

**Diplomarbeit**

**Diagnostische und prognostische Relevanz von  
CRP und Albumin beim typischen (G1) und  
atypischen (G2) Bronchuskarzinoid**

eingereicht von  
**Patrick Johann REINBACHER**

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Klinischen Abteilung für  
Thorax- und Hyperbare Chirurgie**

unter der Anleitung von

Univ. Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. med. univ. **Freyja-Maria Smolle-Jüttner**  
Ass. Dr<sup>in</sup>. med. univ. **Melanie Fediuk**

St. Oswald/Kloster, am 28.04.2018

*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.*

St. Oswald/Kloster, am 28.04.2018

*Patrick Johann Reinbacher eh.*

## Danksagungen

Besonderen Dank gilt meiner Familie, welche mich von Anfang an stets unterstützt hat und mir immer zur Seite stand und weiterhin stehen wird. Sie ermöglichten es mir auch eine hervorragende Schulbildung sowie das anschließende Medizinstudium zu absolvieren.

Weiteres möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich im Lauf meines Lebens begleitet und immer an mich geglaubt haben.

Ebenfalls gilt mein Dank meiner Betreuerin, Frau Univ. Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, welche mir diese Arbeit ermöglicht hat und mich in meinem Schreibprozess unterstützt hat, außerdem half Sie bei organisatorischen Dingen oder fachlichen Fragen. Besonders dankbar bin ich für die schnelle Korrektur der Arbeit und jeglichen Verbesserungsvorschlägen.

Ein weiterer Dank gilt Ass. Dr<sup>in</sup>. med. univ. Melanie Fediuk die sich auch die Zeit nahm, um mit mir einige Punkte bezüglich dieser Arbeit zu besprechen.

Allerletzt möchte ich meinen Lektor danken, der diese Arbeit auf Rechtschreibung, Grammatik und Beistrichsetzung prüfte und für die letzten Jahre, in denen er mich immer wieder motivierte und förderte.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der negative prognostische Einfluss erhöhter CRP- bzw. erniedrigter Albuminwerte ist für das Bronchuskarzinom sowohl im kurativen als auch palliativen Setting durch rezente Studien belegt.

Das sogenannte Bronchuskarzinoid – ein mehr oder weniger hoch differenzierter neuroendokriner Tumor der Lunge – hat eine viel geringere Inzidenz und mit zwischen 75 und 100% eine 5-Jahres Überlebensraten je nach Differenzierungsgrad eine deutlich bessere postoperative Prognose als das Bronchuskarzinom. Weder für die hochdifferenzierte G1-Variante („typisches Bronchuskarzinoid“) noch für die weniger gut differenzierte G2-Variante („atypisches Bronchuskarzinoid“) liegen Untersuchungen zur prognostischen Wertigkeit von CRP und Albumin vor.

**Methoden:** Anhand der an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie behandelten Fälle wurde untersucht, ob CRP bzw. Albumin einerseits eine Korrelation zum Differenzierungsgrad (typisch bzw. atypisch), andererseits zur postoperativen Prognose von Bronchuskarzinoiden aufweisen.

Evaluiert wurden die Daten aller Patienten, die zwischen 2004 und 2016 an der klinischen Abteilung Thorax- und Hyperbare Chirurgie einer Resektion unter kurativer Intention unterzogen worden waren.

### **Ergebnisse:**

Die Analysen in der Kohorte von 79 Patientinnen und Patienten (32 typische, 47 atypische Karzinoide) ergaben einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen CRP und Albumin. Trotz eines Trends zu höheren CRP und niedrigeren Albuminwerten beim atypischen Bronchuskarzinoid erreichten die Resultate keine statistische Signifikanz. Eine prognostische Evaluation war nicht möglich, da im gesamten Kollektiv nur ein Patient innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarb. Er hatte zum Zeitpunkt der Aufnahme ein erhöhtes CRP und erniedrigtes Albumin.

**Conclusio:** Die gemeinsame Betrachtung von CRP und Albumin könnte als zusätzlicher prognostischer Indikator bei Bronchuskarzinoiden herangezogen werden. Weitere Untersuchungen dieser Parameterkonstellation bei größeren Kollektiven sind indiziert.

## **Abstract**

### **Background:**

The negative prognostic influence of elevated CRP and decreased albumin levels has been demonstrated for bronchial carcinoma in curative as well as palliative settings by recent studies. The so-called bronchial carcinoid - a more or less highly differentiated neuroendocrine tumour of the lung - has a much lower incidence and shows with 5-year survival rates between 75 and 100% depending on the degree of differentiation, a much better postoperative prognosis than bronchial carcinoma. Neither the highly-differentiated G1 variant ("typical bronchial carcinoid") nor the less well-differentiated G2 variant ("atypical bronchial carcinoid") have been investigated for the prognostic value of CRP and albumin.

### **Methods:**

We investigated the question, whether CRP and albumin correlate with the degree of differentiation (G1 and G2, respectively) and with the postoperative prognosis of bronchial carcinoids resected with curative intent at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery between 2004 and 2016.

### **Results:**

In a cohort of 79 patients (32 typical, 47 atypical carcinoids) a statistically significant association between CRP and albumin levels was shown. Though there is a trend towards higher CRP and lower albumin levels in atypical bronchial carcinoid, the results did not reach statistical significance. A prognostic evaluation was not possible, because only one patient in the collective had died during the observation period. He had elevated CRP and low albumin at the time of diagnosis.

### **Conclusion:**

The combined consideration of CRP and albumin might turn out as an additional prognostic indicator in bronchial carcinoids if larger collectives were analysed. Further investigations are indicated.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Hintergründe zur Studie.....	1
1.2 Karzinoide.....	2
1.2.1 Typisches Karzinoid .....	2
1.2.2 Atypisches Karzinoid .....	3
1.2.4. Diagnostik und weiterführende Untersuchungen [8].....	4
1.2.5 Therapiemöglichkeiten [9] .....	5
1.3 CRP – C-reaktives Protein .....	6
1.3.1 Bildung und physiologische Bedeutung .....	6
1.3.2 CRP in der Klinik .....	6
1.3.3 CRP bei Tumorerkrankungen .....	8
1.4 Albumin .....	9
1.4.1 Bildung und physiologische Bedeutung .....	9
1.4.2 Albumin in der Klinik .....	10
1.4.3 Serumalbumin und Tumorerkrankungen.....	11
1.5 Zusammenhang zwischen CRP und Albumin .....	12
1.6 Body-Mass-Index (BMI) .....	13
1.6.1 BMI in Verbindung mit Tumorerkrankungen .....	14
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
2.1 Einschlusskriterien.....	15
2.2 Ausschlusskriterien .....	16
2.3 Statistik .....	16
2.4 Laborwerte .....	16
2.4.1 CRP.....	16
2.4.2 Albumin.....	16

<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>17</b>
3.1 Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests der erhobenen Daten .....	20
3.1.1 Art des Karzinoids * Geschlecht .....	20
3.1.2 Art des Karzinoids * verstorben .....	21
3.1.3 Art des Karzinoids * pT .....	22
3.1.4 Art des Karzinoids * pN .....	24
3.1.5 Art des Karzinoids * M .....	26
3.2 Zusammenhang zwischen CRP und Albumin isoliert und nach GPS-Kriterien ..	27
3.3 Zusammenhang zwischen Karzinoidsubtyp und GPS-Score.....	28
3.3.1 GPS und Mortalität.....	29
3.4 CRP, Album und das Alter .....	30
3.5 Zusammenhang Alter und CRP .....	31
3.6 Zusammenhang Alter und Albumin .....	31
3.7 BMI.....	32
3.7.1 BMI und CRP .....	33
3.7.2 BMI und Albumin .....	33
3.7.3 BMI und GPS .....	33
3.7.4 BMI bei typischen und atypischen Karzinoiden .....	34
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>35</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>38</b>
<b>Anhang – Ethikvotum</b> .....	<b>43</b>
<b>Anhang – T-Tests</b> .....	<b>45</b>

## Glossar und Abkürzungen

CEA.....	Carcinoembryonales Antigen
NSCLC.....	non small cell lung carcinoma
CRP.....	C-reaktives Protein
reg.....	regional
GPS.....	Glasgow Prognostic Score
ALB.....	Albumin
KAGES.....	Krankenanstalgesellschaft
KIMCL.....	Klinisches Institut für Medizinische Chemie und Labordiagnostik
LKH.....	Landeskrankenhaus
TK.....	Thrombozytenkonzentrat
AK.....	Antikörper
z.B.....	zum Beispiel
bzw.....	beziehungsweise
Abb.....	Abbildung
Tab.....	Tabelle
kg.....	Kilogramm
m <sup>2</sup> .....	Quadratmeter
kDa.....	kilo Dalton
g.....	Gramm
mg.....	Milligramm
ng.....	Nanogramm
l.....	Liter
dl.....	Deziliter
ml.....	Milliliter
etc.....	et cetera
sog.....	sogenannte(n)
BMI.....	Body Mass Index
mGPS.....	modified Glasgow Prognostic Score
IL.....	Interleukin
IL6.....	Interleukin 6
IL8.....	Interleukin 8

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Formel Body-Mass-Index .....	13
Abbildung 2: Altersverteilung.....	30
Abbildung 3: Tabellarische Altersverteilung.....	30
Abbildung 4: Albuminverteilung in den jeweiligen Lebensdekaden .....	31
Abbildung 5: Verteilung BMI .....	32

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T = Tumor, Beschreibung von Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors.....	3
Tabelle 2: N = Nodus, Lymphknoten, Fehlen bzw. Vorhandensein von reg. Lymphknotenmetastasen .....	3
Tabelle 3: M = Metastasen, Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen .....	3
Tabelle 4: Referenzbereich des CRP-Wertes.....	7
Tabelle 5: Referenz- / Normwerte von Albumin für Erwachsene .....	10
Tabelle 6: Glasgow Prognostic Score und modifizierter Glasgow Prognostic Score nach McMillan [29] .....	12
Tabelle 7: Internationale Klassifikation des BMI nach WHO .....	13
Tabelle 8: Einschlusskriterien/Diagnosen.....	15
Tabelle 9: Häufigkeitstabelle „Geschlecht“ (Eigene Darstellung).....	17
Tabelle 10: Häufigkeitstabelle „verstorben“ (Eigene Darstellung).....	17
Tabelle 11: Häufigkeitstabelle „Art des Karzinoids“ (Eigene Darstellung) .....	17
Tabelle 12: Häufigkeitstabelle "Tumorausdehnung (pT)" (Eigene Darstellung)....	18
Tabelle 13: Häufigkeitstabelle "Lymphknotenbefall (pN)" (Eigene Darstellung) ...	18
Tabelle 14: Häufigkeitstabelle "Fernmetastasen" (Eigene Darstellung) .....	19
Tabelle 15: Deskriptive Statistik (Eigene Darstellung).....	19
Tabelle 16: Einteilung nach GPS.....	27
Tabelle 19: GPS von Typischen Karzinoiden .....	28
Tabelle 20: GPS von Atypischen Karzinoiden .....	29
Tabelle 19: BMI Verteilung .....	32
Tabelle 20: Erniedrigtes Albumin bei verschiedenen BMI .....	33
Tabelle 21: BMI und GPS.....	33
Tabelle 22: Typische und Atypische Karzinoide und BMI.....	34

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergründe zur Studie

Der prognostische Einfluss erhöhter CRP- bzw. erniedrigter Albuminwerte ist für das nicht-kleinzellige Bronchuskarzinom sowohl im kurativen als auch palliativen Setting durch rezente Studien belegt. [1] [2] [3] Eine Korrelation zwischen erhöhten CRP sowie CEA Werten bei kleinzelligen Bronchuskarzinomen konnte ebenfalls nachgewiesen werden. [1]

Das sogenannte Bronchuskarzinoid – ein mehr oder weniger hoch differenzierter neuroendokriner Tumor der Lunge – hat eine viel geringere Inzidenz als das Bronchuskarzinom und mit zwischen 75 und 100% 5-Jahres Überlebensraten je nach Differenzierungsgrad eine deutlich bessere postoperative Prognose. Weder für die hochdifferenzierte G1-Variante („typisches Bronchuskarzinoid“) noch für die weniger gut differenzierte G2-Variante („atypisches Bronchuskarzinoid“) liegen Untersuchungen zur prognostischen Wertigkeit von CRP und Albumin vor.

