

Gemeinschaftspraxis für Pathologie

Prof. Dr. med. Axel Niendorf

Arzt für Pathologie

**UNTERSUCHUNG DER PROGNOSE BEI
PATIENTEN MIT MALIGNEN
LUNGENTUMOREN AUS DEM KRANKENHAUS
GROSSHANDORF IN ABHÄNGIGKEIT VON
TNM-STADIUM, HISTOLOGIE UND THERAPIE
DER ERKRANKUNG
EINE STUDIE AN 622 FÄLLEN**

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt

von

TILMAN RHODE
aus Frankfurt/Oder

Hamburg, 2003

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 17. Dezember 2003

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. A. Niendorf

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. A. Meyer

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. Pantel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2 Einleitung	2
2.1 Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms.....	2
2.2 Diagnostik bei Verdacht auf Bronchialkarzinom.....	3
2.3 Klassifikation von Lungentumoren	5
2.3.1 WHO-Klassifikation des Bronchialkarzinoms	5
2.3.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung.....	10
2.3.3 Betrachtung prognostischer Ergebnisse zweier Arbeiten aus der Literatur.....	13
2.4 Therapie des Bronchialkarzinoms	18
3 Material und Methoden	20
3.1 Patientenkollektiv	20
3.1.1 Einschlußkriterien.....	20
3.1.2 Vorstellung des Patientenkollektives.....	22
3.2 Erfassung der Daten	33
3.2.1 Vorgehensweise bei Datenerhebung	33
3.2.2 Verschlüsselung der Daten	34
3.2.3 Auswertung der Daten mit Microsoft Excel und SPSS (Statistical Program for the Social Sciences).....	34
3.2.4 Grafische Darstellung der Daten	34
4 Ergebnisse	35
4.1 Kaplan-Meier Überlebenskurven	35
4.1.1 Überlebenskurven des Gesamtkollektivs.....	35
4.1.2 Überlebenskurven der Gruppe A - nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC).....	40
4.1.3 Überlebenskurven der Gruppe B – kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC).....	60

4.1.4	Überlebenskurven der Gruppe D - pulmonale Metastasen extrapulmonaler Primärtumoren	62
4.2	Zusammenfassende Grafiken aus den Ergebnissen der Statistischen Arbeit	65
4.3	Vergleich der Ergebnisse zu Referenzwerten aus der Literatur	70
4.3.1	Vergleich der Überlebensdaten in Abhängigkeit vom Tumorstadium des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).....	70
4.3.2	Vergleich der Überlebensdaten in Abhängigkeit vom histologischen Typ des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).....	75
5	Diskussion.....	76
5.1	Ziel und Aufgabenstellung	76
5.2	Patientenbeschreibung.....	76
5.2.1	Geschlechterverteilung	76
5.2.2	Altersverteilung	77
5.3	Prognostische Aussagefähigkeit der UICC-Stadien und TNM-Klassifikation	77
5.4	Klinische Bedeutung und prognostische Unterschiede der verschiedenen nichtkleinzelligen histologischen Typendiagnosen – speziell Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom.....	79
5.5	Bedeutung einzelner Therapieverfahren bei nichtkleinzelligen – und kleinzelligen Bronchialkarzinomen – Operation, Chemo- und Strahlentherapie	82
5.6	Patienten mit untypischem klinischen Verlauf.....	86
6	Zusammenfassung	88
7	Literaturverzeichnis	90
	Danksagung.....	96
	Lebenslauf	97
	Erklärung	98
	Anhang.....	99

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Voraussetzungen für eine weltweite Verständigung über Diagnostik, Therapieverfahren und Prognose bei Patienten mit primären Bronchialkarzinomen sind international gültige Klassifikationskriterien in Bezug auf Tumorausdehnung (TNM-Klassifikation, bzw. UICC-Stadien) und histologische Typisierung. [Thomas et al. 2000, WHO 1999]

Ziel der vorliegenden Studie ist es, retrospektiv anhand von 622 Patienten mit malignen Lungentumoren zu untersuchen, wie sich dieses im Krankenhaus Großhansdorf behandelte Patientenkollektiv im Vergleich zu bereits in der Literatur beschriebenen Kollektiven in Bezug auf Prognose bzw. Überlebenszeit verhält und wie es die bereits vorhandenen Klassifikationen rechtfertigen bzw. validieren kann. Berücksichtigt wird dabei die Abhängigkeit der Prognose vom UICC-Stadium, pTNM-Klassifikation, der histologischen Typendiagnose (WHO-Klassifikation) und möglichen Therapieverfahren (Op-Verfahren, Strahlentherapie und Chemotherapie).

Die erste zu beantwortende Frage ist, wie sich das kumulative Überleben der untersuchten Patienten stadienabhängig (UICC-Stadium, TNM-Klassifikation) im Vergleich zu Ergebnissen in der Literatur verhält. Wichtig ist dabei, ob zwischen einzelnen Unterstadien deutliche Unterschiede ($p < 0,05$ nach log rank) erkannt werden, wie es unter anderem in den Arbeiten von Mountain CF und van Rens zum Ausdruck kommt, und welche Bedeutung der Stadieneinteilung insgesamt zukommt. [Mountain 1997, van Rens et al. 2000]

Die zweite Frage ist, welche Bedeutung die histologische Typisierung des Bronchialkarzinoms in Bezug auf die Prognose hat. Dieses soll sowohl stadienunabhängig als auch innerhalb eines Stadiums diskutiert werden. Ist die Unterscheidung kleinzelliges Bronchialkarzinom vs. nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom ausreichend für die Erstellung der Prognose oder müssen die Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome dazu weiter differenziert werden, um therapeutisch effektiver vorgehen zu können?

Als Drittes stellt sich die Frage nach dem Einfluß der verschiedenen Therapieverfahren auf die Prognose. Inwieweit ändert sich die Prognose der Patienten innerhalb eines Stadiums in Abhängigkeit vom therapeutischen Vorgehen (Operationsverfahren, Strahlentherapie, Chemotherapie)? Welches sind momentan die besten Therapiemöglichkeiten und wie verhält sich das Patientenkollektiv aus dem Krankenhaus Großhansdorf im Vergleich dazu?

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms

Die Karzinome der Lunge machen heute etwa 15 % aller maligner Tumoren aus und sind mit 25 % aller Krebstodesfälle die häufigste Krebstodesursache. [Korst und Ginsberg 2001, Fry et al. 1999] Das Bronchialkarzinom ist weltweit der häufigste bösartige Tumor des Mannes [Weißbuch Lunge 2000] und steht bei der Frau in Deutschland nach dem Mammakarzinom und dem Dickdarmkarzinom an dritter Stelle der malignen Tumorerkrankungen. [Statistisches Bundesamt 1999] Diese Erkenntnisse zeigen, wie aggressiv und immer noch schlecht therapierbar sich das Bronchialkarzinom im Vergleich zu anderen Karzinomen verhält. Von Anfang des Jahrhunderts bis etwa 1980 nahm die Inzidenz des Bronchialkarzinoms im Gegensatz zu anderen Karzinomen (z.B. Magenkarzinom) parallel und zeitverschoben zum Tabakkonsum kontinuierlich zu. In den letzten 20 Jahren ist die Inzidenz des Bronchialkarzinoms bei Männern nahezu konstant mit beginnendem rückläufigen Trend. Bei den Frauen hingegen steigt die Inzidenz mit einer jährlichen Zuwachsrate von etwa 3 % an. [AG bev. bezog. Krebsregister in Deutschland 1999, Ouellette et al. 1998]

Wie zahlreiche epidemiologische und tierexperimentelle Daten belegen, ist das inhalative Zigarettenrauchen der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung des Bronchialkarzinoms. [Geddes et al. 1984, Weißbuch Lunge 2000]

Ein krebserzeugender Kausalzusammenhang für Tumoren des Atemtraktes aufgrund beruflicher Einwirkungen gilt für folgende Stoffe als gesichert:

Asbest, Arsen, Chrom-6-Verbindungen, Dichlordiäthylsulfid, Haloether, ionisierende strahlende Stoffe, Nickelmetall und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH). Von den berufsbedingten Karzinogenen hat Asbest die größte Bedeutung. Die Latenzzeit liegt im Mittel bei 25 Jahren. [Häußinger und Kohlhäufl 2000]

2.2 Diagnostik bei Verdacht auf Bronchialkarzinom

Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf Bronchialkarzinom besteht aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Laboruntersuchungen, bildgebenden Verfahren und Untersuchungen zur zytologischen und histologischen Diagnostik. [von Bültzingslöwen et al. 2000, Thomas et al. 2000]

Bereits die Anamnese kann wichtige Hinweise auf das Vorhandensein eines Lungentumors und auf das Stadium der Erkrankung geben. Wichtige Symptome sind chronische, rezidivierende Pneumonien, Husten und Auswurf, insbesondere wenn Veränderungen auftreten, wie zum Beispiel Hämoptysen. Außerdem ist zu achten auf Atemnot, Stenoseatmung, Thoraxschmerzen, Heiserkeit, vergrößerte supraclaviculäre Lymphknoten, Knochenschmerzen und pathologische Frakturen, Horner-Syndrom, obere Einflußstauung, Fieber und Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Normalgewichts und paraneoplastische Symptome. [Thomas et al. 2000]

Erhebung von Laborparametern, wie die Erstellung des Blutbildes und Parameter zur Überprüfung der Leber- und Nierenfunktion, sind wichtig für die Vorbereitung zur invasiven Diagnostik und zur Planung der Therapie. Die wichtigsten Tumormarker des Bronchialkarzinoms sind CYFRA 21-1 (Zytokeratinfragment) beim nichtkleinzelligen- und kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC und SCLC), das carcinoembryonale Antigen (CEA) beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) und die neuronspezifische Enolase (NSE) beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC). [von Bültzingslöwen et al. 2000, Lamerz und Stieber 1998] Da die Spezifität und Sensitivität der serologischen Tumormarker jedoch zu gering sind, um eine Differenzierung zwischen kleinzelligem- und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom zu ermöglichen, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, die Tumormarker weder in der Primärdiagnostik noch in der Rezidivdiagnostik anzuwenden. In der Tumornachsorge führt ein frühzeitiger Hinweis auf ein Rezidiv durch die Bestimmung von Serumtumormarkern nicht zu einer Prognoseverbesserung, da in der Regel zu diesem Zeitpunkt keine kurativen Therapieansätze mehr zur Verfügung stehen. [Thomas et al. 2000]

Die Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen in Hartstrahlentechnik ist die Grundlage der Diagnostik. Sie erhärtet den Tumorverdacht und löst weiterführende Maßnahmen aus. Rundherde im Lungenparenchym können ab einem Durchmesser von etwa 5-8 mm erkennbar sein. [Leitlinien der Bundesärztekammer 1995, Thomas et al. 2000] Ein normaler

Röntgenbefund schließt aber einen zentralen Lungen- und vor allem einen Mediastinaltumor nicht aus. [von Bültzingsglöwen et al. 2000]

Ein Computertomogramm (CT) des Thorax wird spätestens im Rahmen des Staging notwendig, gehört aber auch bei Verdacht auf einen Lungentumor zur Basisdiagnostik. Die CT erlaubt Aussagen über Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors, zu mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen und Metastasierung im Thoraxraum sowie metastatisch häufig befallenen Oberbauchorganen wie Leber und Nebenniere. [Thomas et al. 2000]

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat im Bereich des Lungenparenchyms ein geringeres Auflösungsvermögen als die CT, bietet jedoch deutliche Vorteile bei der Bewertung der Tumorgrenzen gegenüber Fett (T₁-Wichtung), Bindegewebe und Muskeln (T₂-Wichtung). Außerdem hat die MRT Vorteile bei Befall des Tumors von Perikard, Herzhöhlen, Wirbelkörpern, Spinalkanal und Gefäßen – somit insbesondere bei Pancoasttumoren. Zum Nachweis von Hirnmetastasen ist die MRT der CT eindeutig überlegen. Zudem bildet die MRT bei Patienten mit Kontrastmittelunverträglichkeiten eine Alternative zum CT. [Thomas et al. 2000]

Die Thorax-Sonographie dient der Abklärung thoraxwandnaher Prozesse bzw. zur Lokalisation von Ergüssen und der Bestimmung deren Ausmaßes. [von Bültzingsglöwen et al. 2000]

Die Sputumzytologie ist eine weit verbreitete und gut durchführbare Methode und kann bei sehr alten oder sehr kranken Patienten helfen, invasive Methoden zu vermeiden. [von Bültzingsglöwen et al. 2000]

Nur bei einer Minderzahl der Patienten steht die Inoperabilität aufgrund der klinischen und radiologischen Befunde von Anfang an fest. Zur Feststellung der endobronchialen Tumorausbreitung und damit der Operabilität ist in fast jedem Fall eine endoskopische Untersuchung notwendig. Sie ist heute nach dem Röntgenbild eine der ersten Maßnahmen der Tumorabklärung. Sie wird neben der Sichtung des endoskopischen Befundes auch zur Gewinnung von Gewebe- und Zellproben (Biopsate) benutzt. Diese können im Anschluß sowohl histologisch als auch zytologisch aufgearbeitet werden, um den Typ des Primärtumors (Histologie) zu bestimmen - „Typing“. [Thomas et al. 2000]

Insgesamt ist eine histopathologische Diagnostik sehr wichtig, um Dignität und Ausdehnung des Tumors bestimmen zu können, bevor der Patient einer geeigneten Therapie zugeführt werden kann. Dieses sogenannte „staging“ und „typing“ des Tumors ist von wesentlicher

Bedeutung und ermöglicht eine stadien- und histologiegerechte Therapieplanung für den Patienten mit einem Bronchialkarzinom. [Thomas et al. 2000]

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der prognostischen Bedeutung der verschiedenen Stadien, welche die internationale Grundlage diagnostischer Aussagen zum Bronchialkarzinom darstellt. Das schon erwähnte internationale „Staging-System“ existiert seit 1986 und wurde 1997 noch einmal verbessert. [Mountain 1986, Mountain 1997] In der vorliegenden Arbeit wird außerdem eine prognostische Aussage über die unterschiedlichen histologischen Typen von Bronchialkarzinomen getroffen. Im folgenden Punkt 2.3 wird auf diese sehr wichtigen Einteilungen - „staging“ und „typing“ - des Bronchialkarzinoms genauer eingegangen.

2.3 Klassifikation von Lungentumoren

2.3.1 WHO-Klassifikation des Bronchialkarzinoms

Bösartige Lungentumoren können in zwei Hauptgruppen unterteilt werden, in nichtkleinzellige Bronchialkarzinome und kleinzellige Bronchialkarzinome. [Thomas et al. 2000] Der Anteil an nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen beträgt ca. 80 %. Das kleinzellige Bronchialkarzinom macht ca. 20 % aller bösartigen Lungentumoren aus. [Müller-Höcker 2000] Die Unterteilung in kleinzellige- und nichtkleinzellige Lungentumoren ist von besonderer klinischer und prognostischer Relevanz und ist für die Therapieentscheidung neben dem Stadium der Erkrankung von großer Wichtigkeit. Zusätzlich zur relativ groben histologischen Einteilung kleinzelliges vs. nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, unterscheidet man die Lungentumoren, ihrer Differenzierung entsprechend, in verschiedene histologische Typen. Die verschiedenen Typen treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf.

Marchesani hat als erster im Jahre 1924 an Hand von 26 Lungenkarzinomen eine Einteilung in vier Gruppen aufgestellt. [Eck et al. 1969] Es folgten bald über 50 verschiedene Klassifikationen. [Kreyberg 1962] Im Jahre 1950 scheiterten auf dem 5. Internationalen Krebskongreß in Paris die Bemühungen um einen verbindlichen Einteilungsstandard. Auch in den kommenden Jahren fiel es den Medizinern wegen der Vielfältigkeit und Polymorphie der Tumoren schwer, sich auf bestimmte Gruppen festzulegen. Um einen Ausweg aus dieser Lage zu schaffen, beschloß der „Executive Board of the World Health Organization“ im Jahre 1956 die Frage einer einheitlichen Tumornomenklatur für sämtliche Organe zu überprüfen. Erst im

Jahre 1977 wurde eine geeignete Fassung der WHO-Klassifikation verabschiedet, die im Jahre 1981 abermals revidiert und in überarbeiteter Form veröffentlicht wurde. Auch Roggli und Kollegen erkannten, daß das Bronchialkarzinom Besonderheiten aufweist, die wahrscheinlich schon in den Jahren zuvor zu einem uneinheitlichen Typisieren geführt haben könnten. Der Autor spricht von der Heterogenität der Lungenkarzinome. Darunter versteht man, daß verschiedene histologische Formen in einem Karzinom auftreten können. [Roggli et al. 1985]

Neue histologische und molekularbiologische Methoden ermöglichten in den letzten Jahren eine noch genauere Differenzierung von Lungentumoren. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse führten zur aktuellen, neu überarbeiteten WHO-Klassifikation von Lungentumoren im Jahre 1999.

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 1) ist die aktuelle WHO-Klassifikation von 1999 abgebildet [WHO 1999], welche die Neoplasien in übergeordnete Gruppen einteilt (s. Tab. 1).

Tab. 1 Histologische Klassifikation maligner epithelialer Tumoren der Lunge [WHO 1999], (Häufigkeiten in Klammern).

1. Plattenepithelkarzinom (30-40 %)
2. Kleinzelliges Karzinom (15-20 %)
Kombiniertes kleinzelliges Karzinom
3. Adenokarzinom (25-30 %)
 - a- azinäres Adenokarzinom
 - b- papilläres Adenokarzinom
 - c- bronchioalveoläres Karzinom
 - d- solides Karzinom mit Schleimbildung
 - e- andere
4. Adenosquamöses Karzinom (1-2 %)
5. Großzelliges Karzinom (10-15 %)
 - a- großzelliges neuroendokrines Karzinom
 - b- klarzelliges Karzinom
 - c- basaloides Karzinom
 - d- lymphoepitheliales Karzinom
6. Pleomorphes sarkomatoides Karzinom

7. Karzinoidtumoren
 - a- typisch
 - b- atypisch
8. Bronchialdrüsenkarzinom
 - a- adenoidzystisches Karzinom
 - b- mukoepidermoides Karzinom
9. Andere Karzinome

In der obenstehenden Tabelle (Tab. 1) sind die unterschiedlichen histologischen Formen der Bronchialkarzinome aufgelistet. Man erkennt die Häufigkeiten in den Zahlen in Klammern. Es fällt auf daß das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom in einer ähnlich großen Häufigkeit auftreten. In den letzten 15 Jahren hat die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms eine abnehmende Tendenz, dagegen ist ein Anstieg der Inzidenz der Adenokarzinome zu verzeichnen. [Fry et al. 1999, Müller-Höcker 2000]

Im folgenden sind einige histologische Bilder der verschiedenen histologischen Typen von Bronchialkarzinomen abgebildet.

Abb. 1 Adenokarzinom (PAS, 400fach vergrößert)

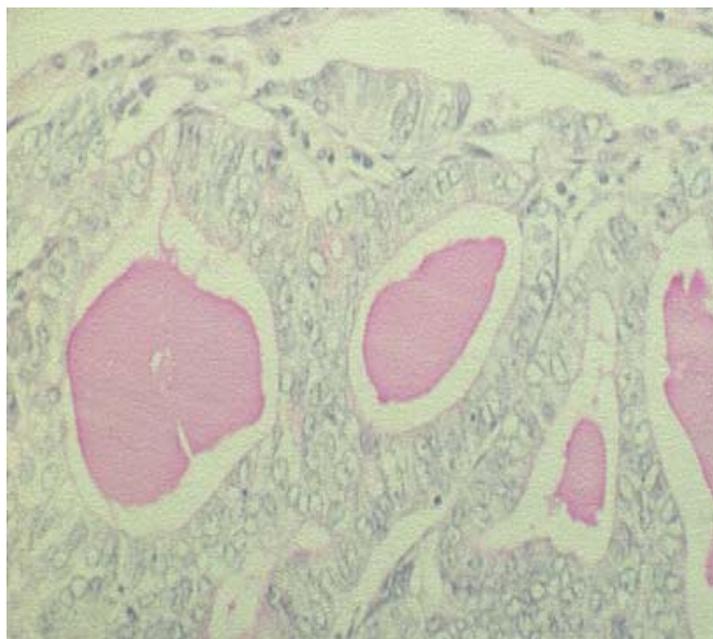


Abb. 2 Plattenepithelkarzinom (HE, 400fach vergrößert)

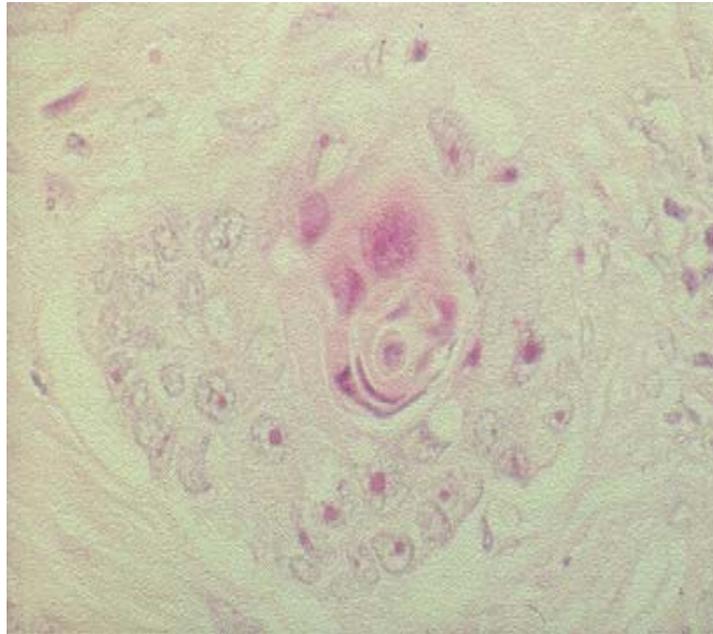


Abb. 3 Undiff. großzelliges Bronchialkarzinom (HE, 400fach vergrößert)

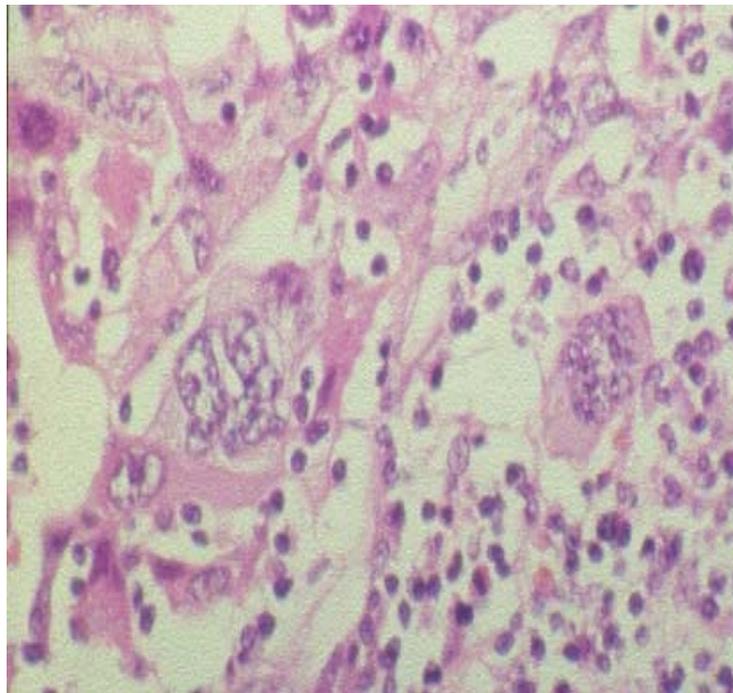
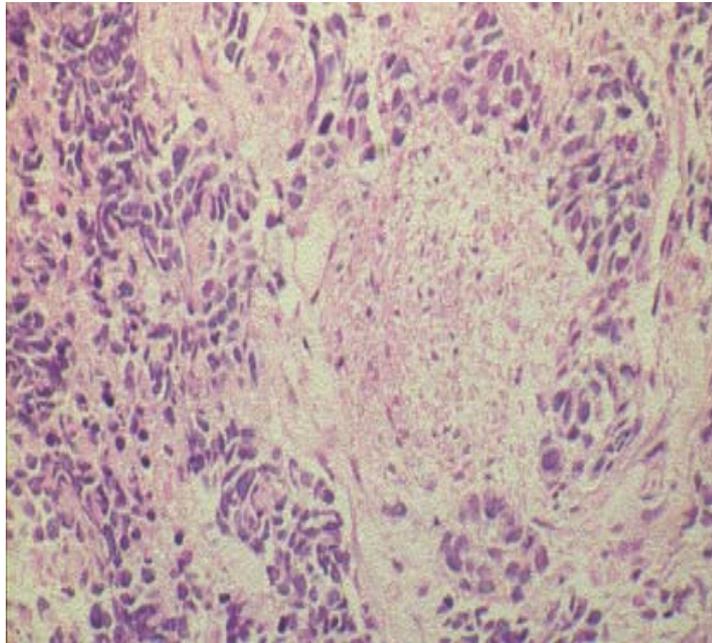


Abb. 4 Kleinzelliges Bronchialkarzinom (HE, 250fach vergrößert)



Die genaue histologische Typisierung des Lungentumors ist von Bedeutung für die Therapie und den Verlauf der Erkrankung. Nur wenn der Primärtumor auf den histologischen Typ hin genau untersucht wurde, können die zusätzlich resezierten Lymphknoten vom Pathologen genau beurteilt werden, was für die genaue Stadienzuordnung und die damit verbundene oder weiterführende Therapie (z.B. Strahlentherapie ab N2-Stadium) des Patienten sehr wichtig ist. Außerdem erlaubt die histologische Typisierung bei einer auftretenden Neuerkrankung des Patienten Rückschlüsse auf ein mögliches Rezidiv des Primärtumors, einen Zweittumor oder eine Metastase, was für die erforderliche Therapie oft ein entscheidendes Kriterium darstellt.

In der neuen WHO-Klassifikation aus dem Jahre 1999 werden im Vergleich zu der Klassifikation von 1981 insbesondere die großzelligen Karzinome und die Karzinome mit neuroendokriner Differenzierung präziser subklassifiziert. Besonders Bronchialkarzinome mit neuroendokrinen Eigenschaften sind zur Zeit Grundlage wissenschaftlicher Studien. Es stellt sich die Frage, ob sich kleinere Untergruppen finden, für die sich besonders schlechte oder gute Prognosen ergeben oder die sich als besonders therapieresistent bzw. therapiesensibel zeigen.

Die Bedeutung der histologischen Klassifizierung von Bronchialkarzinomen ist Fragestellung der vorliegenden Arbeit, wobei dabei besonders auf einen prognostischen Unterschied innerhalb der Tumorstadien I-IV eingegangen wird. Da die retrospektiv gesammelten Daten

der vorliegenden Arbeit aus den Jahren 1988 bis 2000 stammen, sind die Patienten überwiegend nach der alten WHO-Klassifikation aus dem Jahre 1981 klassifiziert worden.

2.3.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Eine Möglichkeit, die Ausdehnung der Lungentumoren zu beschreiben, stellt das sogenannte Staging (Tumorausdehnung für ein Stadium definieren) dar, welches in Anlehnung an die Union Internationale Contre le Cancer (UICC 1978) und das American Joint Committee on Cancer (AJCC 1979) anhand des TNM-Systems durchgeführt wird. Das TNM-System wurde erstmals von Denoix im Jahre 1946 beschrieben. [Denoix 1946] Die Staging-Systeme der UICC und der AJCC wurden weltweit nebeneinander angewandt, so daß Mountain 1986 ein neues internationales Staging-System für Lungentumoren veröffentlichte. [Mountain 1986] Diese neue Einteilung diente der Vereinheitlichung der beiden Staging-Systeme der UICC und des AJCC, um eine universelle Verständigung über das Stadium der Erkrankung zu erreichen. Im Jahre 1997 stellte erneut Mountain eine Überarbeitung dieses Systems vor, welches als Grundlage der vorliegenden Arbeit dient. [Mountain 1997] (s. folgende Tab. 2)

Tab. 2 Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms unter Berücksichtigung von T, N, M. [Mountain 1997, Sobin und Wittekind 1997]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Ca. in situ	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IV	T1-4	N0-3	M1

Die TNM-Klassifikation versteht sich wie folgt:

Darstellung 1

TNM-Klassifikation des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

[Sobin und Wittekind 1997]

<u>Einteilung</u>	<u>Kennzeichen</u>
T	Primärtumor
Tx	positive Zytologie (Sputum, Bronchialsekret), aber Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch darstellbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lungenbronchus (Hauptbronchus frei)
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe und Ausbreitung: Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung; Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina; Tumor infiltrierte viscerale Pleura; assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand / Zwerchfell / parietales Perikard / mediastinale Pleura; totale Atelektase; Hauptbronchusbefall innerhalb 2 cm zur Hauptkarina (Hauptkarina tumorfrei)
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum / Herz / großen Gefäße / Trachea / Ösophagus / Hauptkarina / Wirbelkörpern / maligner Pleuraerguß / Perikarderguß sowie Satellitentumoren im gleichen Lungenlappen
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1	Metastasen in peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen hilären Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus oder supraklavikulären Lymphknoten

M Fernmetastasen

Mx Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Das Kleinzellige Bronchialkarzinom wird in bestimmte Stadien eingeordnet (very limited disease, limited disease und extensive disease), welche auch auf dem TNM-System basieren. Es werden hierbei verschiedene TNM-Stadien zusammengefaßt (s. Darstellung 2).

Darstellung 2

Klassifikation und Stadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

[Kristjansen und Hansen 1990, Stahel et al. 1989, Mountain 1996]

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom unterscheidet man:

→ **Very Limited Disease: (Stadium I nach TNM)**

- T1 oder T2 ohne ipsilaterale hiliäre Lymphknotenmetastasen

→ **Limited Disease: (Stadium I-III nach TNM)**

- Befall eines Hemithorax mit oder ohne ipsilaterale hiliäre Lymphknotenmetastasen
- Ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
- Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
- Pleuraerguß (auch bei positiver Zytologie!)

→ **Extensive Disease: (Stadium IV nach TNM)**

Alle Patienten, die nicht Limited Disease sind.

Kleinzellige Karzinome haben bei Diagnosestellung zu etwa 40 % schon hämatogen metastasiert (extensive disease). Bevorzugte Metastasierungsorte sind ZNS, Leber, Nebennieren und Skelettsystem. Eine lymphogene Metastasierung setzt frühzeitig ein. [Bülzebruck et al. 1998, Thomas et al. 2000]

In der vorliegenden Arbeit soll unter anderem die Genauigkeit und Bedeutung der oben stehenden Stadieneinteilung untersucht werden und anhand eines Patientenkollektivs aus dem Krankenhaus Großhansdorf validiert werden. Dazu benutzt man errechnete kumulative Überlebensdaten und vergleicht diese mit in der Literatur beschriebenen Kollektiven.

2.3.3 Betrachtung prognostischer Ergebnisse zweier Arbeiten aus der Literatur

Die Bedeutung der Klassifikation von Bronchialkarzinomen in verschiedene UICC-Stadien (Staging) und histologische Typen (Typing) zeigt sich in den unterschiedlichen Überlebensdaten der Stadien bzw. histologischen Typen des Bronchialkarzinoms. Um diesen Sachverhalt zu veranschaulichen, wurden Überlebensdaten zweier veröffentlichter Studien, von Mountain C F aus dem Jahre 1997 und von van Rens und Kollegen aus dem Jahre 2000, herangezogen. Im Ergebnisteil unter Punkt 4.3 werden zusätzlich die eigenen Ergebnisse zu den Überlebensdaten dieser zwei Studien in Beziehung gesetzt. Beide Studien beinhalten größere Patientenzahlen als die vorgelegte Studie, gemeinsam sind aber fast identische Einschlusskriterien. [Mountain 1997, van Rens et al. 2000] Ergänzend wurden einzelne Ergebnisse aus anderen Arbeiten in die Diskussion mit einbezogen.

