

Diplomarbeit

**Bronchuskarzinoide
Epidemiologie und Prognosefaktoren**

eingereicht von

Julia Lovsin

Geb. Datum: 15.02.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinische Abteilung Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Freyja-Maria Smolle-Jüttner

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Helmuth Popper

Dr. med. univ. Paul Swatek

Graz, am 23. Juni 2014

Julia Lovsin

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 23. Juni 2014

Julia Lovsin

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Betreuern bedanken. Vor allem möchte ich mich bei Frau Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Smolle-Jüttner für die unkomplizierte und sehr hilfsbereite Zusammenarbeit recht herzlich bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern, Ulrike und Karl Lovsin bedanken. Sie haben mich immer in meinem Tun bedingungslos unterstützt, ganz gleich in welche Richtung ich wollte.

Ich möchte mich bei den BetreuerInnen Verena, Peter, Lena und Wolfi und den BewohnernInnen der Wohngemeinschaft Schanzelgasse des Odilieninstitutes bedanken. Sie retteten mir oft den Nachmittag.

Ein weiterer Dank geht an meine Freunde Andi, Mitzi, Hiasi und Maria für eine geniale und lustige Zeit in Graz.

„Was willst mal werden,

ist wie,

wen willst du mal lieben.

Einen Beruf sucht man nicht aus wie einen Toaster,

man findet ihn wie die große Liebe“

(Hamburg 2013)

Zusammenfassung

Hintergrund: Bronchuskarzinoide sind neuroendokrine Tumoren und werden in typische und atypische Bronchuskarzinoide unterteilt. In dieser retrospektiven Studie wurden die Überlebenszeit, Geschlecht, epidemiologische Faktoren (Alter, Rauchen, Adipositas), Komorbiditäten (COPD, KHK, PAVK, rezidivierende Pneumonien), Operationsmethoden (Minimal resection, Lappenresektionen; Lymphadenektomie) und die Lokalisation (betroffener Lappen; zentraler oder peripherer Tumorsitz) untersucht, wobei Unterschiede zwischen dem typischen und dem atypischen Bronchuskarzinoid erhoben wurden.

Methoden: Von 1971 bis 2012 wurden an der Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie 180 PatientInnen mit einem Bronchuskarzinoid behandelt. 86 wiesen einen kompletten Datensatz auf, und wurden in diese Studie einbezogen. Die Erhebung erfolgte retrospektiv. Die Informationen wurden aus dem Krankenhausinformationssystem „Medocs“ und von den jeweiligen HausärztInnen erhalten.

Ergebnisse: 69 (84%) der 86 PatientInnen haben überlebt, die 5- bzw. 10-Jahres Überlebenszeit bei PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid betrug 96%, die der PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid 59%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Die Lappenresektion und die komplette Lymphadenektomie wurden bei PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid häufiger durchgeführt (96%). PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid wiesen im Gegensatz zu PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid bevorzugt eine periphere Tumorlokalisierung auf. Atypische Bronchuskarzinoide hatten höhere Stadien in der TNM-Klassifikation als typische. Für Alter, Geschlecht, epidemiologische Faktoren und Begleiterkrankungen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Abstract

Background: Bronchial carcinoids are neuroendocrine tumours. They are subdivided into typical and atypical carcinoids. In this retrospective study the overall survival time, sex, epidemiological factors (age, smoking habits, obesity) comorbidities (COPD, coronary heart disease, vascular disease, recurrent pneumonia), surgical methods (minimal resection versus lobar resection; lymph node dissection) and localization (lobe; peripheral or central tumour) were evaluated concerning differences between the two histological subtypes.

Methods: Between 1971 and 2012 180 patients with bronchial carcinoids were treated at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery, Medical University of Graz. 86 of them were evaluable for the retrospective analysis. Informations were drawn from the Hospital-Information-System "MEDOCS" and from records of the respective family doctors.

Results: 69 (84%) out of the 86 patients were alive when last followed up. The 5- and 10-year survival rates of typical carcinoids were 96% compared to 59% in atypical ones ($p > 0.05$; not significant). Lobar resections and lymph-node dissection were done significantly more frequent in atypical than in typical carcinoids. Typical carcinoids were preferably localized peripherally, whereas atypical ones were found in the central region. Moreover, the TNM-stages of atypical bronchial carcinoids were more advanced than those of the typical tumours. There were no statistically significant differences concerning age, sex, epidemiological factors and comorbidities.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	III
Zusammenfassung.....	IV
Abstract.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis.....	X
Tabellenverzeichnis.....	XI
1. Einleitung	1
1.1 Neuroendokrine Tumoren	1
1.2 Neuroendokrine Tumoren der Lunge	1
1.3 Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren der Lunge	2
1.3.1 Das kleinzellige Lungenkarzinom	3
1.3.2 Das großzellige Lungenkarzinom	3
1.3.3 Das Bronchuskarzinoid.....	4
1.4 TNM-Klassifikation	6
1.5 Diagnostik	8
1.5.1 Bildgebende Diagnostik.....	8
1.5.2 Bronchoskopie und Biopsie	10
1.5.3 Labordiagnostik	10
1.6 Symptome	12
1.7 Paraneoplastisches Syndrom.....	12
1.7.1 Das Karzinoid-Syndrom (ektope Serotonin-Ausschüttung).....	12
1.7.2 Cushing-Syndrom.....	13
1.7.3 Akromegalie.....	13
1.8 Chirurgische Therapiemöglichkeiten	14
1.8.1 Minimlresection (Keilresektion, anatomische Segmentresektion).....	14
1.8.2 Lobektomie	14
1.8.3 Bilobektomie	14
1.8.4 Manschettenresektion (Sleeve resection).....	15
1.8.5 Pneumonektomie.....	15
1.8.6 Bronchoskopische Resektion	16
1.9 Nichtresektive Therapieformen	16
1.9.1 Chemotherapie	16

1.9.2	Radiorezeptorthherapie	17
2.	Material und Methoden	18
2.1	Kernfrage	18
2.2	Patientenkollektiv	18
2.3	Methoden	19
2.4	Resultate	20
2.4.1	Tumorfreie Überlebenszeit	21
2.4.2	Korrelation zwischen Überlebensstatus und G1 bzw G2	22
2.4.3	Rezidiv	24
2.4.4	Korrelation zwischen Rezidiv und G1 und G2	25
2.4.5	Hinweis auf Bronchuskarzinoid als Todesursache.....	25
2.4.6	Hinweis auf Bronchuskarzinoid als Todesursache und Rezidiv	26
2.4.7	Korrelation zwischen Hinweis auf Bronchuskarzinoid als Todesursache und G1 bzw. G2	27
2.4.8	Postoperative Chemotherapie	28
2.4.9	Korrelation zwischen postoperativer Chemotherapie und G1 bzw. G2	28
2.4.10	Korrelation zwischen Risikofaktoren und G1 bzw. G2	29
2.4.11	Geschlecht und G1 bzw G2.....	32
2.4.12	Korrelation zwischen Begleiterkrankungen und G1 bzw. G2.....	33
2.4.13	Unterschiede in Operationsmethodik und G1 bzw. G2.....	34
2.4.14	Korrelation zwischen betroffener Lappen und G1 bzw. G2	35
2.4.15	Korrelation zwischen Lokalisation (peripher, Zentral) in G1 bzw. G2	36
2.4.16	Tumorstadien	37
3.	Diskussion.....	39
4.	Conclusio	45
5.	Literaturverzeichnis	46

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin
ADH.....	Antidiuretisches Hormon
BMI.....	Body Mass Index
bzw.....	beziehungsweise
COPD.....	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
FeV1.....	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
G1	typisches Bronchuskarzinoid
G2	Atypisches Bronchuskarzinoid
GHRH.....	Growth Hormone Releasing Hormone
HCG	humanes Choriongonadotropin
HPF	High Power Field
IASLC.....	International Association for the study of lung cancer
KHK.....	koronare Herzerkrankung
L-Stadium.....	Invasion in die Lymphgefäße
Nd-Yag Laser	Neodym dotierter Yttrium- Aluminium- Granat- Laser
PAVK.....	periphere arterielle Verschlusskrankheit
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
UICC	Union Internationale contre le cancer
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
R.....	Rezidiv
V-Stadium.....	Invasion in die vene
v.a.	vor allem
VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid
Vo2max.....	maximale Sauerstoffaufnahme

WHOWorld Health Organisation

z.B.....zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: TNM-Klassifikation

Abb. 2: Tumorfremie Überlebenszeit

Abb. 3: Korrelation Überlebensstatus und G1 bzw. G2

Abb. 4: 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate

Abb. 5: Rezidiv

Abb. 6: Korrelation Rezidiv, getrennt nach G1 und G2

Abb. 7: Hinweis auf Bronchuskarzinoid als Todesursache und Rezidiv

Abb. 8: Hinweis auf ein Bronchuskarzinoid als Todesursache, getrennt nach G1 und G2

Abb. 9: Behandlung mit postoperativer Chemotherapie

Abb. 10: Risikofaktoren Nikotin und Adipositas, getrennt nach G1 und G2

Abb. 11: Boxplot Alter in Jahren, getrennt nach G1 und G2

Abb. 12: Risikofaktor Geschlecht (Anteil weiblicher Patientinnen), getrennt nach G1 und G2

Abb. 13: Komorbidität (COPD; KHK; PAVK und rezidivierende Pneumonie), getrennt nach G1 und G2

Abb. 14: Operationsmethoden, getrennt nach G1 und G2

Abb. 15: Lokalisation des Tumors (peripher vs. zentral), getrennt nach G1 und G2

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Tumorfremie Überlebenszeit

Tab. 2: Verteilung der betroffenen Lappen, getrennt nach G1 und G2

Tab. 3: Stadien des Tumors, getrennt nach G1 und G2

1. Einleitung

1.1 Neuroendokrine Tumoren

Als neuroendokrine Tumoren werden Neoplasien beschrieben, die von Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems abstammen und eine neuroendokrine Differenzierung darstellen. Sie werden aufgrund ihres Wachstums und endokrinen Verhaltens in einer Gruppe zusammengefasst, die jedoch heterogen ist (1).

Immunhistochemisch werden sie charakterisiert durch das Vorhandensein der neurosekretorischen Marker Synaptophysin und gegebenenfalls auch Chromogranin A (Cg A) (1).

Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems kommen mit 60% am häufigsten vor.

Zu den neuroendokrinen Neoplasien werden gezählt:

1. Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems
2. Neuroendokrine Tumoren der Lunge
3. Phäochromozytom
4. Paragangliome
5. Neuroblastome
6. Medulläre Schilddrüsenkarzinome
7. Merkel-Zellkarzinome der Haut (1).

1.2 Neuroendokrine Tumoren der Lunge

Die neuroendokrinen Tumoren der Lunge bilden nach den gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien, die zweithäufigste Gruppe der neuroendokrinen Tumoren. Sie machen 20-25% der invasiven Lungenkarzinome aus (2, 3). Es handelt sich um eine heterogene Gruppe mit einem weiten Spektrum, welches von gut differenzierten typischen Karzinoiden bis zu wenig differenzierten kleinzelligen Lungenkarzinomen reicht (4).

In frühen Publikationen wurden sie als bronchiale Adenome beschrieben, doch aufgrund ihrer Eigenschaft zu metastasieren, werden sie heute zu den malignen Entitäten gezählt (2, 5).

1.3 Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren der Lunge

Die neuroendokrinen Tumoren der Lunge werden unterteilt in

- Kleinzelliges Lungenkarzinom
- Großzelliges Lungenkarzinom
- Bronchuskarzinoid
 - Atypisches Karzinoid
 - Typisches Karzinoid

Dabei weist das kleinzellige Lungenkarzinom den höchsten, das großzellig-neuroendokrine Lungenkarzinom einen intermediären, und die Karzinoide den niedrigsten Malignitätsgrad auf, wobei wiederum das atypische Karzinoid eine schlechtere Prognose hat, als das typische.

Seit 2004 werden diese Tumoren einer gemeinsamen Klassifikation zugeordnet, obwohl sie sich in vielen biologischen Merkmalen unterscheiden (6) und sie präsentieren ein weitfächriges Spektrum an verschiedenen Erscheinungsbildern (7).

Einige Charakteristika haben die neuroendokrinen Tumoren der Lunge jedoch gemeinsam. Sie können Neuropeptide mittels Synthese herstellen und es ist das Bestehen von submikroskopisch, zytoplasmatisch dichten, neuroendokrinen Granula, die nur mit dem Elektronenmikroskop sichtbar sind, belegt (2).

Die typischen und die atypischen Karzinoide werden in der Gruppe Bronchuskarzinoide zusammengefasst.

Am häufigsten findet man unter den neuroendokrinen Tumoren der Lunge die kleinzelligen Karzinome (15-20%). Großzellige Karzinome machen in etwa 3% aus. Die besser differenzierten typischen und atypischen Karzinoide treten in 1-2% auf (3).

1.3.1 Das kleinzellige Lungenkarzinom

Die kleinzelligen Karzinome haben ihre Bezeichnung aufgrund der phänotypisch-zytologischen Eigenschaften der sehr kleinen Tumorzellen erhalten (11). Sie sind in der Regel kleiner als drei Lymphozyten und haben somit einen Zell- und Kerndurchmesser zwischen 8 und 5 μm (2,11).

Beim kleinzelligen Karzinom findet man die Tumorzellen entweder einzeln oder in einem lockeren Tumorverband vor (11). Der Zellkern besteht aus einem feinen granulären Chromatin und besitzt keine, oder wenn, nur matte Nukleoli (2). Sie weisen eine Inaktivierung zahlreicher Tumorsuppressorgene auf. Dies wird dadurch begründet, dass genetisch gesehen die kleinzelligen Karzinome eine vielfältige Deletion mit Verlust ganzer Chromosomen oder Chromosomenarme aufweisen. Dadurch besteht hohe Sensibilität gegenüber der Chemo- und Radiotherapie. Jedoch kommt es durch die chromosomale Instabilität der kleinzelligen Lungenkarzinome auch zu Therapieresistenzen (12).

Da es manchmal nicht einfach ist diese Karzinome in der Routinehistologie sicher zu differenzieren, empfiehlt sich eine immunhistochemische Untersuchung, insbesondere um differentialdiagnostisch eine pulmonale Lymphominfiltration auszuschließen (12).

1.3.2 Das großzellige Lungenkarzinom

Bei den großzelligen neuroendokrinen Karzinomen handelt es sich um seltenere Tumoren der Lunge (8).

