

Diplomarbeit

**Palliative Resektionen beim
nicht-kleinzelligen
Bronchuskarzinom. Belastung
oder Benefit?**

eingereicht von

Richard Zettl, BSc

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinische Abteilung Thorax-
& Hyperbare Chirurgie**

unter der Anleitung von

**Univ. Profⁱⁿ. Drⁱⁿ. Freyja-Maria Smolle-Jüttner
Ass. Drⁱⁿ. Anneliese Strießnig**

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 1.3.2016

Richard Zettl eh

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlichst bei Frau Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner für die Betreuung dieser Arbeit bedanken. Einen Dank möchte ich auch an meine Zweitbetreuerin Frau Ass. Dr. Anneliese Strießnig richten.

Ein großes Dankeschön gebührt natürlich auch meinen Eltern, die mir vor allem in moralischer und finanzieller Hinsicht großen Beistand geleistet haben.

Weiteres möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die mich bei der Verfassung dieser Diplomarbeit und während des gesamten Studiums unterstützt haben.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Das Bronchuskarzinom gehört zu den häufigsten Malignomen und ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Im Frühstadium ist die Erkrankung meist schwer zu diagnostizieren. Bei Auftreten von Symptomen sind die Tumoren daher oft schon in einem inoperablen Stadium, sodass nur mehr eine palliative Behandlung möglich ist.

Der Fragestellung, ob in diesen Spätstadien eine palliative Resektion den Patientinnen und Patienten einen Vorteil bringt, oder ob durch derartige Intervention lediglich zusätzliche Belastung entsteht, wurde in dieser Arbeit nachgegangen.

Methoden:

Es handelt sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse an insgesamt 800 Patientinnen und Patienten die sich zwischen Jänner 2005 und Dezember 2014 an der klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie einer Resektion eines Bronchuskarzinoms unterzogen haben. 22 Patientinnen und Patienten mit einem nichtkleinzelligem Bronchuskarzinom, bei denen die Resektion unter palliativem Aspekt durchgeführt worden war, wurden identifiziert. Die Zusammenhänge zwischen Histologie, TNM Stadium, Operationstechnik, Komplikationen, Post/Preoperativer Therapie, und dem Überleben wurden untersucht. Darüber hinaus wurde die Korrelation zwischen Albumin, CRP, Monozytenzahl, neutrophilen Granulozyten und der Überlebenschance erstellt.

Ergebnisse:

Die mittlere Überlebenszeit lag bei 14.9 Monaten. Patientinnen und Patienten die mittels palliativer Pneumonektomie behandelt wurden, hatten kürzere Überlebenszeiten, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Notfalloperationen bei akuter Blutung waren erfolgreich, hatten dagegen sehr schlechte Ergebnisse, wenn sie aufgrund einer Sepsis durchgeführt wurden.

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Post/präoperativer Therapie, T bzw N-Stadium, histological subtype, Geschlecht, Alter, und dem Überleben bestanden ebenfalls nicht.

CRP, Neutrophile Granulozyten und Monozyten zeigten eine negative Korrelation mit der Überlebenszeit, Albumin korrelierte dagegen positiv.

Conclusio:

Eine Resektion unter palliativer Indikation im Stadium IV von nichtkleinzelligen Bronchuskarzinomen bringt im Fall akuter, nicht beherrschbarer Blutungen einen Benefit. Wenn das Resektionsausmaß einer Pneumonektomie abzusehen ist, oder ein septisches Zustandsbild des Patientinnen und Patienten vorliegt, sollte in Anbetracht des zu erwartenden, sehr ungünstigen Verlaufs von einer Resektion Abstand genommen werden.

Abstract

Background:

The lung cancer is one of the most common malignant diseases and carries a poor prognosis. Due to a lack of symptoms in the early stages, the tumors are often in an inoperable stage at the time of diagnosis.

The question whether palliative resection can be beneficial or merely an additional burden for incurable patients, was investigated.

Patients and Methods:

This study is a single-center retrospective data analysis for 800 patients who underwent resection of lung cancer at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery between January 2005 and December 2014 entered the study. 22 patients with non-small cell lung cancer in whom the resection was carried out under palliative intent were identified. The prognostic impact of histology, TNM stage, surgical technique, complications, post / preoperative therapy, as albumin, CRP, monocytes and neutrophils was analysed.

Results:

The mean survival time was 14.9 months. Patients undergoing pneumonectomy had shorter survival times, but the difference was not statistically significant.

Emergency operations were successful if done because of acute bleeding. They yielded extremely poor results, however if carried out because of sepsis.

No significant influence of between post / preoperative therapy, T and N stage, histological subtype, age, or sex and survival was found.

CRP, neutrophil granulocytes and monocytes negatively correlated with the survival time, whereas serum albumin was positively connected with survival time.

Conclusion:

Palliative resection of non-small-cell lung cancer in stage IV can be beneficial for patients with acute haemorrhage. If pneumonectomy seems necessary, or in presence of severe sepsis resection should be avoided because of detrimental results.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen der Lunge	1
1.1.1 Topographische Anatomie	1
1.1.2 Gefäßversorgung und Lymphabfluss	2
1.2 Bronchuskarzinom	3
1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie	3
1.3 Symptome und Diagnostik des Bronchuskarzinoms	4
1.4 Nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom	7
1.4.1 Plattenepithelkarziom	7
1.4.2 Adenokarzinom	7
1.4.3 Sarkomatoide Karzinome	7
1.5 Therapiemöglichkeiten des nicht kleinzelligen Bronchuskarzinoms	8
1.5.1 Operation	8
1.5.2 Radio – Chemotherapie	11
1.5.3 Palliative Therapie	12
2 Material und Methoden	17
2.1 Aufbau der Studie	17
2.2 Ziele der Studie	17
3 Resultate	19
3.1 Patientinnen und Patienten :	19
3.2 Überlebensrate und TNM-Stadium	23
3.2.1 T-Stadium des Primärtumors	23
3.2.2 N-Stadium	24
3.2.3 M-Stadium	25
3.3 Überlebensrate und Histologie	26
3.4 Überlebensrate und Pleurakarzinose	28
3.5 Resektionsindikationen und Überleben	29
3.6 Resektionstyp und Überleben	30
3.1 Prä/Post Therapie	31
3.1.1 Präoperative Therapie	31
3.1.2 Postoperative Therapie	32
3.2 Notfallresektionen	33
3.3 CRP, Albumin, Neutrophile Granulozyten und Monozyten	33
5 Diskussion	34
6 Literaturverzeichnis	37

Glossar und Abkürzungen

CHT	Chemotherapie
RT	Radiotherapie
RCHT	Radiochemptherapie
KAGES	Krankenanstaltsgesellschaft
Bzw	beziehungsweise
LKH	Landeskrankenhaus
mg	Milligramm
vv	Venae
aa	Arteria

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lunge topographisch (4).....	1
Abbildung 2: Lymphknoten der Lunge (3)	2
Abbildung 3: Inzidenz an Bronchuskarzinomen (6)	3
Abbildung 4: Zahl der gerauchten Zigaretten pro Tag (Abszisse) und jährliche Neuerkrankungsziffer (Inzidenz) (altersstandardisiert) (6).....	3
Abbildung 5: Histologie der Bronchuskarzinome	20
Abbildung 6: Art der Resektion.....	20
Abbildung 7: Überleben Gesamtkollektiv.....	22
Abbildung 8: Überlebensraten nach T-Stadium.....	23
Abbildung 9: Überlebensraten TNM nach N.....	24
Abbildung 10: Überlebensraten TNM nach M.....	25
Abbildung 11: Überlebensraten nach Histologie.....	27
Abbildung 12: Überlebensraten bei Pleurakarzinose.....	28
Abbildung 13: Überlebensraten nach Resektionstyp	30
Abbildung 14: Überlebensraten nach neo-adjuvanter Chemotherapie	31
Abbildung 15: Überlebensraten nach postoperativer Chemotherapie	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Einteilung nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom (9)	5
Tabelle 2: UICC Stadium.....	6
Tabelle 3: Palliative Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms (29).....	15
Tabelle 4: Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung.....	19
Tabelle 5: Histologie der Bronchuskarzinome	19
Tabelle 6: Zusammenfassung TNM nach T.....	23
Tabelle 7: Mittlere Überlebenszeit TNM nach N	24
Tabelle 8: Zusammenfassung Resektion nach Histologie	26
Tabelle 9: Mittlere Überlebenszeit nach Histologie.....	26
Tabelle 10: Zusammenfassung Resektion nach Problem	29
Tabelle 11: Überlebenszeit und Resektionstyp	30
Tabelle 12: Mittlere Überlebenszeit nach Präoperativer Chemotherapie	31
Tabelle 13: Mittlere Überlebenszeit nach postoperativer adjuvanter Therapie	32
Tabelle 14: P-Werte der Laborwerte	33

1 Einleitung

Das Bronchuskarzinom ist das häufigste Malignom beim Mann weltweit. Im Frühstadium ist die Diagnosestellung schwierig. Bei Auftreten von Symptomen befinden sich die Tumoren dagegen oft schon in einem inoperablen Stadium. Palliative Behandlungsansätze sind daher häufig. Thema dieser Arbeit war die Frage, ob im palliativen Setting Lungenparenchymresektionen indiziert sind, bzw. unter welchen Voraussetzungen sie den Patientinnen und Patienten einen Überlebensvorteil bringen können. (1)