Anhand der an der klinischen Abteilung Thorax- und Hyperbare Chirurgie behandelten Fälle soll untersucht werden, ob CRP bzw. Albumin einerseits eine Korrelation zum Differenzierungsgrad (G1 bzw. G2), andererseits zur postoperativen Prognose von Bronchuskarzinoiden aufweisen.

## 1.2 Karzinoide

Karzinoide sind bösartige neuroendokrine Tumoren, von denen zirka 25% in der bronchopulmonalen Region lokalisiert sind. Die Bronchialkarzinoide sind selten und machen nur etwa 2% aller Lungentumoren aus. Ihre Inzidenz schwankt zwischen 2,3 und 2,8 Betroffenen pro Jahr und Million Einwohner. Sie treten in allen Altersstufen auf und haben ein niedrigeres mittleres Erkrankungsalter als die übrigen Lungenkarzinome (ca. 45 Jahre). Karzinoide sind bei Männern und Frauen gleich häufig.

Ätiologisch besteht keinen sicherer Zusammenhang mit Zigarettenkonsum, obwohl atypische Karzinoide bei Rauchern tendenziell häufiger gefunden werden. Auch die für das Bronchuskarzinom nachgewiesene Assoziation mit Asbestexposition fehlt [10]

Bronchiale Karzinoide stammen aus neuroendokrinen Zellen (sog. Koschitzky-Zellen), die in den Atemwegen normalerweise vorhanden sind. Sie wachsen langsam und sezernieren häufig Neuropeptide oder biogene Amine wie z.B. Serotonin.

Obwohl sie lange Zeit hindurch als „semimaligne“ klassifiziert wurden gelten bronchopulmonale Karzinoide gelten heute als Malignome und werden histopathologisch in das neuroendokrine Karzinom G1 („typisches Karzinoid“) bzw. G2 („atypisches Karzinoid“) subklassifiziert [11,12,13]

### 1.2.1 Typisches Karzinoid

Man spricht von einem typischen Karzinoid wenn weniger als zwei Mitosen pro 2mm<sup>2</sup> vorhanden und keine Nekroseherde vorhanden sind.

Verschiedenen Angaben zufolge disseminieren die typischen Karzinoide in die regionalen Lymphknoten in 5-15% der Fälle. [13, 14]

Typische Karzinoide wachsen langsam und bilden selten Metastasen [13, 14]

Die 5-Jahres-Überlebensrate der typischen Karzinoide beträgt über 90%. [13, 14]

### 1.2.2 Atypisches Karzinoid

Im Gegensatz zum typischen Karzinoid sind eine Karzinioidmorphologie mit 2-10 Mitosen pro 2mm<sup>2</sup> und/oder – oft punktuell angeordnete – Nekrosen charakteristisch.

Die Disseminationsrate von atypischen Karzinoide in regionalen Lymphknoten beträgt bis zu 30%. Fernmetastasen sind in 3-20% der Fälle vor allem in der Leber und in den Knochen nachweisbar. [13, 14]

Die 5-Jahres-Überlebensrate der atypischen Karzinoide beträgt 50-80%. [13, 14]

Das Staging für beide Subtypen erfolgt gemäß dem TNM-System für Bronchuskarzinome.

### Tumorklassifikation [6]

Tabelle 1: T = Tumor, Beschreibung von Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors

<b>T0</b>	Kein Primärtumor gefunden
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	< 2 cm
<b>T2</b>	2 – 5 cm
<b>T3</b>	>5cm

Tabelle 2: N = Nodus, Lymphknoten, Fehlen bzw. Vorhandensein von reg. Lymphknotenmetastasen

<b>N0</b>	Kein Lymphknotenbefall
<b>N1</b>	Befall eines umliegenden Lymphknoten zB axillär – verschiebbar
<b>N2</b>	Befall eines umliegenden Lymphknoten – nicht verschiebbar
<b>N3</b>	Befall eines zB infra- oder supraklavikulären Lymphknoten

Tabelle 3: M = Metastasen, Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen

<b>M0</b>	Keine Metastasen
<b>M1</b>	Metastasen vorhanden

### **1.2.3 Klinische Symptomatik der Karzinoide**

Peripher gelegene Frühstadien sind asymptomatisch, und werden daher üblicherweise als Zufallsbefund im Thoraxröntgen entdeckt. Allerdings können kleine, endobronchiale Karzinoide durch ihr langsames Wachstum zu chronischer, zentraler Bronchusobstruktion und zu ortskonstant rezidivierenden, poststenotischen Pneumonien bzw. letztlich zu Atelektasen führen. Infolge ihrer guten Vaskularisation führen zentral gelegene Karzinoide häufig zu Hämoptoe.

Das typische „Karzinoidsyndrom“ in Form von Flush ist beim Bronchuskarzinoid sehr selten, und nur bei Vorliegen von hepatischen Metastasen zu beobachten.

### **1.2.4. Diagnostik und weiterführende Untersuchungen [8]**

Durch CT (Computertomographie) des Thorax und der Organe des Oberbauches können lokale Ausdehnung des Primums und Lymphknotenstatus eingeschätzt werden. CT-gezielte Stanzbiopsien der Lunge gestatten bei peripheren Tumoren die Diagnosestellung „Karzinoid“, obwohl infolge der Kleinheit der Biopate die Subdifferenzierung in „typisch“ bzw. „atypisch“ meist nicht möglich ist.

Die Fusion des CT mit der Bildgebung aus der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) lässt die genaue Lokalisation hoch stoffwechselaktiver Areale zu. Eine eindeutige Differenzierung zwischen entzündlichen bzw. neoplastischen Prozessen ist durch die PET jedoch nicht möglich. Darüber hinaus weisen typische Karzinoide meist nur geringe Mehrspeicherungsraten im FGD-PET auf, wobei die Speicherintensität mit zunehmendem Entdifferenzierungsgrad zunimmt. Eine gute diagnostische Aussagekraft für typische und atypische Karzinoide ist durch Anwendung des Somatostatin-Rezeptor PET erzielbar.

Ultraschall – Sonographie erlaubt die Abgrenzung hepatischer Läsionen, aber auch suspizierter Hals-Lymphknoten.

Die Magnetresonanztomographie-MR kann in einzelnen Fällen weitere Informationen zu hepatischen Veränderungen geben, und wird zur Diagnostik bei suspizierter cerebraler Filisierung eingesetzt.

Bei zentralen Tumoren und bei Verdacht auf paratracheo-bronchialen Lymphknotenbefall kommt der Bronchoskopie eine zentrale Rolle zu. Bei der bronchoskopischen Biopsie zentral gelegener Karzinoide ist die hochgradige Blutungstendenz der Tumore mitunter ein Problem. Biopsien dürfen daher nur entnommen werden, wenn die technischen Möglichkeiten der endoskopischen Blutstillung (Laser, Argon-Beam, Kryotechniken) zur Verfügung stehen. Mittels endoskopischem Ultraschall (EUS) können paratracheo-bronchiale Lymphknoten visualisiert und gezielt feinnadelbiopsiert werden.

### **1.2.5 Therapiemöglichkeiten [9]**

Die Resektion stellt für die Bronchuskarzinoide die Therapie der Wahl dar, da Chemo- bzw. Radiotherapie im Vergleich zu den nichtkleinzelligen bzw. kleinzelligen Bronchuskarzinomen schlechtere Ergebnisse zeigen.

Bei der Operation wird entsprechend der onkochirurgischen Kriterien für Bronchuskarzinome vorgegangen, d.h. bei guter funktioneller Ausgangssituation wird der betroffene Lungenlappen reseziert. Es erfolgt die komplette mediastinale Lymphknotendissektion. Durch Anwendung broncho- bzw. angioplastischer Techniken kann auch bei zentralen Tumoren die Pneumonektomie in den meisten Fällen umgangen werden. Vor allem bei peripher gelegenen, kleinen, typischen Karzinoiden bzw. bei eingeschränkter, kardiorespiratorischer Funktionslage kann als Alternative die anatomische Segmentresektion angewandt werden.

Bronchuskarzinoide sind weitgehend strahlenresistent, bei lokalem, inoperablem Tumorwachstum kann durch eine Radiatio daher bestenfalls eine geringgradige, vorübergehende Besserung der Symptome erzielt werden.

Auch die Resultate der Chemotherapie sind dürftig. Ein Fortschritt in der Systemtherapie ist möglicherweise durch Somatostatin-Rezeptor-Analoga (z.B. Octreotid oder Lanreotid) gegeben. Erste Therapiestudien von Everolimus beim metastasierten Karzinoid wurden initiiert. Eine vielversprechende Entwicklung ist die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit radioaktiv markierten <sup>90</sup>Yttrium (Y)- oder <sup>177</sup>Lutetium SSA.

## **1.3 CRP – C-reaktives Protein**

### **1.3.1 Bildung und physiologische Bedeutung**

CRP (C-reaktives Protein), wird in der Leber gebildet, ist ein Plasmaprotein und gehört zu den Akute-Phasen-Proteinen, da es bei Entzündungen infektiöser und nichtinfektiöser Art unmittelbar reagiert. [15]

CRP ist ein Bestandteil des Immunsystems und setzt humorale und zelluläre Abwehrmechanismen in Gang. Es kann sich an Pilze, Parasiten sowie Bakterien und die Membranbestandteile zerstörter Körperzellen anlagern. In weiterer Folge aktiviert das gebundene CRP das Komplementsystem und wird von Makrophagen erkannt, die Rezeptoren für CRP besitzen. Dieser Mechanismus kommt erheblich rascher in Gang als die Reaktion des adaptiven Immunsystems. [16, 17]

Da die Halbwertszeit mit 24 Stunden im Blut relativ kurz ist, werden Veränderungen im entzündlichen Geschehen direkt in der CRP-Konzentration widerspiegelt.