Bis 1981 waren die großzelligen Karzinome laut WHO in einer eigenen Klassifikation zusammengefasst, da es Schwierigkeiten bereitete, diese einer Gruppe hinzuzufügen (9).

Allgemein handelt es sich bei diesen Tumoren um Karzinome, die weder squamöse noch drüsige Eigenschaften aufweisen und keinen kleinzelligen Charakter besitzen (10).

Sie besitzen einen neuroendokrinen Aufbau mit rosettenförmiger, organoide, trabekulärer oder palisadenartiger Morphologie. Meist sind weite Bereiche

nekrotisch. Zu den zytologischen Merkmalen zählen große Zellen und ein geringes Verhältnis von Zellkern zu Zytoplasma. Manche großzellige Karzinome präsentieren sich - ähnlich wie die Kleinzeller - mit feinen, nukleären Chromatin und fehlenden Nukleoli, aber aufgrund ihrer Zellgröße werden sie zur Gruppe der großzelligen Tumoren und nicht zu den kleinzelligen Karzinomen gezählt (2) .

1.3.3 Das Bronchuskarzinoid

Schon zu Zeiten Napoleons wurde dieser Tumor wahrscheinlich zum ersten Mal beschrieben (13). 1907 benannte der deutsche Pathologe Siegfried Oberndorfer diese Neubildungen als „Karzinoide“ und versuchte damit den meist guten Verlauf und die günstige Prognose zu verdeutlichen (4). Kramer beschrieb erstmals die klinischen Merkmale im Jahre 1930 (13). 1944 teilte Engelberth-Holm als Erster die Bronchuskarzinoide in typische und atypische Karzinoide ein. Die histologischen Kriterien wurden erst später von Arrigoni et al. definiert. Die 1982 von der WHO festgelegten Kriterien wurden noch einige Male geändert, bis 1999 Travis et al. eine für die WHO und IASLC akzeptierte Klassifikation entwickelte (14).

Allgemein werden Bronchuskarzinoide in typische und atypische Karzinoide eingeteilt.

Es gibt jedoch auch die Einteilung nach ihrer Lokalisation und somit die Unterscheidung zwischen zentralen und peripheren Bronchuskarzinoiden (8).

Die zentralen Karzinoide sind häufiger und befinden sich in den großen Bronchien hilusnahe. Bei den zentralen Karzinoide treten typische Karzinoide häufiger auf als atypische. Klassische klinische Symptome dieser Karzinoide sind Husten, manchmal mit einem blutigen Auswurf und immer im selben Lappen rezidivierende, poststenotische Pneumonien. Manche PatientInnen klagen über asthmoide Symptomatik (wheezing symptoms like asthma). Auch Kurzatmigkeit oder Brustschmerz bei tiefem Einatmen können Symptome sein.

Periphere Karzinoide entstehen in den engeren Bronchiolen. Die atypischen Karzinoide sind in der Peripherie häufiger als die typischen. Sie verursachen

selten klinische Symptome. Meist handelt es sich um einen Zufallsbefund im Röntgen oder im CT (8).

1.3.3.1 Das atypische Bronchuskarzinoid

Atypische Bronchuskarzinoide sind aufgrund ihres Verlaufes und ihres biologischen Verhaltens intermediär zwischen den typischen Bronchuskarzinoiden und den kleinzelligen Karzinomen der Lunge angesiedelt. Sie haben einen höheren Malignitätsgrad als die typischen Karzinoide und ihre Tendenz zu metastasieren ist ebenfalls höher. In ihrer Morphologie weisen die atypischen Karzinoide ein neuroendokrines Baumuster auf. Die Zellgröße sowie die Menge des Cytoplasmas variieren. Im Gegensatz zu den typischen Karzinoiden sind die Nukleolen deutlich akzentuiert und gelegentlich werden Zellkernpleographien beobachtet. Die Anzahl der Mitosen ist bei den atypischen Karzinoiden grundsätzlich höher als bei den typischen Karzinoiden, weshalb die Mitosenrate maßgebend für die Differenzierung zwischen typischen und atypischen Karzinoiden ist.

Nekrosen treten oft punktuell auf (2, 10, 15).

Die 5-Jahres-Überlebensrate der atypischen Karzinoide ist etwas geringer als die, der typischen Karzinoiden. Auch Lokalrezidive treten häufiger auf.

Aus ätiologischer Sicht spielt der Nikotinabusus eine Rolle: Raucher erkranken häufiger an einem atypischen Karzinoid als Nichtraucher (2, 10, 15).

1.3.3.2 Das typische Bronchuskarzinoid

Typische Karzinoide der Lunge sind hochdifferenzierte Tumoren. Sie zeichnen sich durch ein langsames Wachstum aus und neigen kaum zu Metastasierung (2,10). Typische Bronchuskarzinoide befinden sich überwiegend zentral im Bereich großer Bronchien und Segmentbronchien und breiten sich endophytisch in das Bronchiallumen aus. Die Morphologie weist ein neuroendokrines Baumuster auf. In mehr als der Hälfte der Zellen kann man neuroendokrine Granula erkennen. Daher kommt es auch zu einer positiven immunzytochemischen Reaktion für neuroendokrine Marker wie neuronenspezifische Enolase,

Chromogranin A, Gammaenolase, Synaptophysin und auch für verschiedene Neuropeptide wie Serotonin, Bombesin, Kalzitonin, Somatostatin, ACTH, VIP, ADH, und Alpha-HCG (12).

Die Tumorzellen sind in Ballen oder trabekulär angelagert und weisen kleine, monomorphe Zellkerne mit unauffälligen Nukleolen auf. Zellkernpleographien sind nicht vorhanden. Die Zellen weisen auffallend wenig Zytoplasma auf. Die Zellgröße ist variabel. Mitosen sind nur vereinzelt zu beobachten (kleiner 2/10 HPF). Nekrosen sind üblicherweise nicht vorhanden.

Hauptsächlich handelt es sich um isolierte Tumoren (2, 12).

In der Regel besitzen typische Bronchuskarzinoide eine gute Prognose, die sich jedoch mit steigender Tumorgöße und bei Vorhandensein von Gefäßinvasion verschlechtert. Lokalrezidive kommen sehr selten vor (0,7%) (2, 12).

1.4 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation der pulmonalen Karzinoide unterscheidet sich nicht von der TNM-Klassifikation der Lungentumoren im Allgemeinen. Als grundlegende Basis zur Bestimmung der Tumorstadien und für den therapeutischen Ablauf wird die TNM-Klassifikation der UICC herangezogen (9).

Der vor der Operation durchgeführte c-TNM-Status beruht auf klinischen Untersuchungsbefunden, pathologisch-anatomischer Tumorsicherung mit histologischer bzw. zytologischer Bestimmung und bildgebenden Verfahren wie Röntgen, CT und PET.

Der postoperative pTNM-Status schließt die intraoperativ am Operationssitus und am Resektat (reseziertes Organ und Lymphknoten) erfassten makroskopischen und histologischen Befunde mit ein (16).

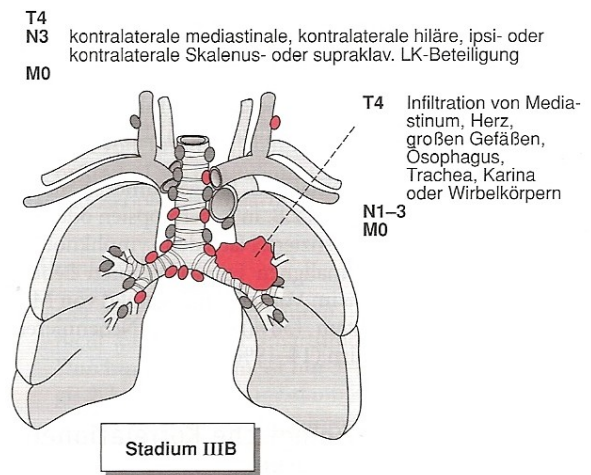
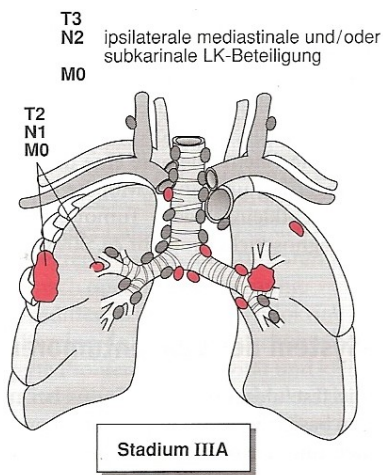
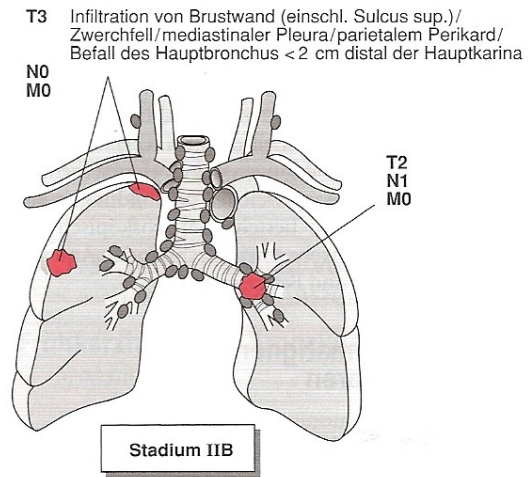
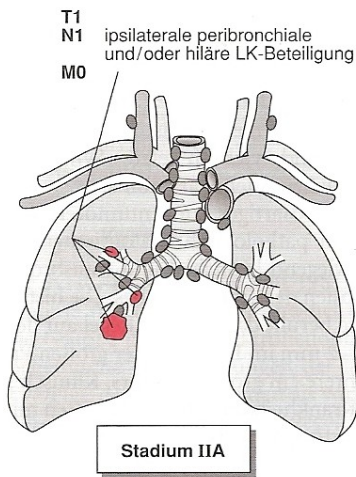
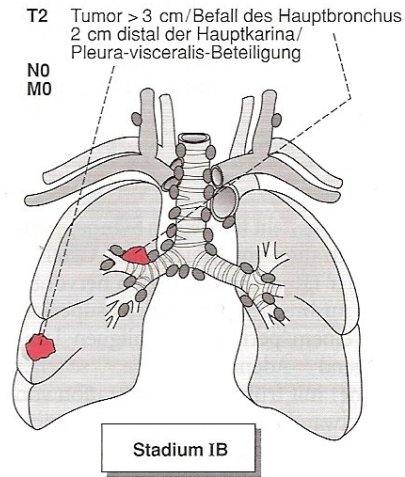
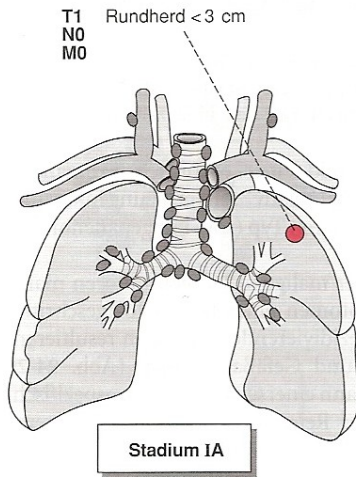


Abb. 1: TNM-Klassifikation

1.5 Diagnostik

1.5.1 Bildgebende Diagnostik

1.5.1.1 Thoraxröntgen

Bei einer pulmonalen Symptomatik wird meist als erste Diagnostik ein Röntgenbild des Thoraxbereiches veranlasst. Häufig erkennt man bei Patienten mit einem Bronchuskarzinoid suspekte Verschattungen. Bei diesen Verschattungen handelt es sich um runde bis ovale Raumforderungen, die peripher bzw. hilär oder perihilär gelegen sind. Andere, für Karzinoid typische Befundkonstellationen sind Atelektasen, poststenotische Pneumonien und hiläre Lymphadenopathie. Eine Mitbeteiligung der Pleura wird selten beobachtet (2).

Zur weiterführenden Diagnostik ist die Computertomographie erforderlich (8).

1.5.1.2 Computertomographie

Ein CT-Scan mit intravenösem Kontrastmittel wird herangezogen um bei Verdacht auf einen Lungentumor eine exakte Lokalisation und Tumorabgrenzung zu erstellen. (8, 17).

Etwa 5-20% der typischen Bronchuskarzinoide sind mit hilären oder mediastinalen Adenopathien assoziiert (2).

1.5.1.3 18-Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie besteht aus der Koinzidenzmessung von Vernichtungsstrahlen aus dem Zerfall von radioaktiven Isotopen zusammen mit einem Tracermolekül. So können dreidimensional verschiedene Radioaktivitätsverteilungen in Geweben räumlich festgehalten werden. Die FDG-PET arbeitet mit einem radioaktiv markierten Glucoseanalogon (19).

Die Relevanz der FDG-PET bei der bildgebenden Diagnostik von Bronchuskarzinoiden ist noch nicht genau erfasst. (20)

S. Küger und A.K. Buck fanden in ihrer Studie „Use of integrated FDG-PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumors“ heraus, dass die FDG-PET/CT die Lokalisation von metabolischen Aktivitäten und somit auch Bronchuskarzinoide darstellen kann. Karzinoide der Lunge nehmen jedoch - verglichen mit anderen malignen Tumoren der Lunge - weniger FDG auf, weshalb die Darstellung in der FDG-PET unter Umständen wenig eindeutig ist (21).

1.5.1.4 Octreotidszintigraphie

Die Somatostatin-Rezeptor Szintigraphie oder Octreotidszintigraphie spielt auch eine Rolle in der Diagnostik von Bronchuskarzinoiden und wird zusätzlich zu einem CT oder PET angewendet (22).

In 40-80% der neuroendokrinen Tumoren sind Somatostatinrezeptoren vorhanden. In diesem Diagnostikverfahren binden die radioaktiv markierten Somatostatinanaloga (Indium markiertes Octreotid oder Penatreotid) an die Somatostatinrezeptoren (v.a. Subrezeptortypen 2 und 5) und werden mittels Gamma- oder Spect-Kamera sichtbar gemacht.

Die Octreotidszintigraphie wird angewendet, um neuroendokrine Tumore, die kleiner als 1,5 cm sind, bzw. um deren Metastasen darzustellen. Weitere, mit dem Octreotid-Scan darstellbare Läsionen sind Meningeome, Astrozytome, nichtkleinzellige Bronchialkarzinome und Mammakarzinome, da alle diese Tumoren ebenfalls Somatostatinrezeptoren aufweisen (2).