1.1 Grundlagen der Lunge

1.1.1 Topographische Anatomie

Die Lunge stellt das unmittelbare Atmungsorgan des Menschen dar, und bewirkt die Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff und die Entsorgung von CO₂. Sie gliedert sich in 2 Lungenflügel (Pulmo sinister und dexter). Der linke Lungenflügel weist 2 Lappen und 9 Segmente, der rechte Lungenflügel 3 Lappen und 10 Segmente auf. (s. Abbildung 1) (2) (3)

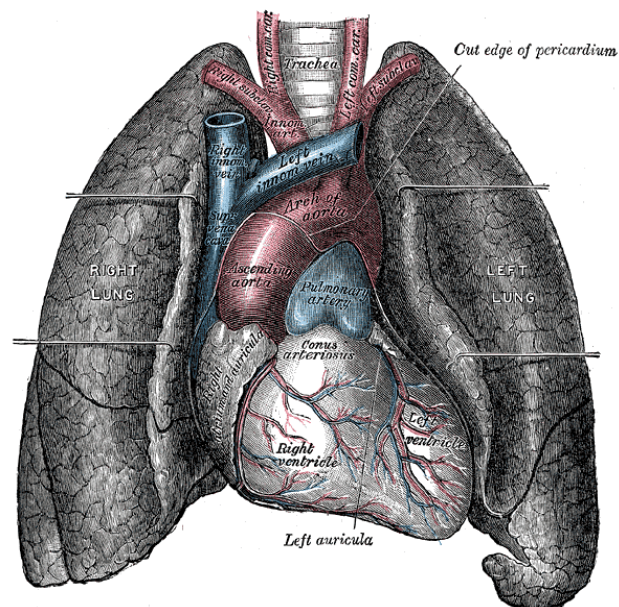


Abbildung 1: Lunge topographisch (4)

1.1.2 Gefäßversorgung und Lymphabfluss

Die Lunge wird von zwei verschiedenen Gefäßsystemen versorgt, den Vasa publica und den Vasa privata. Zu den ersteren gehören Aa. und Vv. pulmonales, die das für den Gasaustausch bestimmte Blut transportieren. Zu den Vasa privata zählen die Aa. und die Vv. bronchiales, welche die Lunge selbst versorgen. (2)

Das Lymphsystem der Lunge setzt sich aus zwei Netzen zusammen: Einem superficial/subpleuralem Netz, zu welchen die Nodi parasternales, Nodi intercostales und die Lymphknoten der Rumpfwand gehören, und einem peribronchialen Netz, das die Nodi intrapulmonales und die Nodi bronchopulmonales umfasst. (s. Abbildung 2) (3)

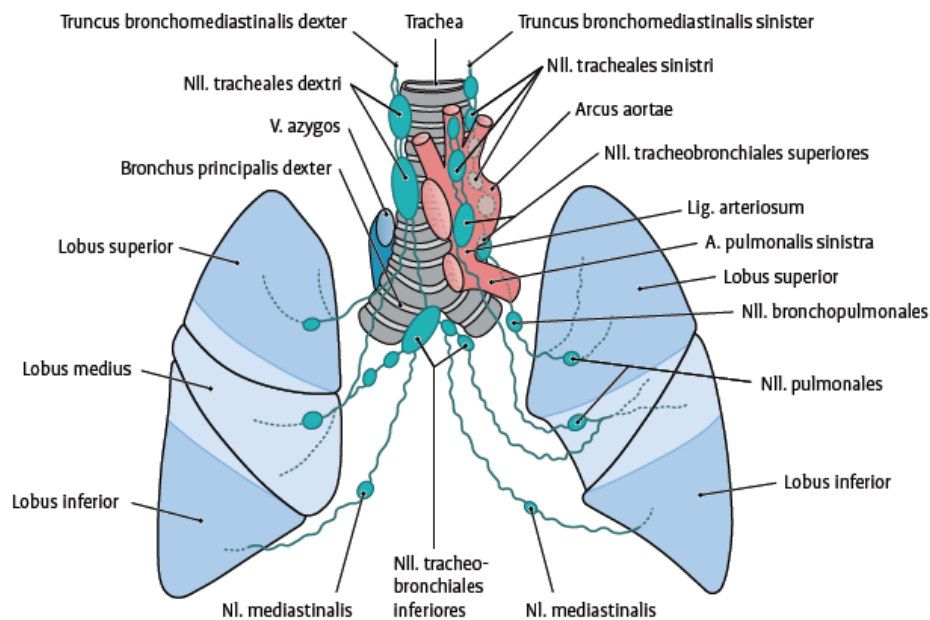


Abbildung 2: Lymphknoten der Lunge (3)

1.2 Bronchuskarzinom

1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie

Das Bronchuskarzinom ist unter den Tumorerkrankungen die am häufigsten zum Tode führende weltweit. (5) In der Relation sind derzeit noch mehr Männer als Frauen betroffen. (1) Die Inzidenz des Bronchuskarzinoms nimmt jedoch bei Frauen immer weiter zu.

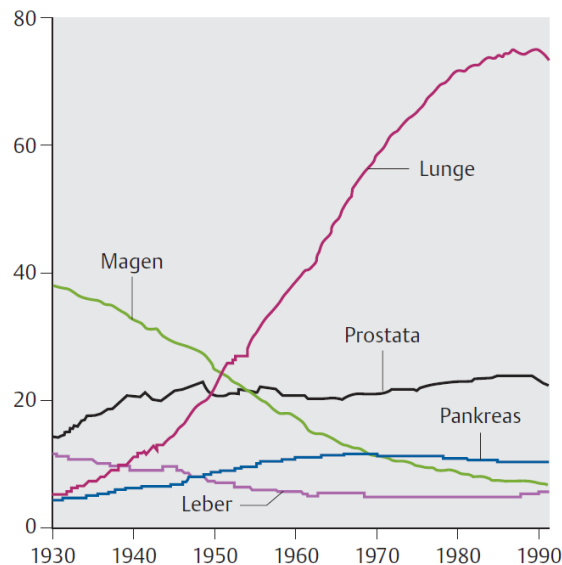


Abbildung 3: Inzidenz an Bronchuskarzinomen (6)

Die ersten Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und Bronchuskarzinomentstehung wurden 1951 von Doll und Hill in England durchgeführt, fanden aber zunächst wenig Widerhall. Es ist heute unbestritten, dass etwa 85 – 98 % der Faktoren, die Lungenkarzinome verursachen vom Tabakrauch ausgehen, siehe Abbildung 4. (6)

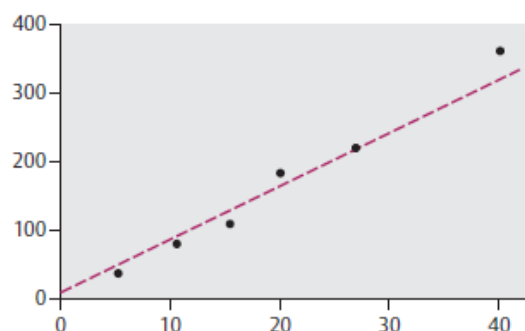


Abbildung 4: Zahl der gerauchten Zigaretten pro Tag (Abszisse) und jährliche Neuerkrankungsziffer (Inzidenz) (altersstandardisiert) (6)

1.3 Symptome und Diagnostik des Bronchuskarzinoms

Die Symptomatik im Frühstadium ist besonders spärlich und kann sogar vollkommen fehlen. Es kommt nicht selten vor, dass ein Bronchuskarzinom als Zufallsbefund bei einer Thoraxröntgenaufnahme diagnostiziert wird.

Typische Symptome sind: (7)

- Husten
- Thoraxschmerz
- Hämoptysen
- Heiserkeit
- Dyspnoe
- Schluckstörungen
- Horner Trias
- Knochenschmerzen

Praktisch alle Symptome sind erst in späteren Stadien zu verzeichnen.

Die Diagnostik gliedert sich in 3 Schritte (8):

- Diagnostik der loko-regionären Ausdehnung mittels Thoraxröntgen, CT, PET-CT oder EBUS (endobronchialer Ultraschall)
- Bioptisch-histologische Diagnosestellung, welche abhängig von der Lage des Tumors erfolgt:
 - Bronchoskopie
 - CT-gezielte Stanzbiopsie
 - Endosonografie mittels Feinnadelbiopsie
 - Thorako/Mediastinoskopie
- Metastasensuche mittels CT, Sonografie, PET, Knochenszintigrafie

Basierend auf den während des Stagings erhobenen Befunden erfolgt die Einteilung nach TNM-Kriterien. Diese Einteilung kann eventuell durch intraoperative Befunde und die Histologie am Resektat modifiziert werden.

TNM (seit August 2009: IASLC – Klassifikation)

Tx positive Zytologie aus Sputum oder Bronchiallavage

Tis Carcinoma in situ

T1a T ≤ 2 cm

T1b T > 2–3 cm

T2a T > 3–5 cm

T2b T > 5–7 cm

u/o Infiltration des Hauptbronchus > 2 cm distal der Karina/Infiltration von viszeraler Pleura/Atelektase u/o obstruktive Pneumonitis nicht die gesamte Lungenhälfte umfassend

T3 T > 7 cm

u/o Infiltration von Brustwand/Zwerchfell/Perikard/mediastinaler Pleura/N. phrenicus u/o Infiltration des Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina (ohne Befall der Karina) u/o Totalatelektase einer Lunge u/o Satelliten im gleichen Lappen

T4 Infiltration von Mediastinum/Herz/großen

Gefäßen/Trachea/Ösophagus/N. recurrens/Wirbelkörper/Karina, Tumor-Met. ipsilaterale Lunge (nicht im selben Lappen)

pN0 kein Lk-Befall, mindestens 6 Lk exstirpiert (sonst Nx)

N1 Lk: ipsilateral hilär/peribronchial/intrapulmonal

N2 Lk: ipsilateral mediastinal/subkarinal

N3 Lk: kontralateral mediastinal/hilär, ipsi-/kontrat. Skalenus- und supraklavikulär

pN gültig wenn > 6 Lk entfernt und untersucht wurden

M1a maligner Pleura- o. Perikarderguss, Pleurakarzinose, kontralaterale

**M1b Tumorherde
Fernmetastasen**

Tabelle 1: TNM Einteilung nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom (9)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a/b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a/b	N2	M0
	T2 a/b	N2	M0
	T3	N1/2	M0
	T4	N0/1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b

Tabelle 2: UICC Stadium (9)

1.4 Nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom

Die am häufigsten vorkommende Entität des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms ist das Adenokarzinom, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom und selteneren, nichtkleinzelligen Histologien. In diesem Kapitel wird nur auf die drei Entitäten näher eingegangen, welche im untersuchten Patientenkollektiv vorhanden waren.

