

Diplomarbeit

Neutrophilen-Lymphocyten-Ratio, CRP und Albumin als präoperativ-prognostische Parameter beim Bronchuskarzinom im Stadium I?

eingereicht von

Felix Spitzer

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. Drⁱⁿ. Freyja- Maria Smolle- Jüttner

und

Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Jörg Lindenmann

Graz, Juli 2015

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 09.07.2015

Felix Spitzer eh

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich bei meinen Betreuern, Univ. Prof. Drⁱⁿ. Freyja- Maria Smolle-Jüttner und Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Jörg Lindenmann, für die Möglichkeit und das Vertrauen zur Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken. Ebenso möchte ich mich bei Univ. Ass. Mag. Dr. Alexander Avian für die fachliche Unterstützung im Rahmen der umfangreichen statistischen Auswertung bedanken.

Mein besonderer Dank richtet sich hierbei an Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Jörg Lindenmann, der durch sein großes Engagement und seine zahlreichen Hilfestellungen sowie Ratschlägen, einen großen Anteil an der erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit hatte. Ohne diese Betreuung wäre die Arbeit in solch einem Ausmaß nicht möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich hiermit die Gelegenheit ergreifen um mich herzlich bei meinen Eltern für die lebenslange Unterstützung auf meinem Ausbildungsweg zu bedanken. Oft haben sie mich liebevoll aus so manchen Lern- und Motivationstiefs herausgeholt und mich stets ermutigt weiterzumachen. Natürlich muss ich mich auch für die finanzielle Unterstützung über die langen Studienjahre hinweg bedanken, ohne die mir meine schöne Studentenzzeit nicht möglich gewesen wäre.

Auch möchte ich mich bei meiner Schwester Helena bedanken. Da sie ebenfalls Medizin studiert und nur ein Jahr nach mir damit begonnen hat, war sie mir im Studium eine große Hilfe. Durch ihre Motivation und ihren Ehrgeiz spornte sie mich zu Höchstleistungen an und hat somit einen großen Anteil an der positiven Absolvierung einiger Prüfungen.

Danken möchte ich auch meiner Freundin Karin, die mir in der letzten, doch sehr stressigen und anstrengenden Studienzzeit, eine sehr große Hilfe war. Ohne ihre liebevolle Unterstützung und ihr Verständnis, wären mir die letzten Jahre im Studium bestimmt nicht so leicht gefallen.

Abschließend möchte ich noch all meinen guten Freunden danken. Ohne den Spaß im Rahmen so mancher Feierlichkeiten und vor allem ohne ihren Rückhalt, wäre die Studienzzeit nur halb so schön gewesen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die laborchemischen Parameter einer systemischen Entzündungsreaktion spiegeln auch die Antwort des Körpers auf ein Karzinom, sowie auf tumorwachstumsfördernde Prozesse wider. Aus dem Serum bestimmtes CRP (C-reaktives Protein) und Albumin geben einen indirekten Hinweis auf den Grad dieser Reaktionen. Bisher wurde bei einigen Karzinomen, vor allem im fortgeschrittenen Tumorstadium, die prognostische Aussagekraft von erhöhten CRP- und erniedrigten Albuminwerten, durch Studien nachgewiesen. Erhöhte CRP und erniedrigte Albuminwerte im Blut sind in diesem Zusammenhang mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert.

In dieser Arbeit wurde mittels einer retrospektiven Single-Center Studie an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz, der klinische Stellenwert prä- operativ gemessener Entzündungsparameter (Neutrophilen-Lymphocyten-Ratio [NLR], CRP, Albumin bzw. Glasgow Prognostic Score [GPS]) bei Patientinnen und Patienten mit einem kurativ resezierten Nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) des Stadiums I, auf das weitere postoperative Überleben untersucht.

Methoden: Für die retrospektive Datenanalyse wurden alle Patientinnen und Patienten, welche im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2011 an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz aufgrund eines Bronchialkarzinoms operiert worden waren, erhoben. Von den initial 741 Patientinnen und Patienten ergab sich nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien ein Kollektiv von 156 Patientinnen und Patienten, die schlussendlich für die statistische Auswertung mittels SPSS herangezogen werden konnten.

Ergebnisse: 101 Patientinnen und Patienten waren männlich (64,7%), 55 weiblich (35,3%), das Durchschnittsalter betrug 64,9 Jahre. Ein Adenokarzinom konnte in 105 Fällen (67,3%) nachgewiesen werden, ein Plattenepithelkarzinom in lediglich 51 Fällen (32,7%). Bezüglich des Tumorgradings wiesen 31 Patientinnen und Patienten (19,9%) Grad 1, 68 (43,6%) Grad 2 und 57 (36,5%) Grad 3 auf. Hinsichtlich der Größe des Primärtumors (T) lag das Stadium T1a in 62 (39,7%), T1b in 38 (24,4%) und T2a in 56 Fällen (35,9%) vor. 62 Patientinnen und Patienten (39,7%) wiesen einen Einbruch in das Lymphgefäßsystem und 19 (12,2%) einen Einbruch des Karzinoms in das Gefäßsystem auf. Ein Tumorrezidiv entwickelte sich postoperativ bei 32 Patientinnen und Patienten (20,5%). 53 Patientinnen und Patienten (34%) wiesen präoperativ erhöhte CRP- Werte auf.

Ein erhöhter Leukozytenwert sowie eine Hypalbuminämie wurden präoperativ in lediglich 9 Fällen (5,8%) festgestellt. Von den 156 Patientinnen und Patienten wurde bei 110 (70,5%) ein GPS- Score von 0, bei 45 Patientinnen und Patienten (28,8%) ein GPS- Score von 1 und in lediglich einem Fall ein GPS- Score von 2 berechnet.

Der mediane Follow-up- Zeitraum betrug 60,5 Monate (0,7- 114,9 Monate). Von den insgesamt 156 Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch 106 (67,9%) am Leben. 50 Patientinnen und Patienten (32,1%) waren bereits verstorben, wobei bei 25 (16%) die Progression der Krebserkrankung die Ursache war. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 74%, während hingegen die 3-Jahres- bzw. 1-Jahres-Überlebensrate 79% bzw. 95% aufwiesen. Das 5-Jahres-PFS (Progression Free Survival) betrug 79%, das 3-Jahres- bzw. 1-Jahres-PFS hingegen 84% bzw. 96%.

Einen signifikanten Zusammenhang gab es zwischen dem PFS und Patientinnen und Patienten mit Lymphgefäßinvasion ($p=0,026$). Ebenso wurde eine Signifikanz zwischen dem CSS (Cancer Specific Survival) und Patientinnen und Patienten mit Lymphgefäßinvasion nachgewiesen ($p=0,015$). Bezüglich des OS (Overall Survival) und dem Geschlecht lag ein deutlich signifikanter Zusammenhang vor ($p=0,008$). Männer zeigten ein signifikant geringeres Gesamtüberleben als Frauen. Patientinnen und Patienten mit ASA 3- und 4- Klassifikation zeigten ein deutlich geringeres Gesamtüberleben ($p=0,040$). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Lymphgefäßinvasion ergab sich knapp keine Signifikanz ($p=0,065$).

Bei den Patientinnen und Patienten mit Tumorrezidiv ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und der Lymphgefäßinvasion ($p=0,032$).

Conclusio: Der am Beginn der Studie vermutete Einfluss von prä- operativ erhöhtem CRP, GPS, bzw. Hypalbuminämie und erhöhter NLR auf das postoperative Überleben von Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem NSCLC Stadium I, konnte in dieser retrospektiven Datenanalyse nicht bestätigt werden. Der histologisch nachgewiesene Lymphgefäßeinbruch durch das Karzinom erwies sich in dieser Studie hingegen als prognostisch unabhängiger Parameter. Dieser geht mit einer erhöhten Rezidivrate, einer signifikant verringerten progressionsfreien Überlebenszeit und einer signifikant geringeren krebsspezifischen Überlebenszeit einher.

Abstract

Background: There is clinical evidence that inflammation accelerates tumor growth followed by reduced survival in patients with cancer. Based on the fact that inflammation is able to maintain tumor growth, the role of different inflammatory mediators had been investigated increasingly during the last decade. In this context the C-reactive protein (CRP) plays an important key position within this complex relationship documenting that elevated CRP levels as well as decreased albumin levels are associated with poor prognosis.

This single-center study conducted at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery at the University of Medicine Graz, Austria, was done to evaluate the clinical impact of preoperatively measured inflammatory parameters (Neutrophile-lymphocyte-ratio, CRP, GPS = Glasgow-prognostic-score) and albumin levels, on the postoperative survival in patients with resected non-small cell lung cancer (NSCLC) Stage I.

Methods: For this retrospective data analysis, 741 patients who had undergone lung surgery due to lung cancer from 01.01.2003 to 31.12.2011 at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery were assessed. However 156 patients met the inclusion criteria and were therefore considered for statistical evaluation.

Results: There were 101 (64,7%) male and 55 (35,3%) female patients, mean aged 64,9 years. Adenocarcinoma was found in 105 cases (67,3%) whereas squamous cell carcinoma was verified in only 51 cases (32,7%). 31 patients (19,9%) showed G1, 68 (43,6%) G2 and 57 (36,5%) G3. Tumor infiltration corresponding to T1a was present in 62 (39,7%), T1b in 38 (24,4%) and T2a in 56 (35,9%) cases. 62 patients (39,7%) had histologically proven lymphatic vessel invasion. Tumor recurrence was found in 32 cases (20,5%). 53 patients (34%) showed preoperatively elevated CRP levels. Elevated leucocytes levels and hypoalbuminemia were detected in only 9 cases (5,8%). 110/156 patients (70,5%) had GPS 0, 45 (28,8%) had GPS 1 and only 1 patient had GPS2.

Median follow-up was 60,5 months (0,7- 114,9 months). At the time of data collection 106 patients (67,9%) were still alive. 50 patients (32,1%) had already died, 25 of them (16%) died due to tumor progression. The 5-year-overall survival (OS) was 74%, 3-year and 1-year-OS were 79% and 95%. However, 5-year-progression free survival (PFS) was 79%, 3-year and 1-year-PFS yielded 84% and 96%, respectively. A significant difference was detected between PFS and patients with lymphatic vessel invasion ($p=0,026$), as well as CSS (Cancer specific survival)($p=0,015$).

Lymphovascular tumor invasion is accompanied by a higher recurrence rate ($p=0,032$), a significant lower progression free survival and a significant lower cancer specific survival. Men showed a significant lower OS than women ($p=0,008$), whereas patients with enhanced comorbidity corresponding to ASA 3 and 4 had a significant decreased OS ($p=0,040$).

Conclusion: Based on available data from recent literature, preoperatively elevated CRP, GPS and NLR were supposed to have a significant clinical impact on both, survival and prognosis in patients with resected early stage NSCLC. However the expected prognostic impact of those inflammatory parameters on the postoperative survival of patients with curatively resected NSCLC stage I, could not be confirmed in this retrospective data analysis. On the other hand the histologically verified tumorous lymphatic vessel invasion has proven to serve as a prognostic independent parameter in this very collective and should be therefore taken into account when the decision concerning possible adjuvant therapy has to be made.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1.1 Die makroskopische Anatomie und Topographie der Lunge.....	1
1.1.2 Die Gefäßversorgung der Lunge und ihre Innervation.....	3
1.1.3 Das Lymphabflusssystem der Lunge und ihre Lymphknotenstationen	4
1.1.4 Die mikroskopische Anatomie und Histologie der Lunge	5
1.2 Das Bronchialkarzinom	6
1.2.1 Epidemiologie.....	6
1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.2.3 Genetik und Pathogenese des Bronchialkarzinoms.....	8
1.2.4 Metastasierung.....	9
1.2.5 Klinik des Bronchialkarzinoms	9
1.2.6 Diagnostik des Bronchialkarzinoms.....	11
1.3 Die Entitäten des Bronchialkarzinoms	16
1.3.1 Nicht- kleinzellige Bronchialkarzinome- Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC).....	17
1.3.2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom- Small Cell Lung Cancer (SCLC)	20
1.4 Die Klassifikation des Bronchialkarzinoms	20
1.4.1 Das TNM- bzw. UICC- System	21
1.5 Die Prognose des NSCLC.....	24
1.6 Die Therapie des NSCLC	25
1.6.1 Chirurgische Therapie	27
1.6.2 Chemotherapie.....	33
1.6.3 Strahlentherapie	34
1.6.4 Onkologische bzw. onkochirurgische Nachsorge	35

1.7	Albumin, CRP und GPS	36
1.7.1	Albumin.....	36
1.7.2	CRP.....	37
1.7.3	GPS (Glasgow- Prognostic- Score).....	40
1.7.4	Neutrophilen Lymphocyten Ratio (NLR)	41
2	Patientinnen/ Patienten und Methoden	44
3	Ergebnisse – Resultate.....	48
3.1	Allgemeine Ergebnisse	48
3.1.1	Patientinnen- und patientenspezifische Ergebnisse.....	49
3.1.2	Tumorspezifische Ergebnisse	50
3.1.3	Laborparameter.....	54
3.2	Überlebenszeit	56
3.2.1	Allgemeine Übersicht:.....	57
3.2.2	PFS (Progression free survival): Progressionsfreie Überlebenszeit	57
3.2.3	CSS (Cancer specific survival): Krebspezifische Überlebenszeit	59
3.2.4	OS (Overall survival): Gesamtüberleben	61
3.2.5	Überleben bei Patientinnen und Patienten mit Tumorrezidiv	64
3.2.6	Multivariate Analyse	64
4	Diskussion	65
5	Literaturverzeichnis	69
6	Anhang	76
6.1	Curriculum Vitae	76
6.2	Votum der Ethikkommission	78

Glossar und Abkürzungen

Ae.	Arteriae
Vv.	Venae
V.	Vena
Rr.	Rami
N.	Nervus
Nll.	Nodi lymphoidei
Mio.	Million
NSCLC	Non small cell lung cancer
Ca.	circa
PAHs	Polycyclic aromatic hydrocarbons
DNA	Deoxyribonucleic acid = Desoxyribonukleinsäure
usw.	und so weiter
p 53	Tumorsuppressorgen
p 16	Tumorsuppressorgen
D1	Zyklin
RB	Retinoblastom- Protein
K- ras	Protoonkogen
Myc	Onkogen
EGFR	Epidermal Growth Factor Rezeptor
SCLC	Small cell lung cancer
ACTH	Adreno- Cortikotropes- Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
CT	Computertomographie
PET	Positronen- Emissions- Tomographie
z.B.	zum Beispiel
MR	Magnetresonanz
bzw.	beziehungsweise
T	Primärtumorgröße
G	Differenzierungsgrad

WHO	World Health Organization
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
UICC	International Union against Cancer
AJCC	American Joint Committee on Cancer
R	Resektionsrand
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor
IL	Interleukine
CRP	C- reaktives Protein
TNF	Tumor Nekrose Faktor
GPS	Glasgow Prognostic Score
µl	Mikroliter
CSF	Kolonie- stimulierender Faktor
MHC	Major Histocompatibility Complex = Hauptgewebeverträglichkeitskomplex
Ig	Immunglobuline
NLR	Neutrophilen- Lymphozyten- Ratio
o.a.	oben angeführt
ASA	American Society of Anesthesiologists
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
KHK	Koronare Herzkrankheit
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
NINS	Niereninsuffizienz
L	Lymphgefäßinvasion
V	Gefäßinvasion
PFS	Progression free survival
CSS	Cancer specific survival
OS	Overall survival
n.s.	nicht signifikant

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Topographische Anatomie der Lunge	2
Abbildung 2: Thoraxröntgen mit Darstellung eines peripheren Bronchialkarzinoms im linken Oberlappen (gelber Kreis).	12
Abbildung 3: Computertomographie des Thorax mit Darstellung eines subpleural lokalisierten Bronchialkarzinoms im linken Oberlappen (roter Pfeil).	13
Abbildung 4: CT in horizontaler Schichtung mit Darstellung eines intensiv Signal gebenden Bronchialkarzinoms im linken Oberlappen.....	14
Abbildung 5: PET-Scan in Ganzkörperaufnahme mit Darstellung eines Bronchialkarzinoms im linken Oberlappen (roter Pfeil).	14
Abbildung 6: Flexible Fiberbronchoskopie mit Darstellung eines endoluminal wachsenden Bronchialkarzinoms des rechten Oberlappens.	15
Abbildung 7: CT-gezielte Punktion eines peripheren Bronchialkarzinoms des linken Oberlappens.....	16
Abbildung 8: The tumor microenvironment and the production of CRP by the liver	39
Abbildung 9: Studienablauf.....	47
Abbildung 10: Geschlechterverteilung in Prozent.....	48
Abbildung 11: Häufigkeiten der einzelnen ASA- Kategorien im Patientenkollektiv	49
Abbildung 12: Häufigkeit der Bronchialkarzinom- Subtypen in Prozent	50
Abbildung 13: Aufteilung des Tumorgradings in Prozent	51
Abbildung 14: Primärtumorgröße (T); Häufigkeiten in Prozent.....	51
Abbildung 15: Häufigkeit der Lymphgefäßinvasion in Prozent	52
Abbildung 16: Häufigkeit von Lymphgefäß- und/oder Gefäßinvasionen in Prozent	53
Abbildung 17: Häufigkeit der Tumorlokalisationen in Prozent	53
Abbildung 18: Häufigkeit von erhöhten CRP- Werten.....	54
Abbildung 19: Verteilung des GPS 0, 1, 2 in Prozent.....	55
Abbildung 20: PFS des gesamten Kollektivs	57
Abbildung 21: PFS bei Patientinnen und Patienten mit Lymphgefäßinvasion	58
Abbildung 22: CSS des gesamten Kollektivs.....	59
Abbildung 23: CSS bei Patientinnen und Patienten mit Lymphgefäßinvasion.....	60
Abbildung 24: OS des gesamten Kollektivs.....	61
Abbildung 25: Geschlechterspezifischer Unterschied des Gesamtüberlebens.....	62
Abbildung 26: Gesamtüberleben hinsichtlich der ASA- Klassifikation	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Paraneoplasien beim Bronchialkarzinom	10
Tabelle 2: Histologische Subtypen des Bronchialkarzinoms	17
Tabelle 3: TNM- Klassifikation- T (Primärtumor).....	22
Tabelle 4: TNM- Klassifikation- N (Lymphknoten)	23
Tabelle 5: TNM- Klassifikation- M (Fernmetastasen)	23
Tabelle 6: Stadiumeinteilung (UICC- 7)	24
Tabelle 7: Langzeitergebnisse NSCLC	25
Tabelle 8: Stadiengerechte Therapie des NSCLC	27
Tabelle 9: Follow- up- Richtlinien beim NSCLC	35
Tabelle 10: Parameter die im Rahmen der Studie erfasst wurden.....	46
Tabelle 11: Übersicht Begleiterkrankungen/ Risikofaktoren im Patientenkollektiv.....	50
Tabelle 12: Überlebenszeitanalysen (univariat): Zusammenfassung der signifikanten Zusammenhänge	56

1 Einleitung

1.1.1 Die makroskopische Anatomie und Topographie der Lunge

Die Lunge ist das Organ, in welchem der Gasaustausch zwischen Blut und Atemluft stattfindet. Für diese sogenannte äußere Atmung werden die direkt am Gasaustausch beteiligten Alveolen und die luftleitenden Strukturen benötigt¹. Das Atemorgan besteht aus einem größeren rechten Lungenflügel (Pulmo dextra) und einem aufgrund der Raumforderung des Herzens, kleineren linken Lungenflügel (Pulmo sinistra). Die beiden Lungenflügel liegen getrennt voneinander in den Cavitates pleurales (Brustfellhöhlen), die wiederum in der Cavitas thoracis liegen^{1,2}. Von außen betrachtet beschreibt man bei beiden Lungen eine Lungenspitze (Apex pulmonis), welche unverschieblich in der Cupula pleurae liegt. Weiters überragt diese die obere Thoraxaperatur und ist somit 2- 3 cm über der Clavicula zu tasten¹. Die konkave Facies diaphragmatica der Lungenbasis liegt dem Diaphragma auf, welches als Trennschicht zwischen den Lungen und Bauchorganen dient. Während die konvexe Facies costalis nur den Rippen anliegt, liegt die Facies mediastinalis mit ihrem hinteren Anteil den Wirbelkörpern und mit ihrem vorderen dem Mediastinum gegenüber. In diesen vorderen Teil der Facies mediastinalis, treten über das Hilum pulmonis die Gefäße, Nerven und Bronchien aus dem Mediastinum in die Lungen ein^{1, 2}. Beide Lungen sind durch Fissurae pulmonis, welche die gegenseitige Verschiebung der Lappen ermöglichen, in Lobi pulmonis geteilt. Sowohl die rechte als auch die linke Lunge besitzen einen Ober- und Unterlappen, die durch die schräg verlaufende Fissura obliqua getrennt werden. Im Gegensatz zur linken Lunge, besitzt die Rechte einen dritten, sogenannten Mittellappen. Dieser wird durch die horizontal verlaufende Fissura horizontalis, vom Oberlappen abgetrennt¹ (Abb. 1).

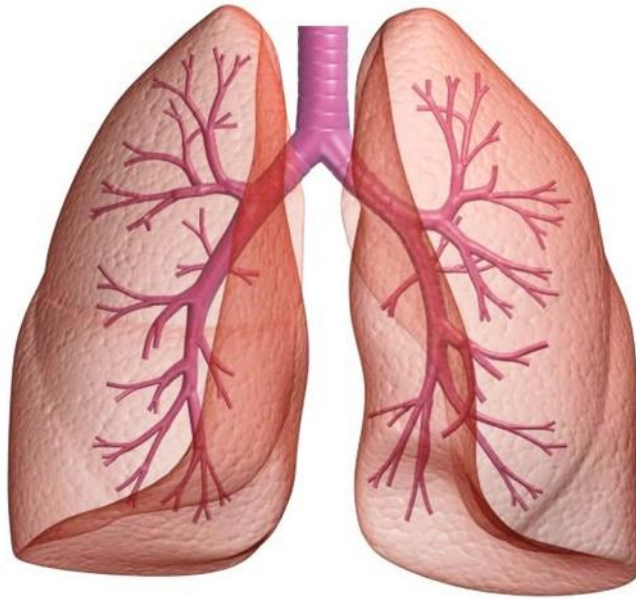


Abbildung 1: Topographische Anatomie der Lunge

Die Alveolen werden mit Luft durch ein sich immer weiter aufteilendes tracheo-bronchiales Röhrensystem versorgt ². Die Verzweigung beginnt in Höhe des 4. BW-Körpers, wo sich die Trachea in einen kürzeren, sich in Richtung der Trachea fortsetzenden Bronchus principalis dexter und einen Bronchus principalis sinister aufteilt. Aus den beiden Hauptbronchien gehen in weiterer Folge die für die jeweiligen Lappen zuständigen Bronchi lobares hervor. Diese zweigen sich in Segmentbronchien auf, die für die Versorgung der einzelnen bronchopulmonalen Segmente zuständig sind. Im rechten und linken Lungenflügel werden jeweils zehn Segmente beschrieben, wobei im linken relativ häufig nur neun vorhanden sind, da das basal- mediale- Segment fehlt. Bis zu den Alveolen teilen sich die Segmentbronchien immer weiter auf und werden dabei immer kleinlumiger um schlussendlich in die Ductuli alveolares überzugehen ¹.

Wie bereits erwähnt, liegen die Lungen in den bei der Atembewegung als Verschieberaum dienenden, aus der Pleura visceralis und parietalis gebildeten, Pleurahöhlen (Cavities pleurales), welche eigentlich nur ein schmaler Spalt sind. Dieser von einer einreihigen Mesothelschicht ausgekleideter Pleuraspalt, ist mit einer serösen Flüssigkeit gefüllt, die das Aneinanderreiben der beiden Pleurablätter verhindert. Zudem herrscht in diesem Pleuraspalt ein physiologischer Unterdruck (Tonder'scher Unterdruck), der dafür verantwortlich ist, dass beide Lungenflügel vollständig entfaltet und somit gleichmäßig ausgespannt bleiben.

Die Pleura visceralis (Lungenfell) bedeckt die Lungenoberfläche und geht an den Hili pulmonis in die Pleura parietalis (Rippenfell) über. Die parietale Pleura überzieht die Innenseite des Brustkorbs, die Seitenflächen des Mediastinums und die kraniale Fläche des Diaphragmas^{2,3}.

