweisbar, wo sich Gene befinden, die spezifische Rezeptoren für Thyroxin und Retinsäure codieren (8,11). Weitere Allelverluste betreffen Chromosom 13q, bzw. 17p, die die Tumorsuppressorgene RB und p53 codieren. Durch den Verlust ihrer Funktion kann Tumorzellwachstum nicht mehr gestoppt werden, da im weiteren Verlauf die Onkogene aus der ras- bzw. myc- Familie ungehindert aktiviert werden können (8,14,15). Mittlerweile spielt der Nachweis von genetischen Mutationen in EGFR, IGF1R, FGFR1 und DDR2 sowohl bei Adeno- als auch bei Plattenepithelkarzinomen eine große Rolle, da sie einen Angriffspunkt einer gezielteren Therapie ermöglichen (8,16). Neben der histologischen Bestimmung der Bronchialkarzinomentität, sind diese Kriterien, sowie weitere genetische Bestimmungen unabdingbar für eine „targeted therapy“ mit besserer Aussicht auf langfristigen Therapieerfolg (8).

#### **1.2.4 Symptomatik und Diagnostik**

Die Mehrheit der Bronchialkarzinome manifestiert sich meist erst ab dem 60. Lebensjahr, wobei sie im Frühstadium aufgrund der meist unspezifischen bzw. fehlenden Symptomatik meist nur zufällig entdeckt werden (17,18).

Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu Husten mit Hämoptysis und Fieber infolge von Tumorzerfall oder poststenotischer Pneumonie. Viele Patienten werden erst in diesem fortgeschrittenen Stadium klinisch auffällig (17). „Im

Spätstadium können je nach Ausdehnung des Tumors verschiedene spezifische Symptome hinweisend sein:

- Obere Einflusstauung bei Stenosierung der V. cava superior (Vena-cava-superior Syndrom)
- Heiserkeit bei Kompression oder Infiltration des N. laryngeus recurrens
- Schluckstörungen bei Affektionen des Ösophagus
- Belastungsdyspnoe bei Pleuraerguss, Kreislaufschwäche bei Perikarderguss
- Schmerzen bei Knochenmetastasen und Infiltration von Pleura, Perikard, Ösophagus oder Zwerchfell“ (17).

Vor allem bei Kleinzelligen Karzinomen treten auch paraneoplastische Syndrome auf, wobei es im Rahmen der Tumorerkrankung zur Produktion und Freisetzung von Toxinen und Hormonen kommt, die unterschiedliche Systemwirkungen entfalten können (17,19).

Bei Verdacht auf ein Bronchuskarzinom werden nach sorgfältiger Erhebung der Anamnese bilddiagnostische Verfahren eingesetzt. Die Röntgenaufnahme des Thorax in den Ebenen p.-a. und seitlich gibt den ersten Hinweis auf pulmonale Herdkonstellationen (20,21). Aufgrund der topographischen Lage und des Wachstumsmusters unterscheidet man bei Bronchialkarzinomen zwischen zentralen, peripheren, diffusen und Pancoast-Tumoren, wobei erstere etwa 75% aller Bronchialkarzinome ausmachen. Pancoast Tumore stellen eine Sonderform des peripheren Bronchialkarzinoms dar, die von der Lungenspitze aus in die Thoraxwand und in die Strukturen der Pleurakuppel (Plexus brachialis, Truncus sympathicus, supraclaviculäre Gefäße) eindringen (20,22,23). Unabdingbar ist bei der Abklärung das CT des Thorax und des Oberbauches wodurch Größe und Ausbreitungs- bzw. Infiltrationsmuster eines Bronchuskarzinoms überlagerungsfrei dargestellt werden (18,20). Durch die gute Darstellung der Lymphknoten gibt das CT auch Hinweise auf möglichen Lymphknotenbefall. (20).

Das Erscheinungsbild von Bronchuskarzinomen bzw tumorös veränderter Lymphknoten kann in der Bildgebung allerdings stark variieren, weshalb

ergänzend die FDG-PET durchgeführt wird, bei der Tumorgewebe aufgrund von dessen erhöhter Stoffwechselaktivität selektiv dargestellt wird. (20).

Das Material zur bioptischen Diagnosesicherung einer suspizierten Läsion wird meist während einer diagnostischen Bronchoskopie gewonnen. Sehr peripher gelegene Tumore sind allerdings mit dieser Methode schlecht erreichbar und werden daher durch eine CT-gezielte, transthorakale Nadelbiopsie histologisch abgeklärt (17,24).

### **1.2.5 Metastasierung**

Das Bronchialkarzinom gilt als besonders aggressive Neoplasie, da es in den meisten Fällen bereits nach kürzester Zeit zu lympho- bzw. hämatogenen Metastasen kommt (8,25). Nach Tumorausssaat in den intrapulmonalen Lymphknoten kommt es in weiterer Folge zum Befall der paratrachealen, der hilären und der Bifurkationslymphknoten (8).

Neben den lokoregionären Lymphknotenmetastasen, kommt es über den Blutkreislauf häufig zur Fernmetastasierung, wobei meistens Gehirn, Leber, Nebenniere und Skelett- (vor allem die Wirbelsäule) betroffen sind (8,26,27).

## **1.3 Entitäten des Bronchialkarzinoms**

Unter dem Bronchialkarzinom versteht man eine Neoplasie, welche aus Zellen der Bronchialschleimhaut hervorgehen, wobei diese entwicklungsgeschichtlich aus dem oberen Teil des Vorderdarms hervorgehen und damit entodermaler Herkunft sind (11,28).

Aufgrund immunhistochemischer Merkmale (Vorhandensein oder Fehlen neuroendokriner Marker) bzw. der Größe der Tumorzellen erfolgt eine grobe Klassifikation in „Nichtkleinzellige“ (NSCLC) und „Kleinzellige“ (SCLC) Bronchialkarzinome, wobei ersteres in 7 von 8 Fällen und damit wesentlich häufiger vorkommen als das kleinzellige Bronchialkarzinom (29).

Darüber hinaus wurden von der WHO mehr als 50 verschiedene histologische

Bronchialkarzinomsubtypen dokumentiert wobei sich die Häufigkeit der histologisch unterschiedlichen Varianten stark unterscheidet (8,30).

### **1.3.1 Nicht kleinzellige Bronchialkarzinome – NSCLC**

Die häufigsten Varianten des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms sind das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom und die Gruppe unterschiedlicher Karzinoidformen (29,30,31,32).

#### **1.3.1.1 Plattenepitheliales Bronchialkarzinom**

Das Plattenepithelkarzinom war bis vor wenigen Jahren der häufigste Subtyp der Bronchialkarzinome. Dessen Anteil hat in den vergangenen Jahren abgenommen, sodass heute Adenokarzinome an erster Stelle der Häufigkeit stehen(8,33). Die plattenepitheliale Neoplasie entsteht auf dem Boden einer Plattenepithelmeta- bzw. Dysplasie und wächst meist zunächst langsam ins Bronchiallumen. Sekundär erfolgt Wachstum ins Parenchym der Lunge. Relativ früh werden die unmittelbar benachbarten Lymphknoten befallen (8,11).

Die unterschiedlichen Differenzierungsgrade reichen von Grad I mit extrazytoplasmatischen Verhornungen, bis zum niedrig differenzierten Grad III mit ausgeprägten pseudozystischen Veränderungen und ausgedehnten Nekrosen (8,11). Eine detaillierte Erforschung der Feinstruktur des Plattenepithelkarzinoms der Lunge könnte in Zukunft zu einer noch genaueren Subklassifizierung führen (34).

Klinisch rufen Plattenepithelkarzinome gelegentlich paraneoplastische Syndrome hervor (11,35).

Plattenepithelkarzinome treten bevorzugt bei Männern mit chronischem Nikotinabus auf und befallen eher die zentralen Abschnitte des Tracheobronchialbaums (36).

### **1.3.1.2 Adenokarzinom**

Adenokarzinome stellen in den Industrienationen mit ca. 42% den häufigsten Subtyp der Bronchialkarzinome dar (8). Aufgrund einer Vielzahl an genetischen Variationen können sie nicht als eigene Einheit erfasst werden, weshalb sie von der WHO in „dominant azinäre, papilläre, mikropapilläre und solide Formen“, und die „schleimbildenden Adenokarzinome und einige Sonderformen“ unterteilt werden (8).

Ähnlich den Plattenepithelkarzinomen, entstehen Adenokarzinome ebenfalls aus Vorläuferstufen. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom haben diese ihren Ursprung meist in der Lungenperipherie, in den Bronchiolen und Alveolen (8,11,36). Die bekannteste Vorstufe der Adenokarzinome, ist das In-situ Adenokarzinom der Peripherie, welches früher als bronchioloalveoläres Karzinom bezeichnet wurde und seinen Ursprung aus den Typ 2 Pneumozyten nimmt (36). Dieses kleidet zunächst die peripher gelegenen pulmonalen Strukturen „tapetenartig“ aus und infiltrierte bei Fortschreiten der Tumorprogression die Umgebung (8,36).

Das Adenokarzinom metastasiert frühzeitig und vorwiegend hämatogen. Es betrifft vorwiegend Raucher und ist bei Frauen häufiger als bei Männern (8). Sehr selten treten Adenokarzinome bei Nichtrauchern auf. Karzinome von Rauchern bzw. Nichtrauchern weisen jedoch deutliche genetische Unterschiede auf, zudem handelt es sich bei Rauchern meist um niedrig, bei Nichtrauchern dagegen um hoch differenzierte Adenokarzinome (8,38).

### **1.3.1.3 Andere nicht kleinzellige Bronchialkarzinome**

Neben den Adeno- und den Plattenepithelkarzinomen existiert eine Vielzahl von anderen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen, welche sich aus Zellentartungskombinationen der unterschiedlichen Gewebsstrukturen zusammensetzen (8). In den kommenden Abschnitten wird auf die klinisch relevantesten Subtypen unter ihnen eingegangen.

### **1.3.1.3.1 Großzelliges Bronchialkarzinom**

Bei den großzelligen Karzinomen handelt es sich um epitheliale Neoplasien, die keine plattenepitheliale, kleinzellige oder drüsige Komponente besitzen und sich histologisch vor allem durch heterogen entartete Zellen mit großen Zellkernen auszeichnen (8,39).

Das großzellige Bronchialkarzinom und seine Subtypen umfassen ungefähr 10% aller Bronchialkarzinome. Es betrifft häufiger Männer als Frauen (8,11).

Großzellige Bronchialkarzinome tendieren wie das Adenokarzinom zur hämatogenen Metastasierung und werden meist nach demselben Therapieschema behandelt (12).

### **1.3.1.3.2 Neuroendokrine Lungentumore**

Die Neuroendokrinen Tumore der Lunge umfassen klein- und großzellige neuroendokrine Neoplasien und Karzinoide. Bei ersteren handelt es sich um hochmaligne Tumore, die dem „kleinzelligen Bronchuskarzinom“ (SCLC) zugerechnet werden (s. unten). Karzinoide sind dagegen meist langsam wachsende Tumore mit sehr geringem (Differenzierungsgrad G1) bzw. geringem (Differenzierungsgrad G2) Potential zur Metastasierung. Mitunter verursachen sie paraneoplastische Syndrome durch Produktion endokrin wirkender Substanzen (8,11,40).

Karzinoide der Lunge kommen sehr selten vor, stellen ca. 2% aller Bronchialkarzinome dar und betreffen beide Geschlechter in gleicher Häufigkeit (11).

### **1.3.1.3.3 Sarkomatoide Karzinome**

Die Sarkomatoiden Karzinome sind selten und wurden von der WHO im Jahr 2004 als „Karzinome mit mesenchymalem Bestandteil, welche ein spindel-, oder großzelliges Erscheinungsmuster aufweisen“, klassifiziert (8,41).

Bei diesen Tumoren, zu welchen z.B. das pleomorphe Karzinom oder das Lungenblastom zählen, handelt es sich um äußerst aggressive und schnell

metastasierende Neoplasien, die eine sehr schlechte Prognose aufweisen. Die Tumoren entstehen vor allem bei Rauchern. (8,41).

### **1.3.2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom - SCLC**

Kleinzellige Bronchialkarzinome entstehen typischerweise durch den chronischen Konsum von Zigaretten und machen mit ca. 20-25% knapp ein Viertel aller Bronchialkarzinome aus (36).

Neben dem hohen Malignitätsgrad mit früher Metastasierung, sind beim kleinzelligen Bronchialkarzinom paraneoplastische Syndrome häufig, da es sich bei den Tumorzellen um Zellen neuroendokriner Herkunft handelt, welche hormonähnliche Stoffe produzieren bzw. ausschütten können (36,42).

Histologisch zeigen sich beim Kleinzelligen Karzinom (wegen der „Haferkorn“-ähnlichen Struktur der Zellen vieler Tumoren oft als Oatcell-Karzinom bezeichnet) kleine Tumorzellkerne welche von einem nur gering größeren Zytoplasma ummantelt sind (36). Trotz der Chromatinkompaktheit der Zellkerne finden gehäuft Mitosen statt.

In ca. 15% aller Kleinzelligen Bronchialkarzinome findet sich zusätzlich ein Plattenepithelkarzinomanteil, weshalb man in diesen Fällen auch von Gemischten kleinzelligen Karzinomen spricht (36).

Topographisch entstehen kleinzellige Karzinome meist im zentralen Bronchialsystem. Die Stadieneinteilung erfolgt in „limited“ und „extensive disease“, je nachdem ob die Erkrankung noch auf einen Hemithorax beschränkt, oder bereits darüber hinaus fortgeschritten ist. (36).

Bis auf mögliche paraneoplastische Symptome bleiben die Patienten lange asymptomatisch. Zum Diagnosezeitpunkt weisen 30% der Fälle eine Fernmetastasierung auf (36).

Auch bei gutem Ansprechen einer Chemotherapie ist die Rezidivrate sehr hoch, weshalb es sich bei Kleinzelligen Bronchialkarzinomen um den prognostisch ungünstigsten Subtyp handelt (12,43).

## 1.4 Klassifikation des Bronchialkarzinoms

Die Tumorklassifizierung in Stadien dient der Prognoseerstellung und der Therapieplanung. Die IASLC (International association for the study of lung cancer), das AJCC (American joint committee on cancer) und die UICC (Union internationale contre le cancer) haben Klassifikationskriterien erarbeitet und so das gültige TNM System erstellt, das entsprechend den jeweils neuesten Erkenntnissen laufend adaptiert wird (44).

### 1.4.1 Das TNM bzw. UICC System und die klinische Perspektive

Das Grading des Tumors ist definiert durch den Differenzierungsgrad der Tumorzellen, der mit steigendem malignem Potential abnimmt. Die Parameter Unregelmäßigkeit der Zellkerne, Anzahl an Mitosen und Grad der Atypie ergeben das Grading. Die Einteilung der Grade erfolgt in eins bis vier, wobei eins dem höchsten Differenzierungsgrad entspricht (8).

Die Stadieneinteilung der Bronchialkarzinome erfolgt gemäß der Kriterien des TNM Systems und wird seit 2012 von der IASLC bzw. AJCC folgendermaßen eingeteilt (44,45).