1.4.1 Plattenepithelkarziom

Das Plattenepithelkarzinom der Lunge wurde in den letzten Jahren als häufigstes Bronchuskarzinom vom Adenokarzinom abgelöst. Es weist verschiedene Differenzierungsgrade von Grad I mit extrazytoplasmatischen Verhornungen bis zum niedrigdifferenzierten Grad III mit ausgedehnten Nekrosen auf. Die Tumoren liegen bevorzugt im hilusnahen Bereich der Lunge und zeigen häufig zentrale Zerfallshöhlen. (5)

1.4.2 Adenokarzinom

Das Adenokarzinom der Lunge ist mit ca 42% aller Histologien das häufigste Lungenkarzinom. Entsprechend der WHO-Klassifikation werden vor allem azinäre, papilläre, solide und schleimbildende Subtypen unterschieden. Es ist mitunter schwierig diese Tumore von Lungenmetastasen anderer Tumore abzugrenzen. Die Tumore finden sich bevorzugt an der Lungenperipherie, setzen aber rasch hiläre und mediastinale Lymphknotenmetastasen (5)

1.4.3 Sarkomatoide Karzinome

Die Sarkomatoide Karzinome gehören zu den seltenen Karzinomen der Lunge und weist hauptsächlich mesenchymale Bestandteile auf. Sie weisen eine besonders hohe Teilungsrate und daher rasches Tumorwachstum auf. Ihre Prognose ist vergleichsweise schlecht, da sie nach Resektion in sano rasch rezidivieren bzw. metastasieren und ein schlechtes Ansprechen auf Chemo- bzw. Radiotherapie zeigen. (10)

1.5 Therapiemöglichkeiten des nicht kleinzelligen Bronchuskarzinoms

Die Therapie ist abhängig vom jeweiligen Tumorstadium und wird interdisziplinär erstellt. Zu den Therapiemöglichkeiten gehören in erster Linie die Resektion sowie radio- und chemotherapeutische Verfahren, die als neo-adjuvante bzw. adjuvante Anwendungen im Rahmen kurativer Therapie, bzw. im palliativen Setting zum Einsatz kommen. In nichtresektablen Frühstadien kann die Radiotherapie vor allem in Form von Stereotaxie auch kurativ eingesetzt werden. Die besten Langzeitergebnisse werden jedoch noch immer durch Therapiemodalitäten erzielt, die eine Resektion beinhalten (11).

1.5.1 Operation

Die Resektion stellt vor allem für das nicht-kleinzellige Bronchuskarzinom die wichtigste Therapieform dar. Im Stadium I und II ist die radikale Tumorsektion mit kurativem Ansatz ist das Verfahren der Wahl. Bei jeder onkologischen Resektion an der Lunge ist zudem die mediastinale Lymphadenektomie obligat.

Folgende Verfahren werden häufig bei der Resektion von Bronchuskarzinomen angewandt (12) (13):

Extraanatomische Subsegmentale Resektion („Keilresektion“)

Der tumortragende Bereich der Lunge wird durch Ansetzen von linearen Klammernahtgeräten „keilförmig“ aus dem Lungenlappen herausgeschnitten. Das Verfahren ist daher nur bei relativ kleinen, peripher gelegenen Tumoren anwendbar. Aus onkologischer Sicht ist dieses Verfahren nicht optimal: Nach Keilresektion sind Lokoregionäre Rezidive an den Resektionsrändern sehr häufig. (13)

Anatomische Segmentresektion

Bei der Segmentresektion wird der Tumor mit dem zugehörigen Lungensegment entfernt. Eine besondere Herausforderung bei diesem Verfahren ist die Identifikation der versorgenden Strukturen der einzelnen Segmente. (13) Die anatomische Segmentresektion wird bei peripheren Karzinomen mit einem Durchmesser kleiner als 2cm, welche kein segmentüberschreitendes Wachstum aufweisen, durchgeführt. Der präoperativ eingeschätzte, mediastinale Lymphknotenstatus sollte dem NSCLC Stadium IA entsprechen. Die mediastinale Lymphadenektomie ist dennoch nach Möglichkeit durchzuführen. (14) (15)

Lobektomie

Die Lobektomie ist für Patientinnen und Patienten mit NSCLC Stadium I und einer ausreichenden kardiopulmonalen Reserve die chirurgische Therapie der Wahl. (16) Hierbei wird ein ganzer Lungenlappen samt zugehörigen Gefäßen, Bronchien und Nerven entfernt. Als Zugangsweg wird mitunter die anterolaterale Thorakotomie der „klassischen“ posterolateralen Thorakotomie vorgezogen, vermehrt wird auch die Video-assistierte Thorakoskopie, kurz VATS, zur Lobektomie eingesetzt.

Pneumonektomie

Die Pneumonektomie wird bei Bronchuskarzinomen angewandt, bei denen Infiltration zentraler bronchialer bzw. vasculärer Strukturen vorliegt, die nicht mehr durch Lobektomie bzw. Manschettenresektion in sano reseziert werden kann, bzw. bei Tumoren die zwei oder drei Lungenlappen infiltrieren. Die Pneumonektomie führt zu deutlicher postoperativer Einschränkung Lungenfunktion und ist daher mit einer signifikant höheren postoperativen Morbidität und Mortalität verbunden. (17) Besonderes Augenmerk muss dabei auf die Deckung des Bronchusstumpfes gelegt

werden: Bronchusstumpffisteln nach Pneumonektomie stellen eine dramatische Komplikation dar. (18)

Manschettenresektion (Sleeve-Resektion)

Diese Operationstechnik wird für zentral sitzende Tumore verwendet, bei welchen Infiltration in zentrale Abschnitte von Lobär- oder Hauptbronchus bzw. zentralen Abschnitten der Pulmonalarterienäste besteht. Es werden der betroffene Bronchial- bzw. Gefäßabschnitt en bloc mit dem entsprechenden Lungenlappen reseziert, und die bronchialen bzw. vasculären Strukturen durch End-End Anastomosen rekonstruiert. (19) Die Vorteile im Vergleich zur Pneumonektomie sind geringere Komplikationsraten und bessere Lebensqualität (20), Erhaltung von mehr funktionellem Parenchym (21) und die Möglichkeit einer weiteren anatomischen Resektion im Falle eines weiteren Primärtumors („second primary“) der Lunge.

1.5.2 Radio – Chemotherapie

Die Strahlentherapie ist mit kurativer Intention im Stadium I -II Indiziert, wenn eine chirurgische Intervention aufgrund des Allgemeinzustandes nicht möglich ist. Im Stadium III wird die Strahlentherapie häufig postoperativ („adjuvant“) bei histologisch nachgewiesenem mediastinalem Lymphknotenbefall eingesetzt (8). Im Palliativen Setting wird die Radiatio zur symptomatischen Therapie bei Thoraxschmerz, Hämotysen, lokalen Problemen durch Organmetastasen (i.e. L. Knochenmetastasen), Dyspnoe infolge von Bronchusobstruktion oder oberem Einflussstau verwendet.

Neben der präoperativen („neoadjuvanten“) Chemotherapie zur Tumorverkleinerung/Tumordevitalisierung vor geplanter Resektion und der postoperativen („adjuvanten“) Therapie bei mediastinalem Lymphknotenbefall kommt die Chemotherapie vor allem im palliativen Setting zum Einsatz. Ca. 30 – 40% der inoperablen Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium sprechen auf Chemotherapie an. (22) Meist kommen Kombinationen aus Carboplatin oder Cisplatin mit Vinorebin, Gemcitabine, Pacitacel, Docletaxel oder Topotepecan zum Einsatz. (7)

1.5.3 Palliative Therapie

Die Indikation zu palliativer Therapie kann beim Bronchuskarzinom unterschiedliche Gründe haben:

- Lokale Nicht-Resektabilität, weil der Tumor in Strukturen einbricht, deren Resektion nicht mit dem Leben vereinbar bzw. technisch nicht möglich wäre.
- Onkologische Inoperabilität, weil bereits Fernmetastasen vorliegen (Hirnmetastasen bilden dabei eine Ausnahme). In diesen Fällen kann durchaus anatomisch-lokale Resektabilität vorhanden sein.
- Funktionelle Inoperabilität, weil der Patient die Resektion an sich nicht überleben würde, bzw. zu wenig Lungenoberfläche übrig bliebe.

In vielen Fällen liegt eine Kombination der drei Situationen vor. Insgesamt ist davon auszugehen, dass rund 2/3 aller Patientinnen und Patienten mit Bronchuskarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mehr operabel sind.