1.1.2 Die Gefäßversorgung der Lunge und ihre Innervation

Die Gefäßversorgung der Lunge läuft über die Vasa publica, zu denen die Ae. u. Vv. pulmonales zählen und über die Vasa privata mit ihren Ae. u. Vv. bronchiales. Erstere sind für den Gasaustausch des gesamten Körpers, die Vasa privata für die Sauerstoffversorgung der Lunge selbst verantwortlich¹.

Das sauerstoffarme Blut gelangt über die rechte Herzkammer in den Truncus pulmonalis und wird dann in die sich unter der Bifurcatio tracheae aufteilende rechte und linke Lungenarterie weitergeleitet. Diese Ae. Pulmonales führen das hypooxygenierte Blut, über Aufzweigungen in Lappen- und Segmentarterien, bis an das Kapillargebiet der Alveolen heran, wo schlussendlich der Gasaustausch stattfindet. Das im Gebiet der Alveolen mit Sauerstoff angereicherte Blut gelangt über eine rechts wie links hervorgehende V. pulmonalis superior und inferior, in den linken Vorhof¹.

Die Bronchien, die Wände der großen Gefäße, die pulmonalen Lymphknoten und Teile der Pleura visceralis müssen mit Blut aus dem großen Kreislauf versorgt werden, da einerseits der Druck in den Lungenvenen zu gering ist und andererseits das Blut in den Lungenarterien sauerstoffarm ist^{1,2}. Die für die Versorgung dienenden Rr. bronchiales gehen links aus der Brusttaorta und rechts aus der dritten oder vierten Interkostalarterie hervor. Das Blut aus der Peripherie der Lungen gelangt über die Vv. bronchiales in die Lungenvenen. Die Vv. bronchiales, die das Blut aus dem Zentrum oder in Hilumnähe aufnehmen, münden in die V. azygos und V. hemiazygos¹.

Die Innervation der Lungen, Bronchien und der Trachea erfolgt über vegetative afferente, mit dem N. Vagus ziehende Fasern und über efferente sympathische wie parasympathische Fasern. Der über den Plexus pulmonalis zum N. Vagus ziehende afferente Anteil, enthält Informationen aus Dehnungsrezeptoren der Alveolen und Irritationsrezeptoren aus den Bronchien und Bronchioli.

Die efferenten sympathischen Fasern gehen aus den Rückenmarksegmenten Th1- Th5 hervor, werden in den oberen thorakalen Ganglien des Truncus sympathicus umgeschaltet und ziehen durch den Plexus pulmonalis zu ihren Versorgungsgebieten. Dort bewirken sie eine Bronchodilatation, eine Verengung der Gefäße und eine Hemmung der Drüsensekretion. Die efferenten Vagusfasern werden erst sehr spät in der Nähe der Trachea, Bronchien und Bronchiolen auf ihre postganglionäre Verlaufsstrecke umgeschaltet, um dann ihre antagonistische Wirkung gegenüber der des Sympathikus auszulösen. Der Parasympathikus bewirkt eine Bronchokonstriktion, Vasodilatation und eine vermehrte Drüsensekretion ¹.

1.1.3 Das Lymphabflusssystem der Lunge und ihre Lymphknotenstationen

Die Lymphflüssigkeit gelangt aus einem oberflächlichen, subpleural gelegenen Lymphgefäßnetz, welches mit dem Netz der Interlobulärsepten korreliert und aus einem den Bronchien folgenden, tiefen Lymphgefäßnetz, das die Lymphe aus dem Zentrum der Läppchen führt, im Hilumbereich zu den Lymphknotenstationen ^{1,2}. Ein Befall dieser Lymphknoten spielt vor allem bei der Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms oder bei entzündlichen Erkrankungen der Lunge eine große Rolle. Die Hilumlymphknoten können sich bei diesen Erkrankungen vergrößern und so im Nativ- Thoraxröntgen sichtbar werden ². Die Lymphe passiert auf ihrem Weg als erstes die an den Abgängen der Segmentbronchien liegenden Nll. pulmonales (Nodi lymphoidei pulmonales) und die größeren an den Abgängen der Lappenbronchien gelegenen Nll. bronchopulmonales am Lungenhilum. Die nächste Lymphknotenstation bilden die Knoten im Bereich der Bifurcatio tracheae. Oberhalb der Hauptbronchien liegen die Nll. tracheobronchiales superiores und in der Gabelung dieser, die Nll. tracheobronchiales inferiores. Über die Nll. paratracheales, welche entlang der Trachea liegen, gelangt die Lymphe in die beiden Trunci mediastinales dexter und sinister und von dort entweder direkt oder über den Ductus thoracicus und den Ductus lymphaticus dexter in den Venenwinkel ^{1,2}.

1.1.4 Die mikroskopische Anatomie und Histologie der Lunge

Der Bronchialbaum mit seinen Verzweigungen, die Äste der Lungenarterien und –venen und die Alveolen, bilden gemeinsam das mikroskopische Bild der Lungen ⁴. Die dichotom verzweigte Anordnung (es gibt jeweils zwei Tochterzweige) von Bronchien, zu denen die Bronchi lobares, segmentales und lobulares zählen, und die noch kleineren Bronchioli, ergeben den Aufbau des Bronchialbaumes. Grob unterscheidet man zwischen intrapulmonalen, luftleitenden Strukturen und für den Gasaustausch verantwortlichen Strukturen. Teile des rein luftleitenden Systems sind die Segmentbronchien, die durch mehrere Generationen von Bronchien fortgesetzt werden, bis hin zu den weniger als 1 mm im Durchmesser großen Bronchioli. Die Bronchioli terminales bilden die Endstrecken der rein luftleitenden Abschnitte. Zu den respiratorischen Strukturen zählen die Ductus alveolares und die Sacculi alveolares, welche den Bronchioli respiratorii folgen. Die Bronchioli respiratorii gehen aus den Bronchioli terminales hervor und bilden eine Sonderstellung im respiratorischen Abschnitt, da sie die Übergangsstellen vom luftleitenden zum gasaustauschenden Epithel darstellen ^{4,5}.

Der Aufbau der Bronchien unterscheidet sich von dem der Bronchioli durch die Einlagerung von Knorpelspannen in der Wand und das Vorhandensein von gemischten Drüsen, die mit der Verzweigung in kleinere Abschnitte an ihrer Anzahl abnehmen. Die Bronchioli haben anstatt der Knorpel einlagerungen, eine viel stärkere glatte Muskulatur mit elastischen Fasern in ihrer Wand, um so das Lumen offen zu halten. Gemeinsam haben die Bronchien und Bronchioli die Auskleidung mit Flimmerepithel und Becherzellen ⁵. Das Flimmerepithel wird auch respiratorisches Epithel genannt und ist gekennzeichnet durch die Kinozilien, die am apikalen Zellpol liegen. Die Aufgabe des Flimmerepithels ist die Selbstreinigung der Atemwege. Hierzu schlagen die Kinozilien in Richtung Rachen und gewährleisten so einen Abtransport von Bronchialschleim, Fremdkörpern oder Mikroorganismen ⁶. In den Bronchioli wird das Flimmerepithel zunehmend einschichtig, hochprismatisch und bis zu den kleinsten Verzweigungen schlussendlich kubisch ⁵. Die Becherzellen werden in den Bronchioli terminales durch die Clara- Zellen ersetzt, die Proteine für die unspezifische Abwehr sezernieren und so eine Dämpfung von übermäßigen Entzündungsreaktionen bewirken ^{4,5}.

Die gasaustauschenden Räume der Alveolen liegen vorwiegend in Ductus- und Sacculi alveolares angeordnet vor. Die Wände der Alveolen gehören immer zwei benachbarten Alveolen gemeinsam.

Sie bestehen aus einem anastomosierenden Netz von Kapillaren, welches in Bindegewebe eingebettet ist. Diese Tatsache soll gewährleisten, dass das dichte Kapillarnetz des kleinen Kreislaufs in möglichst enger Nachbarschaft zum Luftkompartiment untergebracht werden kann^{4,5}. Das Lumen der Alveolen ist von Alveolarepithel ausgekleidet, welches aus zwei Zelltypen besteht. Den größten Teil der Alveolaroberfläche kleiden die Pneumozyten Typ I aus. Die Pneumozyten Typ II liegen eher in Vertiefungen der Epitheloberfläche oder in den Ecken der Alveolen. Sie bilden einerseits Surfactant und sind andererseits die Stammzellen des Epithels, da von ihnen auch der Ersatz von Typ I Zellen ausgeht^{4,5}.

Surfactant, auch Antiatelektasefaktor genannt, besteht zu 90 % aus Phospholipiden und bildet einen dünnen Film an der Oberfläche des Alveolarepithels. Dieser Film bewirkt eine Herabsetzung der Oberflächenspannung, was die Dehnung der Alveolen erleichtert und ein Kollabieren während der Ausatmung verhindert^{4,5}.

1.2 Das Bronchialkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom nimmt mit 20 % aller jährlich zum Tode führenden Krebserkrankungen in Europa die erste Stelle ein (7). Männer erkranken generell häufiger an einem Lungenkarzinom als Frauen, wobei die Inzidenz bei Frauen kontinuierlich zunimmt⁸. In Deutschland ist seit Ende der 1990er Jahre ein deutlicher Anstieg der Erkrankungsraten bei Frauen, bei gleichzeitigem Rückgang bei Männern, zu beobachten⁹. In Ländern wie Großbritannien und den USA ist die Inzidenz der Männer sogar von den Frauen ein- bzw. überholt worden, wobei in den USA die malignen Lungentumoren bei der Frau schon seit den 1980er Jahren die erste Stelle in der Mortalitätsskala bei malignen Tumoren einnehmen^{8,10}. Das Bronchialkarzinom ist weltweit gesehen die häufigste Krebserkrankung mit ca. 1,8 Mio. Neuerkrankungen im Jahr 2012. Nordamerika zeigt hier die Höchste, Regionen in Afrika die niedrigste Inzidenz. In Europa gab es im Jahr 2012 die meisten Neuerkrankungen bei Männern in Ungarn und bei Frauen in Dänemark. Die niedrigste Inzidenz zeigte Schweden bei Männern und die Ukraine bei Frauen¹⁰.

Eine Häufung des Bronchialkarzinoms findet sich in der 6. Lebensdekade.

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC; „non small cell lung cancer“) stellt mit 80% das häufigste Bronchialkarzinom dar, welches interessanterweise, am häufigsten im rechten Lungenflügel und dort im rechten Oberlappen lokalisiert ist ^{7,8,11}. Histologisch gesehen stellen die Adenokarzinome mit ca. 45 % aller Bronchialkarzinomtypen, die häufigsten Subtypen in der Gruppe der NSCLC dar. Die Plattenepithelkarzinome liegen mit 30-40 % an zweiter Stelle ⁸.

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Hauptursache für die Entstehung eines Bronchuskarzinoms ist der chronische Zigarettenkonsum, in dessen Tabakrauch ca. 7000 unterschiedliche chemische Substanzen enthalten sind. Es wird davon ausgegangen, dass mehr als 90% aller Lungenkarzinome eine Folge des Rauchens sind, wobei auch das sogenannte Passivrauchen ein deutlich höheres Risiko mit sich bringt ⁸. Das Risiko für Raucherinnen und Raucher an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, zeigt eine deutliche Dosisabhängigkeit. Je früher eine Person mit dem Rauchen begonnen hat und je höher die dadurch entstandene Gesamtzeit ist, desto eher entsteht ein maligner Lungentumor ¹².

Der Tabakrauch wird in eine Partikel- und eine Gasphase unterteilt und besteht aus einer Mischung aus Gasen und Aerosolen, die mehr oder weniger stark kanzerogen wirken. Es wird aber davon ausgegangen, dass die Partikelphase (Teer) eine größere Rolle in der kanzerogenen Wirkung des Zigarettenrauchs spielt ¹².

Die Partikelphase des Tabakrauchs enthält neben PAHs (polycyclic aromatic hydrocarbons, Hauptkomponente ist Benzopyren), Nitrosamine und aromatische Amine, die kanzerogene Verbindungen darstellen. Die Gasphase ist angereichert mit Butadien, Benzol, Formaldehyd und Acetaldehyd. Weitere Inhaltsstoffe sind neben Alkylnitrosaminen und tabakspezifischen Nitrosaminen, organische Verbindungen wie Ethylen und Ethylenoxid, sowie kanzerogene Metalle wie Cadmium, Chrom, Nickel und Polonium 210. Diese kanzerogenen Stoffe führen neben stoffspezifischen DNA-Veränderungen, auch zu oxidativen Stress, ausgelöst durch die Gas- und Partikelphase ¹².

Neben der chronischen Zigarettenrauchinhalation existieren auch weitere „pulmonale Kanzerogene“, die aber im Vergleich eine eher untergeordnete Rolle spielen ⁸. Eine zunehmend bedeutende Rolle spielen beruflich bedingte Schadstoffbelastungen wie die Inhalation von Asbest, Silikaten, Arsen (z.B. Winzer und Winzerinnen), Chromdämpfen, Kokereirohgasen oder Nickeldämpfen, sowie radioaktive Strahlung usw. ^{8,11}.

Diese Stoffe erhöhen zwar das Risiko einer Krebsentstehung, sind aber nur für weniger als 1% der Bronchialkarzinome verantwortlich¹¹. Die Rolle der starken Luftverschmutzung in der Krebsentstehung, hat hingegen nur mehr in stark belasteten Regionen eine wirkliche Bedeutung⁸.

1.2.3 Genetik und Pathogenese des Bronchialkarzinoms

Grundsätzlich handelt es sich bei einer Karzinomerkrankung um eine genetische Erkrankung, die aufgrund krankhafter Veränderungen in der DNA- Information entsteht und in der Folge zu somatischen Mutationen führt. Die Mutationen treten also in einzelnen Zellen des reifen Körpers auf. Das Karzinom wird durch Mutagene, wie ionisierende Strahlung und die meisten chemischen Kanzerogenen, verursacht. Diese führen zu Veränderungen in der Nukleotidabfolge der DNA. Damit eine normale Zelle schlussendlich in eine Krebszelle umgewandelt wird, sind mehrere Mutationen, die über viele Jahre ablaufen notwendig, weshalb viele Krebsarten eher im höheren Alter auftreten¹³.

Das Bronchialkarzinom ist laut molekularzytogenetischen Untersuchungen aneuploid und durch multiple chromosomale Veränderungen gekennzeichnet. Es treten hierbei Zugewinne oder Verluste ganzer Chromosomen, von Chromosomenarmen oder kleinerer Chromosomenabschnitte auf und führen zu einem chromosomalen Ungleichgewicht in verschiedenster Ausführung. Bei nahezu allen Lungenkarzinomen findet man Deletionen auf dem Chromosom 3p. Während bei kleinzelligen Karzinomen eher Deletionen des gesamten Chromosomenarms vorhanden sind, zeigen sich beim NSCLC und hier insbesondere beim Adenokarzinom, interstitielle Deletionen auf diesem Chromosom. Zusätzlich zeigt das Plattenepithelkarzinom eine Überrepräsentation des Chromosoms 3q und Adenokarzinome sehr häufig einen Zugewinn des langen Armes von Chromosom 1⁸. Weiters zeigen sich auch Defekte in verschiedenen Tumorsuppressoren wie dem p53 und den Genen des p16- Zykin D1- RB- Signalwegs und spielen bei kleinzelligen sowie nichtkleinzelligen Karzinomen eine Rolle. Bei Adenokarzinomen kommen zusätzlich Mutationen des Protoonkogens K-ras und bei kleinzelligen Karzinomen eher Amplifikationen von Myc- Onkogenen vor⁸.

Der Nachweis genetischer Veränderungen beim Bronchialkarzinom wird in Zukunft im Bereich der Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapeutika eine wesentliche Rolle einnehmen.

Eine Therapie mit einem spezifischen Inhibitor der Rezeptor- Tyrosinkinase bei Lungentumoren die eine Mutation des EGFR- Onkogens aufweisen, zeigte bereits einen positiven Effekt ⁸.

1.2.4 Metastasierung

Eine typische Charaktereigenschaft von malignen Tumoren ist die Metastasierung, die zu einer Ausdehnung von Zellen über ihren von der Natur gegebenen Raum führt. Zu unterscheiden ist hierbei die Metastasierung eines gutartigen Tumors, der nur ein expansives, umgebendes Gewebe verdrängendes Wachstum zeigt, und jene von bösartigen Tumoren, welche ein invasives, destruierendes Wachstumsmuster zeigen und auch in Lymph- und Blutgefäße einbrechen ¹⁴.

Bronchialkarzinome führen sehr häufig und relativ früh zu einem Befall der mediastinalen Lymphknoten. Die intrapulmonalen Lymphknoten bilden dabei die erste Station der Metastasierung, die weiter über die parabronchialen- und hilären Lymphknoten erfolgt. Nach dem Befall dieser Stationen, kommt es nicht selten vor, dass der Bifurkationslymphknoten ebenfalls mit befallen ist und die Ausbreitung bis in die ipsi- und kontralateralen mediastinalen Lymphknoten erfolgt ⁸.

Bei Bronchialkarzinomen kommen Fernmetastasen am häufigsten in der Leber (35- 40%), gefolgt vom Skelettsystem (30%), den Nebennieren (22-34%) und dem Gehirn (14-19%) vor ⁸.

1.2.5 Klinik des Bronchialkarzinoms

Beim Bronchialkarzinom existieren im Frühstadium keine typischen Symptome, die einen ersten Hinweis auf die Tumorerkrankung geben, weshalb das Karzinom in den meisten Fällen erst sehr spät diagnostiziert wird ^{15,16}.

Neben den unspezifischen Symptomen wie Husten, Dyspnoe oder Thoraxschmerzen, sollte man bei Asthma und Bronchitis mit kurzer Anamnese, rezidivierenden Pneumonien und therapieresistenten Erkältungskrankheiten im Alter über 40 Jahren, auch ein Bronchialkarzinom als Ursache in Erwägung ziehen. Die oft angegebenen Hämoptysen stellen bereits häufig ein Spätsymptom dar ¹⁵.

Spätsymptome entwickeln sich durch Infiltration in die Nachbarorgane oder durch extrathorakale Metastasen und sind oft Zeichen der Inoperabilität, die dadurch eine sehr ernste Prognose mit sich ziehen ^{15,16}.

Zu diesen Symptomen zählen:

- Heiserkeit (Rekurrensparese)
- Horner- Syndrom (durch Infiltration des Ganglion stellatum)
- Infiltration des Plexus brachialis (Fehldiagnose: Schulter- Arm- Syndrom)
- Infiltration der Pleura mit Ergussbildung (Pleurametastasen bzw. Pleurakarzinose)
- Dysphagie (Infiltration bzw. Kompression des Ösophagus)
- Obere Einflusstauung (Kompression, Infiltration oder sekundäre Thrombosierung der Vena cava superior)
- Skelettschmerzen (Knochenmetastasen)
- Hepatomegalie (Lebermetastasen)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Doppelbilder, Krampfanfall (zerebrale Metastasen) ¹⁶.

Eine Sonderstellung nehmen Paraneoplasien ein, die auch als Frühsymptome auftreten können, Komplikationen während einer Tumorerkrankung verursachen und die Prognose verschlechtern können. Sie sind am häufigsten Begleiterscheinungen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) ¹⁶.

Paraneoplasien beim Bronchialkarzinom
Allgemeine Paraneoplasien
<ul style="list-style-type: none"> • Fieber, Trommelschlägelfinger, Uhrglasnägel • Anorexie, Kachexie
Endokrinologische Paraneoplasien
<ul style="list-style-type: none"> • Ektopes Cushing- Syndrom (ACTH- Sekretion) • Schwartz- Bratter- Syndrom (ADH- Sekretion) • Hyperkalzämie (Parathormon und Related Peptides, Knochenmetastasierung) • Flush- Syndrom (Serotonin, biogene Amine)
Neurologische Paraneoplasien
<ul style="list-style-type: none"> • Lambert- Eaton- Syndrom • Sensomotorische Neuropathie
Hämatologische Paraneoplasien
<ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Eosinophilie • Thrombozytose

Tabelle 1: Paraneoplasien beim Bronchialkarzinom ¹⁶

1.2.6 Diagnostik des Bronchialkarzinoms

Die Diagnostik des Bronchialkarzinoms besteht aus mehreren Schritten und sollte neben der grundsätzlichen histologischen Diagnosesicherung des malignen Prozesses, den Tumor klassifizieren (Typing, Grading), das exakte Tumorstadium festlegen (Staging) und mögliche Prognosefaktoren definieren ¹⁶.

Das Staging beinhaltet neben der Feststellung der anatomischen Ausbreitung des Karzinoms, die Histologie, den Grad der histopathologischen Differenzierung (Grading), Tumorkrankheit- Aktivitätsindizes und klinische Symptome. Die Kenntnis über diese Tatsachen, ist wichtig für die Therapieplanung und die weitere Prognose ¹⁶.

Die Diagnostik beginnt nach der Anamnese und der klinischen Untersuchung mit der Lokalisationsdiagnostik durch ein Thoraxröntgen, aufgenommen in zwei Ebenen ¹⁵⁻¹⁷.

Dabei wird aufgrund der verschiedenen Wachstumsmuster und der Lagen zwischen zentralen, peripheren, diffus wachsenden Bronchialkarzinomen und dem in der Lungenspitze liegenden Pancoast- Tumor unterschieden, der eine Sonderform es peripheren Bronchialkarzinoms darstellt ^{15,17}.

Das zentral wachsende Bronchialkarzinom kann sich im Röntgenbild durch eine Bronchusstenose mit einer poststenotischen Belüftungsstörung und konsekutiver Retentionspneumonie darstellen. Ein solitärer Rundherd zeigt sich insbesondere bei peripheren Bronchialkarzinomen, wobei Plattenepithelkarzinome zentral einschmelzen können und dadurch als Kavernen imponieren. Adenokarzinome können sich mitunter als pneumonisches Infiltrat präsentieren ¹⁷ (Abb. 2).

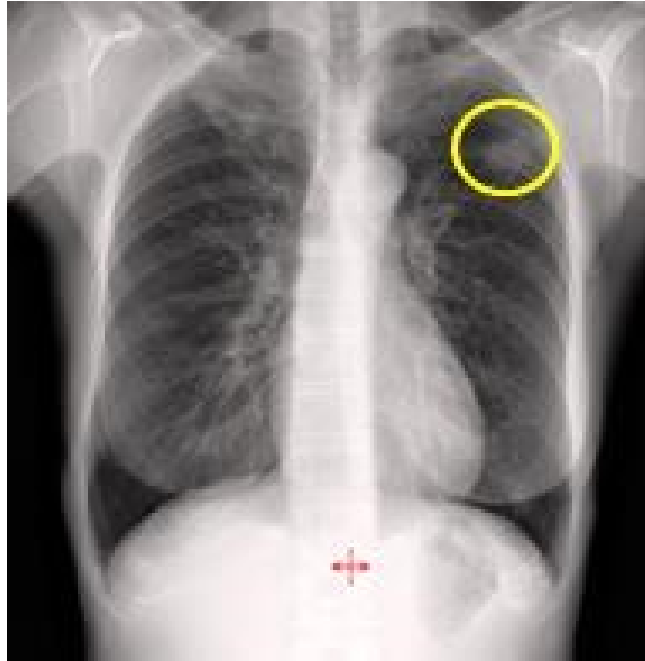


Abbildung 2: Thoraxröntgen mit Darstellung eines peripheren Bronchialkarzinoms im linken Oberlappen (gelber Kreis).

Als nächster Schritt erfolgt die Computertomographie (CT) des Thorax und des Abdomens mit Kontrastmittel ^{7,17}. Die CT wird zum weiteren Staging angewandt, weil hiermit eine überlagerungsfreie Darstellung des Bronchialkarzinoms in allen Thoraxregionen und vor allem auch die Beurteilung einer Beteiligung der mediastinalen und hilären Lymphknoten, sowie der extrathorakalen Metastasierung zuverlässig möglich ist (Abb. 3). Die intravenöse Kontrastmittelgabe ermöglicht eine exaktere Darstellung des Karzinoms selbst sowie eine zusätzliche Detektion vaskulärer Veränderungen, wie z.B. tumorbedingte Infiltrationen oder Kompressionen einzelner Gefäße ^{16,17}.

