

**Diplomarbeit**

**CRP, Albumin, Vitamin D und  
Monocyten/Lymphocytenratio als Verlaufsindikator  
bei pulmonaler Metastasektomie**

eingereicht von  
**Benedikt Breul**

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Klinische Abteilung Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Freyja-Maria Smolle-Jüttner  
Dr. med. univ. Paul Swatek**

Graz, am 05.02.2017

## *Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 05.02.2017*

*Benedikt Breul eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Zunächst gilt mein Dank meinen beiden Betreuern Frau Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Freyja-Maria Smolle-Jüttner und Herrn Dr. med. univ. Paul Swatek für ihre hervorragende fachliche Unterstützung.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Josef Smolle danke ich für die rasche und kompetente statistische Auswertung, ohne die diese Diplomarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich in allen Lebenslagen stets unterstützt hat.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Der Stellenwert der pulmonalen Metastasektomie ist noch nicht ganz geklärt. Bisher wurden diesbezüglich keine prospektiven Studien veröffentlicht. Es scheinen jedoch manche Personen von einer pulmonalen Metastasektomie mehr zu profitieren als andere. Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den prognostischen Einfluss von Laborparametern im Hinblick auf Gesamt- und rezidivfreies Überleben bei Personen mit pulmonalen Metastasen zu analysieren. Das Kollektiv wurde auf Personen mit status post pulmonaler Metastasektomie bei Nierenzell- oder Kolorektalkarzinom als Primum eingeschränkt.

**Material und Methoden:** Für diese Untersuchung wurden die Daten von 101 Patienten und Patientinnen ausgewertet, die zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2015 auf Grund einer pulmonalen Metastasektomie an der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie der Medizinischen Universität Graz in Behandlung waren. Die Hauptzielgrößen CRP, Albumin, Vitamin D<sub>3</sub> und Monozyten/Lymphozytenratio und weitere zum Zeitpunkt der Operation erhobene Parameter wurden mittels Kaplan-Meier Analyse und Chi-Quadrat Test auf ihre Korrelation zum rezidivfreien und Gesamtüberleben untersucht.

**Ergebnisse:** Die durchschnittliche Überlebenszeit des Patientenkollektivs lag bei 87 Monaten, die mediane Überlebenszeit betrug 102 Monate. Die rezidivfreie Überlebenszeit lag im Durchschnitt bei 39 Monaten. Ein Vitamin D<sub>3</sub> Wert unterhalb des Medians war mit signifikant längerer Überlebenszeit verbunden. Auch das Fehlen einer Thrombozytopenie führte zu signifikant längerem rezidivfreien bzw. Gesamtüberleben. Die Anzahl der Metastasen und die Art des Primärtumors korrelierten dagegen nur mit der rezidivfreien Überlebenszeit. Alle anderen untersuchten Parameter hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose.

**Diskussion:** Nach einer pulmonalen Metastasektomie hatten Thrombozytenzahl, die Art des Primärtumors, die Anzahl der Metastasen und der Vitamin D<sub>3</sub> Spiegel prognostische Aussagekraft für den weiteren Verlauf. Analysen in größeren Kollektiven sind erforderlich, um den definitiven Wert dieser Parameter als Verlaufsindikatoren festzustellen.

## Abstract

**Introduction:** The role of surgical resection of pulmonary metastases is not definitively clear. Whereas it seems that some subgroups of patients will benefit from this operation while others do not, prospective clinical trials have not been published. The aim of this study was to analyse the prognostic impact of certain laboratory parameters on prognosis. Patients with renal cell and colo-rectal cancer who underwent surgical resection of lung metastases were included into this study.

**Material and methods:** For this retrospective study the records of 101 patients who underwent pulmonary metastasectomy at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery in Graz between January 2005 and December 2015 were analysed. The prognostic impact of the following parameters was studied by Kaplan-Meier estimates and Chi square test: CRP, albumin, vitamin D<sub>3</sub> and the ratio of monocytes to lymphocytes.

**Results:** The mean survival of this group of patient was 87,4 months with a median of 102 months. Progression free survival was 39,8 months. It could be shown, that a vitamin D<sub>3</sub> value below the median resulted in a significantly better survival.

The absence of thrombocytopenia led to a significantly longer progression free and overall survival. However, the number of metastases and the type of the primary tumor correlated only with progression free survival. All other parameters had no significant effect of the prognosis.

**Discussion:** After pulmonary metastasectomy, the number of thrombocytes, the type of the primary tumor, the number of metastases and the vitamin D<sub>3</sub> level had a prognostic significance for the further course. Studies with larger numbers of patients are mandatory to determine the definite value of these parameters as prognosticators.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN .....</b>	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>IV</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>V</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>VII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>X</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Anatomie der Lunge .....</b>	<b>11</b>
1.1.1 Lungenlappen .....	12
1.1.2 Bronchialbaum und Lungensegmente .....	12
1.1.3 Gefäßsysteme .....	14
1.1.4 Lymphsystem.....	15
<b>1.2 Spezifika der im Kollektiv untersuchten Primärtumore .....</b>	<b>16</b>
1.2.1 Nierenzellkarzinom .....	16
1.2.2 Kolorektalkarzinom .....	17
<b>1.3 Lungenmetastasen .....</b>	<b>18</b>
1.3.1 Pathogenese von Lungenmetastasen .....	18
1.3.2 Diagnostik von Lungenmetastasen.....	20
1.3.3 Therapie von Lungenmetastasen .....	22
<b>1.4 Prognosefaktoren .....</b>	<b>25</b>
1.4.1 Radikalität .....	25
1.4.2 Lymphknotenstatus.....	26
1.4.3 Krankheitsfreies Intervall .....	27
1.4.4 Anzahl und Lokalisation der Metastasen .....	27
<b>1.5 Laborwerte .....</b>	<b>27</b>
1.5.1 C-reaktives Protein .....	27
1.5.2 Albumin.....	28
1.5.3 Vitamin D <sub>3</sub> .....	28
1.5.4 Monozyten/Lymphozytenratio.....	29
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>31</b>
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv.....</b>	<b>33</b>
3.1.1 Alter .....	33

3.1.2	Body-mass-index .....	34
3.1.3	ASA-Score .....	34
3.1.4	Raucher .....	35
<b>3.2</b>	<b>Tumorspezifische Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
3.2.1	Krankheitsfreies Intervall .....	35
3.2.2	Anzahl der Metastasen .....	36
3.2.3	Lokalisation der Metastasen .....	36
3.2.4	Resektionstechniken.....	37
3.2.5	Radikalität .....	38
3.2.6	Lymphknotenstatus.....	39
3.2.7	Systemische Therapie .....	39
<b>3.3</b>	<b>Laborwerte Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
3.3.1	C-reaktives Protein (CRP) .....	40
3.3.2	Albumin.....	40
3.3.3	Vitamin D <sub>3</sub> .....	40
3.3.4	Monozyten/Lymphozytenratio.....	40
3.3.5	Weitere Laborparameter.....	41
<b>3.4</b>	<b>Korrelationen.....</b>	<b>41</b>
<b>3.5</b>	<b>Gesamt- und rezidivfreie Überleben Gesamtkollektiv .....</b>	<b>42</b>
<b>3.6</b>	<b>Rezidivfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben in Abhängigkeit untersuchter Parameter.....</b>	<b>42</b>
3.6.1	C-reaktives Protein .....	42
3.6.2	Albumin.....	44
3.6.3	Vitamin D <sub>3</sub> .....	47
3.6.4	Monozyten/Lymphozytenratio.....	51
3.6.5	Thrombozyten.....	53
3.6.6	Primärtumor .....	55
3.6.7	Anzahl der Metastasen .....	57
3.6.8	Geschlecht.....	59
3.6.9	Alter .....	61
3.6.10	Body-Mass-Index.....	63
<b>3.7</b>	<b>Zusammenfassung der Signifikanz.....</b>	<b>67</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>68</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>73</b>

## Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ASA	Schema der „American Society of Anesthesiologists“ zur Risikoklassifizierung von Patienten und Patientinnen
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	Circa
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DFI	disease free interval
Hb	Hämoglobin
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktat-Dehydrogenase
mm	Millimeter
n.a.	not available (nicht verfügbar)
n.s.	nicht signifikant
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progress free survival (progressionsfreie Überleben)
PY	Packyears
R.	Ramus
Rr.	Rami
SD	Standardabweichung
V.	Vena
Vv.	Venae
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lungensegmente .....	13
Abbildung 2: Metastatische Kaskade .....	19
Abbildung 3: Vergleich Röntgen und CT bei Lungenmetastasen .....	21
Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Operationstechniken.....	23
Abbildung 5: VATS bei einer Lungenmetastase im rechten Oberlappen .....	24
Abbildung 6: Prognose nach pulmonaler Metastasektomie .....	25
Abbildung 7: Überleben nach pulmonaler Metastasektomie bei Nierenzellkarzinom in Abhängigkeit von der Radikalität.....	26
Abbildung 8: Geschlechtsverteilung .....	33
Abbildung 9: Verteilung der ASA-Risikoklassifikation .....	34
Abbildung 10: Verteilung der Primärtumore .....	35
Abbildung 11: Anzahl der Metastasen .....	36
Abbildung 12: Lokalisation der Metastasen .....	37
Abbildung 13: Verteilung der Resektionstechniken.....	38
Abbildung 14: Lymphknotenstatus .....	39
Abbildung 15: PFS in Abhängigkeit vom CRP .....	43
Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom CRP.....	44
Abbildung 17: PFS in Abhängigkeit von Albumin .....	45
Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hypalbuminämie .....	46
Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Albumin unterhalb des Median .....	47
Abbildung 20: PFS in Abhängigkeit von Hypovitaminose D <sub>3</sub> .....	48
Abbildung 21: PFS in Abhängigkeit von Vitamin D <sub>3</sub> über Median .....	49
Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hypovitaminose D <sub>3</sub> .....	50
Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Vitamin D <sub>3</sub> Median.....	51
Abbildung 24: PFS in Abhängigkeit von Monozyten/Lymphozytenratio .....	52
Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Monozyten/Lymphozytenratio .....	53
Abbildung 26: PFS bei Thrombozytopenie.....	54
Abbildung 27: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Thrombozyten .....	55
Abbildung 28: PFS in Abhängigkeit vom Primärtumor .....	56
Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Primärtumor .....	57

Abbildung 30: PFS in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl .....	58
Abbildung 31: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl .....	59
Abbildung 32: PFS in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	60
Abbildung 33: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	61
Abbildung 34: PFS in Abhängigkeit vom Alter .....	62
Abbildung 35: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter .....	63
Abbildung 36: PFS in Abhängigkeit vom Untergewicht .....	64
Abbildung 37: PFS in Abhängigkeit vom Übergewicht .....	65
Abbildung 38: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Übergewicht .....	66

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Weitere Laborparameter.....	41
Tabelle 2: Korrelationen .....	41
Tabelle 3: Zusammenfassung der Signifikanzen .....	67

# 1 Einleitung

Die Indikation zur pulmonalen Metastasektomie wird zunehmend großzügiger gestellt. Trotz der Kenntnis von Prognosefaktoren wie Anzahl und Lateralität der Metastasen, Tumortyp und Zeitabstand zur Therapie des Primärtumors ist der Verlauf nach einer Metastasektomie nach wie vor schwer abzuschätzen.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen möglichen prognostischen Einfluss von zum Zeitpunkt der Resektion erhobenen Laborparametern auf das Gesamt- bzw. rezidivfreie Überleben von Patienten und Patientinnen nach einer pulmonalen Metastasektomie zu untersuchen. Das Kollektiv wurde auf Nierenzell- bzw. Kolorektalkarzinom als Primum limitiert.

## 1.1 Anatomie der Lunge

Die Lunge befindet sich in der Cavitas thoracis beidseits des Mediastinums. Sie besteht aus zwei Lungenflügeln. Die konvexe Lungenspitze (Apex pulmonis) liegt unverschieblich in der Cupula pleurae und reicht bis ca. 2 bis 3 cm über die Clavicula. Die Lungenbasis ist konkav geformt und sitzt mit der Facies diaphragmaticus dem Zwerchfell auf. Die konvexe Facies costalis geht ventral mit der Margo anterior und dorsal mit einem stumpfen Rand in die Facies medialis über. An dieser treten über die Radix pulmonis Gefäße, Nerven und die Bronchien von dem Mediastinum in die Lunge ein (1,2).

Direkt der Lunge liegt die Pleura visceralis auf. Diese gibt der Lunge eine glänzende und glatte Oberfläche. Am Lungenhilus geht diese in die Pleura parietalis über. Diese kleidet die Brusthöhle aus. Zwischen diesen beiden Pleurablättern liegt die Pleurahöhle (2).

Das Gewicht der Lunge eines Erwachsenen beträgt im blutleeren Zustand ca. 500 Gramm. Bei maximaler Expiration hat die Lunge ein Volumen von 2 bis 3 Liter und bei maximaler Inspiration 6 bis 8 Liter (2).

### **1.1.1 Lungenlappen**

Die Lungenflügel unterteilen sich jeweils in Lappen. Der rechte Lungenflügel besitzt 3 Lappen: Ober-, Mittel- und Unterlappen. Der linke Lungenflügel 2 Lappen: Ober- und Unterlappen. Diese Lappen werden von Verschiebespalten (Fissurae interlobaris) von einander getrennt.

Die Fissura obliqua trennt jeweils den Ober- und Unterlappen. Sie beginnt auf der Höhe des 3. Brustwirbeldorns und verläuft bogenförmig von dorsokranial nach venterokaudal schräg über die Facies costalis und die Facies medialis. An der Knorpelknochengrenze der 6. Rippe erreicht sie den unteren Lungenrand.

Die Fissura horizontalis verläuft parallel zur 4. Rippe und trennt am rechten Lungenflügel den Ober- von dem Mittellappen ab (1,2).

### **1.1.2 Bronchialbaum und Lungensegmente**

Die Lungensegmente werden von dem Bronchialbaum gebildet. Die Trachea teilt sich auf Höhe des 4. Brustwirbelkörpers (Bifurcation trachea) in die beiden Hauptbronchien (Bronchus principalis) auf. Der rechte Hauptbronchus ist steiler und kürzer als der linke. Auf der rechten Seite unterteilt sich der Hauptbronchus in den Bronchus lobaris superior, medius und inferior. Auf der linken Seite in den Bronchus lobaris superior und inferior (1).

In den weiteren Verzweigungen teilen sich die Lappenbronchien zu den Segmentbronchien auf. Die Lungensegmente sind keilförmige Lungengebiete, die mit der Spitze zum Lungenhilus zeigen. Diese Segmente werden von Bindegewebssepten getrennt, in denen Venen verlaufen. Sowohl der rechte als auch der linke Lungenlappen besitzen jeweils 10 Segmente. Auf der linken Seite kommt es jedoch häufiger vor, dass das Segmentum basale mediale (Segment Nummer 7) nicht ausgeprägt ist und somit nur 9 Segmente vorhanden sind (1).

Nachdem der rechte Hauptbronchus in den Lungenhilus eintritt, gibt dieser den Bronchus lobaris superior dexter ab. Dieser teilt sich anschließend in den Bronchus segmentalis apicalis, posterior und anterior. Der Hauptbronchus verläuft

weiter nach dorsokaudal bis er die Lungenbasis erreicht. Nach ventral gibt er den Bronchus lobaris medius dexter ab. Dieser unterteilt sich in den Bronchus segmentalis lateralis und medialis. Der Bronchus lobaris inferior dexter verläuft im Zentrum des Unterlappens und teilt sich in den Bronchus segmentalis apicalis, basalis medialis, basalis anterior, basalis lateralis und basalis posterior auf (1).

Auf der linken Seite teilt sich der Bronchus lobaris superior sinister in einen oberen und einen unteren Ast. Aus dem oberen Ast entspringen drei Segmentbronchien: der Bronchus segmentalis apicoposterior (Versorgt zwei Segmente) und der Bronchus segmentalis anterior. Der untere Ast spaltet sich in den Bronchus lingularis superior und inferior auf. Der Bronchus lobaris inferior sinister teilt sich in der Regel in vier Segmentbronchien: der Bronchus segmentalis apicalis, basalis anterior, basalis lateralis und basalis posterior (1).

Diese Bronchien teilen sich weiter auf, bis der Durchmesser weniger als 1 mm beträgt. Sie besitzen dann keine Knorpel­einlagerungen mehr und werden Bronchioli terminalis genannt. Diese teilen sich wiederum weiter in die Bronchioli respiratorii und die Ductuli alveolares auf. Diese bestehen aus den Alveolen, in denen der Gasaustausch erfolgt. Die Lunge besitzt ca. 400 – 500 Millionen Alveolen (1,2).

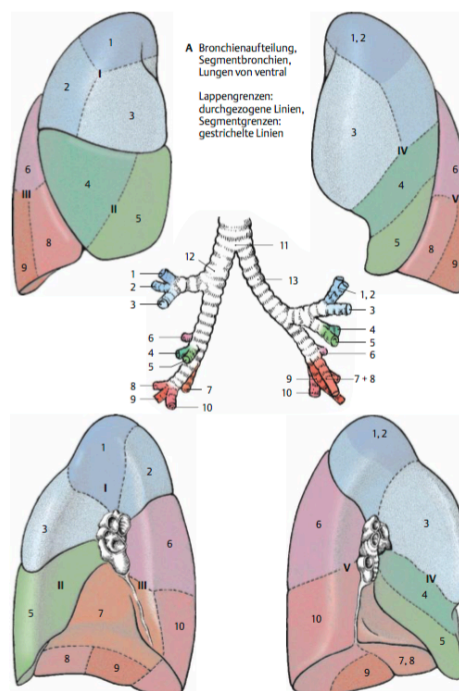


Abbildung 1: Lungensegmente (3)

### **1.1.3 Gefäßsysteme**

Die Lunge besitzt zwei verschiedene Gefäßsysteme. Zum einen die Vasa publica, die das Blut für den Gasaustausch transportieren zum anderen die Vasa privata, die für die Versorgung der Lunge zuständig sind.

#### **1.1.3.1 Vasa publica**

Die Vasa publica bilden den Lungenkreislauf. Vom rechten Ventrikel des Herzens gelangt über den Truncus pulmonalis sauerstoffarmes Blut in die beiden Lungenarterien (A. pulmonalis dextra und sinistra). Diese teilen sich in Lappenarterien auf, die wiederum Segmentarterien abgeben. Diese Segmentarterien verlaufen zusammen mit den Bronchien zu den Lungensegmenten. Die Segmentarterien haben eine charakteristische Lage zu den dazugehörigen Bronchien. Die aufsteigenden Arterien liegen medial, die horizontalen cranial und die absteigenden lateral der Bronchien. Die Arterien verzweigen sich immer weiter bis zum Kapillargebiet, das die Alveolen umgibt. Dort erfolgt der Gasaustausch (1).

Aus den Kapillaren fließt das nun sauerstoffreiche Blut über Venen zum linken Vorhof. Die Vv. pulmonalis superior dextra und sinistra führen das Blut aus dem Ober- und Mittellappen, die Vv. pulmonalis inferior dextra und sinistra das Blut aus dem Unterlappen zum Herzen (1).

#### **1.1.3.2 Vasa privata**

Die Vasa privata sind für die Versorgung der Lunge, der Bronchien, der großen Gefäße, der Lymphknoten und einem Teil der Pleura visceralis verantwortlich. Für die linke Lunge entspringen die Rr. bronchiales aus der Brustorta und für die rechte Lunge aus der 3. oder 4. Interkostalarterien (1).

Im Kapillarbett der Bronchioli respiratorii gibt es Anastomosen zu den Pulmonalarterien. Unter physiologischen Bedingungen sind diese verschlossen. Kommt es zu einer Unterbrechung des Blutflusses in einem der Gefäßsysteme, öffnen sich diese Anastomosen (1).

Die Vv. bronchiales aus den peripheren Lungengebieten enden in den Lungenvenen, die zentralen in die V. azygos oder hemiazygos (1).

#### **1.1.4 Lymphsystem**

Die Lunge besitzt zwei verschieden Lymphsysteme. Direkt um die Alveolen liegen keine Lymphkapillaren, da diese den Gasaustausch behindern würden.

Zum einen gibt es das pulmonale (peribronchiale) Lymphsystem. Die dazugehörigen Lymphgefäße beginnen im peribronchiolären Bindegewebe und folgen den Aa. pulmonales. Die regionalen Lymphknoten befinden sich jeweils an den Gabelungen der Segmentbronchien (Nodi lymphoidei intrapulmonalis) bzw. der Lappenbronchien (Nodi lymphoidei bronchopulmonales). Diese werden klinisch als Hiluslymphknoten bezeichnet. Zudem liegen Lymphknoten neben dem Ösophagus (Nodi lymphoidei juxtaoesophageales). Die Sammellymphknoten befinden sich ober und unterhalb der Bifurcatio tracheae und heißen Nodi lymphoidei tracheobronchiales superiores und inferiores. Von dort gelangt die Lymphe entweder in die paratrachealen Lymphknoten oder in den Truncus bronchomediastinalis. Dieser führt die Lymphe zum Ductus lymphaticus dexter und zum Ductus thoracicus (2).

Zum anderen gibt es das subpleurale Lymphgefäßsystem. Hier beginnen die Gefäße in der Subserosa der Pleura pulmonalis und verlaufen mit der V. pulmonalis. Die regionären Lymphknoten sind die Nodi lymphoidei tracheobronchiales superiores und inferiores. Der weitere Verlauf entspricht dem des pulmonalen Lymphsystems (2).

## **1.2 Spezifika der im Kollektiv untersuchten Primärtumore**

### **1.2.1 Nierenzellkarzinom**

Das Nierenzellkarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor, der aus den Nierentubuli oder den Sammelrohren entsteht.

In Europa beträgt die jährliche Inzidenz für das Nierenzellkarzinom ca. 4-5 pro 100.000 Einwohner. Männer sind 2 bis 3 Mal so häufig betroffen wie Frauen und der Altersgipfel liegt um das 60. Lebensjahr (4).

Man unterscheidet verschiedene histologische Subtypen. Der klarzellige Typ ist mit ca. 80% am häufigsten und weist Differenzierungsmerkmale von proximalen Tubuluszellen auf.

Die anderen Subtypen sind der papilläre und der chromophobe Typ. Der papilläre Typ kann weiter in den basophilen (Typ I) und eosinophilen Typ (Typ II) subdifferenziert werden. Beide Subtypen treten gehäuft im Endstadium einer Schrumpfniere auf und können multipel in einer Niere vorkommen.