In wenigen Fällen kann durch Radiotherapie bzw. Chemo-Radiotherapie trotzdem eine Heilung erzielt werden. Die übrigen Patientinnen und Patienten werden der palliativen Therapie zugeführt.

Palliative Therapieformen zielen einerseits auf die Beherrschung lokaler, tumorbedingter Probleme wie Stenosen oder Schmerzen ab, dienen aber auch der Reduktion bzw. Stabilisierung der Tumorload.

Folgende palliative Verfahren kommen am häufigsten zum Einsatz:

Endoskopische Lasertherapie

photodyname Therapie

Nach parenteraler Gabe eines Photosensibilisators der sich selektiv in den Tumorzellen anreichert, wird das tumortragende Areal mit Licht einer definierten Wellenlänge bestrahlt. Im Bereich der Eindringtiefe des Lichts kommt es zu photophysikalischen Prozessen: Reaktiver Singlet-Sauerstoff wird erzeugt. Er wirkt einerseits cytotoxisch auf die Tumorzellen und führt andererseits zu

einem lokalen, vasculären Shut-down. Folge ist eine selektive Nekrosebildung am Tumor. Beim Bronchuskarzinom wird die photodyname Therapie in erster Linie bei Tumorstenosen im zentralen Bronchialsystem in bronchoskopischer Technik über einen Lichtleiter appliziert. (23)

Thermische Laserdesobliteration

Auch diese Technik dient der Wiedereröffnung von Stenosen im zentralen Bronchialsystem. Dabei kommt rein thermischer Verdampfungseffekt von Lasern (meist Neodym-YAG) zum Tragen. Der Laserstrahl wird ebenfalls in bronchoskopischer Technik mittels Lichtleiter an den Tumor gebracht. (24)

Endoprothese (Stent)

Stentimplantationen – das Einsetzen von meist kunststoffüberzogenen Metallgitterröhrchen - dienen dem Offenhalten von durch Tumorgewebe befallenen Lumina. Da der Stent nicht alleine die Kraft besitzt, eine verengte Stelle zu eröffnen, muss vor dessen Implantation eine mechanische oder thermische Desobliteration vorgenommen werden. Beim Bronchuskarzinom treten Tumorstenosen am häufigsten im zentralen Bronchialsystem und sekundär auch im Oesophagus auf. Das Stenting erfolgt hier endoskopisch. Tumorstenosen in den zentralen Venensystemen werden dagegen in interventionell-radiologischer Technik implantiert. (25)

Radiofrequenzablation

Die RFA (Radiofrequenzablation) kann ebenfalls hauptsächlich zur Beseitigung von Stenosen im zentralen Bronchialsystem verwendet. Hierfür wird eine RFA-Sonde, welche an ihrem Ende zwei bipolare Ringelektroden besitzt eingeführt. Diese erzeugen durch lokale Hitzeentwicklung eine zylindrische Koagulationsnekrose und erweitern somit das Lumen. Die häufigere Anwendung der RFA dient

der Koagulation von Lungen- oder Lebermetastasen durch unter CT-Kontrolle transthoracal oder transabdominell eingebrachte Radialsonden. (26)

Embolisation

Bei dieser Methode werden Mikropartikel, Kunststoffe oder spezielle Gewebekleber über Katheter in das tumorversorgende arterielle Gefäß eingebracht, um die Blutversorgung zu drosseln und damit den Tumor zu verkleinern. Dieses Verfahren muss unter radiologischer Kontrolle stattfinden und wird auch zur Stillung von Hämoptysen infolge Arrosion von Tumorgefäßen verwendet. (27)

Radiotherapie

Externe Radiatio (Teletherapie)

Bei dieser Therapie werden mittels Linearbeschleuniger Elektronen auf ein Target beschleunigt und somit hochenergetische Strahlung erzeugt, welche dann mittels Kollimator auf den Tumor fokussiert wird. Diese Therapie wird zur Kontrolle lokaler Beschwerden infolge von Hirn- Lymphknoten- oder Knochenmetastasen verwendet. Eine Sonderform stellt die stereotaktische Radiatio (SBRT) dar, bei der kleinräumig sehr genau fokussierte, sehr hohe Einzeldosen appliziert werden (sogenannte „Radiochirurgie“) (28)

Endoluminale Radiatio (Brachytherapie)

Brachytherapie beschreibt eine Technik kleinräumiger Bestrahlung durch ein lokal eingebrachtes radioaktives Isotop. Beim Bronchuskarzinom wird dabei meist Iridium 192 verwendet, das an der Spitze einer dünnen Sonde angebracht ist. Mittels eines Katheters wird das Isotop computergesteuert durch die Tumorstenose im Bronchialsystem gezogen, und erzeugt dadurch ein zylindrisches Bestrahlungsfeld in dessen Bereich der Tumor zerstört wird. (28)

Chemotherapie

Unter palliativer Indikation wird versucht, die Belastung für die Patienten möglichst gering zu halten. Daher werden meist Monotherapien verwendet. Die Richtlinien für die palliative Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms sind in Tabelle 3 abgebildet.

Durch die Kombination mit Bevacizumab einem gegen den VEGF-Rezeptor gerichteten monoklonalen Antikörper, kann der Therapieeffekt verbessert werden, allerdings nehmen auch die Nebenwirkungen zu.

Bei den wenigen EGFR-Mutations-positiven Bronchuskarzinomen kann mittels Antikörpern oder Tyrosinkinaseinhibitoren weitere Optimierung erzielt werden. (29)

Patienten	Therapieprotokolle	Therapieziele
Patienten mit gutem Allgemeinzustand	Platinhaltige Zweierkombination ± Bevacizumab	Symptomlinderung Verbesserte Lebensqualität Verlängerte Überlebenszeit
Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand	Monotherapie	
Ältere Patienten	Monotherapie oder gut verträgliche Zweierkombination	
Patienten mit EGFR-Mutations-positiven Karzinomen	Afatinib, Erlotinib, Gefitinib	Symptomlinderung Verbesserte Lebensqualität Verlängertes progressions-freies Intervall Verlängerte Überlebenszeit*
Patienten mit ALK-positiven Karzinomen	Crizotinib**	

Tabelle 3: Palliative Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms (29)

Drainageverfahren und Punktionen

Diese Verfahren werden beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom hauptsächlich zur Drainage von malignen Pleura- und Perikardergüssen eingesetzt. Durch das Einbringen von chemischen Substanzen über das Drain (in erster Linie Talkum bzw. Doxocyclinhydrochlorid) kommt es zur Verklebung der serösen Häute und somit zum Sistieren der Ergussbildung, obwohl nach wie vor Tumorzellen vorhanden sind.

(30)

Palliative Resektion

Die Palliative Resektion kann in den Tumorstadien 3b und 4 bei folgenden Symptomen in Einzelfällen indiziert werden:

- „Vital bedrohlichen Blutungssituationen“
- „Therapieresistente Schmerzsituationen“
- „Therapieresistente“ (inkl. postinterventionelle) poststenotische schwere Infektionsproblematik (30)

In anderen, seltenen Fällen stellt sich die palliative Situation erst intraoperativ heraus (z.B. präoperativ nicht diagnostizierte, lokale Pleurakarzinose, vorhersehbare, ausgedehnte R2-Situation). Vor allem bei jungen Patienten wird in Einzelfällen dennoch der Entschluss zur Resektion gefällt.

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau der Studie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Analyse insgesamt 800 Patientinnen und Patienten die an der klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie zwischen Jänner 2005 und Dezember 2014 wegen eines Bronchuskarzinoms reseziert wurden. Aus dem Gesamtkollektiv wurden 24 Patientinnen und Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom identifiziert bei denen die Resektion unter palliativem Aspekt durchgeführt wurde. Bei diesen Patientinnen und Patienten wurden retrospektiv die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Faktoren und dem Überleben untersucht.

Für die Studie wurde das Votum der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz eingeholt (27-319 ex 14/15).

Für die Datenerhebung wurde ein Zugang zum Krankenhausinformationssystem (KIS) MEDOCS® der KAGES zur Verfügung gestellt, wodurch das Follow-Up in allen KAGES Häusern durchgeführt werden konnte.

2.2 Ziele der Studie

Ziel der Studie war die Evaluierung des Outcomes (anhand der Überlebenszeit) der Resektion von nichtkleinzelligen Bronchus Karzinomen im Palliativstadium. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen Überlebenszeit, Laborparametern (CRP, Neutrophile Granulozyten, Monozyten, Albumin), Tumorstadium, Zelltyp und onkologischen Zusatztherapien untersucht.

2.3 Methoden und Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS-Softwarepaket. Absolute und relative Häufigkeiten sowie Mittelwert und Standardabweichung wurden als deskriptive Parameter verwendet. Überlebenskurven wurden nach Kaplan und Maier berechnet. Der Zusammenhang des Überlebens mit unabhängigen nominalen und ordinalen Variablen wurde mit dem Log-Rank-Test univariat evaluiert. Cox Regessionsanalyse wurde für die Auswirkung kontinuierlicher Variablen und für multivariate Analysen des Überlebens verwendet. $P \leq 0,05$ wurde als Signifikanzniveau angenommen. Nachdem es sich um eine explorative Studien handelt, wurde keine Korrektur für multiple Vergleiche vorgenommen.

3 Resultate

3.1 Patientinnen und Patienten :

Bei allen Patientinnen und Patienten lag Stadium IV infolge einer M1-Situation vor.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen und Patienten lag bei 62 Jahren (Range: 42 – 78). 16 Patienten waren (66,7%) männlich und 8 (33,3%) weiblich, wie in Tabelle 4 dargestellt.