Um die Überlebenszeit der zwei großen histologischen Typen der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome - Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom - mit Daten aus der Literatur zu vergleichen, wird unter anderem eine Arbeit von Fry W aus dem Jahre 1999 verwendet. Diese amerikanische Studie basiert auf Daten von über 700.000 Patienten aus der amerikanischen Krebsdatenbank. [Fry et al. 1999]

Tumorstadienabhängige Überlebenszeit

Die folgenden Tabellen (Tab. 3 und 4) geben Auskunft über die jährliche kumulative Überlebenszeit bis 5 Jahre nach Diagnosestellung, Tabelle 5 gibt zusammenfassend nur das 5-Jahresüberleben der Studien wieder. Die Arbeit von Mountain aus dem Jahre 1997 wird in den folgenden zwei Tabellen mit einem „M“ abgekürzt. [Mountain 1997] Die Initialen „VR“ stehen für die Ergebnisse aus der Arbeit von Van Rens und Kollegen aus dem Jahre 2000 und beschreiben das kumulative Überleben der einzelnen UICC-Stadien I-IIIa. [van Rens et al. 2000] Es konnte nur Stadium I-IIIa verglichen werden, da in den Arbeiten von van Rens und Mountain nur die Prognose dieser neu klassifizierten Stadien veröffentlicht wurde. Es handelt sich dabei um die Auswirkungen der veränderten Stadieneinteilung aus dem Jahre 1997, bei der sich nur die Kriterien für die Stadien I bis IIIa geändert haben. Stadium IIb und IV blieben unverändert.

Tab. 3 UICC-Stadium-abhängige Überlebenszeit – ein Vergleich zweier Arbeiten, von Mountain und van Rens [Mountain 1997, van Rens et al. 2000]

UICC-Stadium	Anzahl der Pat.	Studie	Monate nach OP (kumulative Überlebenszeit) *				
			12	24	36	48	60
IA	511	M	94	86	80	73	67
	404	VR	94	83	76	69	63
IB	549	M	87	76	67	62	57
	797	VR	85	68	59	52	46
IIA	76	M	89	70	66	61	55
	83	VR	90	72	61	57	52
IIB	375	M	73	56	46	42	39
	642	VR	74	54	43	37	33
IIIA	399	M	64	40	32	26	23
	337	VR	63	36	28	22	19

* Angaben in Prozent

In der folgenden Tabelle (Tab. 4) wird das jährliche kumulative Überleben der zwei Studien von Mountain und Van Rens in Abhängigkeit vom genauen TNM-Stadium gezeigt. [Mountain 1997, van Rens et al. 2000]

Tab. 4 pTNM-Stadium-abhängige Überlebenszeit - ein Vergleich von Mountain und van Rens

pTNM-Stadium	Anzahl der Pat.	Studie	Monate nach OP (Kumulative Überlebenszeit)*				
			12	24	36	48	60
T1N0M0	511	M	94	86	80	73	67
	404	VR	94	83	76	69	63
T2N0M0	549	M	87	76	67	62	57
	797	VR	85	68	59	52	46
T1N1M0	76	M	89	70	64	61	55
	83	VR	90	72	61	57	52
T2N1M0	288	M	78	56	47	42	39
	510	VR	76	56	44	38	33
T3N0M0	87	M	76	55	47	40	38
	132	VR	64	47	40	34	33
T3N1M0	55	M	65	38	30	30	25
	87	VR	68	38	32	28	25
T1N2M0	53	M	84	64	52	45	38
	13	VR	92	77	69	38	31
T2N2M0	237	M	60	38	31	24	22
	180	VR	64	37	29	22	18
T3N2M0	56	M	59	26	16	12	12
	57	VR	49	21	12	12	7

* Angaben in Prozent

Die folgende Tabelle (Tab. 5) gibt Auskunft über das 5-jährige kumulative Überleben der NSCLC in Abhängigkeit des UICC-Stadiums. Hierbei handelt es sich um die Ergebnisse aus den Arbeiten von Mountain C F und van Rens. [Mountain 1997, van Rens et al. 2000]

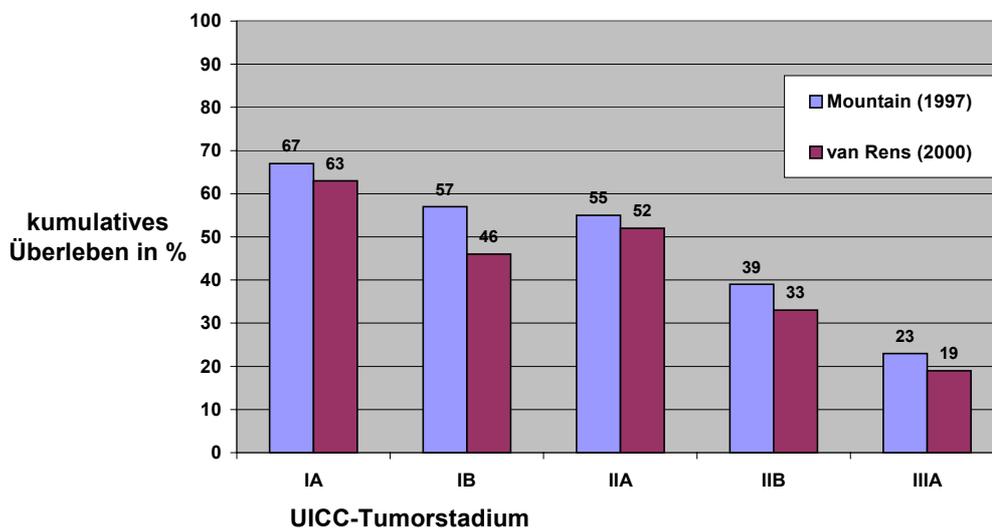
Tab. 5 Vergleich 5-Jahresüberleben NSCLC in Abhängigkeit vom UICC-Stadium IA bis IV von zwei Arbeiten aus den Jahren 1997 und 2000 (Stadium IIB und IV von 1986 [Mountain 1986])

	Studie	
	Mountain CF (1997)	Van Rens (2000)
UICC-Stadium	5-Jahresüberleben in %	
Stadium IA	67	63
Stadium IB	57	46
Stadium IIA	55	52
Stadium IIB	39	33
Stadium IIIA	23	19
Stadium IIIB	4 (1986)	k.A.
Stadium IV	2 (1986)	k.A.

In dieser Tabelle und der daraus resultierenden Grafik (s. Abb. 5) kann man sehen, wie ähnlich die Überlebensdaten in beiden Studien sind ($\pm 10\%$ kumulatives Überleben).

Abb. 5

Vergleich 5-Jahresüberleben in Abhängigkeit der UICC-Stadien IA-III A aus den Arbeiten von Mountain (1997) und van Rens (2000)



Vergleich der histologischen Typen

Wie in Punkt 2.3 beschrieben, ist die Unterscheidung zwischen kleinzelligem Bronchialkarzinom und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom von primärer Bedeutung für die Therapie und Prognose der Patienten. Die genaue histologische Typendiagnose der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome nach WHO ist für die Therapie und Prognose der Patienten von sekundärer Wichtigkeit, da alle nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome in Abhängigkeit ihres UICC-Stadiums sehr ähnlich behandelt werden und sich nur geringe prognostische Unterschiede ergeben, die im Diskussionsteil unter Punkt 5.4 näher erläutert werden.

In einer Studie aus dem Jahre 1999 haben Fry und Kollegen unter anderem die Bedeutung der unterschiedlichen histologischen Typen beschrieben. [Fry et al. 1999] In Abhängigkeit vom UICC-Stadium ergeben sich je nach histologischem Typ Unterschiede für die Prognose, die in der folgenden Tabelle (Tab. 6) abzulesen sind.

Tab. 6 Vergleich 5-Jahresüberleben Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom in Abhängigkeit der UICC-Stadien (alte Klassifikation aus dem Jahre 1986) – ein Vergleich aus einer Arbeit von Fry und Kollegen [Fry et al. 1999]

	Histologie	
	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
UICC-Stadium	5-Jahresüberleben in %	
Stadium I gesamt	38	53
Stadium II gesamt	25	25
Stadium IIIA	10	13
Stadium IIIB	5	4
Stadium IV	1	2

Man erkennt einen Vorteil im Überleben der Patienten mit Adenokarzinom im Stadium I gegenüber denen mit einem Plattenepithelkarzinom im gleichen Stadium. In den bereits weiter fortgeschritteneren Stadien II-IV verhält sich das 5-Jahresüberleben beider Histologien sehr ähnlich. Nähere Angaben im Diskussionsteil unter Punkt 5.4.

2.4 Therapie des Bronchialkarzinoms

Bei der Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms bietet allein die kurative Resektion potentielle Heilungschancen. [Korst und Ginsberg 2001] Die in kurativer Absicht durchgeführte Tumorsektion kann allerdings nur bei etwa 30 % der Erkrankten durchgeführt werden, da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit lokaler Inoperabilität oder Fernmetastasen besteht. [Präuer et al. 2000] Wenn eine kurative Operation nicht mehr möglich ist, muß gegebenenfalls auch die Indikation für einen palliativen Eingriff überprüft werden.

Die Stadien I und II bieten die günstigsten Voraussetzungen für eine komplette Tumorentfernung, und die Patienten sollten so schnell wie möglich einer Operation zugeführt werden. [Präuer et al. 2000, Branscheid 1997] Den „Goldstandard“ in den frühen Stadien stellt, wenn technisch möglich, die Lappenresektion (Lobektomie) mit mediastinaler Lymphknotendissektion dar. [Deslauriers und Gregoire 2000, Korst und Ginsberg 2001]

Die vorliegende Arbeit befaßt sich unter anderem auch mit der prognostischen Bedeutung der Lappenresektion im Vergleich zur Pneumonektomie, die vor allem bei zentralem oder lappenüberschreitenden Sitz erforderlich wird.

Während im Stadium IV allenfalls palliative Eingriffe sinnvoll sind, bedarf das Stadium III einer differenzierten Betrachtung, da hier prognostisch sehr unterschiedliche Formen der Tumorausbreitung zusammengefaßt werden. Zum einen das sehr zentrale oder organüberschreitende Wachstum des Primärtumors (T3, T4) und zum anderen der ipsi- oder kontralaterale mediastinale Lymphknotenbefall (N2, N3). Hier gibt es konkurrierende Therapiekonzepte, bei denen entweder primär und alleinig bestrahlt, adjuvant bestrahlt, oder neoadjuvant chemotherapiert und je nach Ansprechen reseziert oder bestrahlt wird. [Präuer et al. 2000]

Die chemotherapeutische Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms hat erst in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen und wird zunehmend Bestandteil wissenschaftlicher Studien, vor allem im Bereich der induktiven präoperativen Behandlung dieser Lungentumore. Einige Studien konnten eine Lebensverlängerung bei präoperativ angewandter Chemotherapie in den Stadien IB, II [Depierre et al. 2002] und IIIA [Bunn et al. 2000] nachweisen. Von denen in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Patienten haben nur 7,6 % mit der Diagnose eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms in den Stadien IB, II und IIIA eine Chemotherapie erhalten, weil es zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine

Standardtherapie darstellte. Die Strahlentherapie stellt erst bei Bronchialkarzinomen mit N2-Lymphknotenbefall eine routinemäßig angewendete Therapieform dar. In anderen Stadien ist nicht sicher geklärt, ob diese Therapie für die Patienten einen Vorteil erbringt. [Korst und Ginsberg 2001] Es wird auf die Bedeutung der Chemo- und Strahlentherapie im dritten Teil der Diskussion unter Punkt 5.5 dieser Arbeit weiter eingegangen.

Bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen stellt die Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung die effektivste Therapiemodalität dar. Bei den meisten Patienten (ca. 85 %) liegt bereits bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor [Sunder-Plassmann 1998], so daß operative Eingriffe von vornherein ausgeschlossen sind. [Präuer et al. 2000] Nach dem Beweis der Erfolglosigkeit alleiniger Operation durch die British Medical Research Council Group im Jahre 1966 [British Medical Research Council Group 1966] folgte eine Periode, in der das kleinzellige Bronchialkarzinom kaum operativ behandelt wurde. Der Stellenwert der Chirurgie als adjuvante oder diagnostische Maßnahme ist umstritten und wurde bereits in verschiedenen multimodalen Studienprotokollen untersucht. [Shepherd et al. 1991] Es gilt als jedoch als gesichert, daß wenn operiert werden soll, nur in den UICC-Stadien I und II (limited disease) eine chirurgische Resektion erfolgen sollte. [Sunder-Plassmann 1998]

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien

In die vorliegende retrospektive Untersuchung wurden 622 Patienten eingeschlossen, bei denen ein primärer Lungentumor (kleinzelliges BC, nichtkleinzelliges BC und andere primäre Lungentumoren) oder eine pulmonale Metastase eines extrabronchialen Primärtumors diagnostiziert wurde. Alle Patienten wurden im Krankenhaus Großhansdorf im Zeitraum zwischen 1988–2000 behandelt. Der größte Teil wurde dort operiert, ein kleinerer Teil (v.a. kleinzellige Bronchialkarzinome) zur Diagnosestellung nur biopsiert. Die Resektate bzw. Biopsate wurden alle von Herrn Prof. Dr. med. A. Niendorf am Institut für Pathologie der Universität Eppendorf und ab 1995 in der Gemeinschaftspraxis von Herrn Prof. Dr. med. A. Niendorf und Prof. Dr. med. K. Hamper (Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Lornsenstr. 4, 22767 Hamburg) histologisch untersucht und nach der pTNM-Klassifikation eingestuft. Ein Teil des Patientenkollektivs diente schon in vergangenen Jahren als Grundlage anderer Doktorarbeiten, die von Prof. Dr. med. A. Niendorf betreut wurden. Dennoch sind in der vorliegenden Arbeit auch bei diesem Teil der Patienten aktuelle Veränderungen, die sich aus ihrer Krankheit ergeben, mit berücksichtigt.

Zu Beginn der Datenerhebung ging man von einem Gesamtkollektiv von 985 Patienten aus, von denen aber nur 780 Patienten, wie sich nach Akteneinsicht herausstellte, an einem primären Bronchialkarzinom oder einer pulmonalen Metastase eines extrabronchialen Primärtumors erkrankten. Es handelt sich hierbei um einen deskriptiven, explorativen Stichprobenumfang von allen 10.789 operierten Patienten des Krankenhauses Großhansdorf in dem Zeitraum zwischen 1988-2000. Patienten, bei denen der Nachweis über ihren Verbleib, nach Versendung von standardisierten Fragebögen (s. Anhang), auch vom Hausarzt, nicht sicher geklärt werden konnte (s. Punkt 3.2.1 Vorgehensweise bei der Datenerhebung) oder die nicht durch die Erkrankung selbst verstorben sind, wurden ebenfalls aus dieser Studie ausgeschlossen. Am Ende standen die Daten von 622 Patienten (konsekutive Fälle) zur Verfügung, die dieser Studie zugrunde liegen (s. Abb. 6).

Die 622 Patienten stammen aus vier verschiedenen Gruppen, wobei Gruppe IV ausschließlich Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen enthält. Insgesamt bilden sie einen deskriptiven Stichprobenumfang aus allen in Großhansdorf operierten Patienten:

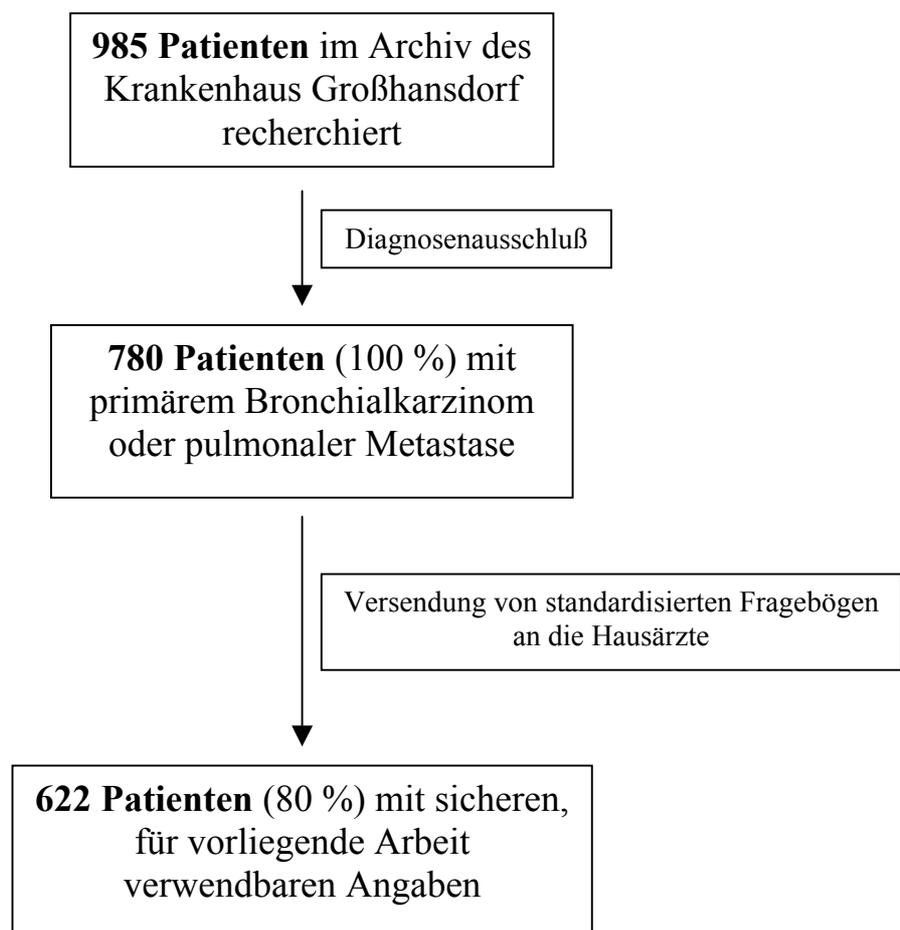
Gruppe I – 208 Patienten - aus den Jahren 1988-1992

Gruppe II – 192 Patienten - aus den Jahren 1992-1995

Gruppe III – 154 Patienten - aus den Jahren 1995-2000

Gruppe IV – 68 Patienten - aus den Jahren 1989-1993

Abb. 6 **Auswahl des Patientenkollektivs**



Wie die Abbildung zeigt, konnte man bei 622 Patienten (80 %) sichere Angaben über Therapie und Überleben herausfinden und für die Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Ergebnisse nutzen. Es blieb ein Rest von 158 Patienten (20 %), den man für diese Arbeit nicht nutzen konnte, da die Informationen zu diesen Patienten nur lückenhaft waren oder der Verbleib der Patienten nicht bis zum Ende des Beobachtungszeitraums geklärt werden konnte.

3.1.2 Vorstellung des Patientenkollektives

Wie man in der folgenden Tabelle (Tab. 7) erkennt, umfaßt die gesamte Studie 622 Patienten. Davon sind 445 (72 %) männlichen und 177 (28 %) weiblichen Geschlechts. Dieses Gesamtkollektiv setzt sich zusammen aus Patienten mit der Diagnose eines primären Bronchialkarzinoms oder pulmonalen Metastasen eines extrapulmonalen Primärtumors.

Tab. 7 Anzahl der Patienten getrennt nach Geschlecht und Diagnose

Merkmal	Anzahl der Patienten	Geschlecht (m)	Geschlecht (w)
Gesamtkollektiv	622	445 (72 %)	177 (28 %)
Primäres Bronchialkarzinom	569	418 (73 %)	151 (27 %)
Pulmonale Metastasen	53	27 (51 %)	26 (49 %)

Bei 53 Patienten lag die Diagnose eines extrabronchialen Primärtumors mit pulmonaler Metastasierung vor, davon waren knapp über die Hälfte, 27 Männer und 26 Frauen. Dagegen hatten 569 Patienten die Diagnose eines primären Bronchialkarzinoms. Diese Gruppe setzt sich aus 418 Männern und 151 Frauen zusammen.

Differenziert man die **primären Bronchialkarzinome** genauer, teilen sie sich nach der WHO-Klassifikation in verschiedene histologische Untergruppen auf (s. Tab. 1), wobei man in der folgenden Tabelle (Tab. 8) die Gewichtung der einzelnen histologischen Typen erkennen kann. Die größten drei Fraktionen stellen die Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und das kleinzellige Bronchialkarzinom dar.

Tab. 8 Anzahl der Patienten mit primären Bronchialkarzinomen, getrennt nach histologischem Typ und Geschlecht

Histologie WHO alt	Anzahl der Patienten	Geschlecht (m)	Geschlecht (w)
Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (Gruppe A)	432	324	108
Adenokarzinom	187	122	65
Plattenepithel-Ca	195	168	27
großzelliges-Ca	35	25	10
adenosquamöses Ca	11	5	6
mukoepidermoid-Ca	4	4	0
kleinzelliges BCA (Gruppe B)	80	59	21
andere Lungentumore (Gruppe C)	57	35	22

Das Gesamtkollektiv von 622 Patienten wurde in vier klinisch und prognostisch relevante Untergruppen unterteilt.

Gruppe A umfaßt 432 Patienten mit der Diagnose eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) (zugehörige histologische Typen s. nächste Seite).

Gruppe B schließt 80 Patienten mit der Diagnose kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) ein.

In Gruppe C werden 57 Patienten zusammengefaßt, die an anderen Lungentumoren erkrankten.

Eine weitere Gruppe von Patienten mit der Diagnose einer pulmonalen Metastasierung eines extrapulmonalen Primärtumors ist die Gruppe D, mit 53 Patienten.

In der folgenden Tabelle (Tab. 9) ist der Altersmedian und die „Range“ dieser vier Gruppen aufgetragen. Man erkennt, daß das Alter der Erstdiagnose „Lungentumor“ für die meisten Patienten ca. 60 Jahre beträgt.

Tab. 9 Altersmedian und „Range“ (in Jahren) der einzelnen Gruppen

Gruppe	Median (in Jahren)	Range (in Jahren)
A. NSCLC	60	51
B. SCLC	62	58
C. andere Lungentumore	59	60
D. pulmonale Metastasen	62	63

Gruppe A

Zur Gruppe der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) zählt das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom, das großzellige Bronchialkarzinom, das adenosquamöse Karzinom und das mukoepidermoide Karzinom.

Daraus resultiert eine Gruppe mit **432 Patienten** (324 Männer und 108 Frauen).

Diese Gruppe läßt sich nach ihrem jeweiligem pTNM-Stadium in zusammenfassende UICC-Stadien (s. Punkt 2.3 - Klassifikation von Lungentumoren) einteilen (Tab. 10).

Tab. 10 NSCLC – UICC-Stadium Verteilung

Stadium	Anzahl der Patienten
Stadium 0	0
Stadium I A	79
Stadium I B	58
Stadium II A	20
Stadium II B	68
Stadium III A	91
Stadium III B	61
Stadium IV	38
Stadium unbekannt	17

Teilt man die Patienten dieser Gruppe nach ihren UICC-Stadium auf, erkennt man (s. Tab 10), daß knapp die Hälfte der Patienten (46 %) erst in einem relativ weit fortgeschrittenem Stadium (Stadium IIIA-IV) diagnostiziert werden. Knapp über die Hälfte der Patienten (54 %) werden im Stadium IA-IIB diagnostiziert.

In der folgenden Tabelle (Tab. 11) läßt sich die Verteilung der häufigsten Histologien der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome innerhalb der UICC-Stadien ablesen.

Tab. 11 Verteilung NSCLC nach Histologie und Stadien

Hist/Stadium	insg.	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	unbek. Stadium
PEC	195	27	21	10	46	41	26	13	11
Adenoc.	187	46	35	8	13	42	21	18	4
adenosq.	11	1	0	1	1	2	6	0	0
mukoepi	4	1	0	0	0	2	0	1	0
großz.	35	4	2	1	7	5	8	6	2

Man sieht, daß die Verteilung der Histologien sehr unterschiedlich ausfällt. Das Adenokarzinom wird, im betrachteten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit, in den Stadien IA und IB häufiger als das Plattenepithelkarzinom diagnostiziert (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom 59 % vs. 35 %), obwohl die Anzahl der Patienten mit Adenokarzinom insgesamt fast gleich hoch ist wie die der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom (43 % vs. 45 %). Im Stadium II verhält es sich genau anders herum, das Plattenepithelkarzinom tritt hier wesentlich häufiger als das Adenokarzinom auf (24 % vs. 64 %).

Die gesamte Gruppe der nichtkleinzelligen BC wurde z.T. individuell und stadienabhängig unterschiedlich therapiert. In der folgenden Tabelle (Tab. 12) ist die Häufigkeit aufgezeichnet, mit der die speziellen Op-Verfahren, im dieser Arbeit zu Grunde liegenden Patientenkollektiv, zum Einsatz kamen.

Tab. 12 NSCLC – spezifische Operationsverteilung

Operationsform	Anzahl der Patienten
Keilresektion	21
Lappenresektion	196
erweiterte Lappenresektion	39
Pneumonektomie	67
erweiterte Pneumonektomie	78
untere Bilobektomie	12
obere Bilobektomie	4
andere Operationsformen	14
keine Operation bekannt	1

Man erkennt, daß vorwiegend das Verfahren der Lappenresektion oder Pneumonektomie angewandt wurde (88 %). Diese zwei Verfahren gehören zu den Standardverfahren in der Thoraxchirurgie. Es muß individuell anhand der Tumorausdehnung und Lokalisation und damit der technisch möglichen Operabilität und nach dem Allgemeinzustand des Patienten entschieden werden, mit welchem Verfahren der Tumor am besten zu reseziieren ist.

Auch die Chemotherapie stellt eine wichtige Therapiemöglichkeit dar, die aber erst in den letzten Jahren bei den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen auch in den frühen Stadien mehr Anwendung findet. In der folgenden Tabelle (s. Tab. 13) ist aufgeführt, wie viele Patienten eine Chemotherapie erhielten.

Tab. 13 NSCLC – erhaltene Chemotherapie adjuvant/neoadjuvant

Chemotherapie	Anzahl der Patienten
adjuvante Chemotherapie erhalten	32
neoadjuvante Chemotherapie erhalten	21
keine Chemotherapie erhalten	379

Wie schon unter Punkt 2.4 erwähnt, wird die Chemotherapie bei der Behandlung des Bronchialkarzinoms erst in den letzten Jahren mit teilweise neuen Medikamenten und in neoadjuvanter Form nach bestimmten Studienprotokollen eingesetzt. Da die Patienten der vorliegenden Arbeit teilweise schon vor längerer Zeit im Krankenhaus Großhansdorf therapiert wurden, ist die Anzahl der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, sehr gering und bildet eine zufällige „negative“ Menge, die nicht den wirklichen Wert einer Chemotherapie zeigt. Dazu bedarf es prospektiv angelegter Studien, in denen Patienten bestimmter - auch früher Tumorstadien - gezielt eine Chemotherapie, innerhalb von Studienprotokollen, erhalten. Einige Studien der letzten Jahre haben eine Verlängerung im Überleben der Patienten in den Stadien IB, II [Depierre et al. 2002] und IIIA [Bunn et al. 2000] bei Anwendung einer neoadjuvanten Chemotherapie gezeigt.

Die Strahlentherapie ist eine sehr wichtige Therapieform des Bronchialkarzinoms. Vor allem in den fortgeschritteneren Stadien IIIA-IV des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms als auch bei der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms kommt sie routinemäßig zum Einsatz. In der folgenden Tabelle (Tab. 14) ist die Anzahl der Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, die eine Strahlentherapie erhielt, sowie die Intensität der Bestrahlung aufgeführt.

Tab. 14 - NSCLC – erhaltene Strahlentherapie – dosis- und zeitabhängig

Strahlentherapie	Dosis	Anzahl der Patienten	Gesamtanzahl
adjuvante Therapie	< 50 Gy	53	166
	> 50 Gy	46	
	unbekannt	67	
neoadjuvante Therapie	< 50 Gy	0	0
	> 50 Gy	0	
	unbekannt	0	
keine Strahlentherapie	0 Gy	266	266

Man erkennt, daß ca. 40 % der Patienten dieser Gruppe eine Strahlentherapie erhielten. Es handelt sich dabei vorwiegend um Patienten in einem fortgeschrittenem Stadium N2-N3 (ab UICC-Stadium IIIA).

Viele der Patienten, die mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom therapiert wurden, erkrankten an einem Rezidiv. Das Rezidiv kann an gleicher Stelle als Lokalrezidiv oder vom Ursprungsort entfernt als Metastase in anderen Teilen der Lunge bzw. Organen auftreten. Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit erkrankten in einer Zeit von bis zu 36 Monaten nach Therapie des Primärtumors knapp 50 % (n = 200) der Patienten an einem Rezidiv des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Gruppe B

Die zweite Gruppe beinhaltet **80** Patienten mit der Diagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms (**SCLC** – Small-cell lung cancer). Diese wichtige histologische Untergruppe der Bronchialkarzinome muß getrennt von den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen betrachtet werden, da sie sich klinisch und prognostisch sehr unterschiedlich verhält.

Das kleinzellige Bronchialkarzinom wird wie unter Punkt 2.3 beschrieben in zwei große Tumorstadien (limited disease vs. extensive disease) mit einer Subklassifikation (very limited disease) eingeteilt. Die folgende Tabelle (Tab. 15) zeigt die Verteilung der Stadien in dieser Gruppe.

Tab. 15 **SCLC – pTNM Stadienverteilung**

Stadium	Anzahl der Patienten
Limited Disease	26
Very limited disease	3
Extensive Disease	49
Stadium unbekannt	2

Ein großer Teil der Patienten wird erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium mit „extensive disease“ (62 %) diagnostiziert, so daß bei diesen Patienten keine Möglichkeit der Resektion des Tumors besteht, obwohl die chirurgische Resektion des kleinzelligen Bronchialkarzinoms auch im Stadium „limited disease“ mit Zurückhaltung beurteilt wird. [Sunder-Plassmann 1998]

In der folgenden Tabelle (Tab. 16) ist die Häufigkeit der einzelnen Op-Verfahren in dieser Gruppe aufgelistet.

Tab. 16 **SCLC** – Anzahl der operierten Patienten in Abhängigkeit vom Op-Verfahren

Operationsform	Anzahl der Patienten
Keilresektion	0
Lappenresektion	9
erweiterte Lappenresektion	0
Pneumonektomie	3
erweiterte Pneumonektomie	2
untere Bilobektomie	2
obere Bilobektomie	1
andere Operationsverfahren	3
keine Operation bekannt	60

Man erkennt, daß viele Patienten nicht operiert worden sind, weil sich das kleinzellige Bronchialkarzinom bei Diagnosestellung oft bereits in einem weit fortgeschrittenes Stadium befindet. Damit ist ein chirurgischer Eingriff nicht mehr indiziert. Außerdem konnte man feststellen, daß bei einigen der operierten Patienten präoperativ nach erfolgter Bronchoskopie und Biopsieentnahme ein nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom und erst postoperativ im Resektat ein kleinzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert wurde. Somit war präoperativ eine andere OP-Indikation gegeben.

Die Chemotherapie ist für die meisten Patienten die wichtigste und effektivste Therapiemöglichkeit bei der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Die folgende Tabelle (Tab. 17) zeigt die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe, die eine primäre Chemotherapie erhielten.

Tab. 17 **SCLC** – primäre Chemotherapie ja/nein

Chemotherapie	Anzahl der Patienten
primäre Chemotherapie erhalten	75
keine Chemotherapie erhalten	5

Die Strahlentherapie wird häufig in Kombination mit der Chemotherapie angewendet. Diese Kombination stellt im Moment die effektivste Therapiemöglichkeit in den fortgeschrittenen Stadien der kleinzelligen Bronchialkarzinome dar. Die folgende Tabelle (Tab. 18) zeigt die Anzahl der Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, sowie die Intensität der Bestrahlung. Unter Punkt 5.5 der vorliegenden Arbeit wird näher auf die verschiedenen Therapieformen eingegangen.