CRP wird daher für die Verlaufsbeobachtung von entzündlichen Erkrankungen. Während einer erfolgreichen Antibiotikatherapie fällt es schnell ab. Bei viralen Infektionen ist das CRP nicht erhöht (Ausnahme: Adenoviren). [16, 17]

### **1.3.2 CRP in der Klinik**

CRP wird im Serum bestimmt und dient der Diagnose/Differentialdiagnose bzw. Verlaufskontrolle von akut entzündlichen bzw. nekrotisierenden Erkrankungen. Darüber hinaus ist das CRP bei neoplastischen Prozessen mitunter erhöht, ohne dass eine bakterielle Superinfektion vorliegt.

**Tabelle 4:Referenzbereich des CRP-Wertes**

	<b>Neugeborene</b>	<b>Erwachsener, Kinder</b>	<b>Leichter Anstieg</b>	<b>Mäßiger Anstieg</b>	<b>Starker Anstieg</b>
<b>Werte</b>	<0,5 mg/dl oder < 5 mg/l	<10 mg/l oder <1 mg/dl	10 – 40 mg/l	40-200 mg/l	> 200mg/l

Als Grenzwert gelten beim Erwachsenen 10mg/l bzw. 1 mg/dl [15]

Ursachen für einen erhöhten CRP-Wert: [18, 19]

- Schwangerschaft
- Akute Entzündungsprozessen:
- Neoplasien.

Ursachen für einen erniedrigten CRP-Wert: [18, 19]

- Erniedrigte CRP-Werte sind diagnostisch wenig bedeutsam.
- Bei schwerer hepatischer Funktionseinschränkung bleibt eine entsprechende CRP-Erhöhung auch bei Vorliegen entzündlicher Prozesse häufig aus.

Erhöhte CRP-Werte müssen in jedem Fall abgeklärt werden.

### **1.3.3 CRP bei Tumorerkrankungen**

Erhöhte CRP-Werte ohne Nachweis einer Entzündung sollten Anlass zur Tumorsuche sein, da es beim Wachstum eines Tumors im umliegenden Gewebe zu unspezifischen, inflammatorischen Prozessen kommen kann, die durch Stimulation von Interleukin 6 und Interleukin 8 ein Anstieg des CRP nach sich ziehen. [15,17]

Der erhöhte Zellumsatz der mit dieser Form unspezifischer Entzündung verbunden ist, kann den Wachstum des Tumors fördern, und letztlich auch die Metastasierung beschleunigen. Dies erklärt, warum bei vielen Tumoren erhöhte CRP-Werte mit einer Prognoseverschlechterung in Verbindung gebracht wurden. [5, 15]

## **1.4 Albumin**

### **1.4.1 Bildung und physiologische Bedeutung**

Albumin, ein Plasmaprotein, wird in der Leber gebildet und kann sowohl Anionen als auch Kationen reversibel binden. Das Molekulargewicht beträgt ca. 66 kDa. Damit ist Albumin von allen im Plasma vorkommenden Proteinen das leichteste. Mengenmäßig stellt es jedoch die größte Fraktion dar und ist somit neben den Globulinen das wichtigste Plasmaprotein.

Durch die relativ niedrige Molekülmasse und die hohen Konzentration (60% der gesamten Plasmaproteine) ist es für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks verantwortlich.

Albumin dient als Transportprotein für verschiedene Fettsäuren, Bilirubin, Kalzium, Magnesium, Progesteron aber auch für Medikamente. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 20 Tage. [17, 20]

Neben der direkten Korrelation zum kolloidosmotischen Druck ist Albumin ein Indikator für die hepatische Syntheseleistung. Hypalbuminämie ist ein Hinweis auf einen Synthesedefekt der Leber. [20] Aufgrund des niedrigen Molekulargewichts wird Albumin bei renaler Schädigung sehr früh ausgeschieden. Mikroalbuminurie ist daher ein früher Hinweis auf Nierenschäden. [20]

### 1.4.2 Albumin in der Klinik

Das Serumalbumin wird aufgrund seiner Aussagekraft für hepatische und renale Erkrankungen routinemäßig in Aufnahmeelabors bestimmt. [17]

**Tabelle 5: Referenz- / Normwerte von Albumin für Erwachsene**

<b>Serum</b>	3,5 – 5,2 g/dl
<b>Urin</b>	< 20 mg/pro g Kreatinin

Hypalbuminämie findet sich bei: [20]

- Leberzirrhose
- Mangelernährung (Proteinmangelernährung)
- Nierenerkrankungen (z.B. nephrotisches Syndrom)
- Hyperthyreose
- Tumoren

Zu hohe Albuminwerte finden sich: [20]

- Im Urin bei
  - Nierenkrankheiten (Nephropathie)
  - Fieber, körperliche Belastung
- Im Liquor bei
  - Blutungen
  - Störungen der Blut-Hirn-Schranke

### 1.4.3 Serumalbumin und Tumorerkrankungen

Die tägliche Syntheserate des Albumins, wofür bis zu 20% der Proteinsynthesekapazität der Leber benötigt wird, beträgt 150-250 mg/kg Körpergewicht. Durch Thyroxin, Glucocorticoide und anabole Steroide wird die Albuminsynthese angeregt. Hemmende Faktoren sind die verminderte Verfügbarkeit von Aminosäuren und proinflammatorische Zytokine, die die Akute-Phase-Proteinsynthese auslösen (z.B. Interleukin-6). [47]

Bei Patienten mit malignen Tumoren im fortgeschrittenen Stadium kommt es aufgrund von Malnutrition und der tumorbedingten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen zu einer Verminderung der Albuminsynthese. Des Weiteren wird durch die Ausschüttung des Tumornekrosefaktor- $\alpha$  die Gefäßpermeabilität erhöht, worauf hin das Albumin vermehrt in den interstitiellen Raum abwandern kann und der Serumalbuminspiegel dadurch sinkt.

Zusätzlich kommt es vor allem in späteren Tumorstadien zu einer Adsorption von Albumin an Tumoren, die dadurch zum Teil ihren erhöhten Energiebedarf decken. In frühen Tumorstadien kommt es selten und wenn nur zu einer geringen Hypoalbuminämie.

Die prognostische Bedeutung von Hypoalbuminämie wurde bereits bei verschiedenen Tumoren untersucht: Bei inoperablen Oesophaguskarzinomen mit Hypoalbuminämie war die Überlebenszeit gegenüber dem Kollektiv mit normalen Serumalbuminwerten signifikant verkürzt. [21] Auch bei Glioblastompatientinnen oder Glioblastompatienten wurde bei Vorliegen eines erniedrigten Albuminspiegel eine signifikant verringerte Überlebensrate festgestellt. [21, 23, 24]

## 1.5 Zusammenhang zwischen CRP und Albumin

Ein Zusammenhang zwischen erniedrigten Albuminspiegeln und erhöhten CRP-Werten im Serum konnte in mehreren Studien bewiesen werden. [21, 26, 27]

Der Glasgow Prognostic Score (GPS), definiert durch eine Kombination von erhöhten CRP Serumwerten ( $> 10$  mg/l) und dem Vorliegen einer Hypoalbuminämie ( $< 35$  g/l), gilt bei einer Reihe von Tumoren (Bronchuskarzinom, Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom, gastrointestinale Neoplasien) als unabhängiger prognostischer Marker. [25]

Tabelle 6: Glasgow Prognostic Score und modifizierter Glasgow Prognostic Score nach McMillan [29]

<b>Glasgow Prognostic Score (GPS)</b>	<b>Punkte</b>
CRP $\leq 10$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl	0
CRP $> 10$ mg/l	1
Albumin $< 3,5$ g/dl	1
CRP $> 10$ mg/l und Albumin $< 3,5$ g/dl	2
<b>Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)</b>	
CRP $\leq 10$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl	0
CRP $> 10$ mg/l	1
CRP $> 10$ mg/l und Albumin $< 3,5$ g/dl	2

Die niedrigst mögliche Punktezahl entspricht dabei der günstigsten, die höchstmögliche Punktezahl der ungünstigsten Prognose. [27]. [28]

## 1.6 Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI ermöglicht dadurch die objektive Einschätzung von Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas. Der BMI bezieht allerdings nicht die Body-Composition (Körperfett/Muskelanteil) ein, weshalb junge, muskulöse Personen trotz hohen BMI normalgewichtig sein können

Der BMI wird mit folgender Formel berechnet: [29]

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (Kg)}}{\text{Körpergröße} \times \text{Körpergröße (m)}}$$

Abbildung 1: Formel Body-Mass-Index

Tabelle 7: Internationale Klassifikation des BMI nach WHO

Kategorie	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Körpergewicht
starkes Untergewicht	< 16	Untergewicht
mäßiges Untergewicht	16 - < 17	
leichtes Untergewicht	17 - < 18,5	
Normalgewicht	18,5 - < 25	Normalgewicht
Präadipositas	25,0 - < 30	Übergewicht
Adipositas Grad I	30 - < 35	
Adipositas Grad II	35 - < 40	
Adipositas Grad III	> 40	Adipositas

### **1.6.1 BMI in Verbindung mit Tumorerkrankungen**

Laut Studien begünstigt Adipositas, (BMI > 30), die Entstehung von Neoplasien, da der Überschuss an Körperfett in verschiedene Hormonkreisläufe und den Zucker- und Fetthaushalt eingreift.

Schätzungen zu Folge sind 3,6% aller Krebsneuerkrankungen bei Erwachsenen auf Adipositas zurückzuführen.

Da sich der BMI sich auf das Körpergewicht bezieht, und nicht zwischen Fett- und Muskelmasse unterscheidet, wird als zusätzlicher Parameter häufig der Bauchumfang herangezogen, der den Fettanteil besser widerspiegelt.

Das Krebsrisiko erhöht sich signifikant durch Fetteinlagerungen im Bauch. Fettgewebe ist hormonell aktiv, produziert Fettgewebshormone und verändert den Sexualhormonspiegel infolge Umwandlung von Androgen-Vorläufern zu Östrogen. Durch Zunahme der Insulinresistenz reagiert der Körper mit einer verstärkten Ausschüttung von Insulin, das auch die Zellteilung stimuliert. Dadurch kann Adipositas ebenfalls Tumorwachstum begünstigen. [37]

## 2. Material und Methoden

Die retrospektive Datenanalyse wurde gewählt, da pro Jahr lediglich zwischen 8 und 10 Patientinnen und Patienten mit Bronchuskarzinoiden an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie behandelt werden. Der für eine aussagekräftige Patientinnenzahl und Patientenzahl erforderliche Rekrutierungszeitraum wäre für die Diplomarbeit zu lang.

