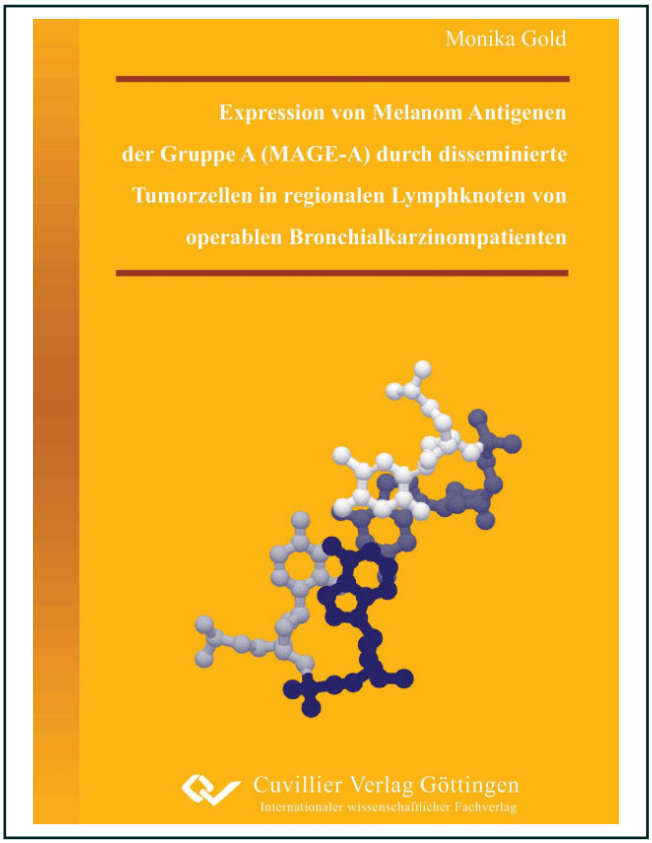
Monika Gold (Autor)

Expression von Melanom Antigenen der Gruppe A (MAGE-A) durch disseminierte Tumorzellen in regionalen Lymphknoten von operablen Bronchialkarzinompatienten



https://cuvillier.de/de/shop/publications/1116

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: https://cuvillier.de

1. EINLEITUNG

1.1. Das Bronchialkarzinom

1.1.1. Definition, Epidemiologie und Ätiologie

1.1.1.1. Definition

Das Bronchialkarzinom, auch bronchogenes Lungenkarzinom genannt, ist ein bösartiger Tumor der von entarteten autonom wachsenden Tumorzellen des Epithels der Bronchien oder Bronchiolen ausgeht. Bronchialkarzinome können zentral oder peripher im Lungengewebe auftreten und lassen sich in unterschiedliche histologische Entitäten gliedern (Tabelle 1).

1.1.1.2. Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom, umgangssprachlich „Lungenkrebs“ genannt, ist mit einer Inzidenz von 55/100.000/Jahr die zweithäufigste Krebsart beim Mann und die 5. häufigste Krebsart bei der Frau. In Deutschland ist das Prostatakarzinom die häufigste Tumorart beim Mann, während bei der Frau das Mammakarzinom diese Liste anführt. Weltweit gesehen hat das Bronchialkarzinom die **häufigste Tumormortalität** beim Mann und die dritthäufigste bei der Frau nach dem Mamma- und dem Kolon- bzw. Rektumkarzinom. Die weltweite Inzidenz liegt bei ca. 1.300.000 Neuerkrankungen pro Jahr. In Deutschland werden pro Jahr ca. 45.000 Neuerkrankungen verzeichnet. Davon wiederum entfallen 9.000 Fälle auf Frauen. Es lässt sich ein Altersgipfel zwischen dem 55. und dem 75. Lebensjahr feststellen. Die Geschlechterverteilung geht bis lang noch eindeutig zu Lasten der Männer (Verhältnis m > w: 4:1). Eine Ausnahme bildet dabei das Adenokarzinom mit einem deutlich höheren Anteil an Erkrankungen bei den Frauen. (Verhältnis m < w: 1:6). Insgesamt gesehen

hat sich der Anteil der Frauen in den letzten zehn Jahren verdoppelt, was sich darauf zurückführen läst, dass der Anteil an Raucherinnen drastisch zugenommen hat. Die Inzidenz bei den Männern ist hingegen konstant geblieben. Statistisch gesehen erkrankt jeder 20. Mann an einem Bronchialkarzinom. Die Mortalität liegt derzeit in Europa bei 50/100.000/Jahr bei den Männern und bei 10/100.000/Jahr bei den Frauen.