Tab. 18 **SCLC – erhaltene Strahlentherapie – Dosisabhängigkeit**

Strahlentherapie	Dosis	Anzahl der Patienten	Gesamtanzahl
Primäre Therapie	< 50 Gy	11	40
	> 50 Gy	18	
	unbekannt	11	
keine Strahlentherapie	0 Gy	40	40

Alle Patienten mit der Diagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms, über die sichere Informationen über ein Rezidiv der Erkrankung gewonnen werden konnte, erkrankten in einem Zeitraum bis 36 Monate nach Primärtherapie des Bronchialkarzinoms.

Gruppe C

Die dritte Gruppe, **andere Tumore der Lunge**, setzt sich aus 57 Patienten zusammen, die verschiedene andere Bronchialkarzinome hatten. Diese mußten so zusammengefaßt werden, weil sonst die Gruppenstärke der einzelnen Histologien zu gering geworden wäre und sie sich klinisch und prognostisch zum Teil anders verhalten. Zu dieser Gruppe zählen die Karzinoide, Karzinosarkome, Sarkome (Lunge), Blastome (undifferenzierte Karzinome), Melanome (Lunge) und Doppelkarzinome.

Gruppe D

Die vierte Gruppe, die sich aus 53 Patienten zusammensetzt, enthält nur Patienten mit der Diagnose einer **pulmonalen Metastase** eines extrapulmonalen Primärtumors. Das Mamma -, Colon -, und Nierenzellkarzinom sind die häufigsten Primärtumore, die eine pulmonale Metastasierung verursachen. Die folgende Tabelle (Tab. 19) zeigt die Anzahl der Patienten bei denen der extrapulmonale Primärtumor Metastasen in die Lunge streute.

Tab. 19 **pulmonale Metastasen** – Anzahl der Patienten abhängig vom Primärtumor

Tumortyp (Primärtumor)	Anzahl der Patienten
Nierenzellkarzinom	13
Mammakarzinom	7
Colonkarzinom	15
sonstige Primärtumore	18

3.2 Erfassung der Daten

3.2.1 Vorgehensweise bei Datenerhebung

Im Krankenhaus Großhansdorf konnten die Krankenakten der Patienten, die unter Punkt 3.1 beschrieben sind, eingesehen werden. Von dem Patientenkollektiv wurden retrospektiv folgende Daten erhoben:

- ⇒ Geschlecht des Patienten
- ⇒ Zeitpunkt der Erstdiagnose und damit Alter des Patienten bei Diagnosestellung
- ⇒ Todeszeitpunkt (falls schon verstorben)
- ⇒ Histologischer Befund
- ⇒ pTNM-Stadium (bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen nur limit. bzw. extensive disease)
- ⇒ Lokalisation des Primärtumors
- ⇒ Therapeutische Maßnahmen (Chemotherapie, Strahlentherapie, operative Maßnahmen)
- ⇒ Zeitpunkt eines Rezidives (falls vorhanden)
- ⇒ Adresse des Hausarztes bzw. weiterbehandelnden Pneumologen

Im zweiten Schritt wurden weitere, aktuelle Informationen über die Patienten gewonnen. Es wurde in Erfahrung gebracht, ob die Patienten noch lebten, ob sie an einem Rezidiv erkrankten, oder ob sie an ihrer Erkrankung schon verstorben waren und wenn ja, wann der Todeszeitpunkt war. Außerdem wurden weiterführende Informationen über anschließende, ergänzende therapeutische Maßnahmen außerhalb des Krankenhauses Großhansdorf gewonnen (Chemotherapie, Strahlentherapie, Operation). Viele der Informationen konnten nach schriftlicher Anfrage durch die Hausärzte bzw. weiterbehandelnden Ärzte der jeweiligen Patienten gewonnen werden. Dazu wurden an die Haus- bzw. weiterbehandelnden Ärzte der 780 Patienten mit der Diagnose eines primären Bronchialkarzinoms oder einer pulmonalen Metastase eines extrapulmonalen Primärtumors ein standardisierter Fragebogen (s. Anhang) und ein kurzes erläuterndes Informationsblatt versendet, das die Ärzte veranlassen sollte, den Fragebogen präzise und richtig auszufüllen und an die Praxis von Prof. A. Niendorf in einem beigelegten adressierten und frankierten Rückumschlag zurückzuschicken. Der Fragebogen hat eine übersichtliche Struktur und konnte so vom behandelnden Arzt der Patienten einfach und ohne großen Zeitaufwand ausgefüllt werden.

Es antworteten auch nach erneuter Entsendung der Fragebögen nicht alle Hausärzte, so daß zusätzlich telefonisch versucht wurde, die noch fehlenden Informationen der Patienten von den Hausärzten zu erhalten. Mit dieser Methode konnten die Informationen der 622 Patienten, die in die vorliegende Arbeit aufgenommen wurden, gewonnen werden. Zusätzlich wurden

die Todesdaten mit denen des Hamburgischen Krebsregisters abgeglichen, um zusätzliche Informationen und Daten zu erhalten, bzw. die schon erhaltenen Daten zu verifizieren. Dabei wurden einige zusätzliche Informationen gewonnen. Bei 158 Patienten (20 %) konnten keine vollständigen Informationen zu Verlauf und Therapie der Erkrankung gesammelt werden.

3.2.2 Verschlüsselung der Daten

Die Daten wurden in einer Microsoft Excel-Datenbank erfaßt und in eine verschlüsselte Form überführt, um sie der Berechnung von Ergebnissen mittels des Statistikprogramms SPSS (Statistical Program for the Social Sciences) und Microsoft Excel zugänglich zu machen. Die Patientennamen wurden durch eine fortlaufende Nummer ersetzt, so daß anonym ausgewertet werden konnte. Für die Verschlüsselung der gesamten Daten wurden Zahlencodes verwendet.

3.2.3 Auswertung der Daten mit Microsoft Excel und SPSS (Statistical Program for the Social Sciences)

Mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Program for the Social Sciences) wurden Überlebenskurven nach Kaplan und Meier berechnet. [Kaplan und Meier 1958] Mit Hilfe dieser Funktion können sowohl verschiedene Vergleiche und Abhängigkeiten (s. Ergebnisteil) als auch deren Signifikanzen, die in der vorliegenden retrospektiven Studie als deskriptive Maßzahlen zu interpretieren sind, nach dem log rank Verfahren (p-Wert) dargestellt werden. Ist der p-Wert $< 0,05$, ist von einem **deutlichen** Unterschied auszugehen. Zensierte Fälle, bei denen die Patienten zum Zeitpunkt der Beobachtung (Information durch weiterbehandelnden Arzt, August - Oktober 2000) noch lebten, aber innerhalb der rechnerischen Auswertung aller Patienten zu dieser Zeit aus dem Beobachtungszeitraum ausschieden, sind bei der Auswertung und Erstellung der Kaplan-Meier Überlebensfunktionen berücksichtigt und innerhalb der Grafiken extra mit einem „+“ markiert.

3.2.4 Grafische Darstellung der Daten

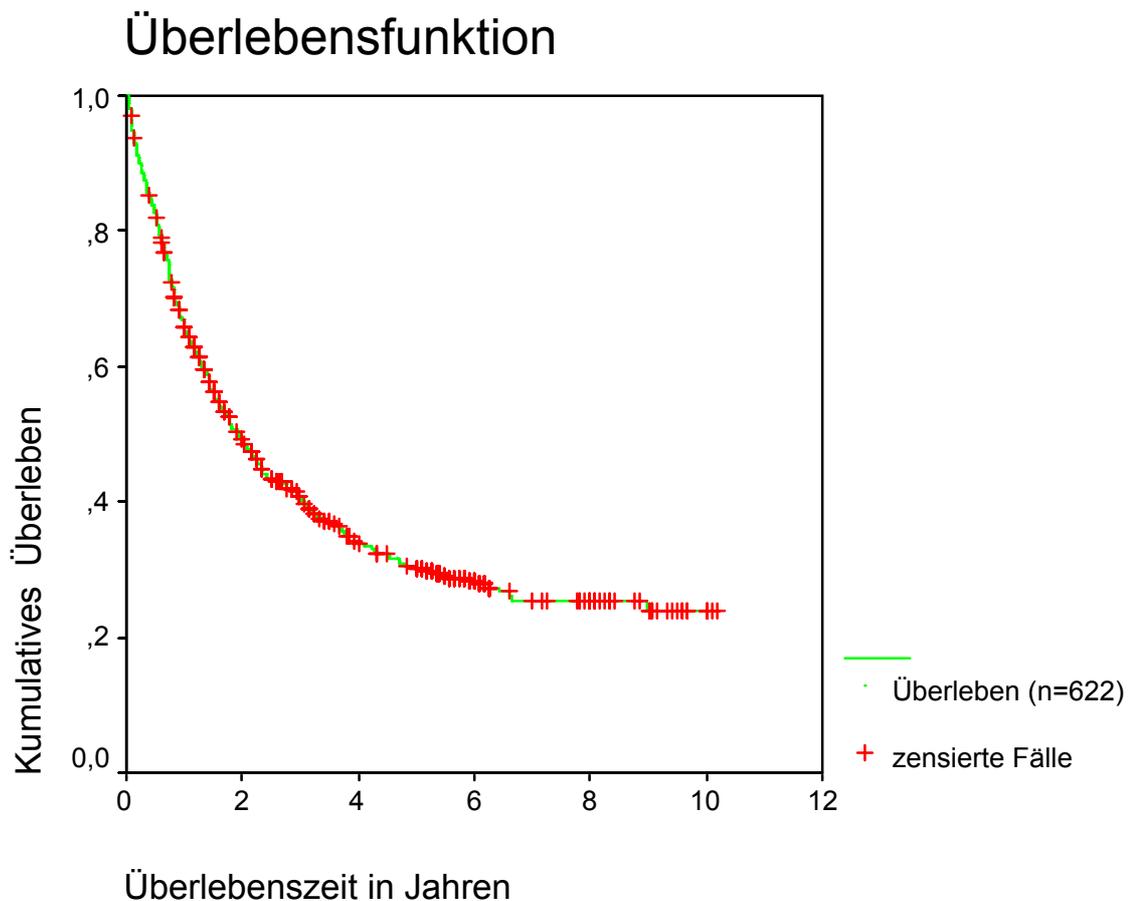
Für die graphische Darstellung nutzte man Diagramm-Vorlagen von Microsoft-Excel und die Möglichkeit, die Kaplan-Meier Überlebenskurven von SPSS (Statistical Program for the Social Sciences) innerhalb dieses Programmes darzustellen.

4 Ergebnisse

4.1 Kaplan-Meier Überlebenskurven

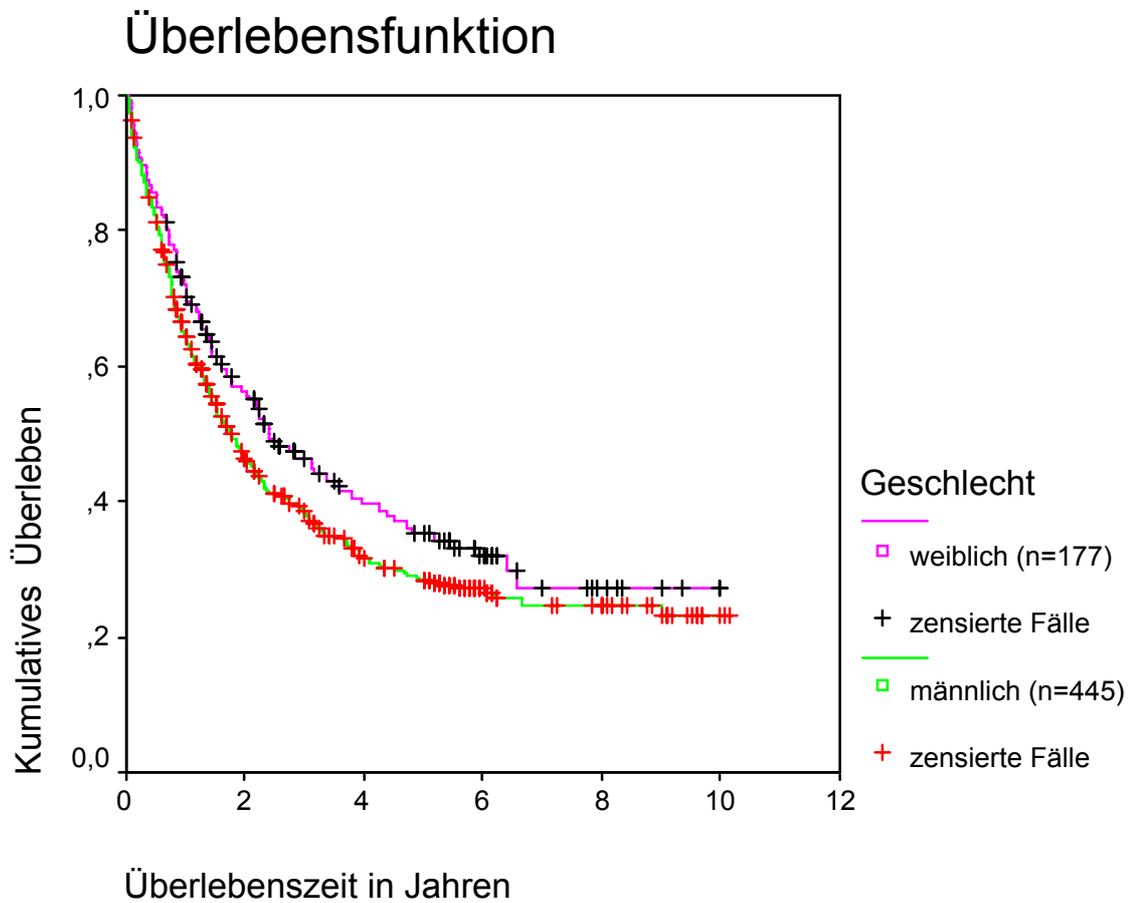
4.1.1 Überlebenskurven des Gesamtkollektivs

Abb. 7 Überleben Gesamtkollektiv



Diese Kaplan-Meier Überlebenskurve zeigt den prognostischen Verlauf des gesamten Patientenkollektivs (n = 622). Das Überleben der Gruppe mit primären Bronchialkarzinomen (n = 569) und zum Teil pulmonalen Metastasen (n = 53) eines extrapulmonalen Tumors ist gekennzeichnet durch seinen charakteristischen starken Abfall in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung bzw. Therapiebeginn. Zwischen dem 8. - und 10. Jahr beträgt das kumulative Überleben der Patienten 25 %.

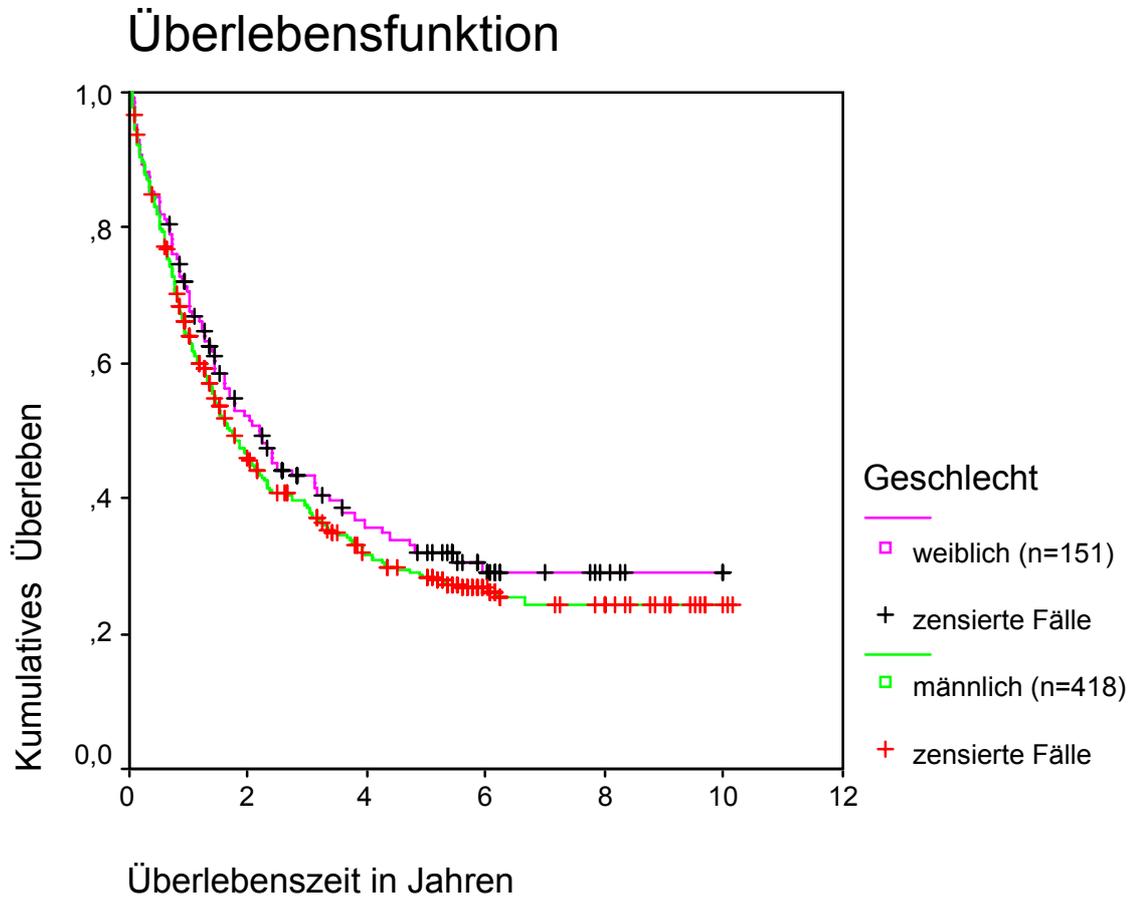
Abb. 8 Überleben **Gesamtkollektiv** (n=622) - Männer vs. Frauen



$p = 0,0767$

Diese Kaplan-Meier Kurve stellt das Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Geschlecht dar. Vergleicht man die exponentiell abfallenden Überlebenskurven, stellt man fest, daß die Frauen in diesem Kollektiv eine bessere Prognose als die Männer besitzen.

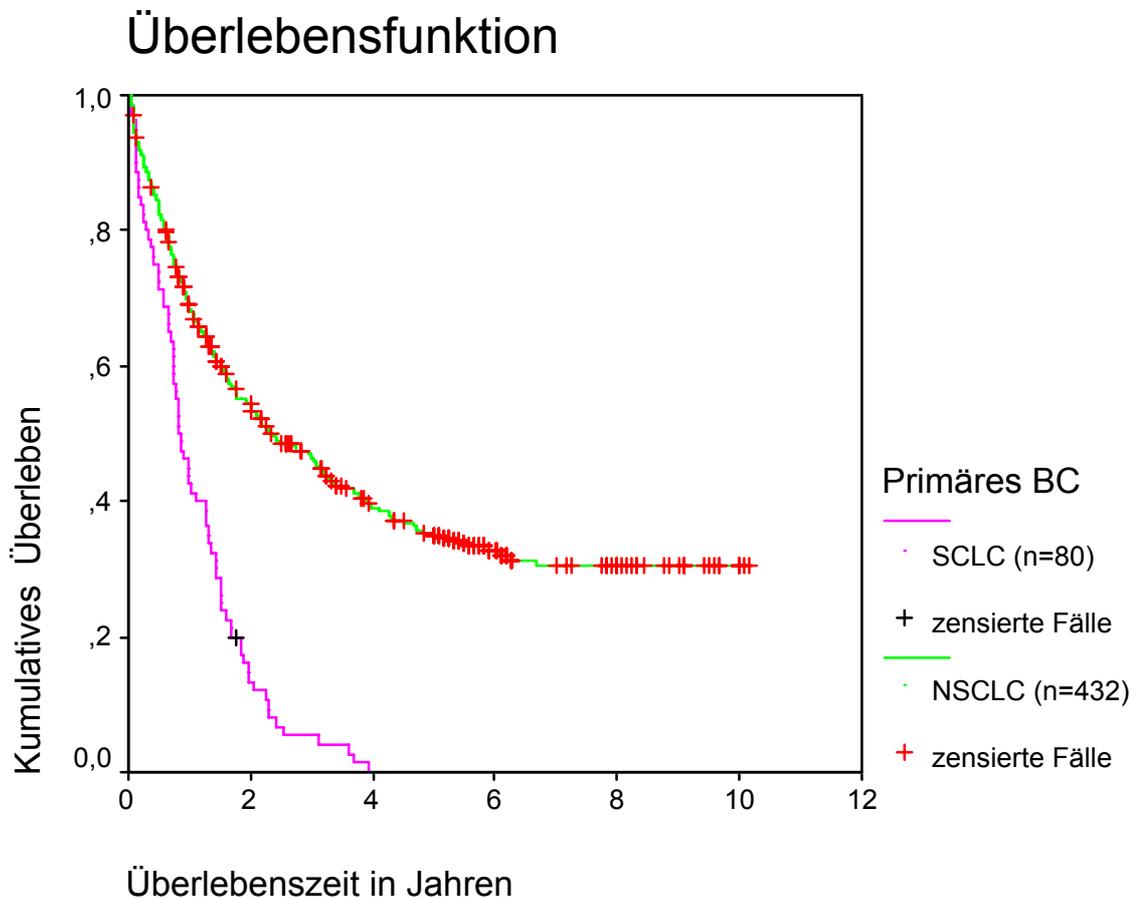
Abb. 9 Überleben **Primäre Bronchialkarzinome** (n=569) - Männer vs. Frauen (NSCLC und SCLC und andere Lungentumore)



$p = 0,2675$

Diese Kurve beschreibt den Verlauf des kumulativen Überlebens aller primären Bronchialkarzinome (n = 569) in Abhängigkeit des Geschlechts der Patienten.

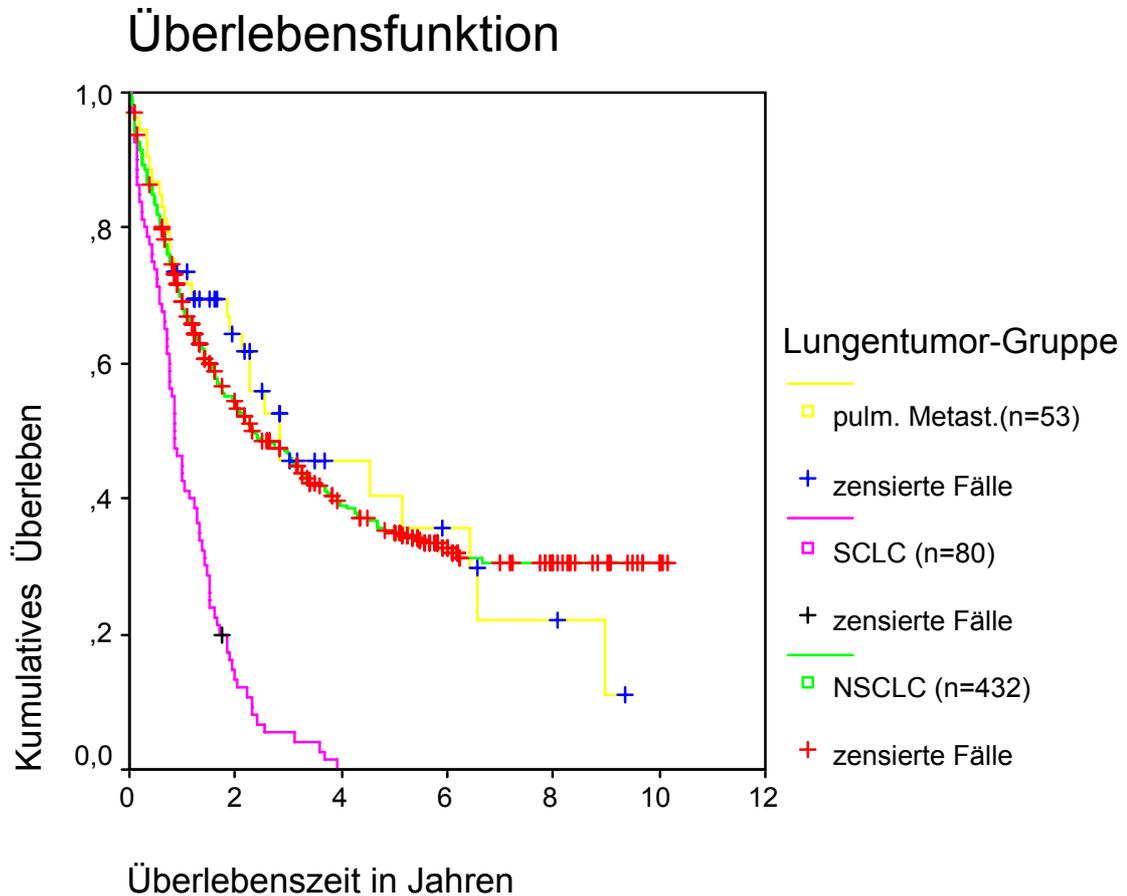
Abb. 10 Überleben **Gesamtkollektiv** - NSCLC vs. SCLC



$p < 0,05$

In dieser Abbildung ist das Überleben der Gruppen A und B, der Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen dargestellt. Vergleicht man das Überleben der beiden histologisch unterschiedlichen Typen von Bronchialkarzinomen miteinander, ist ein deutlicher Unterschied ($p < 0,05$ nach log rank) erkennbar. Die Überlebenskurve der Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen fällt von Therapiebeginn an deutlich steiler ab. In der vorliegenden Arbeit ist das kumulative Überleben der kleinzelligen Bronchialkarzinome nach vier Jahren schon auf 0,0 % gefallen. Die Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen zeigen dagegen nach 10 Jahren noch immer ein kumulatives Überleben von etwa 30 %.

Abb. 11 Überleben **Gesamtkollektiv** - NSCLC vs. SCLC vs. pulm. Metastasen

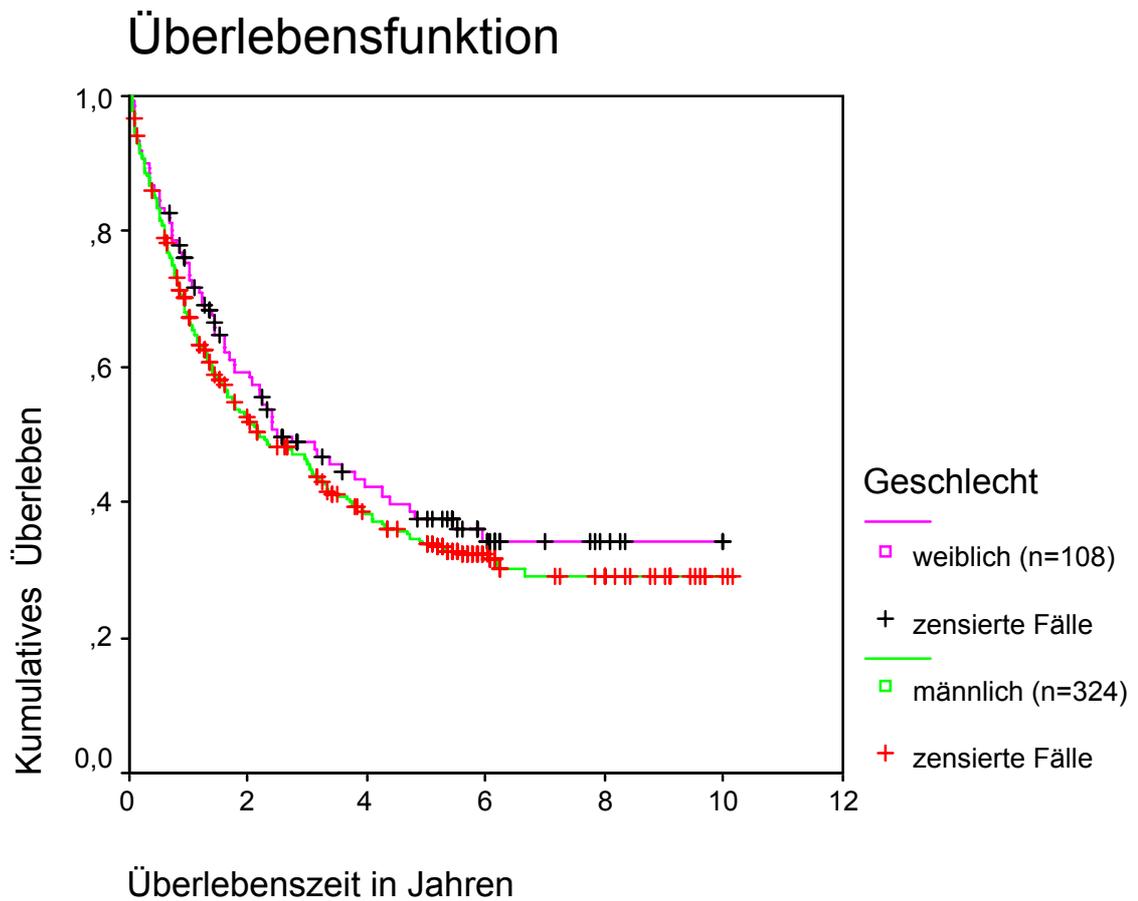


$p < 0,05$

Hier ist das Überleben der Gruppen A, B und D, der nichtkleinzelligen - und kleinzelligen Bronchialkarzinome sowie der pulmonalen Metastasen extrapulmonaler Primärtumoren dargestellt. Vergleicht man die Überlebenskurven des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms und der pulmonalen Metastasen mit der des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, erkennt man, dass diese zwei Gruppen prognostisch wesentlich günstiger einzuschätzen sind als das kleinzellige Bronchialkarzinom.

4.1.2 Überlebenskurven der Gruppe A - nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC)

Abb. 12 Überleben NSCLC - Männer vs. Frauen

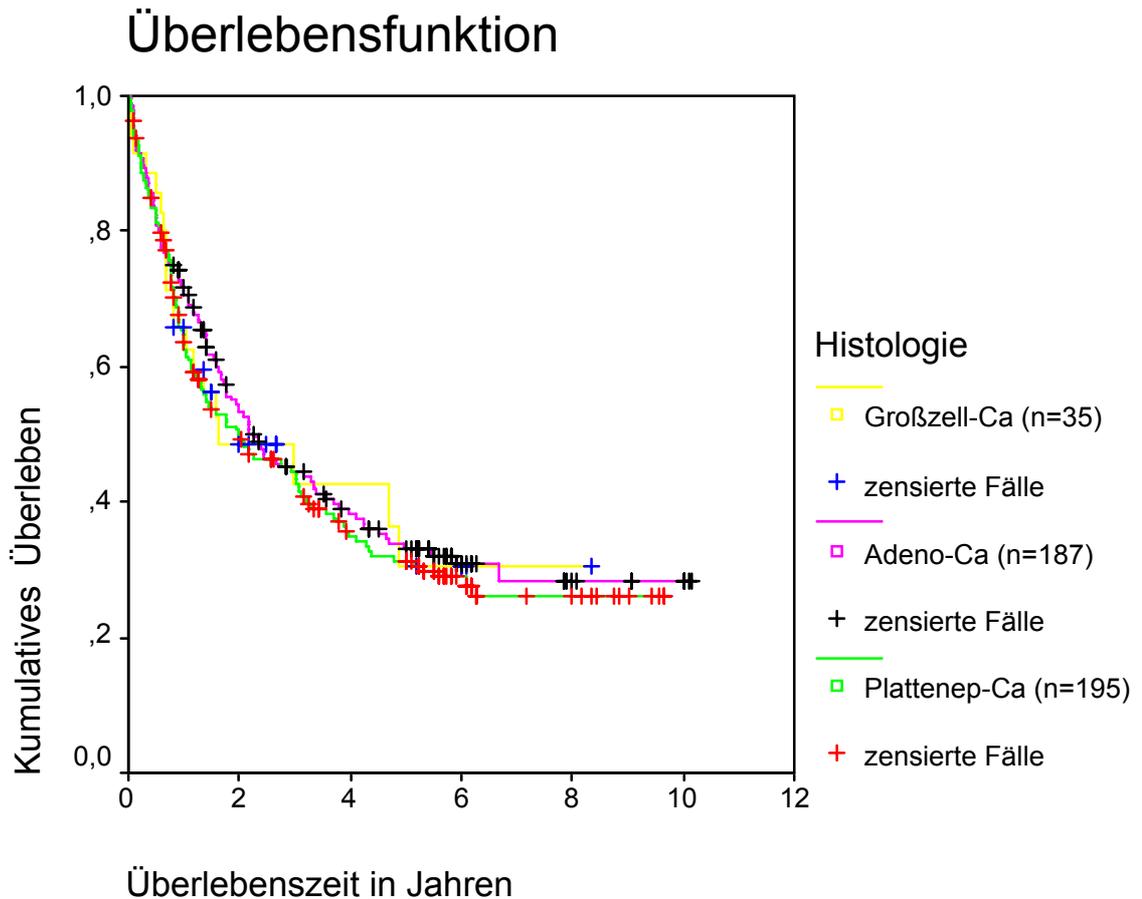


$p = 0,3135$

Diese Kurve stellt das Überleben der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome in Abhängigkeit vom Geschlecht dar. Die Kurve hat einen ähnlichen Verlauf wie die Vergleiche in Abb. 8 und 9. Die Prognose für das männliche Geschlecht ist auch in diesem Vergleich schlechter als die der Frauen.