Bei dieser retrospektiven Analyse wurden die Daten von 216 Patientinnen und Patienten die im Zeitraum zwischen 2004 und 2016 an der Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie wegen eines Bronchuskarzinoids in Behandlung waren, analysiert. Die Rekrutierung erfolgte auf Basis der Freitextsuche zu den Items „Karzinoid“, „Carcinoid“, „Carzinoid“, „neuroendokrines Karzinom G2“, „neuroendokrines Karzinom G1“, „neuroendokrines Carcinom G2“, „neuroendokrines Carcinom G1“ und auf der Basis der Mel-Codes für Pneumoektomie, Lobektomie im MEDOCS.

Um einerseits mögliche zusätzliche Einflussgrößen auf CRP und Albumin auszuschließen und andererseits die Validität der Daten zu überprüfen, wurden neben den beiden Kernparametern auch Geschlecht, BMI, Größe, Neutrophilenzahl abs., Neutrophilenzahl in %, Lymphozytenzahl absolut, Lymphozytenzahl in % sowie Begleiterkrankungen (Diabetes Mellitus, COPD, KHK) untersucht.

### 2.1 Einschlusskriterien

Typisches (G1) oder atypisches (G2) Bronchuskarzinoid, Resektion unter kurativer Intention.

Patientinnen und Patienten im Alter von 18-90 Jahren wurden erfasst.

**Tabelle 8: Einschlusskriterien/Diagnosen**

<b>Diagnose</b>	<b>ICD – 10</b>
Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	C34.0 – C34.9
Gutartige Neubildung: Bronchus und Lunge	D14.3

## **2.2 Ausschlusskriterien**

Patientinnen und Patienten die einer Resektion unter palliativer Intention unterzogen wurden waren, inoperable Patientinnen und Patienten mit Bronchuskarzinoid.

Für die Analyse wurden nach Anwendung aller Kriterien und nach Überprüfung der Krankengeschichte auf Vollständigkeit der zu erhebenden Parameter Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die alle Kriterien erfüllten.

Alle Daten wurden über das MEDOCS-System erhoben und auf einem netzunabhängigen Computer des Universitätsklinikums Graz pseudonymisiert in ein Excel File eingetragen.

79 Patientinnen und Patienten erfüllten alle erforderlichen Kriterien.

## **2.3 Statistik**

Die Daten wurden in einer Excel Tabelle eingetragen und mittels SPSS ausgewertet. Nach deskriptiver Statistik wurden der Chi-Quadrat Test sowie Spearman's Rank correlation Test angewandt.

## **2.4 Laborwerte**

Die analysierten Laborwerte wurden am Klinischen Institut für Medizinische Chemie und Labordiagnostik (KIMCL) des LKH-Universitätsklinikum Graz erstellt und entstammen dem Aufnahmelabor.

### **2.4.1 CRP**

CRP-Werte von über 5mg/l gelten als pathologisch (Normwerte lt. KIMCL LKH-Universitätsklinikum Graz)

### **2.4.2 Albumin**

Der Normbereich des Serumalbumins wird vom KIMCL des LKH-Universitätsklinikums Graz zwischen 3,5 bis 5,3 g/dl angegeben. Werte unter 3,5 g/dl gelten als pathologisch.

### 3. Ergebnisse

Es waren insgesamt 79 Datensätze entsprechend 79 PatientInnen (36 Männer [45,6%] und 43 Frauen [54,4%]) auswertbar.

**Tabelle 9: Häufigkeitstabelle „Geschlecht“ (Eigene Darstellung)**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	36	45,6	45,6	45,6
	weiblich	43	54,4	54,4	100,0
	Gesamt	79	100,0	100,0	

Von den 79 PatientInnen ist lediglich eine Person verstorben. Die Überlebenszeit kann angesichts dieser Tatsache korrekterweise nicht ausgewertet werden.

**Tabelle 10: Häufigkeitstabelle „verstorben“ (Eigene Darstellung)**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ja	1	1,3	1,3	1,3
	nein	78	98,7	98,7	100,0
	Gesamt	79	100,0	100,0	

Die Evaluierung des Karzinoidtyps zeigt ein Überwiegen des atypischen Karzinoids (47 atypische Karzinoide G2 [59,5%] und 32 typische [40,5%] Karzinoide G1).

**Tabelle 11: Häufigkeitstabelle „Art des Karzinoids“ (Eigene Darstellung)**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	typisch	32	40,5	40,5	40,5
	atypisch	47	59,5	59,5	100,0
	Gesamt	79	100,0	100,0	

Das Staging ergab bei 56 PatientInnen T1 (81,2%), neun T2 (11,4%) und vier T3 (5,1%) Bei zehn Datensätzen konnte keine TNM-Klassifikation erhoben werden, da sie nicht im System vermerkt waren bzw. fehlten.

Rund die Hälfte des Kollektivs, nämlich 43 PatientInnen (54,4%) zeigten das nodale Stadium N0, acht (10,1%) das Stadium N1 (intrapulmonaler Lymphknotenbefall) und sechs (7,6%) das Stadium N2 (ipsilateral hilärer Lymphknotenbefall). Bei einem Patienten (1,3%) lag mit N3 ein kontralateraler Lymphknotenbefall vor.

Bei 21 Karzinoiden (26,6%) waren keine Angaben zum Lymphknotenbefall vorhanden.

**Tabelle 12: Häufigkeitstabelle "Tumorausdehnung (pT)" (Eigene Darstellung)**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	pT1	56	70,9	81,2	81,2
	pT2	9	11,4	13,0	94,2
	pT3	4	5,1	5,8	100,0
	Gesamt	69	87,3	100,0	
Fehlend	System	10	12,7		
Gesamt		79	100,0		

**Tabelle 13: Häufigkeitstabelle "Lymphknotenbefall (pN)" (Eigene Darstellung)**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	pN0	43	54,4	74,1	74,1
	pN1	8	10,1	13,8	87,9
	pN2	6	7,6	10,3	98,3
	pN3	1	1,3	1,7	100,0
	Gesamt	58	73,4	100,0	
Fehlend	System	21	26,6		
Gesamt		79	100,0		

Bei 71 der 79 Patientinnen und Patienten (89,9%) traten im Verlauf keine Fernmetastasen auf. 8 Patientinnen und Patienten (10,1%) entwickelten distante Metastasierung.

**Tabelle 14: Häufigkeitstabelle "Fernmetastasen" (Eigene Darstellung)**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig M0	71	89,9	89,9	89,9
M1	8	10,1	10,1	100,0
Gesamt	79	100,0	100,0	

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik werden in tabellarischer Form dargestellt.

**Tabelle 15: Deskriptive Statistik (Eigene Darstellung)**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	77	20	80	56,64	15,829
BMI	79	17,3	39,0	27,165	4,8516
Gewicht	79	49	119	77,53	13,966
Größe	79	1,52	1,88	1,6914	,09265
CRP (mg/l)	79	,6	181,0	18,733	34,3105
ALB (g/dl)	79	3,0	5,3	4,171	,5107
Neutro abs. (G/l)	79	1,9	12,5	5,443	2,1818
Neutro %	79	48	92	67,65	9,578
Lympho abs. (G/l)	79	,5	3,1	1,624	,6146
Lympho %	79	4	40	21,75	7,976
Gültige Werte (Listenweise)	77				

### 3.1 Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests der erhobenen Daten

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Art des Karzinoids * Geschlecht	79	100,0%	0	0,0%	79	100,0%
Art des Karzinoids * verstorben	79	100,0%	0	0,0%	79	100,0%
Art des Karzinoids * pT	69	87,3%	10	12,7%	79	100,0%
Art des Karzinoids * pN	58	73,4%	21	26,6%	79	100,0%
Art des Karzinoids * M	79	100,0%	0	0,0%	79	100,0%
Art des Karzinoids * Grading	34	43,0%	45	57,0%	79	100,0%

In dieser Tabelle werden die bearbeiteten Fälle aufgezeigt, sowie die Tumor-Klassifikation und die prozentuelle Aufteilung von pT, pN, M

#### 3.1.1 Art des Karzinoids \* Geschlecht

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Art des Karzinoids	typisch	Anzahl	12	20	32
		% innerhalb von Art des Karzinoids	37,5%	62,5%	100,0%
		% innerhalb von Geschlecht	33,3%	46,5%	40,5%
	atypisch	Anzahl	24	23	47
		% innerhalb von Art des Karzinoids	51,1%	48,9%	100,0%
		% innerhalb von Geschlecht	66,7%	53,5%	59,5%
Gesamt	Anzahl	36	43	79	
	% innerhalb von Art des Karzinoids	45,6%	54,4%	100,0%	
	% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%	

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,412 <sup>a</sup>	1	,235		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,918	1	,338		
Likelihood-Quotient	1,422	1	,233		
Exakter Test nach Fisher				,259	,169
Zusammenhang linear-mit-linear	1,394	1	,238		
Anzahl der gültigen Fälle	79				

Die Tabelle zeigt eine im Wesentlichen gleichmäßige Verteilung der Karzinoidtypen und der Inzidenz auf beide Geschlechter.

Der Chi-Quadrat-Test ergibt keine signifikanten Unterschiede.

### 3.1.2 Art des Karzinoids \* verstorben

Kreuztabelle

			verstorben		Gesamt
			ja	nein	
Art des Karzinoids	typisch	Anzahl	0	32	32
		% innerhalb von Art des Karzinoids	0,0%	100,0%	100,0%
		% innerhalb von verstorben	0,0%	41,0%	40,5%
	atypisch	Anzahl	1	46	47
		% innerhalb von Art des Karzinoids	2,1%	97,9%	100,0%
		% innerhalb von verstorben	100,0%	59,0%	59,5%
Gesamt	Anzahl	1	78	79	
	% innerhalb von Art des Karzinoids	1,3%	98,7%	100,0%	
	% innerhalb von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%	

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,690 <sup>a</sup>	1	,406	1,000	,595
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	1,047	1	,306		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-linear	,681	1	,409		
Anzahl der gültigen Fälle	79				

Bei nur einem Verstorbenen in der Gruppe der atypischen Karzinoiden ist erwartungsgemäß kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit zwischen typischen und atypischen Karzinoiden feststellbar.