1.1.1.3. Epidemiologie des Rauchens

In Deutschland sind ca. ein Drittel der Bevölkerung Tabakraucher. Im Detail rauchen 37% der Männer und ca. 28% der Frauen im Alter von 18 bis 80 Jahren. In der Altersgruppe der 18 bis 25 jährigen Erwachsenen rauchen ca. 49% der jungen Männer und ca. 44% der jungen Frauen. Besonders auffällig und zugleich bedenklich ist die Gruppe der 12 bis 17 jährigen Jugendlichen, von denen bereits ca. 26% rauchen. In dieser Gruppe sind es bereits mehr Mädchen als Jungen! Das durchschnittliche Einstiegsalter für das Zigarettenrauchen liegt in Deutschland bei ca. 12,5 Jahren. In zahlreichen Studien konnte auch gezeigt werden, dass ca. 50% im mittleren Lebensalter versterben, wenn ab der Jugend durchgehend geraucht wurde. Diese Personen büßen statistisch gesehen, somit 22 Jahre ihrer Lebenserwartung ein. Folgeerkrankungen wie zum Beispiel die Makroanigopathie spielen hierbei eine große Rolle.

1.1.1.4. Ätiologie

Wie sich aus der Epidemiologie bereits herleiten lässt, ist die Hauptursache für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms eindeutig dem Nikotinabusus (in ca. 85% bis 90% der Fälle) zuzuschreiben. Dabei ist eine Expositions- und Latenzzeit von ca. 15-30 Jahren zu beachten. Gegenüber Nicht-Rauchern

haben männliche Raucher ein 28-fach erhöhtes Risiko, zukünftig an einem Bronchialkarzinom zu erkranken. Bei den Frauen ist es um das 8-fache gegenüber Nichtraucherinnen erhöht. Pfeifen und Zigarrenraucher haben immerhin noch ein 8-fach erhöhtes Risiko und auch das Passiv-Rauchen (mehr als 15 Jahre lang) verdoppelt das Risiko noch gegenüber „Nie-Rauchern".

Bei diesem wichtigsten Risikofaktor werden zwei Phasen unterschieden: die Partikelphase, in welcher die Noxen aktiv konzentriert inhaliert werden, und die folgende Gasphase, bedingt durch die Rauchentwicklung beim Rauchen (19). Die Rauchentwicklung in der Umwelt durch Zigarettenraucher betrifft die Passivraucher besonders, da sie nur dieser Gefahr ausgesetzt sind. Immerhin ein Drittel der Passivraucher, welche mit einem Raucherzusammenleben, entwickeln Bronchialkarzinome (19). Die direkten toxischen Stoffe des Tabaks, insgesamt sind über 3000 bekannt, wovon ein Grossteil kanzerogen ist, sind vor allem die spezifischen Nitrosamine, Nikotine und aromatische Kohlenwasserstoffe. Diese Schädigung scheint aus molekularbiologischer Sicht über K-ras Kinasenaktivierung zu erfolgen (19). Keine Krebserkrankung zeigt eine engere Assoziation mit dem Rauchen als das Bronchialkarzinom.

1.1.2. Klassifikation

Die Klassifikation der Bronchialkarzinome folgt einer histologischen Einteilung. Diese histologische Klassifikation maligner epithelialer Lungentumore ist am sichersten postoperativ zu ermitteln. Travis hat im

Auftrag der World Health Organisation (WHO) folgende Klassifikation vorgenommen (*Tabelle 1*) (85).

Tabelle 1: WHO-Klassifikation maligner epithelialer Tumoren der Lunge (85).

WHO-Klassifikation der Bronchialkarzinome
1. Plattenepizhelkarzinom
2. Kleinzelliges Karzinom
Kombiniertes kleinzelliges Karzinom
3. Adenokarzinom
azinäres Adenokarzinom
papilläres Adenokarzinom
bronchioloalveoläres Karzinom
solides Karzinom mit Schleimbildung
andere
4. Adenosquamöses Karzinom
5. Großzelliges Karzinom
großzelliges neuroendokrines Karzinom
klarzelliges Karzinom
basaloides Karzinom
lymphoepitheliales Karzinom
6. Pleomorphes skromatoides Karzinom
7. Karzinoidtumoren
typisch
atypisch
8. Bronchialdrüsenkarzinom
adenoidzystisches Karzinom
mukoepidermoides Karzinom
9. Andere Karzinome

1.1.2.1. Histologie

Insgesamt betrachtet lassen sich die Lungentumore zu 95% in zwei große histologische Gruppen einteilen. Die größere Gruppe bildet die der Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC = non small cell lung cancer) mit einem Anteil von 75% an allen Bronchialkarzinomen. Diese Gruppe ist aber inhomogen und unterteilt sich wiederum in drei große Untertypen: das Plattenepithel-Karzinom, die Adeno-Karzinome und das Großzellige Bronchialkarzinom.