	N	Min (Jahre)	Max (Jahre)	μ (Jahre)	σ (Jahre)
Männer	16	43	70	60	6,4
Frauen	8	44	78	65	13,3
Gesamt	24	43	78	62	9,5

Tabelle 4: Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung

Der häufigste histologische Subtyp war das Adenokarzinom, die weitere Verteilung ist aus Tabelle 5 und in Abb. 5 ersichtlich.

Histologie	Anzahl
Adenokarzinom	16
Plattenepithelkarzinom	6
Adenosquamoses Karzinom	1
Sarkomatoides Karzinom	1

Tabelle 5: Histologie der Bronchuskarzinome

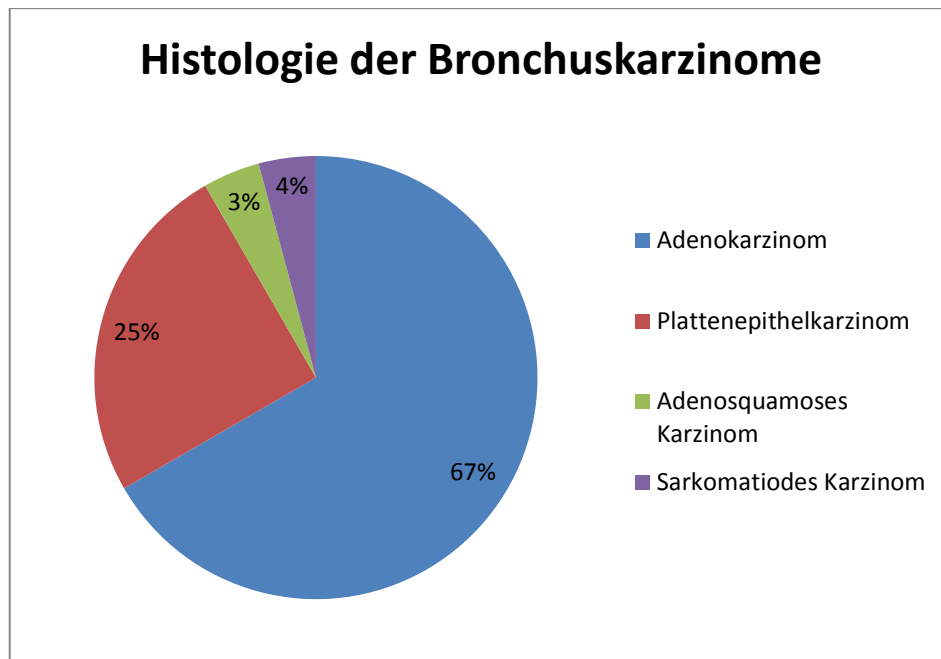


Abbildung 5: Histologie der Bronchuskarzinome

Resektionsausmaß

Bei den meisten Patienten waren ausgedehnte Resektionen erforderlich gewesen: Rund 1/3 (N=7) wurde pneumonektomiert, bei der Hälfte waren Lobektomien vorgenommen worden (N=12), wobei zum Teil broncho-angioplastische Techniken verwendet worden waren. Keilresektionen bildeten mit 5 Fällen die Ausnahme (siehe Abb. 6).

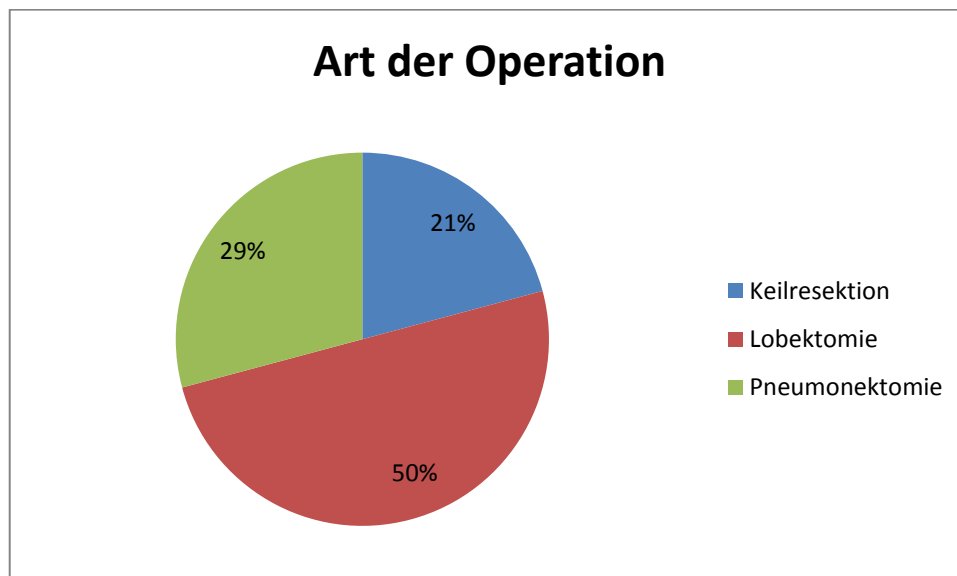


Abbildung 6: Art der Resektion

Die Indikationen für die Resektion waren konservativ nicht beherrschbare poststenotische Pneumonien bzw. Pleuraempyeme (N=6) bzw. akute, konservativ nicht beherrschbare Blutungen (N=2). Bei rund der Hälfte der Patienten (N=13) fand sich intraoperativ eine vorher nicht diagnostizierte, lokale oder generalisierte Pleurakarzinose, bei drei Patienten wurde die Resektion infolge unbeherrschbarer Schmerzzustände trotz Fernmetastasen durchgeführt.

Insgesamt lag in 13 Fällen eine R2-Situation vor.

Folgende Parameter gingen in die Analyse ein:

- Alter
- Geschlecht
- Überlebenszeit
- Grund für den palliativen Charakter des Eingriffs
- Art der Operation
- Prä- bzw. postoperative onkologische Therapie (PCT, RTX)
- TNM (definiert auf Basis des Resektats bzw. präoperativer Bildgebung)
- Histologie
- CRP
- Monozyten (absolut und relativ)
- Neutrophile Granulozyten (absolut und relativ)
- Albumin

Es wurde das postoperative Überleben in Abhängigkeit verschiedener Faktoren untersucht.

3.1 Gesamtüberleben

Von den 24 Patientinnen und Patienten verstarben 11 innerhalb des Untersuchungszeitraums. (s. Abb. 7).

Das Mittlere Überleben der Patientinnen und Patienten liegt bei 14,93 Monaten (0,877 SEM), der Median des Überlebens liegt bei 14,82 Monaten. Es besteht kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen Männern und Frauen.

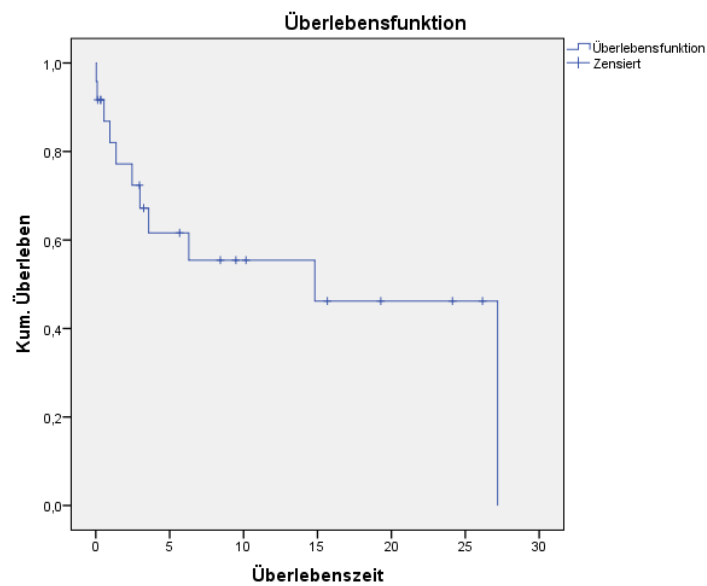


Abbildung 7: Überleben Gesamtkollektiv

3.2 Überlebensrate und TNM-Stadium

3.2.1 T-Stadium des Primärtumors

In Tabelle 6 sind die Fälle entsprechend dem T-Stadium aufgelistet. Dabei zeigt sich ein Überwiegen von T1 bzw. T2 Stadien (insgesamt 14 Fälle) gegenüber insgesamt 10 Patienten und Patientinnen mit T3 bzw. T4 Stadien.

TNM T Stadium	Gesamtzahl
T1	3
T2	11
T3	1
T4	9
Insgesamt	24

Tabelle 6: Zusammenfassung TNM nach T

Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit zunehmendem T-Stadium. Für Patienten mit T4-Stadium war die Überlebensrate mit 23 Monaten rund halb so groß wie für T2 (40,7 Monate) (siehe Abb. 8). Bezüglich der Tumorgröße und der Überlebenszeit besteht knapp kein signifikanter Zusammenhang ($P=0.051$).