**3.1.3 Art des Karzinoids \* pT**

**Kreuztabelle**

			pT		
			pT1	pT2	pT3
Art des Karzinoids	typisch	Anzahl	26	0	0
		% innerhalb von Art des Karzinoids	100,0%	0,0%	0,0%
		% innerhalb von pT	46,4%	0,0%	0,0%
	atypisch	Anzahl	30	9	4
		% innerhalb von Art des Karzinoids	69,8%	20,9%	9,3%
		% innerhalb von pT	53,6%	100,0%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	56	9	4
		% innerhalb von Art des Karzinoids	81,2%	13,0%	5,8%
		% innerhalb von pT	100,0%	100,0%	100,0%

**Kreuztabelle**

			Gesamt
Art des Karzinoids	typisch	Anzahl	26
		% innerhalb von Art des Karzinoids	100,0%
		% innerhalb von pT	37,7%
	atypisch	Anzahl	43
		% innerhalb von Art des Karzinoids	100,0%
		% innerhalb von pT	62,3%
Gesamt	Anzahl		69
	% innerhalb von Art des Karzinoids		100,0%
	% innerhalb von pT		100,0%

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,685 <sup>a</sup>	2	,008
Likelihood-Quotient	14,076	2	,001
Zusammenhang linear-mit-linear	8,275	1	,004
Anzahl der gültigen Fälle	69		

Die Analyse der T-Stadien ergab für das typische Karzinoid signifikant niedrigere Tumorstadien als für das atypische.

### 3.1.4 Art des Karzinoids \* pN

Kreuztabelle

			pN		
			pN0	pN1	pN2
Art des Karzinoids	typisch	Anzahl	20	1	0
		% innerhalb von Art des Karzinoids	95,2%	4,8%	0,0%
		% innerhalb von pN	46,5%	12,5%	0,0%
	atypisch	Anzahl	23	7	6
		% innerhalb von Art des Karzinoids	62,2%	18,9%	16,2%
		% innerhalb von pN	53,5%	87,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	43	8	6	
	% innerhalb von Art des Karzinoids	74,1%	13,8%	10,3%	
	% innerhalb von pN	100,0%	100,0%	100,0%	

Kreuztabelle

			pN	Gesamt
			pN3	
Art des Karzinoids	typisch	Anzahl	0	21
		% innerhalb von Art des Karzinoids	0,0%	100,0%
		% innerhalb von pN	0,0%	36,2%
	atypisch	Anzahl	1	37
		% innerhalb von Art des Karzinoids	2,7%	100,0%
		% innerhalb von pN	100,0%	63,8%
Gesamt	Anzahl	1	58	
	% innerhalb von Art des Karzinoids	1,7%	100,0%	
	% innerhalb von pN	100,0%	100,0%	

Hier werden ebenfalls die prozentuelle Abstufung von betroffenen Lymphknoten, sowie die Aufteilung von typischen und atypischen Karzinoiden dargestellt.

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,896 <sup>a</sup>	3	,048
Likelihood-Quotient	10,504	3	,015
Zusammenhang linear-mit-linear	7,166	1	,007
Anzahl der gültigen Fälle	58		

a. 5 Zellen (62,5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,36.

Einen ähnlichen Befund zeigte die Analyse der N-Stadien. Nur bei einem einzigen Patienten mit typischem Karzinoid lag N1-Befall vor, alle übrigen befanden sich im Stadium N0, während beim atypischen Karzinoid 14 Patienten nodal positiv waren. Die Unterschiede sind statistisch signifikant.

### 3.1.5 Art des Karzinoids \* M

Kreuztabelle

			M		Gesamt
			M0	M1	
Art des Karzinoids	typisch	Anzahl	32	0	32
		% innerhalb von Art des Karzinoids	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von M	45,1%	0,0%	40,5%
	atypisch	Anzahl	39	8	47
		% innerhalb von Art des Karzinoids	83,0%	17,0%	100,0%
		% innerhalb von M	54,9%	100,0%	59,5%
Gesamt	Anzahl	71	8	79	
	% innerhalb von Art des Karzinoids	89,9%	10,1%	100,0%	
	% innerhalb von M	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,061 <sup>a</sup>	1	,014		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	4,335	1	,037		
Likelihood-Quotient	8,916	1	,003		
Exakter Test nach Fisher				,019	,012
Zusammenhang linear-mit-linear	5,984	1	,014		
Anzahl der gültigen Fälle	79				

Kein einziger Patient mit typischem Karzinoid entwickelte Fernmetastasen, demgegenüber fanden sich distante Metastasen bei 8 PatientInnen mit atypischem Karzinoid. Der Unterschied ist statistisch signifikant.

### 3.2 Zusammenhang zwischen CRP und Albumin isoliert und nach GPS-Kriterien

Die Analyse von CRP und Albumin als Einzelfaktoren ergab keine signifikanten Korrelationen zu Geschlecht bzw. Subtyp des Karzinoids.

Die Ergebnisse der Einteilung nach GPS-Kriterien zeigt folgende Tabelle:

**Tabelle 16: Einteilung nach GPS**

	<b>Gesamt n=79 (100%)</b>	<b>Männer n=36 (100%)</b>	<b>Frauen n=43 (100%)</b>
<b>GPS 0 (CRP ≤ 10 mg/l &amp; Albumin ≥ 3,5mg/dl)</b>	50 (63,3%)	21 (58,3%)	29 (67,4%)
<b>GPS 1 (CRP ≤ 10 mg/l &amp; Albumin &lt; 3,5mg/dl)</b>	4 (5,1%)	1 (2,8%)	3 (7,0%)
<b>GPS 1 (CRP &gt; 10 mg/l &amp; Albumin ≥ 3,5mg/dl)</b>	20 (25,3%)	10 (27,8%)	10 (23,3%)
<b>GPS 2 (CRP &gt; 10 mg/l &amp; Albumin &lt; 3,5mg/dl)</b>	5 (6,3%)	4 (11,1%)	1 (2,3%)

Bei 50 Patientinnen und Patienten (63,3%) fanden sich normale CRP und Albumin Werte (GPS-Score = 0).

Bei 24 Patientinnen und Patienten (30,4%) lagen entweder erhöhte CRP oder erniedrigte Albumin Werte vor (GPS-Score = 1).

Lediglich bei fünf Patientinnen und Patienten (6,3%) lagen erhöhte CRP und erniedrigte Albumin Werte vor (GPS-Score = 2). Die Konstellation des GPS 2 Scores spiegelt das Ergebnis der Spearman's rank correlation Tests wieder, der einen signifikanten Zusammenhang (Signifikanzniveau von 0,01) zwischen hohen CRP und erniedrigten Albumin Spiegel mit einem Korrelationswert von 0,39 (errechnete Signifikanz 0,00) ergibt.

### 3.3 Zusammenhang zwischen Karzinoidsubtyp und GPS-Score

Sowohl bei den typischen als auch bei den atypischen Karzinoide ergab sich bei über der Hälfte der Patienten im Aufnahmelabor ein GPS-Score von 0. 8 PatientInnen mit typischem bzw. 16 mit atypischem Karzinoid wiesen GPS 1 auf. Nur ein Patient mit typischem Karzinoid hatte GPS 2, während vier PatientInnen der atypischen Gruppe GPS 2 aufwiesen (siehe Tabellen 19 und 20). Die Unterschiede zwischen den beiden Subtypen bezüglich GPS-Klassifizierung sind jedoch nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 17: GPS von Typischen Karzinoide**

	<b>Gesamt n=31 (100%)</b>	<b>Männer n=12 (100%)</b>	<b>Frauen n=19 (100%)</b>
<b>GPS 0 (CRP ≤ 10 mg/l &amp; Albumin ≥ 3,5mg/dl)</b>	22 (70,9%)	8 (66,7%)	14 (73,6%)
<b>GPS 1 (CRP ≤ 10 mg/l &amp; Albumin &lt; 3,5mg/dl)</b>	2 (6,5%)	1 (8,3%)	1 (5,3%)
<b>GPS 1 (CRP &gt; 10 mg/l &amp; Albumin ≥ 3,5mg/dl)</b>	6 (19,4%)	2 (16,7%)	4 (21,1%)
<b>GPS 2 (CRP &gt; 10 mg/l &amp; Albumin &lt; 3,5mg/dl)</b>	1 (3,2%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)

**Tabelle 18: GPS von Atypischen Karzinoiden**

	<b>Gesamt n=48 (100%)</b>	<b>Männer n=24 (100%)</b>	<b>Frauen n=24 (100%)</b>
<b>GPS 0 (CRP ≤ 10 mg/l &amp; Albumin ≥ 3,5mg/dl)</b>	28 (58,3%)	13 (54,2%)	15 (62,5%)
<b>GPS 1 (CRP ≤ 10 mg/l &amp; Albumin &lt; 3,5mg/dl)</b>	2 (4,2%)	0 (0,0%)	2 (8,3%)
<b>GPS 1 (CRP &gt; 10 mg/l &amp; Albumin ≥ 3,5mg/dl)</b>	14 (29,2%)	8 (33,3%)	6 (25%)
<b>GPS 2 (CRP &gt; 10 mg/l &amp; Albumin &lt; 3,5mg/dl)</b>	4 (8,3%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)

### **3.3.1 GPS und Mortalität**

Der einzige im untersuchten Kollektiv verstorbene Patient hatte ein atypisches Karzinoid. Aus dem CRP von 111,6 mg/l und Serumalbumin von 3,2 g/dl ergab sich ein GPS-score von 2.

Die Beobachtung ist jedoch nur casuistisch zu sehen und erlaubt keine Rückschlüsse auf die Aussagekraft des GPS bezüglich Mortalität beim Bronchuskarzinoid.

### 3.4 CRP, Album und das Alter

Im untersuchten Kollektiv lag der Altersgipfel zwischen 51 und 70 Jahren, während die wenigsten Patienten in die Gruppe der unter 30-jährigen fiel. Auffallend ist, dass sich im Kollektiv unter 50 Jahren vorwiegend Männer, in dem über 50 vorwiegend Frauen befanden (Abb 3, Abb. 4).