Tumor (T)		
<b>TX</b>		Eine Aussage bezüglich Primärtumor ist nicht möglich
<b>T0</b>		Kein Beweis eines Primärtumors
<b>Tis</b>		Intraepitheliale Neoplasie
<b>T1</b>	T1a: ≤ 2 cm	Die Tumorgöße beträgt max. 3 cm Keine Infiltration der Pleura

	T1b: 2-3 cm	viszeralis bronchoskopisch liegt keine Infiltration der Stammbronchien vor
<b>T2</b>	T2a: 3-5 cm T2b: 5-7 cm	Die Tumorgöße liegt zwischen 3 – 7 cm Invasion von Pleura viszeralis Invasion des Stammbronchus bzw. bis 2 cm an die Hauptkarina reichend Atelektase/obstruktive Pneumonie eines Segments
<b>T3</b>	T3: > 7 cm	Tumorgöße über 7 cm oder direkte Invasion von Pleura parietalis, Thoraxwand (inclusive Sulcus superior), Diaphragma, N. phrenicus, Pleura mediastinalis, Perikard, Hauptbronchus bis zur Hauptkarina ohne dessen Involivierung, Atelektase/obstruktive Pneumonie eines Segments
<b>T4</b>	Jede Größe	Tumore jeder Größe mit Invasion von Mediastinum, Herz, großen Gefäße, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina, Metastase in einem anderen ipsilateralen Segment

***Tabelle 1: TNM System - T-Stadium; Entnommen aus (45)***

Regionäre Lymphknoten (N)	
<b>NX</b>	Keine Aussage über regionäre Lymphknoten möglich
<b>N0</b>	Keine Metastasierung der regionären Lymphknoten
<b>N1</b>	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/ oder ipsilateralen hilären Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
<b>N3</b>	Metastasen in kontralateralen mediastinalen und hilären Lymphknoten oder ipsi- oder kontralaterale Skalenus Lymphknoten oder supraklavikuläre Lymphknoten

*Tabelle 2: TNM System - N-Stadium; Entnommen aus (45)*

Fernmetastasierung (M)	
<b>MX</b>	Keine Aussage über Fernmetastasierung möglich
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasierung
<b>M1</b>	<p>M1a Lungenmetastasen in einem kontralateralen Lappen; Tumor mit Pleura- oder Perikarderguss; Pleuraknoten</p> <hr/> <p>M1b Fernmetastasen</p>

*Tabelle 3: TNM System - M-Stadium; Entnommen aus (45)*

Diese momentan gültige TNM Klassifikation der Bronchialkarzinome fließt in der von der UICC entwickelten Stadieneinteilung ein, woraus sich Prognose und Art der Therapie ermitteln lassen (44).

UICC - Stadium	T	N	M
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium 1A</b>	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
<b>Stadium 1B</b>	T2a	N0	M0
<b>Stadium 2A</b>	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
<b>Stadium 2B</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium 3A</b>	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
<b>Stadium 3B</b>	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
<b>Stadium 4</b>	Jedes T	Jedes N	M1a
			M1b

***Tabelle 4: UICC – Klassifikation; Entnommen aus (45)***

## 1.5 Prognose des Bronchialkarzinoms

Die Prognose des Bronchialkarzinoms hängt grundsätzlich vom histologischen Typ bzw. vom Stadium des Tumors ab. Nicht-Kleinzellige bzw. Kleinzellige Karzinome haben völlig unterschiedliche 5-Jahres-Überlebensraten (46).

### 1.5.1 Prognose NSCLC

Prinzipiell sind NSCLC aufgrund der im Vergleich mit SCLC langsameren Progredienz und der späten Fernmetastasierung im allgemeinen prognostisch günstiger als SCLC's. (8,47).

Nach optimaler, stadiengerechter Therapie eines NSCLC ist mit folgenden 5-Jahres-Überlebensraten zu rechnen (s. Tabelle 5) (46–48).

UICC Stadium	5-Jahre-Überlebensrate	5-Jahre-Überlebensrate nach adäquater Tumortherapie
Stadium 1A	61%	Bis zu 75%
Stadium 1B	38%	ca. 57%
Stadium 2A	36%	ca. 55%
Stadium 2B	23%	ca. 39%
Stadium 3A	13%	ca. 30-35%
Stadium 3B	5%	-
Stadium 4	< 1%	-

*Tabelle 5: Prognose für NSCLC; Modifiziert nach (47)*

Patienten die reseziert werden konnten, überleben die 5 Jahres Grenze in ca. 30-80% der Fälle. Inoperable NSCLC weisen dagegen eine schlechte Langzeitüberleben Prognose mit ca. 18% 5-Jahres Überleben auf (46).

## 1.5.2 Therapie des NSCLC

Je nach Tumorstadium kommt ein interdisziplinär erstelltes Therapiekonzept zum Einsatz, welches operative, chemotherapeutische, und radiotherapeutische Komponenten beinhalten kann. (47). Nur im Frühstadium stellt die Resektion in Kombination mit Polychemotherapie die Therapie der ersten Wahl dar. Chemotherapie, Radiochemotherapie bzw. anderweitige palliative Maßnahmen werden im fortgeschrittenen Tumorstadium eingesetzt (47).

### 1.5.2.1 Operation

Die chirurgische Behandlung von Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen, spielt vor allem in den Stadien 1A, 1B, 2A, 2B und teilweise auch in 3A eine wesentliche Rolle, da sie die therapeutische Grundlage für ein langfristiges Überleben ist (49). Von enormer Wichtigkeit ist dabei die Entfernung des Tumorgewebes im Gesunden (R0 Situation). (49).

Zur Resektion des Bronchuskarzinoms werden folgende Verfahren angewendet.

- Segmentresektion: Es erfolgt die Entfernung des tumorbefallenen, anatomischen Lungensegments. Dieses Operationsverfahren ist technisch nur im sehr frühen Stadium (1A, 1B) möglich, und wird bei Patienten angewendet, deren Lungenfunktion stark eingeschränkt ist, sodass kein ausgedehnter Parenchymverlust tolerabel wäre (50,51). Der Nachteil besteht in der erhöhten Rezidivrate im Vergleich mit anderen Operationsverfahren, weshalb sich die Patienten engmaschigen Tumornachsorgekontrollen inklusiver regelmäßiger CT- Kontrollen unterziehen müssen (49,50).
- Lobektomie: Die Entfernung des Lungenlappens stellt die Standard Methode der Resektion bei NSCLC dar. Der Eingriff kann offen über eine Thorakotomie oder minimalinvasiv mittels VATS (Video-assisted

Thoracoscopic Surgery) erfolgen. Bei Tumorausdehnung auf einen benachbarten Lappen, wird eine Bilobektomie durchgeführt (50,52).

- Pneumonektomie: Bei der Pneumonektomie wird ein Lungenflügel reseziert. Dieses Verfahren wird vor allem bei sehr zentraler Lokalisation bzw. bei großen Tumoren angewandt, die alle Lappen eines Flügels tief infiltrieren. Die Lungenfunktion ist postoperativ deutlich eingeschränkt, weshalb diese Art der Resektion wenn möglich durch operationstechnische Varianten umgangen wird (s.unten) (50,52).
- Manschettenresektion (Sleeve- Resection): Bei Tumorbefall der zentralen Bronchien oder der Pulmonalarterie, wird der tumorbefallene veränderte Abschnitt gemeinsam mit einem Lungenlappen reseziert. Danach erfolgt die End-zu-End Anastomose von Bronchus und/oder Gefäß. Durch dieses Verfahren kann in vielen Fällen eine Pneumonektomie verhindert werden. (51,52).

### **1.5.2.2 Chemotherapie**

Chemotherapeutika kommen heute mit Ausnahme von Stadium 1A in allen Tumorstadien zum Einsatz und sind maßgeblich am Langzeitüberleben der Patienten beteiligt.

Zur Behandlung der NSCLC werden Chemotherapeutika im Stadium 1B bis 2B adjuvant verabreicht. Verwendet werden Platine in Kombination mit Gemcitabin, Vinorelbin oder Etoposid. Erhöhungen der postresektiven Überlebensrate um bis zu 15% wurden berichtet (49,53,54).

Ab Stadium 3 erfolgt die Gabe von Chemotherapeutika unter palliativem Gesichtspunkt, wobei ab diesem Zeitpunkt aufgrund der Komplexität und der Vielfalt des Tumorstadiums kein einheitliches Konzept zur Verabreichung von Chemotherapeutika mehr existiert (49,53).

Neben herkömmlichen Kombinationen bzw. Monopräparaten können in der modernen palliativen Therapie der NSCLC, zusätzlich Gefinitib, Erlotinib und Bevacizumab verabreicht werden. Bei Gefinitib bzw. Erlotinib handelt es sich um selektive Inhibitoren der Tyrosinkinase des EGFR Rezeptors, wodurch in ca. 40%

der Fälle eine Stabilisierung der Erkrankung erzielt wird (47,55).

Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper, der die Angiogenese durch Bindung am VEGF Rezeptor verhindert, kann mit einem platinhaltigem Chemotherapeutikum oder mit Erlotinib kombiniert werden (47,56).

### 1.5.2.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird im Stadium 1 bzw. 2 kurativ und in den höheren Stadien palliativ zur Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt (49,53).

In den fortgeschrittenen Stadien erfolgt eine Bestrahlung häufig in Kombination mit Chemotherapeutika, wodurch die tumorbedingte Symptomatik noch effizienter behandelt werden kann.

Insbesondere wird strahlentherapeutisch auch bei Skelett und Hirnmetastasen interveniert (49).

Tabelle 6 zeigt einen Überblick über die stadienadäquate Therapie des NSCLC.

UICC	Resektion	Chemotherapie, Biologicals	Bestrahlung
Stadium 1A	+	-	-
Stadium 1B	+	+	-
Stadium 2A	+	+	-
Stadium 3A	+	+	+
Stadium 3B	-	+	+
Stadium 4	-	+	+

*Tabelle 6: Stadienabhängiges Therapieschema*

### 1.5.3 Prognose der SCLC

Bei den Kleinzelligen Bronchialkarzinomen handelt es sich um hoch maligne Neoplasien, welche innerhalb kürzester Zeit ein sehr hohes Fernmetastasierungspotential aufweisen und trotz Ausschöpfung aller Therapiemaßnahmen häufig rezidivieren (47,49,57).

Prognostisch gesehen, sind kleinzellige Bronchialkarzinome unabhängig vom Tumorstadium immer als ungünstiger zu sehen als Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome. Die Stadieneinteilung unterscheidet „limited“ (beschränkt sich auf eine Hälfte des Thorax) bzw. „extensive disease“ (Befall des gesamten Thorax bzw. Befall über einen Hemitorax hinaus sowie Fernmetastasierung) (47,49).

Das Langzeitüberleben bei limitiertem Tumorstadium beträgt nach optimaler Therapie ca. 30-40%, wobei die Prognose in diesem Stadium bereits so schlecht ist, dass die Betroffenen ohne Ausschöpfung der therapeutischen Möglichkeiten, bereits nach ca. 12 Wochen versterben würden (49). Personen, welche sich im „extensive disease“ Stadium befinden, weisen eine noch schlechtere Prognose auf und so versterben diese, trotz Therapie nach ca. 9 Monaten, wobei weniger als 2% die 5-Jahres Grenze überleben (49,51).

Tabelle 7 zeigt die 5- Jahresüberlebensrate von SCLC nach adäquater Therapiebehandlung an (51).

UICC	Überleben nach 5 Jahren
Stadium 1	50-64%
Stadium 2	35-42%
Stadium 3A	10-21%
Stadium 3B	
Stadium 4	< 2%

*Tabelle 7: Prognose für SCLC; Modifiziert nach (51)*

### 1.5.4 Therapie SCLC

Anders als bei den Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen steht die Chemotherapie im Mittelpunkt des Behandlungsregimes des SCLC, wobei im Stadium „limited disease“ ein kurativer bzw. im Stadium „extensive disease“ ein palliativer Therapieansatz besteht (53,58).

Bei der Chemotherapie handelt es sich meist um Kombinationsschemata aus Etoposid, Cisplatin und Carboplatin. Diese Substanzen dienen sowohl der Initialtherapie im kurativen oder palliativen Setting, oder werden als second-Line Therapie zur Behandlung des SCLC herangezogen (53,59).

Parallel zur Chemotherapie, welche eine Ansprechrate zwischen 50 und 80% erwarten lässt, erfolgt eine Bestrahlung des Thorax, wodurch eine zusätzliche Erhöhung der Überlebensrate erzielt werden kann (53,60).

Aufgrund der häufigen Hirnmetastasierung bei SCLC erfolgt die prophylaktische bzw. gegebenenfalls therapeutische Ganzhirnbestrahlung. (49).

Die chirurgische Behandlung des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms erfolgt nur im Stadium „very limited disease“ (T1/N0/M0). Auch diese Patienten benötigen eine neo-adjuvante bzw. adjuvante Chemotherapie (47,61).

## 2 Material und Methoden

In dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 576 Patienten, welche innerhalb des Untersuchungszeitraums (1991 – 2012) wegen eines Bronchialkarzinoms an der Klinischen Abteilung Thorax- und Hyperbare Chirurgie behandelt worden waren, retrospektiv auf mikrovaskulären Gefäßeinbruch (V1 – Situation) und dessen Bezug auf weitere Parameter und Überleben analysiert.

Alle 576 Patienten waren reseziert worden. Die Geschlechterverteilung betrug 200 (34,7%) weiblich, zu 376 (65,3%) männlich.

Das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren (34 – 87 Jahre).

Die Resektate von 434 Patienten wiesen (V0) keinen Gefäßeinbruch auf. In 141 Fällen konnte dagegen ein mikrovaskulärer Gefäßeinbruch (V1) nachgewiesen werden.

Vor Beginn der Datenerhebung wurde das Votum der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz eingeholt (Nr. 24-361 ex 11/12 vom 2.7.2012).

Die klinischen Informationen, Voruntersuchungen, Operationen, postoperative Therapie und Follow-Up Untersuchungen wurden anhand der elektronischen Patientendatenbank MEDOCS® eruiert.

Statistik:

Folgende Parameter wurden in einer Excel Tabelle eingetragen und durch SPSS® statistisch ausgewertet.

### 1. Patientenbezogene Daten:

- Name
- Alter
- Geschlecht
- Größe in cm
- Gewicht in kg

2. Präoperative Messwerte:

- FeV1
- VO2 max.

3. Risikofaktoren:

- KHK
- PAVK
- Nikotinanamnese
- Allergien

4. Operationszeitpunkt

5. Operationstechnik:

- Minimal resection
- Lobektomie
- Sleeve resection
- Sleeve Vascular
- Pneumonektomie
- IORT
- Radikale Lymphadenektomie

6. Tumorentität bzw. Tumorstadium:

- Plattenepithelkarzinom
- Adenokarzinom
- Karzinoid
- Pleomorphes Karzinom
- Andere Nichtkleinzellige Karzinome
- pT- Stadium
- pN – Stadium
- G - Stadium
- M - Stadium
- R – Stadium
- V – Stadium (mikroskopischer Tumorbefall von Blutgefäßen)

- L – Stadium (mikroskopischer Tumorbefall von Lymphgefäßen)

7. Follow Up – Verlaufsdaten:

- Perioperativer Exitus
- Entlassungsdatum
- Postoperative Therapie (PCT, RTX oder beides)
- Rezidiv bzw. Zeitpunkt des Rezidivs
- Art des Rezidivs (lokoregionär, distant)
- Therapie des Rezidivs
- Datum der letzten Kontrolluntersuchung
- Überlebenszeit

Zur Überprüfung gepaarter Werte wurde der Chi-Quadrat-Test, in Form von Kreuztabellen angewandt.

Zur Berechnung der Überlebenszeiten wurde das Schätzverfahren nach Kaplan-Meier angewendet, wobei zensierte Überlebenszeiten miteinbezogen wurden. Zur Überprüfung der Überlebenszeitspanne der beiden Gruppen in Bezug auf prognostische Tumorparameter, wurden mögliche statistische Zusammenhänge mittels Log-Rank-Tests ermittelt.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von  $<0,05$  angenommen.

### 3 Ergebnisse

Im ersten Teil der statistischen Auswertung wurde analysiert, inwiefern ein Zusammenhang zwischen einer tumorösen Gefäßinvasion und den wesentlichen prognostischen Tumorparametern besteht.