Überleben NSCLC nach histologischer Typisierung (WHO-Klassifikation)

Abb. 13 Überleben NSCLC - Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom vs. großzelliges Bronchialkarzinom

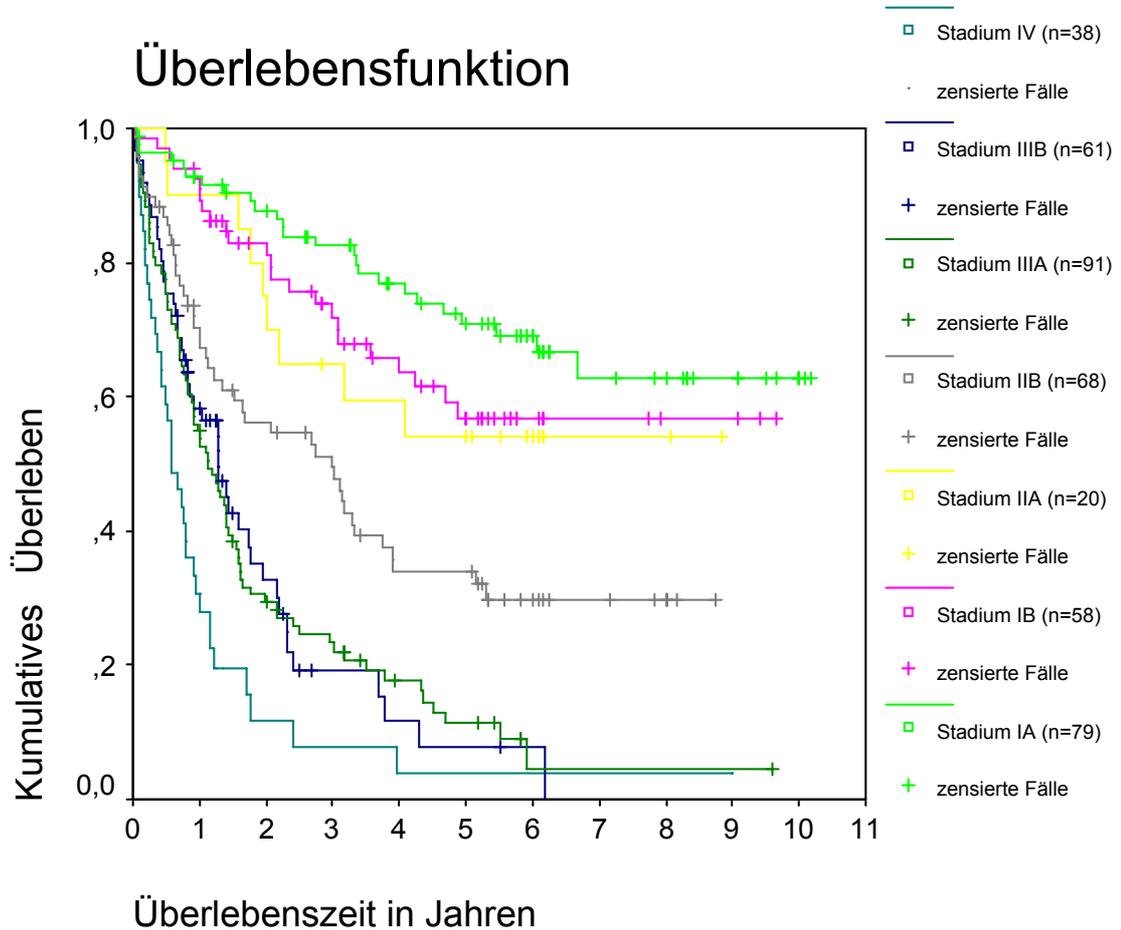


$p = 0,7179$

Diese Abbildung beschreibt das kumulative Überleben der drei zahlenmäßig größten histologischen Gruppen der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome, die der Plattenepithelkarzinome, der Adenokarzinome und der großzelligen Bronchialkarzinome. Man erkennt, daß die drei histologisch unterschiedlichen Typen durch einen sehr ähnlichen Abfall im kumulativen Überleben gekennzeichnet sind. Das Adenokarzinom besitzt über den gesamten Beobachtungszeitraum eine geringfügig bessere Prognose als das Plattenepithelkarzinom.

Überleben NSCLC - UICC-stadienabhängig

Abb. 14 Überleben NSCLC - alle UICC - Tumorstadien



$p < 0,05$

In dieser Abbildung ist das Überleben aller Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen in Abhängigkeit vom UICC-Stadium aufgetragen. Es ist deutlich zu sehen, daß das Stadium IA das prognostisch beste Stadium darstellt und das Stadium IV das schlechteste. Die Unterschiede der einzelnen Stadien sind in der folgenden Tabelle beschrieben.

p-Werte der einzelnen Stadien zueinander s. Tab. 20

Tab. 20 p-Werte der einzelnen UICC-Stadien (nach log rank Verfahren)

Log Rank Statistik und (p-Wert)

	UICC IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
IB	2,01 (,1566)					
IIA	1,82 (,1775)	,11 (,7405)				
IIB	24,80 (,0000)	11,07 (,0009)	3,44 (,0636)			
IIIA	80,89 (,0000)	47,25 (,0000)	17,28 (,0000)	11,74 (,0006)		
IIIB	68,88 (,0000)	41,97 (,0000)	16,08 (,0001)	9,61 (,0019)	,00 (,9920)	
IV	92,17 (,0000)	66,04 (,0000)	25,44 (,0000)	23,55 (,0000)	7,17 (,0074)	6,92 (,0085)

In dieser Tabelle kann man die p-Werte der einzelnen UICC-Stadien zueinander ablesen. Da es sich bei den vorliegenden Ergebnissen um retrospektiv ermittelte Daten handelt, darf man nicht von signifikanten Unterschieden sprechen, auch wenn der p-Wert $< 0,05$ ist, sondern nur von einem „deutlichen Unterschied“, s. Punkt 3.2.3. So ergibt sich für die Stadien IA und IB, miteinander verglichen, kein deutlicher Unterschied im Überleben, aber verglichen mit Stadium IIB und größer eine deutlich bessere Prognose ($p < 0,05$). Das Stadium IIA erreicht, verglichen mit Stadium IIB, nur einen p-Wert von 0,636, aber es ist zu allen Stadien darüber ein deutlicher Unterschied ($p < 0,05$) ablesbar. Stadium IIIA und IIIB zeigen zueinander, genau wie die Unterstadien in Stadium I und II, keinen deutlichen Unterschied in der Prognose ($p > 0,05$). Verglichen mit dem schon metastasierten Stadium IV zeigt sich im Stadium IIIA und IIIB jedoch ein deutlich besseres kumulatives Überleben ($p < 0,05$). Man könnte also im vorliegenden Kollektiv vier Stadien zusammenfassen, die jeweils einen deutlichen Unterschied ($p < 0,05$) zueinander aufweisen. Stadium IA, IB - **I** vs. IIA, IIB - **II** vs. IIIA, IIIB - **III** vs. **IV**. Diese Überlebenskurven stimmen mit der von Mountain und dem UICC (1997) erstellten Stadieneinteilung nur in den übergeordneten Stadien I-IV überein. [Mountain 1997] Die Ergebnisse für die „Unterstadien“ IA und IB, IIA und IIB, IIIA und IIIB

können in dieser Studie nicht bestätigt werden, hier ist kein deutlicher Unterschied ($p > 0,05$) im Überleben feststellbar.

Die folgende Tabelle (Tab. 21) enthält die Zahlen vom jährlichen kumulativen Überleben bis 5 Jahre nach Diagnosestellung der Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom in Abhängigkeit des UICC-Stadiums.

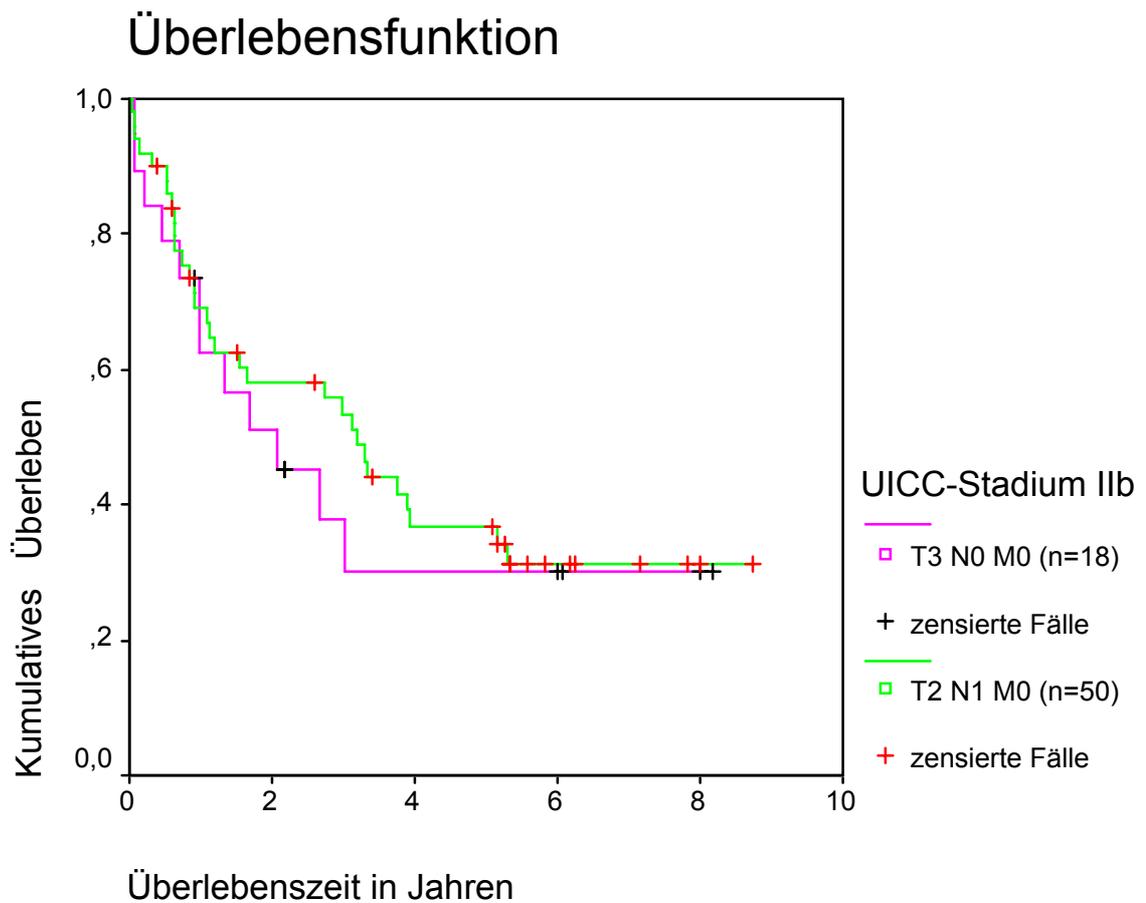
Tab. 21 NSCLC - UICC-stadienabhängige Überlebenszeit

	Monate nach OP (kumulative Überlebenszeit) *				
UICC-Stadium	12 Monate	24 Monate	36 Monate	48 Monate	60 Monate
Stadium IA n= 79	92	89	82	77	70
Stadium IB n= 58	90	82	74	62	55
Stadium IIA n= 20	90	70	60	53	53
Stadium IIB n= 68	68	58	48	34	34
Stadium IIIA n= 91	60	32	23	19	13
Stadium IIIB n= 61	60	34	20	13	9
Stadium IV n= 38	30	10	8	5	5

* Angaben in Prozent

Überleben NSCLC in Abhängigkeit des pTNM-Stadiums innerhalb der UICC-Stadien IIB, IIIA und IIIB

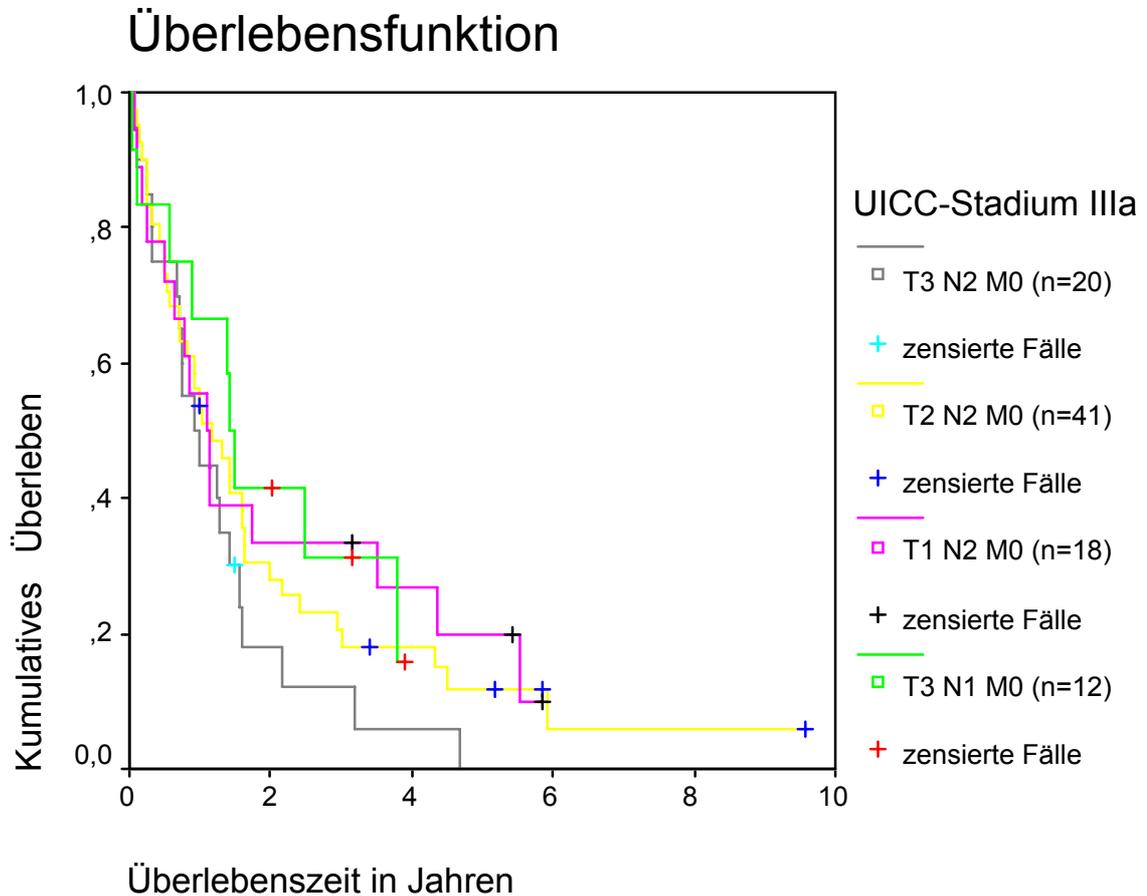
Abb. 15 Überleben NSCLC – UICC-Stadium IIB – Abhängigkeit des pTNM-Stadiums



$p = 0,6021$

Diese Grafik zeigt das Überleben von Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen nach pTNM-Stadium (T2 N1 M0 und T3 N0 M0) innerhalb des UICC-Stadiums IIB. Innerhalb dieses Stadiums IIB ergibt sich zwischen den verschiedenen TNM-Stadien kein deutlicher Unterschied im Überleben ($p = 0,6021$ nach log rank).

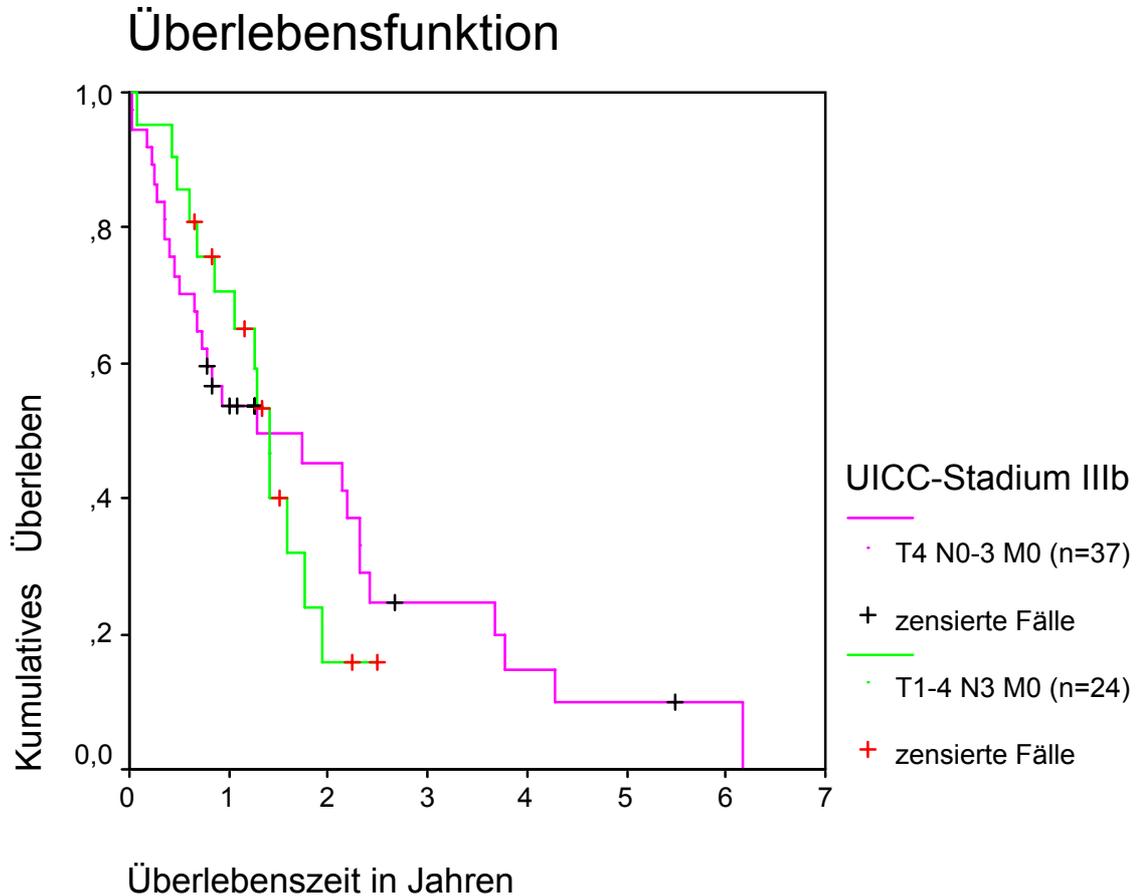
Abb. 16 Überleben NSCLC im UICC-Stadium IIIA – Abhängigkeit des pTNM-Stadiums



$p = 0,4570$

Diese Grafik zeigt das Überleben von Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen in Abhängigkeit vom pTNM-Stadium (T3 N1 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0 und T3 N2 M0) innerhalb des UICC-Stadiums IIIA. Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit erreicht kein Patient mit diagnostiziertem Stadium pT3 N2 M0 das 6. Jahr nach Diagnosestellung. Nach etwa neun Jahren sind weniger als 5 % der Patienten mit Stadium pT2 N2 M0 noch am Leben. Für Stadium pT1 N2 M0 und pT3 N1 M0 kann man nach dem 4. bzw. 6. Jahr keine Aussagen mehr machen, da in diesen Stadien der Beobachtungszeitraum frühzeitig endet. Es zeigen sich innerhalb dieses UICC-Stadiums keine deutlichen Unterschiede der einzelnen pTNM-Stadien.

Abb. 17 Überleben NSCLC im UICC-Stadium IIIB – Abhängigkeit des pTNM-Stadiums

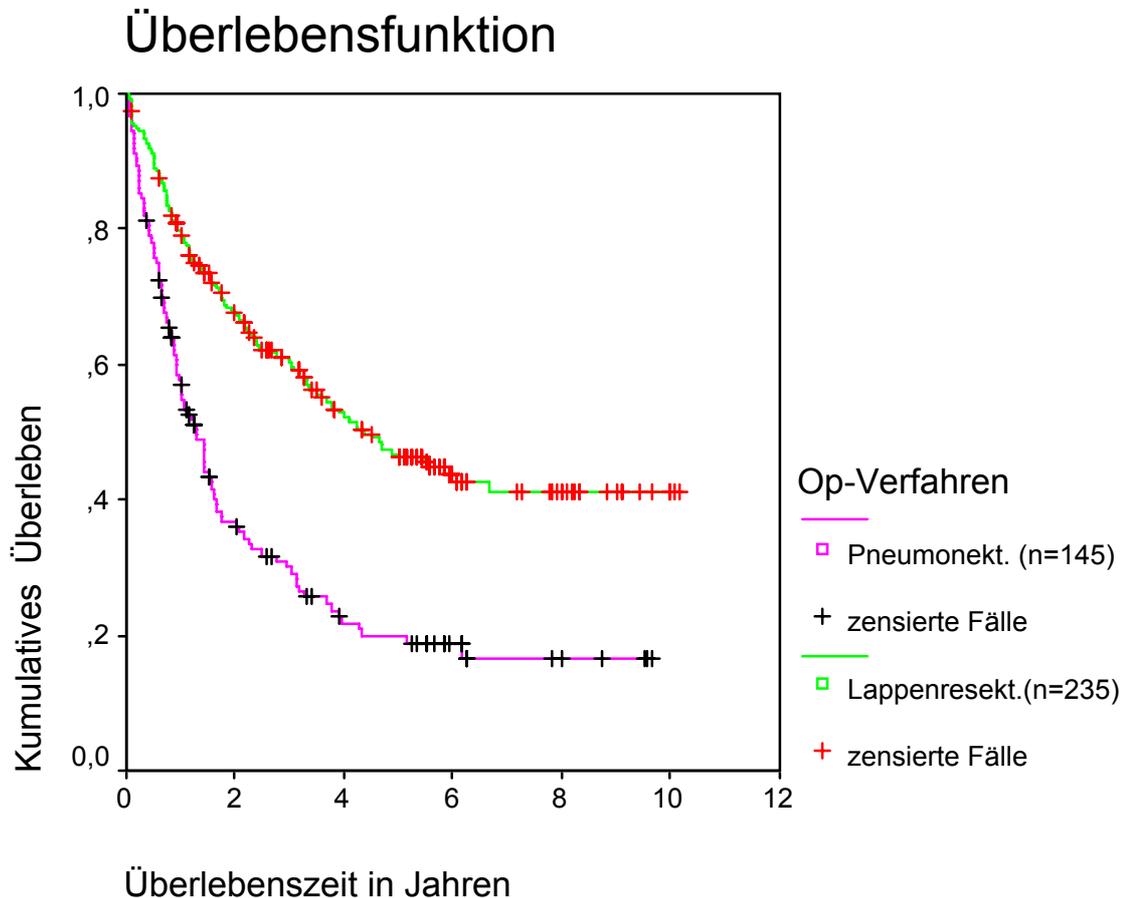


$p = 0,8017$

Diese Grafik zeigt das Überleben von Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen in Abhängigkeit vom pTNM-Stadium innerhalb des UICC-Stadiums IIIB. Der Vergleich der zugehörigen pTNM-Stadien (pT1-4 N3 M0 und pT4 N0-3 M0) ergibt keine deutlichen Unterschiede im kumulativen Überleben dieser Patienten ($p = 0,8017$ nach log rank).

Op-Verfahren - Lappenresektion vs. Pneumektomie

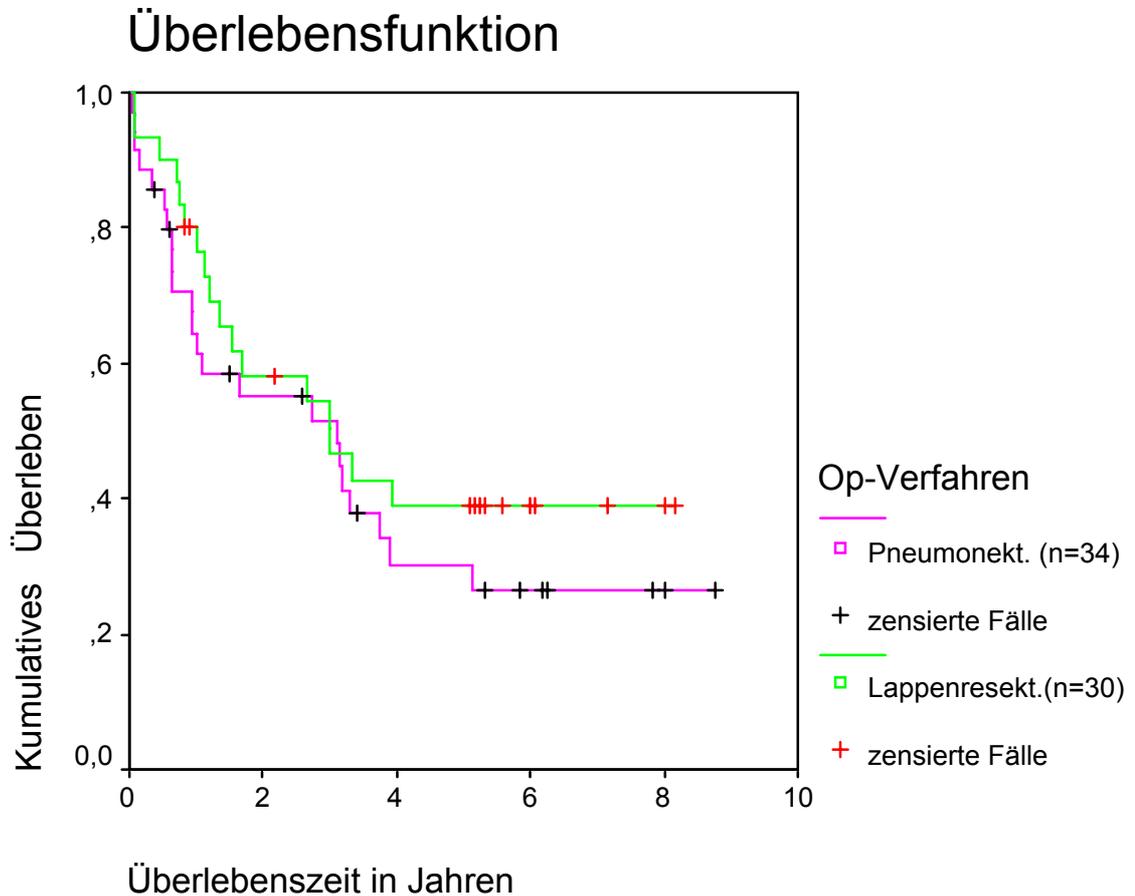
Abb. 18 Überleben NSCLC Op-Verfahren – Pneumektomie vs. Lappenresektion



$p < 0,05$

Diese Kurve beschreibt das kumulative Überleben aller Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen in Abhängigkeit des Op-Verfahrens (Pneumektomie vs. Lobektomie), mit dem die Tumoren therapiert bzw. reseziert wurden. Für die Pneumektomie ergibt sich eine deutlich schlechtere Prognose ($p < 0,05$ nach log rank) als für die Lappenresektion. Dies hat primär mit dem meist kleineren Tumorstadium und einem oft peripher lokalisierten Tumor beim lappenresezierten Patienten, aber sekundär auch mit der parenchymsparenden Resektion und damit dem weniger invasiven Op-Verfahren zu tun. Die folgenden Kurven zeigen auch bei Stadienabhängigkeit einen Vorteil der Lappenresektion gegenüber der Pneumonektomie. Der gesamte Sachverhalt wird im Diskussionsteil unter Punkt 5.5 noch genauer erörtert, sollte jedoch in prospektiv angelegten Studien genauer untersucht werden.

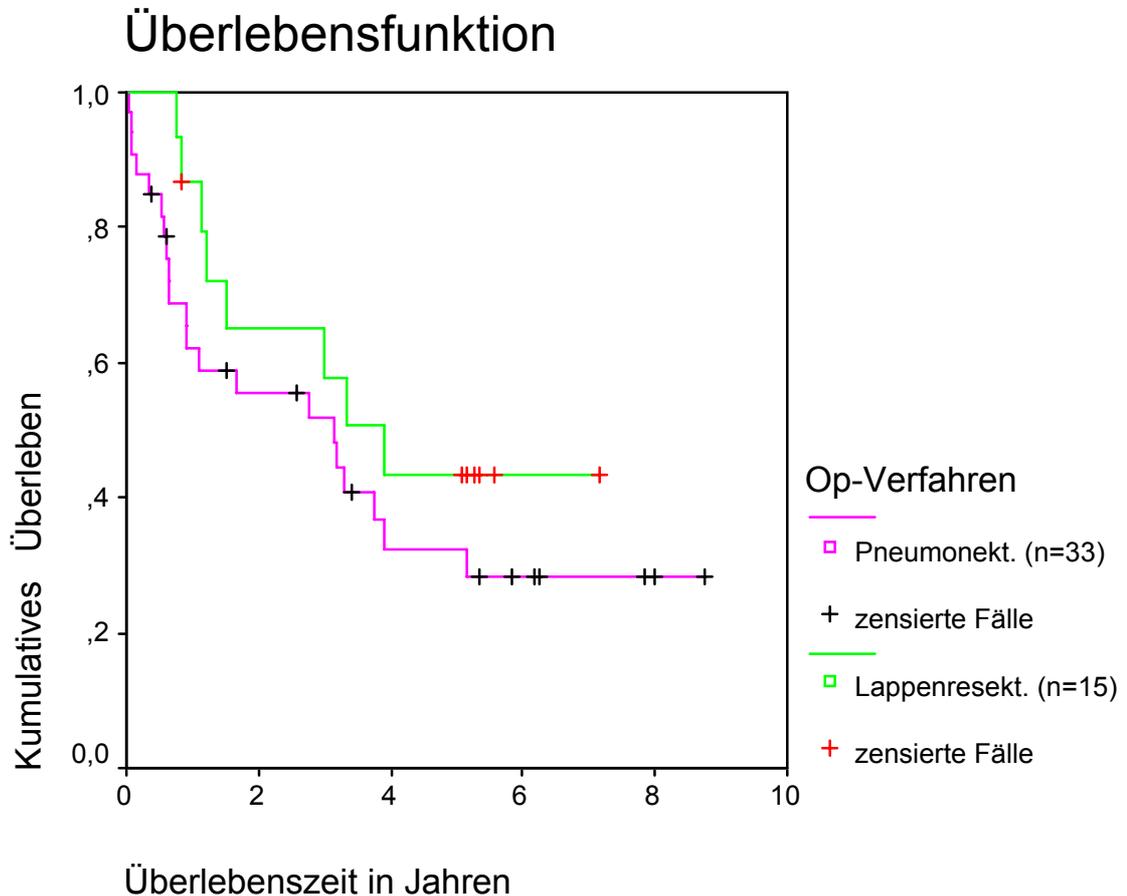
Abb. 19 Überleben NSCLC gesamt – Lappenresektion vs. Pneumektomie - UICC-Stadium IIB



$p = 0,3567$

In der Abbildung ist das kumulative Überleben der Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen im Stadium IIB in Abhängigkeit ihrer chirurgischen Intervention (Pneumektomie vs. Lappenresektion) aufgetragen. In diesem Stadium sieht man keinen deutlichen Unterschied der parenchymsparenden Resektion (Lappenresektion) gegenüber der Pneumektomie ($p = 0,3567$ nach log rank).