Die neuroendokrinen Tumortypen besitzen einen unterschiedlichen Prozentsatz an Somatostatinrezeptoren. Somit ist die Sensitivität der Untersuchung unterschiedlich und variiert zwischen 80-90% (2).

Neben dem Wert als Diagnostikum spielt die Octreotidszintigraphie bei der Therapieplanung nicht operabler oder metastasierender Karzinoide eine Rolle: Bei guter Darstellung kann auf hohe Rezeptordichte und damit auf ein gutes Ansprechen auf eine Radiorezeptortherapie geschlossen werden (2).

1.5.2 Bronchoskopie und Biopsie

Bei der Bronchoskopie wird das Bronchoskop über die Trachea in den Bronchialbaum eingeführt. Die flexible Bronchoskopie gestattet die Inspektion/Biopsie der Luftwege bis auf Subsegmentebene. Vor Resektionen pulmonaler Tumoren im parazentralen Bereich ist eine Bronchoskopie unabdingbar (22).

Bei mehr als der Hälfte der bronchialen Karzinoide kann infolge von deren zentraler Lage eine Biopsie durchgeführt werden. Bronchoskopisch imponieren Karzinoide als gut vaskularisierte, rosa bis gelb-graurote Tumore. Deren Epithel erscheint intakt. Die Karzinoide sitzen der Bronchialwand meist breitbasig oder in selteneren Fällen polypoid auf (2).

Die Zytologie des Sputums ist im Gegensatz zu einem bronchoskopisch gewonnenen Bürstenabstrich weniger sensitiv. Da in vielen Fällen intaktes Bronchialepithel den Tumor bedeckt, ist jedoch auch die Bürstenzytologie meist wenig aussagekräftig.

Durch die starke Vaskularisierung der Karzinoide kann es nach einer Biopsie zu starker Blutung aus dem Tumor kommen. Unter Umständen sind komplexe, lokale Blutstillungsmaßnahmen erforderlich (2).

Bei der endobronchialen Sonographie werden die Diagnoseverfahren Bronchoskopie und Sonographie zusammengefasst. So können die Bronchialwände und parabronchiale Strukturen gut dargestellt werden (23).

Die endobronchiale Sonographie wird vor der Endobronchialresektion lokalisierter, bronchialer Karzinoide angewendet, um die Ausdehnung der Bronchialwandinvasion festzustellen(2).

1.5.3 Labordiagnostik

In seltenen Fällen sezernieren Karzinoide der Lunge Hormone, die im Blut, bzw. im Urin nachgewiesen werden können.

1.5.3.1 Serotonin

Serotonin im Blut hat infolge der großen, individuellen tageszeitlichen Schwankungen als Tumormarker für Bronchuskarzinoide wenig Bedeutung. Die Serotonin- Bestimmung aus den Thrombozyten hat dagegen eine höhere Sensitivität In der klinischen Routine werden beide Bestimmungen kaum als Tumormarker für Karzinoide eingesetzt. (2).

1.5.3.2 5-Hydroxyindolessigsäure

Der Serotonin-Metabolit 5-Hydroxyindolessigsäure wird im 24-h Sammelharn gemessen. Als Routine-Tumormarker für Bronchuskarzinoide wird die Methode jedoch kaum eingesetzt. Zur Anwendung kommt das Verfahren nur, wenn Diarrhoen und Flush-Symptomatik auf eine tumorbedingte Serotoninsekretion hinweisen (2).

1.5.3.3 ChromograninA (CgA)

Die Sekretgranula der neuroendokrinen Tumoren bestehen unter anderem aus Chromogranin A. Gemeinsam mit Peptid- und Polypeptidhormonen wird Chromogranin A im Rahmen der Hypersekretion ausgeschieden.

Chromogranin A im Serum dient daher als Breitspektrummarker für neuroendokrine Tumoren und weist eine relativ hohe Sensitivität auf (2).

1.5.3.4 Weitere Marker

Einige Karzinoide der Lunge weisen niedrigere Mengen an Dopa-Decarboxylase auf.

Auch die neuroenspezifische Enolase kann bei neuroendokrinen Tumoren erhöht sein (2).

1.6 Symptome

Symptome von Karzinoiden werden häufig durch tumorbedingte Stenosen der Luftwege hervorgerufen. Bei zentralem Tumorsitz geben die PatientInnen Dyspnoe, Husten, Giemen, oder rezidivierende Lungenentzündungen im selben Lungensegment oder Lungenlappen an. Seltener kann es zu Thoraxschmerzen kommen. Infolge der guten Vaskularisation der Tumoren sind Hämoptysen häufig (2, 15, 22).

Infolge des langsamen Tumorwachstums werden die Symptome meist lange Zeit hindurch nicht richtig erkannt und die PatientInnen werden symptomatisch behandelt.

25-30% der PatientInnen zeigen keine Symptome. Dies ist vor allem bei peripherem Sitz von Bronchuskarzinoiden der Fall. Diese Läsionen werden meist als Zufallsbefund bzw. postmortem entdeckt (2, 15, 22).

1.7 Paraneoplastisches Syndrom

Paraneoplastische Syndrome neuroendokriner Tumoren sind Funktionsstörungen und Krankheitssymptome, die durch eine gestörte Produktion und Abgabe von Hormonen in den Tumorzellen zu erklären sind. Die Wirkung der Substanzen tritt tumorfern auf. Die Symptome werden nicht durch eine für das Muttergewebe des Tumors charakteristische Hormonsekretion oder durch das lokale und metastatische Tumorwachstum hervorgerufen. Bei den paraneoplastischen Endokrinopathien kommt es zu einer ektope Hormonbildung, hervorgerufen durch Tumoren primär nicht-endokriner Organe (24).

1.7.1 Das Karzinoid-Syndrom (ektope Serotonin-Ausschüttung)

Das Karzioid-Syndrom infolge ektoper Serotonin-Ausschüttung wird beim Bronchuskarzinoid extrem selten beobachtet. Selten sezernieren die Karzinoide der Lunge ausreichend Hormon in den Blutkreislauf, um Symptome hervorzurufen,

weil Serotonin in der Leber inaktiviert wird. Daher wird das Karzinoid-Syndrom vor allem bei PatientInnen mit einem Bronchuskarzinoid und Lebermetastasen beobachtet. Zu den Symptomen des Karzinoid- Syndroms zählen Flush, Diarroehen, Bronchospasmus, Hypo- Hypertonie und Tachycardie. Die kardiale Symptomatik kann bis zu einem Myocardinfarkt gehen (2, 8, 17).

1.7.2 Cushing-Syndrom

Das Cushing-Syndrom, oder auch Hyperkortisolismus, wird durch eine gesteigerte Ausschüttung von Kortison über einen längeren Zeitraum, bedingt. Durch den andauernden Kortisoleffekt kommt es zu einer gestörten Glucosetoleranz. Daraus kann sich ein Diabetes Mellitus entwickeln. Weitere Symptome sind Mondgesicht, Büffelnacken, Striae auf dem Abdomen hervorgerufen durch eine Fettgewebshyperplasie, Osteoporose, Menstruationsstörungen, erniedrigte Libido und Impotenz (25).

Auch Karzinoide der Lunge können infolge ektooper ACTH-Sekretion die Ursache eines Cushing-Syndroms sein. Sowohl typische als auch atypische Karzinoide können ACTH sezernieren.

Labordiagnostisch liegt häufig Hypokaliämie vor. Meist sind die durch den Hyperkortisolismus bedingten Symptome der Grund für einen Arztbesuch. Die bildgebende Diagnostik ist häufig schwierig, da die ACTH-produzierenden Karzinoide der Lunge meist kleiner als 2cm sind (2, 8).

1.7.3 Akromegalie

Als Akromegalie wird eine Vergrößerung der Akren beschrieben (Ohren, Nase, Kinn, Finger und Füße), die über die altersentsprechende Größenzunahme hinausgeht, bzw. nach dem abgeschlossenen Wachstum auftritt. Ursache ist eine erhöhte Sekretion von Wachstumshormon bzw. GHRH (Growth- hormone-releasing hormone) (26).

Akromegalie, hervorgerufen durch eine ektope GHRH Produktion eines Bronchuskarzinoides wird sehr selten beobachtet (2).

1.8 Chirurgische Therapiemöglichkeiten

Die Therapie der Wahl stellt die Resektion des Bronchuskarzinoides dar. Infolge des niedrigen Malignitätsgrads der Karzinoide kann häufig parenchymsparend vorgegangen werden (5). Eine wichtige Rolle für die Prognose spielt die komplette Entfernung der eventuell befallenen mediastinalen Lymphknoten (2).

1.8.1 Minimlresection (Keilresektion, anatomische Segmentresektion)

Bei diesem Verfahren wird nur der unmittelbar tumortragende Teil der Lunge entfernt. Bei der Keilresektion („wedge-resection“) werden anatomische Grenzen nicht berücksichtigt. Bei der anatomischen Segmentresektion wird das tumortragende Lungensegment entlang seiner anatomischen Grenzen reseziert. Beide Operationstechniken werden bei peripheren Karzinoiden angewendet, wenn diese den niedrigsten Malignitätsgrad aufweisen (typisches Karzinoid) bzw. auch bei atypischen Karzinoiden, wenn der Patient aus funktionellen Gründen keine größere Resektion tolerieren würde (27,15).

1.8.2 Lobektomie

Bei der Lobektomie wird ein Lungenlappen reseziert. Die Gefäße und der Lappenbronchus werden zentral am Lungenhilus abgesetzt. Die hilären und mediastinalen Lymphknoten werden bei allen onkologischen Indikationen entfernt (27). Diese Methode wird bei Tumoren angewandt, die sich auf einen Lungenlappen beschränken, und die Abgangs-nahen Abschnitte von Lappenbronchus bzw. lobären Pulmonalarterien nicht infiltrieren (15).

1.8.3 Bilobektomie

Eine Bilobektomie (Entfernung von zwei benachbarten Lungenlappen) wird bei PatientInnen mit einem lappenüberschreitend wachsenden Tumor durchgeführt. Die hilären und mediastinalen Lymphknoten werden bei allen onkologischen

Indikationen entfernt. Der Eingriff ist aus anatomischen Gründen nur rechts möglich. (27).

1.8.4 Manschettenresektion (Sleeve resection)

Bei Tumoren die die Lappenbronchien an deren Abgang aus dem Intermediärbronchus bzw. die lobären Gefäße an deren Abgang aus der Pulmonalarterie infiltrieren, wird eine sogenannte Manschettenresektion durchgeführt (27).

Dabei wird en-bloc mit dem Lungenlappen der betroffene Bronchusabschnitt segmental reseziert (28). Bei einer Oberlappenmanschettenresektion verlaufen die Resektionslinien quer durch den Haupt- bzw. Intermediärbronchus. Die beiden Stümpfe werden mit einer End-zu-End-Anastomose verbunden. Bei gleichzeitiger Infiltration am Lappengefäßabgang erfolgt in ähnlicher Weise die segmentale Resektion und End-zu-End-Anastomose der Pulmonalarterie. Die hilären und mediastinalen Lymphknoten werden bei allen onkologischen Indikationen entfernt (27).

Der Vorteil dieser Methodik besteht in der Erhaltung funktionsfähigen Parenchyms. Die onkologischen Resultate sind gleich gut wie bei der Pneumonektomie. Wenn die Möglichkeit besteht, sollte daher die Manschettenresektion einer Pneumonektomie vorgezogen werden. Es spielt keine Rolle, ob es sich um typische oder atypische Karzinoide handelt. (15,28).

1.8.5 Pneumonektomie

Bei Befall aller drei bzw. zwei Lungenlappen bzw. Infiltration des Tumorgewebes in Hauptcarina- bzw. Pulmonalarterienhauptstamm wird eine Pneumonektomie - die Resektion der gesamten Lungenhälfte - durchgeführt. Die Gefäße werden zentral unmittelbar am Eintritt in das Perikard oder intraperikardial erhalten und der Hauptbronchus wird unmittelbar an der Carina versorgt. Die hilären und mediastinalen Lymphknoten werden bei allen onkologischen Indikationen entfernt (27).

1.8.6 Bronchoskopische Resektion

Die bronchoskopische Resektion mittels Hochfrequenzschlinge, Argonbeamer oder Nd-YAG-Laser stellt eine alternative Behandlung der Karzinoide der Lunge dar. Sie wird gelegentlich in Kombination mit der Kryotherapie durchgeführt, da Karzinoide eine hohe Sensitivität gegenüber Kälte aufweisen (2).

Indikationen für eine endobronchiale Resektion stellen PatientInnen mit typischem, im gut einsehbaren zentralen Bronchialbaum gelegenen, gestieltem Karzinoid, dar. Der Tumor darf nicht in die Bronchialwand infiltriert sein, oder dieser breitbasig aufsitzen. Bei korrekter PatientInnenselektion ist die Prognose nach endobronchialer Resektion gut. Vorteil der endobronchialen Resektion ist die komplette Parenchymerhaltung ohne Eröffnung einer Körperhöhle. Langzeitkomplikationen wie Bronchialstenosen werden nicht beobachtet (2).

1.9 Nichtresektive Therapieformen

Zu den nichtresektiven Therapieformen zählen Chemotherapie und die Radiorezeptortherapie.

1.9.1 Chemotherapie

Die Chemotherapie wird bei lokal bzw. funktionell nicht-resektablen Tumoren und/oder im metastasierten Stadium eingesetzt. Da diese Konstellationen selten sind, sind die klinischen Erfahrungen begrenzt (22). Es existieren daher keine eindeutigen Therapierichtlinien (15).

Zu den verwendeten Substanzen zählen:

- Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Paclitaxel
- Interferon- Alpha
- 5-Iuorouracil
- Streptozocin
- Doxorubicin
- Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Sunitinib) (2)

Patienten mit neuroendokrinen Tumoren anderen Ursprungs reagieren sensibler auf eine Chemotherapie als Karzinoide der Lunge. (2)

1.9.2 Radiorezeptortherapie

Diese Therapie wird bei Patienten mit nicht- operablen, metastasierenden Somatostatinrezeptor-positiven Karzinoiden angewendet. Dabei werden radioaktives Yttrium oder Indium an Octreotid gekoppelt, und entfalten in der Folge vor Ort eine tumorizide Wirkung. Bei mehr als der Hälfte der Patienten konnte eine Besserung der Symptome beobachtet werden (2).

2. Material und Methoden

2.1 Kernfrage

Innerhalb der letzten 30 Jahre wurde an der klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie, ein großes Kollektiv an PatientInnen mit einem Bronchuskarzinoid behandelt.