Hierfür wurden folgende Parameter herangezogen:

- Tumorentität (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, Karzinoid, Pleomorphes Karzinom, Andere Nichtkleinzellige Karzinome)
- TNM Stadium (pT, pN, M)
- I – Stadium
- R – Stadium
- G – Stadium

Im zweiten Teil der Endauswertung wurde untersucht, welchen Einfluss die Gefäßinvasion auf das Überleben hatte. Die Überlebenszeitspanne galt dabei ab dem Operationszeitpunkt. Zunächst erfolgte die Auswertung der allgemeinen Überlebenszeit der V0 bzw. der V1 Population, wobei diese hinsichtlich der Überlebenszeit im weiteren Verlauf in Bezug auf Tumorentität, TNM–Stadium inklusive R-Stadium und Tumorgrading analysiert wurden.

### 3.1.1 V1 - Situation in Plattenepithelkarzinomen

Von insgesamt 169/575 Fällen wiesen (29,4%) ein Plattenepithelkarzinom auf. Davon fanden sich bei 53 (31,4%) Resektaten eine V1 Situation, in 116 Fällen (68,6%) hingegen kein Gefäßeinbruch .

Kreuztabelle – V0, V1 / Plattenepithelkarzinom					
			Plattenepca		Gesamt
			0	1	
<b>vStadium</b>	V0	Anzahl	318	116	434
		% innerhalb von vStadium	73,3%	26,7%	100,0%
		% innerhalb von Plattenepca	78,3%	68,6%	75,5%
	V1	Anzahl	88	53	141
		% innerhalb von vStadium	62,4%	37,6%	100,0%
		% innerhalb von Plattenepca	21,7%	31,4%	24,5%
<b>Gesamt</b>	Anzahl		406	169	575
	% innerhalb von vStadium		70,6%	29,4%	100,0%
	% innerhalb von Plattenepca		100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 8: V1 in Plattenepithelkarzinomen**

Aufgrund der ermittelten Daten,  $p=0,014$ , kann davon ausgegangen werden, dass Plattenepithelkarzinome zum Einbruch ins Gefäßsystem neigten.

### 3.1.2 V1 - Situation in Adenokarzinomen

Im untersuchten Kollektiv fanden sich 249 Adenokarzinome, die mit einer Häufigkeit von 43,3% die häufigste Tumorsubtype darstellten.

Davon war in 209 Fällen (83,9%) das Gefäßsystem tumorfrei, in 40 Fällen (16,1%) fand sich dagegen eine Gefäßinvasion.

Kreuztabelle – V0, V1 / Adenokarzinom					
		Adenoca		Gesamt	
		0	1		
<b>vStadium</b>	V0	Anzahl	225	209	434
		% innerhalb von vStadium	51,8%	48,2%	100,0%
		% innerhalb von Adenoca	69,0%	83,9%	75,5%
	V1	Anzahl	101	40	141
		% innerhalb von vStadium	71,6%	28,4%	100,0%
		% innerhalb von Adenoca	31,0%	16,1%	24,5%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	326	249	575	
	% innerhalb von vStadium	56,7%	43,3%	100,0%	
	% innerhalb von Adenoca	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabelle 9: V1 in Adenokarzinomen**

Mit einem resultierenden p-Wert von <0,001 findet sich eine statistische Signifikanz, weshalb Adenokarzinome ebenfalls zur Gefäßinvasion neigten.

### 3.1.3 V1 – Situation in Karzinoiden

In 38 Fällen (6,6%) wurde ein Karzinoid festgestellt, wobei nur bei 8 (6,6%) Resektaten mikrovaskulärer Tumoreinbruch vorhanden war.

Kreuztabelle – V0, V1 / Karzinoide					
		Carcinoid		Gesamt	
		0	1		
<b>vStadium</b>	V0	Anzahl	404	30	434
		% innerhalb von vStadium	93,1%	6,9%	100,0%
		% innerhalb von Carcinoid	75,2%	78,9%	75,5%
	V1	Anzahl	133	8	141
		% innerhalb von vStadium	94,3%	5,7%	100,0%
		% innerhalb von Carcinoid	24,8%	21,1%	24,5%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	537	38	575	
	% innerhalb von vStadium	93,4%	6,6%	100,0%	
	% innerhalb von Carcinoid	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabelle 10: V1 in Karzinoiden**

Mit einem p-Wert von 0,608 fand sich bei dieser Fragestellung keine statistische Signifikanz, weshalb Karzinoide in dieser Studie selten einen Gefäßeinbruch auslösten.

### 3.1.4 V1 – Situation in pleomorphen Karzinomen

Beim Pleomorphen Karzinom handelt es sich um ein selten diagnostiziertes Bronchialkarzinom, welches in dieser Studie bei lediglich 21 Patienten (3,7%) diagnostiziert wurde. Allerdings zeigte sich in fast der Hälfte dieser Fälle (N=10; 47,6%) ein Gefäßeinbruch.

Kreuztabelle – V0, V1 / Pleomorphes Karzinom					
		PleomorphesCa		Gesamt	
		0	1		
<b>vStadium</b>	V0	Anzahl	423	11	434
		% innerhalb von vStadium	97,5%	2,5%	100,0%
		% innerhalb von PleomorphesCa	76,4%	52,4%	75,5%
	V1	Anzahl	131	10	141
		% innerhalb von vStadium	92,9%	7,1%	100,0%
		% innerhalb von PleomorphesCa	23,6%	47,6%	24,5%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	554	21	575	
	% innerhalb von vStadium	96,3%	3,7%	100,0%	
	% innerhalb von PleomorphesCa	100,0%	100,0%	100,0%	

***Tabelle 11: V1 in pleomorphen Karzinomen***

Der ermittelte p-Wert betrug 0,012, womit beim pleomorphen Karzinom eine erhöhte Inzidenz von mikrovaskulärer Invasion belegt ist.

### 3.1.5 V1 – Situation in anderen Nichtkleinzellern

Im Kollektiv fanden sich darüber hinaus weitere 100 (17,4%) Fälle anderer nichtkleinzelliger Karzinomsubtypen. Mikrovaskuläre Einbrüche wurden bei 30 (30%) der betroffenen Patienten festgestellt. Mit einem p-Wert von 0,162 war das Resultat in diesem Zusammenhang statistisch nicht signifikant.

Kreuztabelle – V0, V1 / Nichtkleinzeller					
		AndereNichtkleinzeller		Gesamt	
		0	1		
<b>vStadium</b>	V0	Anzahl	364	70	434
		% innerhalb von vStadium	83,9%	16,1%	100,0%
		% innerhalb von AndereNichtkleinzeller	76,6%	70,0%	75,5%
	V1	Anzahl	111	30	141
		% innerhalb von vStadium	78,7%	21,3%	100,0%
		% innerhalb von AndereNichtkleinzeller	23,4%	30,0%	24,5%
<b>Gesamt</b>	Anzahl		475	100	575
	% innerhalb von vStadium		82,6%	17,4%	100,0%
	% innerhalb von AndereNichtkleinzeller		100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 12: V1 in anderen NSCLC**

### 3.1.6 V1 im Zusammenhang mit der TumorgroÙe

Dieser Teil der Auswertung befasst sich mit der Fragestellung ob sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen TumorgroÙe und einer GefäÙinvasion finden lässt.

Von den 141 Patienten mit nachgewiesenem mikrovaskulärem Einbruch befanden sich 477 (83,1%) im T1, 94 (16,4%) im T2 und 2 (0,3%) im T3-Stadium. Betrachtet man die 94 Patienten im T2–Stadium, fällt auf dass 93 (98,9%) von ihnen einen GefäÙeinbruch aufweisen.

Auch die Resektate der 2 Patienten im T3-Stadium zeigten einen GefäÙeinbruch. Von den 477 Patienten im T1–Stadium, hatte der Großteil,- 431 Personen (90,4%) keinen GefäÙeinbruch. Lediglich 46 Fälle (9,6%) waren von einem GefäÙeinbruch betroffen.

Der ermittelte p-Wert im Zusammenhang der TumorgroÙe mit einer GefäÙinvasion war mit  $p < 0,001$  statistisch hoch signifikant. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei größeren, bzw. pleuranahe oder zentral im Bronchialsystem lokalisierten Tumoren häufiger GefäÙinfiltration vorliegt, als bei kleineren, die Pleura nicht erreichenden, weit distal im Bronchialsystem liegenden Läsionen.

Kreuztabelle - V0, V1 / T0, T1, T2, T3							
		pTStadium				Gesamt	
		0	1	2	3		
<b>vStadium</b>	V0	Anzahl	1	431	1	0	433
		% innerhalb von vStadium	0,2%	99,5%	0,2%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von pTStadium	100,0%	90,4%	1,1%	0,0%	75,4%
	V1	Anzahl	0	46	93	2	141
		% innerhalb von vStadium	0,0%	32,6%	66,0%	1,4%	100,0%
		% innerhalb von pTStadium	0,0%	9,6%	98,9%	100,0%	24,6%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	1	477	94	2	574	
	% innerhalb von vStadium	0,2%	83,1%	16,4%	0,3%	100,0%	
	% innerhalb von pTStadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabelle 13: V1 bei TumorgroÙe**

### 3.1.7 V1 im Zusammenhang mit der N – Situation

320 (64,1%) Patienten befanden sich im Stadium N0, 136 (27,3%) im Stadium N1 und 43 (8,6%) im Stadium N2.

Betrachtet man die einzelnen Stadien unabhängig voneinander so ergeben sich folgende Werte.

- Im Stadium N0 fand sich Gefäßinvasion in 67/320 (20,9%) Fällen, 253/320 (79,1%) waren nicht von Gefäßeinbruch betroffen.
- Im Stadium N1 waren 47/136 (34,6%) von einer Gefäßinfiltration betroffen. In 89/136 (65,4%) Fällen war das Gefäßsystem tumorfrei.
- 21/43 (48,8%) Fälle mit N2 Stadium und damit fast die Hälfte der Patienten zeigten Gefäßinfiltration, während 22/43 (51,2%) nicht von Gefäßeinbruch betroffen waren.

Kreuztabelle – V0, V1 / N0, N1, N2						
		pN-Stadium			Gesamt	
		0	1	2		
<b>vStadium</b>	V0	Anzahl	253	89	22	364
		% innerhalb von vStadium	69,5%	24,5%	6,0%	100,0%
		% innerhalb von pNStadium	79,1%	65,4%	51,2%	72,9%
	V1	Anzahl	67	47	21	135
		% innerhalb von vStadium	49,6%	34,8%	15,6%	100,0%
		% innerhalb von pNStadium	20,9%	34,6%	48,8%	27,1%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	320	136	43	499	
	% innerhalb von vStadium	64,1%	27,3%	8,6%	100,0%	
	% innerhalb von pNStadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

***Tabelle 14: V1 bei Lymphknotenbefall***

Mit einem p- Wert von <0,001 war der Zusammenhang zwischen tumorbefallenen Lymphknoten und Gefäßeinbruch statistisch hoch signifikant. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei Befall von Lymphknoten auch mit hoher Wahrscheinlichkeit mit Gefäßeinbruch des Tumors zu rechnen ist.

### 3.1.8 V1 im Zusammenhang mit der I – Situation

Dieser Teil der Arbeit untersucht die Frage eines Zusammenhangs zwischen einer vaskulären Gefäßinvasion (V1) und einer Tumorinfiltration von Lymphgefäßen (L1).

Für diese Fragestellung wurden 136 Patienten analysiert, wovon 119 (87,5%) einen Lymphgefäßeinbruch vorwiesen und 17 (12,5%) frei davon waren. Bei den V0-Fällen (keine Blutgefäßinvasion) fand sich folgende Konstellation:

- Bei 16 Patienten (22,5%) bestand keine Tumorinvasion in den Lymphgefäßen.
- Bei 55 Patienten (77,5%) lag ein Lymphgefäßeinbruch vor.

Bei den V1-Fällen (Blutgefäßinvasion des Tumors) zeigten sich folgende Resultate:

- 1 Patient (1,5%) hatte keinen Tumoreinbruch in den Lymphgefäßen
- 64 (98,5%) Patienten zeigten Einbruch von Tumor in das Lymphgefäßsystem.

Kreuztabelle – V0, V1 / I0, I1					
			I-Stadium		Gesamt
			0	1	
<b>vStadium</b>	V0	Anzahl	16	55	71
		% innerhalb von vStadium	22,5%	77,5%	100,0%
		% innerhalb von IStadium	94,1%	46,2%	52,2%
	V1	Anzahl	1	64	65
		% innerhalb von vStadium	1,5%	98,5%	100,0%
		% innerhalb von IStadium	5,9%	53,8%	47,8%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	17	119	136	
	% innerhalb von vStadium	12,5%	87,5%	100,0%	
	% innerhalb von IStadium	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabelle 15: V1 bei Lymphgefäßinvasion**

Der errechnete p-Wert war mit einem Ergebnis von <0,001 statistisch hoch signifikant. Vaskuläre Gefäßeinbrüche gehen somit häufig mit Lymphgefäßinvasion einher.

### 3.1.9 V1 im Zusammenhang mit Metastasierung im weiteren Verlauf

In 163 Fällen wurden im weiteren Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen diagnostiziert. 119/163 (73%) Patienten hatten im Resektat keinen Gefäßeinbruch aufgewiesen (V0). Tumoreinbruch in das Gefäßsystem (V1) lag in 44/163 Fällen (27%) vor.

- Umgekehrt fanden sich bei den 119 Patienten im V0–Stadium nur in 10 (8,4%) Fernmetastasen, während 109 (91,6%) im Beobachtungszeitraum keine Fernmetastasierung zeigten.

Von den 44 Patienten mit V1-Situation entwickelten 8 (18,2%) im weiteren Verlauf Fernmetastasen. 36 (81,8%) blieben im Beobachtungszeitraum metastasenfrei.

Kreuztabelle – V0, V1 / M0, M1					
		MStadium		Gesamt	
		0	1		
<b>vStadium</b>	V0	Anzahl	109	10	119
		% innerhalb von vStadium	91,6%	8,4%	100,0%
		% innerhalb von MStadium	75,2%	55,6%	73,0%
	V1	Anzahl	36	8	44
		% innerhalb von vStadium	81,8%	18,2%	100,0%
		% innerhalb von MStadium	24,8%	44,4%	27,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	145	18	163	
	% innerhalb von vStadium	89,0%	11,0%	100,0%	
	% innerhalb von MStadium	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabelle 16: V1 bei Metastasierung**

Mit einem ermittelten p-Wert von 0,078 konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Fernmetastasierungswahrscheinlichkeit und V-Stadium gefunden werden.

### 3.1.10 V1 im Zusammenhang mit R-Stadium

Bei 225 Patienten konnte eine Aussage bezüglich eines Residualtumors (R-Stadium) getroffen werden. Um auszuschließen, dass ein chirurgisch bedingter Bias bezüglich Residualtumor und damit für den weiteren Verlauf bestehen könnte, wurde auch in dieser Gruppe die V0- (N=148/65.8%) bzw. V1-Situation (N= 77/34.2%) untersucht.

- Von den 148 Personen, welche keinen Gefäßeinbruch hatten, war postoperativ bei 138 (93,2%) ein Residualtumor ausgeschlossen worden. Bei jeweils 9 Personen (6,1%) und einer weiteren Person (0,7%) konnte ein mikroskopischer bzw. makroskopischer Tumornachweis, postoperativ festgestellt werden.
- Von den 77 Personen bei welchen eine V1 Situation bestätigt wurde, waren 73 (94,8%) postoperativ frei von Tumorgewebe. Bei lediglich 4 Personen (5,2%) war trotz Operation, weiterhin Tumorgewebe an der Resektionsstelle vorhanden.