Der chromophobe Typ ist mit 5% selten, hat aber eine bessere Prognose als der klarzellige. Er zeigt Differenzierungsmerkmale von distalen Tubuluszellen.

Extrem rar sind Sammelrohrkarzinome und unklassifizierte Karzinome mit jeweils einer Häufigkeit von <1% (4).

Die Risikofaktoren für das Auftreten eines Nierenzellkarzinom sind Nikotinabusus, Hypertonus und Adipositas. Andere Karzinogene als Teerprodukte konnten noch nicht belegt werden.

Die Metastasierung erfolgt hämatogen vor allem in die Lungen, Knochen und Leber. Lymphogen metastasiert das Nierenzellkarzinom in die regionären Lymphknoten am Nierenhilus und in die paraaortalen und cavalen, selten auch in die mediastinalen Lymphknoten.

Metastasen können noch Jahrzehnte nach der Resektion des Primums auftreten (4).

## 1.2.2 Kolorektalkarzinom

Das Kolorektalkarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor, der aus der Schleimhaut des Kolons bzw. des Rektums entsteht.

In Europa gehört es zu den häufigsten Karzinomen. Die Inzidenz beträgt ca. 44 pro 100.000 Einwohner. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr (4).

Die meisten Kolorektalkarzinome entstehen sporadisch auf dem Boden eines Adenoms (Adenom-Karzinom-Sequenz). Es kann jedoch auch auf der Basis einer genetischen Disposition auftreten. Vor allem das Lynch-Syndrom, das Polyposis-Syndrom und das Li-Fraumeni-Syndrom sind mit einer hohen Inzidenz kolorektaler Karzinome verbunden (4).

Das Kolorektalkarzinom ist am häufigsten am rektosigmoidalen Übergang lokalisiert. Es handelt sich histologisch um ein Adenokarzinom, das je nach Ausbildung von Tubuli in hoch, mäßig und niedrig differenziert unterteilt wird. Liegt histologisch pro Gesichtsfeld mehr als 50 % Schleim im extrazellulären Raum vor, handelt es sich um ein muzinöses Karzinom. Ist dagegen in mehr als 50% der Tumorzellen intrazellulärer Schleim vorhanden, handelt es sich um ein siegelzelliges Karzinom. Darüber hinaus existieren seltene histologische Subtypen wie das adenosquamöse, das kleinzellige, das medulläre oder das serratierte Karzinom (4).

Lymphogen metastasiert das Kolorektalkarzinom in die regionären Lymphknoten. Die Wahrscheinlichkeit lymphogener Metastasierung korreliert direkt mit der Infiltrationstiefe des Primums. Die hämatogene Metastasierung erfolgt meistens nach dem sogenannten Pfortadertyp in die Leber, jedoch auch in die Lunge und in das Cerebrum (4).

Die Risikofaktoren für die Entstehung eines Kolorektalkarzinom sind neben genetischer Disposition bzw. positiver Familienanamnese vor allem ballaststoffarme und fleischreiche Ernährung und das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (4).

### 1.3 Lungenmetastasen

Lungenmetastasen sind sekundäre Absiedlungen eines Primärtumors, die in der Lunge auftreten.

Bei ca. 25 - 30% aller Patienten und Patientinnen mit soliden Malignomen treten Lungenmetastasen auf. Bei ca. 10-15% der Patienten und Patientinnen findet sich isolierte, pulmonale Metastasierung (5,6).

Lungenmetastasen zeigen häufig bei deren Diagnose keine klinischen Symptome. Nur 10 - 20% der Patienten und Patientinnen haben Husten, Dyspnoe oder Hämoptysen. Meisten werden die Metastasen daher zufällig oder im Rahmen geplanter Nachsorgeuntersuchungen entdeckt (6).

Die Lunge ist neben der Leber das zweitgrößte Filterorgan im menschlichen Körper. Daher metastasieren Tumoren aus Organen, denen venöser Blutabfluss in die Vena Cava superior erfolgt, häufig in die Lunge. Typische Beispiele sind vor allem das Mammakarzinom als auch Schilddrüsen- und oropharyngeale Tumore. Nieren- und Rektumkarzinome metastasieren ebenfalls auf dem hämatogenen Weg in die Lunge, wobei bei diesen Organen kein portovenöser Abfluss besteht, und damit der First-Pass-Effekt der Leber wegfällt (4,6).

#### 1.3.1 Pathogenese von Lungenmetastasen

Damit ein Tumor Fernmetastasen bilden kann, müssen die Tumorzellen eine Reihe von Kriterien erfüllen. Zudem verläuft der Metastasierungsprozess nicht zufällig, sondern ist hoch spezifisch (6).

Die Metastasierungskaskade umfasst mehrere Schritte.

Zunächst wird in der **Invasiven Phase** vom Primärtumor die Basalmembran mit Hilfe von Enzymen durchbrochen. Vom Tumor freigesetzte Tumorzellen dringen aktiv in das Interstitium des umliegenden Gewebes und in Blut- bzw. Lymphgefäße ein.

Diese Zellen zirkulieren in der **Embolisationsphase** in Blut und Lymphe. Die intravasalen Tumorzellen werden allerdings zu 99% vom Immunsystem erkannt und eliminiert. Gelangen dennoch Tumorzellen zum Zielorgan kommt es zur Adhäsion am vaskulären Endothel.

In der **Implantationsphase** dringen Tumorzellen aktiv vom Gefäßsystem aus in das umliegende Gewebe ein. Es bilden sich Mikrometastasen, die autonom proliferieren können (6,7,8,9).

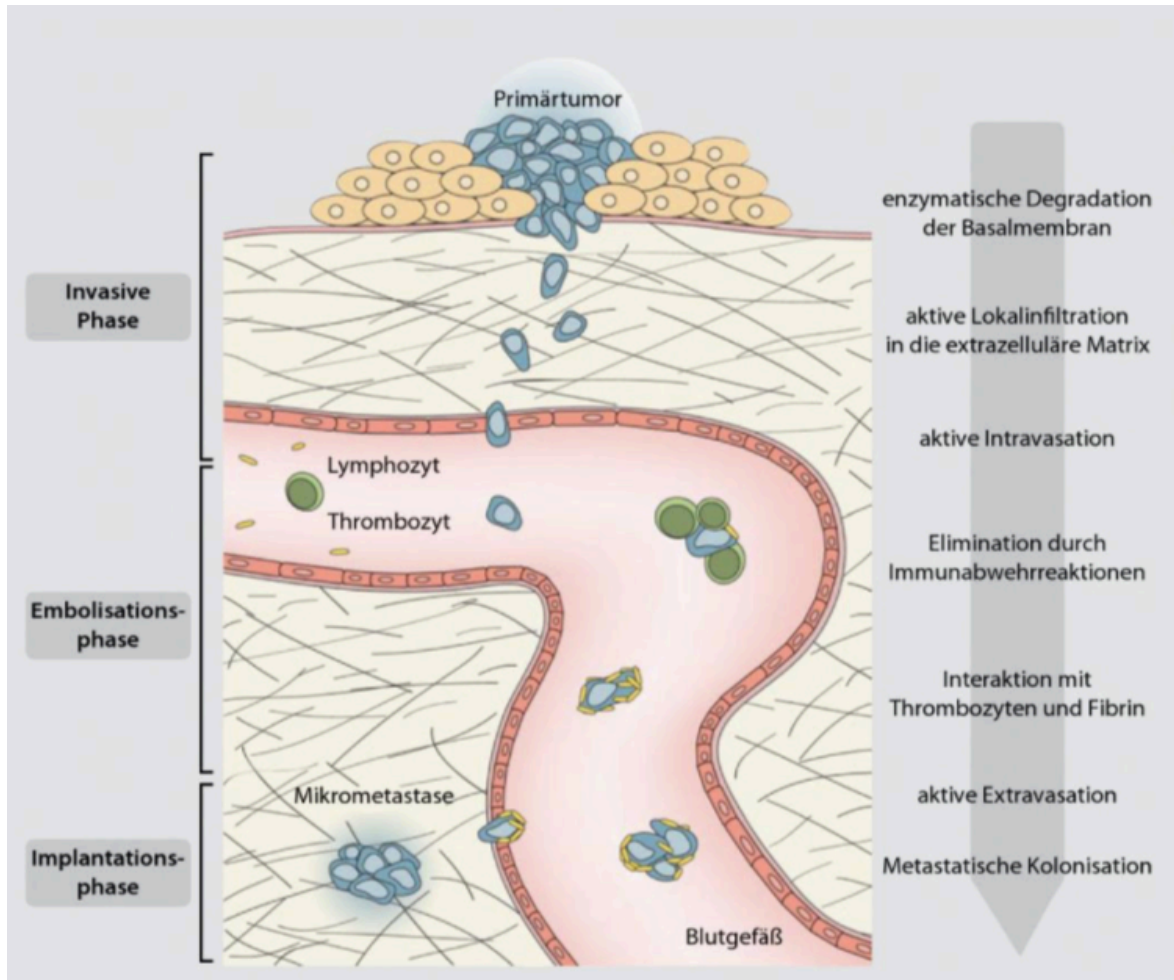


Abbildung 2: Metastatische Kaskade (6)

Da die Tumorzellen in der Lunge bevorzugt im dicht verzweigten Netz der terminalen Arterien und Arteriolen hängen bleiben, stehen sie direkt im engen Kontakt mit dem alveolären Kapillarnetz. Dadurch werden sie von Beginn an mit sauerstoffreichem Blut versorgt (6,7,10).

Lungenmetastasen treten meistens peripher, multipel und bilateral auf. Infolge der vergleichsweise stärkeren Durchblutung der Lungenunterlappen treten dort Metastasen häufiger auf als in den Oberlappen (6).

### 1.3.2 Diagnostik von Lungenmetastasen

Die meisten Lungenmetastasen werden bei Routinenachuntersuchungen oder per Zufall entdeckt. Nur 25-30% der Patienten und Patientinnen haben klinische Symptome.

Durch die moderne Schnittbilddiagnostik können bereits Rundherde mit Maximaldurchmessern von 2-3 mm festgestellt werden. Auch bei Tumorpatienten ist dabei die Dignität mitunter unklar und eine weitere Abklärung - wenn nötig durch Entnahme CT-gezielter Punktion - ist erforderlich (6).

Die heute in der Nachsorge am häufigsten verwendete Methode zur Diagnostik von pulmonalen Metastasen ist das konventionelle Röntgen-Thorax in zwei Ebenen. Zusätzlich bzw. bei manchen Tumortypen routinemäßig, wird die Computertomographie eingesetzt. Hybridverfahren wie das PET/CT können bei der Dignitätsbestimmung hilfreich sein und werden immer häufiger verwendet (6). Das **konventionelle Röntgen** dient meist als erste Untersuchung beim Screening auf pulmonale Metastasen, obwohl Rundherde erst ab einer Größe von rund 1 cm mit einiger Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden können (6). Die Entdeckungsrate von Rundherden unter 3 cm Durchmesser liegt beim konventionellen Röntgen bei ca. 45 %. Somit werden Lungenmetastasen bei vielen Patienten und Patientinnen erst zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert. Das Zeitfenster für eine kurative Metastasektomie kann dabei mitunter verstreichen (11,12).

Die **Computertomographie** des Thorax ist das Standardverfahren für die Diagnostik von Lungenmetastasen, die ab einer Größe von 2 bis 3 Millimetern detektiert werden können. Bei kleinen Rundherden ist allerdings die Spezifität gering. So zeigte eine Studie, dass bei Rundherden unter 4 mm Durchmesser nur in 28 % tatsächlich Metastasen vorlagen (13). Die Verwendung von Computerassistierter Detektion (CAD) kann die Befundungsqualität verbessern (6). In Abbildung 3 ist die Überlegenheit von CT im Vergleich zum konventionellen Röntgen sichtbar.

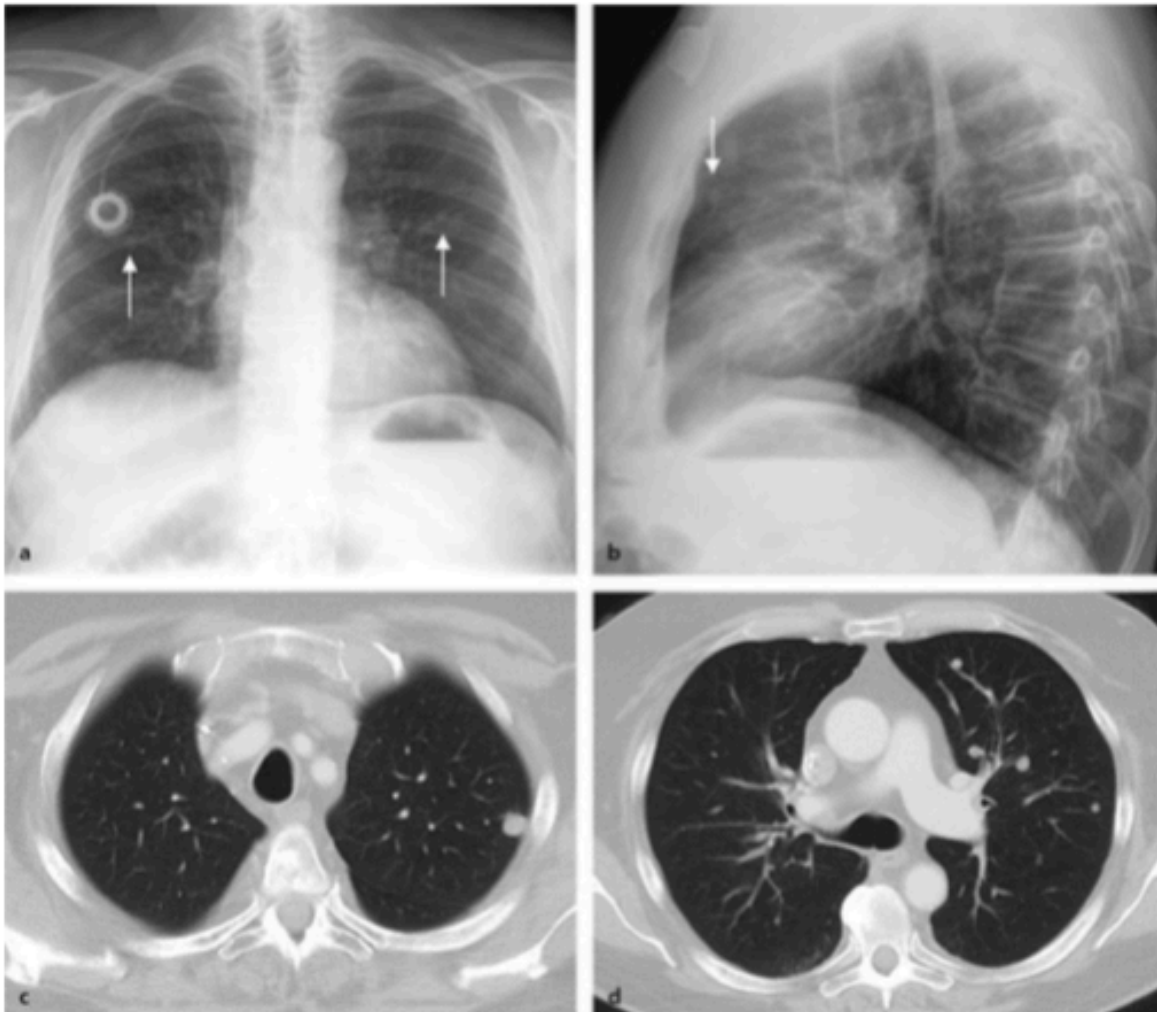


Abbildung 3: Vergleich Röntgen und CT bei Lungenmetastasen (6)

Die **Magnetresonanztomographie** ist für die Bildgebung der Lunge schlechter geeignet als für andere Organe. Grund dafür ist der vergleichsweise niedrige Protonengehalt der Lunge. Die Ortsauflösung ist daher niedriger als bei einem CT, und auch eine Erhöhung der Feldstärke führt zu keiner Verbesserung. Lungenrundherde können daher erst ab einem Durchmesser von 6 mm sicher diagnostiziert werden (6). Die Diffusionsbildgebung kann jedoch bei der Beurteilung der Dignität von unklaren Lungenrundherden helfen (6,14). Hybridverfahren wie das **PET/CT** vereinen die Technik von zwei verschiedenen Systemen. Dazu wird für die PET Untersuchung radioaktiv markierte Glukose (Tracer) verabreicht. Diese reichert sich in Gewebe mit einem hohen Energiebedarf an. Die Bilder des PETs werden mit denen eines low-dose CTs fusioniert. So kann überprüft werden, ob ein Rundherd einen hohen Energieumsatz hat und somit ein Verdacht auf Malignität besteht. Das Verfahren

hat auch Schwächen, da die Ortsauflösung einer PET schlechter ist als die der CT und nicht alle Tumore den Tracer aufnehmen (6).

### **1.3.3 Therapie von Lungenmetastasen**

Als Standardtherapie für die kurative Behandlung von Lungenmetastasen wird die pulmonale Metastasektomie angesehen. Derzeit liegen jedoch keine prospektiv-randomisierten Studien vor, die einen Überlebensvorteil für die Metastasektomie gegenüber Chemo- bzw. Radiotherapie oder Radiofrequenzablation zeigen (6,15). Derzeit werden die modifizierten Thomford-Kriterien angewendet, um zu entscheiden ob bei einem Patienten bzw. einer Patientin eine Metastasektomie indiziert ist (6,16).

Diese Kriterien besagen, dass:

- alle Lungenmetastasen technisch resektabel sein müssen
- eine ausreichende postoperative kardio-pulmonale Restfunktion vorliegen muss
- der Primärtumor R0 reseziert oder unter lokaler Kontrolle ist
- keine weitere extrapulmonale Tumormanifestation vorliegt (Ausnahme: lokal therapierbare Lebermetastasen bei Kolorektalkarzinom)
- keine therapeutischen Alternativen vorliegen
- die Therapiestrategie im interdisziplinären Konsens erfolgt

Für die pulmonale Metastasektomie gibt es verschiedene Resektionstechniken, die in Abhängigkeit der Anzahl und Lokalisation von den Metastasen angewendet werden. Zuvor müssen jedoch alle Metastasen durch sorgfältige Palpation lokalisiert werden, da die Bildgebung nicht immer alle Läsionen präoperativ darstellen kann.

Für einzelne, peripher gelegene Metastasen ist die Keilresektion (Wedge-Resektion) die Therapie der Wahl. Dabei wird der die Lungenmetastase tragende Lungenabschnitt mit einem Klammernahtgerät (Stapler) unabhängig von den anatomischen Segmentgrenzen abgesetzt (sogenannte atypische Resektion). Der

Sicherheitsabstand von der Metastase zum Resektionsrand muss mindestens 0,5 cm, besser 1 cm betragen. Die modernen Stapler gewährleisten Schnitt- und Nahtfunktion in einem Arbeitsgang. Vor allem bei Vorhandensein mehrerer, bzw. einer singulären, für die Keilresektion nicht geeigneten Metastase, erfolgt die Tumorektomie. Dabei wird – wiederum unter Einhalten des genannten Sicherheitsabstands und unter sorgfältiger Koagulation bzw. Umstechung von Bronchien bzw. Gefäßen die Metastase aus dem Lungenparenchym geschält. Dazu kann sowohl der Thermocauter, als auch der Laser verwendet werden. Große, auf ein Segment beschränkte Metastasen werden durch anatomische Segmentresektion entfernt.

Bei sehr zentraler Lage ohne Möglichkeit der Erhaltung der lappenbezogenen Gefäße bzw. Bronchien muss die Lobektomie erfolgen. Nur in seltensten Fällen besteht die Indikation zur Pneumonektomie (6).

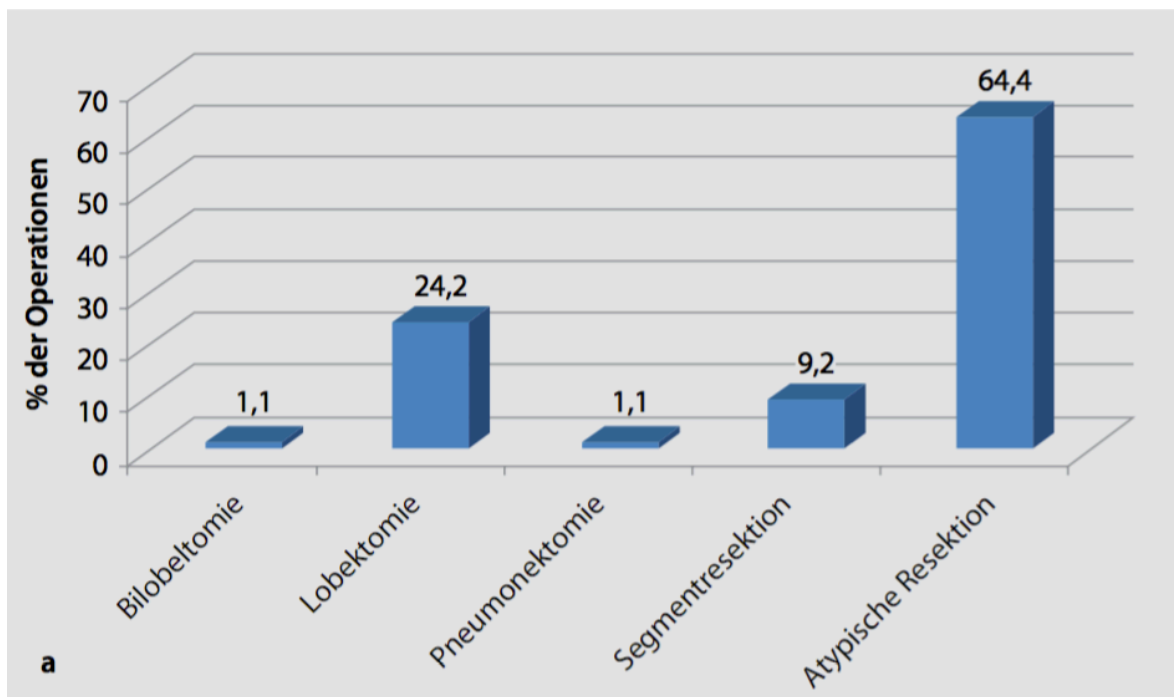


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Operationstechniken bei 4989 Operationen in 2009. Adaptiert nach ESTS Database 2012 (6)

Es besteht zwar grundsätzlich die Möglichkeit die Resektion minimal-invasiv durchzuführen (video-assisted thoracic surgery [VATS]). Das Verfahren ist mit geringerer Weichteilverletzung verbunden und ist somit schonender für die

Patienten und Patientinnen. Der gravierende Nachteil ist allerdings, dass der Operateur die Lunge nicht exakt palpieren kann und daher radiologisch unerkannte Metastasen auch unerkannt bleiben. Zudem besteht ein vergleichsweise höheres Risiko für das Spilling von Tumorzellen, da mitunter nicht in exakter no-touch-Technik gearbeitet werden kann (6).