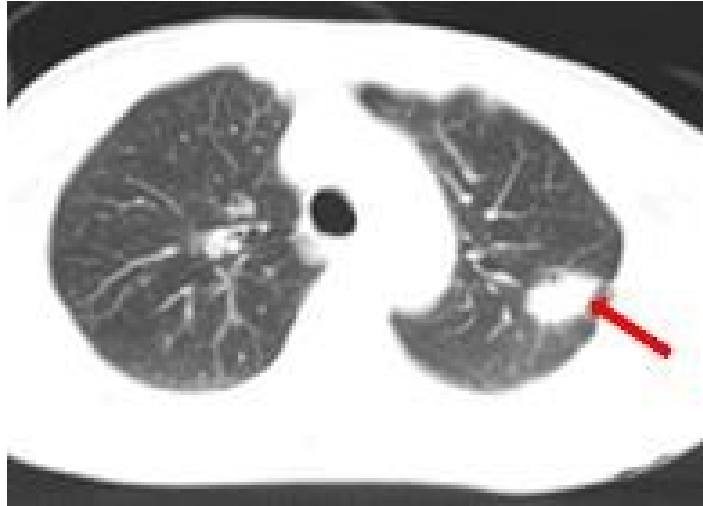


Abbildung 3: Computertomographie des Thorax mit Darstellung eines subpleural lokalisierten Bronchialkarzinoms im linken Oberlappen (roter Pfeil).

Gelangen im CT pathologische vergrößerte intra- oder extrathorakale Lymphknoten zur Darstellung, können diese mittels PET-CT näher differenziert werden. Die PET-CT ist eine spezielle und technisch aufwendige radiologische Untersuchungsmöglichkeit, die zwei unterschiedliche bildgebende Verfahren miteinander kombiniert: Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Computertomographie (CT) (Abb. 4 und 5). Die PET-CT weist hinsichtlich der Unterscheidung zwischen entzündlichen Veränderungen oder einen tatsächlichen metastatischen Befall der Lymphknoten, eine hohe Spezifität und Sensitivität auf. Gleichzeitig ist die PET-CT sehr gut geeignet um Fernmetastasen zu detektieren und stellt daher einen integralen Bestandteil des (präoperativen) onkologischen bzw. onkochirurgischen Stagings dar^{7,17}.

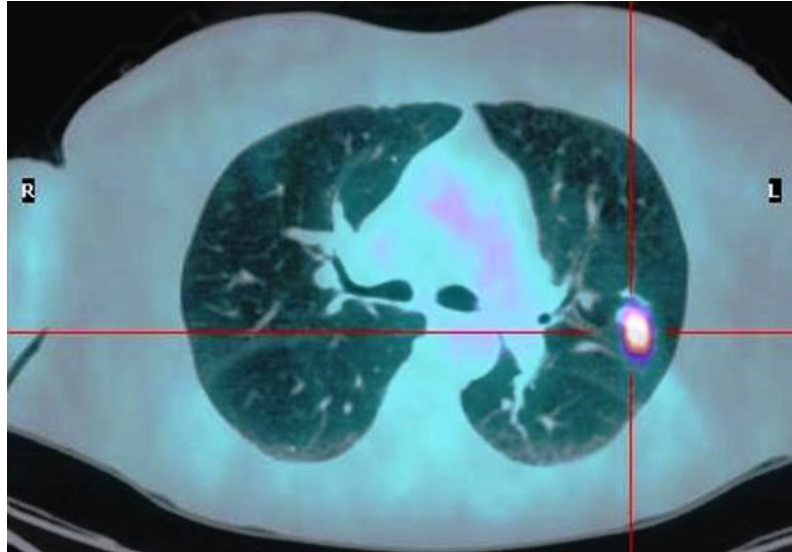


Abbildung 4: CT in horizontaler Schichtung mit Darstellung eines intensiv Signal gebenden Bronchialkarzinoms im linken Oberlappen.

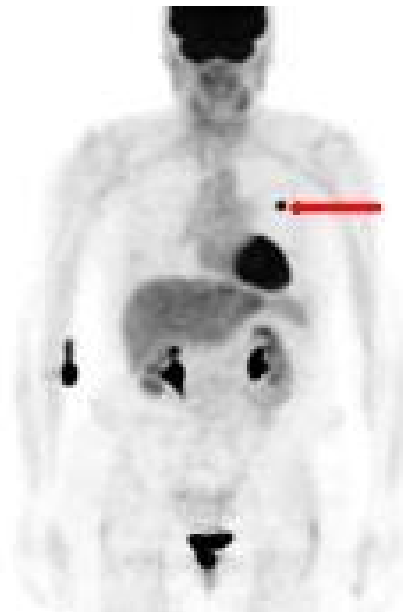


Abbildung 5: PET-Scan in Ganzkörperaufnahme mit Darstellung eines Bronchialkarzinoms im linken Oberlappen (roter Pfeil).

Die bisher beschriebenen Verfahren sind rein bildgebender Natur und geben keinerlei Auskunft über die eigentliche Dignität der suspeziierten pulmonalen Expansion, weshalb als nächster diagnostischer Schritt, die bioptisch- histologische Diagnostik zu erfolgen hat. Die Bronchoskopie gibt hierbei die Möglichkeit ein endobronchial wachsendes zentrales Tumorgeschehen durch ausreichende Tumorbiopsien, zytologisch und histologisch zu evaluieren (Abb. 6). Außerdem können auch über die flexible Bronchoskopie, transbronchiale Feinnadelbiopsien von pulmonalen Expansionen durchgeführt werden, welche nicht unmittelbar den Tracheobronchialbaum infiltrieren, aber in der Reichweite des technischen Biopsie-Radius liegen. Periphere pulmonale Expansionen, welche einer Bronchoskopie und/oder einer transbronchialen Biopsie nicht zugänglich sind, werden mittlerweile CT-gezielt punktiert ^{7,16,18} (Abb. 7).

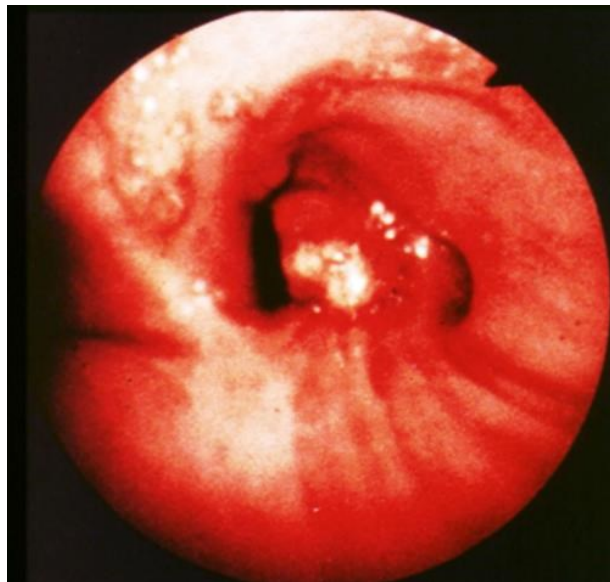


Abbildung 6: Flexible Fiberbronchoskopie mit Darstellung eines endoluminal wachsenden Bronchialkarzinoms des rechten Oberlappens.



Abbildung 7: CT-gezielte Punktion eines peripheren Bronchialkarzinoms des linken Oberlappens.

Weitere diagnostische Verfahren sind die endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie, mit deren Hilfe man z.B. mediastinale Lymphknoten biopsieren und somit exakt histologisch abklären kann, die videoassistierte Thorakoskopie und Mediastinoskopie, sowie bei suspekten Befunden die diagnostische Minithorakotomie ¹⁵.

In einigen Fällen können, um suspektierte Fernmetastasen einwandfrei bestätigen zu können, zusätzliche bildgebende Verfahren wie z.B. ein Schädel-CT, Schädel-MR, eine MR der Leber oder auch eine Skelettszintigraphie, notwendig werden ^{7,15}.

1.3 Die Entitäten des Bronchialkarzinoms

Das Bronchialkarzinom ist eine Neoplasie, die aus den Oberflächenepithelien der Bronchien bzw. Bronchioli, oder aus neuroendokrinen Zellen hervorgeht ^{8,11}.

Die Bronchialkarzinome können nach dem histologischen Typ, in nicht- kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC- „non- small cell lung cancer“) und kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC- „small cell lung cancer“) eingeteilt werden, wobei die Nicht- kleinzelligen mit ca. 80% die häufigsten Vertreter sind ^{7,19}.

Histologische Subtypen des Bronchialkarzinoms
NSCLC
Plattenepithelkarzinom (30-40%)
Adenokarzinom (ca. 45%)
Großzelliges Karzinom (ca. 10%)
Adenosquamöse Karzinome
Adenoidzystisches Karzinom
Sarkomatoides Karzinom
Mukoepidermoides Karzinom
Neuroendokrine Tumoren
SCLC
Kleinzelliges Bronchialkarzinom (ca.20%)

Tabelle 2: Histologische Subtypen des Bronchialkarzinoms ^{7,8,11}

1.3.1 Nicht- kleinzellige Bronchialkarzinome- Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Die häufigsten und wichtigsten Vertreter der NSCLC sind das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom ^{7,19}. Wesentlich seltenere Varianten sind beispielsweise das adenosquamöse Karzinom, das adenoidzystische Karzinom, das sarkomatoide Karzinom, das mukoepidermoide Karzinom und die neuroendokrinen Tumoren ^{7,8,19}.

1.3.1.1 Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom macht etwa 30- 40% der Subtypen des Bronchialkarzinoms aus ⁸. Es tritt häufiger bei Männern auf, ist mit chronischem Nikotinabusus vergesellschaftet und entwickelt sich auf dem Boden irritativer Plattenepithelmeta- bzw. – dysplasien der Epithelien ^{8,11,19}. Das Plattenepithelkarzinom ist meist zentral, an den Aufzweigungsstellen der Segment- und Subsegmentbronchien lokalisiert und ist durch ein relativ langsames Wachstum gekennzeichnet ^{11,19}.

Nach einem Beginn als unizentrische, kleine stenosierende Plaque, wächst es zunächst exophytisch- polypös ins Bronchuslumen, um dann das angrenzende Lungenparenchym zu infiltrieren. Der relativ frühe Befall der regionalen Hiluslymphknoten, wird durch die Ausbreitung des malignen Prozesses in das peribronchiale Bindegewebe gefördert ¹¹. Die Differenzierungsgrade reichen von hoch differenzierten Plattenepithelkarzinomen (G1-Karzinome), welche gleichförmige Epithelkomplexe mit zellulären Atypien und Verhornungstendenz zeigen, bis hin zu fortgeschrittenen Tumorphasen, die durch ausgedehnte Nekrosen und Pseudozysten charakterisiert sind ⁸.

Das anfängliche bronchoobstruktive Wachstum des Karzinoms, lässt es aufgrund von Obstruktionserscheinungen klinisch früher auffällig werden als andere Bronchialkarzinome, wobei es keine spezifischen Beschwerden verursacht ^{11,19}. Symptome wie Husten und Auswurf sind häufig erste Anzeichen, die bei Raucherinnen und Rauchern aber nicht ungewöhnlich sind. Diese Tatsache ist ein Grund weshalb der Krankheitsbeginn der tatsächlichen Diagnose weit vorausgehen kann ¹⁹.

1.3.1.2 Adenokarzinom

Adenokarzinome machen ca. 45% der Bronchialkarzinome aus ⁸. Laut WHO-Klassifikation werden azinäre, papilläre, solide und schleimbildende Adenokarzinome unterschieden, welche sich vom schleimbildenden Bronchialepithel (bronchogene Adenokarzinome), oder von Clara- Zellen und/ oder Typ II Pneumozyten (bronchioloalveoläre Karzinome) herleiten und sind besonders häufig in der Lungenperipherie lokalisiert ^{8,11}.

Das bronchioloalveoläre Karzinom (auch Alveolarzellkarzinom) stellt eine Sonderform dar und kleidet die Alveolarräume tapetenförmig aus und benutzt dabei die vorbestehende Lungenstruktur. Das Krankheitsbild ahmt eine Lobärpneumonie oder karnifizierende Pneumonie nach, weshalb es klinisch als behandlungsrefraktäre Pneumonie imponiert ^{8,11}. Adenokarzinome metastasieren früh lymphogen und vor allem hämatogen, wobei sie häufiger als andere Bronchialkarzinome zur intrapulmonalen Metastasierung neigen. Sie können auch sehr früh in die Pleurahöhle einbrechen und so direkt zu einer Pleurakarzinose führen ¹¹.

Adenokarzinome entstehen meist in der Peripherie des Lungenparenchyms, weshalb eine obstruktive Symptomatik fehlt und die Primärtumoren dadurch lange symptomlos bleiben ¹⁹.

Sie werden daher häufig erst bei Routineröntgenuntersuchungen oder häufig erst in fortgeschrittenen Stadien, in denen beispielsweise Metastasierungen zu Symptomen führen, diagnostiziert ^{8,19}.

Das Adenokarzinom betrifft hauptsächlich Raucherinnen und Raucher, wobei Frauen häufiger daran erkranken als Männer. Des Weiteren wird es zu den häufigsten Krebstypen bei Nichtraucherinnen und Nichtrauchern gezählt und ist durch ausgedehnte zentrale Vernarbungen charakterisiert, was die Abgrenzung zu einem sogenannten Narbenkarzinom schwierig macht ^{8,11}.

1.3.1.3 Andere nicht- kleinzellige Bronchialkarzinome

1.3.1.3.1 Großzelliges Bronchialkarzinom

Das Großzellige Bronchialkarzinom stellt keine einheitliche Tumorkategorie dar. Es ist nach Ausschluss des Vorliegens von plattenepithelialen, kleinzelligen oder adenokarzinomartigen Strukturen, eine Zusammenfassung von undifferenzierten epithelialen Tumoren ^{8,11,19}.

Die eher in der Lungenperipherie auftretenden Karzinome sind charakterisiert durch Zellen mit großen, sich dunkel färbenden Kernen, prominenten Nukleolen und deutlichen Zellgrenzen ^{8,11,19}.

Die Klinik des großzelligen Karzinoms hängt wie bei anderen Bronchialkarzinomen vom Sitz des Primärtumors ab, wobei die peripheren länger klinisch stumm bleiben ¹⁸. Die wie Adenokarzinome früh hämatogen metastasierenden Karzinome, machen ca. 10% aller malignen Lungentumore aus und betreffen häufiger Männer als Frauen ¹¹.

1.3.1.3.2 Neuroendokrine Tumoren (Karzinoide)

Neuroendokrine Tumoren werden in typische und atypische Karzinoide, sowie in wenig differenzierte (hoch maligne) neuroendokrine Karzinome, zu denen auch die kleinzelligen Karzinome und die großzelligen neuroendokrinen Karzinome gezählt werden, unterteilt und zeigen meist keine kausale Beziehung zum Rauchen auf.

Die typischen Karzinoide sind gekennzeichnet durch ein langsames Wuchsverhalten und bleiben über Jahre lokal begrenzt. Sie werden nach ihrer Lage in zentrale und periphere Karzinoide eingeteilt, metastasieren kaum und sind teilweise endokrin aktiv^{8,11}.

Das atypische Karzinoid zeigt vermehrt Zallatypien, eine gesteigerte Proliferationsrate und ist begleitet durch kleinherdige Nekrosen. Es zeigt eine höhere Metastasierungstendenz und eine schlechtere Prognose als das typische Karzinoid^{8,11}.

Neuroendokrine Lungentumoren machen nur etwa 2% aller Bronchialkarzinome aus, sind bei Männern und Frauen gleich häufig vertreten und entstehen vermehrt in der 4. Lebensdekade¹¹.

1.3.2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom- Small Cell Lung Cancer (SCLC)

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom handelt es sich um einen hoch malignen, wenig differenzierten Tumor, der zu den neuroendokrinen Tumoren gezählt wird und eng mit inhalativen Noxen wie Rauchen verbunden ist^{8,11}. Das sehr rasch, infiltrierend wachsende Karzinom liegt häufig zentral, ist durch relativ kleine, in sehr lockerem Zellverband liegende, anaplastische und zytoplasmaarme Zellen charakterisiert und führt sehr frühzeitig zur lymphogenen sowie hämatogenen Metastasierung^{8,11,19}.

Die Klinik ist vor allem beim „Haferzell“- Typ durch die ektope Hormonproduktion, die zu paraneoplastischen Syndromen führen kann, gekennzeichnet^{8,19}.

Das kleinzellige Bronchialkarzinom macht ca. 20% aller malignen Lungentumore aus, ist bei Frauen und Männern in gleichem Maße vertreten und hat eine sehr schlechte Prognose^{8,11}.

1.4 Die Klassifikation des Bronchialkarzinoms

Im Jahr 2009 wurde die siebente überarbeitete Edition der TNM- Klassifikation, von der IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) in Zusammenarbeit mit der UICC (International Union Against Cancer) und der AJCC (American Joint Committee on Cancer) publiziert. Diese ist gemeinsam mit der Stadieneinteilung und dem Tumorgrading, für die Planung operativer Eingriffe, weiterführender Therapie und die Abschätzung der Prognose, von großer Bedeutung^{8,20}.

Das Grading erfolgt mittels mikroskopischer Untersuchung des Tumorgewebes und vergleicht die Ähnlichkeit der Krebszellen mit dem des ursprünglichen Organgewebes.

Nach UICC 2009, erfolgt die Einteilung in vier Grade, wobei G1 gut differenziert, also dem ursprünglichen Gewebe noch sehr ähnlich ist, und G4 undifferenziert ist, das heißt dem ursprünglichen Gewebe nicht mehr ähnelt und sich noch dazu aggressiv verhält ²¹.

1.4.1 Das TNM- bzw. UICC- System

Die folgende TNM- Klassifikation und Stadieneinteilung ist die neueste, überarbeitete Version (UICC- 7) und seit 2010 gültig ⁷.

T (Primärtumor)		
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
TX		Tumor kann nicht beurteilt werden, es gibt eine positive Zytologie- die Bildgebung oder Bronchoskopie ist aber negativ
Tis		Carcinoma in situ
T1	T1a: Tumor ≤ 2 cm	Der Tumordurchmesser ist ≤ 3 cm. Der Tumor ist umgeben von Lungenparenchym oder visceraler Pleura, ist nicht weiter proximal als der Lappenbronchus und der Hauptbronchus muss frei sein.
	T1b: Tumor > 2 cm und ≤ 3 cm	
T2	T2a: Tumor > 3 cm und ≤ 5 cm	Tumordurchmesser > 3 cm und ≤ 7 cm oder tritt mit einer der folgenden Eigenschaften auf: <ul style="list-style-type: none"> • Befall des Hauptbronchus (≥ 2cm distal der Hauptcarina) • Infiltration der Pleura visceralis • Partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie (Ausdehnung bis in den Hilus, aber nicht der gesamten Lunge)
	T2b: Tumor > 5 cm und ≤ 7 cm	
T3		Tumordurchmesser > 7 cm oder mit einer der folgenden Eigenschaften:

	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltration von Brustwand (einschließlich Pancoast- Tumor), Zwerchfell, Nervus phrenicus, mediastinaler Pleura, parietalem Perikard • Tumor im Hauptbronchus < 2cm distal der Hauptcarina (ohne Befall der Hauptcarina) • Atelektase oder obstruktive Pneumonie der gesamten Lunge • Satellitenknoten im primärtumortragenden Lungenlappen
T4	<p>Tumor mit einer der folgenden Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Hauptcarina • Satellitenknoten in einem anderen (nicht primärtumortragenden) ipsilateralen Lappen

Tabelle 3: TNM- Klassifikation- T (Primärtumor) ⁷

N (Lymphknoten)	
N0	Kein Anhalt für Lymphknotenbefall
NX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N1	Ipsilaterale peribronchiale und/oder ipsilaterale hiläre Lymphknoten, Lymphknotenbefall durch direkte Tumorausbreitung
N2	Ipsilaterale mediastinale und/oder subcarinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale, kontralaterale hiläre, ipsi- oder kontralaterale Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten

Tabelle 4: TNM- Klassifikation- N (Lymphknoten) ⁷

M (Fernmetastasen)		
M0		Fernmetastasen nicht nachweisbar
MX		Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M1	M1a	Satellitenknoten in einem kontralateralen Lappen, Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss
	M1b	Sonstige Fernmetastasen

Tabelle 5: TNM- Klassifikation- M (Fernmetastasen) ⁷

Stadium (UICC- 7)	T	N	M
IA	T1a, b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T1- T3	N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	T1- T4	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1a, b

Tabelle 6: Stadiumeinteilung (UICC- 7) ⁷

1.5 Die Prognose des NSCLC

Grundsätzlich haben Patientinnen und Patienten mit einem Bronchialkarzinom eine 5-Jahres Überlebensrate von lediglich ca. 15%, was nach wie vor eine sehr schlechte Prognose darstellt. Ein Grund dafür ist, dass sich zum Diagnosezeitpunkt bereits in etwa 70% der Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium, mit Fernmetastasen, lokalen Metastasen oder inoperabler Tumorinfiltrationen in benachbarte Organe, befinden und daher nicht mehr kurativ behandelt werden können. In fortgeschrittenen Stadien gewährleistet auch die bestmögliche, supportive Therapie lediglich ein Überleben von nur wenigen Monaten ^{7,11}.

Grundsätzlich weißt das NSCLC aufgrund seines langsamen, anfangs lange lokal beschränkten Wachstums vor der Metastasenbildung, eine bessere Prognose als das SCLC auf, welches mit einer 5- Jahres Überlebensrate von lediglich 5- 10% verbunden ist ^{7,11,18}.

Mit einer bestmöglichen, stadiengerechten Therapie ergeben sich folgende Langzeitergebnisse beim NSCLC, wobei die Prognose von zusätzlichen Faktoren wie dem Tumorstadium [Tantraworasin et al, 2013], der Tumorgröße selbst [Flieder et al., 2008] dem Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten, genetischen Faktoren und nicht zuletzt auch von der Histologie des Karzinoms abhängt

7,18,19, 20.

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

Tabelle 7: Langzeitergebnisse NSCLC ⁷

1.6 Die Therapie des NSCLC

Die stadienbezogene und somit individualisierte Therapie des NSCLC sollte in einem interdisziplinären Tumor- Board festgelegt werden und sowohl chirurgische, als auch chemotherapeutische, radiotherapeutische, und palliativ- therapeutische Konzepte berücksichtigen. Welche Therapie angewandt wird, hängt neben dem evaluierten Tumorstadium, auch vom Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten ab. Grundsätzlich wird zwischen einer kurativen Therapie, die in den Frühstadien angezeigt ist und einer palliativen Therapie, in fortgeschrittenen Tumorstadien oder bei allgemeiner bzw. funktioneller Inoperabilität, unterschieden ⁷.

Eine komplette Resektion des Tumors ist im Stadium I und II grundsätzlich immer anzustreben und ist aufgrund der Fortschritte der operativen Möglichkeiten mittlerweile auch bei älteren Patientinnen und Patienten ohne Komplikationen indiziert.

Bei Patientinnen und Patienten unter dem siebzigsten Lebensjahr wird zusätzlich eine postoperative, (adjuvante) Chemotherapie, deren Nutzen in mehreren Studien belegt wurde, im Stadium IB und II empfohlen. Adjuvante Strahlentherapien sind im Stadium I, II und IIIA nicht empfohlen. Eine lokale Bestrahlung des Primums im Stadium I und II-, kann hingegen bei funktionell inoperablen Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf intrathorakale Lymphknotenmetastasen, eine Alternative zur chirurgischen Resektion darstellen ^{7,24}.

Die Therapie im Stadium IIIA beinhaltet das Ziel, durch eine präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie oder Radiatio, eine prinzipielle Operabilität des malignen Prozesses zu erreichen ^{7,11,24}.

Da es sich beim Stadium IIIB um ein heterogenes Zustandsbild handelt, ist die chirurgische Resektion hier prinzipiell nicht mehr indiziert. Entsprechend dem Allgemeinzustand und der Co-Morbidität der Patientinnen und Patienten, wird ein multimodales therapeutisches Vorgehen mittels Chemotherapie und Radiotherapie gewählt. Eine etwaige nachfolgende chirurgische Resektion sollte nur in hoch- selektionierten Fällen und auch nur nach eindeutig nachgewiesenem Ansprechen auf die kombinierte Radiochemotherapie, durchgeführt werden ^{11,24}.