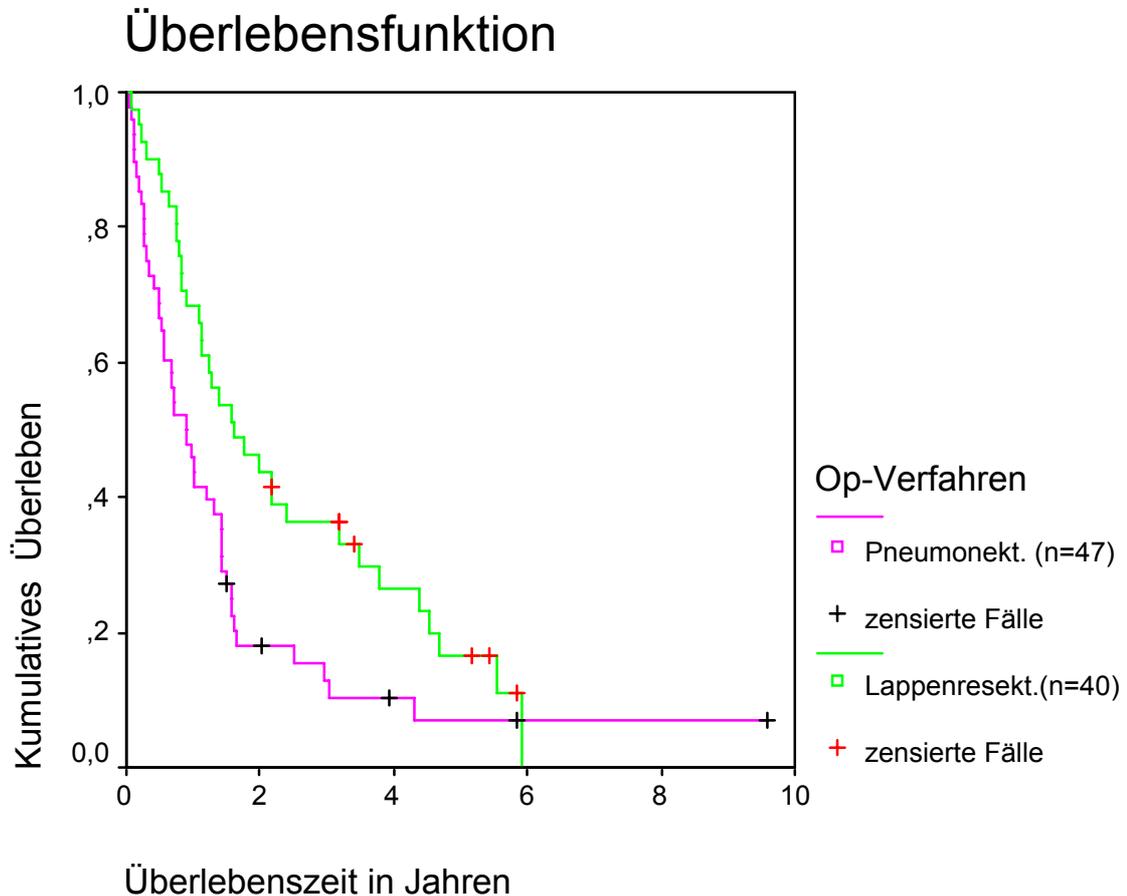
Abb. 20 Überleben NSCLC – pT2 N1 M0 (IIB) – Lappenresektion vs. Pneumektomie



$p = 0,2482$

In der Abbildung ist das kumulative Überleben der Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen im TNM-Stadium pT2 N1 M0 (IIB) in Abhängigkeit der chirurgischen Intervention (Pneumektomie vs. Lappenresektion) aufgeführt. Auch in diesem Stadium sieht man keinen deutlichen Vorteil der Lappenresektion gegenüber der Pneumektomie ($p = 0,2482$ nach log rank).

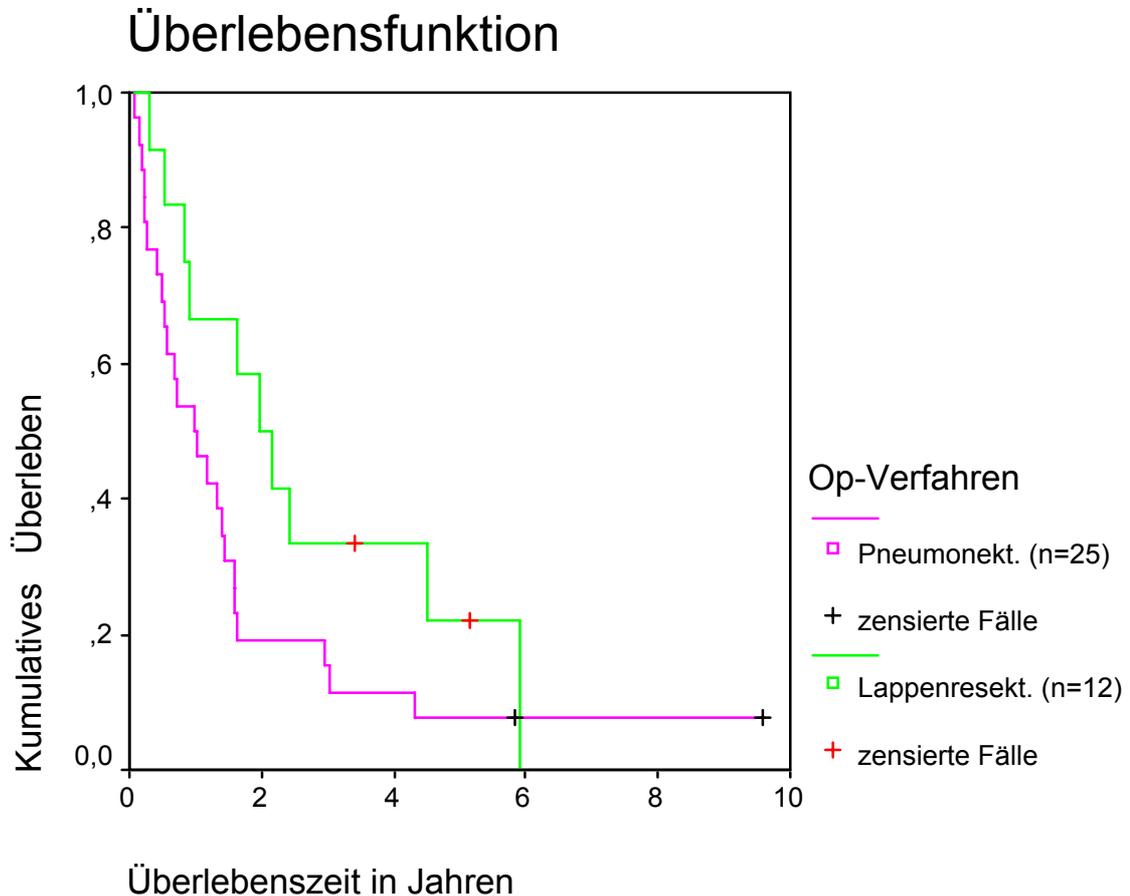
Abb. 21 Überleben NSCLC gesamt – Lappenresektion vs. Pneumektomie – UICC-Stadium IIIA



$p = 0,0121$

Diese Grafik zeigt das Überleben aller Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen im UICC-Stadium IIIA in Abhängigkeit ihrer chirurgischen Therapie. In diesem schon relativ weit fortgeschrittenem Stadium schneiden die Patienten, bei denen der Tumor durch eine Lappenresektion reseziert werden konnte, deutlich besser ab als bei der invasiveren Pneumonektomie ($p < 0,05$). In diese Auswertung fließt auch die Unterschiedlichkeit der Bronchialkarzinome im UICC-Stadium IIIA ein. In diesem Stadium sind sowohl Patienten in einem N1-Stadium als auch Patienten mit N2-Stadien zusammengefaßt (s. Abb. 16). Die genaue Lokalisation des Tumors (zentral oder peripher) wird bei der Wahl des Op-Verfahrens mit berücksichtigt, um eine möglichst radikale Resektion des Tumors (R0-Resektion) zu gewährleisten.

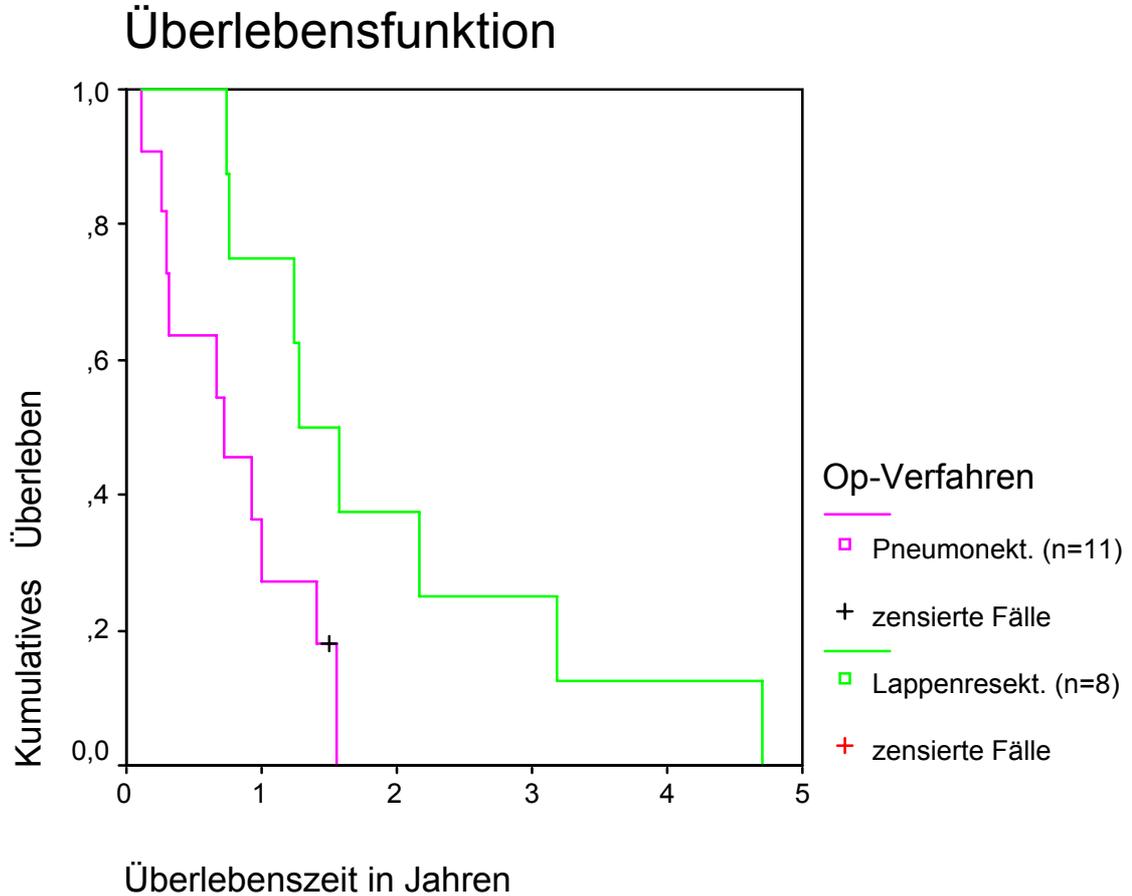
Abb. 22 Überleben NSCLC gesamt – pT2 N2 M0 (IIIA) Lappenresektion vs. Pneumektomie



$p = 0,1019$

Wie man in dieser Überlebenskurve sieht, besteht in einem bestimmten TNM-Stadium, hier T2 N2 M0 (IIIA), kein deutlicher Unterschied der beiden Op-Verfahren ($p > 0,05$). Diese Tatsache macht deutlich, daß primär die vollständige Resektion des Tumors mit dem Op-Verfahren erreicht werden sollte. Erst sekundär sollte über die Wahl zwischen Lappenresektion und Pneumektomie entschieden werden.

Abb. 23 Überleben NSCLC gesamt – pT3 N2 M0 (IIIA) Lappenresektion vs. Pneumektomie

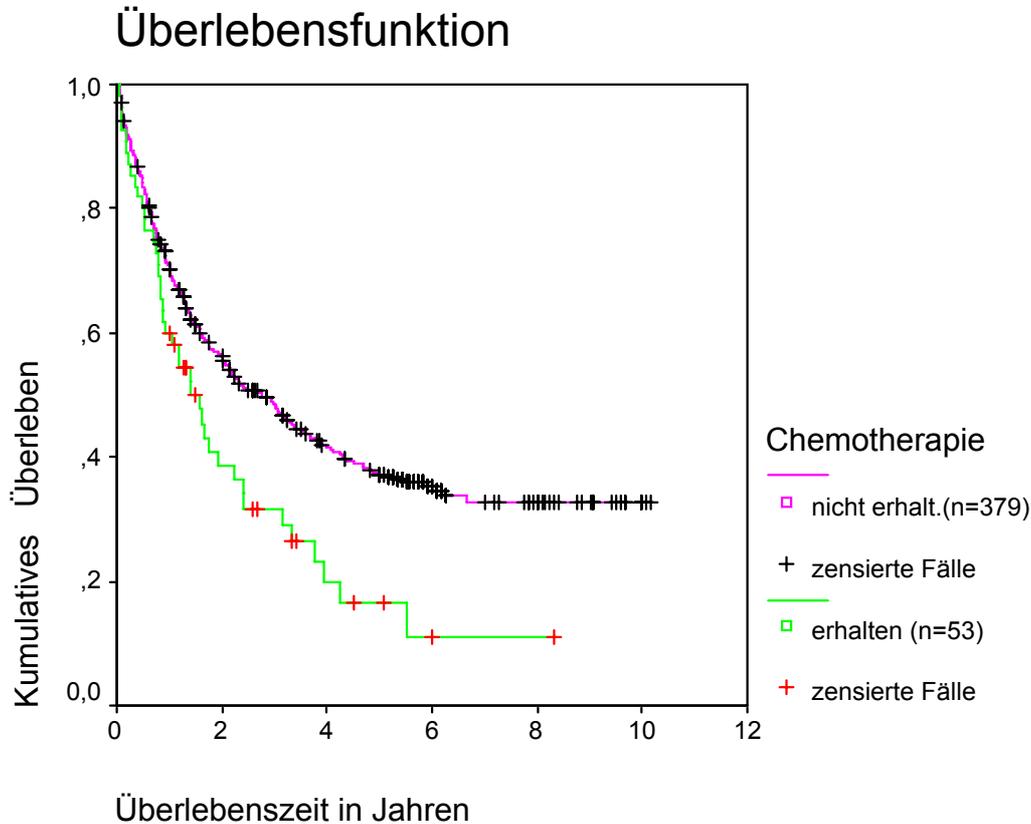


p = 0,0301

Diese Grafik zeigt das Überleben aller Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen im TNM-Stadium T3 N2 M0 (IIIA) in Abhängigkeit ihrer chirurgischen Therapie. In diesem schon relativ weit fortgeschrittenem Stadium zeigt die parenchymsparende Lappenresektion eine deutlich bessere Überlebenszeit als die Pneumonektomie ($p < 0,05$ nach log rank). Es müssen jedoch prospektive Studien zu diesem Thema abgewartet werden.

Chemotherapie

Abb. 24 Überleben NSCLC - Chemotherapie erhalten ja/nein

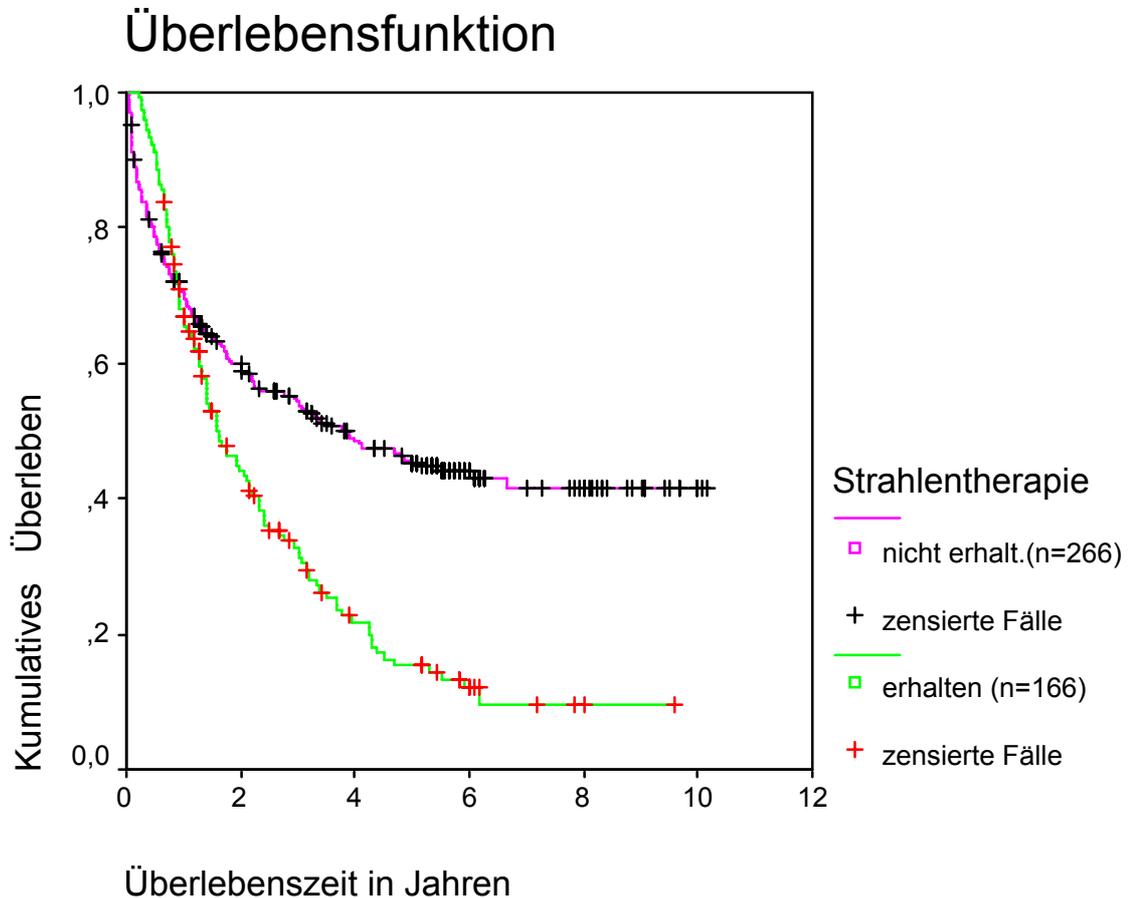


$p < 0,05$

Diese Abbildung beschreibt das kumulative Überleben der Patienten mit der Diagnose eines Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms in Abhängigkeit einer chemotherapeutischen Maßnahme. Nur 53 Patienten bekamen eine Chemotherapie, da diese Form der Therapie für diesen Typ von Bronchialkarzinomen erst in den letzten Jahren zunehmend eingesetzt wurde. Die Gruppe setzt sich aus Patienten zusammen, die alle an einem fortgeschrittenerem Bronchialkarzinom therapiert wurden. Der deutliche Unterschied im Überleben der Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, ist daher eher ein Indikator für das längere Überleben der Patienten mit kleineren, nicht weit fortgeschrittenen Stadien des Bronchialkarzinoms. In den letzten Jahren werden mehr und mehr Patienten nach Studienprotokollen auch in niedrigeren Tumorstadien (IB-III A) mit Erfolg, auch neoadjuvant, chemotherapiert. Dieser Therapieansatz wird mehr und mehr Ansatz großer klinischer, prospektiver Studien. Nur in diesem Zusammenhang und mit diesen Informationen ist diese Kurve zu interpretieren. Sie wird im Diskussionsteil unter Punkt 5.5 weiter erläutert.

Strahlentherapie

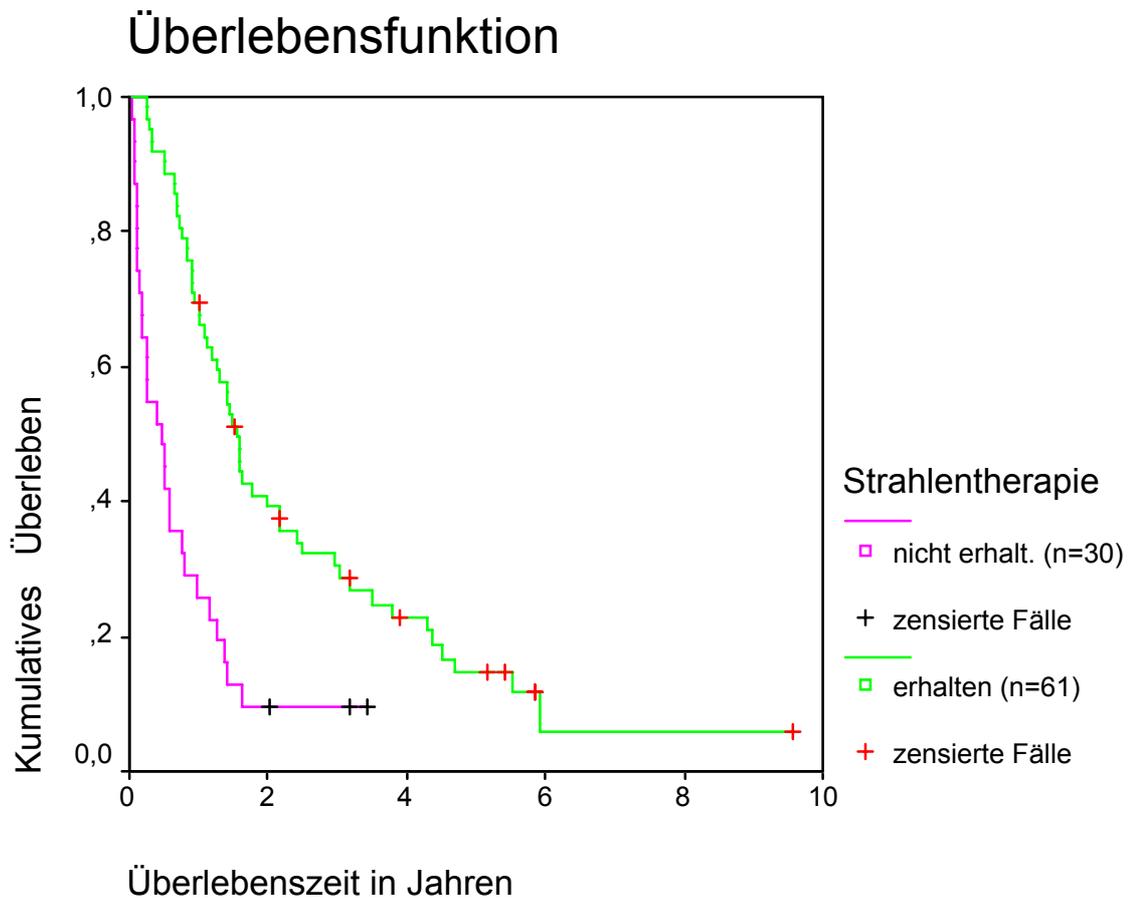
Abb. 25 Überleben NSCLC - Strahlentherapie erhalten ja/nein



$p < 0,05$

Diese Überlebenskurven stellen einen Vergleich von Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen in Abhängigkeit einer strahlentherapeutischen Maßnahme dar. Es ist eine deutlich bessere Prognose ($p < 0,05$ nach log rank) für die Patienten, die keine Strahlentherapie erhalten haben, zu erkennen. Dieser Vergleich bedarf jedoch noch weiterer Differenzierung, da viele der Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, sich bereits bei Diagnosestellung in einem relativ weit fortgeschrittenen Stadium befanden und ihre Überlebensprognose dadurch relativ schlechter war als bei Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung in niedrigeren Stadien. Auch hier sind jedoch größere prospektive Studien nötig, um genaue Informationen und Signifikanzen zu erhalten. Die folgenden Kurven und die Diskussion unter Punkt 5.5 werden diesen Sachverhalt weiter erörtern.

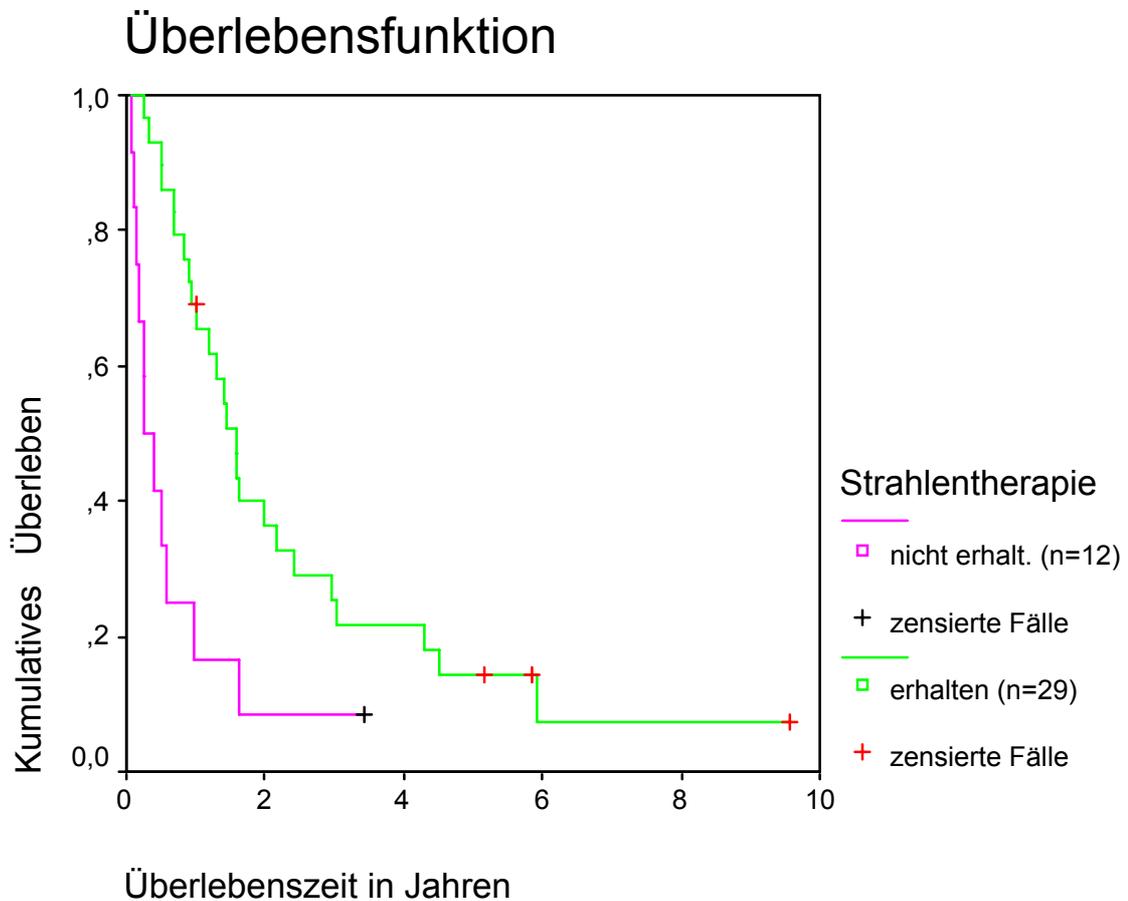
Abb. 26 Überleben NSCLC – UICC-Stadium IIIA – Strahlentherapie ja/nein



$p < 0,05$

In dieser Abbildung sind alle Fälle mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen des UICC-Stadiums IIIA in Abhängigkeit einer strahlentherapeutischen Maßnahme in ihrem Überleben dargestellt. In diesem Stadium, in dem die Patienten oft schon eine ipsilaterale und mediastinale Lymphknotenbeteiligung (N2) haben (79 Patienten – 87 %), besteht eine deutlich bessere Prognose für die Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten haben ($p < 0,05$ nach log rank). Man muß den Nutzen einer Strahlentherapie also vom diagnostizierten Stadium abhängig machen.

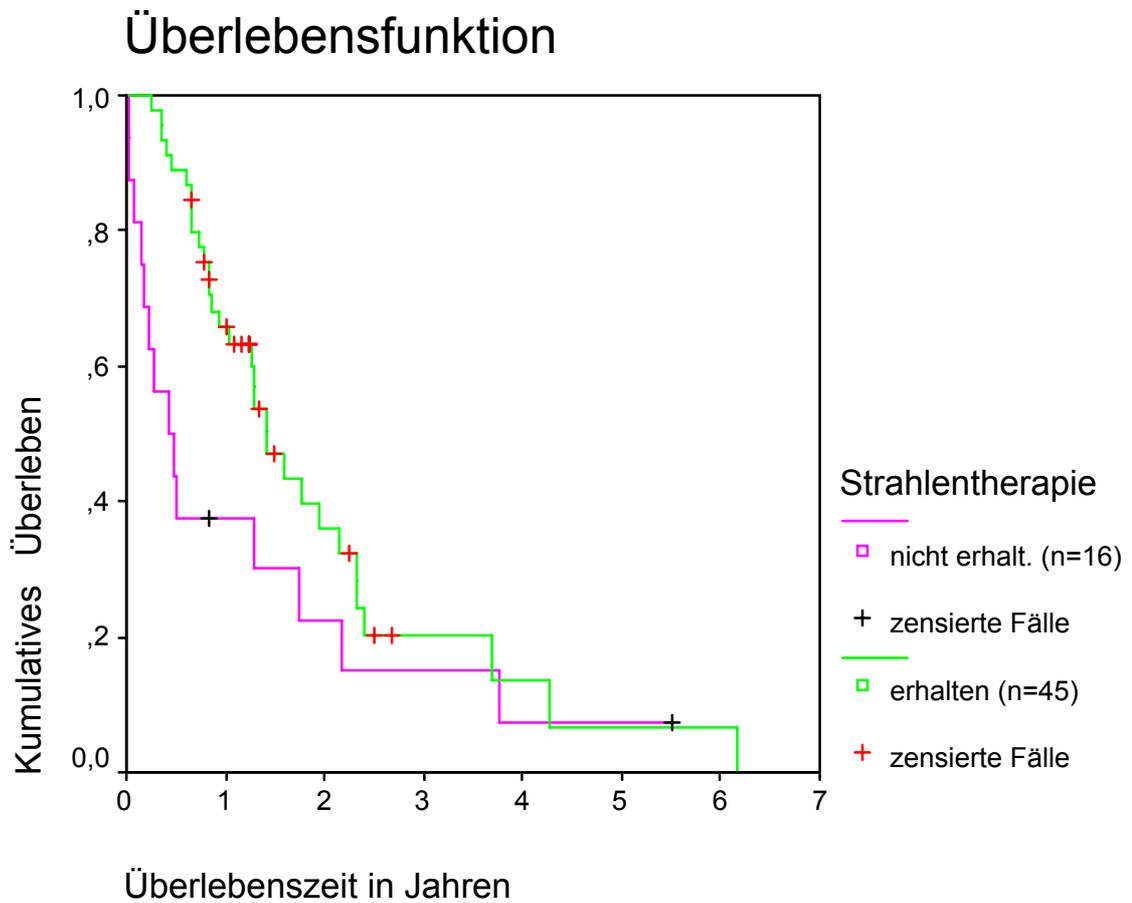
Abb. 27 Überleben NSCLC –pT2 N2 M0 (IIIA) – Strahlentherapie ja/nein



$p < 0,05$

In dieser Abbildung sind alle Fälle mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen des TNM-Stadiums T2 N2 M0 (IIIA) in Abhängigkeit einer strahlentherapeutischen Maßnahme in ihrem Überleben dargestellt. In diesem Stadium mit ipsilateraler und mediastinaler Lymphknotenbeteiligung sieht man erneut eine deutlich bessere Prognose für die Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten haben ($p < 0,05$ nach log rank). Auch wenn dieser prognostische Vorteil in der Literatur in der Form nicht zu belegen ist, ist hier von einem therapeutischen Nutzen der Strahlentherapie zu sprechen, welcher den routinemäßigen Einsatz der Strahlentherapie in diesem Stadium rechtfertigt.