Kreuztabelle – V0, V1 / R0, R1, R2						
		RStadium			Gesamt	
		0	1	2		
<b>vStadium</b>	V0	Anzahl	138	9	1	148
		% innerhalb von vStadium	93,2%	6,1%	0,7%	100,0%
		% innerhalb von RStadium	65,4%	69,2%	100,0%	65,8%
	V1	Anzahl	73	4	0	77
		% innerhalb von vStadium	94,8%	5,2%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von RStadium	34,6%	30,8%	0,0%	34,2%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	211	13	1	225	
	% innerhalb von vStadium	93,8%	5,8%	0,4%	100,0%	
	% innerhalb von RStadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabelle 17: V1 in Bezug auf R**

Mit einem resultierenden p-Wert von 0,064 konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der V- bzw. der R- Situation gefunden werden.

### 3.1.11 V1 im Zusammenhang mit Grading

Alle 576 Patientendatenfiles konnten einbezogen werden.

- Von den 435 V0-Fällen, befanden sich 74 (17%) mit Differenzierungsgrad Stadium-G1, 159 (36,6%) mit G2 und 202 (46,4%) mit G3.
- Von den 141 V1-Fällen zeigten 7 (5%) den Differenzierungsgrad G1, 45 (31,9%) G2 und 89 (63,1%) G3.

Kreuztabelle – V0, V1 / G1, G2, G3						
			GStadium			Gesamt
			1	2	3	
<b>vStadium</b>	V0	Anzahl	74	159	202	435
		% innerhalb von vStadium	17,0%	36,6%	46,4%	100,0%
		% innerhalb von GStadium	91,4%	77,9%	69,4%	75,5%
	V1	Anzahl	7	45	89	141
		% innerhalb von vStadium	5,0%	31,9%	63,1%	100,0%
		% innerhalb von GStadium	8,6%	22,1%	30,6%	24,5%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	81	204	291	576	
	% innerhalb von vStadium	14,1%	35,4%	50,5%	100,0%	
	% innerhalb von GStadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabelle 18: V1 in Bezug auf G**

Betrachtet man das V1-Kollektiv, so zeigt sich in der Tabelle, dass Patienten deren Tumor den Differenzierungsgrad G2 bzw. G3 aufweist, 95% aller V1 Fälle stellen.

Mit einem p-Wert von <0,001 war dieser Zusammenhang statistisch hoch signifikant. Ein niedriger Differenzierungsgrad geht somit häufig mit einer tumorösen Gefäßinvasion einher.

### 3.2 Überlebenszeit von V0 und V1 Patienten

In diesem Abschnitt der Arbeit wird überprüft ob signifikante Unterschiede in der Überlebensrate von V0 bzw. V1 Patienten bestehen.

Die Überlebenszeit wurde ab dem Zeitpunkt der Operation errechnet. Patienten die nicht am Lungenkarzinom verstarben, wurden als lost to follow-up gewertet. Von 445 Patienten verstarben 180 (40,4%) in Folge der Tumorerkrankung. Die restlichen 265 Fälle (59, 6%) wurden als zensiert gewertet, da keine Daten hinsichtlich des Überlebens bis zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung vorhanden waren.

Bei 136 von 340 Patienten/Patientinnen mit V0-Status (40%) war die Tumorerkrankung als Todesursache bestätigt. 204 Fälle (60%) wurden als zensiert gewertet.

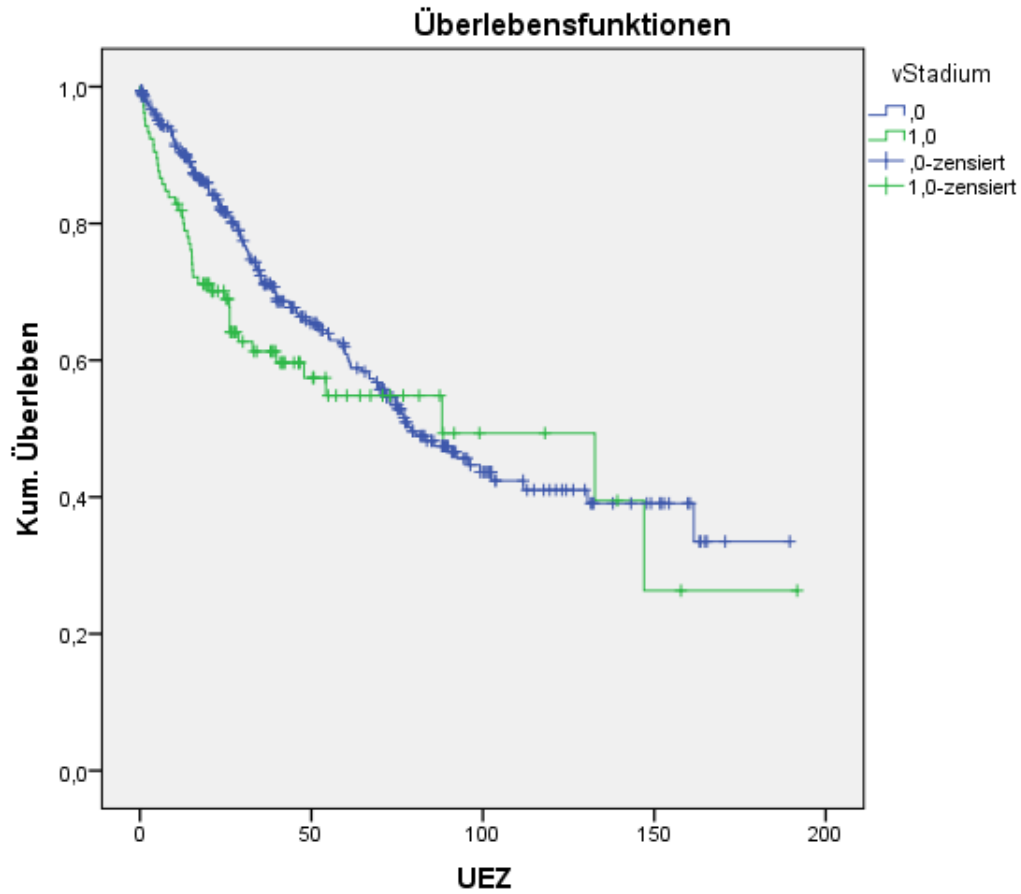
Die mittlere Überlebenszeit der V0 Patienten betrug 102 Monate (8,5 Jahre) wobei der 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert  $\pm 10$  Monate ergab.

Die mediane Überlebenszeit war für dasselbe Patientenkollektiv mit 79 Monaten (6,6 Jahre) deutlich kürzer. Der 95% Konfidenzintervall ergab hinsichtlich des Medians  $\pm 16$  Monate.

Von den 105 Patienten mit V1-Status verstarben 44 (41,9%) infolge der Tumorerkrankung. Bei 61 Patienten (58,1%) waren keine Daten hinsichtlich der Überlebenszeit vorhanden, sie wurden ebenfalls als zensiert gewertet.

Die mittlere Überlebenszeit der V1 Patienten betrug 96 Monate (8 Jahre). Der 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert ergab  $\pm 21$  Monate.

Der mittlere Medianwert der V1 Population ergab eine Überlebenszeit von 88 Monaten (7,3 Jahre).



*Abbildung 3: Überlebenszeit - V0/V1*

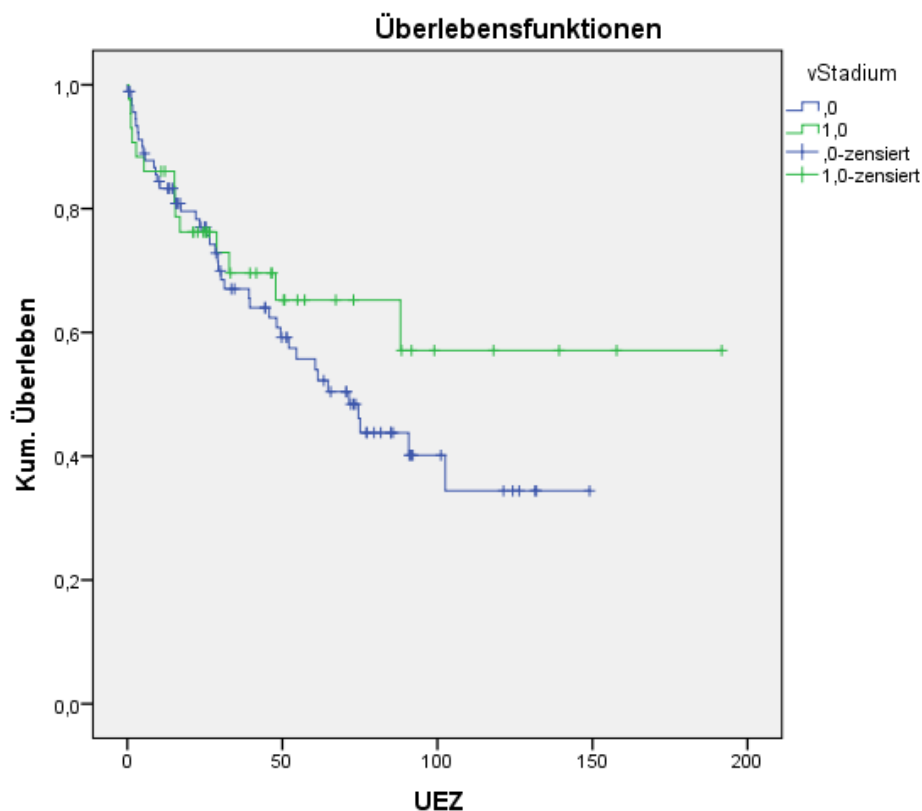
Bei einem p-Wert von 0,093 besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit zwischen Patienten mit V1 und V0.

### 3.2.1 Überlebenszeit (V0/V1) – Plattenepithelkarzinom

Von 135 Patienten, stellte bei 56 Personen (41,5%) das Plattenepithelkarzinom der Lunge die unmittelbare Todesursache dar.

92 Patienten befanden sich in einer V0 Situation, wovon 42 (46%) mittlerweile verstorben sind. Im Mittel überlebte dieses Kollektiv 79 Monate (6,6 Jahre). Der 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts betrug dabei  $\pm 14$  Monate. Die mediane Überlebenszeit ergab bei V0 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom 72 Monate (6 Jahre).

43 Patienten wiesen eine V1 Situation auf. 14 Patienten (32,6%) verstarben infolge der Grunderkrankung. Die mittlere Überlebenszeit bei V1 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom betrug 123 Monate (10,25 Jahre). Der 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts ergab dabei  $\pm 30$  Monate (2,5 Jahre).



*Abbildung 4: Überlebenszeit - Plattenepithelkarzinome*

Der ermittelte p-Wert der beiden Gruppen hinsichtlich der Überlebenszeit, war mit einem Wert von,  $p = 0,323$  statistisch nicht signifikant.

### 3.2.2 Überlebenszeit (V0/V1) – Adenokarzinom

Von 205 Patienten welche an einem Adenokarzinom erkrankt waren, verstarben 80 an der Grunderkrankung (39%).

Von 175 Patienten mit V0-Status verstarben 65 (37,1%) am Tumor. Die mittlere Überlebenszeit betrug 106 Monate (8,8 Jahre). Der 95% Konfidenzintervall lag bei  $\pm 14$  Monaten.

Die mediane Überlebenszeit betrug 80 Monate (6,6 Jahre), wobei der der 95% Konfidenzintervall des Medians bei  $\pm 17$  Monaten lag.

In der Gruppe der Patienten mit V1-Status starben 15 (50%), von 30.

Der Mittelwert der Überlebenszeit lag bei 67 Monaten (5,6 Jahre). Der 95% Konfidenzintervall betrug  $\pm 29$  Monate.

Die mediane Überlebenszeit ergab 54 Monate (4,5 Jahre), wobei der 95% Konfidenzintervall des Medians  $\pm 28$  Monate betrug.

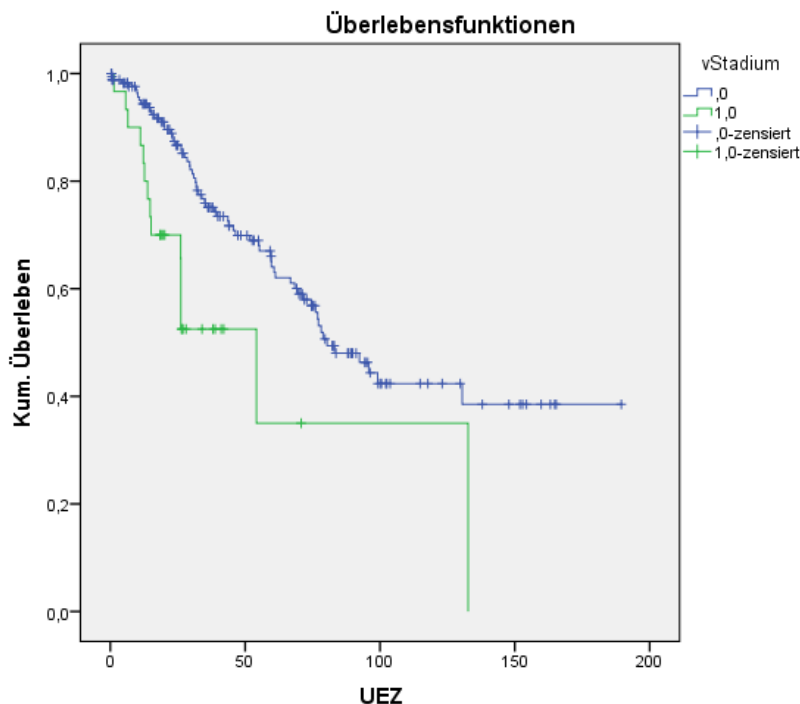


Abbildung 5: Überlebenszeit - Adenokarzinome

Im Vergleich der Überlebenskurven ergab sich ein p-Wert von 0,001 womit das Ergebnis hoch signifikant war. Patienten mit Adenokarzinom der Lunge und V0-Status überlebten länger als Patienten mit Adenokarzinom und V1 Situation.

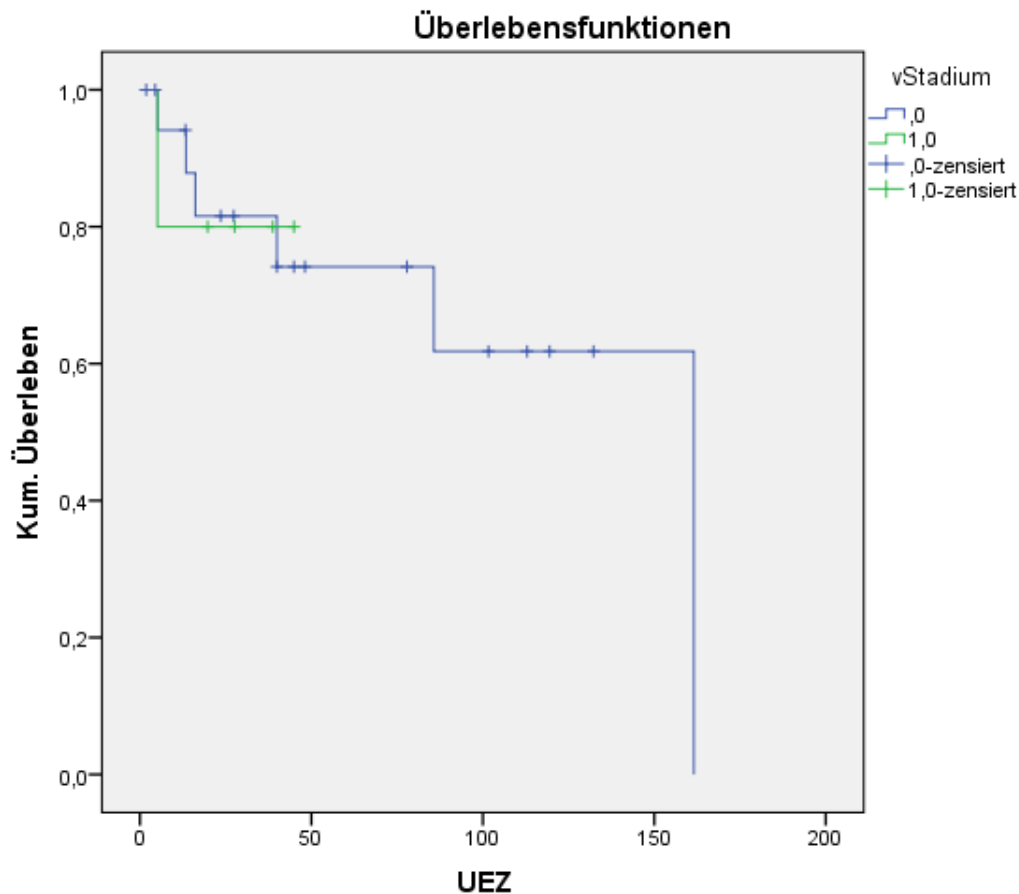
### 3.2.3 Überlebenszeit (V0/V1) – Karzinoid

Von 24 Patienten mit Karzinoid verstarben 7 (19,2%) am Tumor.