In dieser retrospektiven Arbeit wurde der Verlauf, der auf den histomorphologischen Aspekten basierenden beiden Differenzierungstypen (typisch [G1] und atypisch [G2]) untersucht. Darüber hinaus wurden epidemiologische Daten und deren Veränderungen innerhalb des Untersuchungszeitraums erhoben.

Die Hauptzielgröße dieser Studie war die tumorfreie Überlebenszeit.

Da der Tumor beide Geschlechter betrifft, war die Zielsetzung für Männer und Frauen in gleicher Weise relevant.

2.2 Patientenkollektiv

Von 1971 bis 2012 wurden 180 PatientInnen am LKH Graz unter der Verdachtsdiagnose eines Bronchuskarzinoides aufgenommen.

Einschlusskriterium für die Studie war ein histologisch gesichertes typisches (G1) oder atypisches (G2) Bronchuskarzinoid unabhängig von Alter und Geschlecht.

PatientInnen mit einem klein-, bzw. großzelligen, neuroendokrinen Tumor der Lunge oder einem anderen Tumor neuroendokrinen Ursprunges wurden nicht in diese Studie miteinbezogen. Die Verdachtsdiagnose eines Bronchuskarzinoides reichte nicht aus, um in die Studie aufgenommen zu werden.

Schwierigkeiten bereiteten die PatientInnen, die zwischen 1983 und 1997 betreut wurden, da die Daten dieser PatientInnen nur im Archiv zu finden waren und nicht im MEDOCS abgespeichert wurden. Diesen Krankenakten wurde meist der histopathologische Befund nicht beigelegt.

Da alle PatientInnendokumente und Krankengeschichten nur zehn Jahre archiviert werden, fielen die PatientInnen aus den Jahren 1971-1982 aus der Studie.

Bei 86 PatientInnen war der Datensatz komplett und somit für die Aufnahme in die Studie geeignet.

2.3 Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse.

42 Kriterien wurden in einer Excel- Tabelle zu jedem/er PatientIn dokumentiert:

- Name
- Vorname
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Nikotinanamnese
- COPD
- FeV1 in Liter
- Vo2 max
- Koronare Herzerkrankung
- Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
- Allergien
- Hämptoe
- Rezidivierende Pneumonien
- Fehlende Symptomatik
- OP-Datum
- OP-Technik
 - Minimal Resection
 - Lobektomie
 - Sleeve Resection
 - Pneumonektomie

- Komplette Lymphadenektomie
- Befallener Lappen
- Peripherer oder zentraler Tumor
- Maximaler Tumordurchmesser
- Typisches Karzinoid
- Atypisches Karzinoid
- PT-Stadium
- PN-Stadium
- V-Stadium
- L-Stadium
- M-Stadium
- R-Stadium
- Perioperativer Exitus
- Entlassungsdatum
- Postoperative Chemotherapie
- Rezidiv
- Zeitpunkt des Rezidivs
- Art des Rezidivs
- Therapie des Rezidivs
- Datum der letzten Kontrolle
- Überlebt

Das Votum der Ethikkommission wurde beantragt und am 9. 1. 2013 erteilt (25-143 ex 12/13).

2.4 Resultate

Das PatientInnenkollektiv bestand aus 86 PatientInnen. Darunter waren 38 Männer (44%) und 48 (56%) Frauen. Typische Tumoren (G1) wurden bei 48 (56%) der PatientInnen diagnostiziert und 38 (44%) PatientInnen wiesen ein atypisches Karzinoid (G2) auf.

Das durchschnittliche Alter lag bei 67,7 (SD=15,1) Jahren, die/der jüngste PatientIn war 28 und die/der Älteste 100 Jahre alt.

2.4.1 Tumorfreie Überlebenszeit

Von den 86 PatientInnen haben 69 (84%) überlebt, 13 (15,1%) sind verstorben. Von vier (4,7%) gab es keine Angaben bezüglich des Überlebenstatus.

	n	%
Überlebt	69	84,2
Verstorben	13	15,1
Keine Angaben	4	4,7

Tab. 1: Tumorfreie Überlebenszeit

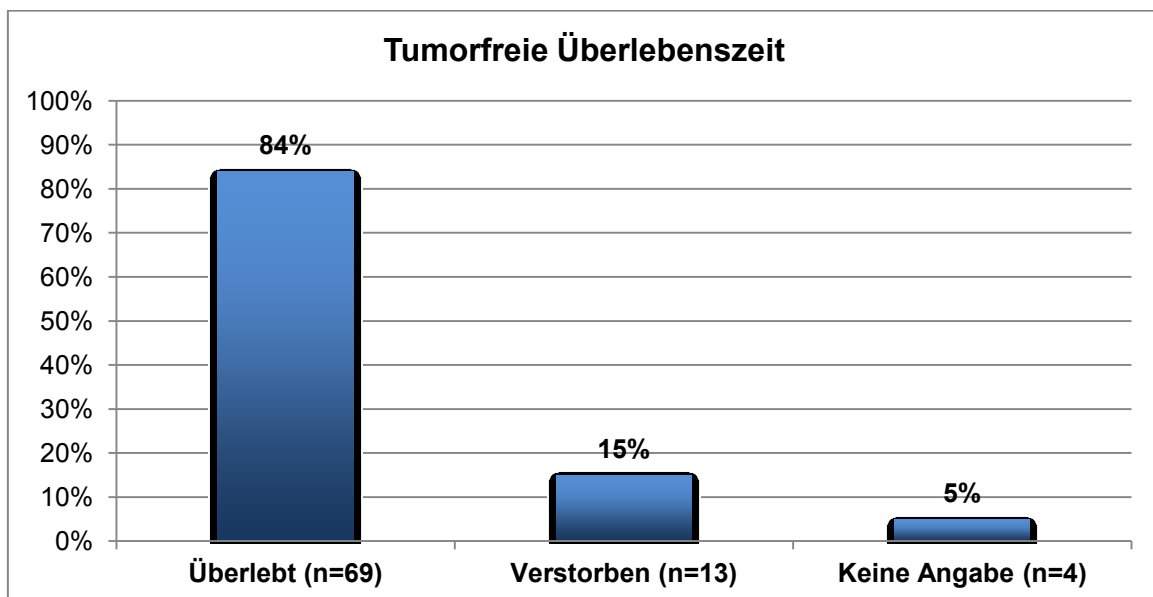


Abb. 2: Tumorfreie Überlebenszeit

2.4.2 Korrelation zwischen Überlebensstatus und G1 bzw. G2

Bezüglich des Überlebensstatus existierte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen G1 und G2 ($\chi^2(1)=0,140$; $p=0,708$): In der Gruppe G1 waren sieben (15%) der Personen verstorben, in der Gruppe G2 waren es sechs (18%).

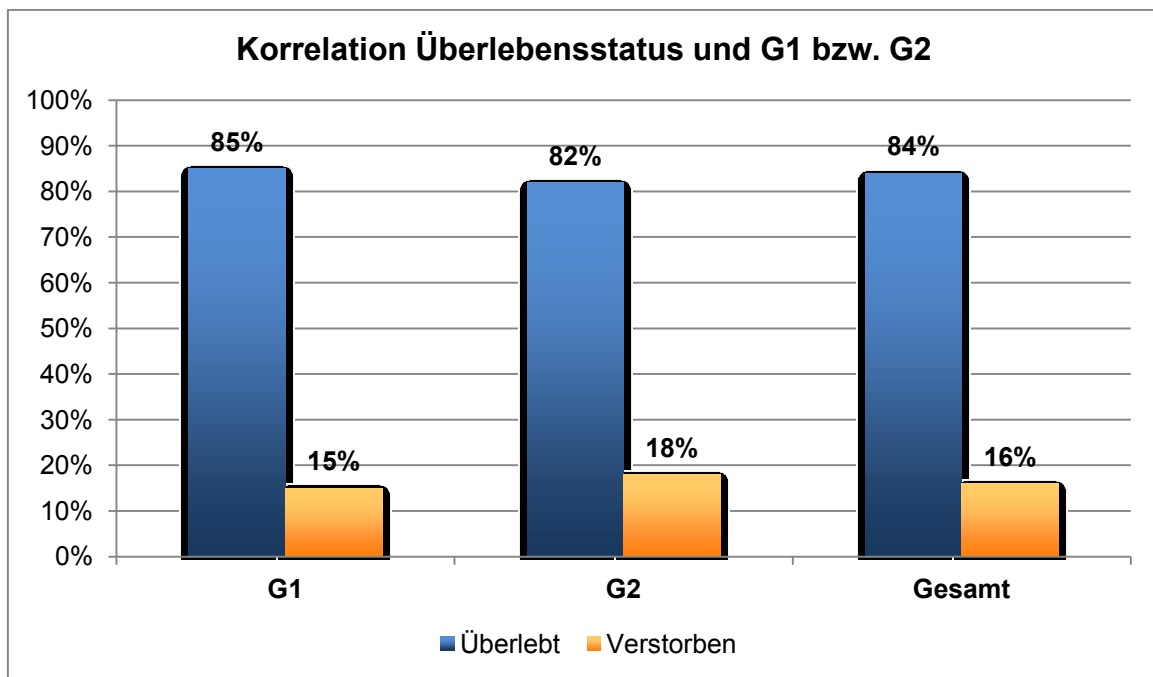


Abb. 3: Korrelation Überlebensstatus und G1 bzw. G2

Bezüglich der 5- bzw. 10-Jahres Überlebenszeit konnte auch kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Für das typische Bronchuskarzinoid betrug die 5- bzw. 10-Jahres Überlebenszeit 96% und für das atypische 59%.

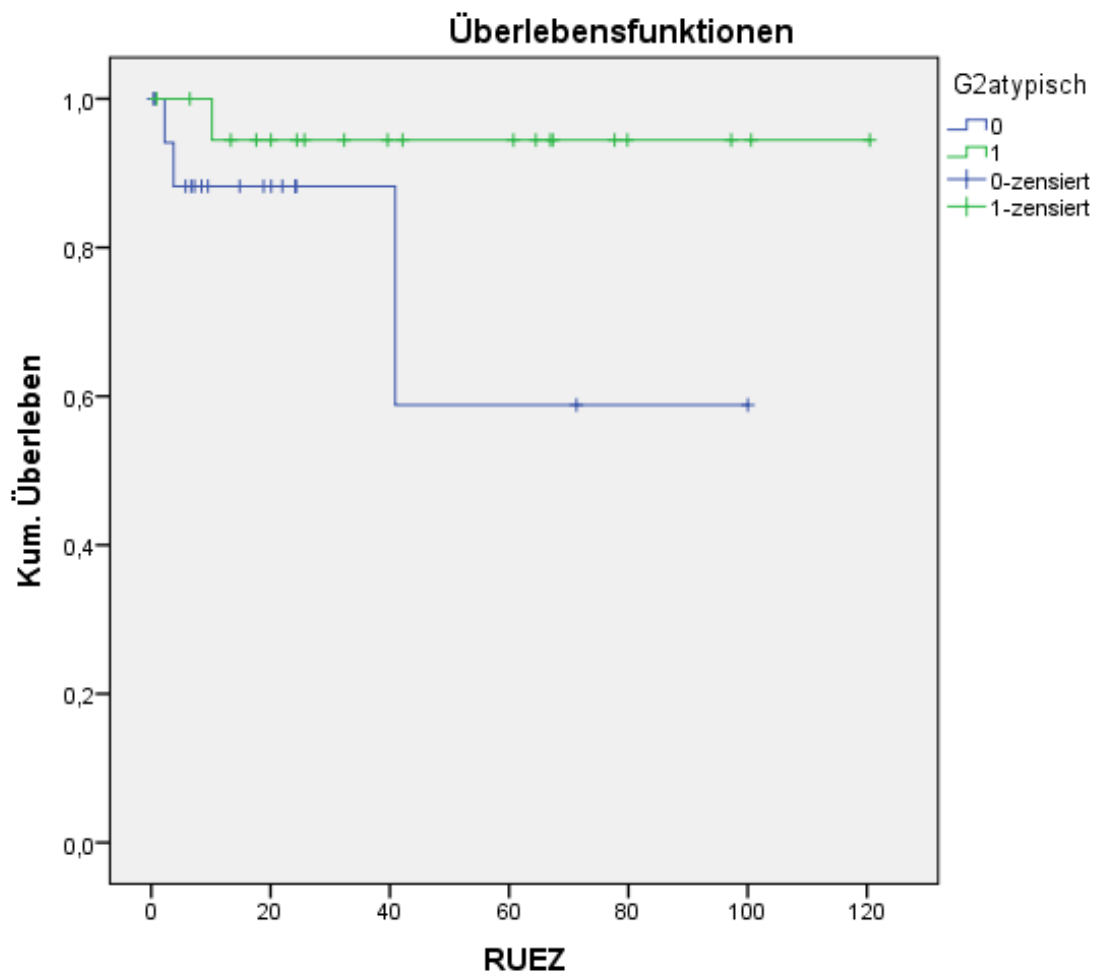


Abb. 4: 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate

2.4.3 Rezidiv

Acht (9,3%) von den 86 PatientInnen hatten ein Rezidiv, 69 (80,2%) blieben rezidivfrei und von neun (10,5%) PatientInnen lag keine Angabe vor.

Zwischen Auftreten eines Rezidivs und Überlebensstatus (am Leben/verstorben) bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Fisher Exact Test: $p=0,280$). Bei der Gruppe ohne Rezidiv verstarben sieben (11%) der PatientInnen, bei der Gruppe mit Rezidiv waren es zwei PatientInnen (25%).