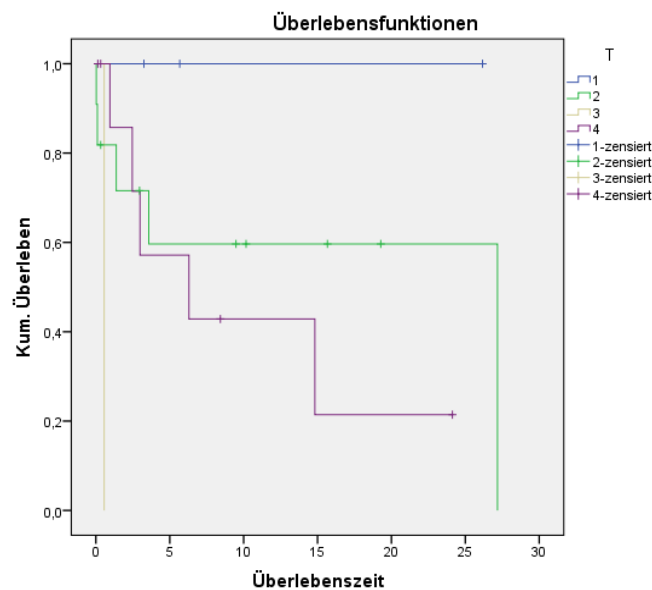


Abbildung 8: Überlebensraten nach T-Stadium

3.2.2 N-Stadium

Die Hälfte der Patientinnen und Patienten war nodal positiv (N1=3, N2=13), fünf waren nodal negativ, und in 3 Fällen war der Lymphknotenstatus nicht erhoben worden.

Wie zu erwarten, war die Überlebenszeit bei nodaler Positivität geringer als im N0-Stadium (siehe Tabelle 7. und Abb. 9).

TNM N Stadium	Mittelwert	Mittelwert	Median	Median
	Schätzung [Monate]	Standardabweichung [Monate]	Schätzung [Monate]	Standardabweichung [Monate]
N0	21,76	6,85	27,18	0
N1	1,48	0,61	0,95	0,32
N2	12,31	3,30	6,30	8,15
Insgesamt	13,22	3,11	6,30	6,76

Tabelle 7: Mittlere Überlebenszeit TNM nach N

Der Mantel-Cox Test zeigt jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen N-Stadium und Überlebenszeit (P=0.223).

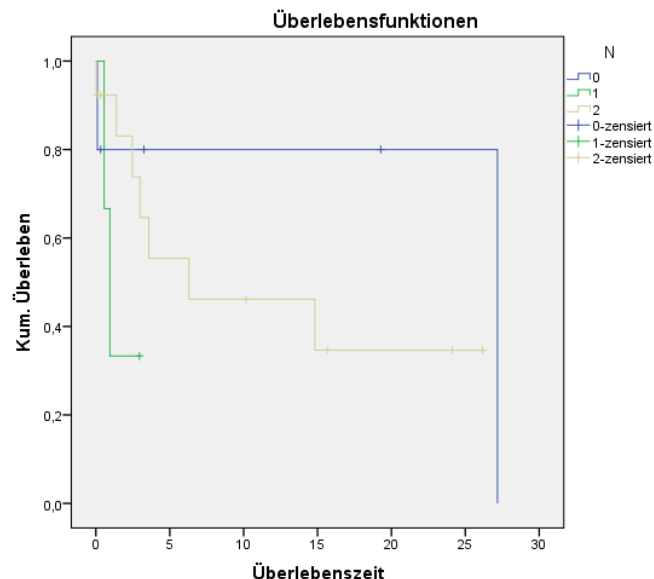


Abbildung 9: Überlebensraten TNM nach N

3.2.3 M-Stadium

Da bei allen Patienten ein M-Stadium vorlag (Pleurakarzinose und/oder Fernmetastasen) entspricht die Überlebensrate der des Gesamtkollektivs (s. Abbildung 10).

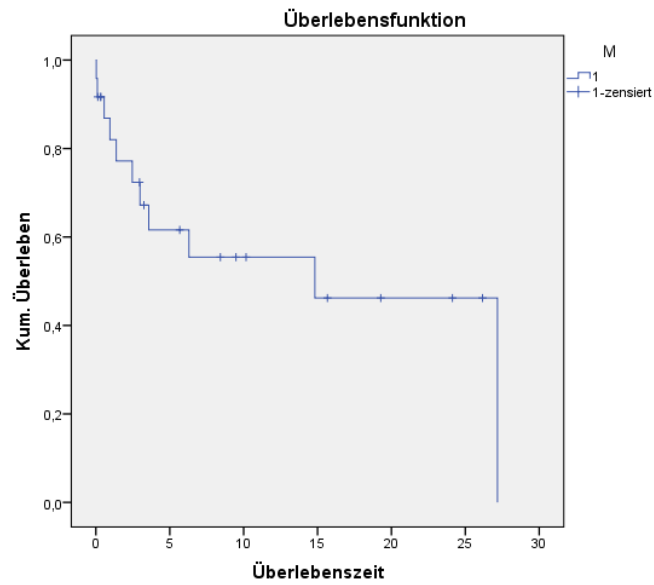


Abbildung 10: Überlebensraten TNM nach M

3.3 Überlebensrate und Histologie

Adenokarzinome stellten mit 16 Fällen die größte Gruppe, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (N=6) und zwei Karzinomen anderer Histologie. (s. Tabelle 8).

Histologie	Gesamtzahl
Adenokarzinom	16
Plattenepithelkarzinom	6
Sonstige	2
Insgesamt	24

Tabelle 8: Zusammenfassung Resektion nach Histologie

Die multivariate Analyse zeigt beim Adenokarzinom ($p=0,098$), und beim Plattenepithelkarzinom ($P=0,068$) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Histologie und der Überlebenszeit. Als einziges lässt sich hierbei feststellen, dass sich bei den sonstigen Histologien ein signifikanter Zusammenhang zur Überlebenszeit feststellen lässt ($P=0,032$). Die Mittelwerte und die Mediane der Überlebenszeiten in Bezug auf die einzelnen Histologien ist in Tabelle 9 dargestellt, die Überlebensfunktionen in Bezug auf die einzelnen Histologien in Abbildung 11.

TNM N Stadium	Mittelwert Schätzung [Monate]	Mittelwert Standard- abweichung [Monate]	Median Schätzung [Monate]	Median Standardabweichung [Monate]
Adenokarzinom	11,33	3,35	6,31	3,9
Plattenepithel- karzinom	8,90	3,06	6,54	3,89
Sonstige	6,34	3,51	1,38	-
Insgesamt	11,92	2,76	6,31	3,31

Tabelle 9: Mittlere Überlebenszeit nach Histologie

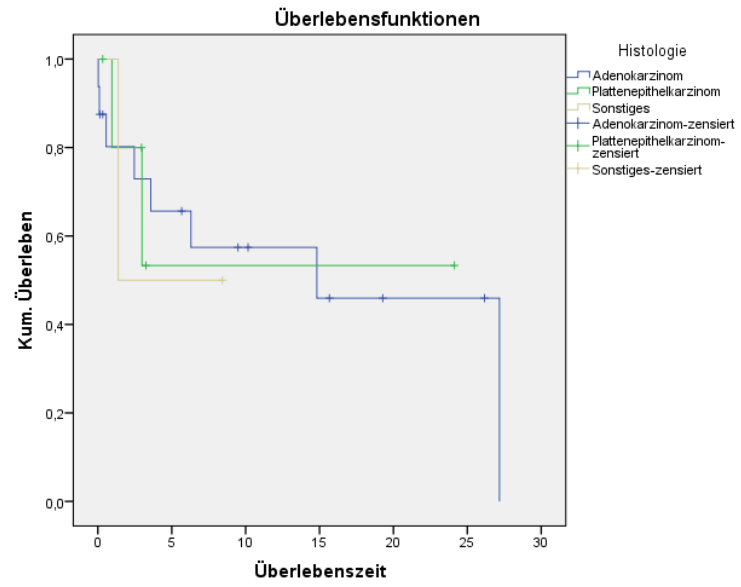


Abbildung 11: Überlebensraten nach Histologie

3.4 Überlebensrate und Pleurakarzinose

Intraoperativ entdeckte Pleurakarzinose war ein Kriterium zur Entscheidung einer palliativen Vorgehensweise. Es wurde bei 13 Patienten eine Pleurakarzinose festgestellt. Das Vorhandensein einer Pleurakarzinose als M1-Kriterium weist keinen signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit auf ($P=0,979$). Die Überlebenszeit ist in Abbildung 12 dargestellt.

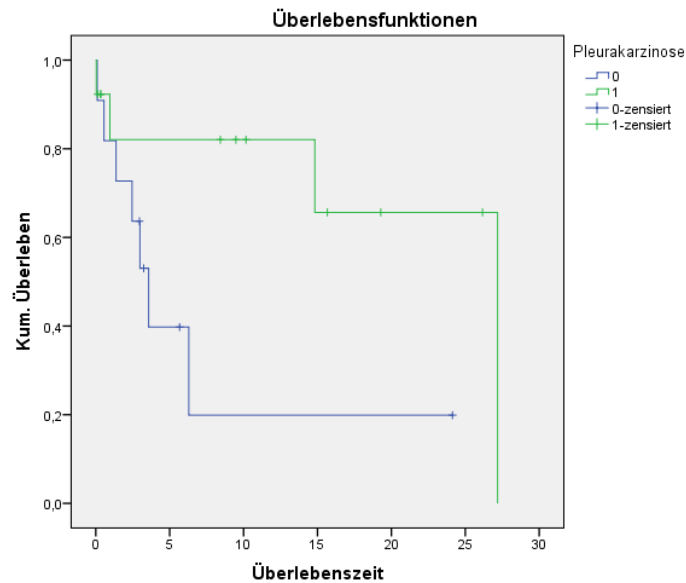


Abbildung 12: Überlebensraten bei Pleurakarzinose

3.5 Resektionsindikationen und Überleben

Die Indikation zur palliativen Resektion wurde entweder aufgrund tumorbedingter Komplikationen gestellt oder sie ergab sich sekundär, wenn intraoperativ vorher nicht bekannte Pleurakarzinose (N=13) festgestellt wurde. Im Fall einer Blutung (N=2) oder einer Sepsis (N=2) wurden die Patientinnen und Patienten im Rahmen eines Notfallseingriffs chirurgisch versorgt. Elektive Eingriffe wurden bei Patientinnen und Patienten mit unbeherrschbaren Schmerzzuständen trotz Metastasen durchgeführt (N=5) (s. Tabelle 10).