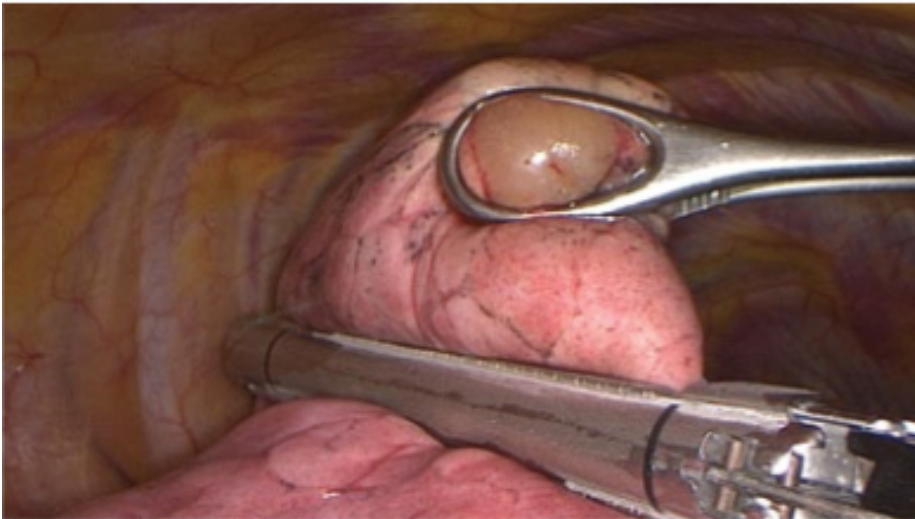


Abbildung 5: VATS bei einer Lungenmetastase im rechten Oberlappen (atypische Resektion) (6)

Die systematische, mediastinale Lymphknotenentfernung wird bei einer pulmonalen Metastasektomie entsprechend dem Tumortyp indiziert. Bei mesenchymalen Tumoren, die keine lymphatische Aussaat aufweisen, genügt beispielsweise meist das Lymphknotensampling (6).

Es hat sich gezeigt, dass der Lymphknotenstatus ein prognostisch wichtiger Faktor ist, der in die weitere Therapieentscheidung einfließt. Bei N1-Lymphknotenbefall in einem Lappenresektat ist eine adjuvante systemische Chemotherapie eine Option (6). Präoperativ nachgewiesener Befall von N2 Lymphknoten stellt dagegen eine relative Kontraindikation für eine kurative Metastasektomie dar (17). In einer Studie zeigte sich, dass bei 14,3% der Patienten und Patientinnen mit einem unauffälligen CT Befund Tumorzellen in den N2 Lymphknoten zu finden sind (18).

Die Prognose nach einer pulmonalen Metastasektomie mit kurativem Ansatz ist abhängig von der Art des Primärtumors und dem lokalen Fortschritt. Die 5 Jahres-

Überlebenswahrscheinlichkeit liegt je nach Studie zwischen 26 – 50 %. Das mediane Überleben beträgt zwischen 20,5 und 43 Monaten (6).

Autor	Jahr	Patienten (n)	Tumorentität	5-Jahres-Überleben (%)	med. Überleben (Monate)
Yedibela et al.	2006	153	Kolorektales Karzinom	37,0	39,0
Diemel et al.	2009	93	Osteosarkom	49,7	ND
Schuhan et al.	2011	27	Malignes Melanom	35,1	20,5
Piltz et al.	2002	105	Nierenzellkarzinom	40,0	43,0
Welter et al.	2008	47	Mammakarzinom	36,0	32,0
Mizuno et al.	2012	52	Sarkom	50,9	33,0
Shiono et al.	2009	114	HNO Tumoren	26,5	26,0

ND = nicht dokumentiert

Abbildung 6: Prognose nach pulmonaler Metastasektomie (6)

## 1.4 Prognosefaktoren

Obwohl es schwierig ist, eine Prognose von Patienten und Patientinnen mit pulmonaler Metastasierung abzuschätzen, haben einige Faktoren prädiktiven Wert.

### 1.4.1 Radikalität

Die komplette Entfernung der Metastasen ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren. Wird die Metastase nur zum Teil entfernt (R1), haben die Patienten und Patientinnen ein signifikant schlechteres Überleben. Eine Studie von Personen mit pulmonalen Metastasen nach malignem Melanom ergab ein 5 Jahres-Überleben von 21% bei kompletter, gegenüber 13% bei inkompletter Entfernung. Wurde die Metastase nicht reseziert, betrug die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit 3%. Der Überlebensvorteil dürfte einerseits in der Reduktion der Tumorload als auch in der Elimination der Metastase als Quelle für sekundäre Streuung liegen (6,19). Ein ähnliches Bild ergab eine Studie bei multiplen Lungenmetastasen nach Nierenzellkarzinom. Hier betrug das 5 Jahres-

Überleben 49% vs. 24% zugunsten der kompletten Entfernung. Wurde keine chirurgische Intervention durchgeführt, lag das Überleben nur bei 9% (6,20).

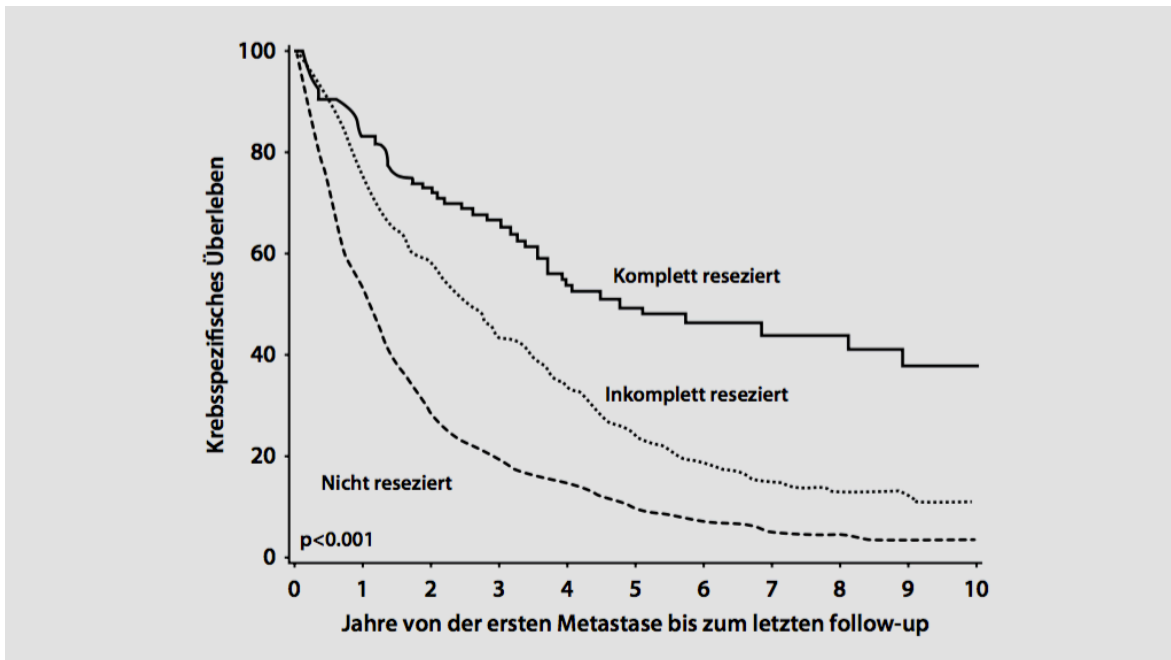


Abbildung 7: Überleben nach pulmonaler Metastasektomie bei Nierenzellkarzinom in Abhängigkeit von der Radikalität (6,20)

### 1.4.2 Lymphknotenstatus

Sind Tumorzellen in die Lymphknoten eingedrungen, ist das Überleben signifikant schlechter. Der Befall von mediastinalen Lymphknoten (N2-Station) geht mit einer schlechteren Prognose einher als der Befall von hilären (N1-Station). Eine Studie mit Patienten und Patientinnen nach pulmonaler Metastasektomie bei Kolorektalkarzinom ergab ein 5 Jahres-Überleben von 53,6 % wenn keine Lymphknoten befallen waren im Vergleich zu einem 4 Jahres-Überleben von 6,2% bei Lymphknotenbefall (21).

### **1.4.3 Krankheitsfreies Intervall**

Als krankheitsfreies Intervall (DFI) wird der Zeitraum zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten der Lungenmetastase bezeichnet. Im Jahr 1997 zeigt eine Studie, dass ein längeres krankheitsfreies Überleben die Prognose verbessert (22). Weitere Studien konnten dies bestätigen (23,24), während andere Untersucher keinen Zusammenhang zwischen dem krankheitsfreiem Intervall und dem Überleben herstellen konnten (25,26,27). Somit ist die Bedeutung des krankheitsfreien Intervalls noch nicht eindeutig geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen (6).

### **1.4.4 Anzahl und Lokalisation der Metastasen**

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Prognose von Patienten und Patientinnen, die eine singuläre Metastase aufweisen günstiger ist, als bei Personen mit multiplen Metastasen (21). Dennoch profitieren auch Patienten und Patientinnen mit multiplen Metastasen von einer Metastasektomie (21,23,28). In diesem Zusammenhang konnte auch gezeigt werden, dass ein unilateraler Befall prognostisch günstiger ist als ein bilateraler (6,29,30).

## **1.5 Laborwerte**

### **1.5.1 C-reaktives Protein**

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akut-Phase-Protein, das in der Leber synthetisiert wird. Die klinische Bestimmung dient in erster Linie der Diagnostik bzw. dem Verlaufsmontoring entzündlicher Prozesse. CRP spielt eine Rolle bei der Elimination nekrotischer Zellen und bindet sich an körperfremde Strukturen wie Bakterien und Pilze. Dadurch aktiviert CRP das Komplementsystem. Der Referenzbereich im Blut liegt bei Erwachsenen bei < 5 mg/l. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 48 Stunden.

Ein CRP Anstieg ist auch bei Malignomen zu beobachten (31). Für verschiedene Malignome ist mittlerweile beleg, dass ein erhöhter CRP-Wert prognostisch ungünstiger ist. Grund dafür ist, dass ein intra/peritumoraler Entzündungsprozess

die Proliferation der Tumorzellen, die Angiogenese und die Metastasierung fördert (32).

### **1.5.2 Albumin**

Das Protein Albumin stellt den Hauptanteil der im Blut befindlichen Proteine. Es wird ausschließlich in der Leber gebildet und ist für den kolloidosmotischen Druck verantwortlich. Wasserunlösliche Stoffe wie Bilirubin, Vitamine, Metaboliten und Pharmaka binden an das Albumin und werden so im Blut transportiert. Der Referenzbereich liegt bei 3,5 – 5,3 g/dl. Eine Hypoalbuminämie tritt vor allem bei Leberschädigungen aber auch bei Eiweißmangelernährung, akuten Entzündungen, Eiweißverlust, Schwangerschaften oder auch bei konsumierenden Erkrankungen auf (33).

In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen mit einem Malignom und niedrigen Albumin Spiegel ein schlechteres Gesamtüberleben haben als solche mit normalen Albuminwerten (34).

### **1.5.3 Vitamin D<sub>3</sub>**

Die D-Vitamine (Calciferole) sind eine Gruppe von fettlöslichen Vitaminen, die den Kalzium Haushalt kontrollieren und die Zelldifferenzierung fördern. Die aktivste Form ist das Calcitriol (1,25-Dihydrocholecalciferol).

Calcitriol kann über die Nahrung aufgenommen werden und ist vor allem in tierischen Produkten wie Lebertran oder Meeresfischen enthalten. Der menschliche Körper kann Calcitriol auch selbst synthetisieren. Dafür wird in der Haut 7-Dehydrocholesterin mit Hilfe des Sonnenlichtes gespalten. Es entsteht Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>). Dieses gelangt zur Leber und wird dort zu 25-Hydroxycholecalciferol hydroxyliert. Zum Schluss gelangt diese Vorstufe zur Niere wo es zu einer weiteren Hydroxylierung kommt. Es entsteht die aktivste Form 1,25 Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol). Im Serum messbar ist das Cholecalciferol. Der Referenzwert liegt je nach Alter zwischen 30 und 60 ng/ml (33).

Calcitriol fördert die Zelldifferenzierung, hat antiproliferative Wirkung und einen die Apoptose fördernden Effekt. Es wurde daher vermutet, dass ein niedriger Vitamin

D<sub>3</sub> Spiegel die Überlebenszeit von Patienten und Patientinnen mit Karzinomen verringert. In Tierversuchen und in Versuchen mit Zelllinien konnte nachgewiesen werden, dass Vitamin D<sub>3</sub> einen protektiven Effekt gegenüber Tumorentstehung und einen positiven Einfluss auf die Behandlung von vielen Malignomen hat. Während einige klinische Studien dafür Hinweise geben ließ sich dies in anderen Untersuchungen nicht bestätigen (35,36). Somit ist die Bedeutung des Vitamin D<sub>3</sub> bei Tumorerkrankung weiterhin unklar. Es gilt jedoch die Empfehlung, dass bei erhöhtem Tumorrisiko zur Tumorprävention der Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel über dem Referenzwert liegen sollte. Dasselbe gilt auch für Personen mit einer bekannten Tumorerkrankung (33).

#### **1.5.4 Monozyten/Lymphozytenratio**

Monozyten und Lymphozyten sind Teil des Immunsystems und zählen zu den Leukozyten.

Die Monozyten sind die größten Leukozyten im Blut und gehören zum angeborenen Immunsystem. Sie sind aber keine Endzellen. Nach ca. einem Tag verlassen die Monozyten das Blut und wandern in das umliegende Gewebe ein. Dort differenzieren sie zu Makrophagen aus, die Keime und Bakterien durch Phagozytose eliminieren können. Aktivierte Makrophagen schütten Zytokine aus, die eine Entzündungsreaktion verursachen. Durch diese Zytokine werden natürliche Killerzellen aktiviert, die bei malignen bzw. dedifferenzierten Zellen die Apoptose induzieren.

Die Lymphozyten zählen zum erworbenen Immunsystem und werden in B- und T-Lymphozyten klassifiziert. Die T-Lymphozyten unterteilen sich in die T-Helferzellen, T-Suppressorzellen und in die zytotoxischen Lymphozyten. Der größte Teil Lymphozyten befindet sich in den lymphatischen Organen. Nur ca. 1% der Zellen ist im Blut zu finden.

Kommen die T-Helferzellen mit einem Antigen in Kontakt, aktivieren diese die entsprechenden B-Lymphozyten und die zytotoxischen Lymphozyten. Die B-Lymphozyten produzieren Antikörper, die z.B. gegen Keime gerichtet sind. Die

zytotoxischen Lymphozyten haben das Potential virusinfizierte bzw. dedifferenzierte Zellen zu eliminieren (37).

In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis von Monozyten zu Lymphozyten einen prognostischen Einfluss auf die Überlebenszeit und das krankheitsfreie Intervall von Patienten und Patientinnen mit Malignomen haben kann (38).

## 2 Material und Methoden

Für diese retrospektive Analyse wurden die Daten von 101 Patienten und Patientinnen ausgewertet, die zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2015 auf Grund pulmonaler Metastasektomie mit kurativem Ansatz an der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie der Medizinischen Universität Graz in Behandlung waren. Bei den Primärtumoren handelte es sich entweder um ein Nierenzellkarzinom oder ein Kolorektalkarziom.

Als Einschlusskriterien galten:

- Alter zwischen 18 und 90 Jahren
- Männer und Frauen

Als Ausschlusskriterien galten:

- Schwere Nierenerkrankung (Dialysepflichtigkeit)
- Vitamin D Substitution vor der Aufnahme

Die Daten wurden aus dem MEDOCS System erhoben, in einem netzunabhängigen Computer in eine Excel-Tabelle eingetragen und anschließend anonymisiert.

Neben den Hauptzielgrößen CRP, Vitamin D<sub>3</sub>, Albumin und Monozyten/Lymphozytenratio wurden weitere folgende Werte erfasst:

- |                               |                            |
|-------------------------------|----------------------------|
| • Geschlecht                  | • Lymphknotenstatus        |
| • Alter                       | • Systemische Therapie     |
| • BMI                         | • Glasgow Prognostic Score |
| • ASA                         | • Monozyten (G/L)          |
| • Rauchen in Packyears        | • Lymphozyten (G/L)        |
| • Operationsdatum             | • LDH                      |
| • Datum Diagnose Primärtumor  | • HB                       |
| • DFI                         | • Thrombozyten             |
| • Anzahl der Metastasen       | • Datum Progress           |
| • Lokalisation der Metastasen | • Rezidivfreies Überleben  |
| • Resektionstechnik           | • Letzte Kontaktaufnahme   |
| • Radikalität (R0/1)          | • Überleben in Monaten     |

Für die Laborparameter wurden jeweils die routinemäßig erhobenen präoperativen Werte verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte am Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation.

Die Korrelation der erhobenen Parameter wurde mittels des Tests von Pearson, des Spearman´s Rank Correlation Tests und des Mann-Whitney-U-Tests ermittelt. Die Relevanz der Einzelfaktoren für das rezidivfreie- und Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier Analyse und Chi-Quadrat-Test ermittelt. Eine Signifikanz wurde ab einen p-Wert kleiner als 0,05 angenommen.

Für diese retrospektive Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor (Nr. 27-332 ex 14/15).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

In den Jahren 2005 bis 2015 erfolgte bei 101 Patienten und Patientinnen eine pulmonale Metastasektomie auf Grund eines Nierenzell- oder Kolorektalkarzinoms. Von den Patienten und Patientinnen waren 61,4% männlich und 38,6% weiblich.

#### Geschlechtsverteilung

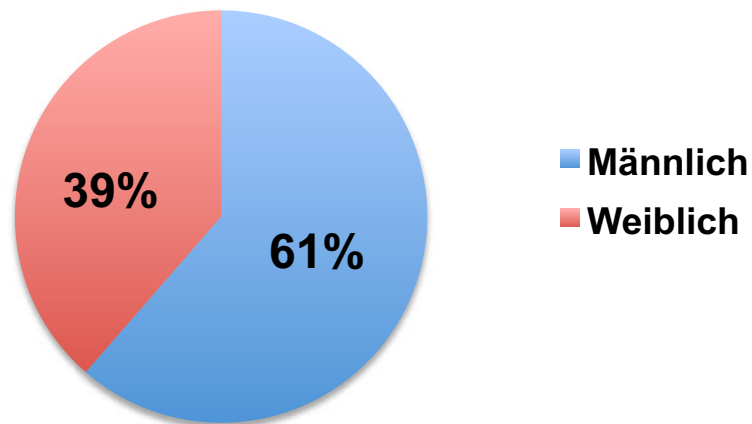


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung

#### 3.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter am Tag der Operation lag bei 63,45 Jahre. Die jüngste Person war 38 und die älteste 80 Jahre alt.

### 3.1.2 Body-mass-index

Der Body-mass-index (BMI) lag im Mittel bei 26,6 mit einem niedrigsten Wert von 18,4 und einem höchsten Wert von 44. Untergewichtig (BMI < 18,5) waren 4,1% der Patienten und Patientinnen, übergewichtig (BMI > 25) 59,2%. 36,7% waren normalgewichtig.

### 3.1.3 ASA-Score

In der ASA-Risikoklassifikation konnte kein Patient oder Patientin dem ASA Score 1 zugeordnet werden. In ASA 2 wurden 45 Patienten und Patientinnen (47%) eingeordnet. Die meisten Personen hatten einen ASA Score von 3 (49 Patienten; 51%). ASA 4 und 5 wurden bei jeweils einem Patienten definiert.

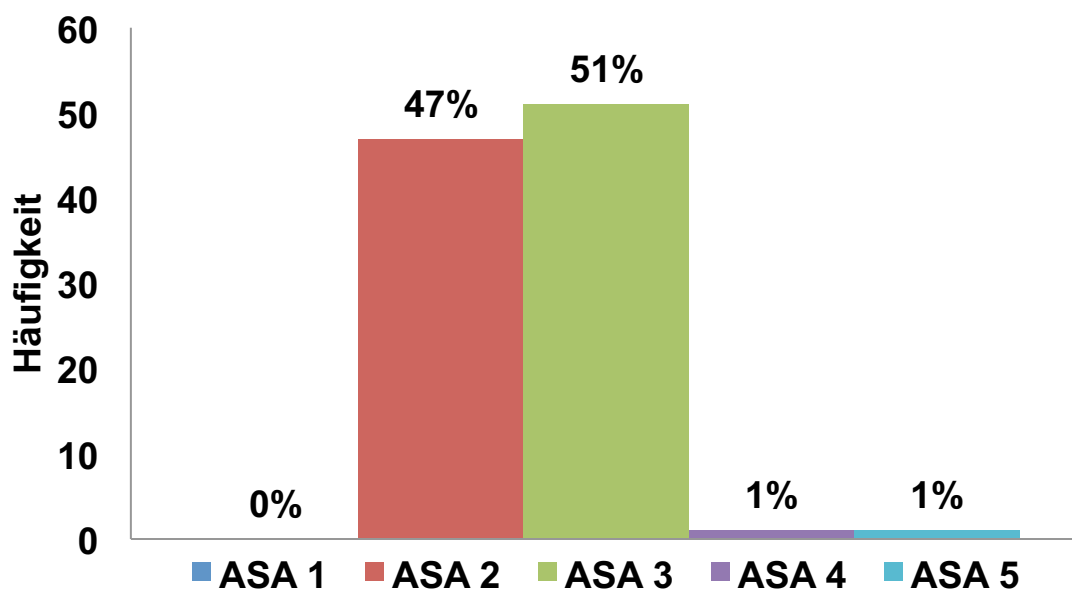


Abbildung 9: Verteilung der ASA-Risikoklassifikation

### 3.1.4 Raucher

70 Patienten und Patientinnen waren Nichtraucher (72,9%). In der Gruppe der Raucher lag die höchste Zahl der Packyears bei 75. Der niedrigste Wert waren 2 Packyears.