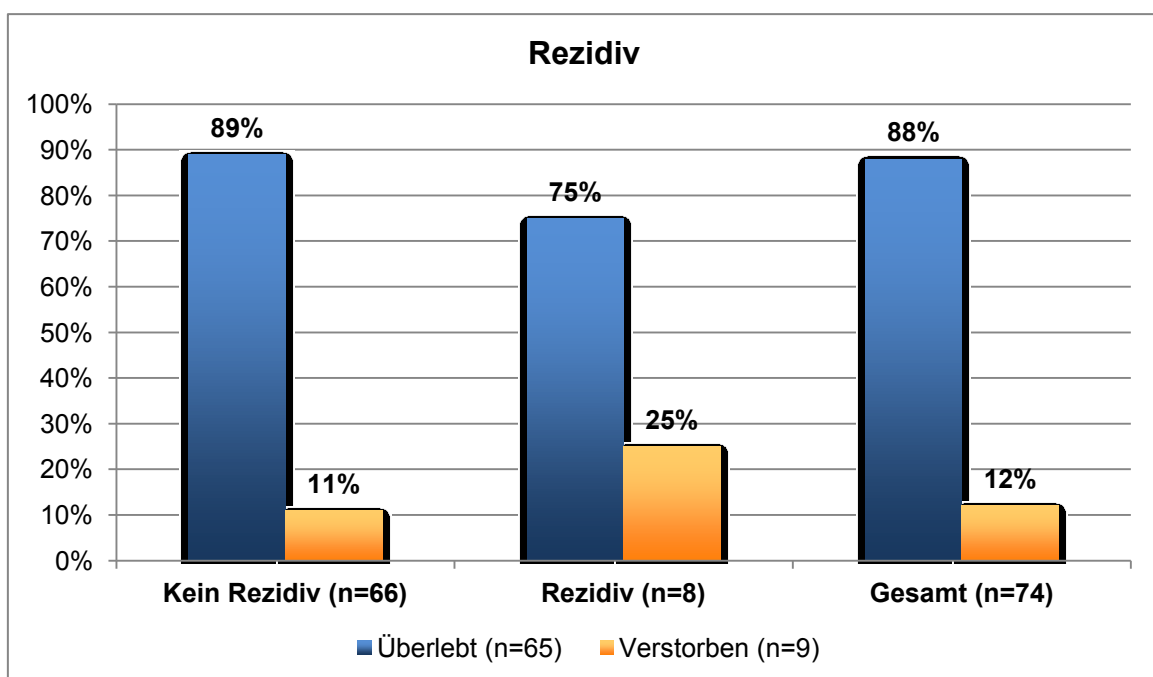


Abb. 5: Rezidiv

2.4.4 Korrelation zwischen Rezidiv und G1 und G2

Zwischen den Gruppen G1/G2 und dem Auftreten eines Rezidivs war kein signifikanter Zusammenhang belegbar (Fisher Exact Test: $p=0,280$). In der Gruppe G1 wiesen sechs (14%) von 42 PatientInnen ein Rezidiv auf, in der Gruppe G2 waren es zwei (6%) von 35 PatientInnen.

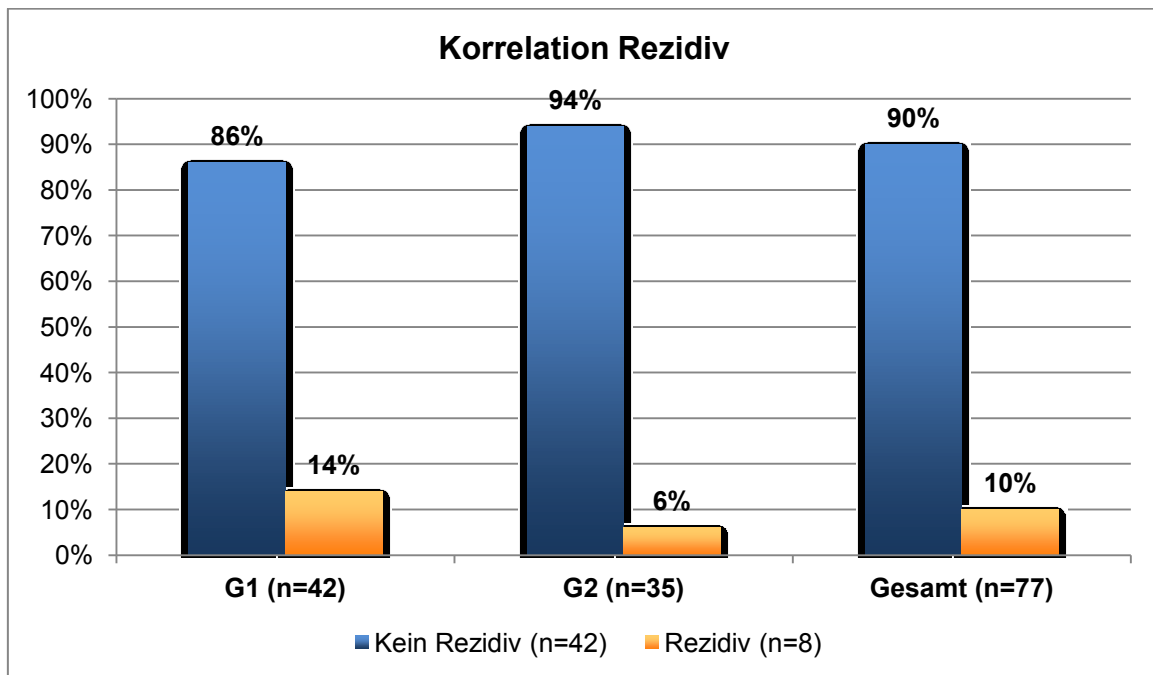


Abb. 6: Korrelation Rezidiv, getrennt nach G1 und G2

2.4.5 Hinweis auf Bronchuskarzinoid als Todesursache

Bei drei PatientInnen gab es Hinweise auf ein Bronchuskarzinoid als Todesursache. Bei neun der verstorbenen PatientInnen fehlte die Angabe.

2.4.6 Hinweis auf Bronchuskarzinoid als Todesursache und Rezidiv

Zwischen Hinweis auf ein Bronchuskarzinoid als Todesursache und bekanntem Rezidiv bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fisher Exact Test: $p=0,202$). Von den 69 PatientInnen ohne Rezidiv hatte nur ein/e PatientIn (2%) ein Bronchuskarzinoid als Todesursache, bei der Gruppe mit bekanntem Rezidiv war es ebenfalls ein/e PatientIn (14,3%).

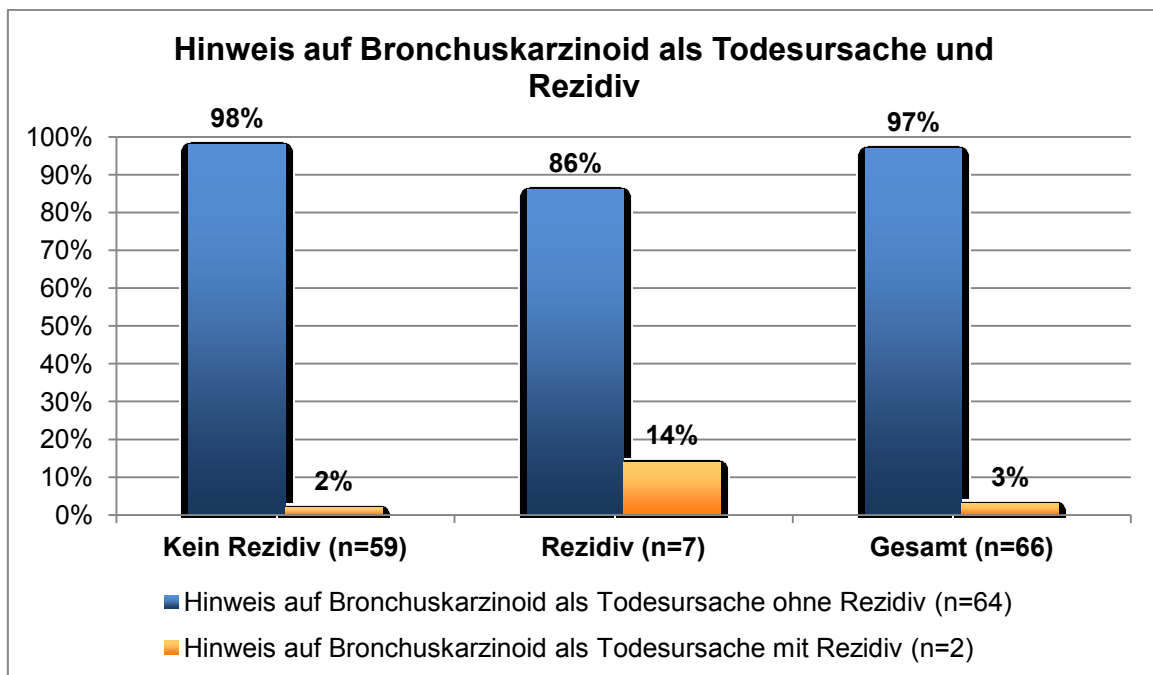


Abb. 7: Hinweis auf Bronchuskarzinoid als Todesursache und Rezidiv

2.4.7 Korrelation zwischen Hinweis auf Bronchuskarzinoid als Todesursache und G1 bzw. G2

In der Gruppe G1 (n=41) fand sich bei zwei (5%) PatientInnen ein Hinweis auf ein Bronchuskarzinoid als Todesursache, in der Gruppe G2 (n=29) wies ein/e PatientIn (3%) ein Bronchuskarzinoid als Todesursache auf. Der Unterschied war nicht signifikant (Fisher Exact Test: p=1).

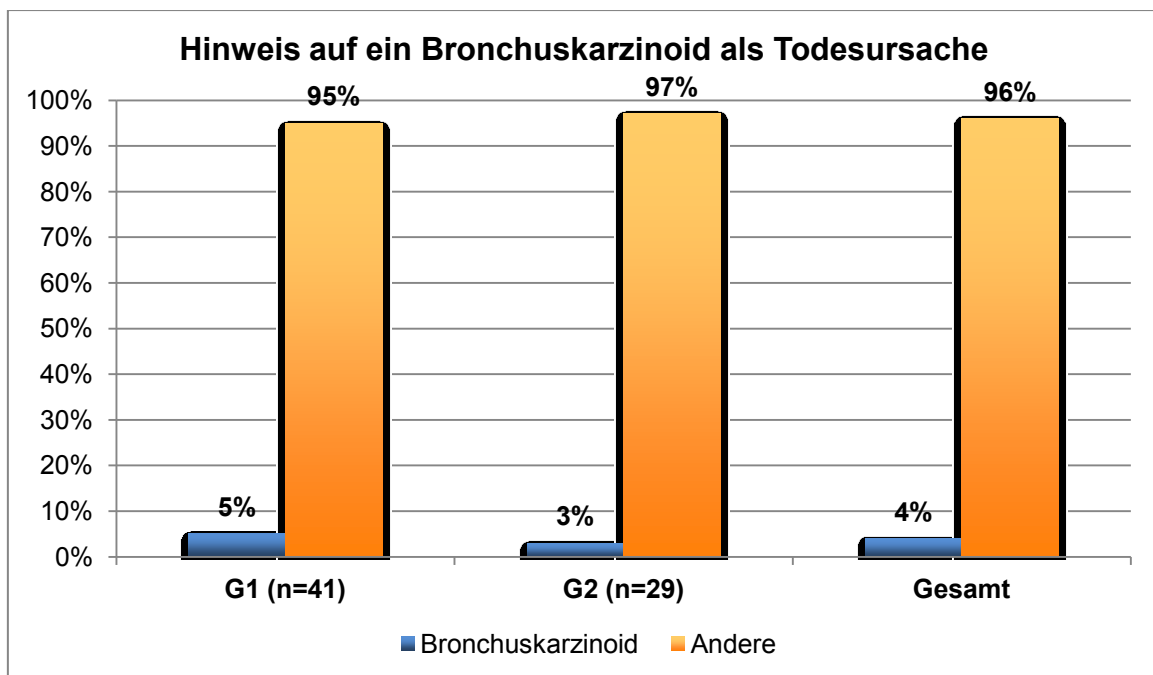


Abb. 8: Hinweis auf ein Bronchuskarzinoid als Todesursache, getrennt nach G1 und G2

2.4.8 Postoperative Chemotherapie

Sieben der 86 PatientInnen erhielten eine postoperative Chemotherapie, 55 der PatientInnen wurde postoperativ keiner Chemotherapie unterzogen und bei 24 der PatientInnen fand man keine Angaben bezüglich einer postoperativen Chemotherapie.

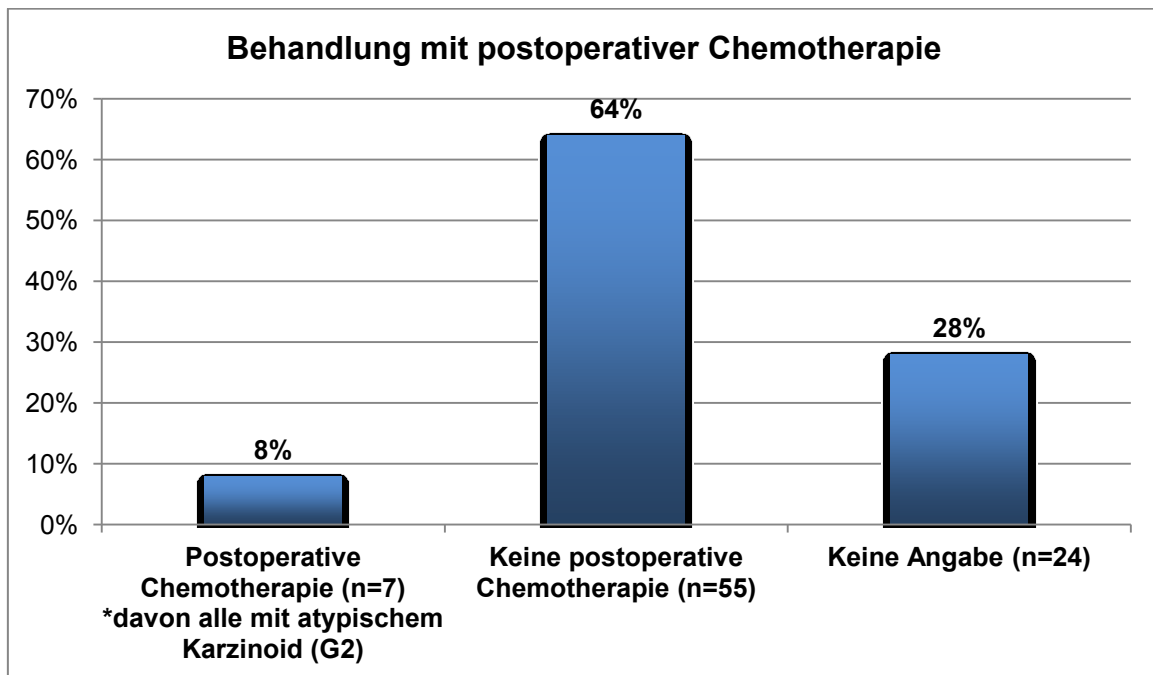


Abb. 9: Behandlung mit postoperativer Chemotherapie

2.4.9 Korrelation zwischen postoperativer Chemotherapie und G1 bzw. G2

Es war ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Tumortypen zu erkennen. Alle sieben PatientInnen, die eine postoperative Chemotherapie erhielten, hatten ein atypisches Bronchuskarzinoid. Kein/e PatientIn mit einem typischen Bronchuskarzinoid erhielt eine postoperative Chemotherapie. Eine/r der chemotherapierten PatientInnenen verstarb in weiterer Folge, bei einer/m weiteren gab es keine Angaben bezüglich des Überlebensstatus.