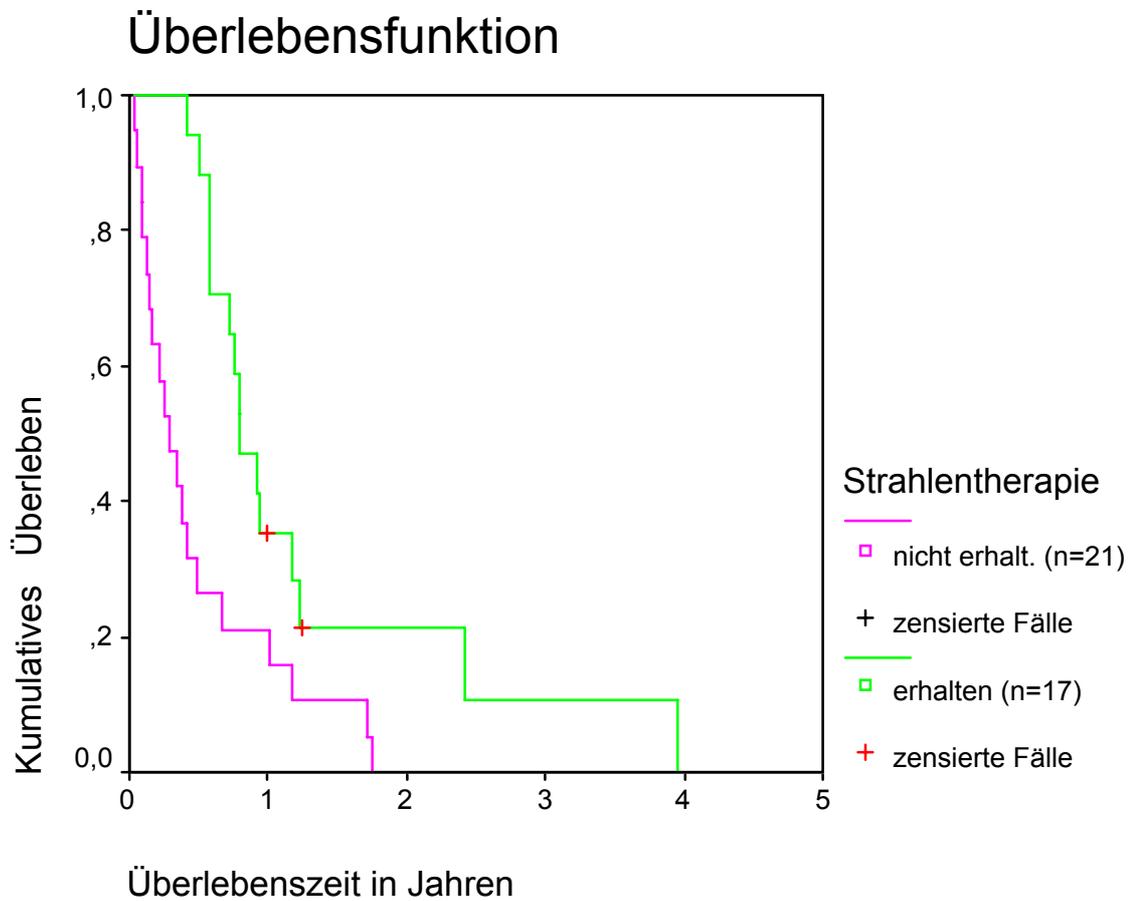
Abb. 28 Überleben NSCLC – UICC-Stadium IIIB – Strahlentherapie ja/nein



$p = 0,0625$

In dieser Abbildung sind alle Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen des UICC-Stadiums IIIB in Abhängigkeit einer strahlentherapeutischen Maßnahme in ihrem Überleben dargestellt. In diesem schon sehr fortgeschrittenen Stadium zeigt die Strahlentherapie immer noch gute Ergebnisse, jedoch zeigt sich im Überleben dieser Patienten kein deutlicher Vorteil gegenüber den nicht strahlentherapierten Patienten ($p = 0,0625$ nach log rank).

Abb. 29 Überleben NSCLC – UICC-Stadium IV – Strahlentherapie ja/nein

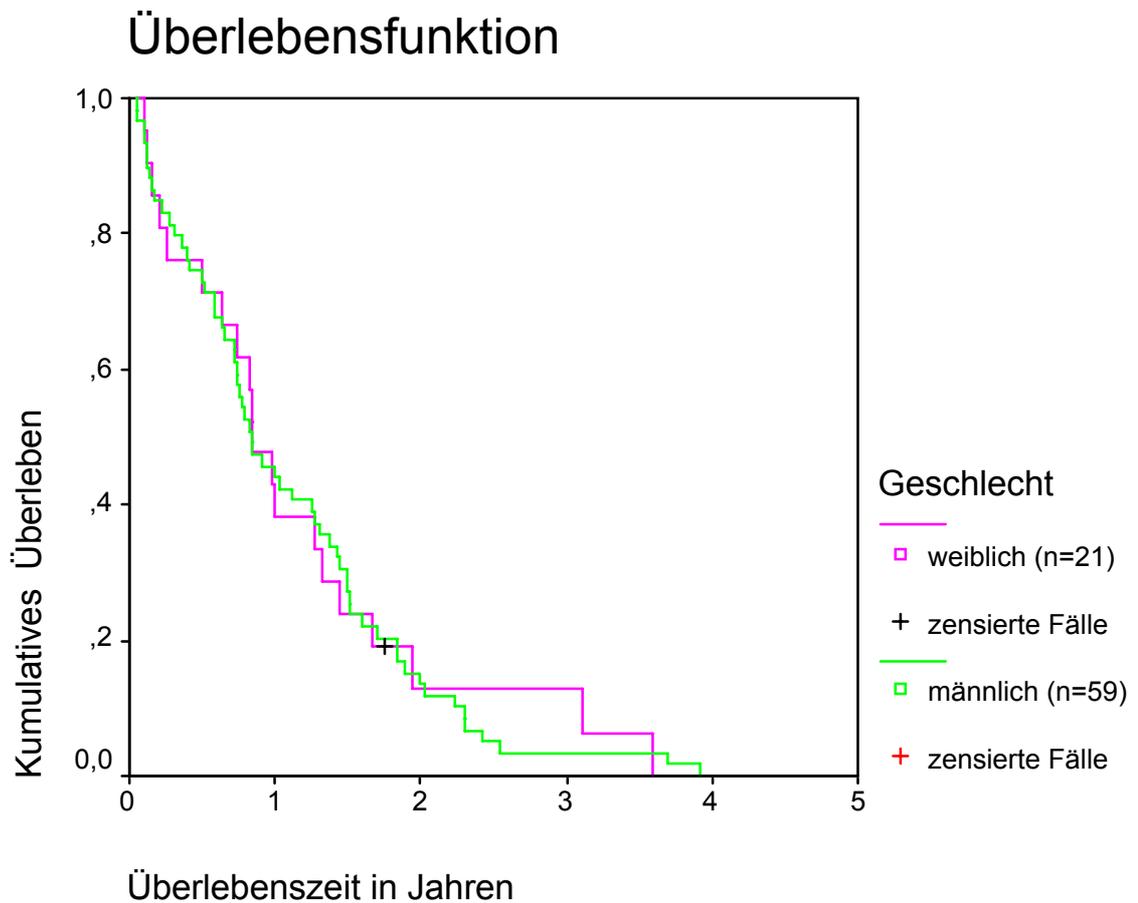


$p < 0,05$

In dieser Abbildung sind alle Fälle mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen des UICC-Tumorstadiums IV in Abhängigkeit einer strahlentherapeutischen Maßnahme in ihrem Überleben dargestellt. Auch in diesem schon metastasierten Stadium bringt die Strahlentherapie einen deutlichen Vorteil im Überleben der Patienten ($p < 0,05$ nach log rank), auch wenn die radiotherapeutische Indikation in diesem Tumorstadium nur palliativ und oft zur Schmerzlinderung und damit zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten gestellt wird.

4.1.3 Überlebenskurven der Gruppe B – kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC)

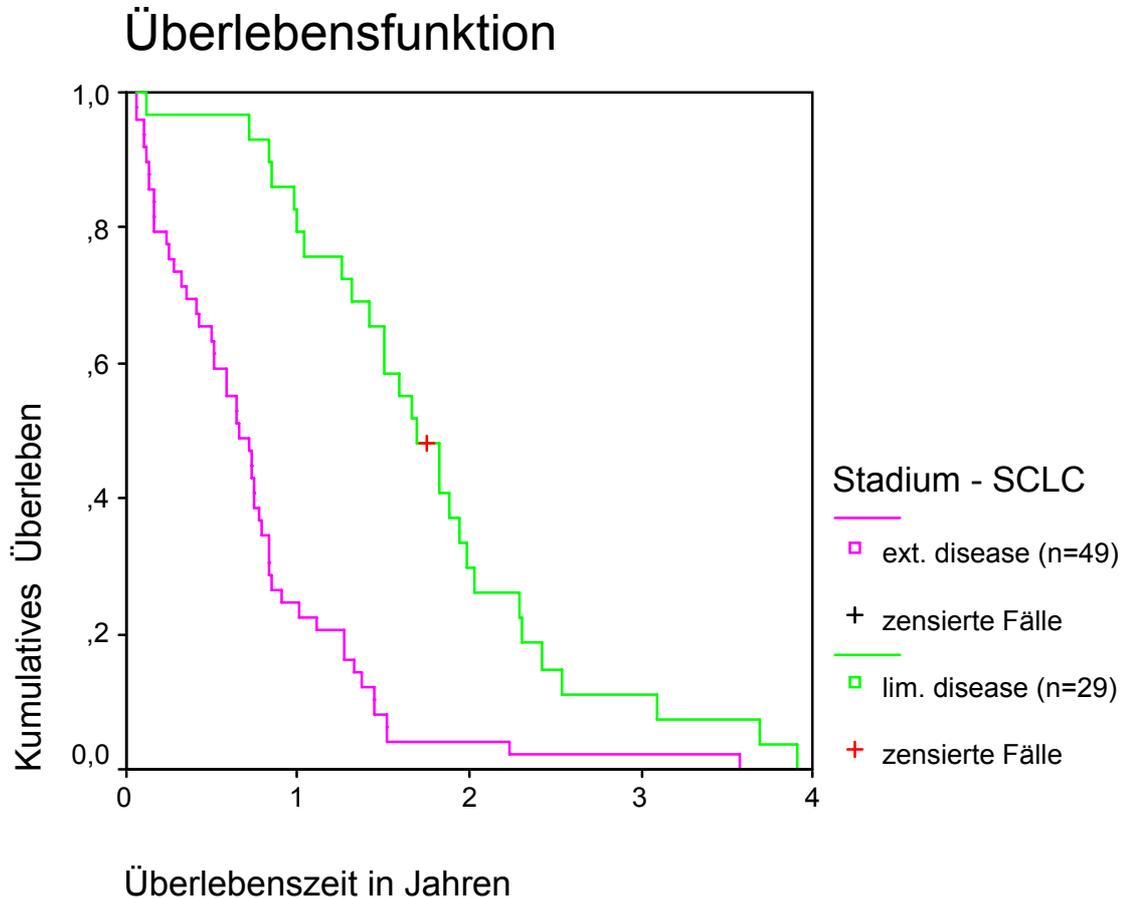
Abb. 30 Überleben SCLC – Männer vs. Frauen



$p = 0,9594$

Diese Kurve beschreibt den Verlauf des kumulativen Überlebens der Gruppe mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen in Abhängigkeit des Geschlechts der Patienten. In dieser Gruppe des aggressivsten Bronchialkarzinoms ist nur schwer ein Vorteil eines Geschlechts gegenüber dem anderen auszumachen. Es besteht nur ein geringer Unterschied im Überleben der beiden Geschlechter, Männer und Frauen verhalten sich fast gleich ($p = 0,9594$ nach log rank).

Abb. 31 Überleben **SCLC** – TNM - Stadium – limited disease vs. extensive disease

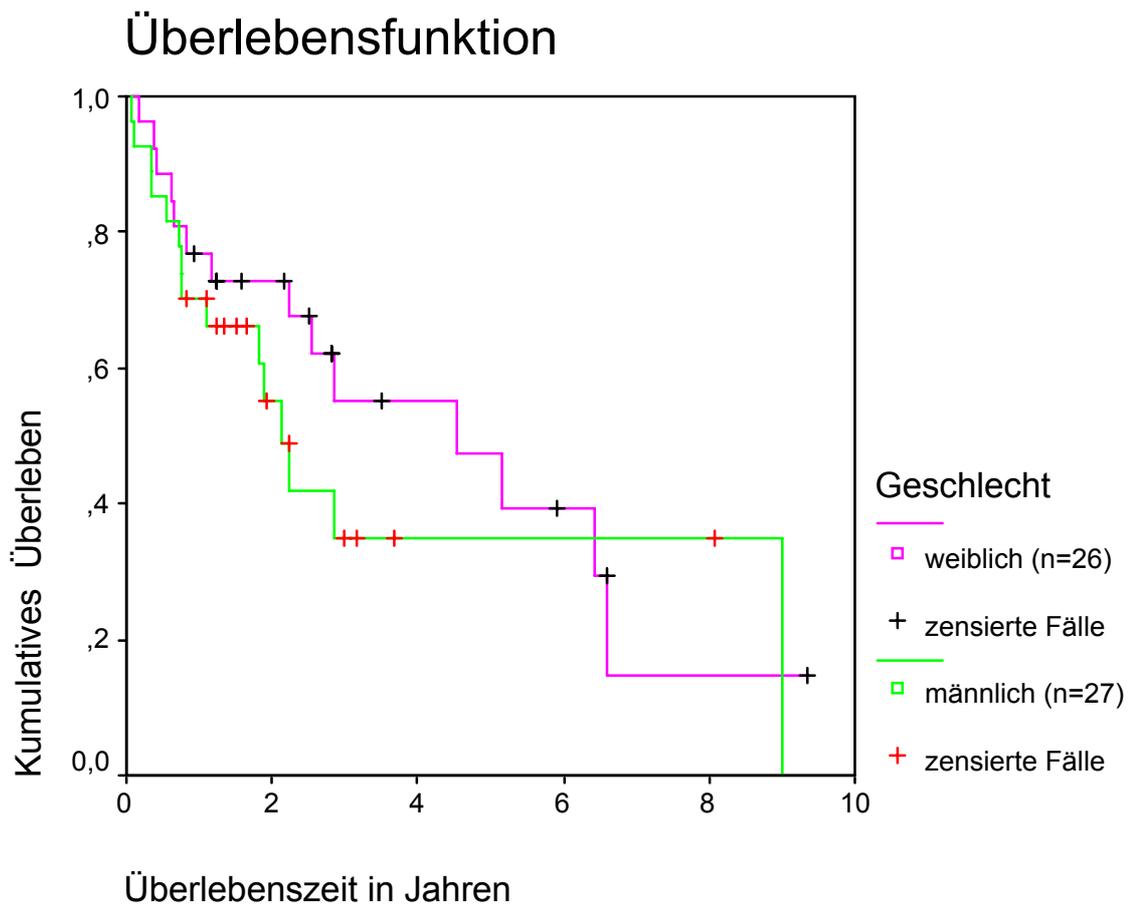


$p < 0,05$

In dieser Abbildung ist das kumulative Überleben der Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen (SCLC) in Abhängigkeit ihres Stadiums aufgetragen. Man sieht einen deutlichen Unterschied im Überleben ($p < 0,05$ nach log rank) zwischen den Stadien limited disease (very limited disease eingeschlossen, 3 Patienten) und extensive disease, obwohl jedes der Stadien schon nach etwa 3,5 Jahren ein kumulatives Überleben von 0 % aufweist.

4.1.4 Überlebenskurven der Gruppe D - pulmonale Metastasen extrapulmonaler Primärtumoren

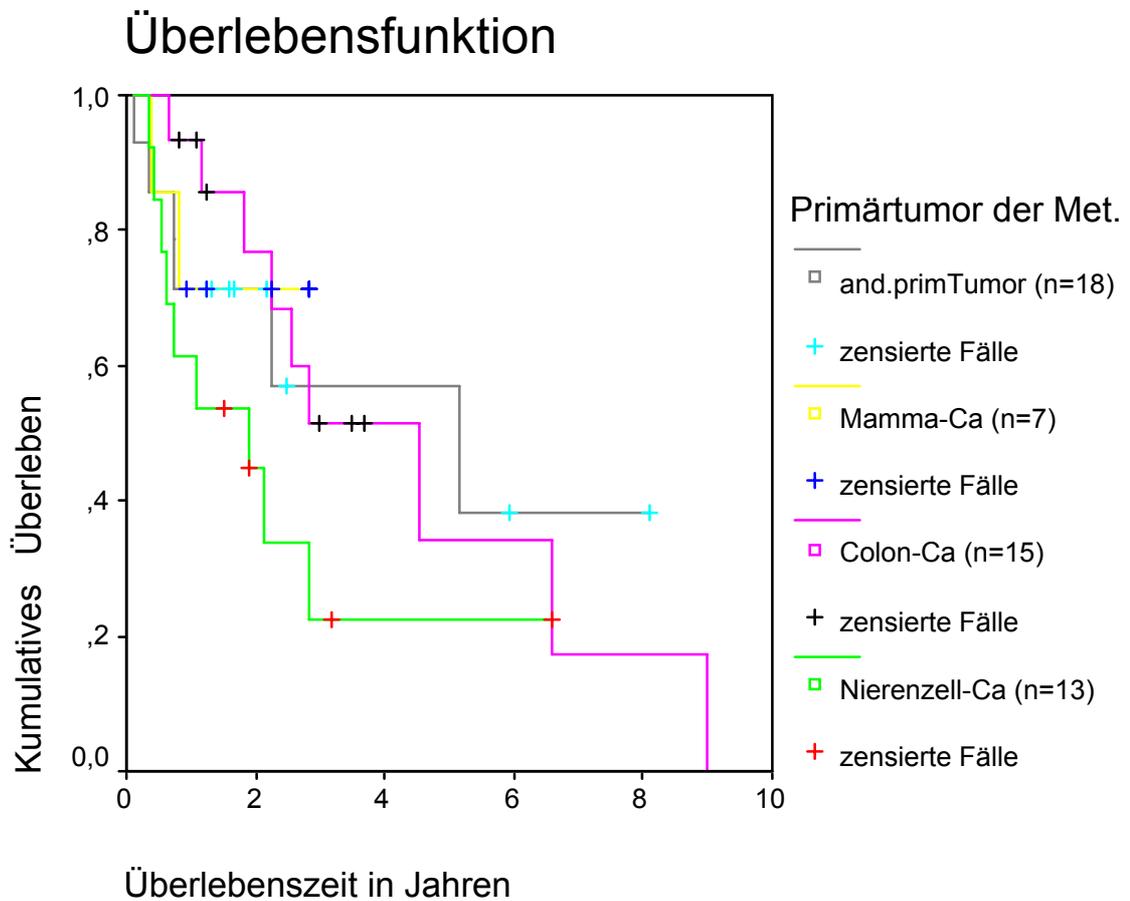
Abb. 32 Überleben pulmonale Metastasen – Männer vs. Frauen



$p = 0,3881$

Diese Kurve beschreibt den Verlauf des kumulativen Überlebens der Gruppe mit pulmonalen Metastasen in Abhängigkeit des Geschlechts der Patienten. Bei fast gleich großen Gruppenstärken von Männern und Frauen ist nur ein kleiner Unterschied im Überleben beider Geschlechter erkennbar ($p = 0,3881$ nach log rank).

Abb. 33 Überleben - **pulmonale Metastasen** – nach Primärtumor



p = 0,3487

In dieser Kurve ist das kumulative Überleben aller Patienten der Gruppe D mit pulmonalen Metastasen in Abhängigkeit ihres Primärtumors beschrieben. Da die Häufigkeit der pulmonalen Metastasen eines Nierenzellkarzinoms, Colonkarzinoms und Mammakarzinoms am größten ist, sind diese Primärtumoren einzeln und alle anderen zusammengefaßt dargestellt. Das in die Lunge metastasierende Nierenzellkarzinom hat hierbei die schlechteste Prognose. Das Mammakarzinom liegt in der Mitte der drei großen Gruppen. Das Colonkarzinom hat in diesem Patientenkollektiv die beste Prognose, wobei insgesamt die Fallzahlen sehr klein sind und sich keine deutlichen Unterschiede ($p > 0,05$ nach log rank) erkennen lassen. Außerdem ist bei diesen Patienten das Ausmaß der Metastasierung nicht in die Auswertung eingegangen, so daß es auch von dieser Seite zu Verzerrungen und nicht sinnvollen Vergleichen kommen kann.

Ein Vergleich mit Daten aus der Literatur zeigt die Unterschiedlichkeit der Daten (s. Tab. 22).
[Fürst und Passlick 2000]

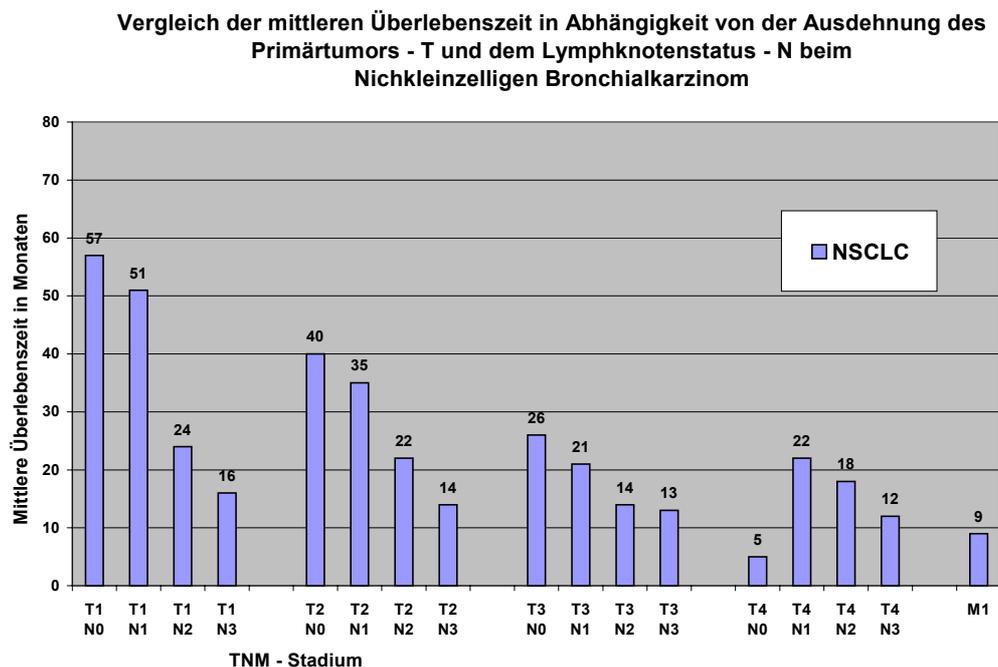
Tab. 22 Mediane Überlebenszeit verschiedener Tumoren, die in die Lunge metastasieren

Primärtumor	mediane Überlebenszeit in Monaten	
	Großhansdorf	Fürst (Schalhorn)
Nierenzellkarzinom	22	31,4
Mammakarzinom	k.A.	35
Colonkarzinom	52	29
anderer Primärtumor	60	k.A.

4.2 Zusammenfassende Grafiken aus den Ergebnissen der Statistischen Arbeit

Die folgenden Grafiken (Abb. 34-36) stellen Zusammenfassungen dar, die aus der Excel-Datentabelle bzw. den Kaplan-Meier Überlebenskurven gewonnen wurden und zum Teil dort nicht direkt aus den Grafiken und Tabellen unter Punkt 4.1 abgelesen werden können.

Abb. 34



In dieser Abbildung (Abb. 34) erkennt man den starken Abfall im Überleben der Patienten mit zunehmender Infiltration des Tumors in Lymphknoten (regionär, ipsilateral bzw. kontralateral – pN 0-3), bei gleichbleibender Tumorausdehnung – T.

Die folgende Tabelle (Tab. 23) gibt den Unterschied (p-Wert) im Überleben zwischen den einzelnen TNM-Stadien zueinander wieder. Es wird deutlich, daß innerhalb eines UICC-Stadiums (IA-IV) die verschiedenen pTNM-Stadien in den meisten Fällen keine deutlichen Unterschiede ($p > 0,05$) aufweisen.

Tab. 23 - Unterschiede (keine echten Signifikanzen, wegen Retrospektivität der Arbeit) p-Wert (Angaben gerundet) bei Ableitung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit der TNM–Stadien der Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen

S – deutlicher Unterschied (signifikant) im Überleben ($p < 0,05$ nach log rank);

N – kein deutlicher Unterschied (Nicht - signifikant) im Überleben ($p > 0,05$ nach log rank)

	T1 N0	T2 N0	T1 N1	T2 N1	T3 N0	T1 N2	T2 N2	T3 N1	T3 N2	T4 N0	T4 N1	T4 N2	T1 N3	T2 N3	T3 N3	T4 N3
T2 N0	N 0,16															
T1 N1	N 0,18	N 0,74														
T2 N1	S 0,00	S 0,02	N 0,11													
T3 N0	S 0,00	S 0,01	S 0,04	N 0,52												
T1 N2	S 0,00	S 0,00	S 0,01	N 0,18	N 0,42											
T2 N2	S 0,00	S 0,00	S 0,00	S 0,00	S 0,05	N 0,43										
T3 N1	S 0,00	S 0,00	S 0,02	N 0,20	N 0,64	N 0,99	N 0,49									
T3 N2	S 0,00	S 0,00	S 0,00	S 0,00	S 0,01	N 0,11	N 0,21	N 0,14								
T4 N0	S 0,00	S 0,00	S 0,00	S 0,01	S 0,03	N 0,10	N 0,08	N 0,07	S 0,05							
T4 N1	S 0,00	S 0,03	N 0,09	N 0,60	N 0,96	N 0,62	N 0,19	N 0,69	S 0,02	S 0,04						
T4 N2	S 0,00	S 0,00	S 0,00	S 0,01	N 0,09	N 0,40	N 0,81	N 0,52	N 0,36	N 0,10	N 0,26					
T1 N3	S 0,01	S 0,04	S 0,04	N 0,52	N 0,65	N 0,88	N 0,75	N 0,95	N 0,47	S 0,04	N 0,36	N 0,84				
T2 N3	S 0,00	S 0,00	S 0,00	N 0,18	N 0,26	N 0,88	N 0,70	N 0,49	N 0,27	S 0,00	N 0,24	N 0,62	N 0,55			
T3 N3	S 0,00	S 0,00	S 0,01	N 0,08	N 0,20	N 0,55	N 0,74	N 0,43	N 0,73	N 0,29	N 0,17	N 0,73	N 0,65	N 0,75		
T4 N3	S 0,00	S 0,00	S 0,00	S 0,04	N 0,15	N 0,41	N 0,54	N 0,24	N 0,96	N 0,29	N 0,18	N 0,68	N 0,85	N 0,49	N 0,94	
M1	S 0,00	S 0,00	S 0,00	S 0,00	S 0,00	S 0,01	S 0,00	S 0,01	N 0,13	N 0,40	S 0,00	S 0,03	N 0,19	S 0,01	N 0,42	N 0,52

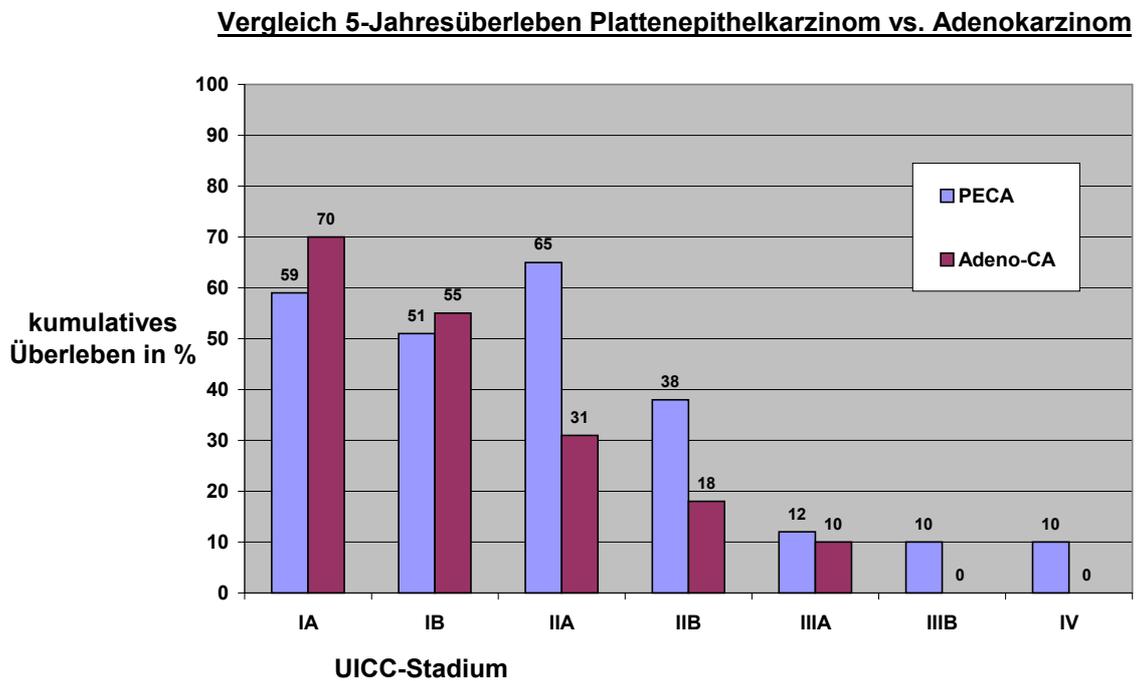
Die folgende Tabelle (Tab. 24) zeigt die jährlichen kumulativen Überlebenszahlen in Abhängigkeit vom TNM-Stadium des Großhansdorfer Kollektivs.