## 3.2 Tumorspezifische Ergebnisse

Als Primärtumor lag bei 29 Patientinnen und Patienten ein Nierenzellkarzinom, bei 72 ein Kolorektalkarzinom vor.

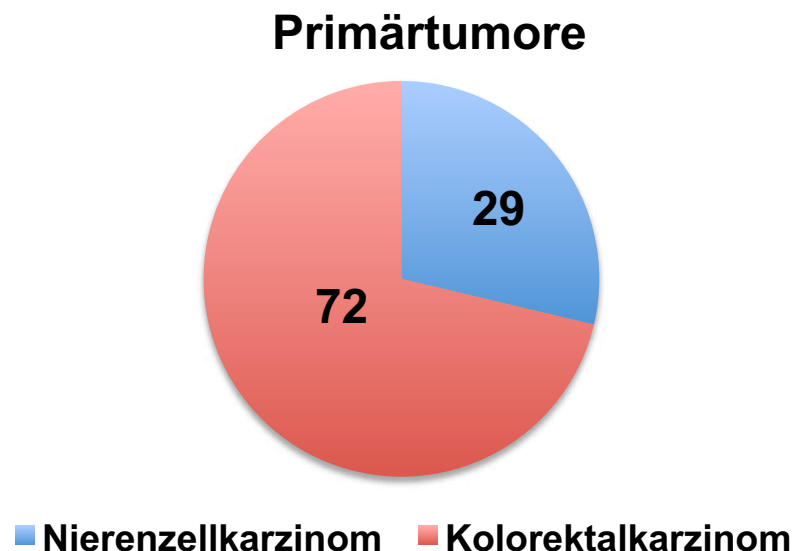


Abbildung 10: Verteilung der Primärtumore

### 3.2.1 Krankheitsfreies Intervall

Der zeitliche Abstand zwischen der Operation des Primärtumors und der Metastasektomie (krankheitsfreies Intervall) lag im Schnitt bei 3,77 Jahren (SD: 4,42). Das kürzeste krankheitsfreie Intervall betrug 21 Tage (wobei von einer Synchronizität mit verspäteter Diagnose auszugehen ist), das längste 27 Jahre.

### 3.2.2 Anzahl der Metastasen

Am häufigsten lag eine solitäre Metastase vor (69,3%). Zwei Metastasen fanden sich bei 16,8% der Patienten und Patientinnen vor. Die übrigen Patienten hatten mehr als 2 Metastasen, wobei die maximale Anzahl 6 betrug (2%).

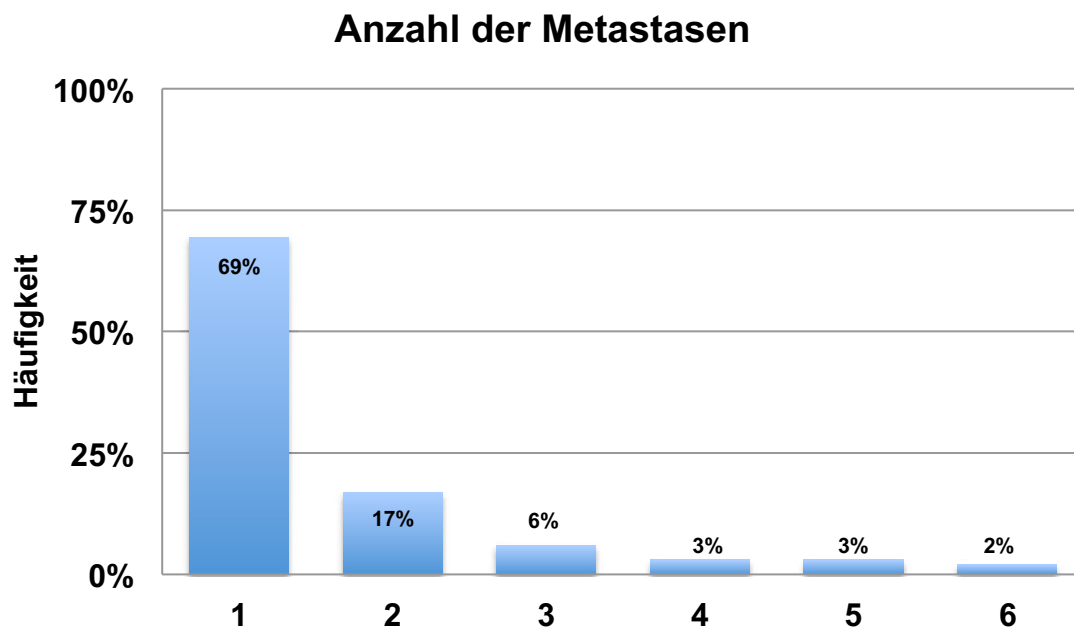
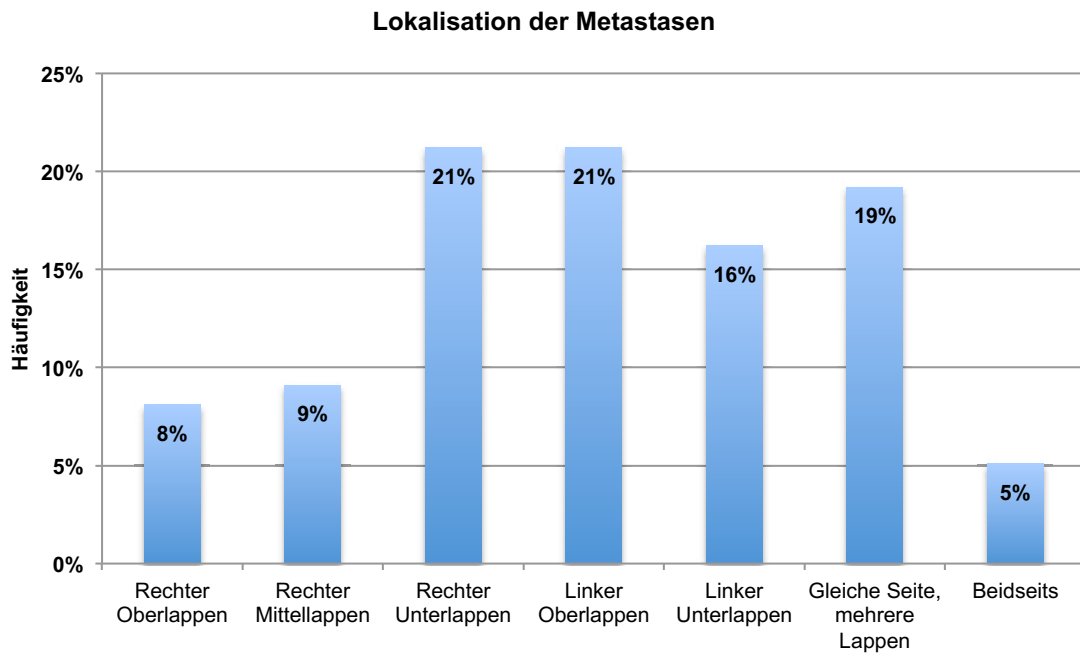


Abbildung 11: Anzahl der Metastasen

### 3.2.3 Lokalisation der Metastasen

Die Metastasen waren am häufigsten im rechten Unterlappen und im linken Oberlappen (je 21,2%) lokalisiert. Bei 19,2% waren mehrere Lappen auf der gleichen Lungenseite betroffen. Im linken Unterlappen war in 16,2% eine Metastase lokalisiert. Der rechte Mittellappen war in 9,1% und der rechte Oberlappen in 8,1% betroffen. In 5,1% der Fälle waren beide Lungenflügel synchron von Metastasen befallen.



**Abbildung 12: Lokalisation der Metastasen**

### 3.2.4 Resektionstechniken

Die am häufigsten verwendete Resektionstechnik war mit 61% die atypische Resektion (Wedge-Resektion). Lobektomie und Pulmotomie mittels Laser bzw. Thermocauter wurden mit jeweils 14% gleich häufig angewandt. Bei den übrigen Patienten und Patientinnen erfolgten entweder eine anatomische Segmentresektion (8%) oder eine Pneumonektomie (3%).

## Resektionstechniken

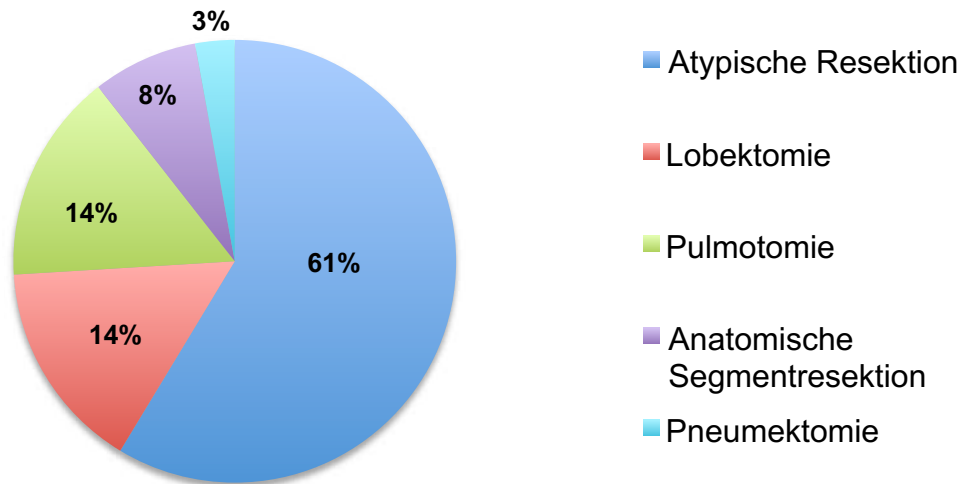


Abbildung 13: Verteilung der Resektionstechniken

### 3.2.5 Radikalität

Bei 100 Patienten und Patientinnen (99%) konnte alles metastatische Gewebe komplett aus der Lunge entfernt werden (R0). In einem Fall erfolgte eine R1 Resektion.

### 3.2.6 Lymphknotenstatus

Die Lymphknoten waren bei 77,2% der Patienten und Patientinnen tumorfrei (N0). Bei 22,8% waren die Lymphknoten positiv.

### Lymphknotenstatus

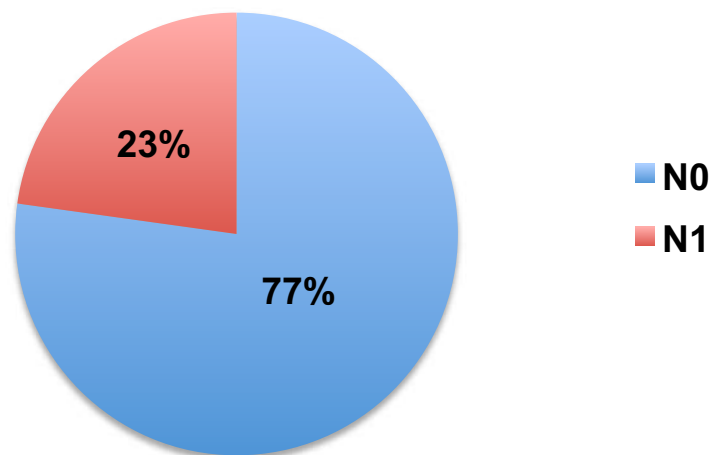


Abbildung 14: Lymphknotenstatus

### 3.2.7 Systemische Therapie

15 Patienten und Patientinnen mit Nierenzellkarzinom wurden postoperativ adjuvant mit Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt.

Beim Kolorektalkarzinom erfolgte die adjuvante Therapie mit 5-Fluorouracil (N= 45).

### **3.3 Laborwerte Ergebnisse**

#### **3.3.1 C-reaktives Protein (CRP)**

Bei 100 Patienten und Patientinnen wurde das präoperative CRP bestimmt. Ein erhöhtes CRP ( $> 5$  mg/l) lag bei 24% vor. Der Mittelwert lag bei 6,75 mg/l (SD:17,39), der niedrigste Wert betrug 0,4 mg/l und der höchste 140 mg/l.

#### **3.3.2 Albumin**

Der Serumalbuminspiegel war bei 90 Patienten und Patientinnen präoperativ erhoben worden. In 5 Fällen (5,6%) bestand eine Hypoalbuminämie ( $< 3,5$  g/dl). Der durchschnittliche Wert betrug 4,35 g/dl (SD: 0,55). Der niedrigste Wert war 2,6 g/dl, der höchste 7,1 g/dl.

#### **3.3.3 Vitamin D<sub>3</sub>**

Der Vitamin D<sub>3</sub> Spiegel war präoperativ bei 54 Patienten und Patientinnen erfasst worden.

68,5 % (n=37) wiesen eine präoperative Hypovitaminose ( $< 30$  ng/ml) auf. Der Durchschnittswert betrug 27,29 ng/ml (SD: 13,51), der niedrigste Wert lag bei 7 ng/ml, der höchste bei 81 ng/ml.

#### **3.3.4 Monozyten/Lymphozytenratio**

Das Verhältnis von Monozyten und Lymphozyten konnte bei 98 Patientinnen und Patienten errechnet werden. Der Mittelwert lag bei 0,37 (SD: 0,19). Der geringste Wert betrug 0,09 und der höchste 1,2.

### 3.3.5 Weitere Laborparameter

In der folgenden Tabelle werden die weiteren untersuchten Laborparameter dargestellt.

	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>
<b>LDH (U/l)</b>	99	109	571	196,18	67,69
<b>HB (g/dl)</b>	98	8,9	18,2	13,27	1,70
<b>Thrombozyten (G/l)</b>	98	31,1	690	229,23	88,58

Tabelle 1: Weitere Laborparameter

### 3.4 Korrelationen

In der folgenden Tabelle werden die Parameter aufgeführt, die nach Spearman-Rho eine signifikante Korrelation aufwiesen.

<b>Parameter 1</b>	<b>Parameter 2</b>	<b>Korrelationskoeffizient</b>	<b>P-Wert</b>
Rauchen PY	CRP	0,22	0,033
CRP	Albumin	- 0,31	0,003
CRP	Monozyten	0,229	0,024
CRP	Hb	- 0,311	0,002
Albumin	Hb	0,389	0,000
Monozyten	Lymphozyten	0,427	0,000
Monozyten	Thrombozyten	0,330	0,001
Lymphozyten	BMI	0,274	0,007
Lymphozyten	Thrombozyten	0,362	0,000
LDH	BMI	0,241	0,018

Tabelle 2: Korrelationen

### **3.5 Gesamt- und rezidivfreie Überleben Gesamtkollektiv**

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes sind 27 Patienten und Patientinnen verstorben. 26 verstarben unmittelbar an der Tumorerkrankung, ein Patient erlitt eine tödliche Pulmonalembolie. Die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei 87,36 Monaten (95% KI: 75,59 – 99,14) der Median beträgt 102 Monate. 8 Patienten bzw. Patientinnen überlebten mehr als 60 Monate ohne Rezidiv. Eine Patientin ist nach einem Rezidiv und erneuter Metastasektomie über 60 Monate tumorfrei. Für das gesamte Patientenkollektiv lag die rezidivfreie Überlebenszeit bei 39,79 Monaten (95% KI: 28,64 – 50,94). Bei 50 Patienten bzw. Patientinnen wurde ein Metastasenrezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums dokumentiert. Das rezidivfreie Intervall betrug durchschnittlich 14,3 Monate (Median: 9,5 Monate). Das längste Intervall bis zum Rezidiv betrug 61 Monate.

### **3.6 Rezidivfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben in Abhängigkeit untersuchter Parameter**

#### **3.6.1 C-reaktives Protein**

In 78 Fällen konnten der präoperative CRP Wert und die rezidivfreie Überlebenszeit (PFS) ermittelt werden.

19/78 Personen wiesen ein präoperativ erhöhtes CRP auf. 9 dieser Patientinnen/Patienten rezidierten. Das durchschnittliche PFS war 59,3 Monate (95% KI: 33,51 – 85,09). Der Median lag bei 31 Monaten (95 % KI: 1,95 - 60,05). 59 Fälle wiesen kein erhöhtes CRP auf. 40 davon erlitten ein Rezidiv. Das durchschnittliche PFS betrug 32,6 Monate (95% KI: 21,81 - 43,39). Der Median lag bei 14 Monaten (95% KI: 5,61 - 22,83).

Trotz erkennbaren Trends war der Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p=0,133$ ).

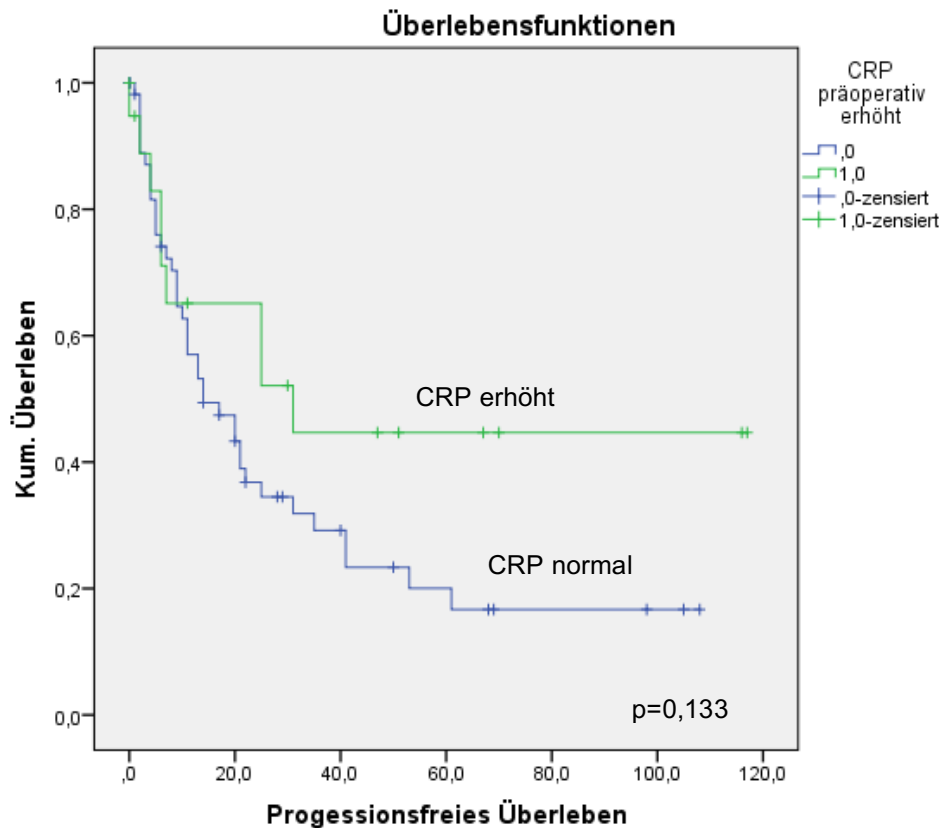


Abbildung 15: PFS in Abhängigkeit vom CRP

In 100 Fällen konnten das präoperative CRP und die Überlebenszeit erhoben werden.

24 Patienten bzw. Patientinnen hatten einen erhöhten präoperativen CRP Wert. 4 davon verstarben im Beobachtungszeitraum. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 99,67 Monate (95% KI: 76,98 – 122,36).

Von den 76 Fällen mit präoperativem CRP Wert im Normbereich verstarben 21. Die Überlebenszeit betrug im Durchschnitt 83,39 Monate (95% KI: 70,11 – 96,67). Der Unterschied war wiederum statistisch nicht signifikant ( $p=0,241$ ).

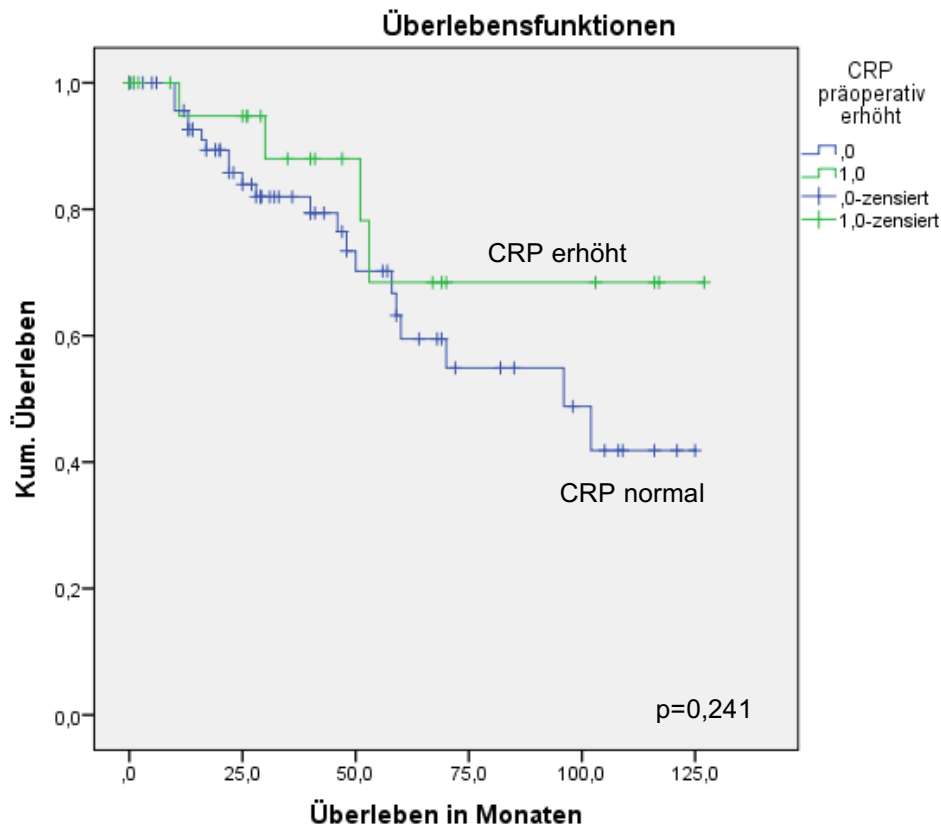


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom CRP

### 3.6.2 Albumin

Bei 68 Patienten und Patientinnen konnten der präoperative Serum-Albuminwert und das PFS erhoben werden.

In 2 Fällen lag Hypoalbuminämie vor. Es war kein Rezidiv zu beobachten.

Bei 66 Patientinnen bzw. Patienten lag das Serumalbumin im Normbereich. In 41 Fällen entwickelte sich ein Rezidiv.