Im Stadium IV ist aufgrund der nachgewiesenen Fernmetastasierung eine chirurgische Resektion bzw. eine kurative Therapie nicht mehr möglich. Eine spezielle Ausnahme stellen hier Patientinnen und Patienten mit einer solitären Hirn-, Nebennieren- oder Lungenmetastase dar.

Hier erfolgen die Metastasektomie und die Resektion des NSCLC trotzdem unter kurativer Intention im Intervall. Grundsätzlich ist jedoch in diesem fortgeschrittenen Tumorstadium die Durchführung einer palliativen Chemo- und/oder Strahlentherapie indiziert. Begleitend ist eine optimierte analgetische Therapie essentiell, um die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten möglichst lange erhalten zu können. Zusätzlich kann im Falle von Tumorinfiltrationen in die Trachea oder die größeren Bronchien mit konsekutiver Obliteration des Lumens, eine endoluminale lokale Palliation angeboten werden. Hierfür kann beispielsweise mit der Photodynamen- Therapie (PDT), mit dem Argon Beamer oder durch tracheales und/oder bronchiales Stenting eine schnell wirksame und nachhaltige lokale Tumorkontrolle mit entsprechender Desobliteration erreicht werden ^{16,18,24}.

Stadium	Stadiengerechte Therapie
I/II	(Bi-) Lobektomie, Pneumonektomie, adjuvante Chemotherapie (Stadium IB/II)
IIIA	Neoadjuvante Chemo- und/oder Radiotherapie mit anschließender Resektion; Resektion (N2 als Zufallsbefund)- plus adjuvante Chemotherapie; T4N0/1- Resektion in selektionierten Fällen
IIIB	Chemo- und/oder Radiotherapie; Bei selektionierten Patientinnen u. Patienten (N3): Resektion nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie
IV	Chemo- und/oder Radiotherapie; Bei selektionierten Patientinnen u. Patienten mit singulären Hirn-, Nebennieren-, Lungenmetastasen: Metastasenresektion/ Gammaknife plus Resektion des Primärtumors im Intervall

Tabelle 8: Stadiengerechte Therapie des NSCLC ⁷

1.6.1 Chirurgische Therapie

Die primäre chirurgische Resektion des NSCLC stellt im Stadium I und II die Therapie der Wahl dar ^{24,25}. In den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV zählen die Chemotherapie und die Radiotherapie zu den dominierenden therapeutischen Optionen. Eine Ausnahme stellt das Stadium IIIA dar, in welchem die Patientin/ der Patient nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie einer chirurgischen Resektion zugeführt werden kann.

Eine kurative Resektion ist im Stadium IV aufgrund der Fernmetastasierung nicht mehr möglich und daher nicht indiziert ²⁵. Eine Ausnahme stellt hier, wie schon erwähnt, die solitäre Filisierung des Gehirns, der Nebenniere und der Lunge dar.

Die chirurgische Resektion des Karzinoms erfolgt unter Einhaltung von onkochirurgischen Grundprinzipien. Eine Voraussetzung ist, dass der Tumor zusammen mit den intrapulmonalen Lymphabflüssen und etwaiger infiltrierter bzw. adhärenter umgebenden Geweben und Strukturen komplett entfernt werden muss, um dabei eine Streuung von Tumorzellen zu vermeiden (en bloc- Resektion). Weiters sind in jedem Falle tumorfreie Resektionsränder entsprechend einer R0- Situation anzustreben, weshalb eine intraoperative bronchiale und/oder vaskuläre Resektionsrandanalyse unumgänglich ist.

Bei einer nachgewiesenen R1- Situation muss eine Nachresektion intraoperativ angeschlossen werden, um sicher tumorfreie Resektionsränder gewährleisten zu können.

Neben der Entfernung der intrapulmonalen Lymphabflüsse, ist auch die komplette mediastinale Lymphadenektomie notwendig, um einerseits ein weiteres Seeding von Tumorzellen a priori zu verhindern und gleichzeitig damit ein möglichst exaktes Tumor-Staging erhalten zu können ²⁵.

Vor jeder elektiven Lungenparenchym- Resektion muss die funktionelle Operabilität genauestens präoperativ abgeklärt werden. Weiters ist es von Vorteil bereits präoperativ mit Atem- und Krankengymnastik zu beginnen, da thoraxchirurgische Eingriffe vor allem schmerzbedingt, zu beträchtlicher Einschränkung der postoperativen Atemfunktion führen ²⁶.

1.6.1.1 Lobektomie

Die Lobektomie mit kompletter mediastinaler Lymphknotendissektion ist bei Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC im Stadium I und II der derzeitige chirurgisch-therapeutische Goldstandard. Hierbei wird der gesamte karzinom-tragende Lungenlappen entlang seiner anatomischen Grenzen entfernt, der versorgende Lappenbronchus sowie die Pulmonalarterien und Venen werden getrennt maschinell abgesetzt. Das Ziel der Lobektomie im Stadium I ist die lokale Tumorkontrolle, sowie die Verhinderung der weiteren Ausbreitung der Tumorzellen, was schlussendlich zu einer Verlängerung des Langzeitüberlebens der Patientinnen und Patienten beitragen soll ²⁵.

Der operative Zugang für die Lobektomie erfolgt meist über eine muskelsparende, anterolaterale Thorakotomie.

Im Stadium I wird die Lobektomie an vielen thoraxchirurgischen Zentren mittlerweile minimal invasiv durchgeführt. Diese thorakoskopisch gestützte Lobektomie („VATS-Lobektomie“) zeigt der offenen Lobektomie ebenbürtige onkologische Ergebnisse und bringt überdies für die Patientin/ den Patienten wesentliche Vorteile mit sich. Eine exzellente intraoperative Übersicht mit geringerem Operationstrauma und konsekutiv geringerer postoperativer Schmerzsymptomatik, demzufolge niedrigerer Analgetika-Bedarf und eine schnellere Mobilisierung der Patientin/ des Patienten mit einer verkürzten Hospitalisierungsdauer ^{25,26}.

Die Lobektomie kann bei ausreichender kardiopulmonaler Reserve und dementsprechender Selektion, auch bei >70 jährigen Patientinnen und Patienten mit NSCLC ohne große Einbußen bezüglich der Lebensqualität angewandt werden und stellt laut einigen Studien somit keine Kontraindikation bei älteren Menschen dar²⁵.

Bei der Bilobektomie, die indiziert ist wenn das Karzinom über die Fissur in das Parenchym des angrenzenden Lungenlappens einwächst, oder den Intermediärbronchus infiltriert und eine Sleeve- Lobektomie nicht mehr möglich ist, wird der rechte Oberlappen mit dem Mittellappen („obere Bilobektomie“), bzw. der rechte Unterlappen mit dem Mittellappen („untere Bilobektomie“) zusammen reseziert^{25,26}.

1.6.1.2 Pneumonektomie

Bei der Pneumonektomie handelt es sich um die chirurgische Resektion eines ganzen Lungenflügels, wobei die zentralen Pulmonalarterien- u. venen, entweder direkt an der Eintrittsstelle ins Perikard oder intra- perikardial abgesetzt werden, der jeweilige Hauptbronchus unmittelbar an der Carina abgesetzt wird²⁶.

Diese radikale chirurgische Resektion ist bei zentral lokalisierten Lungenkarzinomen, welche den Hauptbronchus bzw. den proximalen extraperikardialen Anteil der Pulmonalarterie infiltrieren, sowie bei einem zentralen Befall mehrerer Lungenlappen mit begleitender Infiltration der Pulmonalarterie, indiziert^{25,26}.

Nach einer Pneumonektomie liegt neben einer deutlich verminderten postoperativen Lungenfunktion, eine zusätzliche cardiale Mehrbelastung vor, was zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität führen kann. Aus diesen Gründen ist die Indikation zur Pneumonektomie grundsätzlich sehr streng zu stellen.

Da in der heutigen Zeit zunehmend broncho- bzw. angioplastische Resektionstechniken („Manschettenresektion“ oder „Sleeve- Resektion“) angewandt werden, welche parenchymsparende onkochirurgische Resektionen erlauben und somit die vormals oft indizierte Pneumonektomie zunehmend in den Hintergrund drängen, nimmt die Zahl der Pneumonektomien daher zusehends ab²⁵.

Eine Manschettenresektion („Sleeve- Resektion“) dient dem Erhalt der Funktion und des Parenchyms und ist der Pneumonektomie, sofern chirurgisch-technisch sicher machbar und onkochirurgisch sinnvoll, stets vorzuziehen.

Es kommt hierbei zu einer Reanastomosierung von zuvor resezierten, tumorbehafteten Abschnitten des zentralen Bronchialsystems oder der zentralen pulmonalen Gefäße²⁶.

1.6.1.3 Mediastinale Lymphadenektomie

Beim NSCLC Stadium I- IIIA wird das Ausmaß der mediastinalen Lymphadenektomie bis heute teils kontrovers diskutiert. Der Eingriff kann von einer Lymphknoteninspektion und Palpation, über ein Lymphknotensampling bis zu einer radikalen mediastinalen Lymphadenektomie reichen. Grundsätzlich existiert zurzeit kein verbindlicher Goldstandard hinsichtlich des optimalen Ausmaßes der mediastinalen Lymphknotendissektion^{27,28}.

Während beim Lymphknoten- Sampling nur die makroskopisch verdächtig wirkenden Lymphknoten reseziert werden, kommt es hingegen bei der kompletten mediastinalen Lymphadenektomie zur Entfernung des gesamten Lymphknoten- (Fett-) Gewebes²⁹.

Eine Lymphknotenmetastasierung hat bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC eine bereits bekannte, bedeutende Auswirkung auf den weiteren postoperativen Krankheitsverlauf. Die Metastasierung hat in diesem Fall einen signifikanten Einfluss auf die Prognose und daher auch auf das Gesamtüberleben der Patientin/ des Patienten, weshalb bei allen operablen NSCLC- Patientinnen und Patienten eine komplette mediastinale Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte²⁸⁻³¹.

Die komplette mediastinale Lymphadenektomie ist mit einer erhöhten Präzision des Stagings, einer verbesserten Indikationsstellung bezüglich einer möglicherweise indizierten adjuvanten Therapie, einer deutlichen Verringerung der Lokalrezidivrate und einer dementsprechend verlängerten tumorfreien Überlebenszeit vergesellschaftet. Diese Tatsachen unterstützen zusätzlich die Empfehlung zu diesem Eingriff bei allen operablen NSCLC- Patientinnen und Patienten³².

Andererseits kann eine zu exzessiv durchgeführte Lymphadenektomie zu beträchtlichen Komplikationen führen und somit die Morbidität deutlich erhöhen. Eine Devitalisierung des Bronchusstumpfes mit konsekutiver Bronchusstumpffistel, Blutungen aus dem dissezierten Lymphknotenbett, Chylothorax, sowie Paresen des N. laryngeus recurrens sind beschrieben. In seltenen Fällen kann auch die Entstehung eines Lungenödems und eines „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) aufgrund des Lymphstaus induziert werden²⁷.

Weitere Gegenargumente, wie der fragliche Vorteil bezüglich des Langzeitüberlebens, die längere Eingriffsdauer und der dadurch bedingte gesteigerte Blutverlust, konnten durch die Ergebnisse der großen multizentrischen Studie des „American College of Surgeons“ klar widerlegt werden.

Die Ergebnisse, die auf den Daten von 1111 Patientinnen und Patienten basierten, ergaben keine gesteigerte Komplikationsrate oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt bei Patientinnen und Patienten, nach einer durchgeführten kompletten mediastinalen Lymphadenektomie. Weiters wurde keine signifikante Erhöhung der Mortalitäts- und Morbiditätsrate nach diesem Eingriff festgestellt ^{27,33}.

1.6.1.4 Atypische Parenchymresektion (Keilresektion, Wedge-Resection)

Bei der atypischen Parenchymresektion wird ein umschriebener Teil des Lungenparenchyms keilförmig, meist mit einem Klammernahtgerät, ohne genaue Berücksichtigung der anatomischen Grenzen, entfernt. Ihren Stellenwert hat diese einfach durchzuführende chirurgische Resektionstechnik in der Resektion von peripheren benignen Tumoren, peripheren Tumoren unklarer Dignität, peripheren Metastasen, oder zur histologischen Diagnosesicherung chronisch-entzündlicher Lungenerkrankungen ^{25,26}.

Der Eingriff erfolgt entweder über eine offene, anterolaterale Thorakotomie-, oder minimal-invasiv mittels VATS, wobei die Art des Zuganges vom Ausmaß des operativen Eingriffes, der Dignität der pulmonalen Expansion, vom Allgemeinzustand und der Co-Morbidität der Patientin/ des Patienten abhängig ist. Als parenchym-sparende Resektionstechnik ist die Keilresektion dann indiziert, wenn aufgrund mangelnder cardiopulmonaler Reserven der Patientin/ des Patienten eine funktionelle Operationstauglichkeit für die eigentlich onkochirurgisch geforderte Lobektomie, nicht gegeben ist.

Wichtige Voraussetzungen sind aber, dass es sich einerseits um ein peripher liegendes Bronchialkarzinom mit einem Durchmesser $\leq 2\text{cm}$ handeln sollte, was einem NSCLC im Stadium IA entspricht und andererseits keine intrathorakalen Lymphknotenmetastasen vorliegen sollten ²⁵.

1.6.1.5 Anatomische Segmentresektion

Im Rahmen dieser chirurgischen Resektionstechnik werden ein definiertes Lungensegment entlang seiner anatomischen Grenzen entfernt, wobei die zugehörigen Gefäße und der Segmentbronchus einzeln versorgt bzw. abgesetzt werden müssen ^{25,26}.

Aufgrund der geringen Beeinträchtigung der postoperativen Lungenfunktion, kann diese Technik zur Resektion von Tumoren unklarer Dignität, Metastasen und kleinen Bronchialkarzinomen, bei gleichzeitig vorliegender eingeschränkter Lungenfunktion und der damit verbundenen funktionellen Unmöglichkeit einer Lobektomie, angewandt werden ²⁶.

Obwohl die Segmentresektion zunehmend von der technisch einfacheren Keilresektion abgelöst wurde, stellt sie weiterhin eine gleichwertige Alternative zur Lobektomie in der chirurgischen Therapie des NSCLC im Frühstadium, bei älteren Personen mit eingeschränkter Lungenfunktion und ohne Hinweis auf intrathorakale Lymphknotenmetastasen, dar ²⁵. Hinsichtlich des postoperativen tumorfreien Überlebens konnten bereits Ergebnisse erzielt werden, welche mit jenen nach herkömmlicher Lobektomie durchaus vergleichbar waren. Zudem hat sich gezeigt, dass Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC Stadium I, welche einer anatomischen Segmentresektion unterzogen wurden, eine deutlich günstigere postoperative Prognose hatten als jene nach Keilresektion. Bei letzteren konnte ein signifikanter Anstieg der Lokalrezidivrate und ein tendenziell reduziertes Überleben nachgewiesen werden ²⁵.

1.6.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie wird als Therapieform des NSCLC, ausgenommen im Stadium IA, in allen übrigen Tumorstadien eingesetzt und zeigt einen nachgewiesenen, positiven Einfluss auf das Langzeitüberleben betroffener Personen.

Eine postoperative (adjuvante) Chemotherapie ist in den Stadien IB und II indiziert und durch mehrere Studien gesichert. Eingesetzt werden hier Kombinationen aus Cisplatin mit Vinerolebin, Etoposid oder Gemcitabin. Nachgewiesen kann diese Therapiemaßnahme die 5- Jahresüberlebensrate um bis zu 15 % erhöhen ^{18,24,34}.

Im Stadium IIIA wird die Chemotherapie neoadjuvant, also präoperativ verabreicht, um prinzipiell onkochirurgische Operabilität erreichen zu können.

Nach nachgewiesenem Ansprechen auf die Therapie wird die Patientin/ der Patient anschließend der geplanten chirurgischen Resektion des Primums unterzogen.

Ab dem Stadium IIIB, in dem das NSCLC ein sehr heterogenes Erscheinungsbild und Verhaltensmuster zeigt, steht die Chemotherapie eher als palliative Therapie im Vordergrund. Eine einheitliche Therapieempfehlung existiert ab diesem Stadium jedoch nicht mehr ^{16,18,24}.

Die Therapie erfolgt in diesen Stadien mit denselben Präparaten, wobei eine Zweierkombination einer Monotherapie überlegen und daher vorzuziehen ist. Die Versuche einer Dreierkombination zeigten außer einer erhöhten Toxizität keine besseren Ergebnisse und sollten daher nicht angewandt werden ²⁴.

Im Stadium III und IV wird die Chemotherapie situationsabhängig auch oft in Kombination mit einer externen, percutanen Radiatio (kombinierte Radiochemotherapie) angeboten.

Seit kurzer Zeit stehen neben den herkömmlichen Präparaten, Substanzen wie Gefitinib, Erlotinib oder Bevacizumab, die eine molekular gezielte Therapie ermöglichen, zur Verfügung. Gefitinib und Erlotinib werden zur Behandlung von Bronchialkarzinomen mit positivem EGFR- Mutationsstatus eingesetzt. Sie hemmen die Tyrosinkinase des Epidermal Growth Factor Receptor und leiten so die Apoptose ein. Durch den gezielten Einsatz dieser Substanzen konnte man bisher eine Stabilisierung der Erkrankung in 40 %, sowie eine inkomplette Remission in mehr als 10 % der Fälle erreichen ^{18,24,35}.

Beim Bevacizumab handelt es sich um einen IgG1- Antikörper, der durch die Bindung an den Vascular endothelial Growth Factor (VEGF) die Angiogeneese hemmt.

Der Antikörper kann mit Paclitaxel/Carboplatin und Erlotinib kombiniert werden und dadurch eine inkomplette Remission in über 30 % der Fälle erreichen ^{18,24,36}.

1.6.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kann im Stadium I und II als stereotaktische Radiatio als Alternative zur chirurgischen Resektion angeboten werden, wenn eine funktionelle Inoperabilität besteht. Das Primum sollte hierfür keinen größeren Durchmesser als 3 cm aufweisen und nicht zu zentral lokalisiert sein. Des Weiteren dürfen keine intrathorakalen Lymphknotenmetastasen evident sein. In den operablen Tumorstadien wird die externe Radiatio auch neoadjuvant, in Kombination mit der Chemotherapie, verabreicht.

Die adjuvante (postoperative) Radiatio wird im Falle einer R1- oder R2- Situation angeschlossen. In den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV wird die externe percutane Radiotherapie meist in Kombination mit der Chemotherapie angewandt. Als palliative Therapie kommt die Radiotherapie bei inoperablen Tumoren, oder als endobronchiale Brachytherapie zur Desobliteration des Bronchiallumens bei stenosierenden und infiltrierenden Karzinomen zum Einsatz ^{7,16,24}.

1.6.4 Onkologische bzw. onkochirurgische Nachsorge

Je nach Tumorstadium erfolgt die Tumornachsorge („Follow-up“) nach bestimmten Richtlinien, basierend auf aktuellen Empfehlungen ³⁷. Die derzeit gültigen Nachsorgeuntersuchungen für das NSCLC sind in Tabelle 9 aufgelistet:

Follow- up- Richtlinien beim NSCLC	
Stadium I u. II (R0-Resektion)	CT Thorax-Abdomen alle 6 Monate für 2 Jahre, danach jährlich (bis 5 Jahre postoperativ)
Stadium IIIA (R0-Resektion) sowie nach Keilresektion, Segmentresektion	CT Thorax-Abdomen alle 3 Monate für 1 Jahr, danach alle 6 Monate für 4 Jahre postoperativ, danach jährlich.
Stadium I- IIIA (R1-Resektion)	CT-Thorax- Abdomen alle 2 Monate für 1 Jahr, danach alle 4 Monate für 1 Jahr, danach halbjährlich; Bronchoskopie 1 Monat postoperativ, danach alle 3 Monate.
Stadium IIIB u. IV (Multimodales Procedere bzw. Palliatives Setting)	CT Thorax-Abdomen alle 2 Monate, gegebenenfalls Endoskopie je nach klinischer Erfordernis
Nach Sleeve resection, Nach Pneumonektomie	Zusätzlich: Bronchoskopie 1 Monat postoperativ, danach halbjährlich für 1 Jahr

Tabelle 9: Follow- up- Richtlinien beim NSCLC ³⁷

1.7 Albumin, CRP und GPS

1.7.1 Albumin

1.7.1.1 Physiologische Grundlagen

Den wichtigsten Bestandteil der Blutplasma- Proteine stellt das in der Leber synthetisierte Albumin dar. Der Anteil des Albumins an den Plasmaproteinen beträgt etwa 60%. Der Hauptanteil des Gesamtalbumins befindet sich nicht im Blutplasma, in dem nur 40 % enthalten sind, sondern in anderen extrazellulären Flüssigkeiten des Körpers. Aus dem Anteil im Blutplasma lassen sich aber die Serumwerte des Albumins bestimmen, wobei der Normwert 3,5- 5,5 g/dl beträgt. Eine Hypalbuminämie liegt bei Werten unter 3,5 g/dl, eine (viel seltenere) Hyperalbuminämie bei Werten über 5,5 g/dl vor.

Die Hauptaufgabe des Albumins besteht in der Regelung des kolloidosmotischen Drucks. Das Plasmaprotein ist für ca. 80 % dieses Effektes verantwortlich, weshalb es entscheidend zum effektiven Filtrationsdruck und zur Verhinderung der Ödembildung beiträgt. Sinkt die Albuminkonzentration, fällt auch der kolloidosmotische Druck ab und es kommt zur Verlagerung von intravasaler Flüssigkeit ins Interstitium. Eine Hypalbuminämie kann zum Beispiel durch einen verstärkten Verlust über die Nieren (nephrotisches Syndrom), eine Störung der Biosynthese in der Leber (Hepatitis, Leberzirrhose, usw.), Mangelernährung oder erhöhten Verbrauch bei Tumorerkrankungen entstehen. Eine weitere Funktion des Albumins liegt in seiner Eigenschaft als Transportprotein von im Plasma nicht selbstständig, frei beweglichen Stoffen, wie beispielsweise Fettsäuren, unkonjugiertem Bilirubin, Vitaminen, Toxinen, Medikamenten und Thyroxin ³⁸⁻⁴⁰.

1.7.1.2 Die Rolle des Albumins bei Tumorerkrankungen

Bei Patientinnen und Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung hat sich die prätherapeutische Bestimmung des Albuminwertes im Blut als prognostischer Faktor erwiesen. So wurde bereits wissenschaftlich belegt, dass ein erniedrigter Albuminspiegel (Hypalbuminämie) mit einer höheren Mortalität verbunden ist, während ein Albuminspiegel im Normbereich, mit einer besseren Gesamtüberlebensrate einhergeht ⁴¹.

Aufgrund der begleitenden systemischen Entzündungsreaktion und der tumorassoziierten Malnutrition, kommt es zu einer verminderten Synthese von Albumin und konsekutiver Abnahme des Serumspiegels. Ein Grund dafür sind die durch die Entzündungsreaktion freigesetzten proinflammatorischen Cytokine. Vor allem Interleukin- 6 (IL- 6) hat einen hemmenden Einfluss auf die Albuminbildung in den Leberzellen, was eine Abnahme des Serumspiegels begünstigt. Ein weiterer negativer Effekt auf den Serumspiegel des Albumins ist den Tumornekrosefaktoren zuzuschreiben. Durch ihre gefäßpermeabilitätssteigernde Wirkung, kann das Albumin das Kapillarlumen leichter durch die Gefäßwand verlassen, was den Serumspiegel absinken lässt. Die Hypalbuminämie nimmt mit der Progredienz einer malignen Erkrankung kontinuierlich zu, weshalb in den fortgeschrittenen Tumorstadien weit niedrigere Serumalbuminspiegel zu beobachten sind, als in den Frühstadien⁴²⁻⁴⁴.