1.1.2.1.1. Das Plattenepithelkarzinom

Plattenepithelkarzinome sind mit ca. 45% die häufigsten Karzinome der Lunge und sind mit einer Plattenepithelmetaplasie assoziiert (19). Plattenepithelkarzinome sind meist zentral in den Lappen oder Segmenten und Subsegmenten lokalisiert. Peripher gelagerte Karzinome sind seltener (52). Es ist von großer Bedeutung, den Grad der Verhornung (Hornperlen) und die interzelluläre Brückenbildung zu beurteilen. Je undifferenzierter ein Plattenepizhelkarzinom ist, desto geringer ist seine Verhornung und Brückenbildung, wobei es sehr unterschiedliche Differenzierungsgrade je nach Tumorheterogenität geben kann. Der Keratingehalt der einzelnen Zellen variiert stark. Ein vermehrter Keratingehalt geht mit einem langsameren Wachstum einher (19).

1.1.2.1.2. Das Adenokarzinom

Das Adenokarzinom bildet mit einem Anteil von ca. 20% die zweitgrößte Gruppe der Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome. Auffallend ist, dass diese Form besonders häufig bei Frauen vorkommt. In Nordamerika stellen die Adenokarzinome mit ca. 40% die größte Gruppe der Tumore der Lunge dar, wobei sie sich im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom eher in den peripheren Anteilen der Lunge finden (19). Sie werden, wie in Tabelle 1 dargestellt, in vier Gruppen eingeteilt, wobei die meisten Tumore Drüsen aufzeigen und Muzine produzieren, was eine Abstammung von den Typ II Pneumozyten nahe legt (85). Sie haben eine eher schlechtere Prognose als Plattenepithelkarzinome der Lunge, da sie, obwohl sie ein langsames Wachstum aufweisen sehr früh zur hämatogenen Metastasierung neigen (19).

1.1.2.1.3. Das großzellige Bronchialkarzinom

Das großzellige Bronchialkarzinom bildet mit einem Anteil von nur ca. 10% die kleinste Gruppe der Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome. Diese Tumorform zeichnet sich dadurch aus, dass sie in den meisten Fällen sehr undifferenziert sind und auch zu sehr rascher hämatogener und lymphogener Metastasierung neigt. Insgesamt betrachtet zeichnet es sich somit durch ungünstige prognostische Faktoren aus.

1.1.2.1.4. Das kleinzellige Bronchialkarzinom

Das SCLC= small cell lung cancer bildet mit einem Anteil von 20% die zweite große histologische Untergruppe. Es zeichnet sich dadurch aus, dass es insbesondere zentral liegt und ebenfalls zu frühzeitiger hämatogener und lymphogener Metastasierung neigt. Es wird als sehr schnell wachsend und sehr aggressiv bzw. hochmaligne eingestuft. Häufig ist es vergesellschaftet mit paraneoplastischen Symptomen (z. B. Pseudo-Cushing Syndrom), die auch schon einige Zeit vor Diagnosestellung auftreten oder aber erst eine Diagnostik einleiten können. Aufgrund des aggressiven Wachstums kommt es zu einem sehr frühen Knochenbefall. Meist liegt dieser bei Diagnosestellung bereits vor. Somit ist diese Art des Bronchialkarzinoms sehr selten operabel.

1.1.3. Differenzierungsgrad- und Stadieneinteilung

Das Grading dient der genauen Beschreibung des Differenzierungsgrades und folgt wie bei vielen anderen Tumoren den Richtlinien der "Union Internationale Contre le Cancer" (UICC) (81). Dabei wird in 4 Stufen von G1 gut differenziert bis hin zu G4 undifferenziert unterschieden. Als weiteres kann noch GX angegeben werden, wenn der Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden kann (33). Zum Erstellen eines Therapieplanes oder zur

Verfeinerung eines Therapiekonzeptes dient das von Denoix 1946 eingeführte Staging-System maligner Tumore, das als TNM-Sytem (tumor-node-metastasis) bezeichnet wurde (62). Das Konzept der Stadiengruppierung ist erst später in Erscheinung getreten und wurde seither oftmals revidiert und verändert (49) (81). In den letzten zehn Jahren wurde durch das Internationale Staging System der UICC eine einheitliche Kommunikation hinsichtlich der Charaktere und Gefahren verschiedener Bronchialkarzinome ermöglicht (49) (vgl. auch Tabelle 2 und 3). Hinsichtlich der Prognose und der Therapie bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen ist eine exakte Diagnose von entscheidender Wichtigkeit. Dabei gibt die histologische Klassifizierung des Tumors und seine Ausdehnung die therapieführende Richtung an (49). Der Zweck einer guten Diagnostik muss die exakte Bestimmung dieser beiden Parameter sein. So muss entsprechend der geltenden Richtlinien und unter Berücksichtigung der individuellen prognostischen Kriterien die bestmögliche Therapie ermittelt werden. Es muss die Tatsache berücksichtigt werden, dass ein potentiell kurativer Ansatz mittels Operation eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms je nach Stadium in bis zu 80% der Fälle möglich ist (49).