Von 19 Patienten mit V0-Status verstarben 6(31,6%) infolge der Grunderkrankung.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 116 Monate (9,7 Jahre). Konfidenzintervall  $\pm 37$  Monate). Der Median für die Überlebenszeit bei Karzinoidpatienten mit V0 Situation ergab 162 Monate (13,5 Jahre).

Von den 5 Patienten mit V1-Situation verstarb einer (20%) am Karzinoid. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit Karzinoid und V1-Status betrug 37 Monate (3,1 Jahre). Der 95% Konfidenzintervall lag bei  $\pm 14$  Monaten.



*Abbildung 6: Überlebenszeit - Karzinoide*

Verglich man beide Gruppen hinsichtlich der Überlebenszeit, resultierte ein p-Wert von 0,94. Damit besteht kein signifikanter Unterschied.

### 3.2.4 Überlebenszeit (V0/V1) – Pleomorphes Karzinom

Bei 9 von 12 Patienten (75%), wurde ein pleomorphes Karzinom als Todesursache festgestellt.

Von 9 Patienten mit V0-Status verstarben 7 Personen (87,8%) am Tumor. Die mittlere Überlebenszeit betrug 35 Monate (2,9 Jahre; 95% Konfidenzintervall:  $\pm 20$  Monate).

Der Median für die Überlebenszeit bei V0 Patienten mit einem pleomorphen Karzinom ergab ebenfalls 35 Monate.

Zwei von 3 Patienten mit V1-Status (66,6%) verstarben innerhalb weniger Monate infolge der Grunderkrankung.

Aufgrund der geringen Fallzahl ist jedoch eine statistische Aussage bezüglich der Überlebenszeit von V0 bzw. V1 Patienten nicht zulässig.

### 3.2.5 Überlebenszeit (V0/V1) – Andere Nichtkleinzeller

Von 71 Patienten die an anderen, seltenen Subtypen von Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen erkrankt waren, verstarben 28 (39,4%) infolge der Grunderkrankung.

Bei 47 Patienten bestand eine V0 Situation. 16 Patienten aus diesem Kollektiv (34%) verstarben am Tumor.

(Mittlere Überlebenszeit: 109 Monate (9 Jahre); 95% Konfidenzintervall:  $\pm 2$  Jahre).

Der Median der Überlebenszeit betrug 112 Monate (9,3 Jahre).

Von den 24 Patienten mit V1-Situation verstarben 12 (50%) infolge der Grunderkrankung.

Die mittlere Überlebenszeit betrug bei diesen Patienten 46 Monate (3,8 Jahre; 95% - Konfidenzintervall des Mittelwerts:  $\pm 14$  Monate).

Der Median für die Überlebenszeit lag bei 40 Monaten (3,3 Jahre).

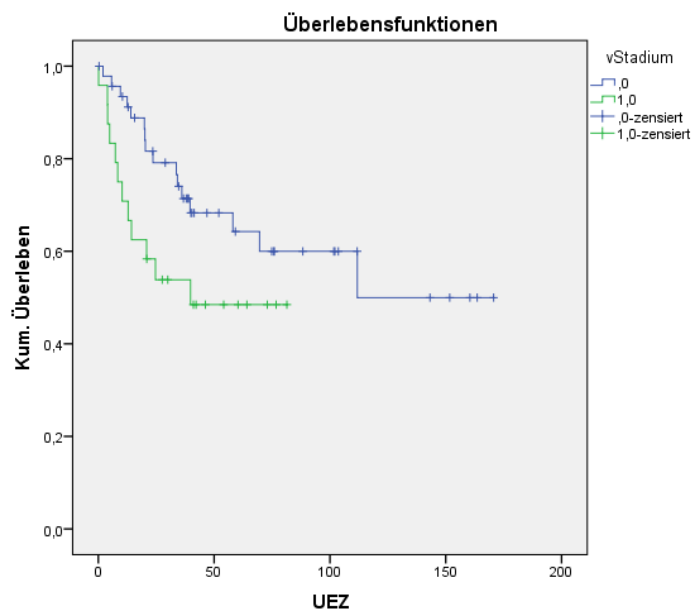


Abbildung 7: Überlebenszeit - Andere NSCLC

Mit einem p – Wert von 0,081 war der Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit statistisch nicht signifikant. Die V0 Patienten in dieser Studie überlebten jedoch tendenziell länger als Patienten mit Gefäßeinbruch.

### 3.2.6 Überlebenszeit (V0/V1) – T-Stadium

Patienten mit unterschiedlichen T-Stadien wurden im Hinblick auf den Einfluss des V0 bzw. V1-Status auf das Überleben untersucht. Aufgrund der geringen Fallzahl von Tumoren im Stadium T2 bzw. T3 konnten nur Patienten mit Stadium T1 evaluiert werden.

371 Patienten hatten einen Tumor im T1 Stadium. Bei 151 (40,7%) war die Tumorerkrankung unmittelbare Todesursache.

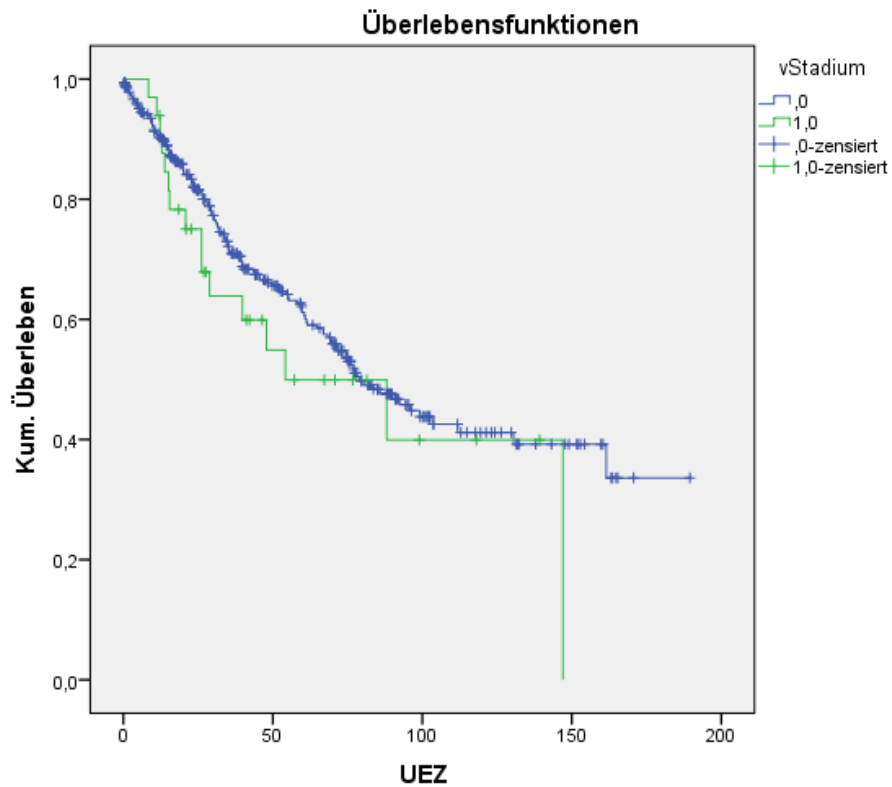
Von 338 Patienten mit V0-Situation verstarben 135 Personen (39,9%) am Tumor. Die mittlere Überlebenszeit betrug 102 Monate (8,5 Jahre; 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert  $\pm 10$  Monate).

Die mediane Überlebenszeit bei V0 Patienten war mit 79 Monaten (6,6 Jahre) weit niedriger (95% Konfidenzintervall für  $\pm 16$  Monate).

Von den 33 Patienten mit V1 Situation verstarben 16 (49,5%) infolge der Grunderkrankung.

Mit einem 95% Konfidenzintervall von  $\pm 2$  Jahren, betrug die mittlere Überlebenszeit 81 Monate (6,75 Jahre).

Der Median für die Überlebenszeit ergab 55 Monate (4,6 Jahre).



*Abbildung 8: UEZ - V0/V1 in Bezug auf T*

Zwischen den Überlebensraten der beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ( $p=0,314$ ).

### 3.2.7 Überlebenszeit (V0/V1) bei Lymphknotenbefall

Die Relevanz von V0 bzw. V1-Status für das Überleben wurde für Patienten mit bzw. ohne Lymphknotenbefall untersucht. Inkludiert wurden Patienten mit N0, N1 und N2 Stadium. Die beiden Patienten mit N3-Situation (beide V1) wurden mangels statistischer Auswertbarkeit nicht evaluiert.

In den drei untersuchten Gruppen (N0, N1, N2) konnten keine statistisch signifikanten Einflüsse der V0 bzw. V1-Situation auf die Überlebenszeit festgestellt werden.

Siehe untenstehende Abbildungen.

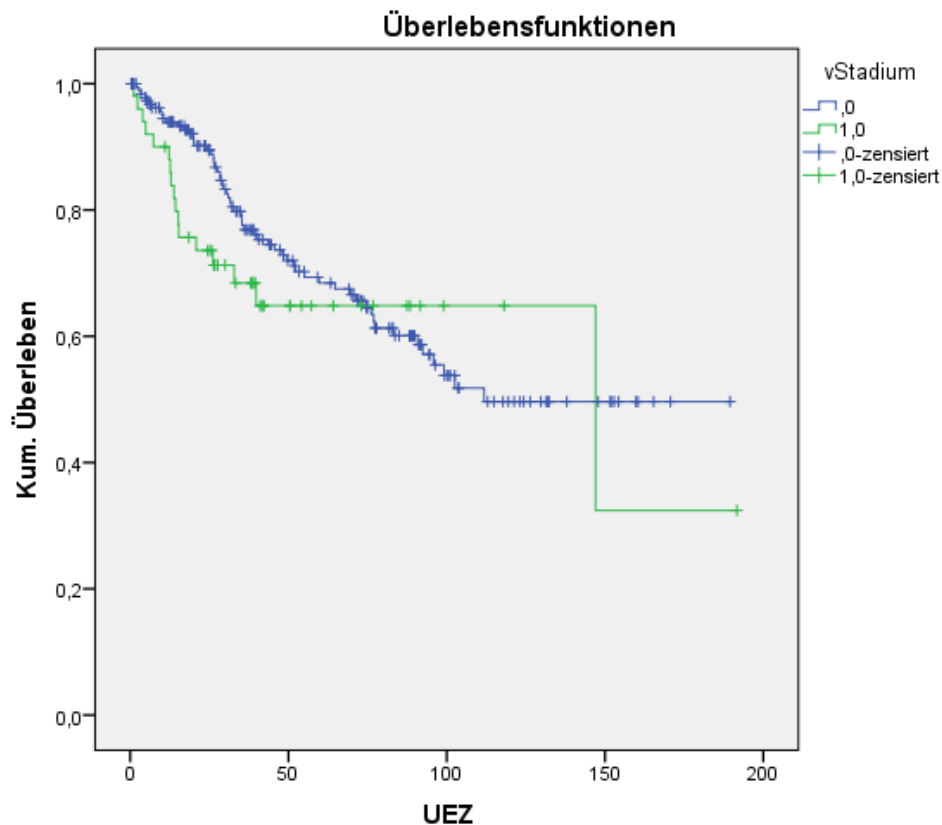


Abbildung 9: UEZ - V0/V1 bei N0 ( $p=0,246$ )

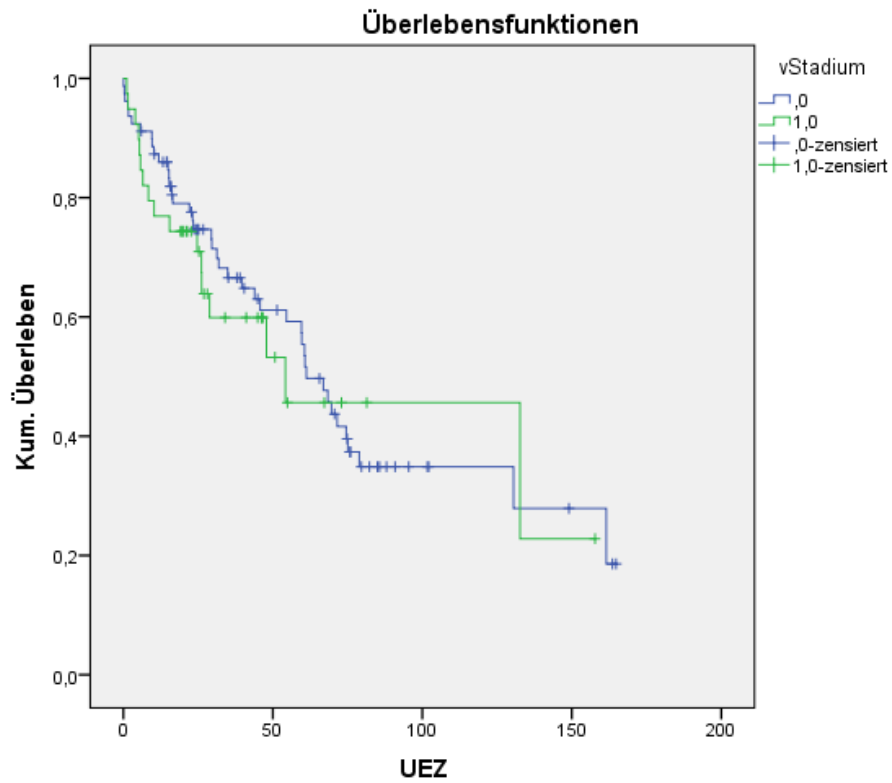


Abbildung 10: UEZ - V0/V1 bei N1 ( $p=0,656$ )