1.7.2 CRP

1.7.2.1 Physiologische Grundlagen

Das C- reaktive Protein (CRP) wurde erstmals im Blutplasma von Patientinnen und Patienten, die sich in der akuten Phase einer Pneumokokken- Pneumonie befanden, isoliert. Den Namen erhielt es aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität zu den C- Polysacchariden von Pneumokokken. CRP ist ein äußerst sensibler Indikator akuter Entzündungsprozesse. Der Normwert des CRP im Blut wird meist mit $< 5\text{mg/l}$ ausgewiesen. In der Praxis wird die Bestimmung der CRP- Konzentration im Blut sowohl zur Diagnostik als auch zur Verlaufskontrolle einer akuten oder chronischen Entzündung, verwendet. Es ist bekannt, dass eine bakterielle Infektion im Gegensatz zur viralen Infektion, zu einem sehr starken Anstieg des CRP führt. Des Weiteren hat CRP eine relativ niedrige Halbwertszeit von 24-48 Stunden, steigt am Beginn einer Erkrankung sehr schnell an und nimmt nach der Abheilung rasch wieder ab. Das CRP wird als Teil der Entzündungsreaktion bei Gewebeschädigungen die durch Infektionen, Traumata und maligne Erkrankungen ausgelöst werden können, von den Hepatozyten synthetisiert, weshalb es einen sensiblen aber eher unspezifischen Biomarker für Entzündungen darstellt. Eine Gewebeschädigung oder auch das Eindringen von Fremdstoffen in den Körper, führt zu einer lokalen Freisetzung von Cytokinen, zu denen vor allem IL- 1, IL- 6 und TNF- α gehören.

Neben den lokalen Entzündungsreaktionen bewirken diese Cytokine, nachdem diese in die Blutbahn gelangen, auch mehrere systemische Reaktionen, wie beispielsweise die Fieberentstehung durch eine Temperatur- Sollwertveränderung im Hypothalamus. Vor allem IL- 6 bewirkt neben den anderen Cytokinen die Bildung von Akute- Phase- Proteinen in der Leber, zu denen auch das CRP zählt ^{15,39,45}.

1.7.2.2 CRP und der Zusammenhang mit malignen Tumorerkrankungen

Bereits im Jahre 1863 berichtete Rudolf Virchow über den Zusammenhang von Entzündung und Krebs, als er in neoplastischem Gewebe eine Infiltration von Leukozyten nachwies und somit chronische Entzündungen als Ursache der Krebsentstehung vermutete. Seit dieser Entdeckung wurde bei ca. 25% aller Krebspatientinnen und -patienten eine Verbindung mit chronischen Entzündungen, infektiöser oder nichtinfektiöser Genese, festgestellt.

Während der letzten Jahre zeigte sich, dass erhöhte CRP- Werte nicht nur mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen in Verbindung stehen, sondern auch mit einem erhöhten Risiko, eine maligne Tumorerkrankung zu entwickeln, einhergehen ⁴⁵.

Wie das CRP mit der Karzinogenese bzw. der malignen Tumorerkrankung zusammenhängt, lässt sich anhand des peritumoralen Milieus („Tumor Microenvironment“) anschaulich erklären. Neben den Tumorzellen beinhaltet dieses spezielle Milieu nämlich Leukozyten, Lymphozyten und Makrophagen kombiniert mit Cytokinen und Chemokinen als Mediatoren, die zusammen einen dauerhaften Entzündungszustand darstellen und diesen auch unterhalten (Abb. 8) ^{45,46}.

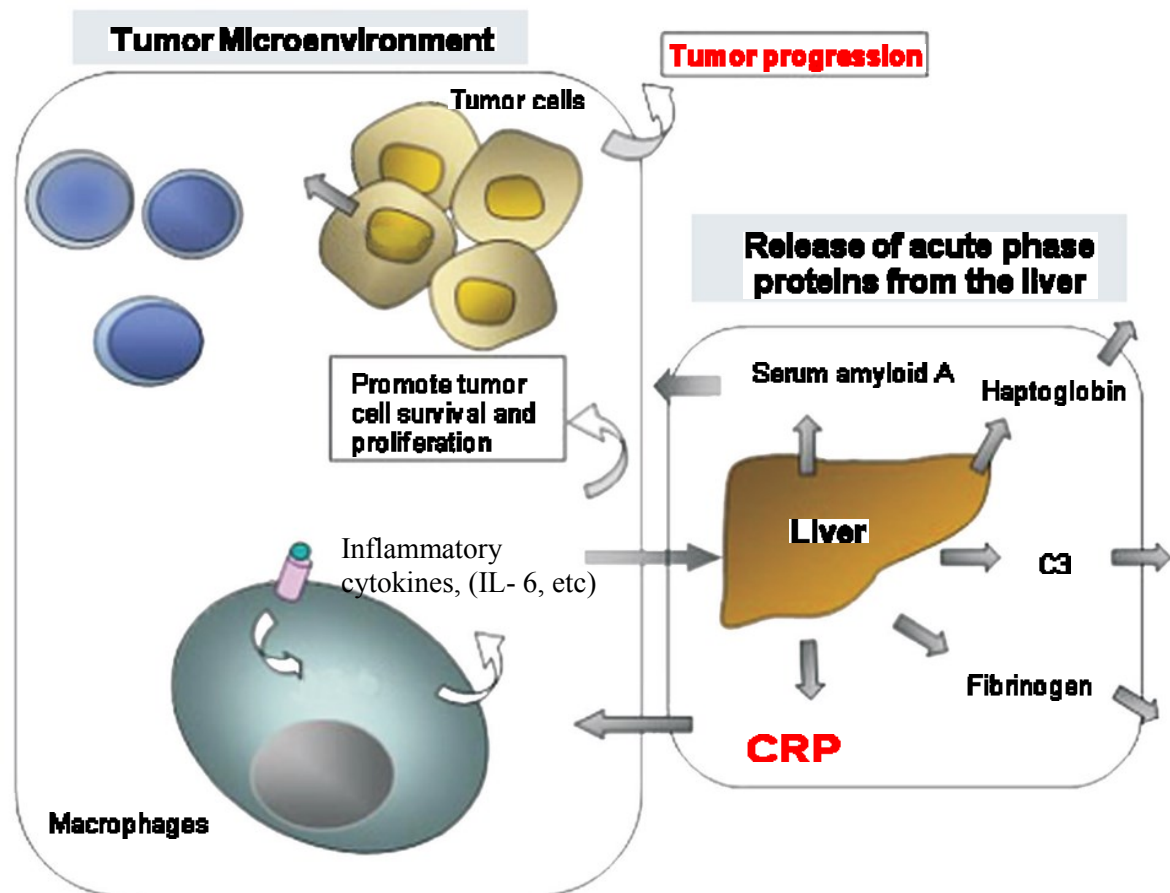


Abbildung 8: The tumor microenvironment and the production of CRP by the liver. (Quelle: Wang CS, Sun CF. C-reactive protein and malignancy: Clinico- pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J.* 2009; 32:471-82.)

Dieser dauerhafte Entzündungszustand kann über die Förderung der Entstehung von genetischer Instabilität, epigenetischer Alterationen und der dadurch verursachten Expression ungeeigneter Gene, die Karzinogenese vorantreiben ⁴⁵.

Neben der durch Cytokine induzierten Bildung von CRP in den Hepatozyten, wurde in einer Studie eine immunhistochemisch nachgewiesene Freisetzung von CRP durch die Tumorzellen eines ösophagealen Plattenepithelkarzinoms beschrieben, was die Tatsache der Erhöhung des CRP- Serumspiegels bei malignen Erkrankungen weiter unterstützt ^{45,47}.

Es ist bereits erwiesen, dass erhöhte CRP- Spiegel mit signifikant reduzierten Überlebensraten bei Patientinnen und Patienten nach einer chirurgischen Resektion eines Ösophagus-, kolorektalen-, hepatozellulären-, Pankreas-, Blasen-, Nieren-, Ovarial- und Cervix- Karzinoms, einhergehen. Die prätherapeutische Messung der CRP- Werte im Blut von Patientinnen und Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung kann somit als Prognosefaktor für das weitere postoperative Überleben angesehen werden ⁴⁵.

1.7.3 GPS (Glasgow- Prognostic- Score)

Der Glasgow Prognostic Score ist ein international definierter unabhängiger prognostischer Parameter, der sich aus erniedrigten Albumin- und erhöhten CRP- Werten errechnen lässt. Die beiden laborchemischen Einzelkomponenten sind kostengünstig, sowie einfach und schnell im Routinelabor bestimmbar. Patientinnen und Patienten mit einem CRP >10 mg/l und einem Albumin von < 3,5 g/dl erhalten einen Score von 2. Tritt nur einer der beiden pathologischen Werte auf, wird die Patientin/ der Patient mit einem Score von 1 bewertet. Patientinnen und Patienten bei denen keiner dieser Werte pathologisch auffällig ist, werden mit einem Score von 0 bewertet ^{48,49}.

Der GPS berücksichtigt neben der systemischen Entzündungsreaktion (widergegeben durch den CRP- Wert), auch die fortschreitende tumorbedingte Malnutrition (abgebildet durch den Albumin-Wert) und stellt einen unabhängigen, leicht bestimmbaren Prognosefaktor für das krebsspezifische Überleben dar. Grundsätzlich zeigen Patientinnen und Patienten mit einem GPS von 1 ein deutlich herabgesetztes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit GPS 0. Das schlechteste Gesamtüberleben ist bei Personen mit einem GPS von 2 nachzuweisen.

Bereits mehrere Studien konnten zeigen, dass der GPS sowohl bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, inoperablen Ösophaguskarzinom, als auch bei einem fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC mit einem signifikant reduzierten Überleben verbunden ist und aus diesem Grunde der GPS als essentieller prognostischer Faktor in die palliative Therapieplanung eingebunden werden sollte ^{49,50}.

1.7.4 Neutrophilen Lymphocyten Ratio (NLR)

1.7.4.1 Neutrophile Granulozyten

Neutrophile Granulozyten sind ein Teil der Leukozyten. Der Anteil ihrer reifen Formen beträgt ca. 50- 70%. Die Gesamtzahl der Leukozyten beträgt beim Gesunden zwischen 4000 und 10000/ μ l Blut. Ein Wert von $>10000/\mu$ l Blut spricht zum Beispiel für ein entzündliches Geschehen. Neutrophile Granulozyten entwickeln sich aus myeloischen Stammzellen im Knochenmark, wobei der Kolonie- stimulierende- Faktor (CSF) und verschiedene Interleukine (vor allem IL-3), eine wichtige Rolle im Reifungsprozess spielen. Sie gehören zu den Phagozyten (Fresszellen) des unspezifischen, zellulären Immunsystems und phagozytieren als erster Teil der inneren Abwehr, eingedrungene Fremdkörper und Mikroorganismen. Da die Granulozyten ihre Aufgaben hauptsächlich außerhalb des Blutes verrichten, befindet sich der Großteil dieser im interstitiellen Raum ($>50\%$) und im Knochenmark (ca. 30%). Das Blut hat für die Neutrophilen eher die Transportfunktion inne. Etwa die Hälfte der intravasalen Granulozyten haftet an den Gefäßendothelzellen (vor allem in der Milz und Lunge), nur der Rest zirkuliert frei im Blut. Im Falle eines vermehrten Bedarfes, können die gebundenen Granulozyten sofort ins Blut abgegeben werden, um zum Ort des Geschehens transportiert zu werden, was den schnellen Anstieg des Spiegels an neutrophilen Granulozyten zu Beginn akuter Infektionen erklärt. Häufig ist bei Infektionen auch das Phänomen der „Linksverschiebung“ im Differentialblutbild. Hier kommt es aufgrund des großen Bedarfes zu einem vermehrten Auftreten von unausgereiften Neutrophilen im peripheren Blut. Um zum richtigen Ort zu gelangen, werden die neutrophilen Granulozyten durch Chemotaxine (Zytokine, Kinine, Leukotriene, Bestandteile von Bakterien und aktivierte Faktoren des Komplementsystems) angelockt.

Dort können sie die Blutgefäße verlassen und ins Gewebe einwandern (Emigration), um von Antikörpern markierte Antigene zu phagozytieren. Außerdem können die neutrophilen Granulozyten durch die Freisetzung verschiedener Mediatoren (Arachidonsäurederivate, Leukotriene, Thromboxane und Prostaglandine \rightarrow Eikosanoide), zur Steuerung der Entzündungsreaktion beitragen ^{38,51}.

1.7.4.2 Lymphozyten

Die Lymphozyten, welche sich aus lymphatischen Stammzellen bilden, sind ebenso ein Teil der Leukozyten. Ihr Anteil beträgt in etwa 20- 45% und ihre Reifung wird durch CSF, IL- 2 und andere Interleukine, Wachstumsfaktoren wie TNF α , β und Interferon- γ beeinflusst. Sie werden in die beiden Hauptgruppen B- und T- Lymphozyten unterteilt, wobei die T- Lymphozyten zu den Effektorzellen der spezifischen Immunabwehr zählen.

Das spezifische Immunsystem wird im Gegensatz zum unspezifischen verzögert aktiv und ist durch eine hohe Spezifität gekennzeichnet. Das bedeutet, dass sich die B- u. T- Lymphozyten nur gegen ein bestimmtes Antigen, das bereits während der Zellreifung genetisch festgelegt wurde, richten können. Um diese Antigene erkennen zu können, erhalten die B- Lymphozyten eine Prägung im Knochenmark und die T- Lymphozyten im Thymus. Danach gelangen die Lymphozyten über die Blutbahn, in die sekundären lymphatischen Organe wie Milz und Lymphknoten.

Die T- Lymphozyten sind Teil der spezifischen, zellulären Immunabwehr. Durch ihre an der Zelloberfläche befindlichen antigenspezifischen T- Zell- Rezeptoren, sind sie in der Lage über MHC- Moleküle präsentierte Antigene zu erkennen. Die Bindung der Rezeptoren an die Antigene, führt zur Aktivierung der T- Lymphozyten. Dies veranlasst eine Proliferation der T- Lymphozyten (klonale Expansion) und eine Transformation in T- Helferzellen und zytotoxische T- Zellen (T- Killerzellen).

Die B- Lymphozyten sind für die spezifische, humorale Immunabwehr verantwortlich, indem sie über ihre B- Zell- Rezeptoren an der Zelloberfläche, die membranständige Immunglobuline (IgM u. IgD) darstellen, Antigene erkennen. Erkennen die B- Lymphozyten ein spezifisches Antigen, reifen sie zu Plasmazellen heran und bilden Antikörper (Immunglobuline).

Eine weitere wichtige Aufgabe der Lymphozyten ist die Bildung von Gedächtniszellen.

Diese zirkulieren nach einer durchgemachten Infektion jahrelang im Blut und können bei erneutem Kontakt mit dem jeweiligen Antigen, eine sofortige spezifische Immunantwort einleiten^{38,51}.

1.7.4.3 NLR und der Zusammenhang mit Tumorerkrankungen

Die Neutrophilen- Lymphozyten- Ratio (NLR) ist ein numerischer Wert und ergibt sich aus der Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten in Relation zur Gesamtzahl der Lymphozyten. Eine Neutrophilie sowie eine Lymphozytopenie, oder beide Pathologien gemeinsam, führen zu einem Anstieg dieses Wertes ⁵².

Wie bereits erwähnt, spielt die Entzündung in der Mikroumgebung eines Karzinoms, eine wichtige Rolle in der Proliferation und dem Überleben von malignen Zellen ⁵³.

Es wird angenommen, dass hohe NLR- Werte Marker für die Produktion von Cytokinen durch Karzinome darstellen. Weiters ist bereits bekannt, dass Cytokine (IL- 6) und TNF- α , welche an der Pathogenese von karzinombedingten Entzündungen, wie auch von akuten entzündlichen Prozessen beteiligt sind, eine hohe NLR induzieren können ⁵⁴.

Einige Studien konnten bereits einen Zusammenhang zwischen erhöhter NLR und einem verringertem Überleben bei Karzinompatientinnen und -patienten nachweisen. Es wurde beobachtet, dass bei Patientinnen und Patienten mit Bronchialkarzinomen eine hohe Neutrophilenzahl oder eine hohe NLR vor Therapiebeginn mit einem geringeren Überleben vergesellschaftet ist ⁵³.

Auch bei Patientinnen und Patienten mit Kolorektalkarzinom, Magenkarzinom, Leberzellkarzinom, Ösophaguskarzinom und Pankreaskarzinom welche präoperativ eine erhöhte NLR aufwiesen, konnten sowohl ein kürzeres rezidivfreies Intervall als auch ein verringertes Überleben nachgewiesen werden.

Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten NLR und einer schlechten Prognose ist komplex. Eine Neutrophilie erhöht die Zahl von Entzündungsmarkern, zu denen pro-angiogenetische Faktoren (VEGF- Vascular endothelial growth factor), Wachstumsfaktoren, Proteasen (Gewebeinhibitoren) sowie anti- apoptotische- Marker zählen. Dies unterstützt das Tumorwachstum und die Tumorprogression.

Die Lymphozyten und ihre Rolle in der Abwehrreaktion, stellen eine große Komponente in der Kontrolle der Tumorprogression dar. Eine Theorie dazu ist, dass die zellvermittelte Antwort auf die Tumordinfiltration, über Lymphozyten erfolgt.

Eine geringe Lymphozyteninfiltration und die dadurch bedingte herabgesetzte T- Zell-Aktivität in Karzinomen, unterstützt, wie in einigen Studien bereits erwiesen wurde, die Progression des Primärtumors und ist somit mit einer schlechteren Prognose verbunden ⁵⁴.

2 Patientinnen/ Patienten und Methoden

Die Datenerhebung für diese Studie erfolgte im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse, durchgeführt an der Klinischen Abteilung für Thorax –u. Hyperbare Chirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik an der Medizinischen Universität Graz. Erfasst wurden initial alle Patientinnen und Patienten, welche im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2011 an der o.a. Abteilung aufgrund eines Bronchialkarzinoms operiert worden waren.

Folgende Einschlusskriterien wurden für diese klinische Analyse angewandt:

- Patientinnen und Patienten zwischen dem 18. und dem 85. Lebensjahr
- Bronchialkarzinom vom Typ NSCLC (histologisch nachgewiesene Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome)
- UICC-Tumorstadium I
- stattgehabte kurative Karzinomresektion (Lobektomie)
- präoperativ vorliegende Laborwerte von Albumin, CRP, Anzahl der Neutrophilen und Lymphocyten.

Initial konnten innerhalb dieser 9-jährigen Zeitspanne ein Pool von 741 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden. Nach Anwendung der Einschlusskriterien und sorgfältiger Überprüfung der Patientendaten ergab sich letztendlich ein Kollektiv von 156 Patientinnen und Patienten für die anschließende statistische Auswertung.

Sämtliche für diese klinische Analyse relevanten Patientendaten wurden aus dem krankenhaus-internen MEDOCS®- System erhoben und anonymisiert in einen Excel-File zur weiteren statistischen Auswertung übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte, nach Anonymisierung der Patientendaten, im SPSS®- Programm [IBM SPSS Statistics (Release 22.0.0. 2013. Chicago (IL), USA: SPSS Inc., an IBM Company)]. Als Hauptzielgröße wurde die Überlebenszeit in Bezug auf die präoperativen Werte von neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, CRP bzw. Albumin angegeben. Rezidivfreies Intervall, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, histologischer Subtyp, Tumorstadium und Begleiterkrankungen, wurden als Nebenzielgrößen festgelegt.

Der p- Wert wurde mit $<0,05$ als statistisch signifikant angenommen. Sämtliche studienrelevante Parameter sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Für die Durchführung dieser Retrospektivanalyse bestand ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz.

Parameter die im Rahmen der Studie erfasst wurden	
Patientinnen- und patientenspezifische Daten	Nebenerkrankungen und Risikofaktoren
Name	KHK
Vorname	COPD
Geburtsdatum	PAVK
Geschlecht	NINS
Alter	Alkohol
Größe (cm)	Nikotin
Gewicht (kg)	Operationsspezifische Daten
BMI (Body Mass Index)	Lobektomie
ASA (American Society of Anesthesiologists)- Klassifikation	Bi- Lobektomie
Datum der ersten stationären Aufnahme	Sleeve- Lobektomie
Tumorspezifische Daten	Erweiterte Resektion
Adenokarzinom	Datum der Operation
Plattenepithelkarzinom	Laborparameter
Grading	Leukozyten (g/l)
T- Stadium (T1a, T1b, T2a)	Erhöhte Leukozyten (>11,3 g/l)
Lymphgefäßeinbruch	Neutrophile (%)
Veneneinbruch	Lymphozyten (%)
Lokalisation des Karzinoms	Neutrophile- Lymphozyten- Ratio (NLR)
Rechter Oberlappen	Albumin (g/dl)
Mittellappen	Hypalbuminämie
Rechter Unterlappen	CRP (mg/l)
Linker Oberlappen	Erhöhtes CRP (>5 mg/l)
Linker Unterlappen	GPS (GPS 0,1,2)
Verlaufparameter	
30 Tages- Mortalität	

Tumorrezidiv
PFS (Progression- Free- Survival; Monate)
Datum der letzten Kontrolle
Todesdatum
Overall survival (Monate)
Cancer specific survival (Monate)
Cancer- related death

Tabelle 10: Parameter die im Rahmen der Studie erfasst wurden

In der folgenden Abbildung ist der Studienablauf graphisch dargestellt (Abb. 9):

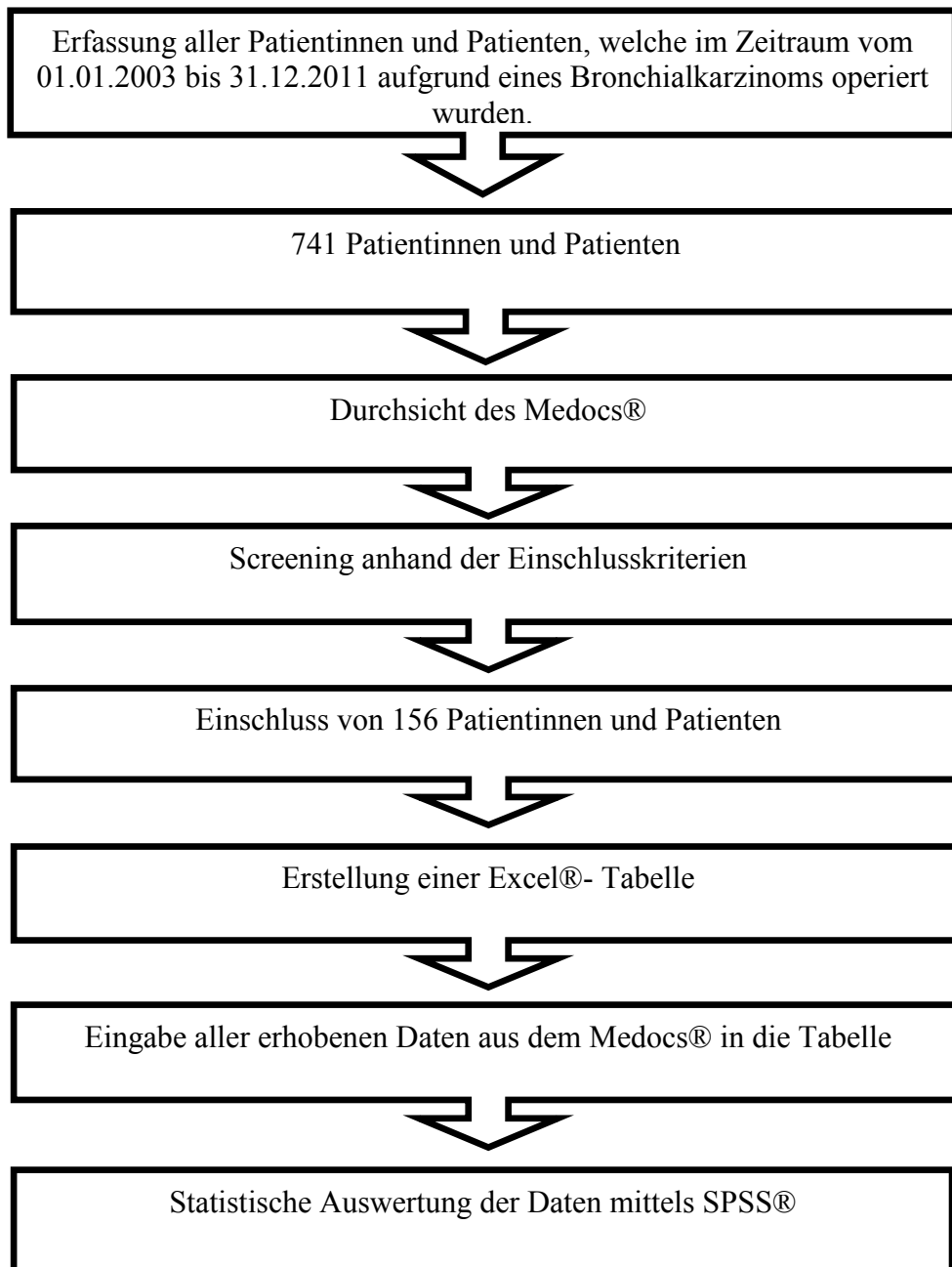


Abbildung 9: Studienablauf

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 156 Patientinnen und Patienten, die Einschlusskriterien dieser retrospektiven Studie. Von diesen 156 Patientinnen und Patienten waren 101 Personen (64,7%) männlichen und 55 Personen (35,3%) weiblichen Geschlechts (Abb.10). Das Alter der Patientinnen und Patienten betrug im Durchschnitt 64,9 Jahre, mit einem Minimum von 33 und einem Maximum von 86 Jahren. Des Weiteren betrug das durchschnittliche Gewicht der mit eingeschlossenen Personen 75,16 kg mit einem Minimum von 43 kg und einem Maximum von 111 kg. Der BMI (Body- Mass-Index) lag im Mittel bei 26,14, wobei 16,54 der niedrigste und 37,52 der höchste Wert waren. Der mediane Follow-up- Zeitraum betrug 60,5 Monate (0,7- 114,9 Monate).