Indikation	Gesamtzahl
Blutung	2
Fernmetastasen	5
Pleurakarzinose	10
R2 Resektion	4
Empyem, Pneumonie	6

Tabelle 10: Zusammenfassung Resektion nach Problem

Die Patientinnen und Patienten bei welchen eine Pleurakarzinose intraoperativ festgestellt wurde hatten eine mittlere Überlebenszeit von 20,3 Monaten. Patientinnen und Patienten deren Resektionsindikation eine akute Blutung war hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 15,0 Monaten, im Gegensatz dazu hatten Patientinnen und Patienten deren Resektionsindikation ein hoch septisches Zustandsbild war eine mittlere Überlebenszeit von wenigen Tagen.

3.6 Resektionstyp und Überleben

Lobektomien (N=11) waren die weitaus häufigsten Resektionsformen gefolgt von Pneumonektomie (N=7) und Keilresektionen (N=5). Bei 4 Personen wurde eine erweiterte Resektion durchgeführt, da der Tumor bereits umliegende Strukturen infiltriert hatte.

Resektionsart	Mittelwert	Mittelwert	Median	Median
	Schätzung [Monate]	Standardabweichung [Monate]	Schätzung [Monate]	Standardabweichung [Monate]
Keilresektion	-	-	-	-
Lobektomie	35,63	9,49	15,78	22,74
Pneumonektomie	24,71	11,42	7,47	6,36

Tabelle 11: Überlebenszeit und Resektionstyp

Die Überlebensrate nach Pneumonektomie war mit rund 25 Monaten geringer als bei der Lobektomie. (s. Tabelle 11 und Abb. 13). Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

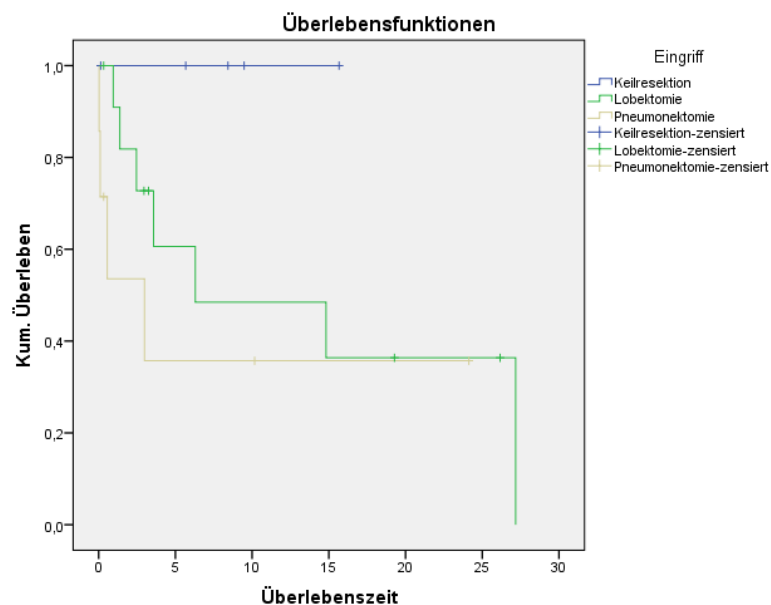


Abbildung 13: Überlebensraten nach Resektionstyp

3.1 Prä/Post Therapie

3.1.1 Präoperative Therapie

Es erhielten 7 der Patientinnen und Patienten vor der Operation eine Chemotherapie, welche teils in palliativer teils in neo-adjuvanter Indikation verabreicht worden war.

Neo-adjuvante Chemotherapie	Mittelwert Schätzung [Monate]	Mittelwert Standardabweichung [Monate]	Median Schätzung [Monate]	Median Standardabweichung [Monate]
nicht erhalten	14,06	3,60	14,82	7,57
erhalten	15,23	2,92	14,82	4,78

Tabelle 12: Mittlere Überlebenszeit nach Präoperativer Chemotherapie

Ein signifikanter Einfluss auf das Überleben durch neo-adjuvant bzw. in palliativer Intention verabreichte Chemotherapie ist in diesem Kollektiv nicht nachweisbar ($P=0,977$), siehe Abbildung 14.

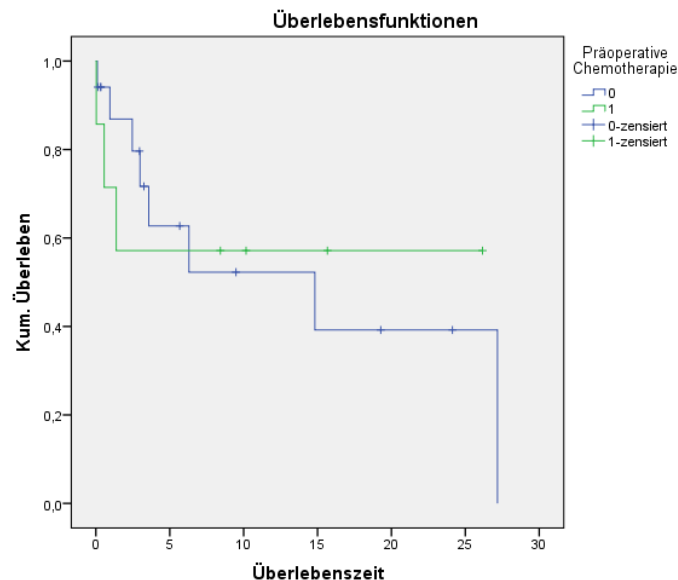


Abbildung 14: Überlebensraten nach neo-adjuvanter Chemotherapie

3.1.2 Postoperative Therapie

7 Patientinnen und Patienten erhielten eine postoperative Chemotherapie (CHT) und ein Patient eine postoperative Radiotherapie (RT). Nahezu 34% erhielten demnach eine postoperative Therapie, dabei wiederum vor allem Chemotherapie. Patienten und Patientinnen die keine postoperative Therapie erhielten, hatten eine geringere mittlere Überlebenszeit, aber keinen signifikanten Überlebenszeitgewinn ($P=0,434$). Allerdings fallen auch all jene Fälle in diese Gruppe, die bereits perioperativ verstarben, und daher gar keine Therapie mehr bekommen hätten können. (s. Tabelle 13 und Abb. 15)

Postoperative Therapie	Mittelwert Schätzung [Monate]	Mittelwert Standard-abweichung [Monate]	Median Schätzung [Monate]	Median Standardabweichung [Monate]
CHT	19,71	4,94	27,18	0
Keine CHT	11,93	2,98	3,57	-

Tabelle 13: Mittlere Überlebenszeit nach postoperativer adjuvanter Therapie

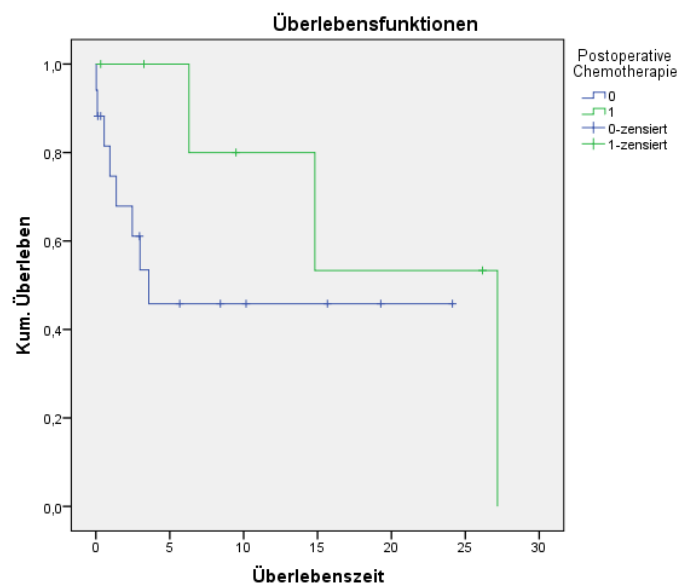


Abbildung 15: Überlebensraten nach postoperativer Chemotherapie

3.2 Notfallresektionen

Notfallresektionen (N=3) wurden bei tumorassozierten Blutungen und bei konservativ nicht beherrschbarer, tumorassoziierter Sepsis durchgeführt. In beiden Sepsisfällen (poststenotische Abscedierung bzw. Pleuraempyem) musste pneumonektomiert werden. Diese Patientin bzw. der Patient verstarben innerhalb von einem bis drei Tagen auf der Intensivstation.

Ein weiterer Patient wurde wegen einer akuten Blutung aus dem Tumor notfallsmäßig lobektomiert. Er verstarb 4 Monate postoperativ.

3.3 CRP, Albumin, Neutrophile Granulozyten und Monozyten

Die Werte für CRP, Albumin, Neutrophile Granulozyten und Monozyten zum Operationszeitpunkt wurden evaluiert.

Laborparameter	P Wert
CRP	0,002
Albumin	0,001
Neutrophile Granulozyten absolut	0,005
Monozyten absolut	0,006

Tabelle 14: P-Werte der Laborwerte

Es ist aus Tabelle 14 ersichtlich, dass CRP, Neutrophile Granulozyten und Monozyten und Albumin prognostische signifikante Parameter für die Überlebenszeit darstellen. Bei Erhöhung von CRP, Neutrophilen und Monozyten über bzw. erniedrigtem Albumin unter den Normwert war die Prognose gegenüber Patienten/Patientinnen mit jeweils normalem Wert signifikant besser

5 Diskussion

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit war, ob eine primär intendierte oder sekundär als solche erkannte, palliative Resektion eines nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinoms einen Benefit oder eine unnötige, weitere Belastung für Patientinnen und Patienten darstellt.