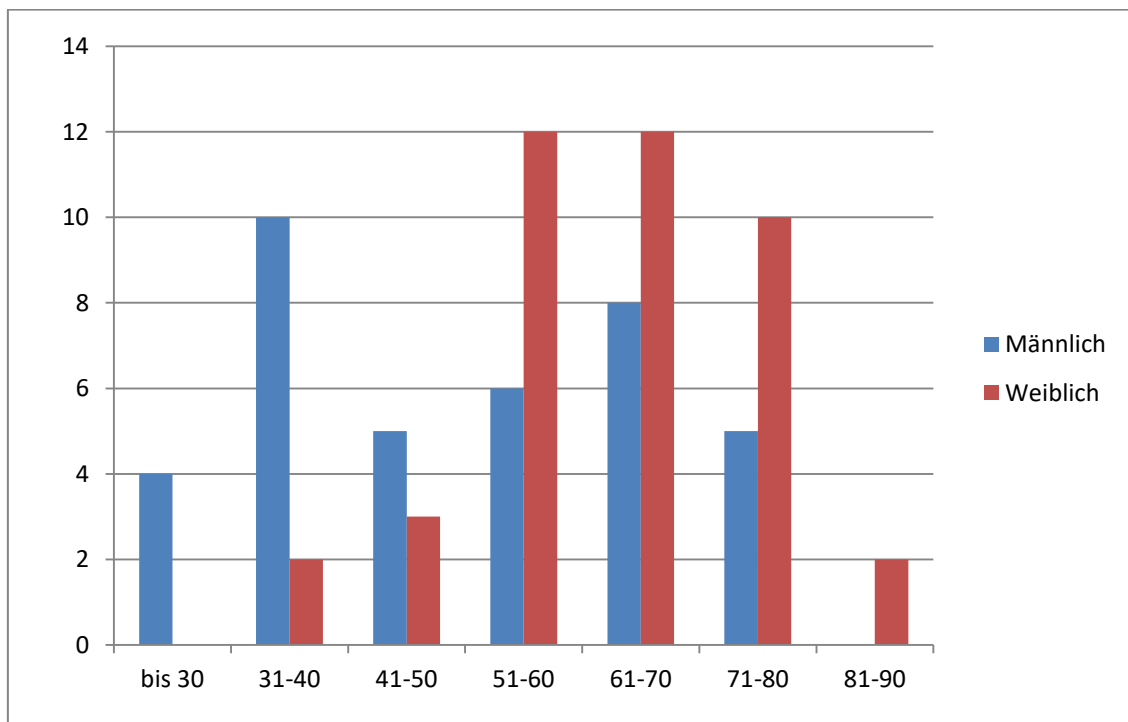


Abbildung 2: Altersverteilung

Jahre	Gesamt	Männlich	Weiblich
bis 30	4	4	0
31-40	12	10	2
41-50	8	5	3
51-60	18	6	12
61-70	20	8	12
71-80	15	5	10
81-90	2	0	2

Abbildung 3: Tabellarische Altersverteilung

### 3.5 Zusammenhang Alter und CRP

Um ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens ordinal skalierten Größen zu erhalten [35], wurde auch hier der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ermittelt.

Bei der Berechnung ergab sich keine statistische relevante Korrelation zwischen CRP-Spiegeln und zunehmenden Alter (Korrelationskoeffizient: 0,032).

### 3.6 Zusammenhang Alter und Albumin

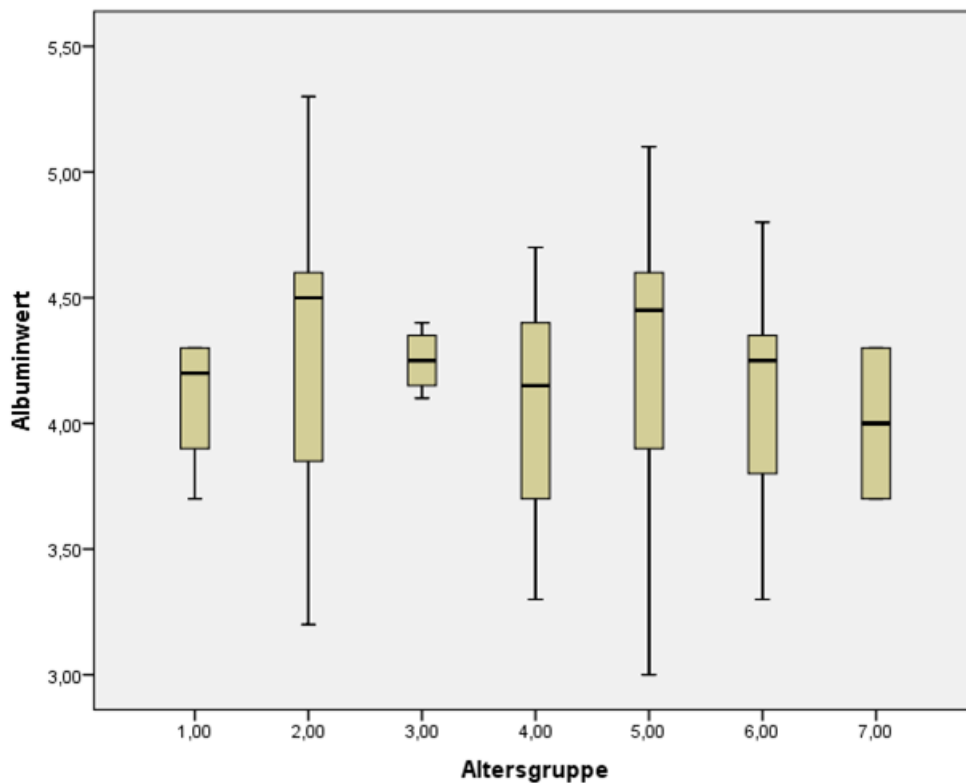


Abbildung 4: Albuminverteilung in den jeweiligen Lebensdekaden

Die Patientinnen und Patienten wurden 7 Altersgruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasste das Alter bis 30 Jahre, die weiteren Gruppen waren in aufsteigende Dekaden gegliedert. Die letzte Gruppe bildeten die 81-90 Jährigen. Die Albuminspiegel zeigten eine große Schwankungsbreite, und in den 3 letzten Dekaden tendenziell eine inverse Korrelation mit dem Lebensalter auf.

### 3.7 BMI

Von allen 79 Patientinnen und Patienten wurde der BMI erfasst (36 Männer, 43 Frauen). Der Durchschnittswert der erhobenen BMI betrug 27,33 kg/m<sup>2</sup>.

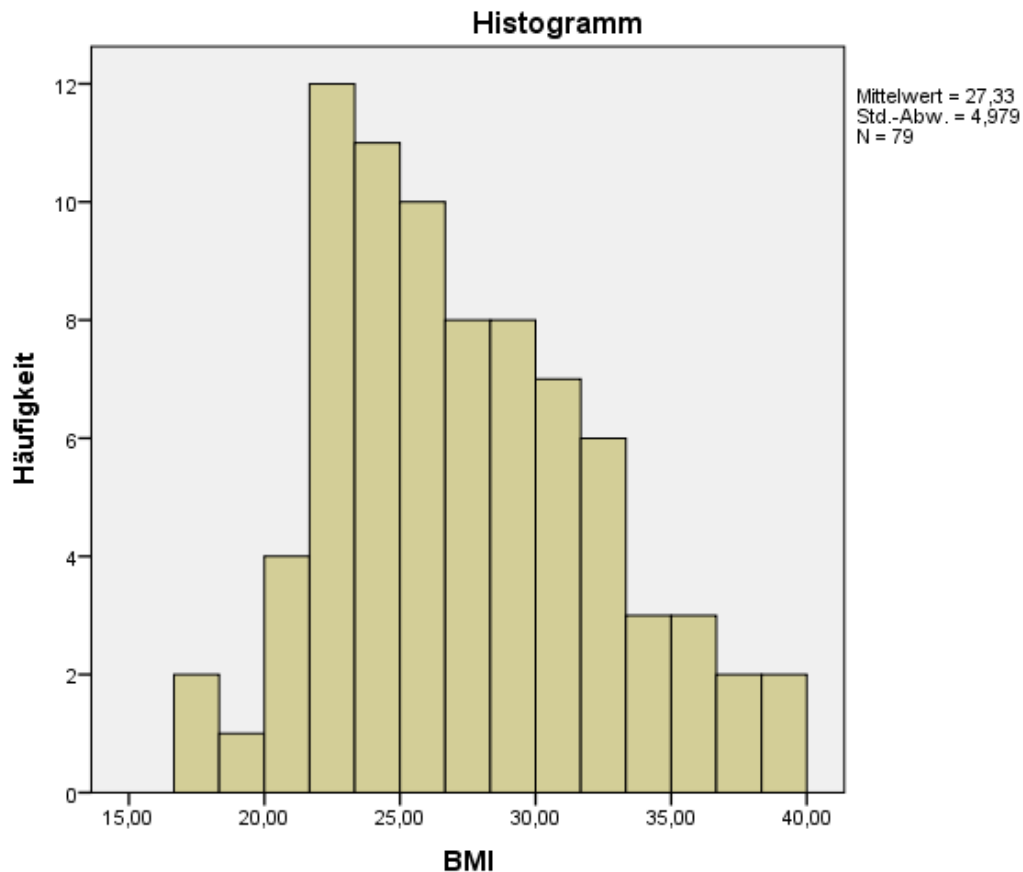


Abbildung 5: Verteilung BMI

Tabelle 19: BMI Verteilung

	<b>Gesamt n=79 (100%)</b>	<b>Männer n=36 (100%)</b>	<b>Frauen n=43 (100%)</b>
<b>BMI &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup></b>	2 (2,5%)	0 (0%)	2 (4,7%)
<b>BMI &gt;= 18,5 kg/m<sup>2</sup> &amp; &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>	28 (35,4%)	16 (44,4%)	12 (27,9%)
<b>BMI &gt;= 25 kg/m<sup>2</sup></b>	49 (62,1%)	20 (55,6%)	29 (67,4%)

In die Gruppe der laut WHO-Klassifikation Untergewichtigen fielen nur 2,5%, während fast zwei Drittel der PatientInnen leicht bis deutlich übergewichtig war. Nur etwa ein Drittel war normalgewichtig.

### 3.7.1 BMI und CRP

Eine Korrelation zwischen BMI und CRP Wert im Aufnahmelabor konnte nicht nachgewiesen werden (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $p=0,085$ ).

### 3.7.2 BMI und Albumin

Zwischen BMI und Albumin bestand keine Korrelation (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $p=0,74$ )

Tabelle 20: Erniedrigtes Albumin bei verschiedenen BMI

<b>erniedrigtes Albumin</b>	<b>Gesamt n=79 (100%)</b>	<b>Männer n=36 (100%)</b>	<b>Frauen n=43 (100%)</b>
<b>BMI &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup></b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>BMI &gt;= 18,5 kg/m<sup>2</sup> &amp; &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>	5 (6,3%)	3 (8,3%)	2 (4,7%)
<b>BMI &gt;= 25 kg/m<sup>2</sup></b>	4 (5,1%)	2 (5,6%)	2 (4,7%)

### 3.7.3 BMI und GPS

Tabelle 21: BMI und GPS

	<b>Gesamt</b>	<b>GPS 0</b>	<b>GPS 1</b>	<b>GPS 2</b>
<b>BMI &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup></b>	2	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>BMI &gt;= 18,5 kg/m<sup>2</sup> &amp; &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>	28	17 (60,7%)	9 (32,2%)	2 (7,1%)
<b>BMI &gt;= 25 kg/m<sup>2</sup></b>	49	31 (63,3%)	15 (30,6%)	3 (6,1%)
<b>Summe</b>	79	50 (63,3%)	24 (30,4%)	5 (6,3%)

Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der GPS-Scores zwischen unter-, normal- bzw. übergewichtigen PatientInnen (Chi-Quadrat-Test.  $p>0,05$ ).