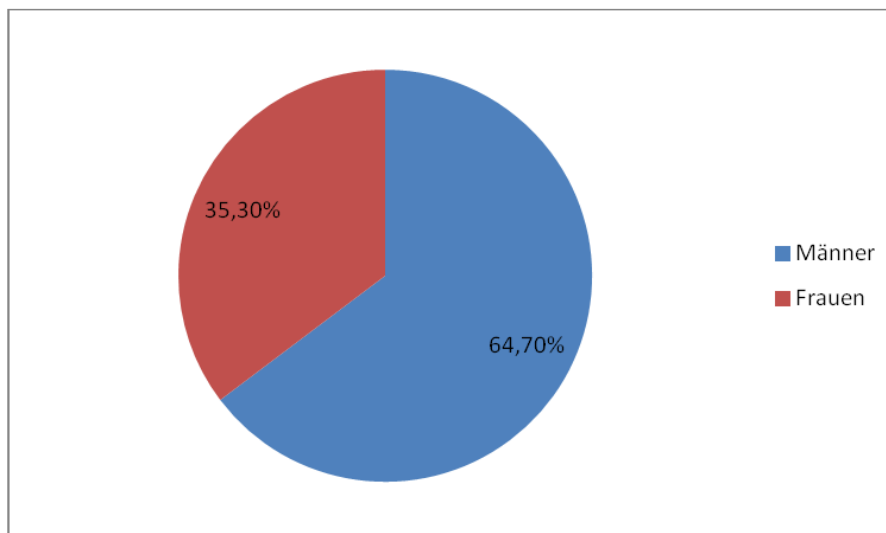


Abbildung 10: Geschlechterverteilung in Prozent

3.1.1 Patientinnen- und patientenspezifische Ergebnisse

In diesem Teil der Datenauswertung wurden die ASA (American Society of Anesthesiologists) -Klassifikation und die verschiedenen Begleiterkrankungen der einzelnen Patientinnen und Patienten betrachtet. 95 Personen (60,9%) waren der Kategorie ASA 3 und 55 Personen (35,3%) der Kategorie ASA 2 zugeordnet worden, welche damit am häufigsten vorkamen. In der folgenden Abbildung ist die Häufigkeit der einzelnen ASA- Kategorien, graphisch dargestellt (Abb.11):

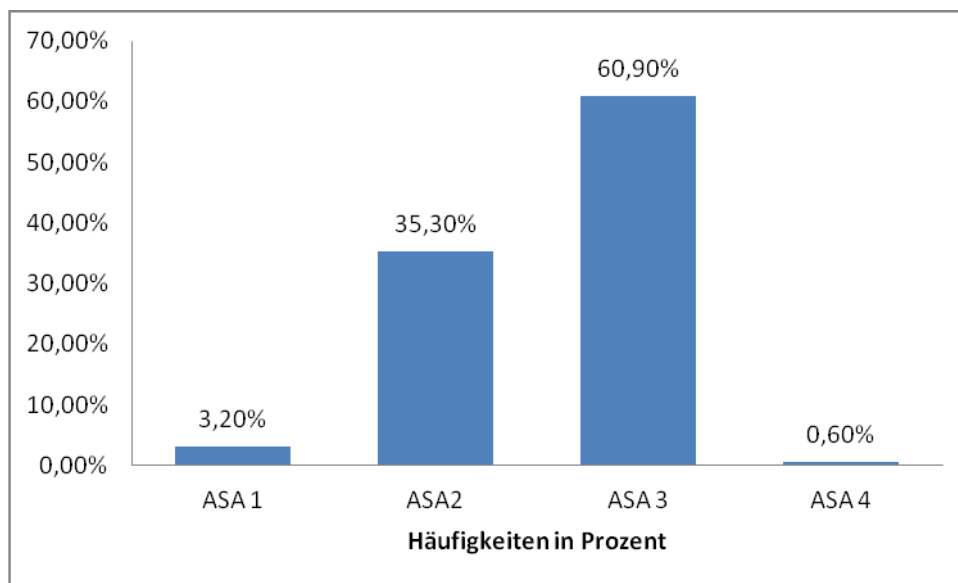


Abbildung 11: Häufigkeiten der einzelnen ASA- Kategorien im Patientenkollektiv

Die in die Studie mit einbezogenen Begleiterkrankungen und Risikofaktoren kamen im Patientenkollektiv wie folgt vor: Die häufigste Begleiterkrankung unter den Patientinnen und Patienten war die COPD (Chronische obstruktive Lungenerkrankung), an der 74 Personen (47,4%) litten. Am zweithäufigsten war die KHK (Koronare Herzkrankheit), die bei 28 Patientinnen und Patienten (17,9%) vorlag. Eine PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit) wurde präoperativ bei 13 Personen (8,3%), eine NINS bei 8 Personen (5,1%) festgestellt. Von den 156 Patientinnen und Patienten konsumierten 117 (75%) regelmäßig Alkohol und 114 (73,1%) waren Raucherinnen/ Raucher.

In der folgenden Tabelle werden die Häufigkeiten dieser Begleiterkrankungen und Risikofaktoren dargestellt (Tab.11):

Begleiterkrankungen/ Risikofaktoren	Patientenanzahl	%
COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)	74	47,4
KHK (Koronare Herzkrankheit)	28	17,9
PAVK (Periphere arterielle Verschlusskrankheit)	13	8,3
NINS (Niereninsuffizienz)	8	5,1
Nikotinabusus	114	73,1
Alkohol	117	75

Tabelle 11: Übersicht Begleiterkrankungen/ Risikofaktoren im Patientenkollektiv

3.1.2 Tumorspezifische Ergebnisse

In dieser Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem histologisch verifizierten Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom berücksichtigt. Das Adenokarzinom konnte in 105 Fällen (67,3%) und somit eindeutig am häufigsten nachgewiesen werden. Ein Plattenepithelkarzinom konnte lediglich bei 51 Patientinnen und Patienten (32,7%) diagnostiziert werden (Abb.12).

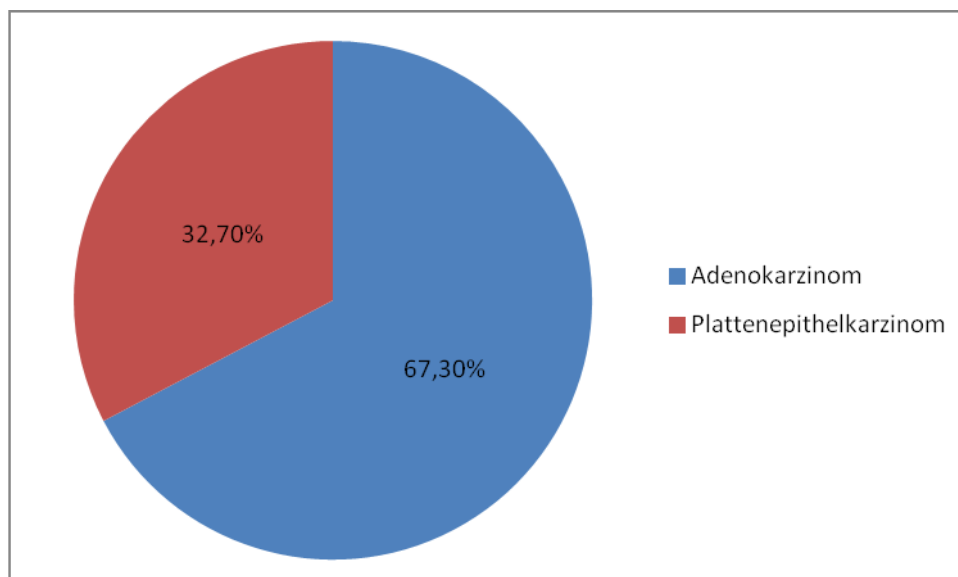


Abbildung 12: Häufigkeit der Bronchialkarzinom- Subtypen in Prozent

Tumorgrading:

Bezüglich des Tumorgradings (G1, G2, G3) ergab sich folgende Aufteilung: Von den 156 Patientinnen und Patienten wiesen 31 (19,9%) Grad 1, 68 (43,6%) Grad 2 und 57 (36,5%) Grad 3 auf (Abb.13).

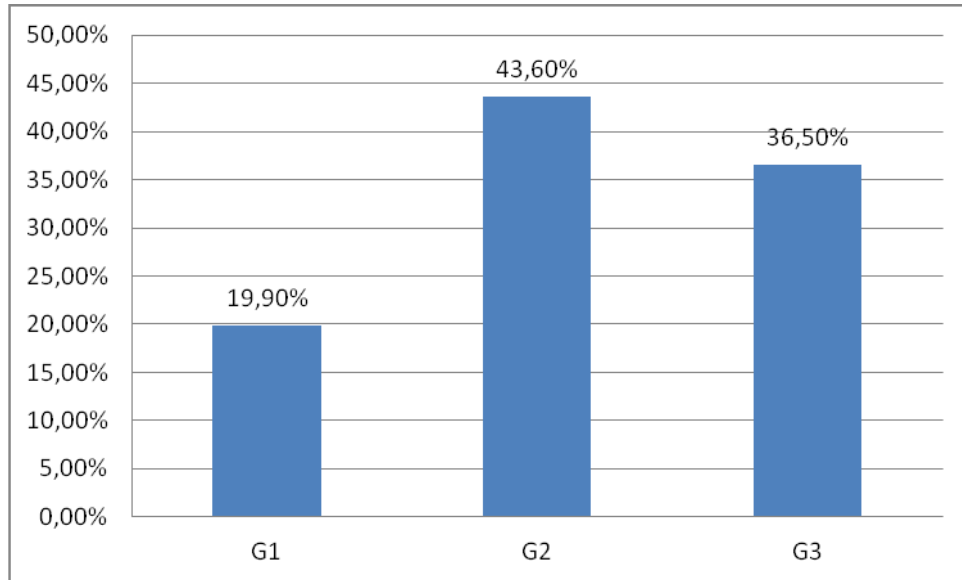


Abbildung 13: Aufteilung des Tumorgradings in Prozent

Tumorgröße (T):

Hinsichtlich der Größe des Primärtumors kam es zu folgendem Ergebnis: T1a lag in 62 (39,7%), T1b in 38 (24,4%) und T2a in 56 Fällen (35,9%) vor (Abb.14). Zu beachten ist, dass in dieser Studie nur Bronchialkarzinome im Stadium I analysiert wurden.

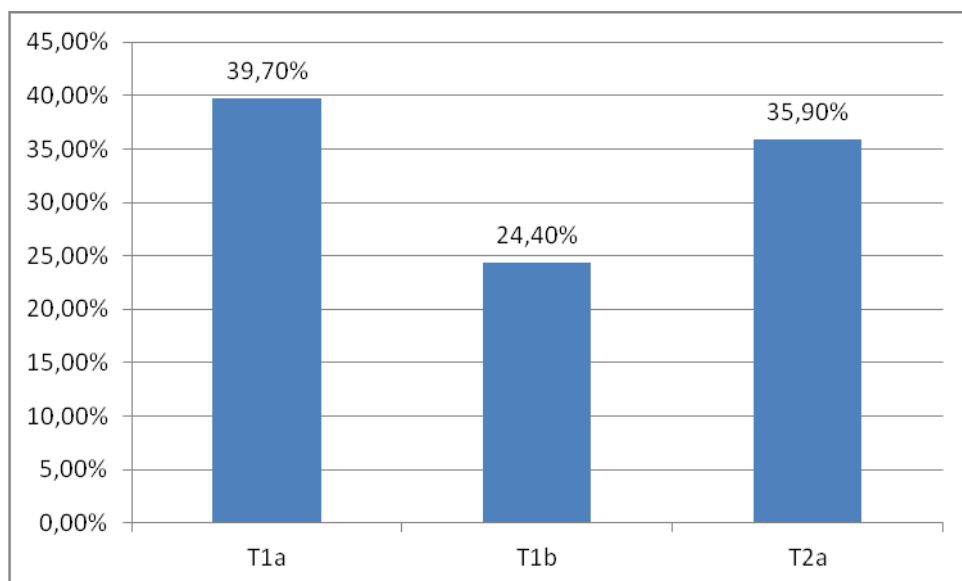


Abbildung 14: Primärtumorgröße (T); Häufigkeiten in Prozent

Lymphgefäß- (L) und Gefäßinvasion (V):

Von den 156 Patientinnen und Patienten mit einem Bronchialkarzinom, wiesen 62 (39,7%) einen Befall der Lymphgefäße und 19 Personen (12,2%) einen Einbruch in das Gefäßsystem auf.

In den folgenden beiden Abbildungen sind einerseits die prozentuale Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Lymphgefäßinvasion (Abb.15) und andererseits die Häufigkeiten von Lymphgefäß- und/oder Gefäßinvasionen bei Patientinnen und Patienten (Abb.16), graphisch dargestellt:

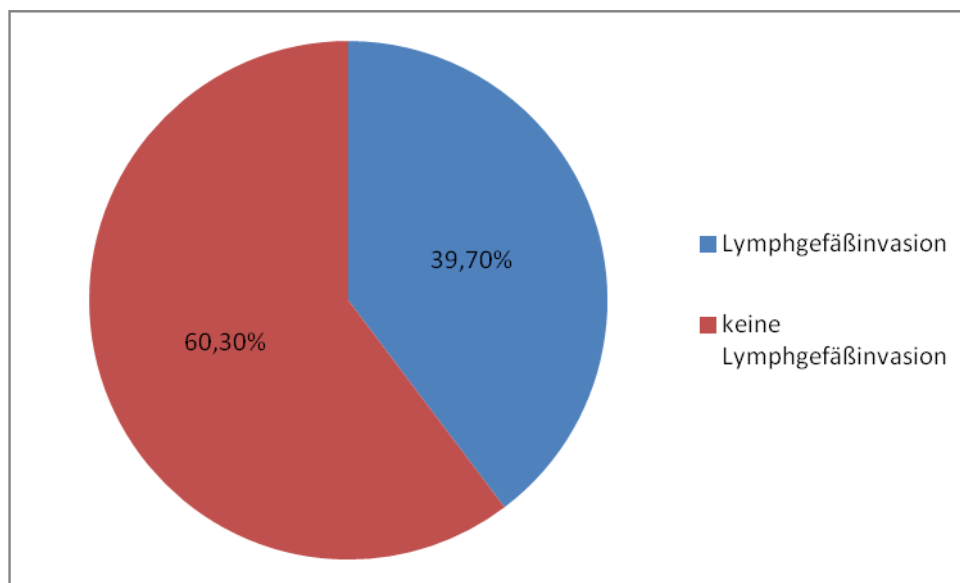


Abbildung 15: Häufigkeit der Lymphgefäßinvasion in Prozent

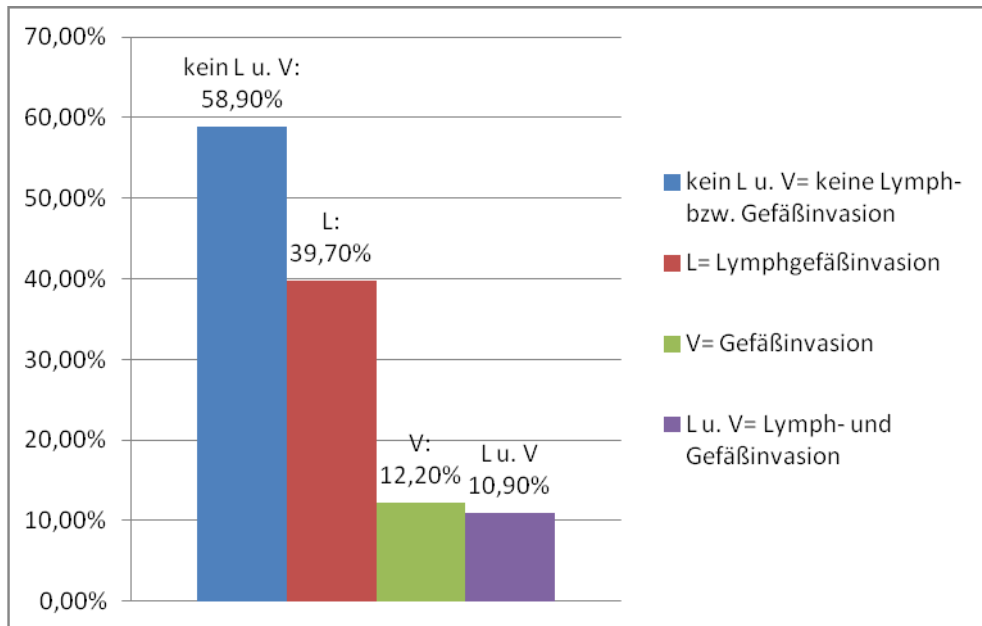


Abbildung 16: Häufigkeit von Lymphgefäß- und/oder Gefäßinvasionen in Prozent

Tumorlokalisation:

Bei 55 Patientinnen und Patienten (35,3%) und somit am häufigsten, fand sich der Primärtumor im rechten Oberlappen. In 36 Fällen (23,1%) war der Tumor im linken Oberlappen, in 32 (20,5%) im rechten Unterlappen, bei 24 Patientinnen und Patienten (15,4%) im linken Unterlappen und bei 12 Patientinnen und Patienten (7,7%) im Mittellappen lokalisiert (Abb.17).

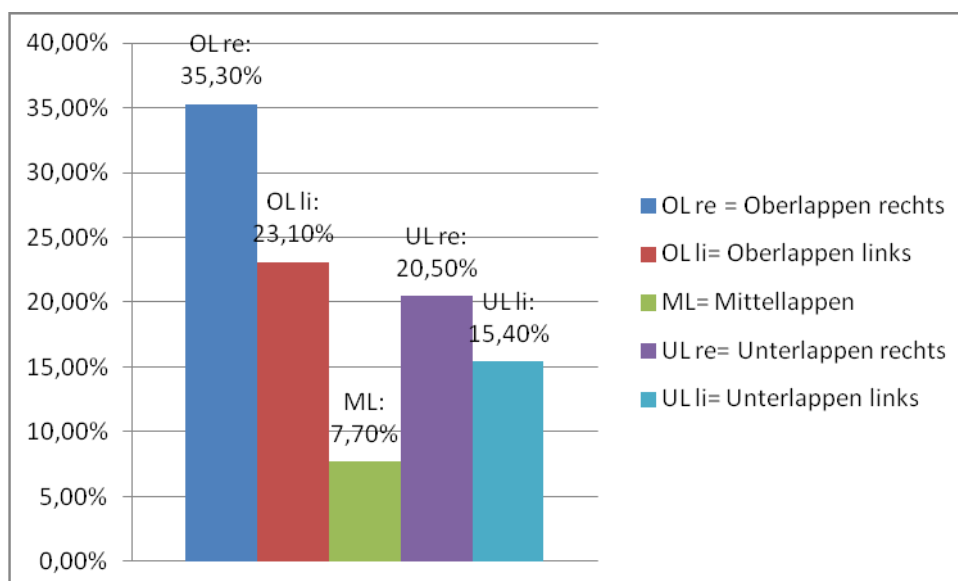


Abbildung 17: Häufigkeit der Tumorlokalisationen in Prozent

Chirurgische Therapieverfahren:

Das mit Abstand am häufigsten durchgeführte operative Verfahren war die Lobektomie. In 153 Fällen (98,1%) wurde diese chirurgische Therapie bei den Patientinnen und Patienten angewandt. Bei 3 Patientinnen und Patienten (1,9%) war eine Bi- Lobektomie onkochirurgisch indiziert und bei 7 Patientinnen und Patienten (4,5%), musste eine Sleeve-Lobektomie (Lobektomie mit zusätzlicher Resektion von Bronchialanteilen) durchgeführt werden.

Tumorrezidiv:

Bei 32 (20,5%) von 156 Patientinnen und Patienten, wurde postoperativ ein Rezidiv des Bronchialkarzinoms diagnostiziert. Der durchschnittliche Zeitraum bis zum Auftreten des Rezidivs betrug 56,12 Monate.

3.1.3 Laborparameter

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der für die Studie erhobenen Laborparameter dargestellt.

Bei lediglich 9 Patientinnen und Patienten (5,8%) lagen präoperativ ein erhöhter Leukozytenwert (>11,3 g/l) bzw. eine Hypalbuminämie vor. Erhöhte CRP- Werte (>5 mg/l) wurden bei 53 der 156 Personen (34%) festgestellt (Abb.18).

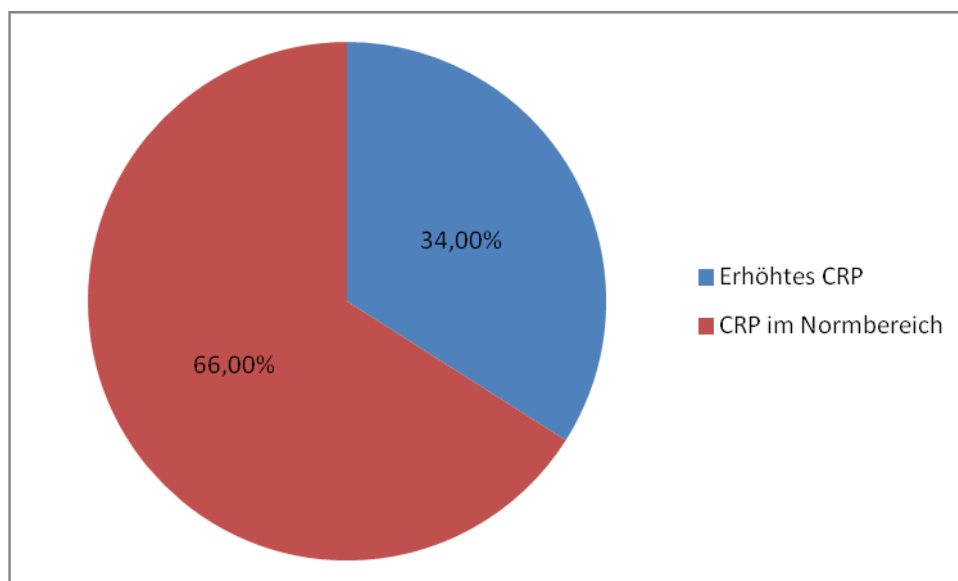


Abbildung 18: Häufigkeit von erhöhten CRP- Werten in Prozent

GPS (Glasgow Prognostic Score):

Bei 110 Personen (70,5%) des gesamten Patientenkollektivs, also einer deutlichen Mehrheit entsprechend, wurde ein GPS- Score von 0 dokumentiert. GPS 1 wurde in 45 Fällen (28,8%) und GPS 2 lediglich einmal (0,6%) berechnet (Abb.19).