In den meisten Fällen wurde erst während der intraoperativ auf eine palliative Vorgehensweise übergegangen, als erkannt wurde, dass eine Pleurakarzinose bzw. anderweitige Metastasen vorhanden waren, bzw. dass keine Resektion in Sano durchgeführt werden konnte. Das untersuchte Patientenkollektiv ist mit 24 Patientinnen und Patienten klein. Der Vergleich mit anderen Studien ist mangels Vergleichskollektiven erschwert.

Kein Patient und keine Patientin überlebten länger als 30 Monate. Generell hatte keiner der T bzw. N-Faktoren bei den palliativen Patienten, die sich durchwegs im M1-Stadium befanden einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Die Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit der Tumorgröße zeigt, dass das Überleben tendenziell mit der Tumorgröße abnimmt: Bei T2-Tumoren beträgt das mittlere Überleben 40,7 Monate, wobei es bei 5 Patienten/Patientinnen zu keinem Eintritt des Ereignisses im Beobachtungszeitraum kam. Bei T4-Tumoren lag das mittlere Überleben dagegen bei 23,1 Monaten und der Median bei 7,4 Monaten. Der Log-rank-Test zeigte jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede. Takenaka et al beschrieb bei Resektion von Bronchuskarzinom im fortgeschrittenen Stadium als „first line therapy“ ebenfalls das T-Stadium als prognostisch relevant (Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium T2 bei 63,1% und im Stadium T4 bei 33.1%). (31)

Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenstatus N0 weisen numerisch eine etwas bessere Prognose auf als jene mit N1 und N2 (Log-rank-Test $p=0.223$; nicht signifikant). Auch Kawano et al. , die die Resultate von Resektionen an Bronchuskarzinomen im Stadium IV untersuchten, fanden bei nodal positiven Patienten schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeiten als bei nodal negativen (5

– Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 31.5% bei N0 und 15.4% bei N1/2) (32). Insgesamt relativiert sich offenbar der prognostische Einfluss von T- und N, wenn – wie beim untersuchten Kollektiv – eine M1-Situation vorliegt.

Auch die Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit der Histologie zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Adenokarzinom mit einer mittleren Überlebenszeit von 15,2 Monaten (Median 14,8 Monate) eine und dem Plattenepithelkarzinom mit einer mittleren Überlebenszeit von 13,9 Monaten. Ein Patient mit einem sarkomatoiden Karzinom überlebte angesichts des hochgradig aggressiven Tumors nur 1,4 Monate.

Lagen als Ursache für den palliativen Charakter der Intervention lediglich eine lokale Pleurakarzinose bzw. Organmetastasen vor, war die Prognose nach Resektion besser, als wenn die Resektion wegen eines septischen Zustandsbilds erfolgte.

Nach einer palliativen Lobektomie (35,6 Monate) war die mittlere Überlebenszeit um 10,9 Monate länger als nach palliativer Pneumonektomie (24,71 Monate). Dies steht im Konnex mit dem geringeren T- bzw. N- Stadium von lobektomierten gegenüber pneumonektomierten Patienten und Patientinnen. Trotzdem bestand kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Auch die Durchführung oder Nicht- Durchführung preoperativer onkologischer Therapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($P=0,977$).

Patienten und Patientinnen die eine postoperative Chemo- oder Radiotherapie erhielten hatten ebenfalls keine Überlebensvorteil gegenüber den Nicht-Therapierten ($p=0,434$). Dies muss unter dem Gesichtspunkt betrachtet werden, dass der Zustand vieler Patienten nach der Resektion eine Postoperative Therapie nicht zulässt (z.B. Septisches Zustandsbild, schlechter Allgemeinzustand).

In drei Fällen waren Notfallsresektionen unter palliativer Intention erfolgt. Die Resultate waren durchwegs schlecht, kein Patient lebte länger als 4 Monate. Die beiden Patienten mit Sepsis als Resektionsindikation verstarben perioperativ. Es ist zu diskutieren, ob in derartigen Situationen weitere konservative

Therapieversuche bzw. best supportive care nicht sinnvoller sind, als große palliative Resektionen.

Die Analyse der Überlebenszeit nach CRP, Albumin, Neutrophile Granulozyten und Monozyten zeigte, dass erhöhtes CRP, erhöhte neutrophile Granulozyten und erhöhte Monozyten sowie erniedrigtes Albumin signifikant mit verringerter Überlebenswahrscheinlichkeit korrelieren.

Conclusio:

Eine Operation im palliativen Stadium ist allenfalls bei akuten, anderweitig nicht beherrschbaren Blutungen bei ansonsten gutem AZ indiziert. Falls das voraussichtliche Resektionsausmaß einer Pneumonektomie entspricht, bzw. wenn ein schwer septisches Zustandsbild die Resektionsindikation darstellt, sollte nach Möglichkeit von einer palliativen Resektion a priori Abstand genommen werden. CRP, Albumin, neutrophile Granulozyten und Monozyten stellen valide Parameter für die Prognose palliativer Resektionen beim Bronchuskarzinom dar.

6 Literaturverzeichnis

1. CR. U. Lung cancer incidence statistics <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/lung/incidence/uk-lung-cancer-incidence-statistics>; 2015.
2. Tillmann. Anatomie: Springer; 2010. p.416-420
3. Friedrich Anderhuber FPJS,AW. Waldeyer - Anatomie des Menschen: De Gruyter Studium; 2012 443p.
4. Gray H. Anatomy of the Human Body. 20th ed. Philadelphia - New York; 1918. Fig. 490
5. Böcker W DHHPMHHHHGKH. Pathologie: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012.p.609
6. Chirurgie. 2nd ed.: Duale Reihe; 2002. p.1042
7. H. Renz-Polster SKJB. Basislehrbuch Innere Medizin: Elsevier; 2004. p.452
8. Piper. Innere Medizin Heidelberg: Springer; 2007. p.220
9. Preiß PDmJ. onkologie 2015. [Online].; 2015 [cited 2015 10 3. Available from: http://www.onkologie2015.de/solidetumoren/atemwege/lunge_klassifikation.htm.
10. Nicolas Venissac DPSLFB. Sarcomatoid lung cancer (spindle/giant cells): An aggressive disease? General Thoracic Surgery. 2007.
11. Herold G. INNERE MEDIZIN 2014 Herold G, editor.; 2014. p.404-410
12. Surgery ToLC.
<http://lungcancer.about.com/od/treatmentoflungcancer/a/surgerytypes.htm> [Internet]; 2015.
13. J. L. Thoraxchirurgische Standardeingriffe zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre Onkologie. 2012 August.
14. Schuchert MJ eBLJea. Parenchymal-sparing resections:why, when and how. Thoracic Surgery Clinics. 2008: p. 93-105.
15. Stiles BM AN. Segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in patients with good pulmonary function. Second Edition ed. Ferguson MK, editor. London: Springer; 2011.
16. Ginsberg RJ RL. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 1995.
17. Alain Bernard CDMSADLMVFTGDJPCP. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2001 Juni.
18. Fumihiko Shojia *TYNMYMTYMOaYM. Pericardial fat pad tissue produces angiogenic factors for healing the bronchial stump. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2011.
19. Krajc T MBMM. Bronchoplastische und angioplastische Resektionen als parenchymsparende Eingriffe bei NSCLC. Interdisziplinäre Onkologie. 2013; 5(22-29).
20. Spiguel L FM. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer patients with good pulmonary function. In MK F. Difficult Decisions in Thoracic Surgery. London: Springer; 2006.
21. Khargi K DVVMea. Lung function and perfusion after bronchial and pulmonary arterial sleeve resection. European Journal Cardio-Thoracic Surgery. 1996 Oct.
22. Einhorn LH. First-Line Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Is There a

- Superior Regimen Based on Histology. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 July.
23. Charles B Simone JSFEGea. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2012 Feb.: p. 63-75.
 24. Vogt-Moykopf HDBI. *Möglichkeiten und Grenzen der endoskopischen Therapie beim Bronchialkarzinoms Berlin-Heidelberg*: Springer-Verlag; 1991.
 25. G.E. Wilson MJWCRH. Treatment of large airway obstruction in lung cancer using expandable metal stents inserted under direct vision via the fiberoptic bronchoscope. *The BMJ - Thorax*. 1996 Mar. : p. 248 - 252.
 26. Lukas Hechelhammer RP. Perkutane Radiofrequenzablation bei Leber,-Nieren- und Lungentumoren. *Schweiz Med Forum*. 2008: p. 710-712.
 27. David R. Sopko TPS. Bronchial Artery Embolization for Hemoptysis. *Seminars in Interventional Radiology*. 2011 Mar. : p. 48-62.
 28. Paul Martin Putora RHLP. Palliative Radiotherapie beim NSCLC. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie*. 2012 Jänner.
 29. Pirker R. Bronchuskarzinom. *Österreichische Ärzte Zeitung*. 2015 Juni.
 30. F. T. Thoraxchirurgische Eingriffe in palliativer Intention. *Interdisziplinäre Onkologie*. 2013: p. 58-60.
 31. T T, M K, Y S, S T. Outcome of surgical resection as a first line therapy in T3 non-small cell lung cancer patients. *World Journal of Surgery*. 2013.
 32. D K, S T, M K, S T, E M, Y. N. Surgical treatment of stage IV non-small cell lung cancer. *Interactive Cardiovascular & Thoracic Surgery*. 2012.