### 3.7.4 BMI bei typischen und atypischen Karzinoiden

Tabelle 22: Typische und Atypische Karzinoide und BMI

	<b>Gesamt</b>	<b>Typisches Karzinoid</b>	<b>Atypisches Karzinoid</b>
<b>BMI &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup></b>	2	1 (50%)	1 (50%)
<b>BMI &gt;= 18,5 kg/m<sup>2</sup> &amp; &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>	28	16 (57,1%)	12 (42,9%)
<b>BMI &gt;= 25 kg/m<sup>2</sup></b>	49	14 (28,6%)	35 (71,4%)
<b>Summe</b>	79	31 (39,2%)	48 (60,8%)

Für die Gruppen Unter- Normal- bzw. Übergewicht bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen PatientInnen mit typischem bzw. atypischem Karzinoid (Chi-Quadrat-Test:  $p > 0.05$ ).

## 4. Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, die diagnostische und prognostische Relevanz von CRP und Albumin bzw. deren Kombination in Form des sogenannten GPS-Scores beim typischen und atypischen Bronchuskarzinoid für das erhobene Patientinnen- und Patientenkollektiv (N=79; 32 typisch, 47 atypisch) zu ermitteln.

Das Akutphasenprotein CRP wird in der klinischen Routine vor allem als Entzündungsmarker und – infolge der hepatischen Generierung – als indirekter Indikator für die hepatische Syntheseleistung verwendet. Erst in jüngerer Zeit wurde die Assoziation von CRP zu nicht infektiösen Entzündungsreaktionen im Rahmen von Tumorerkrankungen erkannt [19]. In diesem Zusammenhang wurde ein zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhöhter CRP-Wert bei Ausschluss anderer Ursachen als ein negativer prognostischer Prädiktor für den weiteren Verlauf des Malignoms beschrieben. Obwohl diese Assoziation für das nicht-kleinzellige Bronchuskarzinom zutrifft, [2, 3], konnten wir in der vorliegenden Arbeit keine signifikante prognostische Bedeutung für das Bronchuskarzinoid feststellen. Dies beruht jedoch vermutlich auf der Tatsache, dass im gesamten Kollektiv nur ein Patient verstorben ist, der allerdings zum Zeitpunkt der Aufnahme ein deutlich erhöhtes CRP hatte.

Die wegen ihres meist günstigen Verlaufs lange Zeit als „semimaligne“ klassifizierten Bronchuskarzinoide gelten heute eindeutig als Malignome, wobei die Variante „typisches“ Bronchuskarzinoid eine niedrigere Zellteilungsrate als die „atypische“ aufweist, wobei letztere infolge der Wachstumsdynamik häufig auch Nekrosen zeigt. Die Prognose des atypischen Karzinoids ist schlechter als die des typischen, das im Gegensatz zur ungünstigeren Variante ein höheres metastatisches Potential aufweist. Obwohl sich diese unterschiedliche Tumoraktivität z.B. in unterschiedlichen Speicherwerten in speziellen PET-Untersuchungen zeigt, konnte in unserem Kollektiv – trotz tendenziell höheren CRPs bei den atypischen Karzinoiden - keine diesbezügliche, signifikante Korrelation mit den CRP-Werten gefunden werden.

Bei Tumorerkrankungen ist Hypalbuminämie ein häufiger Befund. Einerseits kann es Infolge tumorbedingter Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen zu einer Verminderung der Albuminsynthese kommen, andererseits spielen vor allem in späteren Stadien sekundäre Malnutrition und Verminderung der hepatischen Syntheseleistung eine Rolle. Daher wurde Hypalbuminämie bei vielen Malignomen als negativer prognostischer Indikator erkannt [21]. Im untersuchten Kollektiv konnte – aus den für das CRP genannten Gründen - keine prognostische Korrelation des Serumalbuminwerts beim Bronchuskarzinoid gefunden werden, obwohl die Werte beim atypischen Karzinoid tendenziell höher waren. Der einzige verstorbene Patient wies bei der Aufnahme ein erniedrigtes Serumalbumin auf.

Infolge der guten prognostischen Aussagekraft von CRP bzw. Albumin bei vielen Tumorerkrankungen wurden beide Parameter in Form eines Scores (Glasgow Prognostic Score) zusammengefasst [34]. Vereinfacht ausgedrückt bedeutet dies, dass die Prognose umso schlechter ist, je höher die Konkordanz der Abweichung von CRP und Albumin ist [21, 26, 27]. GPS 0 wird bei Werten im Normbereich gescored, GPS 1, wenn einer von den beiden Messwerten im pathologischen Bereich liegt und GPS 2 wenn sowohl CRP erhöht als auch Albumin erniedrigt ist.

So wie für die Einzelwerte konnte in dieser Studie infolge der Tatsache, dass nur ein Patient verstorben war, keine prognostische Aussage für GPS beim Bronchuskarzinoid getroffen werden. Der verstorbene Patient wies GPS 2 auf.

Wie für die Einzelfaktoren wurde auch die Korrelation des GPS mit der histologischen Subklassifikation der Karzinoide analysiert. Im untersuchten Kollektiv war GPS 0 beim typischen Karzinoid mit 70.9% deutlich höher als beim atypischen (58.3%). Umgekehrt war GPS 1 mit 25,9% beim typischen Karzinoid gegenüber 33,4% niedriger. Auch bei GPS 2 fand sich diese Relation (3,3% beim typischen, 8,3% beim atypischen Karzinoid). Ein statistisches Signifikanzniveau wurde jedoch infolge der geringen Fallzahl nicht erreicht.

Signifikant nachweisbar, war auch in unserem Kollektiv die in der Literatur beschriebene inverse Korrelation von CRP und Albuminwerten [19].

Da auch der BMI einen Einfluss auf Entstehung und Verlauf onkologischer Erkrankungen haben kann, wurde dieser Parameter in die Untersuchung einbezogen. Der Durchschnittswert der erhobenen BMI in unserem Kollektiv betrug 27,33 kg/m<sup>2</sup> und liegt damit über den Normwerte der WHO die zwischen 18.5 kg/m<sup>2</sup> und 25 kg/m<sup>2</sup> angegeben werden. Nur 35,4% der Patientinnen und Patienten mit Bronchuskarzinoid waren normal, 62,1% über- und 2,5% untergewichtig.

Wir fanden keine signifikanten Zusammenhang zwischen CRP und BMI bzw zwischen Albumin und BMI. Bei den GPS-scores fand sich ein Trend zu GPS 2 bei Unter- und Normalgewichtigen, wogegen Übergewichtige in der Mehrzahl GPS 0 aufwiesen. Obwohl die Ergebnisse kein Signifikanzniveau erreichten, stehen sie im Einklang mit Untersuchungen, die bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen BMI einen günstigeren Verlauf von Tumorerkrankungen nachweisen konnten als bei niedrigem Body-Mass Index [31]

Die Korrelation des BMI zu den histologischen Subtypen des Bronchuskarzinoids zeigte erwartungsgemäß keine Signifikanz.

Die größte Limitation der Studie ist das zu kleine Patientenkollektiv.

**Zusammenfassung:** Obwohl infolge der Tatsache, dass im gesamten untersuchten Kollektiv von 79 Patientinnen und Patienten nur ein Patient innerhalb des Beobachtungszeitraums am Tumor verstorben ist, keine Aussagen zur Korrelation von CRP und Albumin bzw. GPS mit dem Überleben möglich waren, weisen die Resultate auf eine mögliche, prognostische Aussagekraft der Parameter beim Bronchuskarzinoid hin. So fanden sich beim atypischen Karzinoid tendenziell höhere CRP und niedrigere Albuminwerte als beim typischen, auch wenn noch kein Signifikanzniveau erreicht wurde. Der einzige verstorbene Patient hatte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein deutlich erhöhtes CRP bei erniedrigtem Albumin. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven sind indiziert.

## 5. Literaturverzeichnis

- [1] Ni X-F, Wu P, Wu C-P, *et al.* Elevated serum C-reactive protein, carcinoembryonic antigen and N2 disease are poor prognostic indicators in non-small cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015; 11(4): e22-30  
[<https://doi.org/10.1111/ajco.12091>][PMID: 24889374]
- [2] Miyazaki T, Yamasaki N, Tsuchiya T, *et al.* Inflammation-based scoring is a useful prognostic predictor of pulmonary resection for elderly patients with clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47(4): e140-5  
[<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu514>][PMID: 25548132]
- [3] Tolia M, Tsoukalas N, Kyrgias G, *et al.* Prognostic Significance of Serum Inflammatory Response Markers in Newly Diagnosed Non-Small Cell Lung Cancer before Chemoirradiation. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 485732  
[<https://doi.org/10.1155/2015/485732>][PMID: 26339617]
- [4] Bronchialsystem [cited 2018 April 20] Available from: URL:  
<http://flexikon.doccheck.com/de/Bronchialsystem>.
- [5] Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 5., unveränderte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag 2018.
- [6] Tumorklassifikation [cited 2018 April 20] Available from: URL:  
<http://flexikon.doccheck.com/de/TNM-Klassifikation>.
- [7] Klinische Symptomatik [cited 2018 April 20] Available from: URL:  
<http://www.netdokter.at/krankheit/lungenkrebs-7478>.
- [8] Diagnostik bei Lungenkrebs [cited 2018 April 20] Available from: URL:  
<http://www.netdokter.at/untersuchung/diagnostik-bei-lungenkrebs-6056886>.
- [9] Therapie und Behandlung von Lungenkrebs [cited 2018 April 20] Available from: URL: <http://www.netdokter.at/therapie/behandlung-von-lungenkrebs-298670>.

- [10] Anja Rinke, Bertram Wiedenmann, et. al. Neuroendokrine Tumore. Available from: URL: [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2018/04/Leitlinie-NET-incl\\_-Report.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2018/04/Leitlinie-NET-incl_-Report.pdf) [cited 2018 April 29]
- [11] Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors: a review article. *Cancer* 2009; 115(19): 4434–41  
[<https://doi.org/10.1002/cncr.24498>][PMID: 19562772]
- [12] Vodicka J, Spidlen V, Klecka J, Simanek V, Safranek J, Mukensnabl P. Chirurgische Behandlung von Lungenkarzinoiden - Zehnjahresergebnisse. *Zentralbl Chir* 2011; 136(6): 598–603  
[<https://doi.org/10.1055/s-0031-1271561>][PMID: 21786224]
- [13] Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61(9): 824–33  
[<https://doi.org/10.1136/jech.2006.051292>][PMID: 17699539]
- [14] Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2010.
- [15] C-reaktives Protein: Laborwerte [cited 2018 April 20] Available from: URL: <http://www.netdokter.at/laborwerte/crp-8462>.
- [16] CRP [cited 2018 April 29] Available from: URL: <http://www.medicoconsult.de/CRP/>.
- [17] Lindenmann J, Fink-Neuboeck N, Koesslbacher M, *et al.* The influence of elevated levels of C-reactive protein and hypoalbuminemia on survival in patients with advanced inoperable esophageal cancer undergoing palliative treatment. *J Surg Oncol* 2014; 110(6): 645–50  
[<https://doi.org/10.1002/jso.23711>][PMID: 24975677]
- [18] Hallbach J. *Klinische Chemie und Hämatologie: Biomedizinische Analytik für MTLA und Studium ; 154 Tabellen ; [Lösungen online!]* 3., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme 2011.