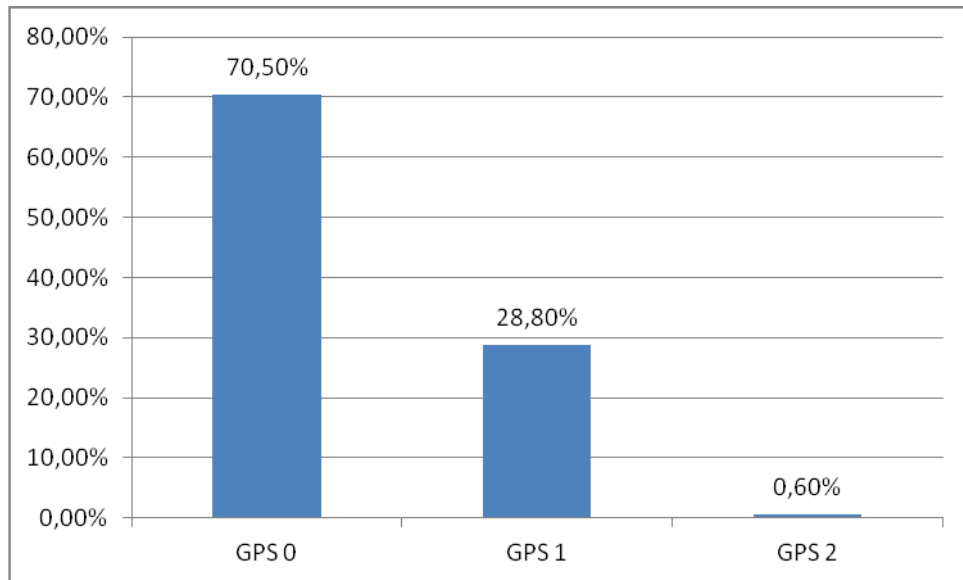


Abbildung 19: Verteilung des GPS 0, 1, 2 in Prozent

3.2 Überlebenszeit

In dieser Studie wurden neben allgemeinen Aspekten im speziellen auch das PFS (Progression Free Survival), das CSS (Cancer Specific Survival) und das OS (Overall Survival) analysiert. Zusammengefasst ergab sich ein signifikanter Zusammenhang des PFS mit der Lymphgefäßinvasion, des CSS mit der Lymphgefäßinvasion und der Gefäßinvasion. Das OS zeigt mit dem Geschlecht und ASA1 einen signifikanten Zusammenhang, dieser konnte jedoch hinsichtlich der Lymphgefäßinvasion nicht erzielt werden.

In Tabelle 12 sind die verschiedenen analysierten Zusammenhänge in einer Übersicht dargestellt:

	PFS	CSS	OS
Geschlecht	n.s.	n.s.	0,008
ASA 1	n.s.	n.s.	0,040
Adenokarzinom	n.s.	n.s.	n.s.
G	n.s.	n.s.	n.s.
L	0,026	0,015	0,065
V	n.s.	0,015	0,101
Erhöhtes CRP(>5mg/l)	0,560	n.s.	0,072
GPS 0 vs. 1u.2	-	n.s.	0,065
NLRatio	0,252	n.s.	n.s.
Albumin (g/dl)	0,237	n.s.	n.s.
CRP (mg/l)	n.s.	n.s.	0,120

Tabelle 12: Überlebenszeitanalysen (univariat): Zusammenfassung der signifikanten Zusammenhänge

PFS (Progression free survival): Progressionsfreies Überleben

CSS (Cancer specific survival): Krebsspezifisches Überleben

OS (Overall survival): Gesamtüberleben

n.s.: nicht signifikant

3.2.1 Allgemeine Übersicht:

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren noch 106 der 156 Patientinnen und Patienten (67,9%) am Leben und 50 Personen (32,1%) bereits verstorben. Davon verstarben 25 Patientinnen und Patienten (16%) an der Progression der Krebserkrankung.

In 3 Fällen (1,9%) verstarben die Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach dem operativen Eingriff.

3.2.2 PFS (Progression free survival): Progressionsfreie Überlebenszeit

Die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit innerhalb des Patientenkollektivs betrug 93,63 Monate. Das 5-Jahres-PFS betrug 79%, während hingegen das 3-Jahres- bzw. 1-Jahres-PFS 84% bzw. 96% aufwiesen.

Das PFS ist definiert als jene Zeitspanne zwischen Operation und erstmalig nachgewiesenem Auftreten eines Tumorrezidivs.

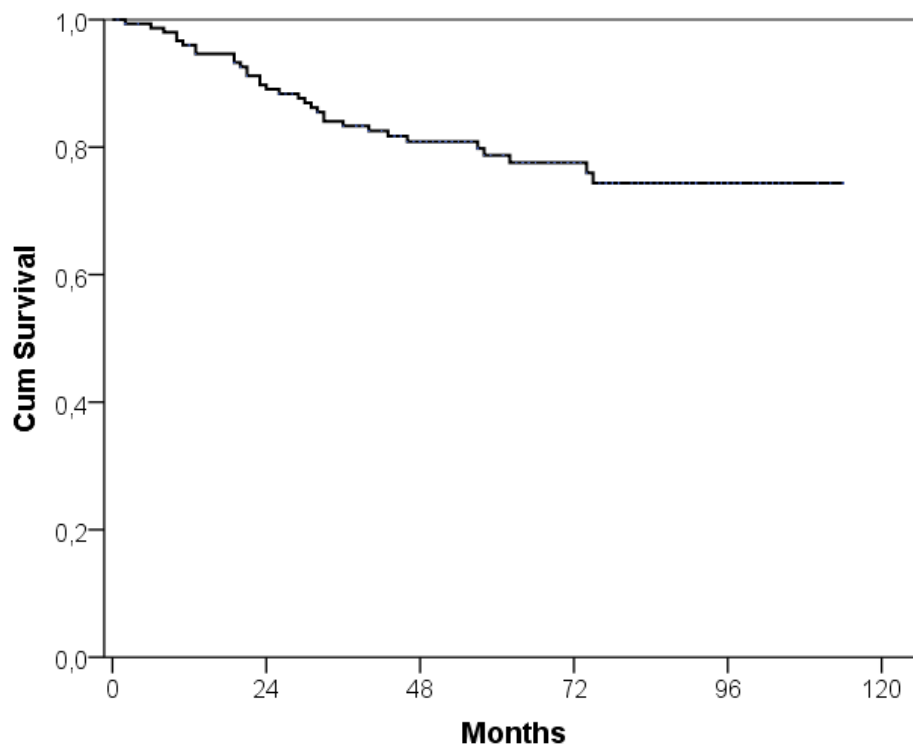


Abbildung 20: PFS des gesamten Kollektivs

3.2.2.1 PFS bei Patientinnen und Patienten mit Lymphgefäßinvasion (L)

Bei den 62 Patientinnen und Patienten (39,7%) mit histologisch nachgewiesenen Lymphgefäßeinbruch, betrug das durchschnittliche PFS 82,39 Monate. Bezüglich der Rezidiv freien Überlebenszeit und der Lymphgefäßinvasion, besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,026$) (Abb.21).

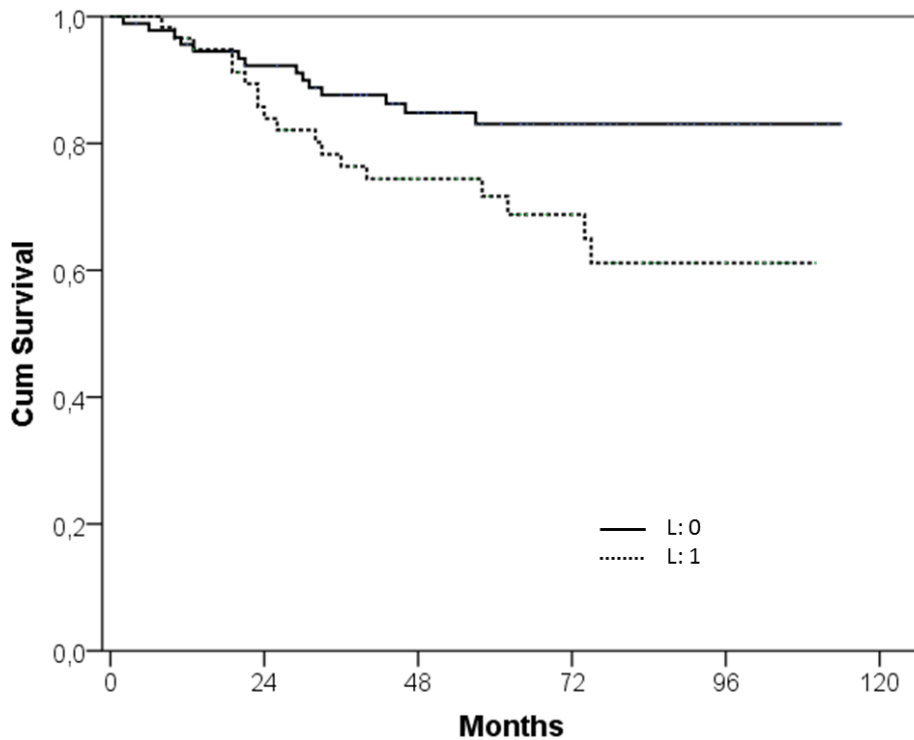


Abbildung 21: PFS bei Patientinnen und Patienten mit Lymphgefäßinvasion

3.2.3 CSS (Cancer specific survival): Krebspezifische Überlebenszeit

Die durchschnittliche krebsspezifische Überlebenszeit (CSS) der Patientinnen und Patienten betrug 99,34 Monate.

Das CSS ist definiert als Zeitspanne zwischen Operation und dem Tod der Patientin/ des Patienten, welcher eindeutig auf eine Tumorprogression zurückzuführen ist.

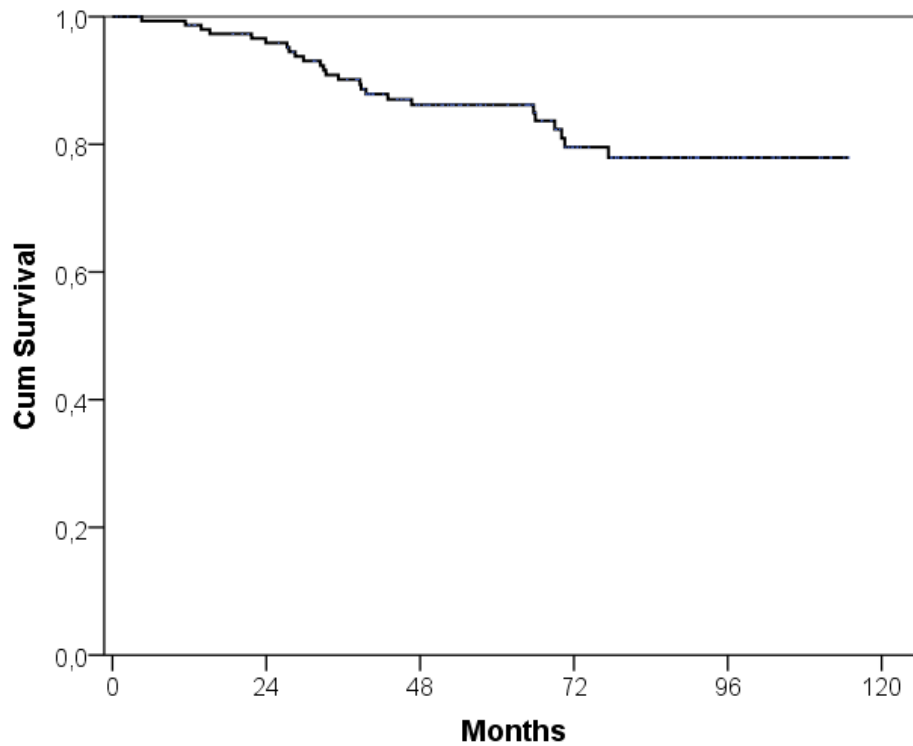


Abbildung 22: CSS des gesamten Kollektivs

3.2.3.1 CSS bei Patientinnen und Patienten mit Lymphgefäßinvasion (L)

Die univariate Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der krebsspezifischen Überlebenszeit und der Lymphgefäßinvasion ($p=0,015$).

Die von einem Befall der Lymphgefäße betroffenen Personen wiesen eine geringere krebsspezifische Überlebenszeit auf. Im Durchschnitt belief sie sich auf 89,17 Monate (Abb.23).

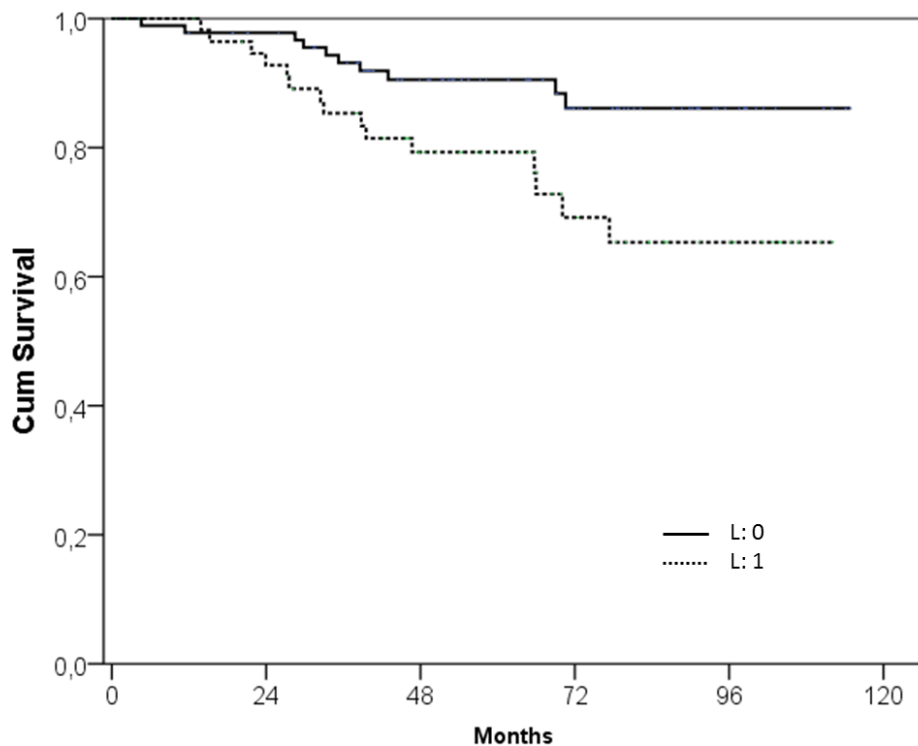


Abbildung 23: CSS bei Patientinnen und Patienten mit Lymphgefäßinvasion

3.2.4 OS (Overall survival): Gesamtüberleben

Die durchschnittliche gesamte Überlebenszeit (OS) der 156 Patientinnen und Patienten betrug 85,73 Monate.

Die OS ist auch definiert als 5- Jahres- Überlebensrate. Das ist jener prozentuelle Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung, welche 5 Jahre nach Therapiebeginn noch am Leben sind. Man kann das OS auch als gesamte Überlebenszeit seit dem Therapiebeginn sehen. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 74%, während hingegen die 3-Jahres- bzw. 1-Jahres-Überlebensrate 79% bzw. 95% aufwiesen.

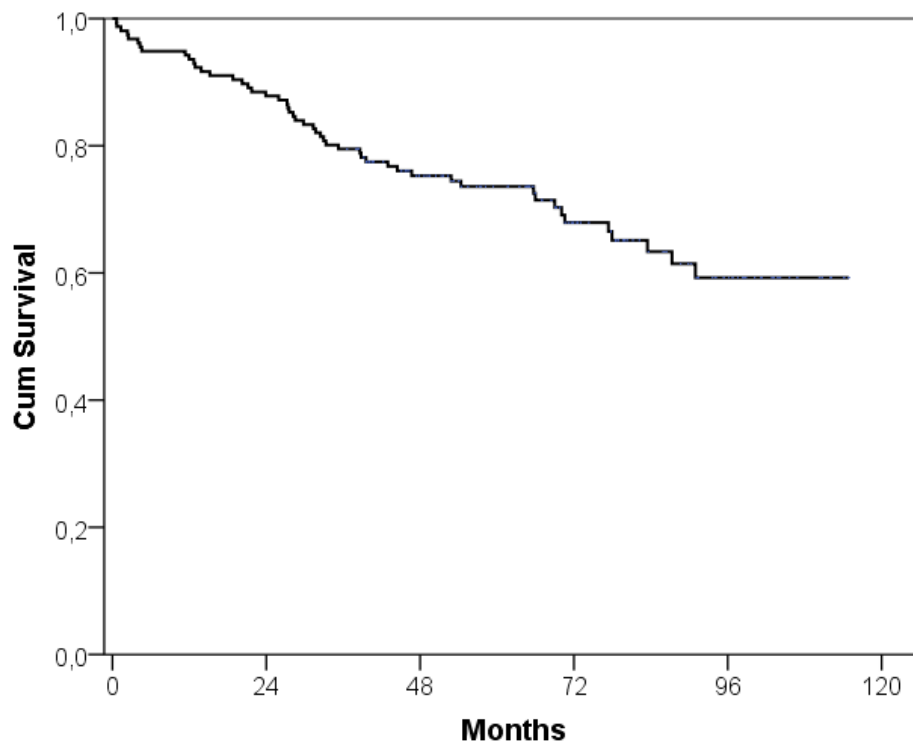


Abbildung 24: OS des gesamten Kollektivs

3.2.4.1 Geschlechtsbezogene Betrachtung des Gesamtüberlebens

Bei den 55 Frauen zeigte sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 97,47 Monaten. Die gesamte Überlebenszeit der Männer hingegen betrug im Durchschnitt nur 78,78 Monate und lag damit deutlich unter dem Gesamtüberleben der Frauen. Der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Gesamtüberleben zeigt somit eine deutliche Signifikanz ($p=0,008$) (Abb.25).

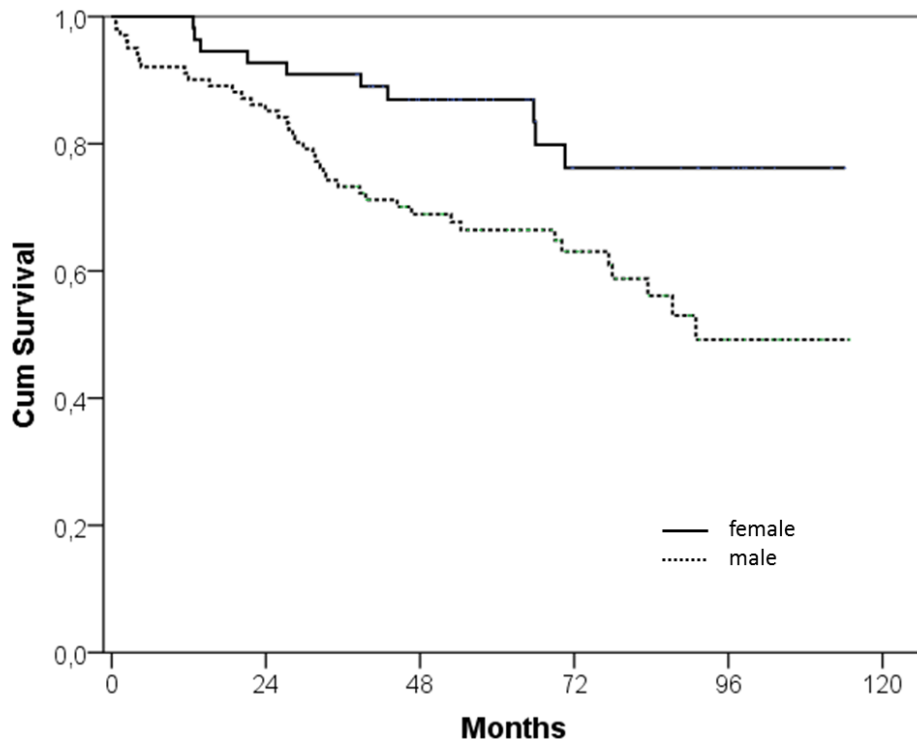


Abbildung 25: Geschlechterspezifischer Unterschied des Gesamtüberlebens

3.2.4.2 Das Gesamtüberleben im Zusammenhang mit der ASA-Klassifikation

Vom gesamten Patientenkollektiv wurden 60 Personen, zur leichteren Betrachtung, in den Kategorien ASA1 und 2 und die restlichen 96 in den Kategorien ASA 3 und 4 zusammengefasst.

Das durchschnittliche Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten mit ASA 1 und ASA 2 Klassifikationen betrug 94,55 Monate. Bei den Patientinnen und Patienten mit ASA 3 und 4 Klassifikationen war das Gesamtüberleben mit durchschnittlich 78,16 Monaten deutlich geringer. Bezüglich des Gesamtüberlebens und der ASA- Klassifikation wurde ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen ($p=0,040$) (Abb.26).

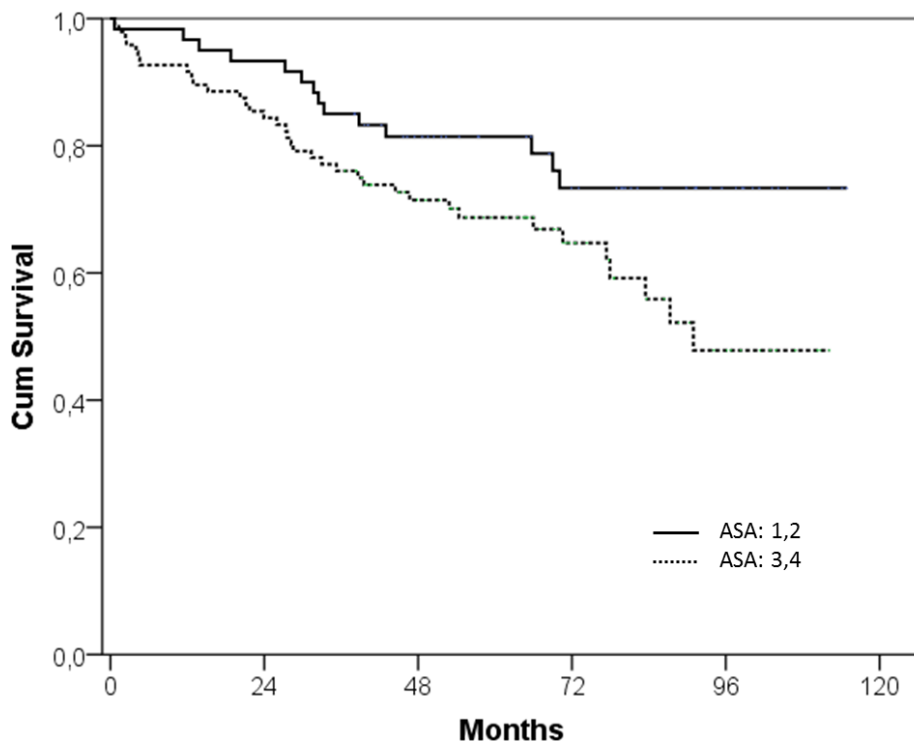


Abbildung 26: Gesamtüberleben hinsichtlich der ASA- Klassifikation

3.2.4.3 Das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit Lymphgefäßinvasion

Im Durchschnitt zeigten die Patientinnen und Patienten ohne histologisch nachgewiesene Lymphgefäßinvasion eine durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit von 90,77 Monaten. Die 62 Personen mit Lymphgefäßinvasionen wiesen im Mittel lediglich ein Gesamtüberleben von 76,67 Monaten auf. Hinsichtlich dieses Zusammenhangs ergab sich mit einem Wert von $p=0,065$ knapp keine Signifikanz.

3.2.5 Überleben bei Patientinnen und Patienten mit Tumorrezidiv

In der Untergruppe der 32 Patientinnen und Patienten welche postoperativ ein Tumorrezidiv entwickelten, ergab sich in der univariaten Analyse bezüglich der Überlebenszeit nur ein signifikanter Zusammenhang. Dieser zeigte sich eindeutig im Bezug zur Lymphgefäßinvasion ($p=0,032$).

3.2.6 Multivariate Analyse

In der Multivariatanalyse zeigten sich Signifikanzen hinsichtlich der Lymphgefäßinvasion und PFS ($p=0,030$), CSS ($p=0,019$) und dem Geschlecht und OS ($p=0,011$).