Tab. 24 - NSCLC - pTNM-stadienabhängige Überlebenszeit (UICC-Stadium IA-IV) – Kollektiv Großhansdorf (GH)

pTNM	Studie	Anzahl der Pat.	Monate nach OP (kumulative Überlebenszeit) *				
			12	24	36	48	60
T1N0M0	GH	79	92	89	82	77	70
T2N0M0	GH	58	90	82	74	62	55
T1N1M0	GH	20	90	70	60	53	53
T2N1M0	GH	50	67	58	53	37	35
T3N0M0	GH	18	74	51	30	30	30
T3N1M0	GH	12	67	42	31	20	0
T1N2M0	GH	18	55	33	33	30	20
T2N2M0	GH	41	54	30	20	18	14
T3N2M0	GH	20	45	18	12	7	0
T1-4 N3 M0	GH	24	63	17	k.A.	k.A.	k.A.
T4 N0-3 M0	GH	37	53	44	23	13	10
T1-4 N0-3 M1	GH	38	30	10	8	5	5

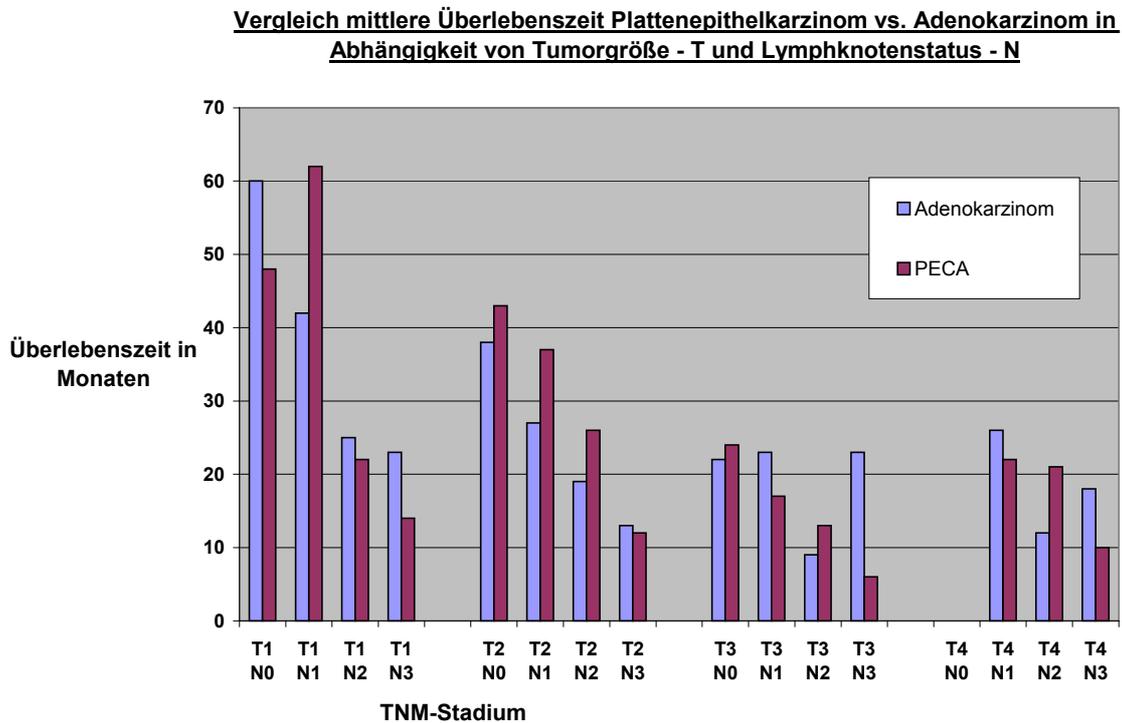
* Angaben in Prozent

Abb. 35



Diese Grafik (Abb. 35) ist ein Vergleich des 5-Jahresüberlebens der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (PECA) gegenüber denen mit Adenokarzinomen (Adeno-CA) in Abhängigkeit ihrer UICC-Stadien. In den Anfangsstadien sieht man einen Vorteil der Adenokarzinome, der sich in den fortgeschrittenen Stadien, ab IIA, zu Gunsten der Plattenepithelkarzinome umkehrt. Es wird kein deutlicher Unterschied ($p > 0,05$ nach log rank) erreicht.

Abb. 36



Die obenstehende Grafik (Abb. 36) ist ein weiterer Vergleich der unterschiedlichen histologischen Typen in der Gruppe der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome. Es ist das mittlere Überleben der Plattenepithelkarzinome (PECA) gegenüber den Adenokarzinomen in Abhängigkeit der pTNM-Stadien aufgezeichnet. Man sieht in Abbildung 28 und 29 den Abfall der Überlebensfunktion bei Größenzunahme des Tumors (pT1-4) und einen noch stärkeren Abfall bei zunehmender Infiltration des Tumors in Lymphknoten (regionär, ipsilateral bzw. kontralateral – pN 0-3).

Patienten mit untypischem klinischen Verlauf

Es gibt eine Gruppe von Patienten mit vom Durchschnitt abweichenden Daten, die in den Ergebnissen und Überlebenskurven durch die große Fallzahl und die statistische Auswertung nicht sichtbar wird. Diese Gruppe weicht von den „normalen“ Überlebenswahrscheinlichkeiten ab. Es handelt sich dabei zum einen um Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, die trotz kleinem Tumorstadium (IA-IIB) höchstens 12 Monate, jedoch länger als einen Monat nach Tumorresektion überleben (Gruppe 1). Zum anderen ebenfalls um Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen, die trotz

fortgeschrittenem Tumorstadium (IIIB-IV) länger als 24 Monate leben (Gruppe 2). Eine weitere Gruppe bilden Patienten mit der Diagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Tumorstadium extensive disease, die länger als 12 Monate überleben (Gruppe 3).

Gruppe 1 – 27 Patienten

67 % der Patienten, die in einem niedrigem Tumorstadium (IA-IIIB) relativ kurz überlebten, waren bei Diagnosestellung des Primärtumors bereits älter als 60 Jahre. Bei 63 % der Patienten dieser Gruppe präsentierte sich der Tumor bereits im Stadium IIB, und 67 % der Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom als histologische Typendiagnose des Tumors.

Gruppe 2 – 15 Patienten

73 % der Patienten, die trotz fortgeschrittenem Stadium (IIIB und IV) relativ lange überlebten, waren bei Diagnosestellung des Primärtumors jünger als 60 Jahre. Bei 87 % der Patienten dieser Gruppe wurde der Tumor im Stadium IIIB diagnostiziert, nur bei 13 % der Patienten im schon metastasierten Stadium IV. Die Verteilung der verschiedenen histologischen Typen des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms verhält sich ausgeglichen.

Gruppe 3 – 11 Patienten

In dieser Gruppe von Patienten, die trotz eines fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinoms (extensive disease) relativ lange überlebten, waren 55 % bei Diagnosestellung jünger als 60 Jahre. Andere Auffälligkeiten wurden nicht bemerkt.

4.3 Vergleich der Ergebnisse zu Referenzwerten aus der Literatur

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beurteilen zu können, wird ein Bezug zu den in Punkt 2.3.3 aufgeführten Referenzwerten hergestellt. Im Vergleich erkennt man eine weitgehende Übereinstimmung der Überlebensdaten.

4.3.1 Vergleich der Überlebensdaten in Abhängigkeit vom Tumorstadium des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC)

Die Einteilung in Stadien ist der wichtigste prognostische Faktor. Die folgende Tabelle (s. Tab. 25) zeigt einen Vergleich des kumulativen Überlebens der Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen in Abhängigkeit vom UICC-Stadium [Mountain 1997, van Rens et al. 2000].

Tab. 25 UICC-Stadium abhängige Überlebenszeit – ein Vergleich von Mountain (**M**), van Rens (**VR**) und dem Großhansdorfer Kollektiv (**GH**)

UICC-Stadium	Anzahl der Pat.	Studie	Monate nach OP (kumulative Überlebenszeit) *				
			12	24	36	48	60
IA	79	GH	92	89	82	77	70
	404	VR	94	83	76	69	63
	511	M	94	86	80	73	67
IB	58	GH	90	82	74	62	55
	797	VR	85	68	59	52	46
	549	M	87	76	67	62	57
IIA	20	GH	90	70	60	53	53
	83	VR	90	72	61	57	52
	76	M	89	70	66	61	55
IIB	68	GH	68	58	48	34	34
	642	VR	74	54	43	37	33
	375	M	73	56	46	42	39
IIIA	91	GH	60	32	23	19	13
	337	VR	63	36	28	22	19
	399	M	64	40	32	26	23

* Angaben in Prozent

Die folgende Tabelle (Tab. 26) zeigt einen Vergleich des kumulativen Überlebens der Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen in Abhängigkeit vom TNM-Stadium.

Tab. 26 pTNM-Stadium abhängige Überlebenszeit – ein Vergleich von Mountain (**M**), van Rens (**VR**) und dem Großhansdorfer Kollektiv (**GH**) - *Angaben in Prozent

pTNM-Stadium	Studie	Anzahl der Pat.	Monate nach OP (kumulative Überlebenszeit) *				
			12	24	36	48	60
T1N0M0	GH	79	92	89	82	77	70
	M	511	94	86	80	73	67
	VR	404	94	83	76	69	63
T2N0M0	GH	58	90	82	74	62	55
	M	549	87	76	67	62	57
	VR	797	85	68	59	52	46
T1N1M0	GH	20	90	70	60	53	53
	M	76	89	70	64	61	55
	VR	83	90	72	61	57	52
T2N1M0	GH	50	67	58	53	37	35
	M	288	78	56	47	42	39
	VR	510	76	56	44	38	33
T3N0M0	GH	18	74	51	30	30	30
	M	87	76	55	47	40	38
	VR	132	64	47	40	34	33
T3N1M0	GH	12	67	42	31	20	0
	M	55	65	38	30	30	25
	VR	87	68	38	32	28	25
T1N2M0	GH	18	55	33	33	30	20
	M	53	84	64	52	45	38
	VR	13	92	77	69	38	31
T2N2M0	GH	41	54	30	20	18	14
	M	237	60	38	31	24	22
	VR	180	64	37	29	22	18
T3N2M0	GH	20	45	18	12	7	0
	M	56	59	26	16	12	12
	VR	57	49	21	12	12	7

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 27) zeigt das 5-jährige kumulative Überleben der NSCLC in Abhängigkeit des UICC-Stadiums. Dies sind die Daten aus der Arbeit von Mountain, C F, van Rens. [Mountain 1997, van Rens et al. 2000] und denen des Krankenhauses Großhansdorf.

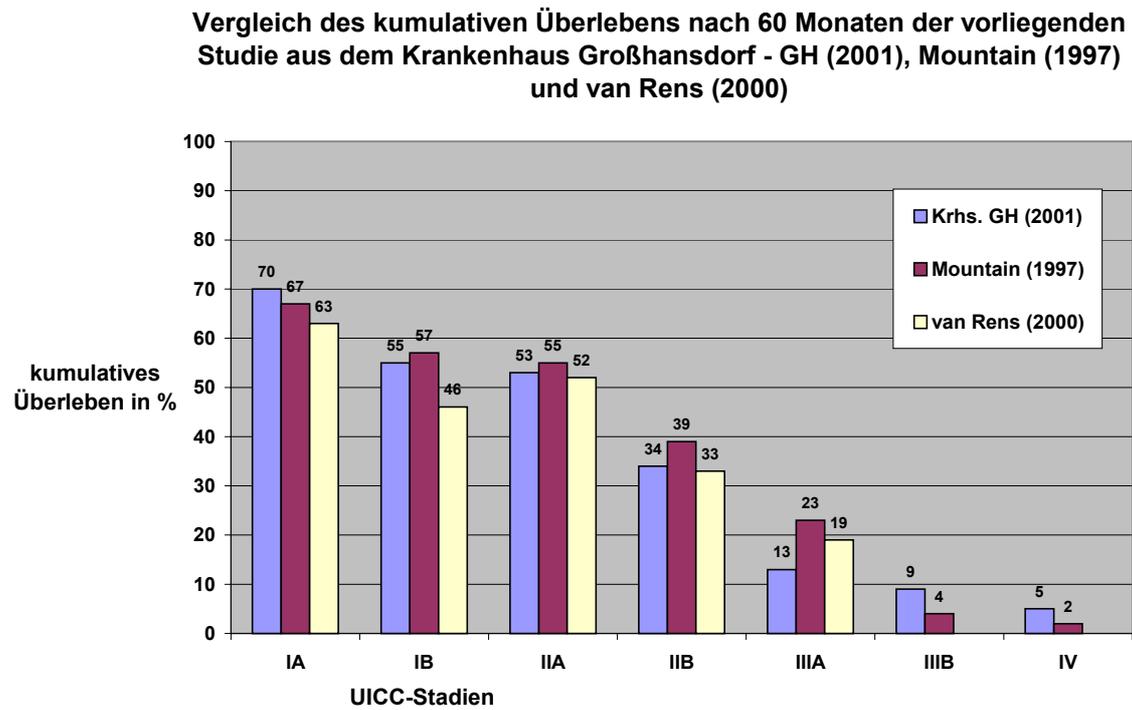
Tab. 27 Vergleich 5-Jahresüberleben NSCLC in Abhängigkeit vom UICC-Stadium IA bis IV dieser und zwei anderer Arbeiten aus dem Zeitraum von 1997-2000 (Stadium IIIB und IV von 1986 in der Arbeit von Mountain [Mountain 1986])

	Studie		
	Großhansdorf (2001)	Mountain (1997)	Van Rens (2000)
UICC-Stadium	5-Jahresüberleben *		
Stadium IA	70	67	63
Stadium IB	55	57	46
Stadium IIA	53	55	52
Stadium IIB	34	39	33
Stadium IIIA	13	23	19
Stadium IIIB	9	4 (1986)	k.A.
Stadium IV	5	2 (1986)	k.A.

* Angaben in Prozent

In der obenstehenden Tabelle (s. Tab. 27) und der daraus resultierenden Grafik (s. Abb. 37) kann man sehen, wie sich die Überlebensdaten der drei Studien verhalten.

Abb. 37



4.3.2 Vergleich der Überlebensdaten in Abhängigkeit vom histologischen Typ des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC)

Tab. 28 Vergleich 5-Jahresüberleben Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom in Abhängigkeit der UICC-Stadien (alte Klassifikation aus dem Jahre 1986) – ein Vergleich der vorliegenden Arbeit (GH) mit den Daten von Fry W. [Fry et al. 1999]

	Histologie			
	Plattenepithelkarzinom		Adenokarzinom	
	5-Jahresüberleben in %			
UICC-Stadium	Studie GH	Studie Fry	Studie GH	Studie Fry
Stadium I gesamt	55	38	61	53
Stadium II gesamt	42	25	23	25
Stadium IIIA	12	10	10	13
Stadium IIIB	10	5	0	4
Stadium IV	10	1	0	2

Die Ergebnisse dieser Tabelle (Tab. 28) zeigen, daß im Stadium I, Patienten mit einem Adenokarzinom gegenüber denen mit einem Plattenepithelkarzinom eine bessere Prognose besitzen. In der vorliegenden Studie verhält es sich im Stadium II genau anders, hier hat das Plattenepithelkarzinom die bessere Überlebensprognose. Im Diskussionsteil unter Punkt 5.4 wird dieser Sachverhalt weiter erörtert.

5 Diskussion

5.1 Ziel und Aufgabenstellung

Diese Studie untersucht, wie sich das Patientenkollektiv aus dem Krankenhaus Großhansdorf im Vergleich zu ähnlichen in der Literatur diskutierten Patientenkollektiven verhält. Dabei wird die Klassifikation der UICC-Stadien aus dem Jahre 1997 [Mountain 1997], die prognostische Bedeutung der unterschiedlichen histologischen Typen des Bronchialkarzinoms und die Bedeutung der unterschiedlichen Therapieformen berücksichtigt. Die Ergebnisse sollen zum einen der Standortbestimmung des Krankenhauses Großhansdorf bei der Behandlung des Bronchialkarzinoms dienen, zum anderen sollen Erkenntnisse über verschiedene Behandlungsmethoden der unterschiedlichen Bronchialkarzinome gewonnen werden.

5.2 Patientenbeschreibung

5.2.1 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs aus dem Krankenhaus Großhansdorf entspricht mit einem Verhältnis von 3:1 von Mann zu Frau denjenigen vergleichbarer Kollektive aus der Literatur. Adenobojo und Kollegen fanden ein Verhältnis von 2,8 : 1, Mathen und Kollegen von 2,3:1. [Mathen et al. 2001, Adenobojo et al.1999]

Das Geschlechterverhältnis „nähert sich zur Zeit an“. Während die Geschlechterverteilung im Jahre 1975 bei Zavala und Kollegen mit einem Verhältnis von 5:1 von Mann zu Frau [Zavala 1975] und Macdonald von 4:1 [Macdonald 1975] noch eine eindeutige Mehrheit der Männer zeigt, sind heute zunehmend mehr Frauen vom Bronchialkarzinom betroffen. Diese Entwicklung wird deutlicher, vergleicht man die oben genannten Arbeiten von Zavala und Macdonald aus den siebziger Jahren mit neueren Arbeiten, die auf Ergebnissen von Patientenkollektiven aus den neunziger Jahren basieren. Sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch bei Adenobojo und Kollegen wird deutlich, wie sehr sich das Geschlechterverhältnis bereits angenähert hat (Großhansdorf 3 : 1, Adenobojo 2,8 : 1). [Adenobojo et al. 1999] Mathen und Kollegen beschreiben in einer relativ neuen Studie ein Verhältnis von 2,3 : 1. [Mathen et al. 2001] Man geht davon aus, daß sich die Zahlen in den nächsten Jahren noch weiter annähern werden. [Vincent et al. 1977; Humphrey et al. 1990, Fry et al. 1999] Die beschriebene Entwicklung ist Folge des zunehmenden Tabakkonsums der Frauen.

5.2.2 Altersverteilung

Im untersuchten Kollektiv des Krankenhauses Großhansdorf liegt das Alter der Patienten bei der Diagnosestellung mit einem Median von 61 Jahren im Bereich vergleichbarer Studien.

[van Rens et al. 2000, Adenobojo et al. 1999]

5.3 Prognostische Aussagefähigkeit der UICC-Stadien und TNM-Klassifikation

Wie unter Punkt 2.3.3 beschrieben, dienen als Referenz zu den vorliegenden Daten im wesentlichen zwei Studien, eine von Mountain C.F und eine weitere von van Rens und Kollegen. [Mountain 1997, van Rens et al. 2000] Mountain stellt in dieser Arbeit eine Verbesserung seiner 1986 vorgenommenen Stadieneinteilung der Lungentumoren dar. Sie faßt prognostisch wichtige und therapieentscheidende Stadien zusammen (s. Klassifikation von Lungentumoren 2.3). Die Arbeit von van Rens und Kollegen beschäftigt sich mit Prognosen und Überlebensdaten von Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen unter Verwendung der neuen Stadieneinteilung von Mountain C.F [Mountain 1997], um diese zu validieren. [van Rens et al. 2000]

Mehrere Arbeiten, unter anderem die oben genannte von van Rens und eine Arbeit von Inoue, validierten die Neueinteilung der Stadien I-IIIa in die Unterstadien IA, IB, IIA, IIB sowie die Änderung der Kriterien des Stadiums IIIa durch den Nachweis signifikanter Unterschiede im Überleben. [Inoue et al. 1998, van Rens et al. 2000]

Vergleicht man die Überlebensdaten der vorliegenden Arbeit mit denen von Mountain und van Rens [Mountain 1997, van Rens et al. 2000], ergeben sich für alle Stadien ähnliche 5-Jahresüberlebenszahlen (s. Tabellen 25 bis 27). Dennoch werden zwischen den einzelnen Stadien Unterschiede in der Überlebensprognose gefunden, die nicht mit denen von Mountain und van Rens übereinstimmen.

Die Auswertung der Daten der vorliegenden Arbeit zeigt, daß zwischen den übergeordneten Stadien I, II, III und IV ein **deutlicher** Unterschied ($p < 0,05$) im Überleben besteht. Innerhalb der Stadien I, II und III, also zwischen den Unterstadien IA und IB, IIA und IIB, IIIa und IIIb, besteht jedoch kein deutlicher Unterschied ($p > 0,05$) im Überleben der Patienten. Der Unterschied zwischen IIA und IIB ist relativ deutlich ($p = 0,0636$) und wird durch die relativ geringere Gruppenstärke dieses Kollektivs, vor allem im Stadium IIA, zusätzlich verzerrt. Andere Autoren, die sich zur Bedeutung dieser Stadieneinteilung geäußert

und Studien zu diesem Thema veröffentlicht haben, sehen keine deutlichen Unterschiede ($p > 0,05$ nach log rank) im Überleben der Unterstadien IB und IIA [Adebonojo et al. 1999, van Rens et al. 2000], IIA und IIB [Rami-Porta 1998, Drings et al. 1997, Adebonojo et al. 1999, Jassem et al. 2000] und IIIA und IIIB. [Adebonojo et al. 1999] Mountain räumt in einem zusätzlichen Beitrag ein, daß es zwischen den Stadien IB und IIA möglicherweise keinen signifikanten Unterschied gibt, aber er sieht einen prognostischen Vorteil des kleineren Stadiums IB, der diese Unterteilung durchaus rechtfertigt. [Mountain 1998] Die voneinander abweichenden Ergebnisse in Bezug auf einen deutlichen Unterschied ($p < 0,05$) im Überleben der Unterstadien können verschiedene Ursachen haben. Den größten Einfluß darauf hat die Gruppenstärke des Patientenkollektivs. [Rami-Porta 1998, Drings et al. 1997, Buccheri und Ferrigno 2000] Betrachtet man kleine Gruppen, werden individuelle Besonderheiten und Ausnahmen oft zu hoch bewertet und können so die Ergebnisse verzerren. Die sehr strikt gehaltene TNM-Klassifikation läßt bei individuellen Besonderheiten einiger Patienten keine genaue Differenzierung zu. Somit ist bei der Aussage über den Unterschied von Ergebnissen ($p < 0,05$ oder $p > 0,05$) bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Untersuchung von kleinen Gruppen eine eher zurückhaltende Beurteilung angezeigt. [van Rens et al. 2000] Ein weiterer Grund könnte der hohe Anteil von am Tumor operierten Patienten in der vorliegenden Arbeit sein (97 %). Diese Tatsache kann unter Umständen die Überlebensdaten in eine Richtung hin beeinflussen. [Rami-Porta 1998]

Eine Besonderheit nimmt, wie oben schon kurz erwähnt, das Stadium IIA (T1 N1 M0) ein, zu dem in der vorliegenden Arbeit weder IA noch IB einen deutlichen Unterschied aufweist ($p > 0,05$). Stadium IIA scheint also einen Sonderfall in diesem Kollektiv darzustellen. Die Besonderheit dieses Stadiums beschreiben auch Mountain, van Rens und Rami-Porta in den Jahren 1997-2000. [Mountain 1997, van Rens et al. 2000, Rami-Porta 1998] Bei van Rens und Kollegen ist das 5-Jahresüberleben im Stadium IIA sogar höher als das im Stadium IB, bei Mountain nur knapp unterhalb. Dieses Stadium wird in allen Arbeiten mit Einschränkungen beurteilt, weil es sich immer um eine relativ kleine Untergruppe handelt. [Mountain 1997, van Rens et al. 2000, Rami-Porta 1998, Buccheri und Ferrigno 2000] Dies läßt den Schluß zu, daß viele der eigentlichen „IIA-Fälle“ (T1 N1 M0) in das Stadium IB (T2 N0 M0) eingeflossen sein könnten, da sich ihre Prognose sehr ähnlich verhält. Man könnte sogar weitergehen und darüber nachdenken, ob man das Stadium I wirklich in IA und IB unterteilen sollte oder Stadium IB (T2N0M0) zu Stadium IIA hinzufügen könnte. [Buccheri und Ferrigno 2000]

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit läßt also schlußfolgern, daß die Einteilung der Stadien in I, II, III und IV sehr gut ist und eine relativ genaue Einteilung der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome darstellt. Die beschriebenen Unterschiede innerhalb dieser Stadien konnten nur bedingt oder gar nicht bestätigt werden und scheinen nur in größeren Kollektiven aufzutreten. [Rami-Porta 1998] In vielen Studien sind nur minimale oder keine Unterschiede im Überleben der Unterstadien beschrieben. Diese Tatsache muß zum Nachdenken über die Notwendigkeit aller Unterstadien, vor allem des Stadiums IIA, anregen, zumal in den frühen Stadien I und II dem Patienten, wenn möglich, immer die Resektion angeboten wird und damit die Unterscheidung relativ irrelevant für die Therapie ist. [van Rens et al. 2000, Naruke et al. 1997]

Dennoch ist die Stadieneinteilung das wichtigste prognostische Vorhersageinstrument. Benutzt man die Worte von Leong und Kollegen, sind die Ziele dieser Klassifikation folgende: 1. die Krankheit zu standardisieren bzw. formalisieren, 2. eine Prognose zu erstellen, 3. eine Behandlung einzuleiten und 4. wissenschaftliche Arbeiten und Ergebnisse vergleichen zu können. [Leong et al. 1999] Diesen Anforderungen wird die Klassifikation gerecht, und sie ist für diese Aufgaben sehr gut geeignet.

5.4 Klinische Bedeutung und prognostische Unterschiede der verschiedenen nichtkleinzelligen histologischen Typendiagnosen – speziell Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom

Die Unterscheidung nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom vs. kleinzelliges Bronchialkarzinom und Tumorstadium sind sowohl für die Prognose als auch für die Therapie die wichtigsten Kriterien. [Merrill et al. 1999] Es stellt sich die Frage, ob eine weitere histologische Differenzierung der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome prognostische oder therapeutische Konsequenzen für den Patienten und den behandelnden Arzt mit sich bringt.

Aufgrund der Gruppenstärke der einzelnen histologischen Typen läßt das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit nur eine Diskussion der häufig auftretenden nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome zu. Somit liegt der Schwerpunkt der Diskussion besonders auf der prognostischen Bedeutung der Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom.

Wie in Tabelle 28 zu sehen ist, schneidet die Gruppe aus dem Krankenhaus Großhansdorf in Bezug auf das 5-Jahresüberleben ähnlich wie eine Patientengruppe aus den USA ab. [Fry et al. 1999] Stadienunabhängig besitzt das Adenokarzinom, verglichen mit dem

Plattenepithelkarzinom, einen kleinen Vorteil im kumulativen Überleben, der aber keinen deutlichen Unterschied erreicht ($p > 0,05$) (s. Abb. 13). Auch [Al-Kattan et al. 1996, Adebonojo et al. 1999] konnte keinen signifikanten Unterschied im Überleben der Plattenepithel- und Adenokarzinome feststellen. Betrachtet man die verschiedenen histologischen Typen aber stadienabhängig, erkennt man in der Grafik (s. Abb. 35) des Ergebnisteils, daß das Adenokarzinom im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom nur in den frühen UICC-Stadien IA und IB ein besseres 5-Jahresüberleben besitzt. Danach erfolgt ein Wechsel, und ab dem Stadium IIA hat das Plattenepithelkarzinom ein relativ besseres 5-Jahresüberleben. Auch andere Studien sehen einen Zusammenhang zwischen Histologie des Bronchialkarzinoms, dem Tumorstadium und dem Überleben. So zeigten van Rens und Kollegen in einer Arbeit, daß die Patienten mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms im Stadium pT2 N1 M0 (IIB) ein signifikant besseres Überleben haben als Patienten mit anderen histologischen Formen eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms im gleichen Stadium. [van Rens et al. 2000] Deslauriers und Gregoire konnten einen signifikanten Vorteil ($p < 0,05$) im 5-Jahresüberleben der Plattenepithelkarzinome gegenüber den Adenokarzinomen in den Stadien IA und IB nachweisen, was den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit widerspricht. [Deslauriers und Gregoire 2000] Die widersprüchlichen Ergebnisse dieser und anderer Studien [Deslauriers und Gregoire 2000, Mountain et al. 1987 und Gail et al. 1984] zeigen, daß die Bedeutung des histologischen Typs eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms für die Prognose umstritten ist. Es zeichnet sich jedoch ab, daß bei stadienabhängiger Betrachtung, besonders in den frühen Tumorstadien, der histologische Typ eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms eine prognostische Bedeutung für den Patienten hat.

Insgesamt beschreiben nur wenige Autoren eine klinische oder prognostische Relevanz der verschiedenen histologischen Typen von nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen. [Deslauriers und Gregoire 2000, van Rens et al. 2000] Die wenigen beschriebenen Unterschiede im Überleben beschränken sich auf bestimmte frühe Tumorstadien. Durch die sehr uneinheitlichen Meinungen der Autoren lassen vermuten, daß es sich teilweise um Zufallsergebnisse dieser Patientenkollektive handelt.

Zusammenfassend kann man aus dem Studium der Literatur über Bronchialkarzinome und den vorliegenden Ergebnissen schließen, daß die genaue und möglichst fehlerlose Diagnose nichtkleinzelliges - vs. kleinzelliges Bronchialkarzinom für die Prognose und Behandlung der Patienten von größter Bedeutung ist. Dennoch ist eine genaue histologische Typisierung des

nichtkleinzelligen Primärtumors unerlässlich, um z.B. beim Auftreten einer Neuerkrankung, eines Rezidives oder einer Metastase Rückschlüsse auf den Primärtumor ziehen zu können und die jeweils geeignete Therapie für den Patienten einzuleiten. Aus ätiologischen Gründen ist die histologische Typisierung des Primärtumors sehr wichtig und kann Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung nehmen. Außerdem ist die genaue Stadienzuordnung des Primärtumors nach TNM durch den Pathologen (pTNM) und die damit verbundene stadiengerechte Therapie des Patienten nur bei vorher untersuchter Histologie des Primärtumors genau möglich.

Wie im Punkt 2.3 „Klassifikation von Lungentumoren“ schon erwähnt, existiert seit 1999, eine von der WHO herausgegebene, überarbeitete Form der histologischen Einteilung von Lungentumoren (s. Tab. 1). Durch die wesentlich genauere und differenziertere „Typisierung“ des Bronchialkarzinoms durch die neue WHO-Klassifikation muß die Frage der Bedeutung des histologischen Typs, besonders der neuroendokrinen- und großzelligen Tumoren, in Bezug auf die Prognose allerdings neu beantwortet werden. Man muß spätere Studien abwarten, um diese Frage genau beantworten zu können. Mit der neuen WHO-Klassifikation sind vielleicht neue Möglichkeiten in der individuellen Behandlung und prognostischen Aussage des Bronchialkarzinoms gegeben.

Einen weiteren zu erörternden Punkt stellt das Verhalten der Patienten mit der Diagnose pulmonaler Metastase(n) extrapulmonaler Primärtumoren im vorliegenden Kollektiv dar. In Abbildung 11 wird deutlich, wie ähnlich sich diese Gruppe (Gruppe D) prognostisch im Vergleich zu den Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom verhält. Man erkennt außerdem eine deutlich bessere Prognose ($p < 0,05$) dieser Gruppe D im Vergleich zur Gruppe der kleinzelligen Bronchialkarzinome (Gruppe B), obwohl man von einem weit fortgeschrittenem metastasierten Tumor ausgeht. Dies macht zusätzlich deutlich, wie „aggressiv“ sich das primäre Bronchialkarzinom im Vergleich zu anderen malignen Organtumoren verhält. Dennoch ist die vorliegende Gruppe der pulmonalen Metastasen extrapulmonaler Primärtumoren eine zu kleine Gruppe, die nur ein Zufallsergebnis widerspiegelt und zu wenig differenzierte Informationen über das Ausmaß der Erkrankung berücksichtigt. Es werden weder die Anzahl der Metastasen noch die Lokalisation in der Lunge berücksichtigt, was für die Resektion eine entscheidende Rolle spielt. [Fürst und Passlick 2000, Branscheid 1993] Diese Stichprobe erweist sich im Vergleich zur Literatur wenig aussagekräftig, da die medianen Überlebenszeiten der verschiedenen in die Lunge

metastasierten Primärtumoren im Vergleich zur Literatur sehr unterschiedlich ausfallen (siehe Tab. 22). [Fürst und Passlick 2000]

5.5 Bedeutung einzelner Therapieverfahren bei nichtkleinzelligen – und kleinzelligen Bronchialkarzinomen – Operation, Chemo- und Strahlentherapie

Die Therapie des Bronchialkarzinoms steht auf drei Säulen, der operativen Resektion des Tumors, der systemischen Chemotherapie und der Strahlentherapie. Alle drei Verfahren können einzeln oder miteinander kombiniert eingesetzt werden. Da die Therapieschemata der unterschiedlichen Bronchialkarzinome in den einzelnen Stadien der Erkrankung sehr verschieden sein können, ist eine genaue Diagnostik („staging“ und „typing“) erforderlich, um die bestmögliche Therapie für den Patienten einzuleiten. Als erstes werden die verschiedenen Therapiemöglichkeiten für die nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome aufgeführt. Danach werden die Therapiemöglichkeiten des kleinzelligen Bronchialkarzinoms beschrieben.