- [19] Albumin [cited 2018 April 29] Available from: URL:  
<http://flexikon.doccheck.com/de/Albumin>.
- [20] Han S, Huang Y, Li Z, Hou H, Wu A. The prognostic role of preoperative serum albumin levels in glioblastoma patients. *BMC Cancer* 2015; 15: 108  
[<https://doi.org/10.1186/s12885-015-1125-0>][PMID: 25880463]
- [21] Paul Kremer. Albumin als Carrier zur laserinduzierten Fluoreszenzdiagnostik und Chemotherapie maligner Tumoren; 2002.
- [22] McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(5): 534–40  
[<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.08.003>][PMID: 22995477]
- [23] Aust S, Reiser E, Polterauer S, Reinthaller A, Grimm C. Die Wertigkeit von Albumin und des Glasgow Prognostic Scores bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75(03)  
[<https://doi.org/10.1055/s-0035-1548602>]
- [24] Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89(6): 1028–30  
[<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601242>][PMID: 12966420]
- [25] Brown DJF, Milroy R, Preston T, McMillan DC. The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer. *J Clin Pathol* 2007; 60(6): 705–8  
[<https://doi.org/10.1136/jcp.2005.033217>][PMID: 16644880]
- [26] Glinz M. Serologische prognostische Parameter beim kurativ resezierten-nicht-kleinzelligen-Lungenkarzinom: Eine Retrospektive Studie; 2017.

- [27] McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67(3): 257–62  
[<https://doi.org/10.1017/S0029665108007131>][PMID: 18452641]
- [28] Fan H, Shao Z-Y, Xiao Y-Y, *et al.* Comparison of the Glasgow Prognostic Score (GPS) and the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) in evaluating the prognosis of patients with operable and inoperable non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142(6): 1285–97  
[<https://doi.org/10.1007/s00432-015-2113-0>][PMID: 26864695]
- [29] Zhang SS, Yang H, Luo KJ, *et al.* The impact of body mass index on complication and survival in resected oesophageal cancer: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Br J Cancer* 2013; 109(11): 2894–903  
[<https://doi.org/10.1038/bjc.2013.666>][PMID: 24201750]
- [30] Miao L, Chen H, Xiang J, Zhang Y. A high body mass index in esophageal cancer patients is not associated with adverse outcomes following esophagectomy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141(5): 941–50  
[<https://doi.org/10.1007/s00432-014-1878-x>][PMID: 25428458]
- [31] Nakagawa T, Toyazaki T, Chiba N, Ueda Y, Gotoh M. Prognostic value of body mass index and change in body weight in postoperative outcomes of lung cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23(4): 560–6  
[<https://doi.org/10.1093/icvts/ivw175>][PMID: 27252238]
- [32] Global Database on Body Mass Index [cited 2018 April 20] Available from: URL: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
- [33] Schuster H-P, Wilms K, Lydtin H, Lindner UK, editors. *Der Internist: Weiterbildung für Internisten Gastroenterologie und Stoffwechsel: Ihre Basis für die Facharztprüfung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1999.
- [34] Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman [cited 2018 April 29] Available from: URL: <https://www.medistat.de/glossar/korrelation-assoziation/rangkorrelationskoeffizient-nach-spearman/>.

[35] Petrella F, Radice D, Borri A, *et al.* The impact of preoperative body mass index on respiratory complications after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer. Results from a series of 154 consecutive standard pneumonectomies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(5): 738–44  
[<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.09.007>][PMID: 20952203]

[36] Thomas Fuchs. Vitamin D, CRP und Albumin bei thoraxchirurgischen Patienten; 2015.

[37] Melina Arnold, PhD<sup>†</sup>:Correspondence information about the author Dr Melina Arnold, Nirmla Pandeya, PhD<sup>†</sup>, Graham Byrnes, PhD, Prof Andrew G Renehan, PhD, Gretchen A Stevens, DSc, Prof Majid Ezzati, FMedSci, Jacques Ferlay, MSc, J Jaime Miranda, PhD, Isabelle Romieu, PhD, Rajesh Dikshit, PhD, David Forman, PhD, Isabelle Soerjomataram, PhD. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *The Lancet Oncology* Volume 16, No. 1, p36-46, January 2015  
[[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71123-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71123-4)]

# Anhang – Ethikvotum

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

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

## VOTUM gültig bis 23.03.2017

**EK-Nummer:** 28-336 ex 15/16  
**Studientitel:** Diagnostic and prognostic relevance of CRP and Albumin in typical (G1) and atypical (G2) bronchial carcinoid tumour. A retrospective analysis  
**Prüfer:** Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner  
Klinische Abteilung Thorax- und Hypberbare Chirurgie, MUG  
**Sponsor:** Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 2/4  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** cand. med. Patrick Reinbacher

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 23.03.2016 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

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

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

### Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 11.03.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 23.03.2016

✓ Antragsformular ECS	11.03.2016
✓ Originalprotokoll KonzeptformularWissenschaftlicheArbeiten - Karzinoide 7.3.2016 1.0	07.03.2016
✓ CV Lebenslauf_Reinbacher Patrick 8.3.2016	08.03.2016
✓ CV Lebenslauf_MelanieFediuk 10.8.2015	10.08.2015
✓ CV CV_Smolle-Juettner 1.2.2016 1.2.2016	01.02.2016
✓ Sonstiges: Antrag auf Erlass des Bearbeitungsbeitrags 11.3.2016	11.03.2016

Dokumente eingegangen am 15.03.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 23.03.2016

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	11.03.2016
--	------------

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

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

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

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

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie

EK-Nummer: 28-336 ex 15/16

Votum (23.03.2016)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at)

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at). DVR-Nr. 210 9494. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 946 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

wesentlich beeinflussen

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

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

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

Graz, 23. März 2016



Univ. Prof. Dr. Josef Haas  
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak  
Stv. Vorsitzender

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

## Anhang – T-Tests

Gruppenstatistiken

	Art des Karzinoids	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Alter	typisch	32	59,13	13,814	2,442
	atypisch	45	54,87	17,048	2,541
BMI	typisch	32	26,450	5,6311	,9954
	atypisch	47	27,652	4,2362	,6179
Gewicht	typisch	32	73,56	15,217	2,690
	atypisch	47	80,23	12,502	1,824
Größe	typisch	32	1,6716	,09834	,01739
	atypisch	47	1,7049	,08705	,01270
CRP (mg/l)	typisch	32	12,859	28,8192	5,0946
	atypisch	47	22,732	37,3642	5,4501
ALB (g/dl)	typisch	32	4,213	,5493	,0971
	atypisch	47	4,143	,4867	,0710
Neutro abs. (G/l)	typisch	32	5,666	2,2900	,4048
	atypisch	47	5,291	2,1165	,3087
Neutro %	typisch	32	68,54	9,692	1,713
	atypisch	47	67,04	9,555	1,394
Lympho abs. (G/l)	typisch	32	1,603	,6235	,1102
	atypisch	47	1,638	,6149	,0897

**Test bei unabhängigen Stichproben**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit
		F	Signifikanz	T
Alter	Varianzen sind gleich	3,369	,070	1,166
	Varianzen sind nicht gleich			1,208
BMI	Varianzen sind gleich	3,346	,071	-1,082
	Varianzen sind nicht gleich			-1,026
Gewicht	Varianzen sind gleich	1,540	,218	-2,128
	Varianzen sind nicht gleich			-2,050
Größe	Varianzen sind gleich	,833	,364	-1,585
	Varianzen sind nicht gleich			-1,548
CRP (mg/l)	Varianzen sind gleich	2,103	,151	-1,260
	Varianzen sind nicht gleich			-1,323
ALB (g/dl)	Varianzen sind gleich	,168	,683	,595
	Varianzen sind nicht gleich			,581
Neutro abs. (G/l)	Varianzen sind gleich	,872	,353	,746
	Varianzen sind nicht gleich			,735
Neutro %	Varianzen sind gleich	,043	,837	,682
	Varianzen sind nicht gleich			,680
Lympho abs. (G/l)	Varianzen sind gleich	,000	,991	-,248
	Varianzen sind nicht gleich			-,248

**Test bei unabhängigen Stichproben**

		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz
Alter	Varianzen sind gleich	75	,247	4,258
	Varianzen sind nicht gleich	73,647	,231	4,258
BMI	Varianzen sind gleich	77	,282	-1,2021
	Varianzen sind nicht gleich	54,081	,309	-1,2021
Gewicht	Varianzen sind gleich	77	,037	-6,663
	Varianzen sind nicht gleich	57,814	,045	-6,663
Größe	Varianzen sind gleich	77	,117	-,03333
	Varianzen sind nicht gleich	61,165	,127	-,03333
CRP (mg/l)	Varianzen sind gleich	77	,211	-9,8725
	Varianzen sind nicht gleich	75,722	,190	-9,8725
ALB (g/dl)	Varianzen sind gleich	77	,554	,0699
	Varianzen sind nicht gleich	61,205	,563	,0699
Neutro abs. (G/l)	Varianzen sind gleich	77	,458	,3741
	Varianzen sind nicht gleich	63,148	,465	,3741
Neutro %	Varianzen sind gleich	77	,498	1,501
	Varianzen sind nicht gleich	66,097	,499	1,501
Lympho abs. (G/l)	Varianzen sind gleich	77	,805	-,0352
	Varianzen sind nicht gleich	66,114	,805	-,0352

		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
			Untere	Obere
Alter	Varianzen sind gleich	3,652	-3,016	11,533
	Varianzen sind nicht gleich	3,524	-2,765	11,281
BMI	Varianzen sind gleich	1,1107	-3,4138	1,0096
	Varianzen sind nicht gleich	1,1716	-3,5510	1,1468
Gewicht	Varianzen sind gleich	3,131	-12,897	-,429
	Varianzen sind nicht gleich	3,250	-13,169	-,157
Größe	Varianzen sind gleich	,02103	-,07521	,00855
	Varianzen sind nicht gleich	,02153	-,07638	,00972
CRP (mg/l)	Varianzen sind gleich	7,8340	-25,4721	5,7270
	Varianzen sind nicht gleich	7,4605	-24,7322	4,9871
ALB (g/dl)	Varianzen sind gleich	,1175	-,1641	,3040
	Varianzen sind nicht gleich	,1203	-,1706	,3105
Neutro abs. (G/l)	Varianzen sind gleich	,5015	-,6244	1,3727
	Varianzen sind nicht gleich	,5091	-,6432	1,3915
Neutro %	Varianzen sind gleich	2,203	-2,885	5,887
	Varianzen sind nicht gleich	2,209	-2,908	5,911
Lympho abs. (G/l)	Varianzen sind gleich	,1417	-,3174	,2470
	Varianzen sind nicht gleich	,1421	-,3189	,2485