2.4.10 Korrelation zwischen Risikofaktoren und G1 bzw. G2

Für die Auswertung dieser Fragestellung wurde der χ^2 -Unabhängigkeitstest für die Variablen Rauchen und Adipositas und der t-Test für unabhängige Stichproben für die Variable Alter verwendet. Bei den RaucherInnen wurden die aktuellen und ehemalige RaucherInnen in eine Gruppe zusammengefasst, als adipös galten Personen mit einem BMI > 30. Der χ^2 -Unabhängigkeitstest wurde verwendet, wenn beide Variablen nominalskaliert waren, der t-Test für unabhängige Stichproben wurde verwendet, wenn die abhängige Variable (Alter) metrisch war. Normalverteilung wurde angenommen, da $n > 30$ ist (zentraler Grenzwertsatz Bortz, 2005; S.93), Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test überprüft und angenommen (29).

Zwischen G1 und G2 bestand bezüglich des Risikofaktors Zigarettenrauch kein signifikanter Unterschied ($\chi^2(1)=2,541$; $p=0,111$). In der Gruppe G1 waren 22% ($n=7$) RaucherInnen oder ehemalige RaucherInnen in der Gruppe G2 waren 42% ($n=10$) ZigarettenkonsumentInnen. Auch bezüglich der Adipositas waren keine Unterschiede zwischen G1 und G2 belegbar ($\chi^2(1)=0,053$; $p=0,818$). Bei G1 waren sieben (27%) PatientInnen adipös, bei G2 waren es sechs (30%).

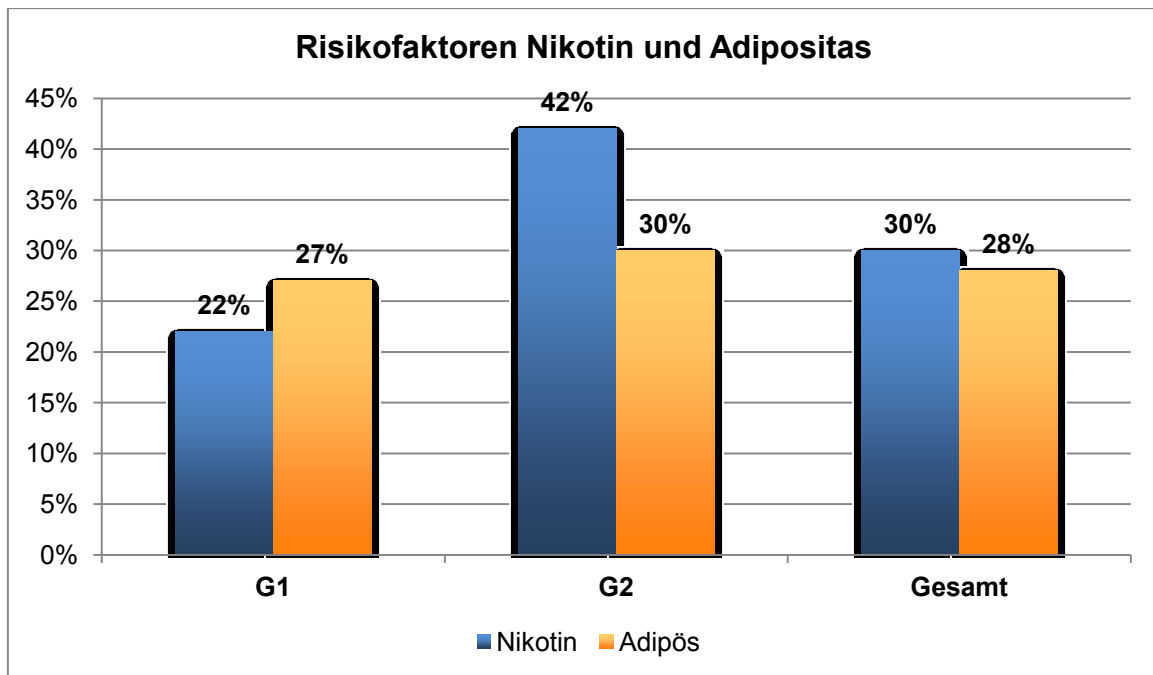


Abb. 10: Risikofaktoren Nikotin und Adipositas, getrennt nach G1 und G2

Auch bezüglich des Alters bestand kein signifikanter Unterschied zwischen G1 und G2 ($t(84)=-0,382$; $p=0,704$). PatientInnen mit G1 wiesen ein mittleres Alter von 67,1 (SD=15,4) Jahren auf und in der Gruppe G2 lag der Mittelwert bei 68,4 (SD=15,1) Jahren. Der Median lag in der Gruppe G1 bei 66,5 Jahren, in der Gruppe G2 bei 72,0 Jahren.

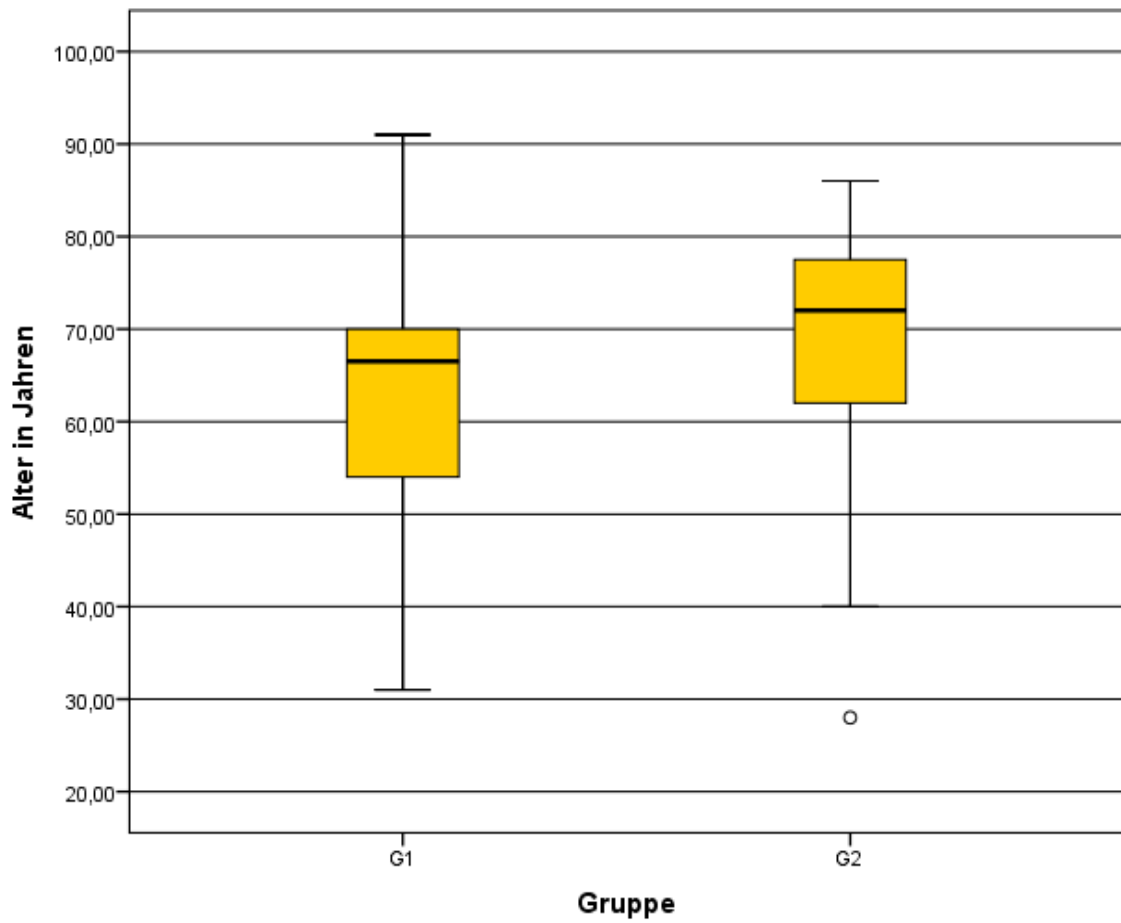


Abb. 11: Boxplot Alter in Jahren, getrennt nach G1 und G2

2.4.11 Geschlecht und G1 bzw G2

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Frauenanteil bei G1 und G2 ($\chi^2(1)=0,28$; $p=0,597$). Die Gruppe G1 beinhaltete 28 (58%) Frauen, die Gruppe G2 20 (53%) Frauen.

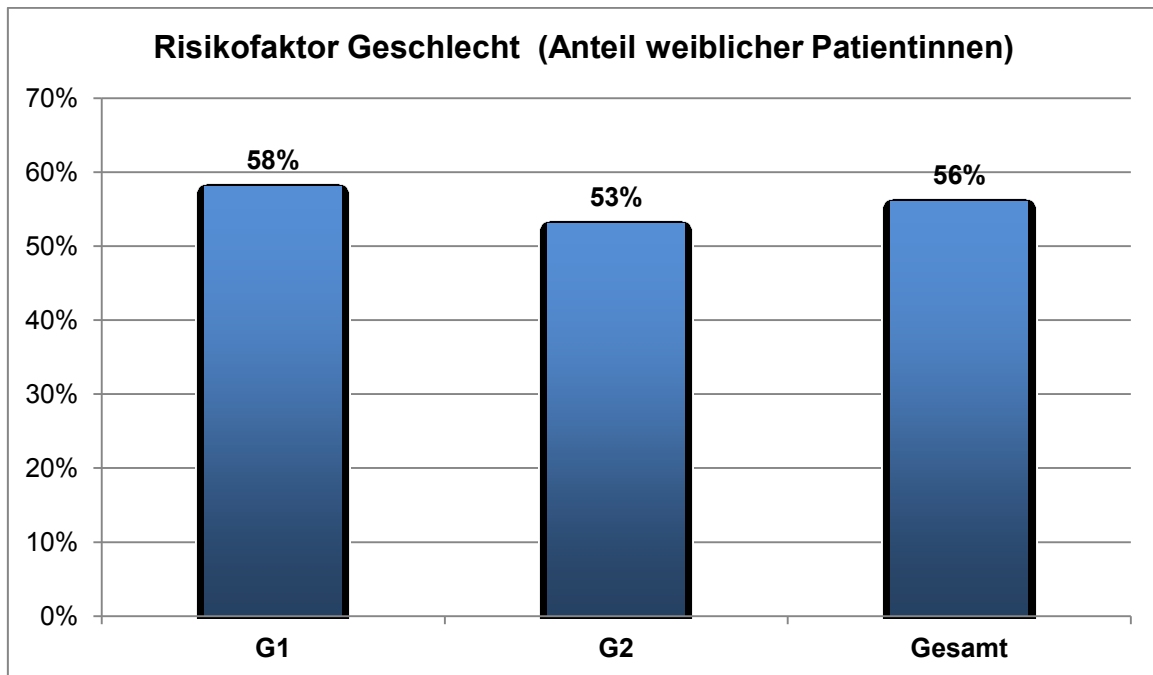


Abb. 12: Risikofaktor Geschlecht (Anteil weiblicher Patientinnen), getrennt nach G1 und G2

2.4.12 Korrelation zwischen Begleiterkrankungen und G1 bzw. G2

Bezüglich der COPD bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen G1 und G2 ($\chi^2(1)=0,557$; $p=0,455$). In der Gruppe G1 waren 9% von einer COPD betroffen in der Gruppe G2 waren es 14%. Auch bezüglich KHK war kein statistisch relevanter Unterschied belegbar ($\chi^2(1)=0,653$; $p=0,419$). Der Anteil der Personen mit dieser Begleiterkrankung lag in der Gruppe G1 bei 4% in der Gruppe G2 bei 9%. Auch bei der PAVK ($\chi^2(1)=0,792$; $p=0,373$) und der rezidivierende Pneumonie ($\chi^2(1)=0,699$; $p=0,403$) waren keine statistisch signifikanten Unterschiede gegeben (vgl. Abb. 4).

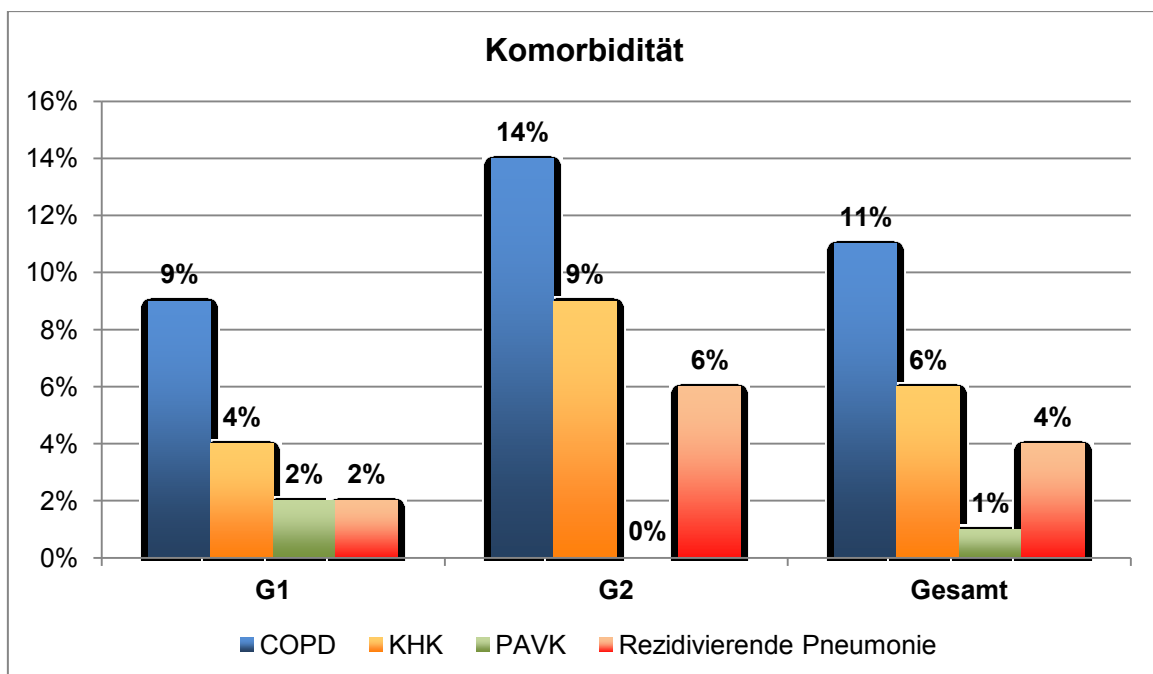


Abb. 13: Komorbidität (COPD; KHK; PAVK und rezidivierende Pneumonie), getrennt nach G1 und G2

2.4.13 Unterschiede in Operationsmethodik und G1 bzw. G2

Es wurde jede Operationsmethode für sich alleine ausgewertet, da im Datensatz mehr als eine Operationsmethode je PatientIn dokumentiert wurde.