Eine statistische Auswertung war aufgrund der kleinen Fallzahl in der Hypoalbuminämiegruppe nicht sinnvoll. Daher wurde der Median aller erhobenen Serumalbuminwerte als Bezugspunkt herangezogen.

Bei 29/68 Personen lag der Wert des Serumalbumins unterhalb des Medians. Davon hatten 15 einen Tumorprogress, bei durchschnittlichem PFS von 52,27 Monaten (95% KI: 31,32 – 73,23). Das mediane PFS betrug 21 Monate (95% KI: 10,21 – 31,79).

Bei den Patienten bzw. Patientinnen mit einem Albuminwert oberhalb des Medians (39 Fälle) entwickelten 26 ein Rezidiv. Das durchschnittliche PFS war 33,77 Monate (95% KI: 21,33 – 46,21) bei einem medianen PFS von 22 Monaten (95% KI: 10,48 – 33,52).

Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt nicht vor ( $p=0,384$ ).

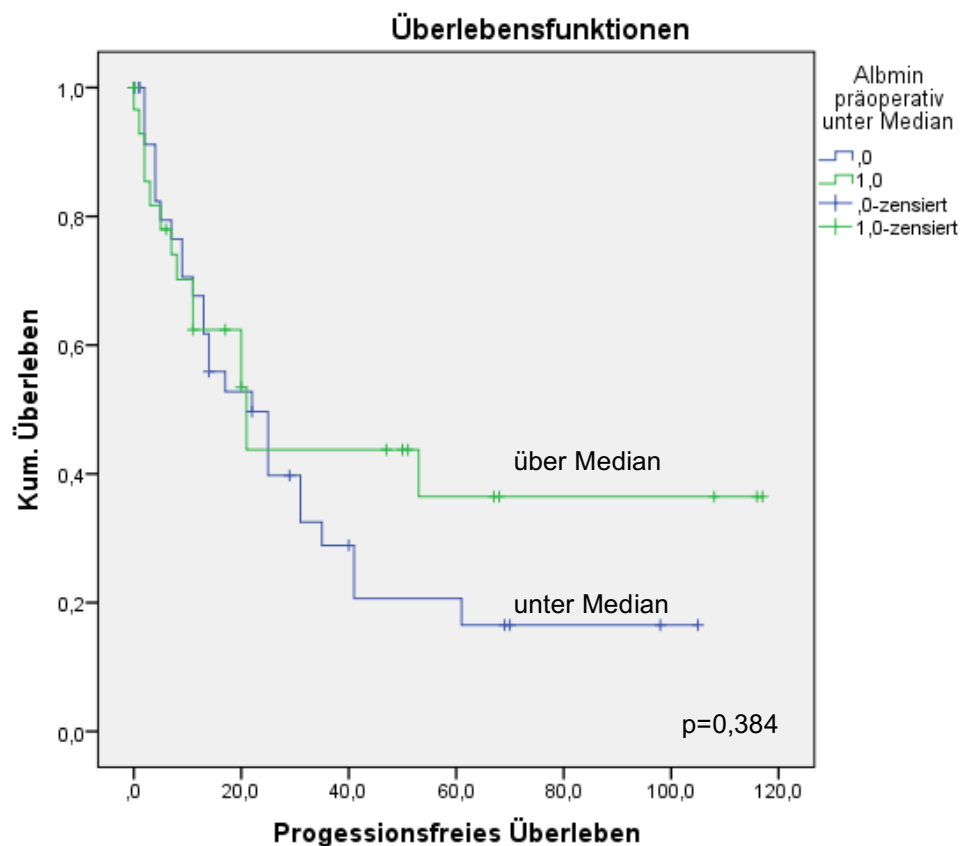


Abbildung 17: PFS in Abhängigkeit von Albumin

Bei 90 Patienten und Patientinnen konnten der präoperative Albuminwert und die Überlebenszeit ermittelt werden.

In fünf Fällen lag eine Hypalbuminämie vor, ein Patient aus dieser Gruppe verstarb. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 102 Monate.

Bei 85 Patienten bzw. Patientinnen lag der Serumalbuminwert im Referenzbereich. 20 aus dieser Gruppe sind verstorben. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 90,96 Monate (95% KI: 78,36 – 103,57).

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ( $p=0,989$ ).

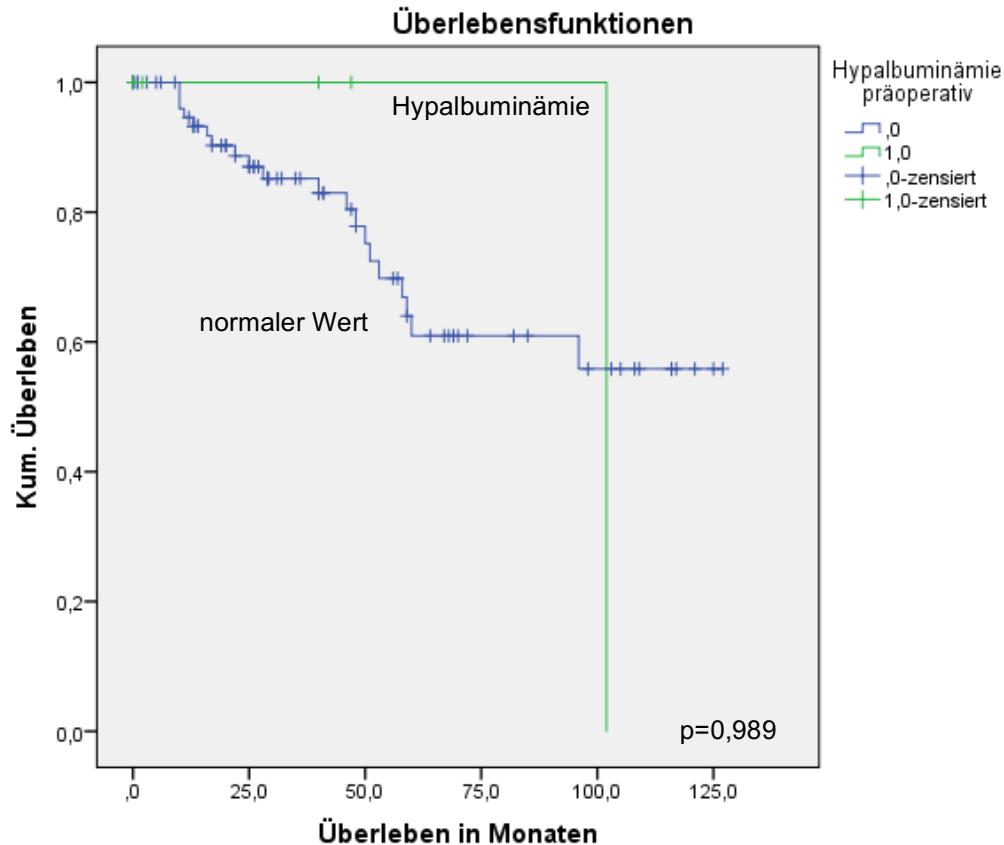


Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hypalbuminämie

Wiederum wurde zur Kontrolle der Median des präoperativen Serumalbuminwerts als Bezugspunkt gewählt. Von den 90 Patientinnen bzw. Patienten hatten 41 einen Wert unterhalb des Medians. Davon sind 11 verstorben. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 80 Monate (95% KI: 64,23 – 97,21).

Von 49 Fällen mit einem präoperativen Serumalbuminwert oberhalb des Medians verstarben 10. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 95,48 Monate (95% KI: 79,41 – 111,54).

Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt nicht vor ( $p=0.484$ ).

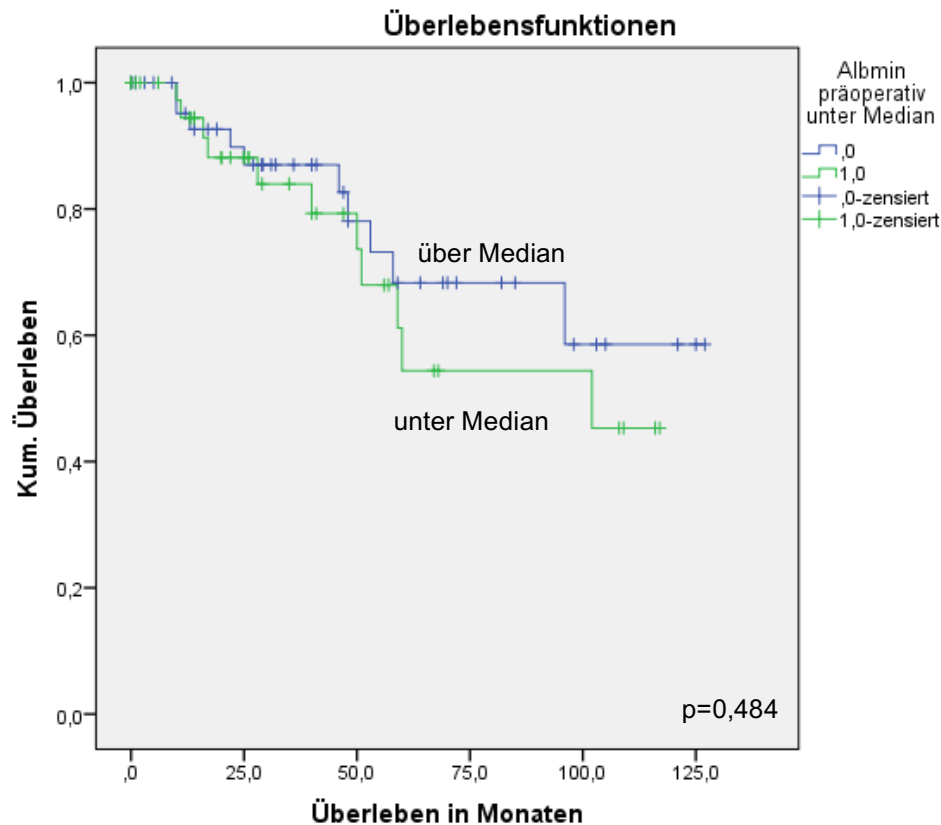


Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Albumin unterhalb des Median

### 3.6.3 Vitamin D<sub>3</sub>

Das PFS und der präoperative Vitamin D<sub>3</sub> Spiegel konnte bei 43 Patienten bzw. Patientinnen erhoben werden. In 28 Fällen bestand eine Hypovitaminose. Davon entwickelten 17 ein Rezidiv. Das durchschnittliche PFS betrug 27,39 Monate (95% KI: 16,27 - 38,51). Der Median des PFS lag bei 14 Monaten (95% KI: 9,31 - 18,68). Von 15 Patienten bzw. Patientinnen mit einem physiologischen Vitamin D<sub>3</sub> Spiegel erlitten 9 ein Rezidiv. Das durchschnittliche PFS betrug 31,2 Monate (95% KI: 15,88 - 46,52). Der Median lag bei 11 Monaten (95% KI: 0,00 - 23,62). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (p=0,906).

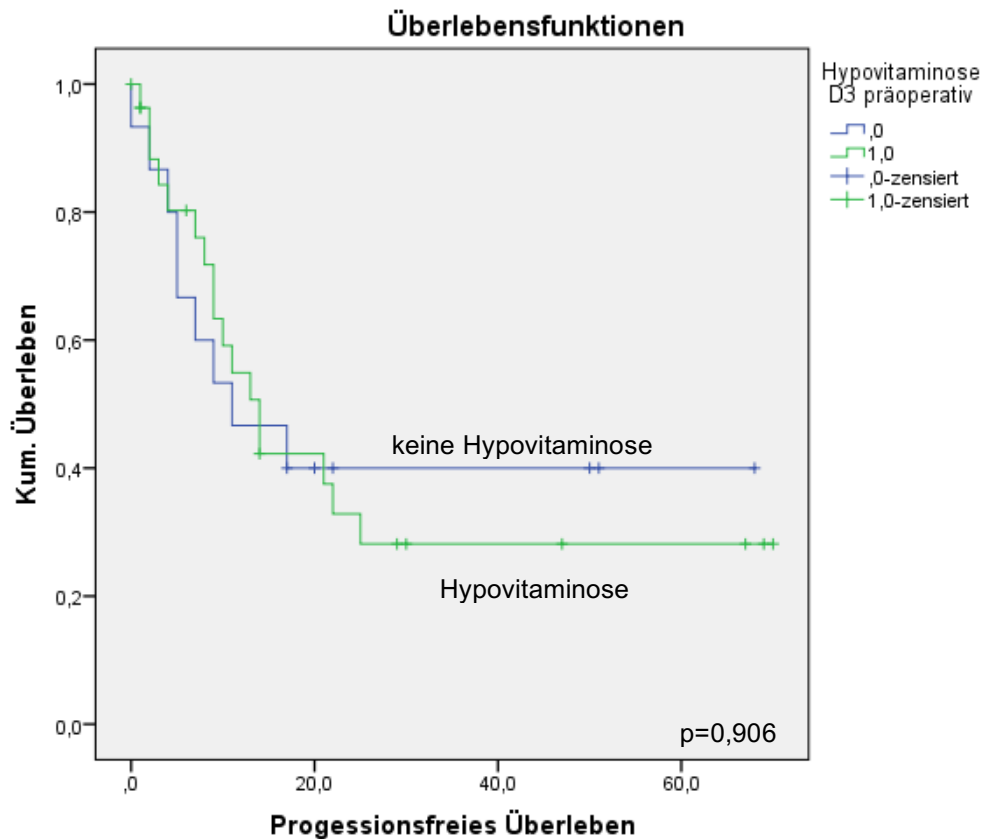


Abbildung 20: PFS in Abhängigkeit von Hypovitaminose D<sub>3</sub>

Bei 19 Patientinnen bzw. Patienten lag der präoperativ erhobene Vitamin D<sub>3</sub> Spiegel unter dem Median. In 11 Fällen entwickelte sich ein Rezidiv. Das PFS war im Durchschnitt 28,74 Monate (95% KI: 15,03 – 42,45). Der Median lag bei 21 Monaten (95% KI: 0,0 – 42,82).

Von 24 Patienten und Patientinnen mit einem Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel über dem Median entwickelten 15 ein Rezidiv, das im Durchschnitt nach 28,92 Monaten (95% KI: 16,83 – 41,01) auftrat. Das rezidivfreie Intervall lag im Median bei 11 Monaten (95% KI: 6,31 – 15,69).

Zwischen den beiden Gruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,825).

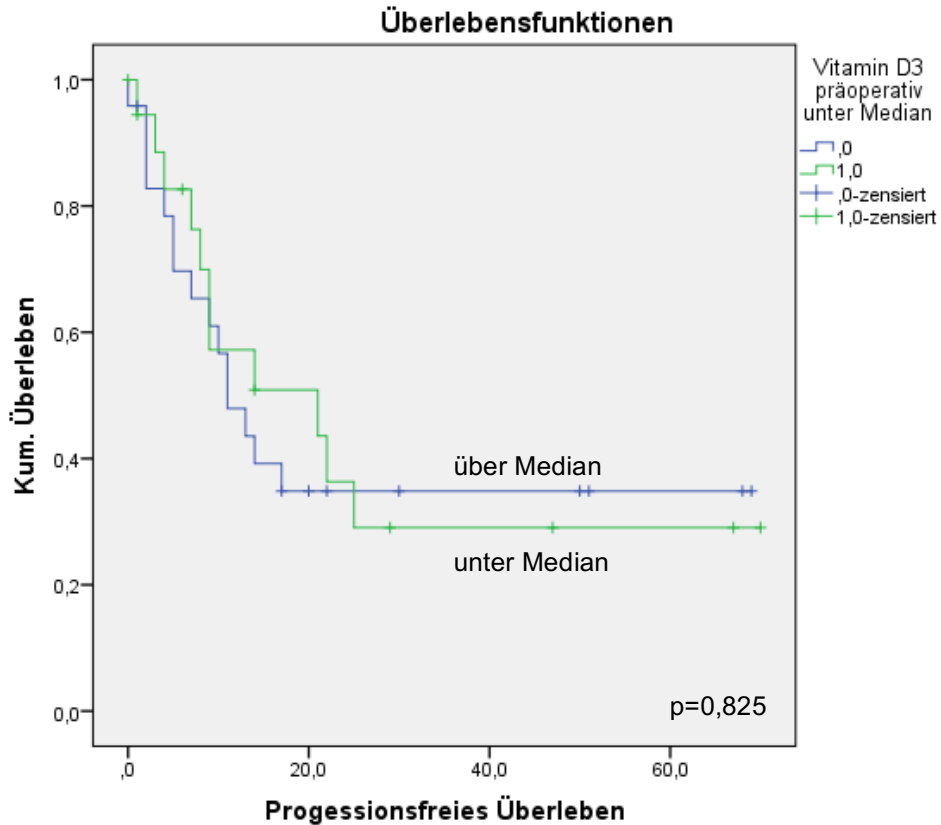


Abbildung 21: PFS in Abhängigkeit von Vitamin D<sub>3</sub> über Median

In 54 Fällen waren der präoperative Vitamin D<sub>3</sub> Spiegel und die Überlebenszeit erhebbar.

Von 37 Patientinnen und Patienten mit einer Vitamin D<sub>3</sub> Hypovitaminose verstarben im Beobachtungszeitraum 7. Die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei 58,13 Monaten (95% KI: 49,41 – 66,85).

In der Gruppe mit physiologischem Vitamin D<sub>3</sub> Spiegel (N=17) verstarben 6 Patientinnen bzw. Patienten. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 48,98 Monate (95% KI: 38,68 – 59,28).

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,290).

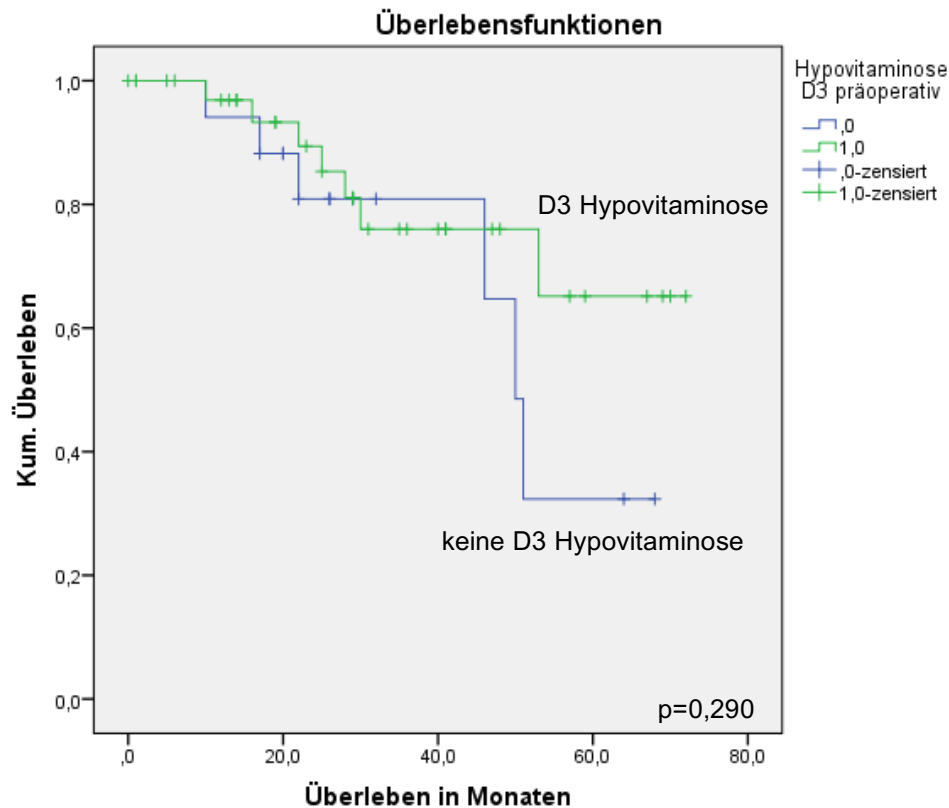


Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hypovitaminose D<sub>3</sub>

Bei 27 von 54 Patientinnen bzw. Patienten lag der präoperative Vitamin D<sub>3</sub> Wert unterhalb des Medians, 3 Fälle sind am Tumor verstorben. Die mittlere Überlebenszeit betrug 63 Monate (95% KI: 55,42 – 72,11).

Von den 27 Fällen mit einem Vitamin D<sub>3</sub> oberhalb des Medians verstarben im Beobachtungszeitraum 10. Die mittlere Überlebenszeit betrug 46,02 Monate (95% KI: 36,27 – 55,77).

Der Unterschied der Überlebenszeit der beiden Gruppen war statistisch signifikant (p=0,03).

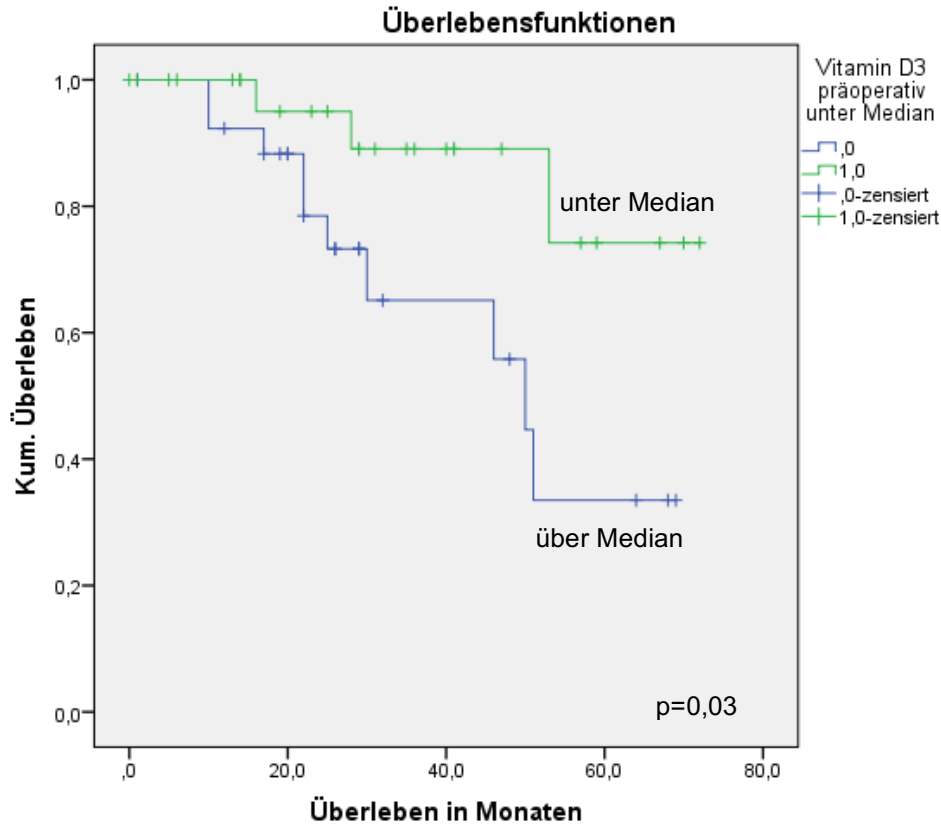


Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Vitamin D<sub>3</sub> Median

### 3.6.4 Monozyten/Lymphozytenratio

Das präoperative Verhältnis von Monozyten und Lymphozyten sowie der klinische Verlauf konnten in 77 Fällen erhoben werden.