4 Diskussion

Ziel dieser Single-center 9-Jahres-Analyse war es, den klinischen Stellenwert unterschiedlicher prä-operativ gemessener inflammatorischer Laborparameter (Neutrophilen-Lymphocyten-Ratio, CRP, Albumin bzw. GPS) bei Patientinnen und Patienten mit einem kurativ resezierten Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) des Stadiums I, in Hinblick auf das weitere postoperative Überleben, retrospektiv zu evaluieren.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC eine durchschnittliche 5- Jahres- Überlebensrate von lediglich ca. 15% auf, was nach wie vor eine sehr schlechte Prognose darstellt. Selbst in den Stadien I und II, welche absolute Frühstadien des NSCLC darstellen und somit einer potenziell kurativen Resektion zugeführt werden können, sind durchschnittliche 5-Jahres- Überlebensraten von nur 60-80% bzw. 50-60% zu erzielen ⁷. Aus diesem Grunde ist eine möglichst exakte Prognosestellung für die weitere postoperative onko- chirurgische Tumornachsorge von essentieller Bedeutung. Die TNM- Klassifikation der UICC stellt nach wie vor den Goldstandard hinsichtlich der postoperativen Prognostizierung und der Notwendigkeit einer möglichen adjuvanten Therapieführung, dar ²².

Abgesehen von den bereits bekannten und in der Routine verwendeten Tumormarkern bei NSCLC wurden zusätzliche neue, laborchemische Entzündungsparameter bis jetzt noch nicht regelmäßig eingesetzt ⁵⁵. Diese neuen Parameter haben sich bisher in der täglichen Routine noch nicht etabliert und sind daher im Rahmen des prä- bzw. postoperativen onko- chirurgischen Stagings noch nicht anerkannt. Allerdings ergibt sich in Anbetracht der vorliegenden Literatur durchaus die Forderung, diese einfach verfügbaren und anwendbaren Laborparameter bereits im präoperativen Setting zu bestimmen, um eine zusätzliche exaktere postoperative Prognostizierung durchführen zu können.

Basierend auf der Tatsache, dass ein chronischer Entzündungsprozess Tumorwachstum unterhalten kann, wurde innerhalb der letzten Jahre der klinische Stellenwert unterschiedlicher Entzündungsmediatoren im Rahmen der Karzinogenese bzw. der Tumorprogression untersucht ⁵⁶.

In diesem Kontext wurde ersichtlich, dass dem pathologisch erhöhten Serumspiegel des CRP innerhalb dieses komplexen onkologisch- biochemischen Prozesses eine nicht unwesentliche Schlüsselfunktion zukommt.

Es ist bekannt, dass erhöhte CRP- Spiegel im Blut eine entzündliche Reaktion auf Gewebeschäden, verursacht durch Infektion, Trauma oder Tumornekrose darstellen. Ferner kann ein erhöhter CRP- Spiegel das Tumorwachstum bei verschiedenen Karzinomen, wie auch dem Bronchuskarzinom, begünstigen. Zusätzlich zeigte sich bei Karzinompatientinnen und -patienten der CRP- Spiegel signifikant erhöht, eine Tatsache, welche den engen Zusammenhang zwischen Entzündung und Tumorentstehung bestätigt^{45,57}.

Einige Studien zeigten bereits, dass ein erhöhter CRP- Spiegel im Blut einen nicht unwesentlichen prognostischen Faktor bei Krebserkrankungen darstellt. Zum Beispiel konnte bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium signifikant erhöhte CRP- Werte im Vergleich zu jenen mit einer Tumorerkrankung im Frühstadium beobachtet werden. Der CRP- Spiegel ist somit sowohl mit dem Tumorwachstum als auch mit der weiteren gesamten Tumorprogression assoziiert⁵⁷. Erhöhte prä-therapeutische CRP- Spiegel fungieren somit als prognostische Parameter bei Patientinnen und Patienten mit Malignomen, so auch bei Patientinnen und Patienten mit einem resezierten Bronchuskarzinom, speziell in den lokal fortgeschrittenen, aber operablen Tumorstadien⁵⁸⁻⁶².

Ebenso wie das CRP ist auch das Albumin ein leicht erhebbarer und billiger Laborparameter, der, wie bereits anfangs erwähnt, als zusätzlicher Prognostikator bei Malignomen dient⁴¹. Kombiniert man nun beide Werte, erhält man den GPS, einen schnell auszurechnenden und unkompliziert anwendbaren Parameter, welcher nachgewiesen als weiterer sensibler und unabhängiger prognostischer Faktor bei Krebspatientinnen und -patienten fungiert⁶³. Ursprünglich wurde der GPS entwickelt, um den Einfluss der Kombination von erhöhtem CRP und erniedrigtem Albumin im Blut in Hinblick auf das Outcome bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Bronchuskarzinom, zu evaluieren⁶⁴.

In diesem Zusammenhang dient dieser Score, der sowohl die inflammatorische Komponente (erhöhtes CRP) als auch die nutritive Komponente (erniedrigtes Albumin) widerspiegelt, als unabhängiger prognostischer Parameter bei Krebspatientinnen und -patienten⁶³.

Leung und Kollegen konnten in einer retrospektiven Analyse an 261 Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen NSCLC zeigen, dass jene Patientinnen und Patienten mit einem hohen prä-therapeutischen GPS von 2 ein signifikant reduzierteres Überleben hatten als jene mit einem GPS von 0⁵⁰.

Ähnliche Ergebnisse konnte eine aktuelle japanische Studie aufweisen. 97 über 80- jährige Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC Stadium I wurden einer kurativen Resektion unterzogen. Hierbei konnte der prä- operative GPS als unabhängiger prognostischer Parameter hinsichtlich des krebspezifischen Überlebens als auch des Gesamtüberlebens identifiziert werden ⁶⁵.

Die Ergebnisse dieser Retrospektiv- Analyse konnten diesen Trend nicht annähernd bestätigen. Obwohl es sich zwar um ein deutlich größeres und durchschnittlich erheblich jüngeres Patientenkollektiv handelte, welches jedoch das gleiche Tumorstadium (UICC Stadium I) aufwies, konnte der ursprünglich vermutete signifikante Zusammenhang zwischen GPS und dem krebspezifischen Überleben, als auch dem Gesamtüberleben, nicht beobachtet werden. Auch konnte dementsprechend kein Zusammenhang zwischen dem prä- operativen CRP bzw. Albuminspiegel und dem postoperativen Überleben hergestellt werden, was andere Autoren jedoch eindeutig widerlegen konnten ^{58- 62, 66,67}.

Hinsichtlich der prä- operativen inflammatorisch- basierten prognostischen Parameter zeigte sich die einzige Übereinstimmung in der Tatsache, dass sowohl in dem von Miyazaki untersuchten Kollektiv als auch in dieser vorliegenden Studie die Neutrophilen- Lymphocyten- Ratio (NLR) keine statistisch signifikante Auswirkung, weder auf das krebspezifische Überleben, noch auf das Gesamtüberleben hatten. Obwohl im Falle des operablen NSCLC andere Studien eine erhöhte prä- operative Neutrophilen- Zahl bzw. eine erhöhte NLR als unabhängigen Prognostikator für ein reduziertes postoperatives Überleben bestätigten, konnte dieser Zusammenhang in unserem Kollektiv jedoch nicht hergestellt werden ^{54,68-70}.

Eindeutig war in dieser vorliegenden Analyse der geschlechtsspezifische Unterschied, zeigten doch die Männer ein um durchschnittlich 20 Monate verringertes Überleben als die Frauen ($p=0,008$). Ein Umstand, der sowohl durch die Dominanz des männlichen Geschlechts beim NSCLC, als auch durch den geschlechtsspezifisch assoziierten übermäßigen Nikotinkonsum, verbunden mit erhöhter Co- Morbidität, erklärt werden kann ⁷¹. Dementsprechend konnte ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben in jenem Patientenkollektiv verifiziert werden, welches prä- operativ eine sehr gute funktionelle kardio- pulmonale Bewertung entsprechend ASA 1 und ASA 2 erhalten hatte. Hier betrug der Überlebensvorteil zur Gruppe derjenigen Patientinnen und Patienten mit ASA 3 und ASA 4 durchschnittlich 16 Monate ($p=0,004$).

Ein wichtiger tumorspezifischer Aspekt konnte jedoch im Rahmen dieser vorliegenden Studie verifiziert werden. Diejenigen Patientinnen und Patienten, welche histologisch eine Tumordinfiltration der Lymphgefäße aufwiesen, zeigten eine vermehrte Inzidenz an postoperativen Tumorrezidiven kombiniert mit deutlich verkürzter progressionsfreier Überlebenszeit und signifikant reduziertem krebsspezifischen Überleben.

Ein signifikanter Zusammenhang mit dem prä- operativen CRP- Spiegel konnte jedoch, entgegen anderer vergleichbarer Literaturangaben, in dieser Analyse nicht hergestellt werden ⁷¹.

Es ist aus anderen Studien bekannt, dass eine nachgewiesene Lymphgefäßinvasion durch das Karzinom mit einer höheren Rezidivrate und einer schlechteren postoperativen Prognose einhergeht, speziell im kurativ resezierten NSCLC- Frühstadium I, welches dem Patientenkollektiv dieser Analyse entspricht ⁷²⁻⁸³. Obwohl jedoch nach kritischer Durchsicht der rezenten Literatur etliche Autoren in dieser Situation die Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie befürworten, kann aufgrund des Mangels an bisher vorliegenden prospektiven klinischen Studien, noch keine generelle Empfehlung bezüglich der Notwendigkeit der adjuvanten Therapieführung bei nachgewiesener Lymphgefäßinvasion abgegeben werden ⁷²⁻⁷⁸.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der ursprünglich vermutete prognostische Stellenwert von prä- operativ erhöhtem CRP bzw. GPS, erniedrigtem Albuminspiegel und erhöhter NLR hinsichtlich des postoperativen Überlebens von Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem NSCLC Stadium I, in dieser Studie nicht bestätigt werden konnte. Sehr wohl erwies sich jedoch die histologisch nachgewiesene Tumordinfiltration der Lymphgefäße als prognostisch unabhängiger Parameter, welcher mit einer erhöhten Anzahl an Rezidiven, mit signifikant verringerter progressionsfreier Überlebenszeit und signifikant reduziertem krebsspezifischen Überleben verbunden ist. Da derzeit eine Empfehlung bezüglich der Indikation zur adjuvanten Therapie nicht abgegeben werden kann, wäre es sinnvoll, diese Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Lymphgefäßinvasion einem engmaschigeren postoperativen Follow- up zu unterziehen.

5 Literaturverzeichnis

1. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 18th ed. Berlin: De Gruyter; 2009.
2. Lippert H. Lehrbuch Anatomie: mit Student Consult-Zugang. 7th ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2006.
3. Faller A, Schünke M. Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion. 15th ed. Stuttgart: Thieme; 2008.
4. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch: Histologie. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
5. Wachtler F. Histologie: Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. 7th ed. Wien: facultas; 2005.
6. Respiratorisches Flimmerepithel. DocCheck Flexikon. Available at: http://flexicon.doccheck.com/de/Respiratorisches_Flimmerepithel. Accessed March 16, 2015.
7. End A, Smolle- Jüttner FM, Schmid T. Nicht- kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). In: Austrian Society of Surgical Oncology (Hrsg). Manual der chirurgischen Krebstherapie. 4th ed. Gablitz: Krause und Pachernegg; 2011.
8. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Pathologie: mit StudentConsult- Zugang. 4th ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2008.
9. Lungenkrebs. Zentrum für Krebsregisterdaten. 2013. Available at: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html;jsessionid=47E90EFDA47CAADF88EF7FEA6E3A7050.2_cid390. Accessed March 16, 2015.
10. UK CR. Lung cancer incidence statistics. 29 May 2014. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/lung/incidence/uk-lung-cancer-incidence-statistics#geog>. Accessed March 16, 2015.
11. Riede UN, Werner M, Schäfer HE. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2004.
12. 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. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2009.
13. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, et al. Lehrbuch der molekularen Zellbiologie. 4th ed. Weinheim: WILEY- VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2012.

14. Tumorausbreitung. IMC WIKI: Das offene, universitäre Medizin- Lexikon. Available at: <http://www.med-college.biz/hu/wiki/artikel.php?id=651>. Accessed March 18, 2015.
15. Herold G. Lungenkarzinom. In: Herold G. (Hrsg). Innere Medizin. Köln. 2012.
16. 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. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2009.
17. Reiser M, Kuhn FP, Debus J. Duale Reihe: Radiologie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2011.
18. Arasteh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, et al. Duale Reihe: Innere Medizin. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2013.
19. Tantraworasin A, Saeteng S, Lertprasertsuke N, Arayawudhikule N, Kasemsarn C, Patumanond J. Completely resected n0 non-small cell lung cancer: prognostic factors affecting long-term survival. *ISRN Surg*. 2013 Aug 29;2013:175304.
20. Flieder DB, Port JL, Korst RJ, Christos PJ, Levin MA, Becker DE, Altorki NK. Tumor size is a determinant of stage distribution in t1 non-small cell lung cancer. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2304-8.
21. Netter FH. Netters: Innere Medizin: Mit 573 Farbtafeln. Stuttgart: Thieme; 2010.
22. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Feb;15(1):4-9.
23. Lungen-/ Bronchialkarzinom. Comprehensive cancer center Ulm (CCCU). 2014 Nov 26. Available at: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/zentren/cccu/home/fuer-patienten-und-angehoerige/krebsbehandlung/krebs-spezifisch/lungen-bronchialkarzinom.html>. Accessed March 24, 2015.
24. Wolff HP, Weihrauch TR. Internistische Therapie: 2014. 2015- mit Zugang zum Elsevier- Portal. 20th ed. München: Urban & Fischer Verlag/ Elsevier GmbH; 2014.
25. Lindenmann J. Thoraxchirurgische Standardeingriffe zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. In: Acoasso (Hrsg). Interdisziplinäre Onkologie. 2013; 5(1): 13-21.
26. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U. Kurzlehrbuch: Chirurgie. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
27. De Giacomo T, Venuta F, Rendina EA. Role of lymphadenectomy in the treatment of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin*. 2007; 17:217–21.

28. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30:787–92.
29. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997; 111:1710–7.
30. Graham AN, Chan KJ, Pastorino U, et al. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 117:246–51.
31. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer.* 2005; 49:25–33.
32. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80:2051–6.
33. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al.; ACOSOG Z0030 Study Group. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81:1013–9.
34. 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.
35. 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.
36. Shen H, Yuan Y, Sun J, Gao W, Shu YQ. Combined tamoxifen and gefitinib in non-small cell lung cancer shows antiproliferative effects. *Biomed Pharmacother.* 2010 Feb;64(2):88–92.
37. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ . Version 1.2009, 09/10/08 2008 National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Inc.
38. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Duale Reihe: Physiologie.* 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
39. Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium.* 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
40. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie.* 7th ed. Stuttgart: Thieme; 2014.
41. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* 2010; 9(69):1-16.

42. Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schutz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism*.1994;43:697–705.
43. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 1999;35:106–10.
44. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer*. 2001;39:210–213.
45. Wang CS, Sun CF. C-reactive protein and malignancy: Clinico- pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J*. 2009; 32:471-82.
46. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet*. 2001; 357:539-45.
47. Nozoe T, Korenaga D, Futatsugi M, Saeki H, Maehara Y, Sugimachi K. Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus-significance as a tumor marker. *Cancer letters*. 2003 March 20; 192:89–95.
48. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2008 Aug;67(3):257–62.
49. Lindenmann J, Fink- Neuboeck N, Koesselbacher M, Pichler M, Stojakovic T, Roller RE, et al. The influence of elevated levels of C- reactive protein and hypoalbuminemia on survival in patients with advanced inoperable esophageal cancer undergoing palliative treatment. *J Surg Oncol*. 2014 Nov; 110(6):645-50.
50. Leung EY, Scott HR, McMillan DC. Clinical utility of the pretreatment glasgow prognostic score in patients with advanced inoperable non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012 Apr;7(4):655-62.
51. Huppelsberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch: Physiologie*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
52. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(1):5-14.
53. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol*. 2014 Mar;23(1):31-9.

54. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Nakamura K, Onitsuka T. Elevated preoperative inflammatory markers based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein predict poor survival in resected non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2012 Aug;32(8):3535-8.
55. Glare P. Clinical predictors of survival in advanced cancer. *J Support Oncol.* 2005 Sep-Oct;3(5):331-9.
56. MacDonald N. Cancer cachexia and targeting chronic inflammation: a unified approach to cancer treatment and palliative/supportive care. *J Support Oncol.* 2007 Apr;5(4):157-62.
57. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep.* 2002 May;4(3):250-5.
58. Alifano M, Falcoz PE, Seegers V, Roche N, Schussler O, Younes M, Antonacci F, Forgez P, Dechartres A, Massard G, Damotte D, Régnard JF. Preresection serum C-reactive protein measurement and survival among patients with resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Nov;142(5):1161-7.
59. Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J, Shi L, Yu X. Prognostic value of circulating C-reactive protein levels in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2014 Nov;10 Suppl:C160-6.
60. O'Dowd C, McRae LA, McMillan DC, Kirk A, Milroy R. Elevated preoperative C-reactive protein predicts poor cancer specific survival in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010 Jul;5(7):988-92.
61. Hara M, Matsuzaki Y, Shimuzu T, Tomita M, Ayabe T, Enomoto Y, Onitsuka T. Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):3001-4.
62. Ni XF, Wu P, Wu CP, Ji M, Wu J, Gu XF, Jiang ZX. Elevated serum C-reactive protein, carcinoembryonic antigen and N2 disease are poor prognostic indicators in non-small cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014 May 30. doi: 10.1111/ajco.12091. [Epub ahead of print]
63. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013 Aug;39(5):534-40.
64. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2003 Sep 15;89(6):1028-30.
65. Miyazaki T, Yamasaki N, Tsuchiya T, Matsumoto K, Kunizaki M, Taniguchi D, Nagayasu T. Inflammation-based scoring is a useful prognostic predictor of pulmonary resection for elderly patients with clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Dec 29. pii: ezu514. [Epub ahead of print]

66. Alifano M, Mansuet-Lupo A, Lococo F, Roche N, Bobbio A, Canny E, Schussler O, Dermine H, Régnard JF, Burrioni B, Goc J, Biton J, Ouakrim H, Cremer I, Dieu-Nosjean MC, Damotte D. Systemic inflammation, nutritional status and tumor immune microenvironment determine outcome of resected non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2014 Sep 19;9(9):e106914.
67. Jones JM, McGonigle NC, McAnespie M, Cran GW, Graham AN. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006 Jul;53(1):97-101.
68. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Feb;137(2):425-8.
69. Kacan T, Babacan NA, Seker M, Yucel B, Bahceci A, Eren AA, Eren MF, Kilickap S. Could the neutrophil to lymphocyte ratio be a poor prognostic factor for non small cell lung cancers? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(5):2089-94.
70. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2011 Sep;31(9):2995-8.
71. Lee JG, Cho BC, Bae MK, Lee CY, Park IK, Kim DJ, Ahn SV, Chung KY. Preoperative C-reactive protein levels are associated with tumor size and lymphovascular invasion in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Jan;63(1):106-10.
72. Yilmaz A, Duyar SS, Cakir E, Aydin E, Demirag F, Karakaya J, Yazici U, Erdogan Y. Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Sep;40(3):664-70.
73. Ma KF, Chu XY, Liu Y. Clinical significance of lymphatic vessel invasion in stage I non-small cell lung cancer patients. *Genet Mol Res*. 2015 Mar 13;14(1):1819-27.
74. Tao H, Hayashi T, Sano F, Takahagi A, Tanaka T, Matsuda E, Okabe K. Prognostic impact of lymphovascular invasion compared with that of visceral pleural invasion in patients with pN0 non-small-cell lung cancer and a tumor diameter of 2 cm or smaller. *J Surg Res*. 2013 Nov;185(1):250-4.
75. Wang J, Wang B, Zhao W, Guo Y, Chen H, Chu H, Liang X, Bi J. Clinical significance and role of lymphatic vessel invasion as a major prognostic implication in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e52704.
76. Hanagiri T, Takenaka M, Oka S, Shigematsu Y, Nagata Y, Shimokawa H, Uramoto H, Yamada S, Tanaka F. Prognostic significance of lymphovascular invasion for patients with stage I non-small cell lung cancer. *Eur Surg Res*. 2011;47(4):211-7.

77. Funai K, Sugimura H, Morita T, Shundo Y, Shimizu K, Shiiya N. Lymphatic vessel invasion is a significant prognostic indicator in stage IA lung adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 Oct;18(10):2968-72.
78. Igai H, Matsuura N, Tarumi S, Chang SS, Misaki N, Go T, Ishikawa S, Yokomise H. Clinicopathological study of p-T1aN0M0 non-small-cell lung cancer, as defined in the seventh edition of the TNM classification of malignant tumors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jun;39(6):963-7.
79. Jeon HW, Kim KS, Kim YD, Jo KH, Park HJ, Wang YP, Park JK. Lymphatic vessel invasion in pathologic stage I and II non-small cell lung tumors. *Surg Today*. 2014 Nov 26. [Epub ahead of print]
80. Al-Alao BS, Gately K, Nicholson S, McGovern E, Young VK, O'Byrne KJ. Prognostic impact of vascular and lymphovascular invasion in early lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014 Jan;22(1):55-64.
81. Sawada S, Yamashita N, Suehisa H, Yamashita M. Risk factors for recurrence after lung cancer resection as estimated using the survival tree method. *Chest*. 2013 Oct;144(4):1238-44.
82. Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013 Aug;81(2):187-93.
83. Araki K, Adachi Y, Metsugi H, Tokushima T. Prognostic implication of lymphatic vessel invasion in stage IB (pT2aN0M0) non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Sep;59(9):605-8.

6 Anhang

6.1 Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Felix Spitzer
Geburtsdatum: 01.08.1988
Geburtsort: Klagenfurt
Staatsangehörigkeit: Österreich



Schulbildung:

1994-1998 Volksschule I Feldbach
1998-2002 Realschule Feldbach
2002-2006 BORG Feldbach; Reifeprüfung am 19.06. 2006

Universitäre Ausbildung:

10/2007-2008 Studium Biologie an der KF- Universität Graz
10/2008-2015 Diplomstudium Humanmedizin, Med. Univ. Graz
Voraussichtlicher Studienabschluss: Ende des Sommersemesters 2015.

Spezielle Studienmodule/ vertiefte Ausbildungen:

- Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten
- Case-based Learning in Klinik und Praxis
- Allgemeinmedizin
- Von der Theorie zur Praxis: Chirurgische Operationslehre
- Schmerzmedizin

Famulaturen:

- Chirurgie, LKH Feldbach
- Unfallchirurgie, LKH Graz
- Unfallchirurgie, LKH Feldbach
- Innere Medizin, LKH Feldbach
- Klinische Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie

Klinisches Praktisches Jahr:

- 8 Wochen, UKH Graz, Unfallchirurgie
- 8 Wochen, BHB Graz- Marschallgasse, Innere Medizin
- 4 Wochen, Allgemeinmedizin (Dr. Holzbauer Alois, Ragnitz)
- 4 Wochen, LKH Graz, Abteilung für Dermatologie u. Venerologie

Besondere Kenntnisse und Interessen:

- Im Zivildienst Ausbildung zum Rettungssanitäter
- Zwei weitere Jahre ehrenamtlich beim Roten Kreuz tätig
- Fremdsprachen: Englisch
- Musik (Band)
- Sport

6.2 Votum der Ethikkommission

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

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

VOTUM gültig bis 09.05.2015

EK-Nummer: 26-376 ex 13/14
Studientitel: Neutrophil to lymphocyte ratio, C-reactive protein and albumin as preoperative prognostic parameters for early stage lung cancer.
Prüfer: Univ.Prof.Dr.med.univ. Freyja Maria Smolle-Jüttner
Klin. Abtlg. für Thorax -u. Hyperbare Chirurgie; Univ.Klinik für Chirurgie; MUG
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Univ.Prof.Dr.med.univ. Freyja Maria Smolle-Jüttner, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 1
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: cand.med. Felix Spitzer, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 29

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 09.05.2014 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

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

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

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 25.04.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 09.05.2014

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	10.04.2014
✓ Antragsformular ECS	25.04.2014
✓ Originalprotokoll DA CRP Albumin bei NSCLC Stadium I- Konzeptformular V1	10.04.2014
✓ Sonstiges: DA CRP Albumin bei NSCLC Stadium I - EK Antrag Begleitschreiben V1	10.04.2014

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

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

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

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

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

EK-Nummer: 26-376 ex 13/14

Votum

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494.
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

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

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

Graz, 09. Mai 2014



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

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