Für die Überprüfung der Fragestellung wurde der χ^2 -Unabhängigkeitstest verwendet (29).

Bei den Methoden Minimal Resection ($\chi^2(1)=0,674$; $p=0,412$), Lobektomie ($\chi^2(1)=0$; $p=1$), Sleeve Resection Bronchoplastik: ($\chi^2(1)=1,147$; $p=0,284$) und Pneumonektomie ($\chi^2(1)=2,205$; $p=0,138$) waren keine signifikanten Unterschiede belegbar, diese Methoden wurden in beiden Gruppen G1 und G2 gleich häufig verwendet (vgl. Abbildung 5). Bei der Methode komplette Lymphadenektomie ($\chi^2(1)=3,714$; $p=0,054$) bestand ein Unterschied, der nahe an das Signifikanzniveau reichte: Die komplette mediastinale Lymphadenektomie wurde in der Gruppe G2 (96%) häufiger angewendet als in der Gruppe G1 (76%).

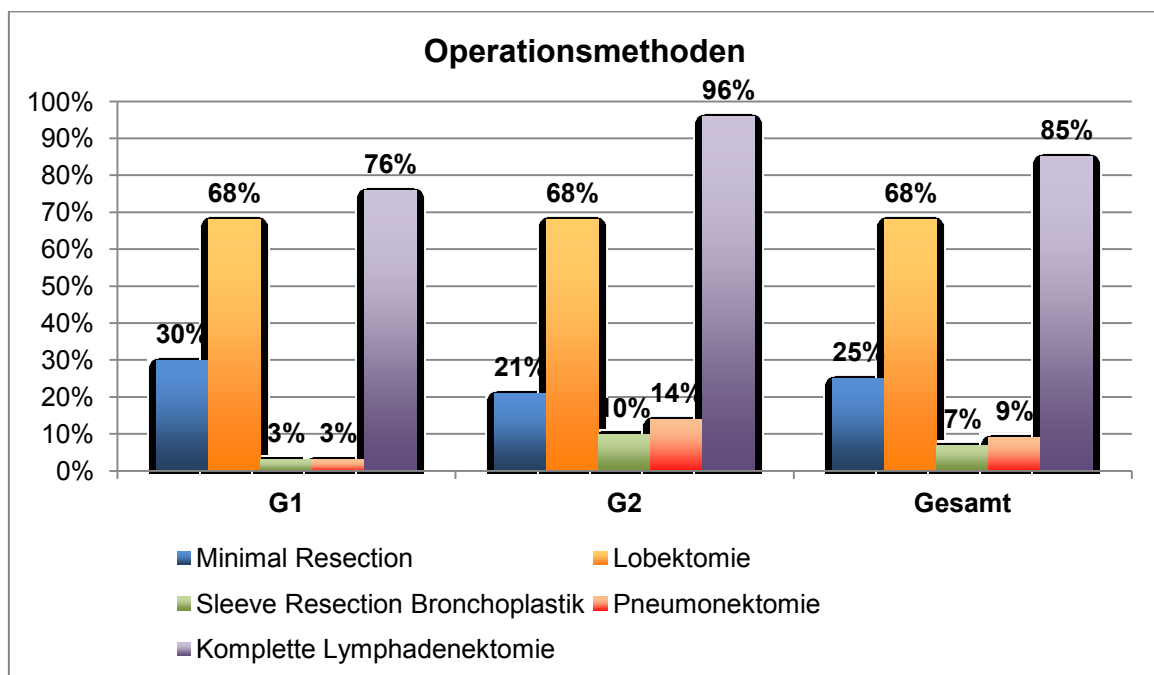


Abb. 14: Operationsmethoden, getrennt nach G1 und G2

2.4.14 Korrelation zwischen betroffener Lappen und G1 bzw. G2

Die Auswertung erfolgte mittels χ^2 -Unabhängigkeitstest, beide Variablen wiesen Nominalskalenniveau auf (29). In Abhängigkeit von G1 und G2 existierte kein signifikanter Unterschied bezüglich betroffener Lappen ($\chi^2(1)=4,59$; $p=0,800$). Die Verteilung kann aus Tabelle 2 entnommen werden.

	G1	G2	Gesamt
Keine Angabe	15%	13%	14%
linker Oberlappen	15%	18%	16%
linker Unterlappen	23%	18%	21%
rechter Oberlappen	13%	11%	12%
rechter Unterlappen	15%	11%	13%
rechter Unterlappen; rechter Mittellappen		3%	1%
rechter Mittellappen	15%	24%	19%
linker Hauptbronchus	2%	3%	2%
rechter Hauptbronchus	4%		2%

Tab. 2: Verteilung der betroffenen Lappen, getrennt nach G1 und G2

2.4.15 Korrelation zwischen Lokalisation (peripher, zentral) in G1 bzw. G2

Bezüglich Lokalisation des Tumors bestand ein Unterschied zwischen G1 und G2 ($\chi^2(1)=3,561$; $p=0,059$), der beinahe Signifikanzniveau erreichte. In der Gruppe G1 war die periphere Lokalisation (71%) häufiger als in der Gruppe G2 (46%). Umgekehrt fand sich in der Gruppe G2 die zentrale Lokalisation (54%) häufiger als in der Gruppe G1 (29%).

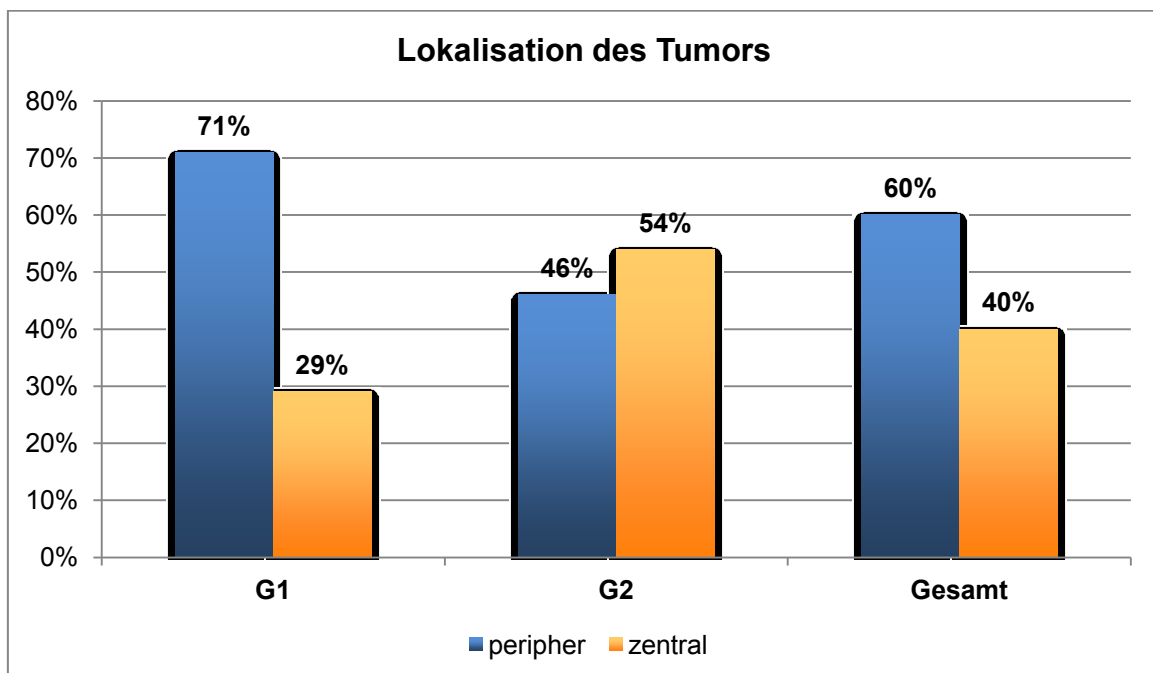


Abb. 15: Lokalisation des Tumors (peripher vs. zentral), getrennt nach G1 und G2

2.4.16 Tumorstadien

In Tabelle 3 sind die unterschiedlichen Stadien der Tumoren dargestellt. Wegen der geringen Fallzahlen wird kein Signifikanztest durchgeführt.

		G1		G2	
		n	%	n	%
PT- Stadium	k.A.	11	22,9	4	10,5
	0	1	2,1	0	0,0
	1	20	41,7	18	47,4
	1a	9	18,8	3	7,9
	1b	1	2,1	0	0,0
	2	2	4,2	10	26,3
	2a	2	4,2	1	2,6
	2b	0	0,0	1	2,6
	3	1	2,1	1	2,6
	x	1	2,1	0	0,0
PN- Stadium	k.A.	19	39,6	4	10,5
	0	27	56,3	17	44,7
	1	0	0,0	9	23,7
	2	0	0,0	7	18,4
	x	2	4,2	1	2,6
V- Stadium	0	1		0	
	1	0		3	
L- Stadium	0	3		0	
	1	0		10	
M-	k.A.	39	81,3	24	63,2

Stadium	0	7	14,6	10	26,3
	1	0	0,0	3	7,9
	x	2	4,2	1	2,6
R- Stadium	k.A.	24	50,0	14	36,8
	0	21	43,8	20	52,6
	1	1	2,1	4	10,5
	x	2	4,2	0	0,0

Tab. 3: Stadien des Tumors, getrennt nach G1 und G2

3. Diskussion

Hauptziel dieser Studie war die Evaluierung der Überlebenszeit bei Bronchuskarzinoiden des Differenzierungsgrads G1 bzw. G2. Weiters wurden epidemiologische Faktoren (Alter, Rauchen, Adipositas), Komorbiditäten (COPD, KHK, PAVK, rezidivierende Pneumonien), Operationsmethoden (Minimal resection, Sleeve resection, Lobektomie, Pneumonektomie) und Lokalisation (betroffener Lappen bzw. zentrale oder periphere Lage) von typischen (G1) und atypischen (G2) Bronchuskarzinoiden verglichen.

69 (84%) von den 86 PatientInnen, die in die Studie eingeschlossen werden konnten, haben bis zum letzten Kontrollzeitpunkt überlebt. Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate betrug für G1 96%, für G2 59% ($p > 0.05$).

Es bestand im Hinblick auf das Überleben kein Unterschied ob die PatientInnen ein typisches oder atypisches Bronchuskarzinoid aufwiesen: Sieben PatientInnen (15%) mit einem typischen und sechs PatientInnen (18%) mit einem atypischen Bronchuskarzinoid sind verstorben. Es war jedoch nur bei drei von den 13 verstorbenen PatientInnen ein Bronchuskarzinoid als Todesursache dokumentiert. Bei diesen drei PatientInnen hatte in zwei Fällen ein typisches Bronchuskarzinoid und bei einem Patienten ein atypisches Bronchuskarzinoid vorgelegen. Bei neun der verstorbenen PatientInnen war die Todesursache unbekannt, ein/e PatientIn verstarb an einer kardialen Dekompensation. Bei vier PatientInnen waren keine Angaben bezüglich des Überlebens erhebbar.

In anderen Studien war durchaus ein Unterschied zwischen den beiden Tumortypen festgestellt worden. Das atypische Bronchuskarzinoid wird dabei als aggressiver beschrieben. Auch die für PatientInnen mit atypischem Bronchuskarzinoid angegebenen Überlebenszeiten sind niedriger als die von PatientInnen nach typischem Bronchuskarzinoid (6, 22, 30, 31).

In der vorliegenden Studie wurden unter den 86 PatientInnen acht (9,3%) Rezidive dokumentiert, 69 PatientInnen wiesen kein Rezidiv auf und bei neun PatientInnen lag diesbezüglich keine Angabe vor. Vergleich man PatientInnen mit einem

typischen Bronchuskarzinoid mit PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid, konnte im Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Im Gegensatz dazu fand Doris Dieninghoff in ihrer Zusammenfassung „Bronchuskarzinoid“ heraus, dass 0,7% der PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid ein Lokalrezidiv hatten, dagegen 2,3% der PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid ein Rezidiv aufwiesen. Somit wiesen in ihrer Studie PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid eine höhere Rezidivrate auf (15).

Rauchen stellt bei Lungentumoren im Allgemeinen einen entscheidenden Einflussfaktor dar. Bei den Bronchuskarzinoiden wird es allerdings als untergeordneter Risikofaktor betrachtet, wobei ein Unterschied zwischen dem typischen und dem atypischen Bronchuskarzinoid besteht (32, 6). In der Studie von Bai-Shou wu et. al wird beschrieben, dass nur 39,1% der PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid RaucherInnen waren. Unter den PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid waren hingegen 68,3% RaucherInnen (30).

In der vorliegenden Studie fand sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Raucheranamnese zwischen den beiden Tumortypen. Sieben (22%) PatientInnen, die an einem typischen Bronchuskarzinoid erkrankten waren RaucherInnen oder ehemalige RaucherInnen und zehn (42%) PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid waren RaucherInnen bzw. ehemalige RaucherInnen.

Bezüglich des Risikofaktors Adipositas bestand in der vorliegenden Untersuchung kein Unterschied zwischen typischen oder atypischen Bronchuskarzinoid. Sieben (27%) PatientInnen mit einem typischen und sechs (30%) PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid waren adipös. Zu diesem Risikofaktor konnten keine vergleichbaren Ergebnisse gefunden werden.

Bronchuskarzinoide treten im Vergleich zu anderen pulmonalen Malignomen eher in einem jüngeren Alter auf. In der Studie von Thomas Kyriss „Langzeitergebnisse

nach 111 Resektionen wegen Bronchuskarzinoid“ waren die PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid im Durchschnitt 51 Jahre alt. Das mittlere Alter von PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid war dagegen etwas höher und lag bei 55 Jahren (33).