22 von 37 Patientinnen bzw. Patienten mit einem Wert oberhalb des Medians erlitten ein Rezidiv. Das durchschnittliche rezidivfreie Intervall betrug 41,14 Monate (95% KI: 24,69 – 57,59). Der Median lag bei 25 Monaten (95% KI: 1,76 – 48,23).

Von den 37 Fällen mit einem Wert unterhalb des Medians rezidierten 26. Das Rezidiv trat durchschnittlich nach 38,34 Monaten auf (95% KI: 24,19 – 52,48). Der Median des rezidivfreien Intervalls lag bei 20 Monaten (95% KI: 12,15 – 27,85). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ( $p=0,820$ ).

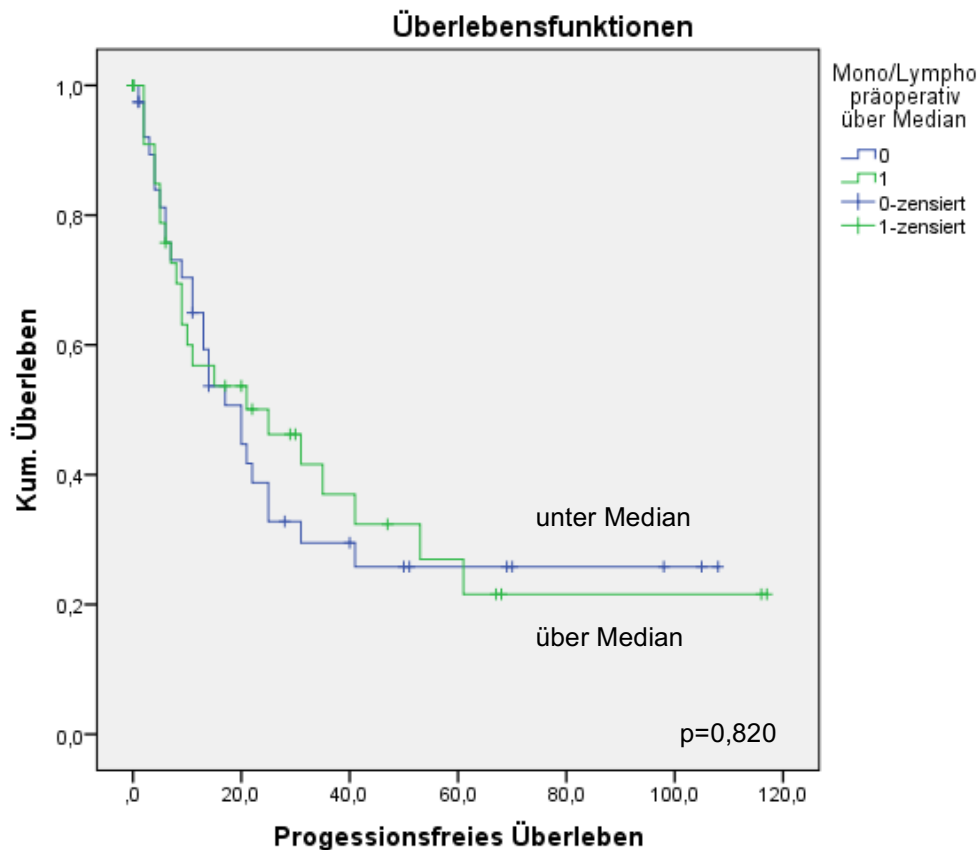


Abbildung 24: PFS in Abhängigkeit von Monozyten/Lymphozytenratio

Bei 98 Patienten und Patientinnen waren das präoperative Verhältnis aus Monozyten und Lymphozyten und die Überlebenszeit erhebbar.

Von 51 Fällen mit einem Wert unterhalb des Medians sind 11 verstorben. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 94,5 Monate (95% KI: 79,65 – 109,34).

Bei 47 Patientinnen und Patienten lag der Wert oberhalb des Medians. 15 davon verstarben am Tumor. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 76,06 Monate (95% KI: 58,22 – 93,91).

Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ( $p=0.096$ )

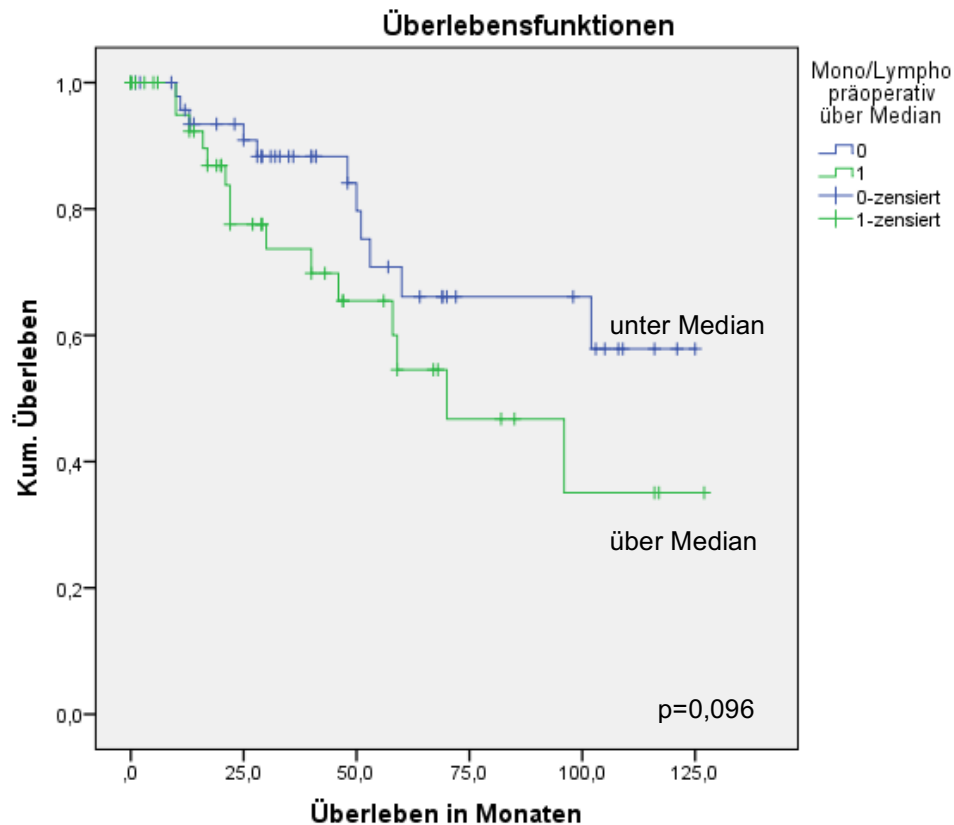


Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Monozyten/Lymphozytenratio

### 3.6.5 Thrombozyten

Bei 77 Patientinnen und Patienten waren die Thrombozytenzahl und die rezidivfreie Überlebenszeit erhebbar. In 4 Fällen bestand eine Thrombozytopenie (< 140 G/l). Alle diese vier Patientinnen bzw. Patienten entwickelten ein Rezidiv. Das durchschnittliche rezidivfreie Intervall lag bei 6,25 Monaten (95% KI: 3,22 – 9,28). Der Median betrug 6 Monate (95% KI: 0,12 – 11,88).

Bei 43/73 Fällen ohne Thrombozytopenie war ein Rezidiv zu beobachten. Das rezidivfreie Intervall betrug 42,38 Monate (95% KI: 30,63 – 54,14), der Median lag bei 21 Monaten (95% KI: 13,03 – 28,97).

Der Unterschied der rezidivfreien Überlebenszeit war signifikant ( $p=0,005$ ).

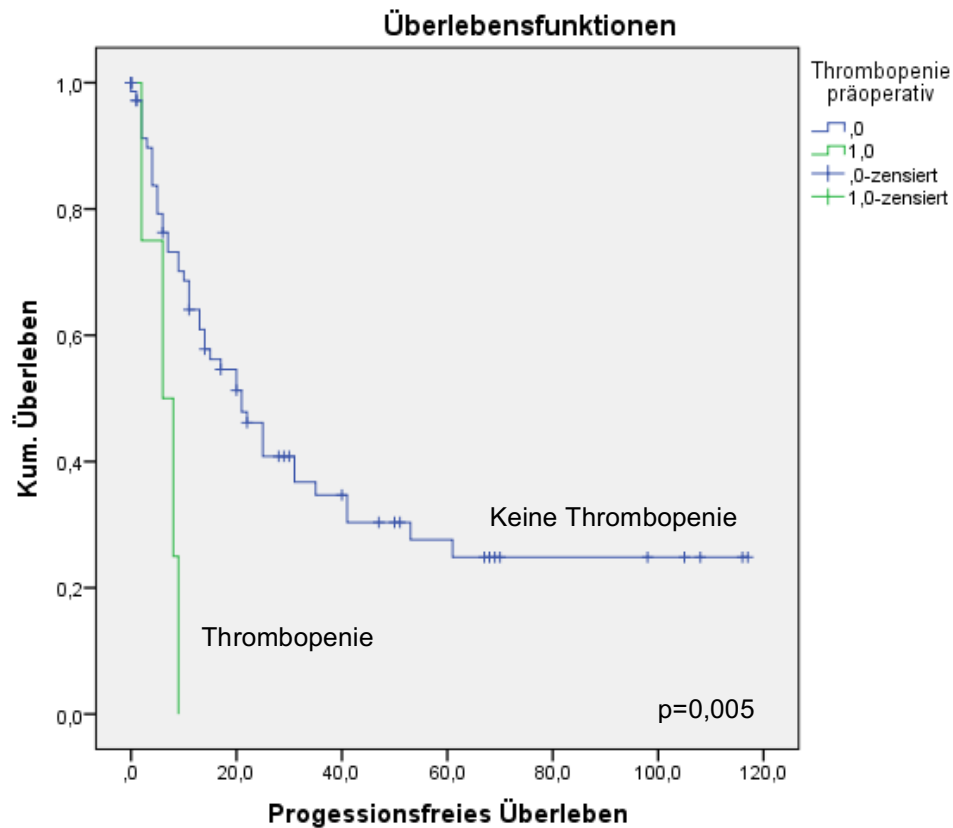


Abbildung 26: PFS bei Thrombozytopenie

Bei 98 Patienten und Patientinnen konnten Überlebenszeit und präoperative Thrombozytenzahl erhoben werden. Von 8 Patienten bzw. Patientinnen mit Thrombozytopenie verstarben 5. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 34,27 Monate (95% KI: 15,53 – 53,02).

90 Patienten und Patientinnen hatten keine Thrombozytopenie. In dieser Subgruppe verstarben 21. Die Überlebenszeit lag im Durchschnitt bei 91,57 Monaten (95% KI: 79,56 – 103,57).

Der Überlebensvorteil für die Gruppe ohne Thrombozytopenie war statistisch signifikant ( $p=0,000$ ).

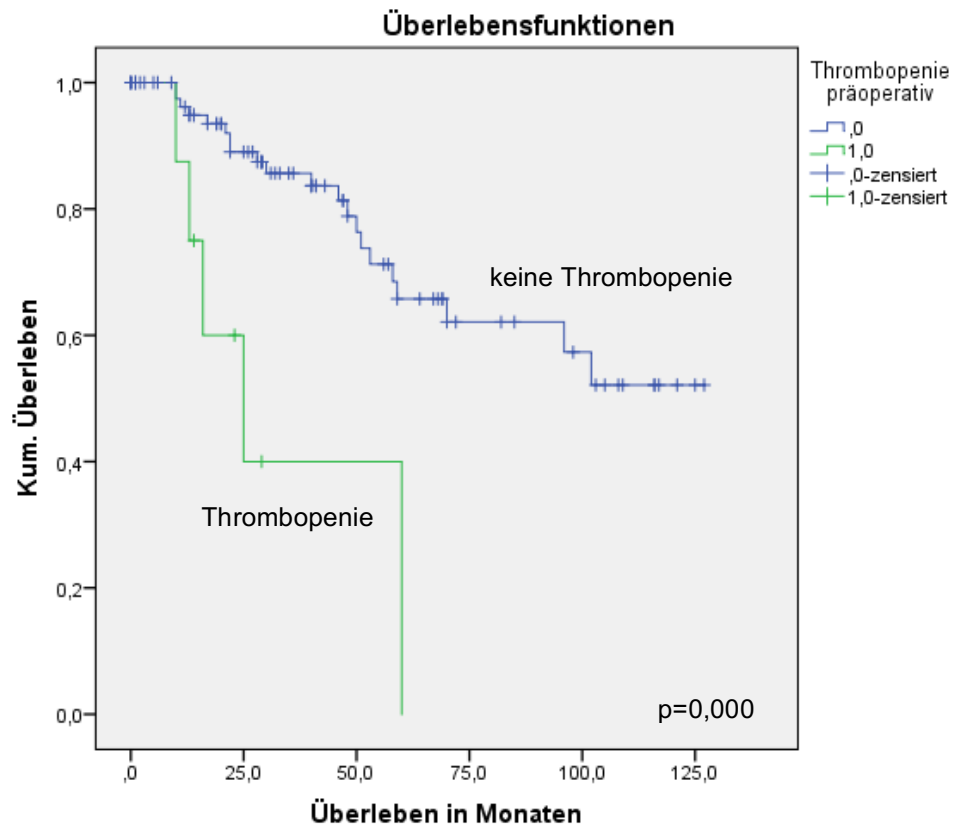


Abbildung 27: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Thrombozyten

### 3.6.6 Primärtumor

Bei 79 Patientinnen bzw. Patienten die rezidivfreie Überlebenszeit ermittelt werden.

In 56 Fällen lag als Primum ein Kolorektalkarzinom vor. Bei 30 Patientinnen und Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zu einem Rezidiv, dass im Durchschnitt nach 49,9 Monaten (95% KI: 35,2 – 64,6) auftrat. Der Median lag bei 22 Monaten (95% KI: 6,64 – 37,59).

Ein Nierenzellkarzinom war bei 23 Patientinnen bzw. Patienten als Primum therapiert worden. 20 dieser Fälle erlitten ein Rezidiv. Das durchschnittliche PFS betrug 18,81 Monate (95% KI: 10,83 – 26,78). Der Median lag bei 14 Monaten (95% KI: 4,86 – 23,14).

Der Unterschied bezüglich des rezidivfreien Intervalls zwischen den beiden Tumortypen war statistisch hochsignifikant ( $p=0,016$ ).

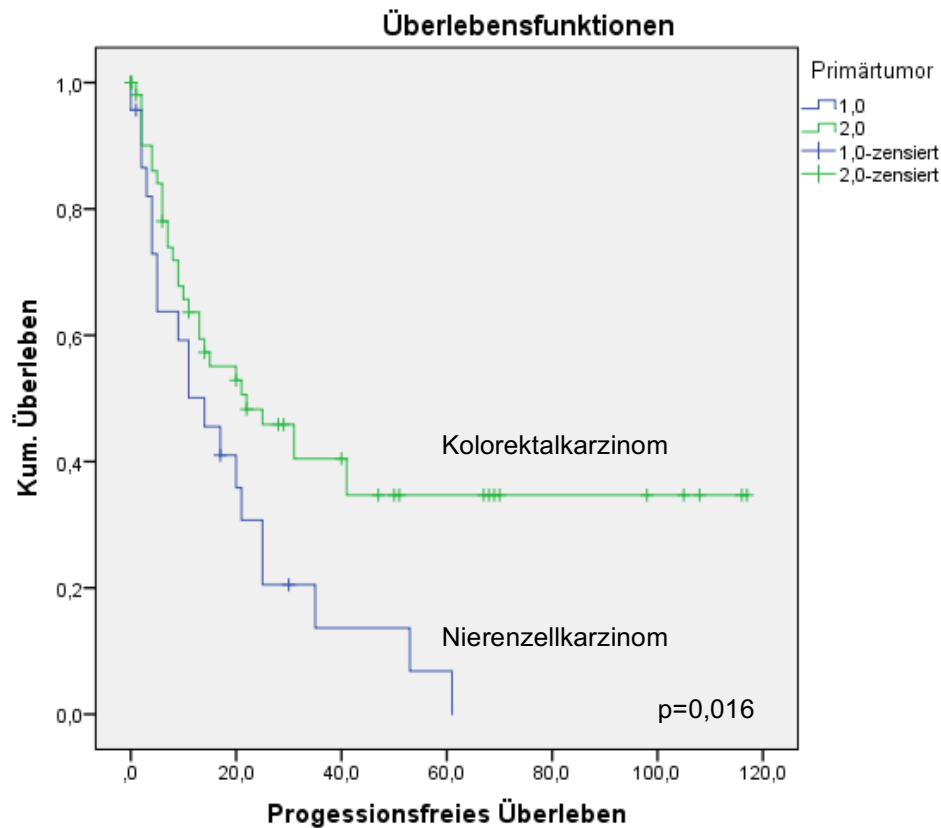


Abbildung 28: PFS in Abhängigkeit von Nierenzellkarzinom (1) und Kolorektalkarzinom (2)

Von allen Patienten und Patientinnen (N=101) konnte die Überlebenszeit erhoben werden.

Von den 29 Fällen mit einem Nierenzellkarzinom als Primum verstarben 9 im Beobachtungszeitraum. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 79,03 Monate (95% KI: 59,50 – 98,55).

17 der 72 Patientinnen bzw. Patienten mit Kolorektalkarzinom verstarben während des Beobachtungszeitraums. Die durchschnittliche Überlebenszeit war 90,27 Monate (95% KI: 76,29 – 104,25).

Der Unterschied der Überlebenszeit zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ( $p=0,471$ ).

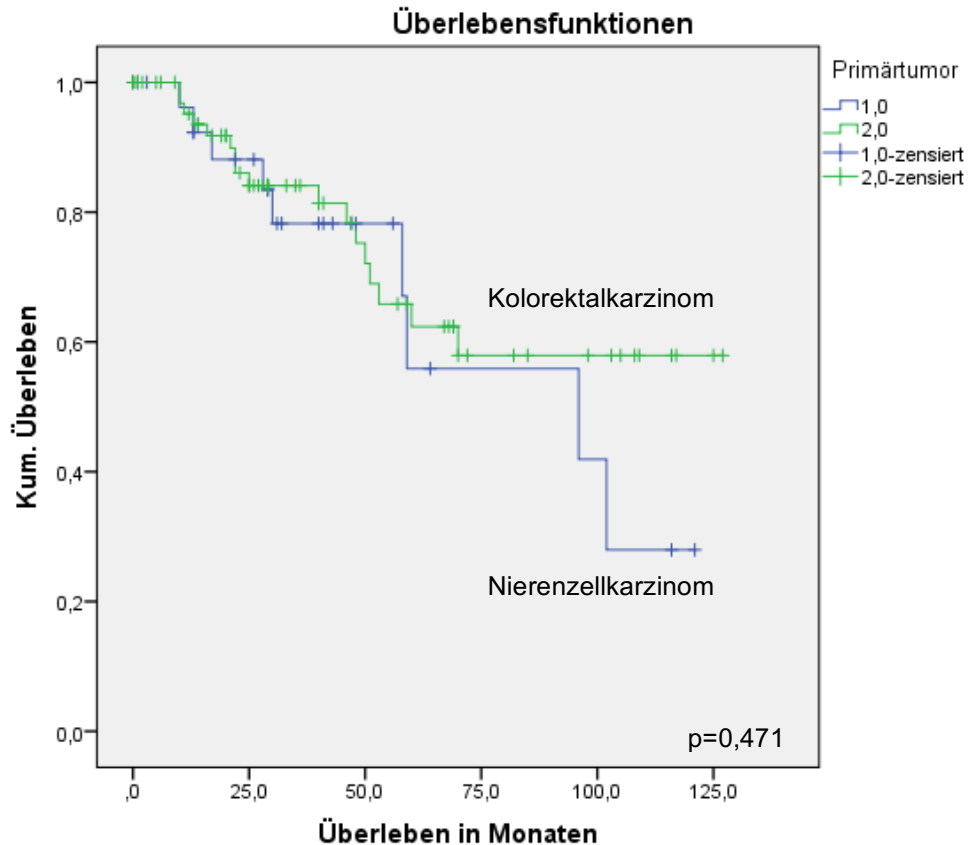


Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Nierenzellkarzinom(1) und Kolorektalkarzinom (2)

### 3.6.7 Anzahl der Metastasen

Zur Metastasenanzahl und zum rezidivfreien Überleben lagen Daten von 79 Patienten bzw. Patientinnen vor.

Von 26 Fällen mit multiplen Metastasen rezidierten im Beobachtungszeitraum 19. Das PFS war im Durchschnitt 25,08 Monate (95% KI: 8,61- 41,55). Der Median lag bei 8 Monaten (95% KI: 4,5 – 11,5).

Von 53 Patienten bzw. Patientinnen mit einer solitären Metastase entwickelten 31 ein Rezidiv. Das durchschnittliche PFS lag bei 46,82 Monaten (95% KI: 32,88 – 60,78). Der Median betrug 25 Monate (95% KI: 12,36 – 37,64).

Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,007$ ).