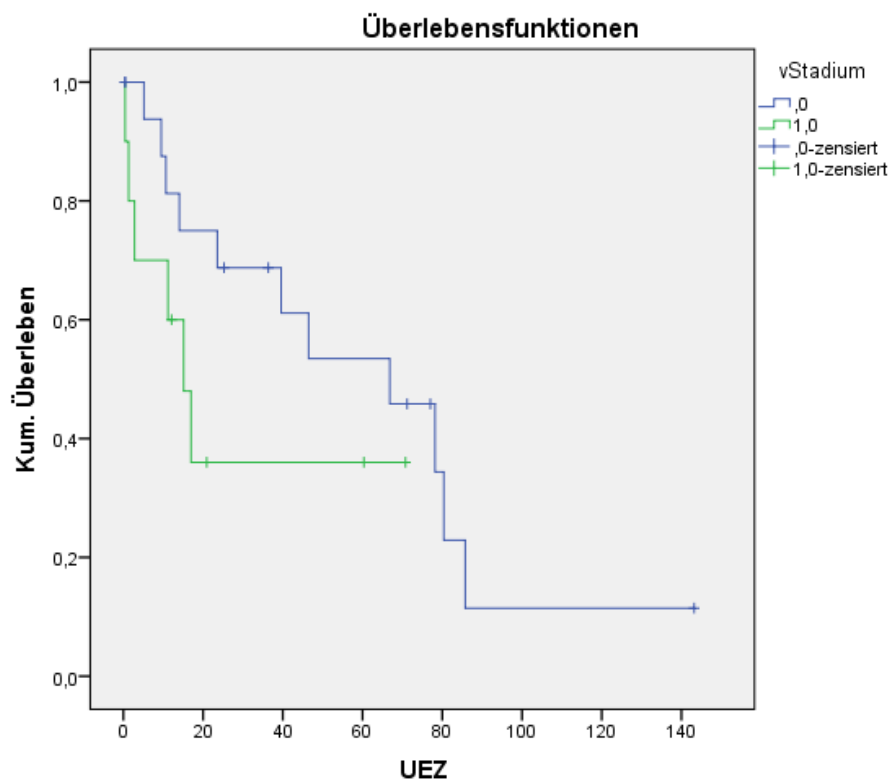


Abbildung 11: UEZ - V0/V1 bei N2 ( $p=0,189$ )

Evident war, dass sich die Überlebenszeit mit fortschreitendem Lymphknotenbefall verkürzte. (s. Tabelle 19)

	Gesamtzahl	Mittlere Überlebenszeit	95% - Konfidenzintervall	Mediane Überlebenszeit	95% - Konfidenzintervall
<b>N0</b>	246	118 Monate (9,8 Jahre)	±12 Monate	147 Monate (12,25 Jahre)	
<b>N1</b>	118	78 Monate (6,5 Jahre)	±13 Monate	61 Monate (5,1 Jahre)	±14 Monate
<b>N2</b>	28	52 Monate (4,3 Jahre)	±19 Monate	46 Monate (3,8 Jahre)	

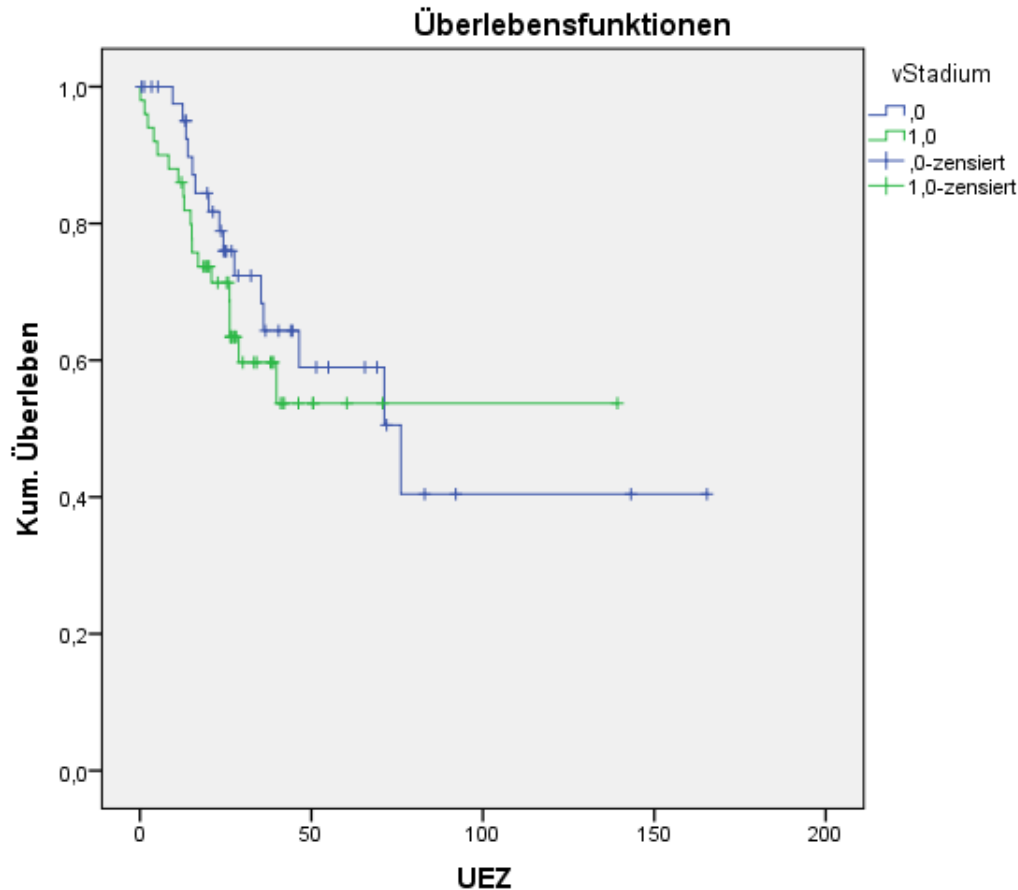
*Tabelle 19: Mittlere/Mediane Überlebenszeit bei Lymphknotenbefall*

### 3.2.8 Überlebenszeit (V0/V1) bei Lymphgefäßinvasion (I1)

Von 94 Patienten, die einen mikrovaskulären Lymphgefäßeinbruch (I1-Situation) aufwiesen, verstarben 34 Personen (37,2%) infolge der Grunderkrankung. Die 10 Patienten, die ein I0-Stadium aufwiesen, hatten ausnahmslos auch keinen Butgefäßeinbruch (V0-Status), weshalb sie aufgrund des fehlenden Gruppenvergleichs (V1/I0) in Bezug auf die Überlebenszeit, nicht miteinbezogen werden konnten.

Von den 94 Patienten im I1-Status wiesen 44 (47%) eine V0 Situation auf. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 91 Monaten (7,6 Jahre; 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert ±27 Monate). Der Median der Überlebenszeit betrug 76 Monate (6,3 Jahre; 95% Konfidenzintervall für den Median ±40 Monate).

50 Patienten wiesen sowohl V1 als auch I1-Status auf. 19 von ihnen (38%) verstarben am Tumor. Im Mittel überlebten Patienten mit einer (V1/I1) Situation 83 Monate (6,9 Jahre; 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert ±20 Monate).



*Abbildung 12: UEZ - V0/V1 bei I1 Situation*

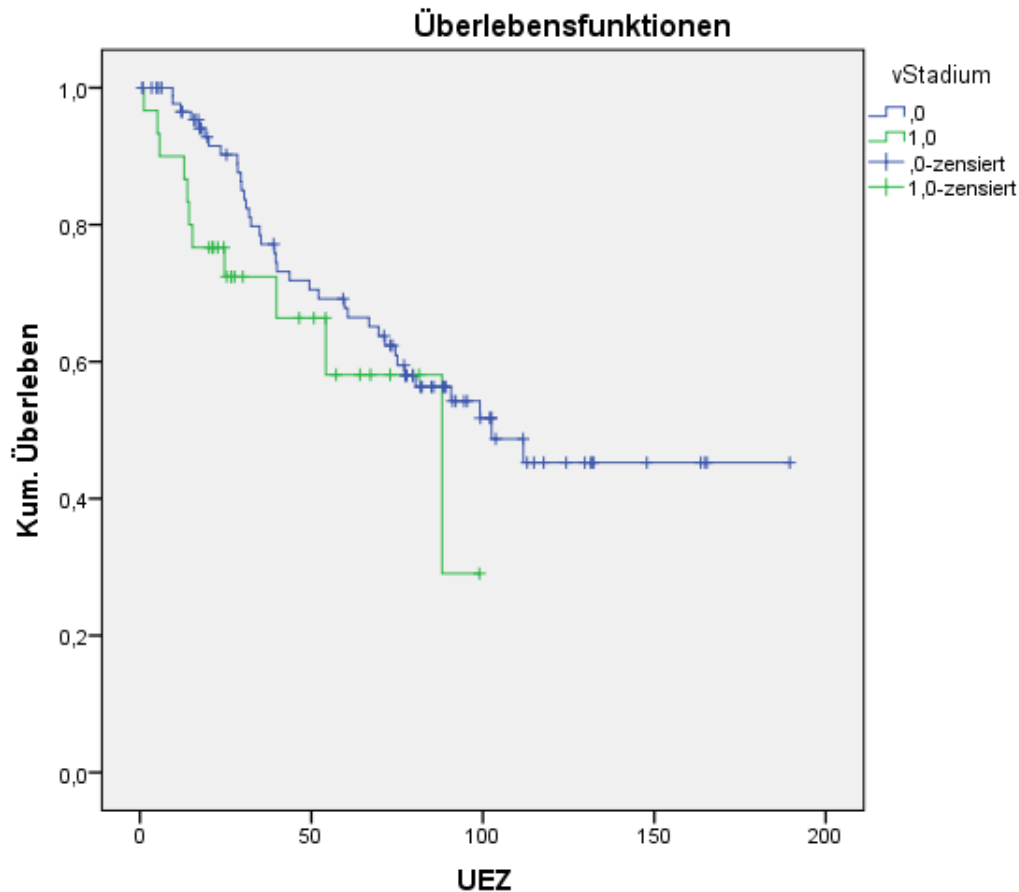
Für die Überlebenszeit wurde zwischen den Gruppen V0/I1 und V1/I1 kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt ( $p=0,386$ )

### 3.2.9 Überlebenszeit (V0/V1) bei Metastasierung (M1)

Der Einfluss des Status V0 bzw. V1 die Fernmetastasen bzw. keine Fernmetastasen entwickelt hatten wurde auf die Überlebenszeit analysiert. 122 von 136 Patienten (90%) entwickelten keine Fernmetastasierung (M0). Metastasen wurden in 14 Fällen (10%) im weiteren Verlauf diagnostiziert (M1). Von den M0-Patienten befanden sich 92 in einer V0-Situation, wobei 37 (40,2%) von ihnen infolge der Grunderkrankung verstarben. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 115 Monaten (9,6 Jahre; 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert  $\pm 17$  Monate). Im Median überlebten diese Patienten 103 Monate (8,6 Jahre).

30 metastasenfreie Patienten hatten im Resektat ein V1-Stadium. Von ihnen verstarben 11 (46,7%) am Tumor.

Im Mittel überlebte das Kollektiv 65 Monate (5,4 Jahre; 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert  $\pm 14$  Monate). Der Median für die Überlebenszeit betrug 88 Monate (7,3 Jahre).



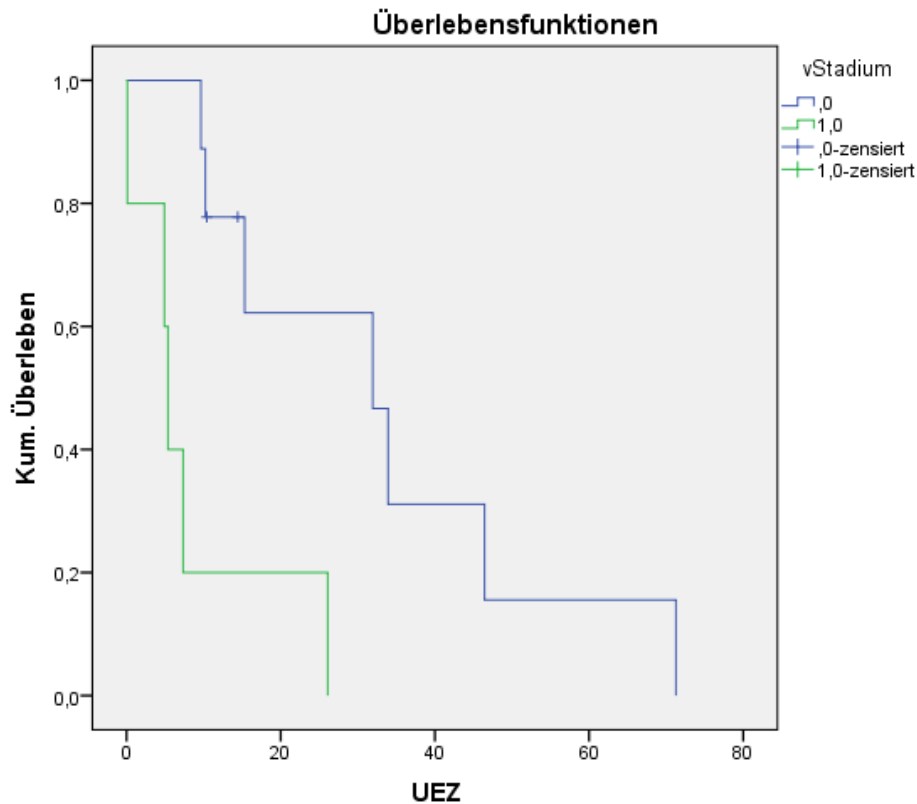
**Abbildung 13: UEZ - V0/V1 bei M0**

Es besteht kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten beider Gruppen im M0 Stadium ( $p=0.158$ ).

Von den 14 Patienten, die Fernmetastasen entwickelten, wiesen 9 Patienten im Resektat eine V0 Situation auf. 7 davon (87,8%) sind an der Grunderkrankung verstorben.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 33 Monate (95% Konfidenzintervall  $\pm 16$  Monate).

5 Patienten die ein M1-Stadium entwickelt hatten, hatten im Resektat eine V1-Situation gezeigt. Alle sind bereits an ihrer Grunderkrankung verstorben. Die mittlere Überlebenszeit betrug 9 Monate, die mediane Überlebenszeit 5 Monate (95% Konfidenzintervall des Median  $\pm 1$  Monat).



**Abbildung 14: UEZ - V0/V1 bei Metastasierung**

Erwartungsgemäß überlebten Patienten mit V1/M0-Konstellation signifikant länger als Patienten mit V1/M1-Situation ( $p=0,003$ )

### 3.2.10 Überlebenszeit (V0/V1) in Bezug auf Resektionsrand

Eine Resektionsrandanalyse war bei 189 erfolgt. In 179 Fällen (95%) war der Resektionsrand tumorfrei (R0). Bei 10 Patienten (5%) bestand eine R1-Situation (Resektion nicht im Gesunden).