Die PatientInnen in der vorliegenden Studie waren im Durchschnitt älter. PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid wiesen ein mittleres Alter von 67,1 Jahren auf, das atypische Bronchuskarzinoid wurde bei PatientInnen mit einem mittleren Alter von 68,4 Jahren diagnostiziert.

Erin M. Bertino beschreibt in seinem Review „Pulmonary/Neuroendocrine Carcinoid Tumors“, dass Bronchuskarzinome häufiger bei Frauen diagnostiziert werden. Im Gegensatz dazu werden andere neuroendokrine Tumoren wie das großzellige und das kleinzellige Lungenkarzinom häufiger bei Männern beobachtet (22).

Die Daten der vorliegenden Studie ergaben im Hinblick auf die Geschlechterverteilung keinen signifikanten Unterschied. 56% (48) der PatientInnen waren weiblich. Bezogen auf die Tumortypen wurde ebenfalls kein Unterschied festgestellt. 28 (58%) PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid und 20 (53%) mit einem atypischen Bronchuskarzinoid waren weiblich.

Bezüglich der Begleiterkrankungen chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit und rezidivierende Pneumonien gibt es im Hinblick auf die Assoziation mit Bronchuskarzinoiden wenig Erkenntnisse. In der vorliegenden Untersuchung wurde festgestellt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Tumortypen bezüglich der Komorbiditäten gibt.

Bezüglich der Resektionsverfahren Minimal Resection, Lobektomie, Sleeve resection Bronchoplastik und Pneumonektomie wurden in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Unterschiede der Anwendungshäufigkeit bei

dem typischen und dem atypischen Bronchuskarzinoid festgestellt. Die komplette Lymphadenektomie wurde jedoch bei den atypischen Bronchuskarzinoiden häufiger angewendet (96%). Im Vergleich dazu kam diese Operationsmethode bei nur 76% bei PatientInnen mit einem typischen Karzinoid zum Einsatz. Filosso et al. empfahl in seiner Studie „Bronchial carcinoid tumors-surgical management and long-term outcomes“, die komplette Lymphadenektomie bei beiden Tumortypen, da dadurch die auch bei typischen Karzinoiden vorkommenden Lymphknotenmetastasen sicher diagnostizierbar wären (34). Andere UntersucherInnen kamen hingegen zu dem Ergebnis, dass eine komplette Lymphadenektomie nur bei PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid notwendig ist, da dieser Tumortyp im Vergleich zur typischen Variante aggressiver ist, und verstärkt zur Lymphknotenmetastasenbildung neigt (6). Ferguson et al. meint in seiner Studie „Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid-tumors“, dass man erst den histologischen Befund und damit die Subtypisierung in G1 bzw. G2 abwarten soll, bevor man eine komplette Lymphadenektomie durchführt (35).

Sieben unserer 86 PatientInnen erhielten postoperativ eine Chemotherapie. Bei 24 PatientInnen gab es keine Angaben bezüglich einer postoperativen Chemotherapie. Die restlichen 55 PatientInnen erhielten keine postoperative Chemotherapie. In der vorliegenden Datenerhebung wurde festgestellt, dass alle PatientInnen, die eine postoperative Chemotherapie bekamen, diese aufgrund der histologischen Diagnose eines atypischen Bronchuskarzinoids erhalten haben. Einer dieser sieben PatientInnen verstarb, wobei die Tumorerkrankung als Todesursache nicht sicher dokumentiert ist, bei einem/er Patienten/In fehlten die Verlaufsdaten. Es gibt nur wenige Vergleichsstudien, die das Thema postoperative Chemotherapien behandeln und die Aussagen dazu sind kontroversiell (22).

Bezüglich der pulmonalen Anatomie zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass bei PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid der linke Unterlappen am häufigsten betroffen war (23%). Linker Oberlappen, rechter Unterlappen und rechter Mittellappen waren in der Häufigkeit ähnlich betroffen (15%, 15%, 15%)

Der linke Hauptbronchus und der rechte Hauptbronchus waren mit 2% und 4% seltene Lokalisationen.

Bei PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid befand sich der Tumor am häufigsten im rechten Mittellappen (24%). Im linken Oberlappen und im linken Unterlappen waren 18% der Tumoren lokalisiert, im rechten Oberlappen und im rechten Unterlappen traten jeweils 11%, und im linken Hauptbronchus 3% der atypischen Tumoren auf. In der Studie von Ertan Aydin et. al. fand man die Bronchuskarzinoide vermehrt in der rechten Lunge (64%). Er traf jedoch keine Unterscheidung zwischen typischen und atypischen Bronchuskarzinoiden. Die Verteilung bezüglich Lokalisation in den einzelnen Lappen war wie folgt: rechter Oberlappen 17%, rechter Mittellappen 11,5% rechter Unterlappen 23%, linker Oberlappen 13,5%, linker Unterlappen 12,5% (6).

Hinsichtlich der Lokalisation (zentral oder peripher) bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den typischen und dem atypischen Bronchuskarzinoid.

PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid wiesen häufiger (71%) eine periphere Tumorlokalisierung auf, als PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid (46%). 54% der atypischen und 29% der typischen Bronchuskarzinoide lagen zentral.

Im Gegensatz dazu fand Ertan Aydin et. al. in seiner Studie „Long-term outcomes and prognostic factors of patients with surgical treatment of pulmonary carcinoid“ heraus, dass 77% der PatientInnen einen zentralen Tumor aufwiesen. Davon hatten 82,5% ein typisches und 17,5% ein atypisches Karzinoid. 23% der Tumoren waren peripher lokalisiert. Davon waren 75% typische und 25% atypische Bronchuskarzinoide (6).

Auch bezüglich der TNM-Stadien bestanden in der vorliegenden Studie Unterschiede zwischen den beiden Tumortypen: PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid wiesen häufiger ein pT2-Stadium auf (26,3%) als PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid (4,2%).

Die Stadien pN1 und pN2 lagen bei keinem einzigen typischen Bronchuskarzinoid vor. Dagegen wiesen PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid sowohl pN1-Stadium (23,7%) und/oder ein pN2-Stadium auf (18,4%).

Metastasen (pPM) wurden bei PatientInnen mit typischem Bronchuskarzinoid in keinem Fall festgestellt. Drei PatientInnen (7,9%) mit einem atypischen Bronchuskarzinoid wiesen Metastasen auf. R1 Stadium fand sich häufiger bei PatientInnen mit einem atypischen Karzinoid vor (10,5%) als bei PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid (2,1%). Grundsätzlich bestätigt sich hiermit die Annahme, dass atypische Bronchuskarzinoide ein höheres pTNM-Stadium aufweisen als typische (6).

4. Conclusio

In dieser Studie wurden PatientInnen einerseits bezüglich der tumorfreien Überlebenszeit und andererseits bezüglich epidemiologische Faktoren (Alter, Rauchen, Adipositas), Komorbiditäten (COPD, KHK, PAVK, rezidivierende Pneumonien), Operationsmethoden (Minimal resection, Sleeve resection, Lobektomie, Pneumonektomie, Komplette Lymphadenektomie) und Lokalisation (einerseits betroffener Lappen andererseits zentral oder peripher) untersucht, wobei der Unterschied zwischen dem typischen und dem atypischen Bronchuskarzinoid verglichen wurde.

Die Hauptzielgröße war die tumorfreie Überlebenszeit. Es haben 69 (84%) der 86 PatientInnen überlebt. Die 5- bzw. 10-Jahres Überlebenszeit der G1-PatientInnen betrug 96%, die der G2-PatientInnen 59%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Bezüglich Operationsmethodik, postoperativer Chemotherapie, Lokalisation (peripher/zentral), und der TNM-Stadien bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Tumortypen.

Die komplette Lymphadenektomie wurde bei PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid häufiger durchgeführt (96%) als bei PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid (76%). PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid erhielten im Gegensatz zu denen mit einem typischem Karzinoid eine postoperative Chemotherapie.

Bei PatientInnen mit einem typischen Bronchuskarzinoid waren die Tumoren vorzugsweise peripher gelegen (71%). Bei PatientInnen mit einem atypischen Bronchuskarzinoid lagen die Läsionen dagegen eher zentral (54%).

Atypische Bronchuskarzinome wiesen grundsätzlich höhere TNM-Stadien auf als die typischen.

Bezüglich der übrigen Parameter (Überlebensstatus, Rezidiv, Bronchuskarzinoid als Todesursache, Alter, Nikotinabusus, Frauenanteil, Begleiterkrankungen [COPD, KHK, PAVK, rezidivierende Pneumonien] und betroffener Lappen), konnten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Tumortypen beobachtet werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Fottner C, Weber MM. Neuroendokrine Neoplasien des Gastrointestinaltrakts. Der Internist 2012/02; Band 53, Heft 2: 131.
2. Sayegh Y, Bonnet R. Neuroendokrine Tumoren der Lunge. Journal Tumorzentrum Erfurt e.V. 2009/02: 3-7.
3. Springer G, Berndt I. Neue Entwicklung im Management neuroendokriner Neoplasien. Bronchopulmonale NENs-typische und atypische Karzinoide. Blickpunkt Medizin Zeitschrift für Gastroenterologie 2013/02; Heft 2, Jahrgang 51: 3-4.
4. Cooper WA, Thourani VH, Gal AA, Lee RB, Mansour KA, Miller JI. The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine Neoplasms. Clinical investigations 2001/01; 119: 14-18.
5. Noel- Savina E, Descourt R. Focus on treatment of lung carcinoid tumor. Onco targets and Therapy. 2013/10; 6: 1533-1537.
6. Aydin E, Yazici U, Gulgosteren M, Agackran Y, Kaya S, Gulhan E et al. Long-term outcomes and prognostic actors of patients with surgically treated pulmonary carcinoid: our institutional experience with 104 patients. European Journal Cardio- Thoracic Surgery 2010/08; 39, Issue 4: 549-554.
7. Johnen G, Krismann M, Jaworaska M, Müller K-M. OCG Befunde bei neuroendokrinen Tumoren der Lunge. Pathologe 2003/24: 303-307.
8. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003117-pdf>. Zuletzt zugegriffen am 30.01.2014.

9. Böcker W, Denk H, Heitz U. Pathologie. 3.Auflage .München: Urban und Fischer; 2004: 624.
10. Müller- Höcker J. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Pathomorphologie und Molekulrgenetik des Lungenkarzinoms. Manual, Tumorzentrum München 2000: 33-35.
11. Böcker W, Denk H, Heitz U. Pathologie. 3.Auflage .München: Urban und Fischer; 2004: 621.
12. Junker K, Petersen I. Kleinzelliges Lungenkarzinom. Der Onkologe August 2008, Volume 14, Issue 8: 762-773.
13. Zeidler D. Management des Lungenkarzinoms. Bronchuskarzinoid. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2003: 347-348.
14. Garcia- Yuste M, Matilla J, Cueto A, Paniagua JMR, Pamos G, Canizares MA, Muguruza I. Typical and atypical carcinoid tumors: analysis of the experience of the Spanish multicentric study of neuroendocrine Tumors of the lung. European Journal of cardio- thoracic surgery 2007/31: 192-197.
15. Deninghoff D. Bronchuskarzinoid. Winterschool Obergurgel 2013.
16. Böcker W, Denk H, Heitz U. Pathologie. 3.Auflage, München: Urban und Fischer; 2004: 625.
17. Detterbeck FC. Management of Carcinoid Tumors. The annals of thoracic surgery. Volume 89, Issue 3, March 2010: 998-1005.

18. Kaufmann, Moser, Sauer. Radiologie. Computertomographie. 2. Auflage, München Jena: Urban und Fischer; 2001: 200.
19. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N, Leitlinien. FDG- PET/CT in der Onkologie. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin 2007; 46: 291-301.
20. Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. The Oncologist 2008/12; 13: 1255-1269.
21. Krüger S, Buck AK, Blumstein NM, Pauls S, Schelzig H, Kropf C, Schumann C, Mottaghy FM, Hombach V, Reske. Use of integrated FDG PET/ CT imaging in pulmonary carcinoid tumors. Journal of Internal Medicine 2006; 260: 545-550.
22. Bertino EM, Coner PD, colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary Neuroendocrine/Carcinoid Tumors. Cancer 2009; 115: 4434-4441.
23. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJF. Endobronchialer Ultraschall. Radiologe 2010; 50: 692-698.
24. Böcker W, Denk H, Heitz U. Pathologie. 3. Auflage .München: Urban und Fischer; 2004: 210.
25. Böcker W, Denk H, Heitz U. Pathologie. 3. Auflage .München: Urban und Fischer; 2004: 417.

26. Reuter P. Springer Lexikon Medizin. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2004: 787.
27. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U. Kurzlehrbuch Chirurgie. Thoraxchirurgie. 8. Auflage. Stuttgart New York: Thieme Verlag; 2006: 516-517.
28. Henne- Bruns D. Duale Reihe Chirurgie. Thoraxchirurgie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012: 862.
29. Bortz J. Statistik für Human und Sozialwissenschaftler. Berlin: Springer-Verlag; 2005.
30. Bai- Shou Wu, Yi Hu, Jing Sun, Jin-Liang Wang, Peng Wang, Wie-Wie Dong, Hai-Tao Tao, Wen- Juan Gao. Analysis on the characteristics and prognosis of pulmonary neuroendocrine tumors. Asian pacific Journal of cancer Prevention 2014; Vol15: 2205-2210.
31. Naalsund A, Rostad H, Heyerdal Strom E, Lung MB, Stran T-E. Carcinoid lung tumors- incidence, treatment and outcomes: a population based study. European Journal of cardio- thoracic surgery 2010; volume 39 issue 4: 565-569.
32. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, Kramer M. pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis and outcome in 142 cases in insrael and review of 640 cases from the literature. Chest Journal 2001; Volume119 nummer 6: 1647-1651.

33. Kyriss T, Maier S, Veit, S, Fritz P, Toomes H, Friedel G.
Langzeitergebnisse nach 111 Resektionen wegen Bronchuskarzinoid.
German medical science. thorac surg sci 2006; 3.
34. Filosso PL, Rena O, Donati G, Casadio C, Ruffini E, Papalia E, Oliaro A,
Maggi G. Bronchial carcinoid tumors: Surgical management and longterm
outcome. Journal of Thoracic and cardiovascular surgery 2002; 123: 303-
309.
35. Fergus MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Altorki NK, Naunheim KS,
Zwischenberger JB, Kent M, Yim AP. Long term outcome after resection for
bronchial carcinoid tumors. European Journal for Cardiothoracic surgery
2008; 18: 156-161.