Die nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) werden stadienabhängig therapiert. Da bei den NSCLC die operative Resektion des Tumors als kurativer Heilungsansatz die wichtigste Therapieform darstellt, sind die frühen Stadien (UICC-Stadium IA-IIB und ausgewählte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Stadium IIIA) [Korst und Ginsberg 2001] unbedingt zu operieren. Patienten, die in diesen frühen Stadien diagnostiziert wurden, wurden im Krankenhaus Großhansdorf fast alle operiert (99 %). In dieser Patientengruppe muß eine komplette Resektion des Tumors erfolgen. [Branscheid 1997, Bunn et al. 2000, Al-Kattan et al. 1996, Korst und Ginsberg 2001] Es gibt verschiedene Op-Verfahren, einen Lungentumor in diesen frühen Stadien komplett zu reseziieren. Die zwei wichtigsten und am häufigsten angewendeten Verfahren sind je nach Stadium und individueller Anatomie des Patienten die Lappenresektion (Lobektomie) und die Pneumonektomie. Die Pneumonektomie stellt die invasivere Operation dar, in der die gesamte betroffene Lungenhälfte des Patienten reseziert wird. Bei der Lappenresektion (parenchymsparende Resektion) wird nur ein einzelner betroffener Lungenlappen entfernt. Die höhere Invasivität der Pneumonektomie gegenüber Lobektomie wird auch durch die größere Mortalität des Verfahrens deutlich: 5,8 % vs. 2,8 % [Al-Kattan et al. 1999], 12 % vs. 7 % [Ferguson und Karrison 2000] und im Krankenhaus Großhansdorf 2,9 % vs. 1,1 %. [Branscheid 2002] Falls eine komplette Resektion des Tumors durch beide Verfahren möglich ist, ist die Lobektomie mit mediastinaler Lymphknotendissektion, nicht nur aufgrund der geringeren Mortalität gegenüber der

Pneumonektomie, das Op-Verfahren der Wahl. [Korst und Ginsberg 2001, Ferguson und Karrison 2000] In der vorliegenden Arbeit ist ein Vorteil im Überleben der parenchymsparend resezierten Patienten im Stadium IIIA erkennbar ($p > 0,05$ nach log rank) (s. Ergebnisteil Abb. 21-23). In einer Studie, die Ferguson und Karrison im Jahre 2000 veröffentlichten, ergab sich sowohl stadienunabhängig ($p < 0,001$) als auch stadienabhängig ein Vorteil der Lobektomie, der aber nur in Stadium II (IIA und IIB zusammengefaßt) einen deutlichen Unterschied ($p < 0,05$) erreichte. [Ferguson und Karrison 2000] Auch Yano und Kollegen und Al-Kattan und Kollegen veröffentlichten in den Jahren 1994 bzw. 1996 Arbeiten, in denen die Lobektomie einen signifikanten Vorteil im Überleben der Patienten ergab. [Yano et al. 1994, Al-Kattan et al. 1996] In der vorliegenden Studie mit ausschließlich im Krankenhaus Großhansdorf operierten Patienten ergibt sich ein stadienunabhängiger Vorteil (alle UICC-Stadien zusammengefaßt) mit einem deutlichen Unterschied ($p < 0,05$ nach log rank) im Überleben der Patienten, bei denen eine Lobektomie durchgeführt wurde. Innerhalb der Stadien konnte der Vorteil der Lappenresektion nur im Stadium IIIA und speziell im TNM-Stadium T3 N2 M0 einen deutlichen Unterschied ($p < 0,05$ nach log rank) erreichen. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse dieser und anderer genannter Studien muß von einem Vorteil der parenchymsparenden Lappenresektion gegenüber der Pneumonektomie gesprochen werden, der jedoch in Zukunft in größer angelegten prospektiven Studien besser erörtert und erfaßt werden muß. Es ist primär eine vollständige Resektion des Tumors mit einem entsprechendem Op-Verfahren anzustreben. Erst sekundär sollte über die Wahl zwischen Lappenresektion und Pneumonektomie entschieden werden.

Patienten in den Stadien IIIB und IV können nicht mit kurativem Ansatz einer Tumorsektion zugeführt werden. Es können allenfalls tumorverkleinernde, palliative Maßnahmen durchgeführt werden. [van Rens et al. 2000]

Der Stellenwert der Chemotherapie bei der Behandlung der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome wird in den letzten Jahren zunehmend diskutiert und ist heute Bestandteil vieler Therapieprotokolle. Die Auswertung dieser Studie konnten in keinem Stadium der Erkrankung einen Vorteil der Chemotherapie belegen, doch gibt dieses Ergebnis sicherlich nicht den wirklichen Wert einer Chemotherapie bei der Behandlung von Bronchialkarzinomen wieder, da die Patienten der vorliegenden Arbeit nur in einem sehr geringen Umfang chemotherapiert wurden (12 %). Dieses retrospektiv betrachtete Patientenkollektiv stellt in diesem Zusammenhang eine „negative“ Gruppe dar, die aus verschiedensten Gründen eine Chemotherapie erhielt (Tumorstadium IIIB oder IV,

Tumorprogress, Rezidiv, Inoperabilität etc.). Um die Bedeutung der Chemotherapie bei der Behandlung des Bronchialkarzinoms zu beurteilen, muß man prospektive Studien analysieren.

Einige Autoren beschreiben die adjuvante Form der Chemotherapie als nicht sinnvoll, da sie nie wirklich ein signifikant besseres Ergebnis im Überleben erzielen konnte. [Pearson 1999] Erst in den letzten Jahren wurde die Chemotherapie, durch zum Teil neue Medikamente und neoadjuvante Ansätze wieder verstärkt Bestandteil klinischer Studien. Bunn und Kollegen veröffentlichten im Jahre 2000 eine Arbeit, in der sie beschreiben, daß die Heilungsrate bei resektablen Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen um 5 % erhöht wurde mit der Anwendung einer adjuvanten Cisplatin-basierenden Chemotherapie. [Bunn et. al. 2000] In neoadjuvanten Ansätzen erreichte man sogar bei Patienten im Stadium IIIA eine Erhöhung der Heilungsrate um 15 %. [Bunn et al. 2000, Strauss 1999] Die Anwendung einer Cisplatin-basierenden Chemotherapie in Kombinationen mit zum Teil neuen Medikamenten, wie zum Beispiel Paclitaxel und Vinorelbine, stellt auch bei nicht-resektablen Tumoren, kombiniert mit der Strahlentherapie, eine geeignete Form der Therapie mit guten Überlebensergebnissen und Lebensqualitätsverbesserungen für die Patienten dar. [Johnson 2000] In den frühen Tumorstadien IB, IIA und IIB beschreiben Depierre und Kollegen einen signifikanten Vorteil im Überleben der Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten und anschließend sich einer chirurgischen Resektion unterzogen, im Vergleich zur alleinigen Tumorsektion. [Depierre et al. 2002] Es wird auch beschrieben, daß neue Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Paclitaxel, Vinorelbine und Gemcitabine, auch bei schon fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen das Überleben verlängern und in Zukunft häufiger Bestandteil klinischer Studien sein werden. [Bunn et al. 2000] Drei Phase-III-Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen belegen einen signifikanten Vorteil der Prognose einer induktiven Chemotherapie bei Patienten mit ipsilateralen mediastinalen Lymphknotenmetastasen N2. [Rosell et al. 1994, Roth et al. 1994, Pass et al. 1992] Diese Ergebnisse der relativ klein angelegten Studien (13-30 Patienten) bedürfen aber noch Bestätigung in größer angelegten multicenter Phase III Studien.

Insgesamt hat die adjuvante Chemotherapie in den frühen resektablen Stadien des Bronchialkarzinoms (Stadium IA-IIIa) keine prognostischen Vorteile gezeigt. [Pearson 1999, Korst und Ginsberg 2001] Die Chemotherapie in induktiver Form verspricht in Zukunft, mit zum Teil neuen Medikamenten und Wirkstoffen, eine gute Ergänzung zur chirurgischen Tumorsektion zu werden.

Die Strahlentherapie als adjuvante therapeutische Maßnahme zur Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms hat ihre Berechtigung bei N2 Patienten (ab Stadium IIIA) zur Reduzierung des Auftretens eines Lokalrezidivs des Tumors. [Korst und Ginsberg 2001, Pearson 1999] In den frühen Stadien (I und II) haben verschiedene Phase-III-Studien gezeigt, daß sich für die Patienten daraus keine prognostischen Vorteile ergeben. [Korst und Ginsberg 2001, Pearson 1999] In den Ergebnissen der vorliegenden Studie erkennt man, daß eine adjuvante, strahlentherapeutische Maßnahme bei Patienten im Stadium IIIA einen deutlichen Vorteil ($p < 0,05$ nach log rank) im Überleben bringt. Im Stadium IIIB konnte dieser deutliche Vorteil nur knapp nicht erreicht werden ($p = 0,0625$ nach log rank). In den anderen Stadien war die Patientenzahl zu klein, um eine verwertbare Aussage treffen zu können. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen nicht mit denen in der Literatur beschriebenen Aussagen überein. Es gab jedoch Phase-II-Studien, die sowohl die adjuvante als auch die neoadjuvante Strahlentherapie als überlebensverlängernden Faktor eingeschätzt haben. [Korst und Ginsberg 2001] Diese Ergebnisse konnten aber in verschiedenen Phase-III-Studien nicht bestätigt werden. [PORT 1998] Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der Großhansdorfer Studie sind wahrscheinlich in der retrospektiven Bearbeitung, der Gruppenstärke, der Selektion der Patienten und der nicht nach Studienprotokoll verlaufenden Therapieschemata zu sehen. Dennoch ist es ein Ergebnis, das die adjuvante Strahlentherapie, die routinemäßig bei Patienten mit fortgeschrittenen Bronchialkarzinom durchgeführt wird, rechtfertigt.

Die Therapiemöglichkeiten beim kleinzelligen Bronchialkarzinoms beschränken sich oft nur auf Chemo- und Strahlentherapie, weil die meisten diagnostizierten Patienten sich schon in einem weit fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung befinden und damit eine Tumorsektion für diese Patienten nicht mehr möglich ist. [Johnson 1999] In dieser Studie gab es trotzdem 20 Patienten mit der endgültigen Diagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms, die operativ therapiert wurden, da das Karzinom entweder präoperativ als nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom eingestuft wurde oder ein wenig fortgeschrittenes Tumorstadium diagnostiziert wurde, welches eine Operation möglich macht, und nach neuesten Erkenntnissen im Stadium I und II (limited disease) und peripher gelegenen Tumor eine lebensverlängernde Maßnahme darstellt. [Sunder-Plassmann 1998, Schalhorn 2000]

Ohne Therapie würde ein Großteil der Patienten innerhalb des ersten Jahres versterben. [Wolf 1998] Diese Zahlen zeigen, wie aggressiv sich dieser histologische Typ des Bronchialkarzinoms verhält. Die im Moment beste Therapie beim kleinzelligen

Bronchialkarzinom stellt eine auf Cisplatin-basierende Kombinationschemotherapie dar, für die in verschiedenen Studien eine signifikante Lebensverlängerung für die Patienten nachgewiesen wurde. [Murray und Osoba 1991, Souhami et al. 1994, Latz et al. 1998] Auch in der vorliegenden Studie erhielten 94 % der Patienten mit der Diagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms eine Chemotherapie. Weitere Schlußfolgerungen können zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms aus der vorliegenden Arbeit nicht gezogen werden, da es sich um retrospektiv ausgewertete Daten handelt. Die Strahlentherapie stellt für das Stadium „limited disease“ eine allgemein akzeptierte Therapieform dar, die man in Kombination mit der Chemotherapie anwendet. [Johnson 1999]

5.6 Patienten mit untypischem klinischen Verlauf

In der vorliegenden Arbeit wird deutlich, daß vor allem das Tumorstadium und die Differenzierung zwischen kleinzelligen- und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom für die Prognose und Therapiemöglichkeiten der Patienten von entscheidender Bedeutung ist. Diese Aussage wird von den vorliegenden Ergebnissen, aber auch von vielen anderen Studien untermauert [Mountain 1986, 1997, van Rens et al. 2000]. Es gibt jedoch eine Gruppe von Patienten, die in den Ergebnissen und Überlebenskurven durch die große Fallzahl und die statistische Auswertung verdeckt wird. Diese Gruppe weicht von den „normalen“ Überlebenswahrscheinlichkeiten ab. Es handelt sich dabei zum einen um Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, die trotz kleinem Tumorstadium (IA-IIB) höchstens 12 Monate, jedoch länger als einen Monat nach Tumorresektion überlebten (Gruppe 1), oder trotz fortgeschrittenem Tumorstadium (IIIB-IV) länger als 24 Monate lebten (Gruppe 2). Eine weitere Gruppe bilden Patienten mit der Diagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Tumorstadium extensive disease, die länger als 12 Monate überlebten (Gruppe 3). Diese Gruppen zeigen, daß noch andere Kriterien, wie zum Beispiel die individuelle Biologie und molekulare Faktoren der Karzinome existieren müssen, die für die Prognose eines Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom wichtig sind. [Johnson 1995]

Betrachtet man diese drei Gruppen (s. Ergebnisteil S.70), muß man feststellen, daß das Alter der Patienten bei Diagnosestellung des Tumors für die Prognose von wesentlicher Bedeutung zu sein scheint. Auch andere Autoren sehen ein Zusammenhang von Alter des Patienten und Prognose. [van Rens et al. 2000, Deslauriers und Gregoire 2000] Eine weitere Auffälligkeit bildet die prozentuale Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms in der Gruppe 1.

Wahrscheinlich können in Zukunft die Patienten nicht nur auf der Basis von histologischem Typ und Tumorstadium des Primärtumors therapiert werden, sondern es sind zusätzlich individuelle, biologische Faktoren zu beachten. Dazu müssen große prospektive Studien abgewartet werden, inwieweit die individuelle Biologie der Bronchialkarzinome meßbar ist und ihr eine prognostische und therapeutische Bedeutung für die Patienten zugeordnet werden kann.

6 Zusammenfassung

In die vorliegende retrospektive Untersuchung wurden 622 Patienten eingeschlossen, bei denen ein primärer Lungentumor ($n = 569$) (kleinzelliges Bronchialkarzinom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom oder ein anderer primärer Lungentumor) oder eine pulmonale Metastase eines extrapulmonalen Primärtumors ($n = 53$) diagnostiziert wurde. Alle Patienten wurden im Krankenhaus Großhansdorf im Zeitraum zwischen 1988 – 2000 behandelt. Es wurden Fragebögen an die Hausärzte der Patienten verschickt, um zusätzliche Informationen über den Verlauf der Erkrankung zu erhalten, die nicht in den Krankenhausakten der Patienten enthalten waren. Die gewonnenen Informationen über Alter und Geschlecht der Patienten sowie Stadium, histologischen Typ, Therapie, Rezidivbildung und Überlebenszeit wurden statistisch mit Hilfe von Kaplan-Meier Überlebenskurven ausgewertet, die prognostische Unterschiede (p -Wert nach log rank) in verschiedenen Abhängigkeiten zeigen.

Bei der Auswertung dieser Ergebnisse konnte festgestellt werden, daß das Tumorstadium (UICC I-IV) und die Differenzierung zwischen nichtkleinzelligen- und kleinzelligen Bronchialkarzinomen von entscheidender prognostischer Bedeutung für den Patienten sind.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein deutlicher Unterschied ($p < 0,05$ nach log rank) im Überleben zwischen den übergeordneten Tumorstadien I, II, III und IV gezeigt werden. Eine Sonderstellung nimmt im vorliegenden Kollektiv sowie in zahlreichen anderen in der Literatur veröffentlichten Kollektiven das Stadium IIA ($pT1 N1 M0$) ein. Dieses Stadium fällt durch eine relativ kleine Gruppenstärke auf. Es zeigt weder zu den Stadien IA und IB noch zu Stadium IIB einen deutlichen Unterschied ($p > 0,05$ nach log rank) im Überleben.

Die verschiedenen histologischen Typen der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome ergaben stadienunabhängig keine deutlichen Unterschiede ($p > 0,05$ nach log rank) im Überleben. Es ist jedoch ein Vorteil im 5-Jahresüberleben von Patienten mit einem Adenokarzinom im Stadium IA und IB gegenüber denen mit einem Plattenepithelkarzinom erkennbar, der sich in den weiter fortgeschrittenen Stadien IIA-IV zu Gunsten des Plattenepithelkarzinoms umkehrt. Außerdem ist die genaue histologische Typisierung des Primärtumors durch den Pathologen von wesentlicher Bedeutung bei der Stadienzuordnung nach TNM, aus ätiologischen Gründen sowie bei der Beurteilung von Rezidiven, Metastasen oder Neuerkrankungen und der damit verbundenen Therapie des Patienten. Durch die neue histologische WHO-Klassifikation für Lungentumoren aus dem Jahre 1999 ergibt sich

möglicherweise ein neuer prognostischer Stellenwert der genaueren histologischen Typisierung des Tumors.

Die Therapie der Bronchialkarzinome muß stadien- und histologieabhängig betrachtet werden. Die mögliche Tumorresektion stellt bei den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen die wichtigste Therapieform dar. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, sowie anderer veröffentlichter Studien konnten sowohl stadienunabhängig als auch stadienabhängig (Stadium IIIA) einen prognostischen Vorteil der parenchymsparenden Lappenresektion (Lobektomie) im Vergleich zur Pneumonektomie zeigen.

Die Patienten mit der Diagnose eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms, die eine Strahlentherapie erhielten, zeigten ab dem Stadium IIIA einen deutlichen Vorteil ($p < 0,05$ nach log rank) im Überleben gegenüber denen, die keine Strahlentherapie erhielten.

Die Chemotherapie zeigte im vorliegenden Patientenkollektiv der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome keine Vorteile im Überleben. Dieses retrospektiv betrachtete Patientenkollektiv stellt in diesem Zusammenhang jedoch eine „negative“ Gruppe dar, die aus verschiedensten Gründen eine Chemotherapie erhielt (Tumorstadium IIIB oder IV, Tumorprogress, Rezidiv, Inoperabilität etc.), ohne zusammenhängende Studienprotokolle zu beachten. Dieses Ergebnis spiegelt daher nicht den wirklichen Wert einer Chemotherapie oder auch Strahlentherapie wider.

7 Literaturverzeichnis

1. Adebonojo S, Bowser A, Moritz D, Corcoran P (1999) Impact of Revised Stage Classification of Lung Cancer on Survival, A Military Experience. *Chest* 115: 1507-1513
2. Al-Kattan K, Sepsas E, Townsend ER, Fountain SW (1996) Factors affecting long term survival following resection for lung cancer. *Thorax* 51:1266-1269
3. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (1999) Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 2. aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken
4. Branscheid D (1993) Bedeutung der Laserchirurgie für die operative Therapie von Lungenmetastasen. Habilitationsschrift, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
5. Branscheid D (1997) Operative Therapiestrategie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. *Schweiz Rundschau Med Prax* 86 (42):1635-1639
6. Branscheid D (2002) persönliche Mitteilung, Operationsstatistik des Krankenhaus Großhansdorf
7. British Medical Research Council (1966) Comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small celled or oat celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 2:979-986
8. Buccheri G, Ferrigno D (2000) Prognostic Value of Stage Grouping and TNM Descriptors in Lung Cancer. *Chest* 117:1247-1255
9. Bülzebruck H, Danzer B, Hilke-meier G, Odemer M, Reinhard S, Schrenk M, Zahlten-Hinguranage A, Drings P (1998) Metastasierung und Prognose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Onkologe* 4:1039-1047
10. Bunn PA, Mault J, Kelly K (2000) Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Non-small cell lung cancer. A Time for Reassessment ? *Chest* 117:119S-122S
11. Denoix PF (1946) Enquete permanent dans les centres anticancereux. *Bull Inst Nat Hyg* 1:70-75
12. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D (2002) Preoperative Chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1 N0), II, and IIIA Non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20 (1):247-253
13. Deslauriers J, Gregoire J (2000) Surgical Therapy of Early Non Small Lung Cancer. *Chest* 117:104S-109S
14. Drings P, Bülzenberg H, Vogt-Moykopf I (1997) Prognostic impact of the new 5th edition of the TNM classification for lung cancer. *Lung cancer* 18:215

15. Eck H, Haupt R, Grothe G (1969) Die gut- und bösartigen Lungengeschwülste. In: Hdb. Spezielle Pathologie, Anatomie und Histologie. Springer Verlag, Berlin, S. 68-90
16. Ferguson MK, Karrison T (2000) Does Pneumonectomy for lung cancer adversely influence long-term Survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:440-448
17. Fry WA, Phillips JL, Menck HR (1999) Ten Year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States. *Cancer* 86 (9):1867-76
18. Fürst H, Passlick B (2000) Chirurgie von Lungenmetastasen. In: Schalhorn A (Hrsg.) Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 5. überarbeitete Auflage 2000, W. Zuckerschwerdt Verlag, München Bern Wien New York
19. Gail MH, Eagan RT, Feld R (1984) Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer: a report from the lung cancer study group. *Cancer* 64:1802-1813
20. Geddes DM, Spiro SG, Tobias JS, Souhami RL, Harper PG (1984) Lung cancer future prospects. *Recent Results in Cancer Research*. Vol. 92 1984. Springer Berlin Heidelberg
21. Häußinger KE, Kohlhäufel M (2000) Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In: Schalhorn A (Hrsg.) Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 5. überarbeitete Auflage 2000, W. Zuckerschwerdt Verlag, München Bern Wien New York
22. Humphrey EW, Smart CR, Winchester DP, Steele GD Jr, Yarbrow JW, Triolo HH (1990) National survey of the pattern of care for carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100:837-843
23. Inoue K, Sato M, Fujimura S, Sakurada A, Takahashi S, Usuda K, Kondo T, Tanita T, Handa M, Saito Y, Sagawa M (1998) Prognostic Assessment of 1310 patients with Non-small cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:407-11
24. Jassem J, Skokowski J, Dziadziusko R, Jassem E, Szymanowska A, Rzymann W, Roszkiewicz A (2000) Results of surgical treatment of Non-small cell lung cancer: Validation of the new postoperative pathologic TNM classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:1141-1146
25. Johnson BE (1995) Biologic and molecular prognostic Factors – Impact on Treatment of patients with Non-small cell lung cancer. *Chest* 107:287S-290S
26. Johnson DH (1999) Management of Small-cell lung cancer. Current state of the art. *Chest* 116:525S-530S

27. Johnson DH (2000) Locally advanced, unresectable Non-small cell lung cancer. New treatment strategies. *Chest* 117:123S-126S
28. Kaplan EL, Meier P (1958) Non parametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Assoc* 53:457-481
29. Korst RJ, Ginsberg RJ (2001) Appropriate surgical treatment of resectable Non-small cell lung cancer. *World J. Surg* 25:184-188
30. Kreyberg L (1962) Histological lung cancer types. A morphological and biological correlation. *Acta Path. et Microbiol Scand. Suppl.* 157
31. Kristjansen PE, Hansen H (1990) Management of small cell lung cancer: a summary of the third International Association for the study of lung cancer workshop on small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 82:263-266
32. Lamerz R, Stieber P (1998) Tumormarker. *Onkologie* 4:1067-1076
33. Latz D, Wannemacher MF, Drings P (1998) Multimodale Therapie des Stadium limited disease – Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie. *Onkologie* 4:1030-1034
34. Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik. (1995) Qualitätskriterien röntgenologischer Untersuchungen. *Dtsch Ärzteblatt* 92:A 2272-2285
35. Leong S S, Rocha Lima CM, Sherman CA, Green MR (1999) The 1997 International Staging system for Non-small cell lung cancer. Have all the issues been addressed? *Chest* 115:242-248
36. Macdonald JB (1975) Fiberoptic bronchoscopy today, a review of 255 cases. *Brit Med J* 3:753-755
37. Mathen F, Atay Z, Topalidis T, Waßermann K (2001) Die flexible Bronchoskopie in der Diagnose des Bronchialkarzinoms. *Atemw.-Lungenkrh.* 27 (4):180-187
38. Merrill RM, Henson DE, Barnes M (1999) Conditional survival among patients with carcinoma of the lung. *Chest* 116 (3):697-703
39. Mountain CF (1986) A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89 (4):225S-233S
40. Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP (1987) Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol* 2:147-156
41. Mountain CF (1996) Lung cancer staging: 1997 revisions 2nd Internatinonal Congress on Lung Cancer, Crete, 9-13 November

42. Mountain CF (1997) Revision in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111 (6):1710-17
43. Mountain CF (1998) Reflections on the Revision in the International System for staging lung cancer. (Answer to Rami-Porta R). *Chest* 113 (6):1729
44. Müller-Höcker J (2000) Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In: Schalhorn A (Hrsg.) Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 5. überarbeitete Auflage 2000, W. Zuckerschwerdt Verlag, München Bern Wien New York
45. Murray N, Shah A Osoba D (1991) Intensive weekly chemotherapy for the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 9:1632-1638
46. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H, Nakayama H (1997) Implications of staging in lung cancer. *Chest* 112:242S-248S
47. Ouellette D, Desbiens G, Emond C, Beauchamp G (1998) Lung cancer in women compared with men: stage, treatment, and survival. *Ann Thorac Surg* 66:1140-1144
48. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM (1992) Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 53:992-998
49. Pearson FG (1999) Non-small lung cancer. Role of surgery for stages I-III. *Chest* 116:500S-503S
50. PORT Meta-analysis Trialists Group (1998) Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 352:257
51. Präuer HW, Fürst H, Thetter O (2000) Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In: Schalhorn A (Hrsg.) Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 5. überarbeitete Auflage 2000, W. Zuckerschwerdt Verlag, München Bern Wien New York
52. Rami-Porta R (1998) Reflection on the revision in the international system for staging lung cancer. *Chest* 113 (6):1728-29
53. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGarvan MH, Spjut HJ, Yesner R (1985) Lung cancer heterogeneity: a blindet and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 16(6):569-579
54. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C (1994) A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with Non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 330:153-158

55. Roth JA, Fossella F, Komaki R (1994) A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA Non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86:673-680
56. Schalhorn A (2000) Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 5. überarbeitete Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York
57. Shepherd FA, Ginsberg R, Patterson GA et al. (1991) Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. *J Cardiovasc Surg* 101:385-393
58. Sobin LH, Wittekind C, UICC (International Union Against Cancer) (1997) TNM classification of malignant tumors. 5th edition. John Wiley & Sons, New York
59. Souhami RL, Rudd R, Ruiz de Elvira MC (1994) Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small-cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 12:1806-1813
60. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al (1989) Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung cancer* 5:119-126
61. Statistisches Bundesamt (1999) Todesursachenstatistik 1968-1997. Zweigstelle Bonn
62. Strauss GM (1999) Role of Chemotherapy in stages I to III Non-small cell lung cancer. *Chest* 116:509S-516S
63. Sunder-Plassmann L (1998) Stellenwert der Operation bei kleinzelligem Bronchialkarzinom. *Onkologie* 4:1035-1038
64. Thomas M, Gatzemeier U, Georg R, Matthiessen W, Morr H, Schonfeld N, Ukena D, Stamatis G (2000) Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 54 (8):361-371
65. van Rens M, Brutel de la Riviere A, Elbers HRJ, van den Bosch JMM (2000) Prognostic assessment of 2361 patients who underwent pulmonary resection for Non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 117 (2):374-379
66. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, Bross I, Takita H, Houten L, Gutierrez AC, Rzepka T (1977) The changing histopathology of lung cancer. A review of 1682 cases. *Cancer* 39:1647-1655
67. von Bültingslöwen F, Emslander HP, Gallenberger S, Hasholzner U, Häußinger KE et al. (2000) Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In: Schalhorn A (Hrsg.) Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 5. überarbeitete Auflage 2000, W. Zuckerschwerdt Verlag, München Bern Wien New York

68. Weißbuch Lunge (2000): Defizite, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze; die Lunge und ihre Erkrankungen: zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Hrsg.: Konietzko N, Fabel H. Thieme, Stuttgart New York, S.32-35
69. Wolf M (1998) Kleinzellige Bronchialkarzinome – Klinische Präsentation, Diagnostik und prognostische Faktoren. *Onkologie* 4:1005-1018
70. World Health Organization, WHO (1999) Histological typing of lung and pleural tumors. International histological classification of tumours. 3. Auflage Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
71. Yano T, Yokohama H, Inoue T, Asoh H, Tayama K, Ichinose Y (1994) Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in Non-small carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1398-1402
72. Zavala DC (1975) Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: Techniques and results of biopsy in 600 patients. *Chest* 68 (1):12-19

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung während der gesamten Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Axel Niendorf sehr herzlich. Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. habil. D. Branscheid bedanken, der die Patienten, die in die vorliegende Arbeit eingeschlossen wurden, operierte.

Ferner gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Dr. U. Gatzemeier für die ständige freundliche und fördernde Unterstützung während dieser Arbeit. Nicht vergessen möchte ich, mich bei Herrn Prof. Berger und Herrn Brose aus dem Biomathematischen Institut des UK-Eppendorf für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten zu bedanken.

Ein ganz besonderer wenn auch in anderer Form gerichteter Dank gilt meinen Eltern und meiner Freundin für die ständige und ausdauernde Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Dissertationsarbeit.

Lebenslauf

Name: Rhode, Tilman

Adresse: Heußweg 102
20255 Hamburg,
Deutschland

Geburtsdatum: 10.04.1975

Geburtsort: Frankfurt/Oder, Deutschland

Eltern: Dr. Sabine Rhode, geb. Falke
Dr. Werner Rhode

Schulbildung: Sep.1981- Dez. 1988 Grundschule Frankfurt/Oder
Jan.1989- Juni 1995 Hermann-Ehlers Gymnasium Berlin-Steglitz
Aug.1992- Jan.1993 Auslandsaufenthalt mit Besuch der
Council-Rock Highschool, Newtown, PA – USA
Juni 1995 Abitur

Zivildienst: Sep. '95-Okt. '96 Zivildienst in „Klinik an der Teutoburger Straße“,
Rehabilitationsklinik, München

Studium: seit April 1997 Studium der Humanmedizin an der
Universität Hamburg
März 1999 Physikum
März 2000 Erstes Staatsexamen
Sept. 2002 Zweites Staatsexamen

Bisherige medizinische Tätigkeiten:

Jun.1999 – April 2002 Studentische Aushilfskraft im
Michaeliskrankenhaus, Hamburg-Eimsbüttel
Febr. - März 1998 Pflegepraktikum im Neuköllner Krankenhaus -
Chirurgie, Berlin
Sept. 1999 Famulatur in der Hämatologie/Onkologie des
Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona
Aug.- Sept. 2000 Famulatur in der Gemeinschaftspraxis für
Pathologie, Lornsenstraße, Hamburg
Feb. - März 2001 Famulatur in der Chirurgie im Klinikum
Nord/Heidberg, Hamburg
Juli – Sept. 2001 Famulatur in der Orthopädie (orthopedic surgery),
Mount Sinai Hospital, University Health
Network, Toronto, Kanada

Hamburg, im Januar 2003

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Tilman Rhode

Anhang

Standardisierter Fragebogen, s. nächste Seite.

KLINISCHER VERLAUF BEI PATIENTEN MIT LUNGENTUMOREN

Pat. Name:

geb. am:

Diagnose:

OP-Datum:

Bitte die umrandeten Felder ausfüllen.

lebt ohne Rezidiv	Rezidiv	verstorben
<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	festgestellt am <input type="text"/> Lokalrezidiv <input type="checkbox"/> Fernmetastasen <input type="checkbox"/>	Todesjahr/-monat <input type="text"/>

weitere therapeutische Maßnahmen außerhalb KH Großhansdorf	Todesursache
Chemotherapie <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	<input type="text"/>
Bestrahlung <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	
Chirurgie <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	

Praxisstempel