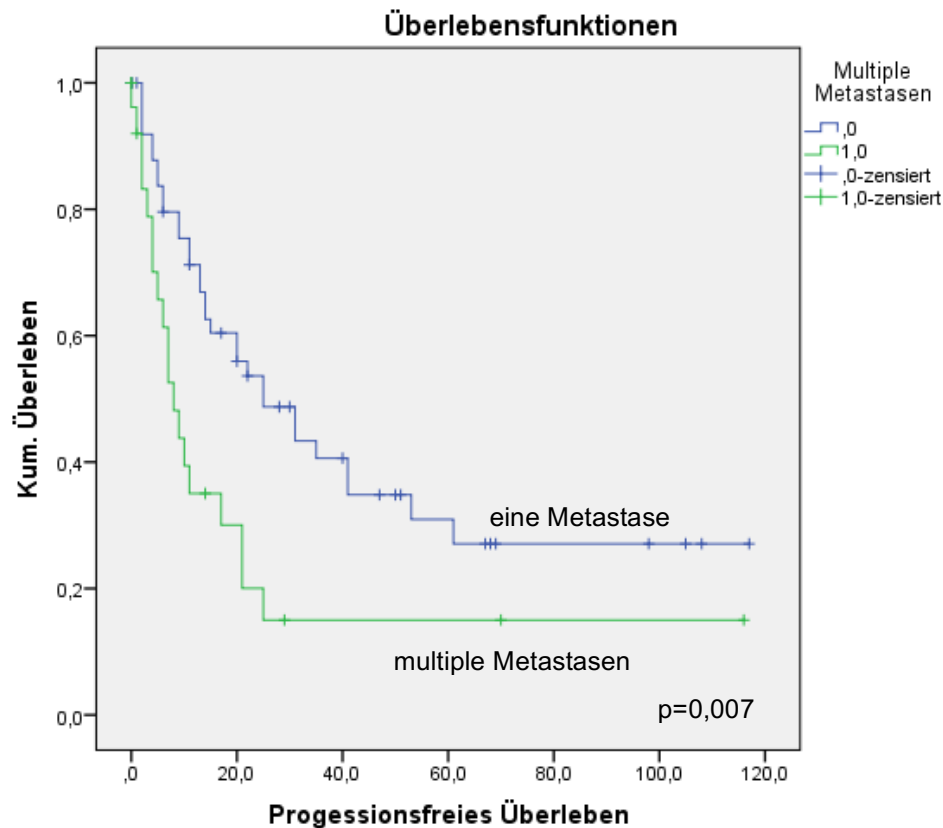


Abbildung 30: PFS in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl

In allen 101 Fällen war die Anzahl der Metastasen erhebbar.

Vor 70 Patientinnen und Patienten mit solitärer Metastase verstarben im Beobachtungszeitraum 21. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 86,52 Monate (95% KI: 73,31 – 99,73).

31 Patienten und Patientinnen hatten multiple Metastasen (>1). In dieser Gruppe verstarben im Beobachtungszeitraum 5, die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 82,74 Monate (95% KI: 59,06 – 106,42).

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,646$ ).

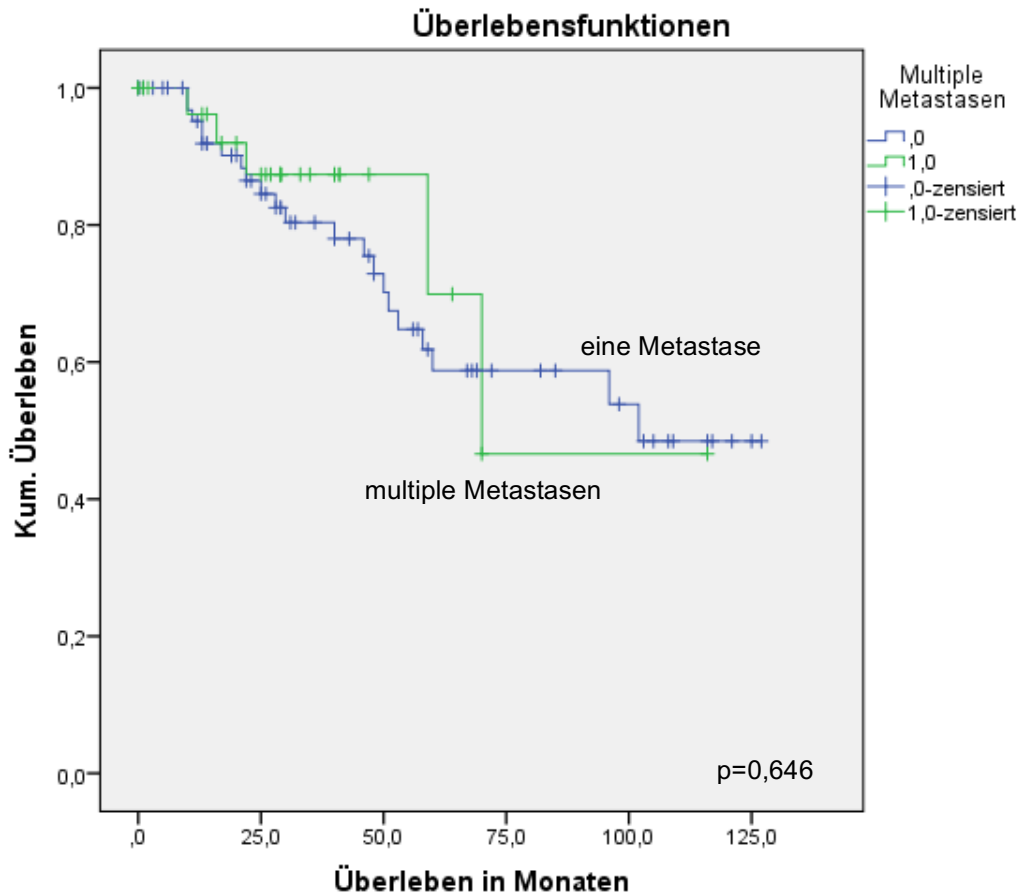


Abbildung 31: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen

### 3.6.8 Geschlecht

In dem im Hinblick auf rezidivfreies Überleben auswertbaren Fällen waren 50 männlich und 29 weiblich. 16 Patientinnen entwickelten ein Rezidiv. Das PFS betrug im Durchschnitt 48,64 Monate (95% KI: 28,47 - 68,82), der Median 21 Monate (95% KI: 7,64 – 34,36).

Bei den Männern waren 34 Rezidive zu verzeichnen. Der Durchschnitt des rezidivfreien Intervalls lag bei 34,56 Monaten (95% KI: 21,8 - 47,3), der Median bei 15 Monaten (95% KI: 5,96 -24,02).

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,367$ ).

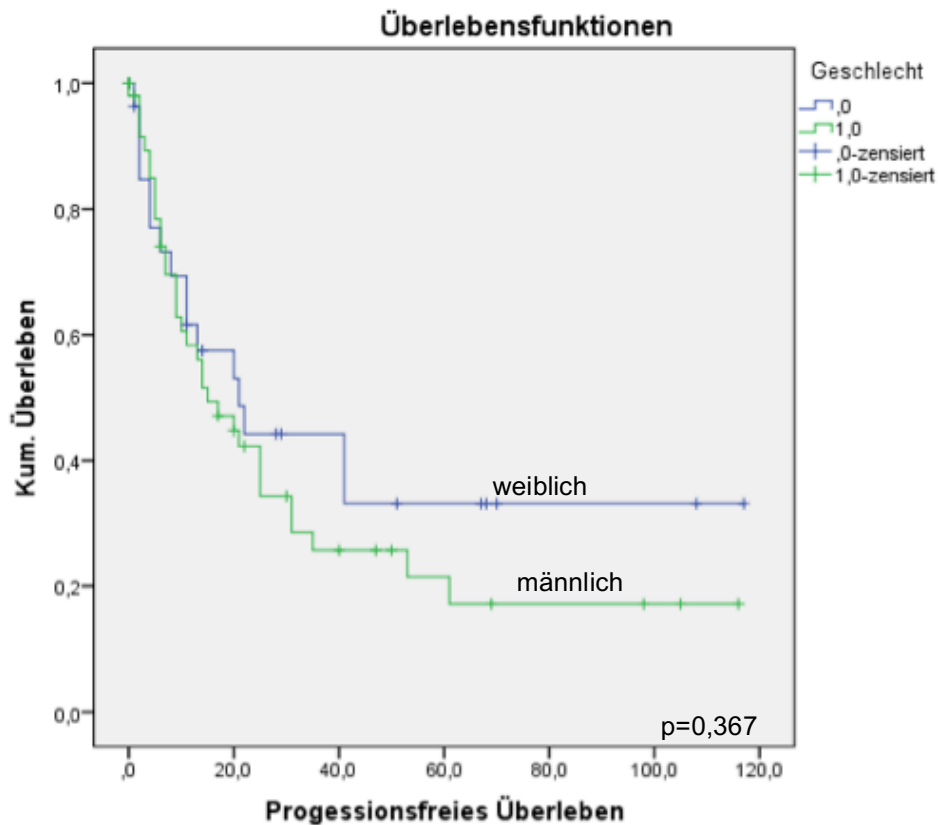


Abbildung 32: PFS in Abhängigkeit vom Geschlecht

Im Gesamtkollektiv (N=101) befanden sich 62 Männer und 39 Frauen. 16 der männlichen Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Die durchschnittliche Überlebenszeit war 86,99 Monate (95% KI: 71,51 – 102,47). Von den Patientinnen verstarben 10. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 88,38 Monate (95% KI: 71,11 – 105,65). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich Überlebenszeit war statistisch nicht signifikant ( $p=0,741$ ).

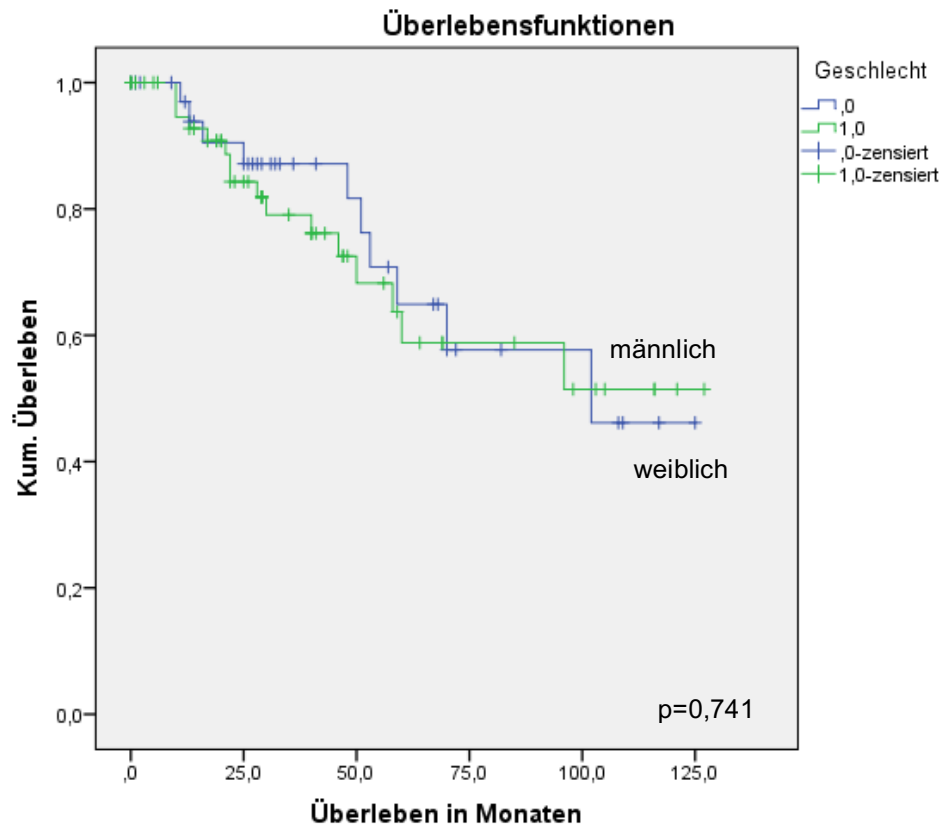


Abbildung 33: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

### 3.6.9 Alter

79 Fälle waren für Alter zum Zeitpunkt der Metastasektomie und rezidivfreies Überleben auswertbar.

Bei 34 Patienten bzw. Patientinnen lag das Alter über den Median, 20 von ihnen entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Das rezidivfreie Intervall betrug im Durchschnitt 32 Monate (95% KI: 22,12 – 41,89), der Median lag bei 22 Monaten (95% KI: 9,83 – 34,17).

30 der 45 Patientinnen bzw. Patienten mit einem Alter unter dem Median entwickelten ein Rezidiv nach einem durchschnittlichen Intervall von 36,43 Monaten (95% KI: 22,09 – 50,77). Der Median lag bei 14 Monaten (95% KI: 8,12 – 19,88)

Der Unterschied war statistisch nicht signifikanter ( $p=0,458$ ).

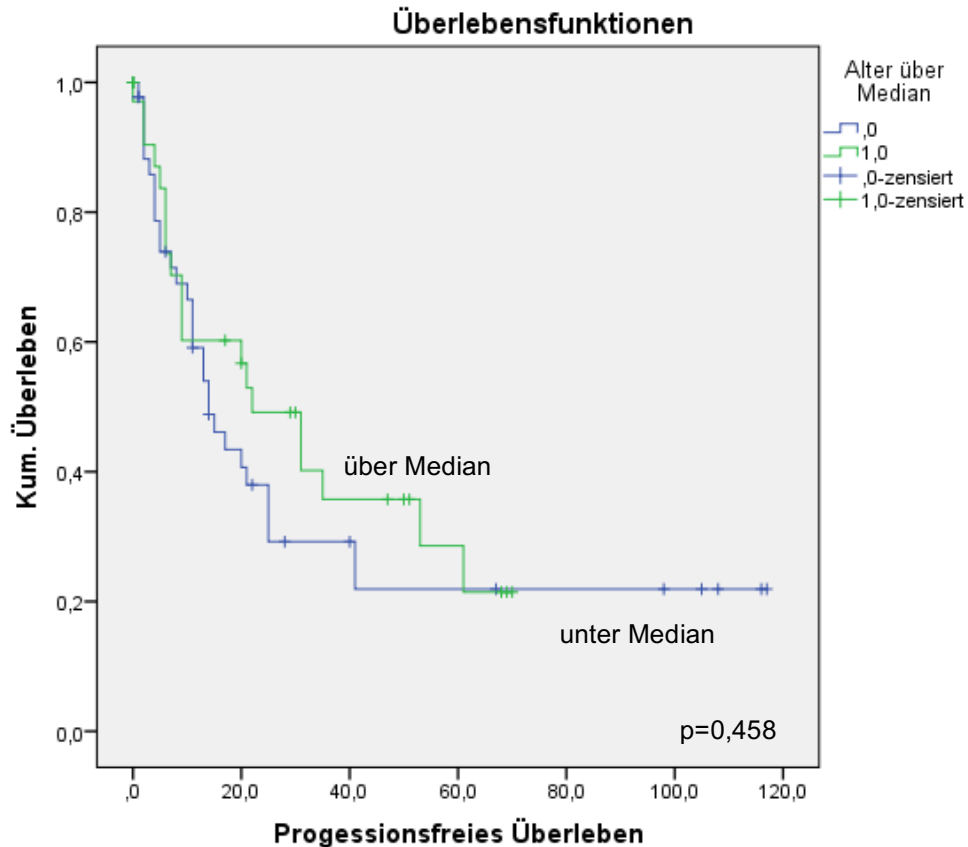


Abbildung 34: PFS in Abhängigkeit vom Alter

Bei 52 der 101 Patienten und Patientinnen des Gesamtkollektivs lag das Alter unter dem Median. 11 Fälle aus diesem Kollektiv sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Die durchschnittliche Überlebenszeit war 92,94 Monate (95% KI: 76,38 – 109,50).

In der Gruppe mit einem Alter oberhalb des Median (N=49), verstarben 15 Patientinnen bzw. Patienten. Die durchschnittliche Überlebenszeit war 74,39 Monate (95% KI: 61,48 – 87,31).

Das Alter hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (p=0,311).

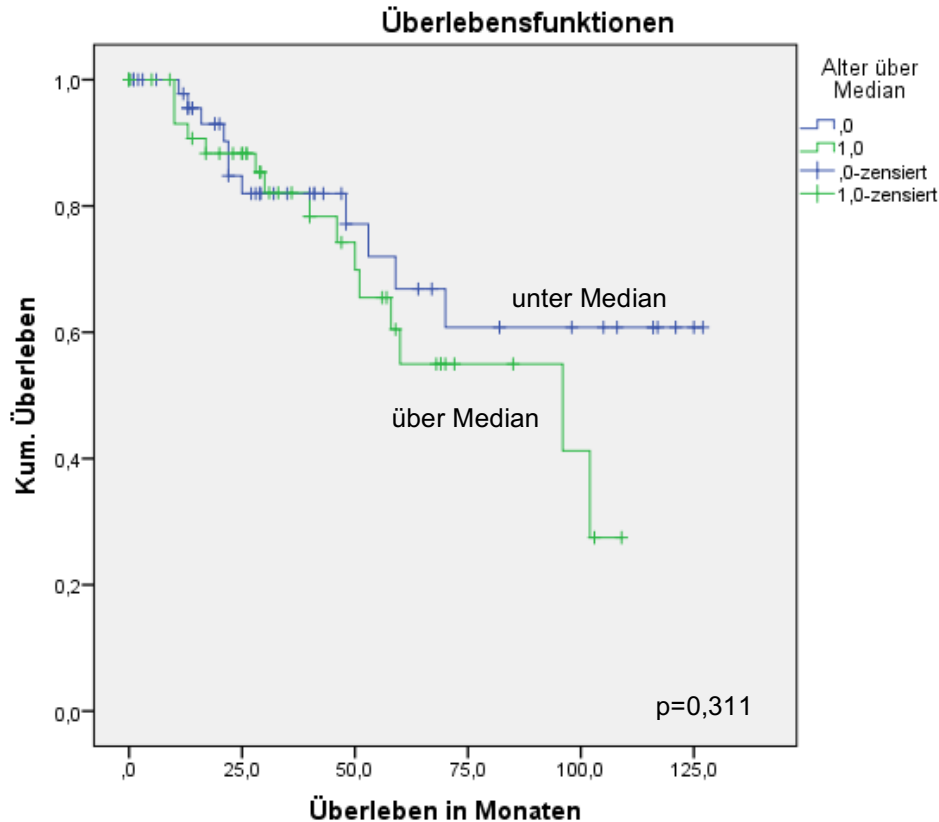


Abbildung 35: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

### 3.6.10 Body-Mass-Index

79 Patientinnen bzw. Patienten waren im Hinblick auf Body-Mass-Index und das rezidivfreie Überleben auswertbar.

Bei einem von 4 Fällen mit Untergewicht (BMI <18,5) trat ein Rezidiv auf. Das durchschnittliche PFS war 47,33 Monate (95% KI: 11,06 – 83,61).

Von den Patienten bzw. Patientinnen ohne Untergewicht (N=76) erlitten 46 ein Rezidiv. Der Mittelwert des PFS lag bei 39,82 Monaten (95% KI: 28,04 - 51,61).

Untergewicht hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das PFS ( $p=0,546$ ).

Die auswertbaren Zahlen waren jedoch sehr klein.

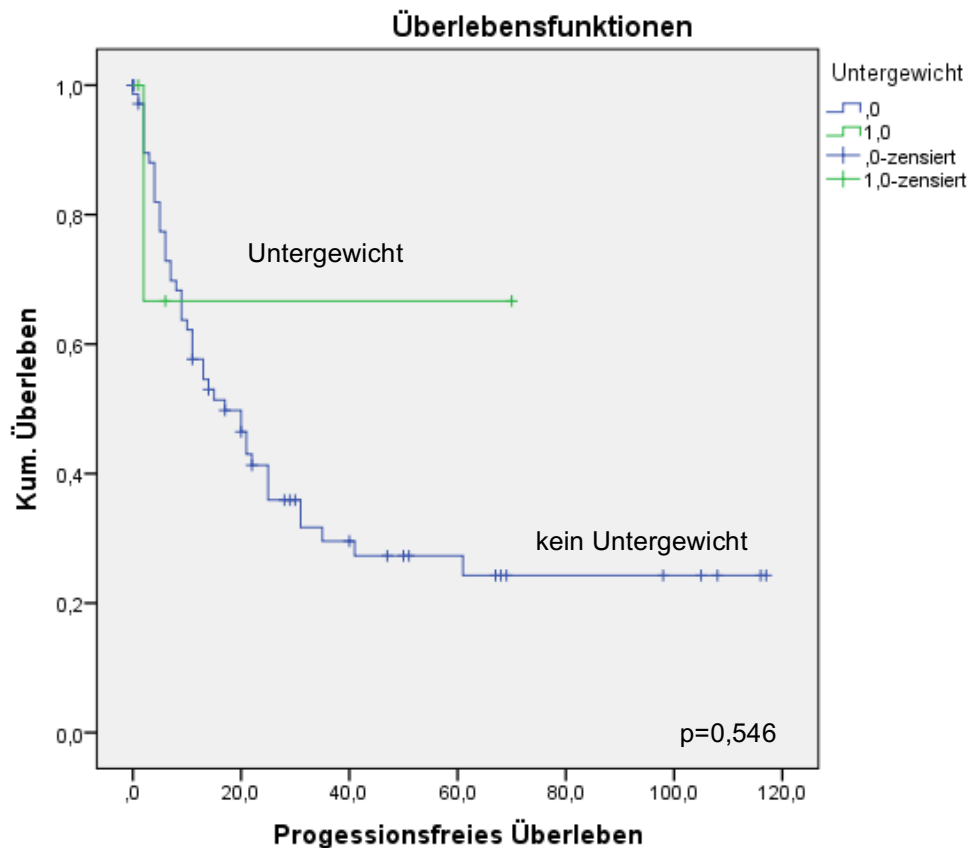


Abbildung 36: PFS in Abhängigkeit von Untergewicht

Übergewicht (BMI >25) lag in 44 Fällen vor, von denen 28 ein Rezidiv entwickelten. In dieser Gruppe lag das durchschnittliche PFS bei 44,08 Monaten (95% KI: 28,86 – 59,29), der Median bei 20 Monaten (95% KI: 10,57 – 29,43). Patienten und Patientinnen ohne Übergewicht (N=32), entwickelten in 19 Fällen ein Rezidiv bei einer durchschnittlichen PFS von 35,12 Monaten (95% KI: 17,32 - 52,93). Der Median lag bei 13 Monaten (95% KI: 1,58 – 24,42). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,489).