Erwartungsgemäß fanden sich zwischen V1 bzw. V0 Patienten mit R0, bzw. R1 keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit. (s. Abb: 15, 16)

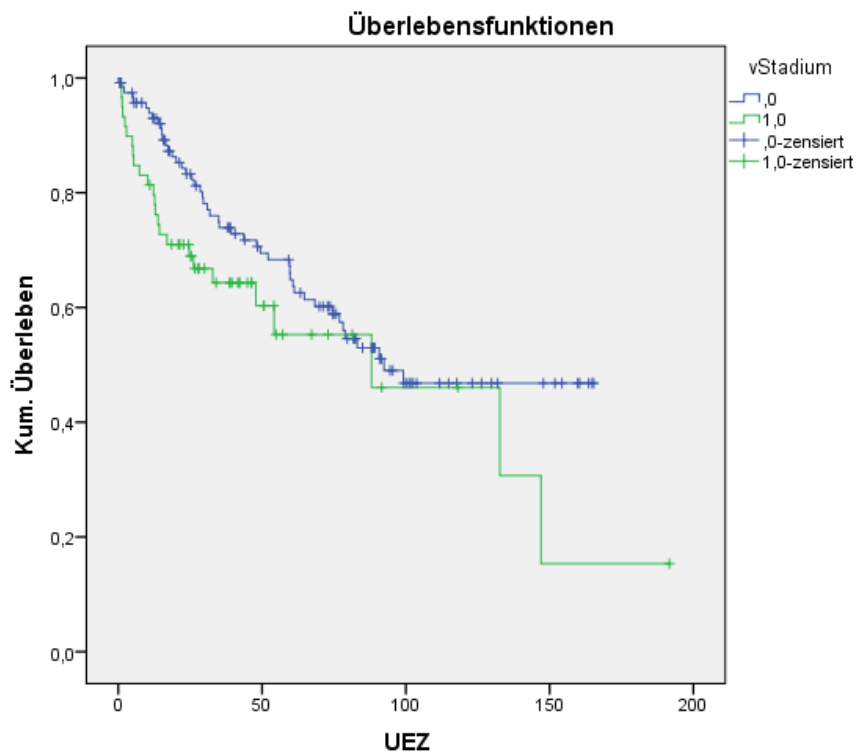
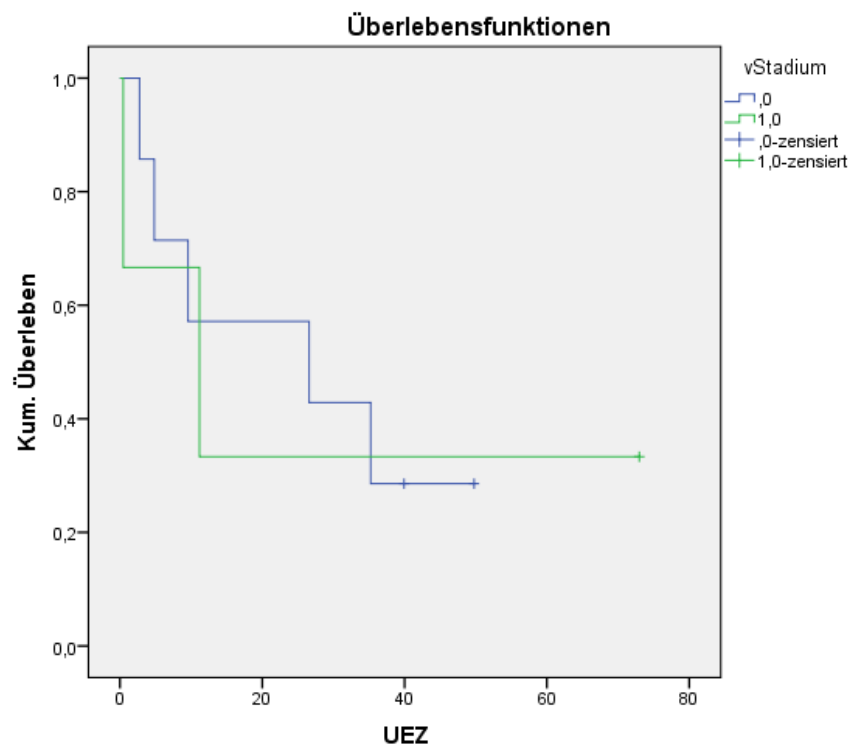


Abbildung 15: UEZ - V0/V1 bei R0 ( $p = 0,076$ )



**Abbildung 16: UEZ - V0/V1 bei R1 ( $p = 0,891$ )**

Patienten mit R0-Situation hatten eine mittlere Überlebenszeit von 105 Monaten (8,75 Jahre); (Median: 91 Monate; 7,6 Jahre). Bei R1- Stadium betrug die mittlere Überlebenszeit 31 Monate (2,6 Jahre); (die mediane Überlebenszeit 11 Monate).

### 3.2.11 Überlebenszeit (V0/V1) in Bezug auf Grading

65/445 Patienten (15%) hatten das Stadium G1, 165/445 (37%) Stadium G2 und 216/445 (48%) Stadium G3.

Wie bei der Untersuchung des N- bzw. R- Stadiums gab es zwischen den drei Gruppen (G2, G3) hinsichtlich der V0 bzw. der V1 Situation in Bezug auf die Überlebenszeit keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,51$ ) (G2); ( $p = 0,555$ ) (G3). Patienten im Stadium G1 mit V0-Situation lebten hingegen signifikant länger als Patienten im gleichen Stadium mit V1-Situation ( $p = 0,006$ ).

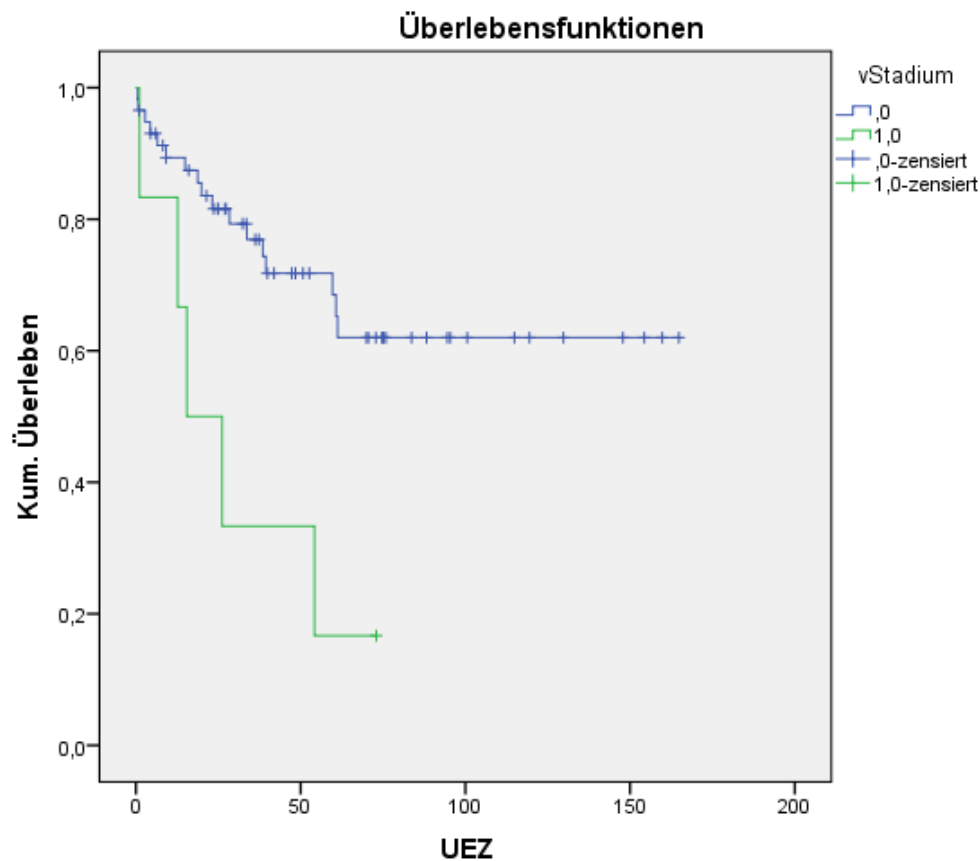


Abbildung 17: UEZ - V0/V1 bei G1 ( $p = 0,006$ )

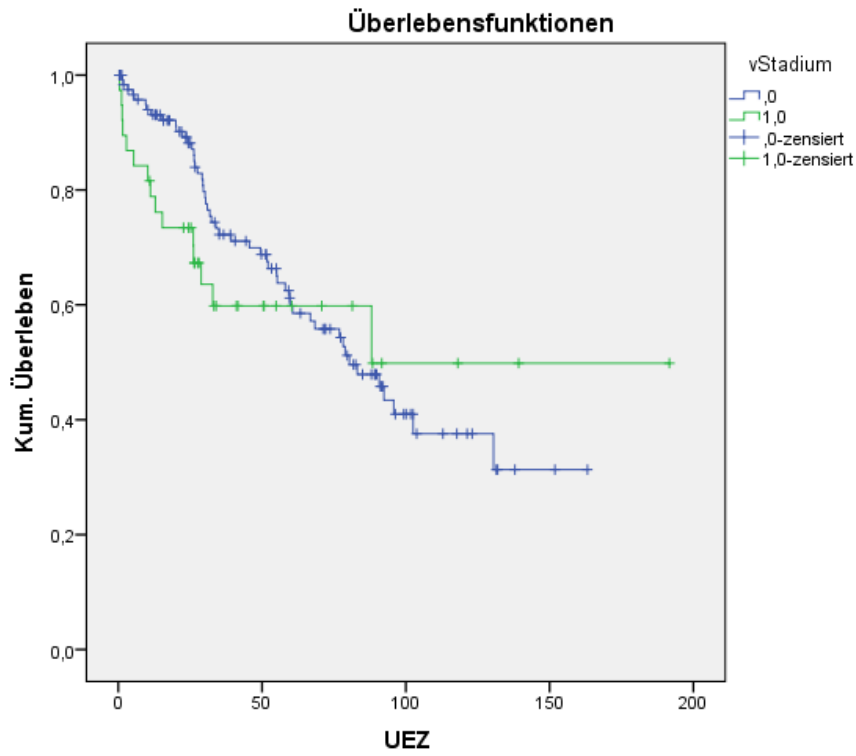


Abbildung 18: UEZ - V0/V1 bei G2 ( $p = 0,51$ )

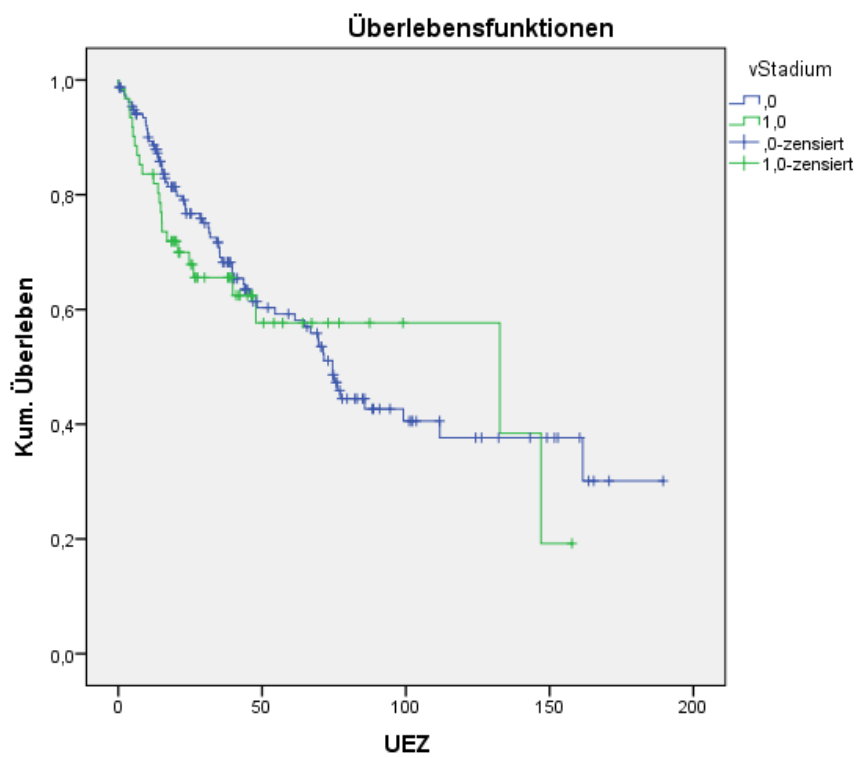


Abbildung 19: UEZ - V0/V1 bei G2 ( $p = 0,555$ )

Im Gegensatz zum N- bzw. R- Stadium war die mittlere bzw. mediane Überlebenszeit in den Stadien G2 und G3 nicht signifikant kürzer als im Stadium G1 (s. Tabelle 20).

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Mittlere Überlebenszeit</b>	<b>95% - Konfidenzintervall</b>	<b>Mediane Überlebenszeit</b>	<b>95% - Konfidenzintervall</b>
<b>G1</b>	64	106 Monate (8,8 Jahre)	±20 Monate	-	-
<b>G2</b>	165	100 Monate (8,3 Jahre)	±15 Monate	83 Monate (6,9 Jahre)	±19 Monate
<b>G3</b>	216	95 Monate (7,9 Jahre)	±13 Monate	75 Monate (3,8 Jahre)	±14 Monate

*Tabelle 20: Mittlere/Mediane Überlebenszeit bezüglich Grading*

## 4 Diskussion

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit war, ob sich die Prognose von Patienten mit reseziertem Bronchialkarzinom im UICC Stadium I bzw. II mit einem histologisch gesicherten Tumoreinbruch in pulmonale Gefäße von stadienidenten Patienten ohne Gefäßeinbruch unterscheidet.

International gilt der Parameter BVI (blood vessel invasion) in seiner Wertigkeit als Prognosefaktor als umstritten, weshalb er nach wie vor kein fester Bestandteil in der UICC Klassifikation von Bronchialkarzinomen ist.

Studien von Hanagiri et al. (62), Shimada et al. (63) und Bodendorf et al. (64), zeigten, dass eine Gefäßinvasion zu einer signifikant kürzeren Überlebenszeit von Patienten mit Bronchuskarzinomen führte.

In unserem Kollektiv wirkte sich hingegen ein Gefäßeinbruch ( $p = 0,093$ ) hinsichtlich der Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv nicht signifikant aus. Patienten ohne Tumoreinbruch in das pulmonale Gefäßsystem (V0) überlebten postoperativ im Mittel 8,5 Jahre, Patienten mit Tumorinvasion in die Gefäße (V1) dagegen 8 Jahre. Lediglich zwischen Patienten mit Adenokarzinom und V1-Situation und Adenokarzinompatienten ohne Blutgefäßeinbruch bestand ein signifikanter Überlebensunterschied zugunsten der V0-Patienten.

Analoge, nicht signifikante Zusammenhänge hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit eines untersuchten Kollektivs wurden ebenfalls von Huwer et al. (65) und Roberts et al. (66) beschrieben.

Auffallend war in dieser Studie, dass Gefäßeinbrüche signifikant häufiger bei Plattenepithel ( $p=0.014$ )-, Adeno- ( $p<0,001$ ), bzw. pleomorphen Karzinomen ( $p<0.001$ ) beobachtet wurden als bei anderen Subtypen nicht-kleinzelliger Karzinome.

In der Subgruppe der Adenokarzinompatienten mit Gefäßeinbruch fanden sich in dieser Studie signifikante Unterschiede ( $p = 0,001$ ) hinsichtlich der Überlebenszeit, wobei V0 -Patienten im Mittel 8,8 Jahre und V1 – Patienten 5,6 Jahre überlebten. Bei den Plattenepithelkarzinomen ( $p = 0,323$ ) bzw. den

pleomorphen Karzinomen wirkte sich eine Gefäßinvasion nicht signifikant auf die Überlebenszeit aus, wobei bei zweiteren aufgrund der geringen Fallzahl keine statistisch relevante Aussage getroffen werden konnte.

In unserer Studie fanden sich weitere signifikante Korrelationen von Tumorgefäßeinbruch mit Tumorgröße, Inzidenz von Lymphknotenbefall, Lymphgefäßeinbruch und Grading. Je größer der Primärtumor war, desto häufiger fand sich ein Einbruch in das Gefäßsystem ( $p = < 0,001$ ). Dementsprechend war eine V1-Situation im T1-Stadium signifikant seltener als in den Stadien T2 und T3. Besonders auffällig war diesbezüglich vor allem die T2 Population, die in 98,9% Tumorgefäßeinbruch aufwies. Hinsichtlich Tumorgröße bzw. Gefäßinvasion ergaben die Studien von Hanagiri et al. (62) und Shimada et al. (63) ebenfalls signifikante Zusammenhänge. Gleich wie bei unserer Studie beobachtete Hanagiri auch eine signifikante Korrelation zwischen Tumorgröße und Lymphgefäßinvasion. In unserer Studie in den T2 bzw. T3-Subpopulationen war in Bezug auf die Überlebenszeit aus Gründen der zu geringen Inzidenz an V0 kein Gruppenvergleich V1 gegenüber V0 möglich. Der Vergleich der Überlebenszeiten von T1-Patienten mit bzw. ohne Gefäßeinbruch des Bronchuskarzinoms ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,314$ ).