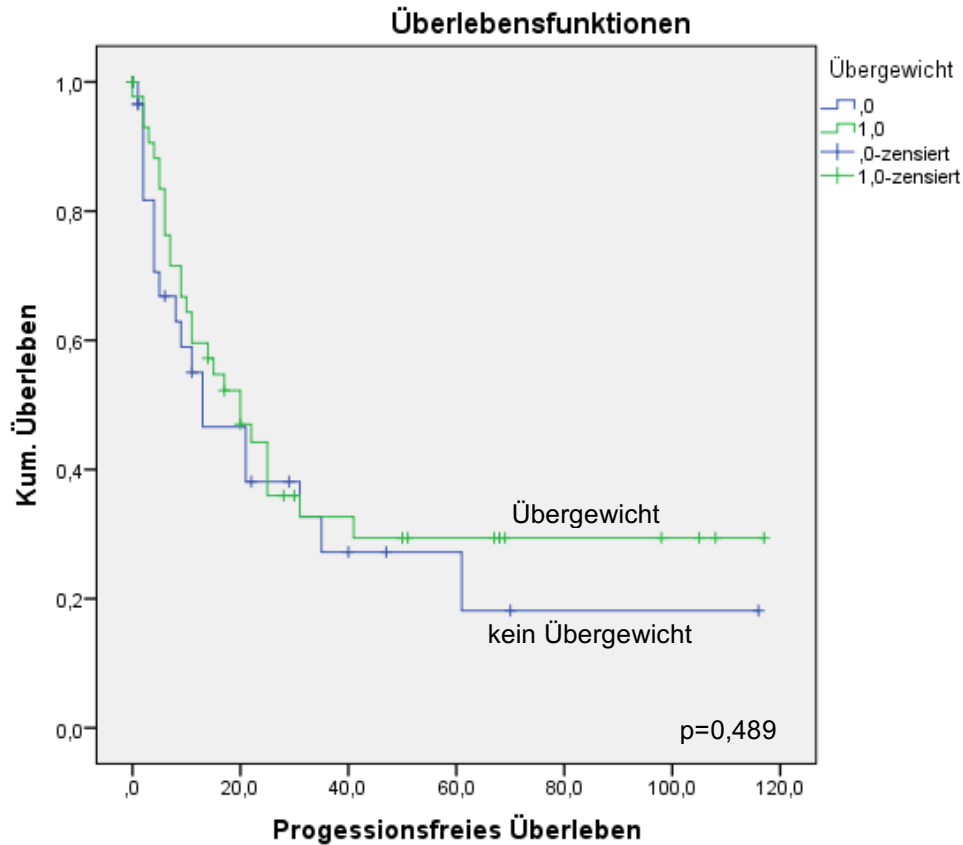


Abbildung 37: PFS in Abhängigkeit vom Übergewicht

98 Patienten und Patientinnen waren für Body-Mass-Index und Überlebenszeit auswertbar.

Untergewicht wurde in 4 Fällen erhoben. Alle vier Patientinnen und Patienten überlebten während des Beobachtungszeitraums.

13 von 57 Patientinnen und Patienten mit Übergewicht verstarben. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 95,11 Monate (95% KI: 80,84 – 109,38) 40 Patientinnen und Patienten waren normalgewichtig, davon verstarben 13.

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 65,95 Monate (95% KI: 48,92 – 82,99).

Übergewicht hatte einen statistisch signifikant positiven Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,044$ ).

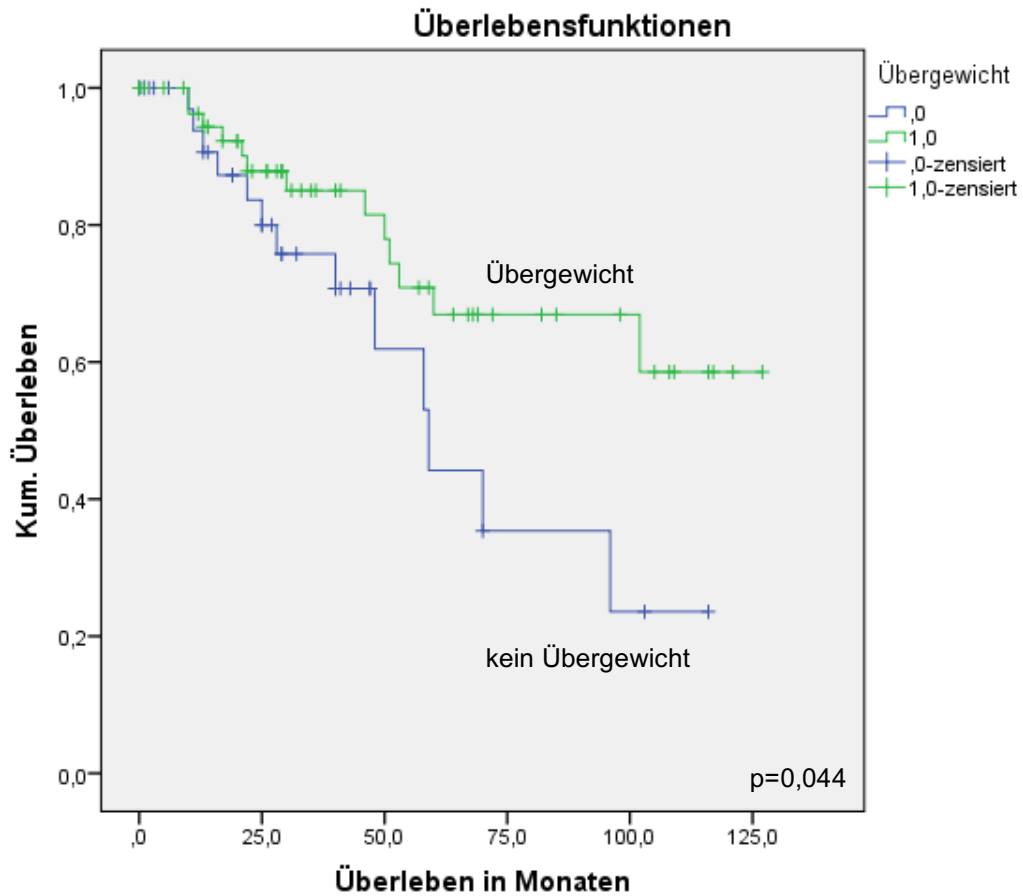


Abbildung 38: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Übergewicht

Alle übrigen erhobenen Parameter zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben bzw. auf die Überlebenszeit.

### 3.7 Zusammenfassung der Signifikanz

In der folgenden Tabelle werden die Signifikanzen für die verschiedenen Parameter im Hinblick auf rezidivfreie Überlebenszeit (PFS) und Überlebenszeit (OS) dargestellt.

Parameter	PFS	OS	Kommentar
CRP erhöht	n.s.	n.s.	
Hypalbuminämie	n.a.	n.s.	
Albumin unter Median	n.s.	n.s.	
Hypovitaminose D <sub>3</sub>	n.s.	n.s.	
Vitamin D <sub>3</sub> unter Median	n.s.	p=0,03	Ein Wert unter dem Median führt zu einem verbesserten OS
Mono/Lympho über Median	n.s.	n.s.	
Thrombopenie	p=0,005	p=0,000	Eine Thrombopenie führt zu einem geringeren PFS und OS
Primärtumor	p=0,016	n.s.	Das Nierenzellkarzinom führt schneller zu einem Tumorprogress
Metastasenanzahl	p=0,007	n.s.	Multiple Metastasen zeigen einen schnelleren Tumorprogress
Geschlecht	n.s.	n.s.	
Alter	n.s.	n.s.	
Untergewicht	n.s.	n.a.	
Übergewicht	n.s.	p=0,044	Personen mit Übergewicht haben ein besseres OS

Tabelle 3: Zusammenfassung der Signifikanzen; n.s.: nicht signifikant, n.a.: not available (nicht verfügbar)

## 4 Diskussion

Die Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Metastasen bei soliden Tumoren stellt nach wie vor eine große Herausforderung in der Onkologie dar. In den meisten Fällen ist eine Heilung in diesem Tumorstadium nicht mehr möglich. Die medikamentöse Therapie ist in diesem Erkrankungsstadium die Standardbehandlung. Sie erfolgt entweder in Form einer Chemotherapie oder mit neuen zielgerichteten Verfahren (targeted therapy).

Metastasen Chirurgie der Lunge wird seit vielen Jahrzehnten durchgeführt.

Prospektiv - randomisierte Studien die die Ergebnisse der Metastasektomie mit anderen onkologischen Verfahren oder best supportive care vergleichen würden, liegen nicht vor. Dennoch deuten einige retrospektive Studien auf einen Benefit einer Metastasektomie bei Lungenmetastasen hin (6).

Bisher existieren allerdings keine zuverlässigen prognostischen Faktoren, die eine zuverlässige Selektion von Patienten und Patientinnen, die von einer solchen Therapie profitieren könnten, ermöglicht.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es zu untersuchen, ob bestimmte Laborparameter als Verlaufsindikator bei Patienten und Patientinnen nach einer pulmonalen Metastasektomie genutzt werden können. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass C-reaktives Protein, Albumin, Vitamin D<sub>3</sub> und die Monozyten/Lymphozytenratio prognostische Relevanz bei verschiedenen Primärtumoren haben (32,35,36,34,38). Bei pulmonaler Metastasierung wurde deren Einfluss bisher kaum untersucht.

Bei der vorliegenden Analyse wurden die Daten von 101 Patienten und Patientinnen ausgewertet. Bei den Primärtumoren handelte es sich entweder um ein Nierenzell- oder ein Kolorektalkarzinom. Das durchschnittliche Follow-up lag bei 71,54 Monaten.

Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit nach pulmonaler Metastasektomie betrug 87,6 Monate, die mediane Überlebenszeit 102 Monate. Die Ergebnisse lagen damit deutlich über den Bereich, der in der Literatur angegeben wird: Die mediane Überlebenszeit nach pulmonaler Metastasektomie wird derzeit je nach Primärtumor zwischen 39 und 43 Monaten angegeben (39,40). Das Ergebnis der vorliegenden Analyse spricht für eine gute Patientenselektion, eine gute Resektionstechnik und für ein gutes, allgemeines onkologisches Management.

Ein Tumorrezidiv trat im Durchschnitt nach 39,79 Monaten auf.

Weder CRP noch Albumin bzw. Monozyten/Lymphozytenratio hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Intervall oder die Gesamtüberlebenszeit.

Ein prädiktiver Wert für die Prognose von Tumorerkrankungen wurde für das C-reaktive Protein bei Neoplasien des Gastrointestinaltrakts (inklusive Kolorektalkarzinom) und beim Nierenzellkarzinom bereits wiederholt beschrieben. Erhöhtes CRP war mit geringerer Überlebenszeit verbunden (32). Auch beim fortgeschrittenen metastasierten Nierenzellkarzinom haben Patienten und Patientinnen mit einem hohen CRP Wert signifikant schlechtere Überlebensraten (41). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit untermauern diese Korrelation nicht.

Zahlreiche Daten aus der Literatur belegen, dass erniedrigtes Serumalbumin mit einer vergleichsweise schlechteren Prognose von Patienten und Patientinnen mit einem Kolorektalkarzinom führt (42). Auch dieses Postulat konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Die Bedeutung der Lymphozyten/Monozytenratio als Prognosefaktor ist noch nicht ganz geklärt. Manche Studien zeigen jedoch, dass ein höherer Wert mit einer besseren Prognose von Tumoren des Verdauungstrakts einhergeht. Die Ursache dafür ist noch unklar (43). Bei der vorliegenden Arbeit wurde die Monozyten/Lymphozytenratio verwendet. Es fand sich entgegen den Daten aus der Literatur kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Fällen mit hoher bzw. niedriger Ratio.

Die vorliegende Analyse zeigte, dass Patienten und Patientinnen mit einem Vitamin D<sub>3</sub>- Wert unterhalb des Medians ein signifikant längeres Überleben aufweisen. Eine Hypovitaminose hatte dagegen keinen Einfluss. In mehreren Studien mit Tierversuchen und Zelllinien hatte bisher gezeigt werden können, dass ein hoher Vitamin D<sub>3</sub> Serumspiegel die Entstehung von Kolorektalkarzinomen hemmt und einen positiven Einfluss auf die Behandlung haben kann. Klinische Studien konnten dies bisher noch nicht bestätigen. Aufgrund der unzureichenden

Datenlage wird aktuell nicht empfohlen Patienten und Patientinnen routinemäßig Vitamin D<sub>3</sub> zu verabreichen (35). In der rezenten, retrospektiven klinischen Studie konnte kein signifikanter Vorteil eines hohen Vitamin D<sub>3</sub> Spiegel festgestellt werden. Im Gegenteil scheint ein Vitamin D<sub>3</sub> Spiegel unterhalb des Medians prognostisch günstig zu sein. Die Bedeutung dieses Befundes ist unklar und sollte in prospektiven randomisierten Studien weiter untersucht werden, da Ergebnisse in Tierversuchen dennoch einen Anhalt für den für den protektiven Effekt von Vitamin D<sub>3</sub> liefern (35).

Patienten und Patientinnen mit multiplen Metastasen (>1) hatten ein signifikant geringeres rezidivfreies Überleben. Hier trat das Rezidiv nach 25 Monaten ein. Wiesen die Patienten und Patientinnen dagegen nur eine solitäre Metastase auf, lag das PFS bei 46 Monaten (p=0,007).

Es zeigte sich allerdings, dass die Anzahl der Metastasen keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (p=0,646). In der derzeit gültigen Literatur wird im Gegensatz dazu festgehalten, dass multiple Metastasen die Prognose der Patienten und Patientinnen verschlechtern. (23).

Zusammenfassend wiesen unsere Patienten und Patientinnen mit multiplen Metastasen zwar früher eine erneute Metastasierung auf, die Gesamtüberlebenszeit war jedoch nicht beeinflusst.

Patienten bzw. Patientinnen des eigenen Kollektivs, mit einer Thrombozytopenie erlitten früher ein Rezidiv als die Fälle mit Thrombozyten im Normbereich. Das Rezidiv erfolgte im Durchschnitt um 36 Monate früher als in der Vergleichsgruppe (p=0,005).

Auch beim der Gesamtüberlebenszeit war der Unterschied hoch signifikant. Während thrombozytopenische Patienten und Patientinnen nach durchschnittlich 34 Monaten verstarben, betrug die durchschnittliche Überlebenszeit ohne Thrombozytopenie 91 Monate (p=0,000).

Es scheint, dass die Thrombozytenzahl als Verlaufsparemeter genutzt werden kann. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind unklar. In der Literatur konnten keine vergleichbaren Untersuchungen gefunden werden.

Bei Patienten und Patientinnen mit einem Nierenzellkarzinom kam es im Vergleich zum Kolorektalkarzinom zu einer signifikant früheren Metastasierung.

Diese trat im Durchschnitt nach 19 Monaten ein. Beim Kolorektalkarzinom betrug das durchschnittliche PFS dagegen 50 Monate ( $p=0,016$ ).

Im Gegensatz dazu bestand jedoch hinsichtlich der Überlebenszeit kein signifikanter Unterschied.

Somit entwickelten Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom zwar früher ein Rezidiv, aber sie verstarben nicht früher als

Kolorektalkarzinompatienten. Die neuen lebensverlängernden Therapieverfahren wie der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren und mTOR Inhibitoren sind dabei vermutlich Co-Faktoren.

In der Literatur existieren bis dato kaum Vergleiche der Prognose nach Lungenmetastasierung bei den beiden Primärtumortypen. Piltz et al. präsentierten Daten, wonach das mediane Überleben nach pulmonaler Metastasektomie beim Nierenzellkarzinom 43 Monate beträgt. Yedibela et al. fand in seinem Kollektiv von Kolorektalkarzinomen 39 Monate Überlebenszeit nach Metastasektomie an der Lunge (39,40). Obwohl die Studien nicht direkt miteinander verglichen werden können, scheint die Literatur die in der aktuellen Arbeit erhobenen Befunde nicht zu untermauern.

Geschlecht, Alter, Gewicht, Zigarettenkonsum, LDH, Hämoglobin und Glasgow Prognostic Score erwiesen sich im untersuchten Krankengut nicht als für die Prognose relevante Parameter. Warum diese Parameter bei Lungenmetastasen, im Gegensatz zu deren Aussagekraft bei manchen Primärtumoren, keine prognostische Relevanz haben, könnte Anlass zu weiteren Untersuchungen sein.

Zusammenfassung: In dieser retrospektiven Analyse konnten Befunde, wonach das C-reaktive Protein, Albumin und die Monozyten/Lymphozytenratio als Verlaufsparemeter bei Patienten und Patientinnen mit Malignomen herangezogen werden können, nicht für den Status nach pulmonaler Metastasektomie bei Nierenzell- bzw. Kolorektalkarzinom bestätigt werden. Dagegen fanden sich im untersuchten Kollektiv Hinweise dafür, dass eine Gruppe von Patienten und Patientinnen von der pulmonalen Metastasektomie besonderes profitiert. Dies

scheinen Patienten und Patientinnen mit solitären Metastasen, beim Nierenzellkarzinom, Vitamin D<sub>3</sub> Spiegel unterhalb des Medians und mit normaler Thrombozytenzahl zu sein. Weitere Untersuchungen zur genaueren Spezifizierung dieser Gruppe sind erforderlich.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, editors. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 18th ed. Berlin, New York: De Gruyter; 2009.
2. Aumüller G, Aust G, Engele J, et al , editors. *Anatomie*. 3rd ed. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe; 2014.
3. Leonhardt H. *Taschenatlas Anatomie - Band 2: Innere Organe*. 11th ed. Kühnel W, Fritsch H, editors. Stuttgart, New York, Delhi,Rio: Thieme Verlagsgruppe; 2013.
4. Böcker W, Denk H, Heitz P, Höfler G, Kreipe H, Moch H. *Pathologie*. 5th ed. München: Urban & Fischer; 2012.
5. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasts: current concepts. *Surgical oncology*. 2001 Jul-Aug: p. 35-42.
6. Limmer S, editor. *Lungenmetastasen Diagnostik-Therapie-Tumorspezifisches Vorgehen*: Springer; 2015.
7. Mueller KM, Respondek M. Pulmonary metastases: pathological anatomy. *Lung*. 1990: p. 1137-1144.
8. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*. 2011: p. 275-292.
9. Mccunu A NS, Pass HI. Metastatic cancer to the lung. In Saclarides TJ, Millikan KW, Godellas CV, editors. *Surgical Oncology: An Algorithmic Approach.*: Springer; 2003. p. 176-185.
10. Dail DH. Metastases to and from the lung. In Tomashefski JF, Cagle PT, Farver CF, Fraire AE, editors. *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology Volume II: Neoplastic Lung Disease.*: Springer; 2008. p. 735-766.
11. Morton RL, Craig JC, Thompson JF. The role of surveillance chest X-ray in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2009: p. 571-577.
12. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Yun H. Clinical usefulness of chest radiography in detection of pulmonary metastases after curative resection for colorectal cancer. *World J Surg*. 2007: p. 1502-1506.
13. Munden RF, Erasmus JJ, Wahba H, Fineberg NS. Follow-up of small (4 mm or less) incidentally detected nodules by computer tomography in oncology patients: A retrospective review. *J Thorac Oncol*. 2010: p. 1958-1962.
14. Li B, Li Q, Chen C, Guan Y, Liu S. A systematic review and meta-analysis of the accuracy of diffusion-weighted MRI in the detektion of malignant pulmonary nodules and masses. *Acad Radiol*. 2014: p. 21-29.
15. Treasure T, Fallowfield L, Farewell V, Ferry D, Lees B, Leonard P, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: time for a trial. *Eur J Surg Oncol*. 2009: p. 686-689.
16. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965: p. 357-363.
17. Veronesi G, Petrella F, Leo F, Solli P, Maissoneuve P, et al. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007: p. 967-972.
18. Loehe F, Kobinger S, Hatz RA, Helmberger T, Loehrs U, Fuerst H. Value of

- systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001: p. 225-229.
19. Petersen RT, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007: p. 104-110.
  20. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011 Jul: p. 2873-82.
  21. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma. A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Nov.
  22. Pastorino U, Buyse M, Godehard F, et al. Long-term results of lung metastasectomy. Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 197: p. 37-49.
  23. Rena O, Casadio C, Viano F, Cristofori R, Ruffini E, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002: p. 906-912.
  24. Takakura Y, Miyata Y, Okajima M, Okada M, Ohdan H. Short disease-free interval is a significant risk factor for intrapulmonary recurrence after resection of pulmonary metastases in colorectal cancer. *Colorectal Disease.* 2010: p. 68-75.
  25. Kanemitsu Y, Kato T, Yasui K. Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2004: p. 112-120.
  26. Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, Motohashi S, Yasufuku K, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006: p. 254-260.
  27. Borasio P, Gisabella M, Bille A, Righi L, Longo M, et al. Role of surgical resection in colorectal lung metastases: analysis of 137 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2011: p. 183-190.
  28. Pfannschmidt J, Muley T, Homann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003: p. 732-739.
  29. Chen F, Hanaoka N, Sato K, Fujinaga T, Sonobe M, et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for colorectal carcinomas. *World J Surg.* 2009: p. 505-511.
  30. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004: p. 238-244.
  31. Halwachs-Baumann G. *Labormedizin Klinik-Praxis-Fallbeispiele.* 2nd ed. Wien, New York: Springer; 2011.
  32. Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, Thomas S, Lorton C. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015;(10).
  33. Guder WG, Nolte J, editors. *Das Laborbuch für Klinik und Praxis.* 1st ed.

München: Elsevier, Urban & Fischer; 2005.

34. Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. *Clinical Nutrition*. 2001: p. 265-269.
35. Bikle DD. Vitamin D and Cancer The promise not yet Fulfilled. *Endocrine*. 2014;(46): p. 29-38.
36. Gandini S, Francesco FP, Johanson H, Bonanni B, Testori A. Why vitamin D for cancer patients? *Ecancermedalscience*. 2009: p. 160.
37. Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie*. 3rd ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2009.
38. Teng JJ, Zhang J, Zhang TY, Zhang S, Li BS. Prognostic value of peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016: p. 37-47.
39. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg*. 2002: p. 1082-1087.
40. Yedibela S, Klein P, Feuchter K, Hoffmann M, Meyer T, et al. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Ann Surg Oncol*. 2006: p. 1538-1544.
41. Ito H, Shioi K, Murakami T, et al. C-reactive protein in patients with advanced metastatic renal cell carcinoma: Usefulness in identifying patients most likely to benefit from initial nephrectomy. *BMC Cancer*. 2012;(12): p. 337.
42. Heys SD, Walker LG, Deehan DJ, Eremin OE. Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer. *J R Coll Surg Edinb*. 1998;(43).
43. Zhang J, Chen L, Zhou R, Sun H, Liao Y. Pretreatment Lymphocyte Monocyte Ratio Predicts Long-Term Outcomes in Patients with Digestive System Tumor: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016.