Auch zwischen der Häufigkeit einer Tumorinvasion in die Lymphgefäße bzw. in die Lymphknoten und einer Blutgefäßinvasion bestand eine hoch signifikante Korrelation (beide jeweils -  $p = < 0,001$ ). Patienten mit positivem Lymphknotenbefund in der Position N1 bzw. N2 und/oder histologisch gesichertem Lymphgefäßbefall zeigten überzufällig häufig auch eine Tumorinvasion in die Blutgefäße. In Bezug auf die Überlebenszeit bestanden zwischen den Gruppen mit und ohne Blutgefäßinvasion und untergliedert je nach Lymphknotenbefall (N0, N1, N2) bzw. Lymphgefäßinvasion keine signifikanten Unterschiede. Unabhängig vom V-Stadium überlebten jedoch Patienten im N0 – Stadium im Mittel 9,8 Jahre, wo gegen Patienten im N1 – Stadium 6,5 Jahre und Patienten im N2 – Stadium lediglich 4,3 Jahre überlebten.

Unser Resultat hinsichtlich des Überlebens mit bzw. ohne Lymphgefäßbefall steht im Gegensatz zu den Studien von Hanagiri et. al (62) und Tsuchiya et al. (67), die

signifikante Unterschiede hinsichtlich der 5 - Jahres Überlebensrate zwischen Patienten mit bzw. ohne Tumoreinbruch in die Lymphgefäße beschrieben haben. Weiters zeigte sich in der vorliegenden Studie ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Gefäßinvasion und dem Grading. Mit einem p-Wert von  $<0,001$  lag bei mittelgradig bzw. niedrig differenzierten Tumoren (G2, G3) eine Gefäßinvasion signifikant häufiger vor als bei den hochdifferenzierten pulmonalen Malignomen. Von 141 Patienten mit V1 – Situation, fand sich bei 136 (95% aller V1 Patienten) ein Differenzierungsgrad G2 oder G3, weshalb der Parameter Grading in unserer Studie als signifikanter Prädiktor für das Vorliegen einer Gefäßinvasion gelten kann. Weder innerhalb der Differenzierungsgruppe G1 noch bei G2 oder G3 bestand jedoch zwischen V1 bzw. V0-Patienten ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die postoperative Überlebenszeit. Auch der Tumordifferenzierungsgrad als eindimensionaler Parameter ergab keine signifikanten Überlebenszeitunterschiede.

Auch die Korrelation zwischen Gefäßeinbrüchen und hämatogener Metastasierung war Gegenstand der vorliegenden Studie. Untersuchungen von Gao et al. (68) bzw. Gabor et al. (69) hatten ergeben, dass ein Gefäßeinbruch ein signifikanter Prognosefaktor für das Auftreten lokoregionärer Rezidive bzw. von Fernmetastasen sei. Beide Autoren schlugen daher die V0- bzw. V1 Situation als zusätzlichen Prognoseparameter vor.

In unserer Studie war kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,078$ ) zwischen Gefäßeinbruch und der Häufigkeit des Auftretens eines Rezidivs gefunden worden. Interessanterweise bestanden hinsichtlich der Überlebenszeit bei den 14 Patienten mit Fernmetastasen (N V0=9; N V1=5) deutliche Unterschiede. So überlebten Patienten mit einer V0/M1 Situation im Mittel 2,75 Jahre, hingegen Patienten mit (V1/M1) Situation lediglich 9 Monate ( $p = 0,003$ ).

## Conclusio:

Das Vorhandensein bzw. das Fehlen eines Tumoreinbruchs in pulmonale Gefäße (V1 bzw. V0-Stadium) stellt nach Resektion kein statistisch signifikantes Prognosekriterium in Bezug auf die Überlebenszeit dar. Signifikante Korrelationen bestehen jedoch zur Größe des Primums, zum Tumorgrading und zur Überlebenszeit im Fall der Entwicklung von Fernmetastasen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Waldeyer A, Fanghänel J, Pera F. Anatomie des Menschen. 18th ed. Gruyter; 2009.
2. Lippert H. Lehrbuch Anatomie mit StudentConsult-Zugang. 7th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2006.
3. Rauber A, Kopsch F, Leonhardt H. Anatomie des Menschen, in 4 Bdn., Bd.2, Innere Organe. Thieme, Stuttgart; 1987.
4. Faller A, Schünke M. Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion. 15., überarb. Aufl. (REV). Thieme, Stuttgart; 2008.
5. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. Duale Reihe Physiologie. 2., aktualisierte Auflage. Thieme, Stuttgart; 2012.
6. Wachtler F. Histologie: Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. 6., Aufl. facultas wuv universitätsverlag; 2000.
7. Lüllmann-Rauch R. Histologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart; 2009.
8. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. Pathologie: mit Zugang zum Elsevier-Portal. 5th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012.
9. Dudarev AA, Chupakhin VS, Odland JØ. Cancer incidence and mortality in Chukotka, 1997–2010. Int J Circumpolar Health [Internet]. 2013 Mar 19 [cited 2013 Apr 25];72(0). Available from: <http://han.medunigraz.at/han/pubmed/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092074>
10. UK CR. Lung cancer incidence statistics [Internet]. 2013 [cited 2013 Apr 25]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/lung/incidence/uk-lung-cancer-incidence-statistics#geog>
11. Riede U-N, Schaefer H-E. Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme, Stuttgart; 2001.
12. Riede U-N, Schäfer H-E, Werner M. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5., vollst. überarb. A. Thieme, Stuttgart; 2004.
13. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel - mit Zugang zum Elsevier-Portal. 10th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2009.

14. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, et al. Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie. 4. vollständig überarbeitete Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2012.
15. Buselmaier W, Tariverdian G. Humangenetik. 4., neu bearb. Aufl. 2007. Springer; 2006.
16. Zhang L, Yuan X, Chen Y, Du X-J, Yu S, Yang M. Role of EGFR SNPs in survival of advanced lung adenocarcinoma patients treated with Gefitinib. *Gene*. 2013 Mar;517(1):60–4.
17. Arasteh K, Baenkler H-W, Bieber C. Innere Medizin. Thieme, Stuttgart; 2009.
18. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Hallek M, Böhm M, Schmiegel W. Innere Medizin: Herausgegeben von M. Böhm, M. Hallek, W. Schmiegel - mit Zugang zum Elsevier-Portal. 6th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2009.
19. Prouzová Z, Brychtová S. [Paraneoplastic neurological syndrome in 64-year-old patient in association with a small cell lung carcinoma]. *Klin Onkol Cas České Slov Onkol Spolecnosti*. 2012;25(6):471–5.
20. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. Duale Reihe Radiologie. 3. Auflage. Thieme, Stuttgart; 2011.
21. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. Radiologie. 2., korr. A. Thieme, Stuttgart; 2006.
22. Davis GA, Knight S. Pancoast tumor resection with preservation of brachial plexus and hand function. *Neurosurg Focus*. 2007;22(6):E15.
23. Khadilkar SV, Khade SS. Brachial plexopathy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Jan;16(1):12–8.
24. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. Radiologie mit StudentConsult-Zugang: 3rd ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2006.
25. Suduł T, Domagała-Kulawik J. [Clinical manifestation and radiological features of small cell lung cancer (SCLC)]. *Wiadomości Lek Wars Pol* 1960. 2012;65(2):97–101.
26. Ray S, Dacosta-Byfield S, Ganguli A, Bonthapally V, Teitelbaum A. Comparative analysis of survival, treatment, cost and resource use among patients newly diagnosed with brain metastasis by initial primary cancer. *J Neurooncol* [Internet]. 2013 May 23 [cited 2013 May 28]; Available from: <http://han.medunigraz.at/han/pubmed/link.springer.com/article/10.1007%2Fs11060-013-1160-0>
27. Arnau Obrer A, Martín Díaz E, Roch Pendería S, Cantó Armengod A. [Solitary adrenal metastasis of pulmonary cancer]. *Arch Bronconeumol*. 1998 Feb;34(2):99–101.

28. Sadler TW, Langman J. Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10., korrigierte A. Thieme, Stuttgart; 2003.
29. Small Cell Lung Cancer (SCLC) Vs Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Quick Fact Sheet [Internet]. Cure Talk. [cited 2013 May 27]. Available from: <http://trialx.com/curetalk/2012/03/small-cell-lung-cancer-sclc-vs-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-quick-fact-sheet/>
30. Bronchialkarzinom [Internet]. Wikipedia. 2013 [cited 2013 Apr 30]. Available from: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Bronchialkarzinom&oldid=117850841>
31. Bronchialkarzinom - DocCheck Flexikon [Internet]. DocCheck Flexikon. [cited 2013 Apr 30]. Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Bronchialkarzinom>
32. I L. Pathology of non-small cell lung cancer. New diagnostic approaches. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990 Dec;4(6):1027–51.
33. Zheng T, Holford TR, Boyle P, Chen Y, Ward BA, Flannery J, et al. Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989. *Cancer.* 1994 Sep 1;74(5):1556–67.
34. Dingemans KP, Mooi WJ. Ultrastructure of squamous cell carcinoma of the lung. *Pathol Annu.* 1984;19 Pt 1:249–73.
35. Ben Said B, Maitre S, Perrot J-L, Labeille B, Cambazard F. Syndrome paranéoplasique hypercalcémie–hyperleucocytose au cours des carcinomes épidermoïdes cutanés. À propos de deux observations. *Rev Médecine Interne.* 2010 Apr;31(4):309–11.
36. Thomas C. Grundlagen der klinischen Medizin. Anatomie, Physiologie, Pathologie, Mikrobiologie, Klinik: Pathologie - Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik: BD 14. 14., neu bearb. u. aktualis. A. Schattauer; 2005.
38. Kumar P, Dikshit R, Pramesh C, Agarwal J, Noronha V, Raut N, et al. Epidemiology of lung cancer in India: Focus on the differences between non-smokers and smokers: A single-centre experience. *Indian J Cancer.* 2012;49(1):74.
39. Wang N-S, Seemayer TA, Nisar Ahmed M, Knaack J. Giant cell carcinoma of the lung: A light and electron microscopic study. *Hum Pathol.* 1976 Jan;7(1):3–16.
40. Hashemzadeh S, Asvadi Kermani A, Ali-Asgharzadeh A, Halimi M, Soleimani M, Ladan A. Ectopic Cushing's Syndrome Secondary to Pulmonary Carcinoid Tumor. *Ann Thorac Surg.* 2013 May;95(5):1797–9.
41. Pelosi G, Sonzogni A, De Pas T, Galetta D, Veronesi G, Spaggiari L, et al. Review Article: Pulmonary Sarcomatoid Carcinomas: A Practical Overview. *Int J Surg Pathol.* 2009 Jan 4;18(2):103–20.

42. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *The Lancet*. 15;366(9494):1385–96.
43. Hermes A, Waschki B, Gatzemeier U, Reck M. [Analysis of treatment outcomes in two patient cohorts (2004-2005 and 2007-2008) with limited and extensive disease small-cell lung cancer]. *Pneumol Stuttg Ger*. 2011 Apr;65(4):203–7.
44. Shim HS, Lee DH, Park EJ, Kim SH. Histopathologic Characteristics of Lung Adenocarcinomas With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Lung Adenocarcinoma Classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Oct;135(10):1329–34.
45. Compton CC. *Ajcc Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the Ajcc Cancer Staging Manual and Handbook (2013)* Compton, Carolyn C ( Author ) Aug-09-2012 Paperback. Springer; 2012.
46. Kaiser F, Engelhardt M, Rawluk J, Mertelsmann R, Passlick B, Wäsch R. Aktuelle Therapiekonzepte des Lungenkarzinoms. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 2011 Sep 13;136(38):1901–6.
47. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T. *Duale Reihe Innere Medizin*. 3., überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart; 2012.
48. Stage 3A Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. Aboutcom Lung Cancer. [cited 2013 May 6]. Available from: <http://lungcancer.about.com/od/typesoflungcancer/a/stage3alungca.htm>
49. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M. *Harrisons Innere Medizin: Deutsche Ausgabe*. In Zusammenarbeit mit der Charité, 3 Bände inkl. Registerband. 17. Auflage. ABW Wissenschaftsverlag; 2008.
50. Types of Lung Cancer Surgery [Internet]. Aboutcom Lung Cancer. [cited 2013 May 7]. Available from: <http://lungcancer.about.com/od/treatmentoflungcancer/a/surgerytypes.htm>
51. Henne-Bruns D, Barth H. *Duale Reihe Chirurgie*. 4., aktualisierte Auflage. Thieme, Stuttgart; 2012.
52. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U. *Kurzlehrbuch Chirurgie*. Thieme, Stuttgart; 2010.
53. Wolff H-P, Weihrauch TR. *Internistische Therapie: 2010/2011 - mit Zugang zum Elsevier-Portal*. 18th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2010.
54. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax*. 2004 Oct 1;59(10):828–36.

55. Polychronidou G, Papakotoulas P. Long-Term Treatment with Erlotinib for EGFR Wild-Type Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report. *Case Reports Oncol.* 2013;6(1):189–96.
56. Shen H, Yuan Y, Sun J, Gao W, Shu Y-Q. Combined tamoxifen and gefitinib in non-small cell lung cancer shows antiproliferative effects. *Biomed Pharmacother.* 2010 Feb;64(2):88–92.
57. Kiani A, Khosravi A, Moghaddam AS, Jabbari H, Fakhri M. Long-term survival of a small cell lung cancer patient with proper endobronchial management. *Pneumol Buchar Rom.* 2012 Dec;61(4):245–8.
58. Simon GR, Turrisi A. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep;132(3 Suppl):324S–339S.
59. Karam I, Jiang SY, Khaira M, Lee CW, Schellenberg D. Outcomes of Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Cisplatin-Etoposide Versus Carboplatin-Etoposide. *Am J Clin Oncol.* 2013 Apr;1.
60. Jhun BW, Lee K-J, Jeon K, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Clinical applicability of staging small cell lung cancer according to the seventh edition of the TNM staging system. *Lung Cancer Amst Neth.* 2013 Mar 21;
61. Yuequan J, Zhi Z, Chenmin X. Surgical Resection for Small Cell Lung Cancer: Pneumonectomy versus Lobectomy. *ISRN Surg.* 2012;2012:101024.
62. Hanagiri T, Takenaka M, Oka S, Shigematsu Y, Nagata Y, Shimokawa H, et al. Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion for Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Eur Surg Res.* 2011;47(4):211–7.
63. Shimada Y, Ishii G, Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K. Extratumoral vascular invasion is a significant prognostic indicator and a predicting factor of distant metastasis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2010 Jul;5(7):970–5.
64. Bodendorf MO, Haas V, Laberke H-G, Blumenstock G, Wex P, Graeter T. Prognostic value and therapeutic consequences of vascular invasion in non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 2009 Apr;64(1):71–8.
65. Huwer H, Volkmer I, Hülsewede R, Hausinger F. A Contribution on the Prognostic Significance of the Tumor Formula (pTNM) in Squamous Cell Carcinoma of the Bronchus. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 May 8;37(05):281–4.
66. Roberts TE, Hasleton PS, Musgrove C, Swindell R, Lawson RA. Vascular invasion in non-small cell lung carcinoma. *J Clin Pathol.* 1992 Jul 1;45(7):591–3.
67. Tsuchiya T, Hashizume S, Akamine S, Muraoka M, Honda S, Tsuji K, et al. UPstaging by vessel invasion improves the pathology staging system of non-small cell lung cancer\*. *CHEST J.* 2007 Jul 1;132(1):170–7.

68. Gao Y-S, Xing X-Z, Shao K, Feng X-L, He J. [Analysis of prognostic factors in 1826 patients with completely resected non-small cell lung cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2008 Feb;30(2):134–7.
69. Gabor S, Renner H, Popper H, Anegg U, Sankin O, Matzi V, et al. Invasion of blood vessels as significant prognostic factor in radically resected T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Mar 1;25(3):439–42.